



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**

**“CREACIÓN DE UNA COHORTE INSTITUCIONAL DE SEGUIMIENTO DE  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE  
EXPULSIÓN PRESERVADA (ICFEP) Y SÍNDROME METABÓLICO”**

**TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER  
EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD EN:**

**CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**DRA. DANIELA SALINAS MORALES**

**TUTORES:**

**DR. MARTÍN ROSAS PERALTA  
DRA. ALICIA CONTRERAS RODRÍGUEZ  
DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**



**CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2017**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**

**U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CMN SIGLO XXI**

**Título:**

Creación de una cohorte institucional de seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP) y síndrome metabólico.

**Alumno:**

**Dra. Daniela Salinas Morales.**

Médico residente de Cardiología del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc, Col. Roma Norte No. 721 Interior 202 C.P. 06700. Teléfono: 0458711492826. Correo electrónico: danysalinas10@gmail.com.

**Tutores de tesis:**

**Dr. Martín Rosas Peralta**

M. en C. Encargado de la División de investigación en salud. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc, Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 Ext. 22076. Correo electrónico: mrosas\_peralta@hotmail.com.

**Dra. Alicia Contreras Rodríguez**

Cardióloga Ecocardiografista. Jefe del Servicio de Gabinetes. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc, Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 Ext. 22076. Correo electrónico: ali\_conrod@hotmail.com.

**Dr. Horacio Márquez González.**

M en C. Cardiólogo Pediatra. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Domicilio: Av. Cuauhtémoc, Col. Doctores 330 C.P. 06720. Teléfono: 56276900 Ext. 22076. Correo electrónico: [horaciomarquez84@hotmail.com](mailto:horaciomarquez84@hotmail.com).

## **HOJA DE FIRMAS**

### **TITULO DE TESIS:**

**“Creación de una cohorte institucional de seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP) y síndrome metabólico”**

---

**DR. EFRAÍN ARIZMENDI URIBE**  
Director General  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. GUILLERMO SATURNO CHIU**  
Director Médico  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DR. EDUARDO ALMEIDA GUTIERREZ**  
Director de Educación e Investigación en Salud  
UMAE Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

**DRA. KARINA LUPERCIO MORA**  
Encargada de la División de Educación en Salud  
**UMAE Hospital de Cardiología**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**DR. MARTÍN ROSAS PERALTA**  
Tutor de tesis  
**UMAE Hospital de Cardiología**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**DRA. ALICIA CONTRERAS RODRÍGUEZ**  
Tutor de tesis  
**UMAE Hospital de Cardiología**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

---

**DR. HORACIO MÁRQUEZ GONZÁLEZ**  
Tutor de tesis  
**UMAE Hospital de Cardiología**  
**Centro Médico Nacional Siglo XXI**

### Dictamen de Modificación Autorizada

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3604** con número de registro **17 CI 09 015 108** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **26/07/2017**

**DR. MARTÍN ROSAS PERALTA**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que la modificación al protocolo de investigación en salud con título: **Creacion de una Cohorte institucional de seguimiento de pacientes portadores de Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Expulsión Preservada y Síndrome Metabolico** y con número de registro institucional: **R-2015-3604-6** y que consiste en:

Cambio de alumno: Daniela Salinas Morales

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **MODIFICACION AUTORIZADA.**

ATENTAMENTE



**DR.(A). EFRAIN ARIZMENDI URIBE**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA EN INVESTIGACIÓN EN SALUD No.3604

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar a mi familia, mi apoyo incondicional y verdadero. A mis padres Roberto Salinas Jiménez y María Isabel Morales Martínez que siempre fueron y serán mi ejemplo a seguir, mi motivación y el simplemente llegar hasta este momento es gracias a ellos. A mi esposo Alfredo Caballero Navarro por su apoyo y la confianza hacia a mí en todo momento a pesar de las circunstancias, gracias a el por ser mi sostén, mi brazo derecho y mi amor. A mis hermanos Roberto Salinas Morales y Jorge Saúl Salinas Morales por estar siempre conmigo a pesar de todo y ser su hermanita y su orgullo siempre. A mi cuñada y a mis hermosas sobrinas que siempre me sacan una sonrisa en las guardias más pesadas con el simple hecho de recordarlas.

A Dios por permitirme tener esta vocación y guiarme en cada momento para ser su instrumento en cada paciente, por darme la fortaleza espiritual que todo humano necesita para hacer lo correcto día con día.

A mis tutores Dr. Martín Rosas por motivarme en la realización de este protocolo y en el desarrollo del mismo. A la Dra. Alicia Contreras que gracias a ella se pudo realizar este estudio con este número de pacientes por su apoyo y accesibilidad en todo momento. Al Dr. Horacio Márquez por la aportación en el análisis estadístico.

Un agradecimiento especial al Dr. Héctor Alfonso Álvarez por su apoyo incondicional en el análisis estadístico y en la enseñanza del mismo. Al Dr. Moreno por su paciencia y aportación en la enseñanza del análisis estadístico de este estudio.

Gracias a mis compañeros de residencia a todos y cada uno de ellos por este viaje juntos y cada experiencia vivida que siempre quedara en nuestros recuerdos y en nuestro corazón.

Y por último y no menos importante, pero para cerrar con broche de oro a mi jefe de enseñanza el Dr. Eduardo Almeida que lamentablemente solo estuvo con nosotros un año, pero le agradezco su motivación hacia nosotros de ser mejores cada día, el apoyo incondicional y a la vez gracias por dirigirnos y enseñarnos tanto aspectos médicos como de la vida, muchas gracias.



<b>1.- Datos del alumno</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Salinas
<b>Apellido materno</b>	Morales
<b>Nombre (s)</b>	Daniela.
<b>Teléfono</b>	Teléfono: 871-149-28-26.
<b>Universidad</b>	Universidad Nacional Autónoma de México.
<b>Facultad</b>	Medicina.
<b>Carrera</b>	Especialista en Medicina (Cardiología).
<b>Número de cuenta</b>	513231977
<b>2.- Datos del asesor</b>	
<b>Apellido paterno</b>	Rosas Márquez
<b>Apellido materno</b>	Peralta González
<b>Nombre (s)</b>	Martín Horacio Contreras Rodríguez Alicia
<b>3.- Datos de la tesis</b>	
<b>Título</b>	Creación de una cohorte institucional de seguimiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP) y síndrome metabólico.
<b>Número de páginas</b>	111
<b>Año</b>	2017.
<b>Número de Registro</b>	R-2015-3604-6.

## ÍNDICE

---

1. RESUMEN.....	10
2. MARCO TEÓRICO.....	11
3. JUSTIFICACIÓN.....	81
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	83
5. HIPÓTESIS.....	84
6. OBJETIVOS.....	84
7. MATERIAL Y METODOS.....	85
7. DEFINICIÓN DE VARIABLES DE ESTUDIO .....	89
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	91
9. ASPECTOS ÉTICOS.....	91
10. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	93
11. RESULTADOS.....	94
12. DISCUSIÓN.....	100
13. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	103
14. CONCLUSIONES.....	103
15. BIBLIOGRAFÍA.....	105

## RESUMEN

**Título:** “Creación de una cohorte institucional de seguimiento de pacientes portadores de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP) y síndrome metabólico”. **Antecedentes:** La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es un síndrome clínico complejo y heterogéneo, el cual es un problema creciente y representa casi la mitad de la población con insuficiencia cardíaca crónica, se predice para convertirse en el fenotipo más frecuente de insuficiencia cardíaca durante la próxima década. Los pacientes son con frecuencia mujeres de edad avanzada con comorbilidades no cardíacas. Dentro de los factores de riesgo para esta entidad el que se encuentra con mayor prevalencia dentro de la revisión de la literatura es la hipertensión arterial sistémica que forma parte de la entidad llamada síndrome metabólico. En México la prevalencia de síndrome metabólico se estima mayor del 36% de la población adulta y de los cuales se estima que más de la mitad son portadores de disfunción diastólica. La continua falta de terapias eficaces para mejorar los resultados en ICFEP pone de relieve las lagunas de conocimiento en relación a su fisiopatología, de lo cual se conoce que presenta una alta incidencia de complicaciones metabólicas que comparten el potencial de inducir inflamación sistémica, afectación coronaria microvascular y estrés oxidativo. Las tasas de hospitalización son similares en comparación con los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFER), por lo cual se pretende crear conciencia sobre la fisiopatología, factores de riesgo, diagnóstico y tratamiento de pacientes con ICFEP sobre todo el detectarlos en etapa temprana de la enfermedad y mejorar el pronóstico y evolución. **Objetivo:** Establecer las características basales de esta cohorte desde el punto de vista demográfico, clínico, ecocardiográfico y bioquímico. Como objetivos secundarios se encuentran el describir los principales aspectos clínicos-epidemiológicos de los pacientes estudiados, crear una cohorte de seguimiento para describir la evolución clínica de estos pacientes, correlación del BNP con los hallazgos ecocardiográficos de disfunción diastólica, fracción de expulsión entre otros. **Material y Método:** Estudio de cohorte prospectiva. Pacientes adultos de cualquier género, 45-70 años con hallazgos ecocardiográficos de disfunción diastólica captados en el servicio de gabinetes más síndrome metabólico en el Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI. Siendo seleccionados según los criterios de inclusión con posterior información del propósito del estudio, con previa autorización del consentimiento informado, y posteriormente realización de toma de muestra sanguínea, somatometría, y toma de presión arterial. **Infraestructura:** Instalaciones del IMSS dentro de los cuales el servicio de gabinetes y de laboratorio. Investigador principal (residente del tercer año de cardiología), y colaboradores del proyecto en las áreas involucradas. **Resultados:** Se reclutaron un total de 59 pacientes, 3 fueron excluidos por cardiopatía isquémica, insuficiencia renal crónica y al encontrarse en tratamiento oncológico. En total 56 pacientes dos en ritmo de fibrilación auricular los cuales se excluyeron en la comparación de grupos según patrón de llenado (tipo 1 y 2). En el análisis de grupos se observó  $p < 0.003$  en la variable de tabaquismo con mayor prevalencia del mismo en patrón de llenado tipo 1. En el análisis multivariable a través de regresión logística se correlacionaron variables ecocardiográficas con valor de BNP  $>200$  pg/ml, obteniendo un OR de 40. **Conclusiones:** Cohorte fue predominio femenino edad de 64 años, sin diferencias metabólicas en el análisis de grupos, el volumen auricular izquierdo alterado predice 40 veces un BNP mayor de 200 pg/ml, se necesita más población para el estudio y el seguimiento del mismo.

## MARCO TEÓRICO

### Definición de Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos como disnea, inflamación de los tobillos y fatiga, acompañado de signos como presión venosa yugular aumentada, crepitos pulmonares, edema periférico y congestión esplácnica, lo anterior por causa de anomalía cardíaca estructural o funcional con disminución del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o estrés<sup>2,27</sup>. Algunos pacientes no presentan síntomas y signos de sobrecarga de volumen por lo cual el término insuficiencia cardíaca se prefiere a insuficiencia cardíaca congestiva<sup>27</sup>. Este síndrome clínico se asocia con mala calidad de vida, uso sustancial de recursos sanitarios y mortalidad prematura, en gran parte relacionada con altas tasas de hospitalizaciones<sup>21</sup>. La insuficiencia cardíaca se define de forma fisiopatológica como la incapacidad por el corazón de proporcionar perfusión a los órganos a una tasa suficiente para las demandas metabólicas del cuerpo, o realizar lo anterior a expensas de presiones de llenado elevadas. El diagnóstico aplica para las dos formas de insuficiencia cardíaca<sup>3</sup>.

Sin embargo antes de mostrar las manifestaciones clínicas floridas del síndrome, los pacientes pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción diastólica o sistólica del ventrículo izquierdo) que son precursoras de la insuficiencia cardíaca, y a su vez la identificación de estas anomalías es de vital importancia puesto que se relacionan con peores resultados, por ello la detección de fases tempranas con instauración de tratamiento oportuno podría reducir la mortalidad<sup>2</sup>.

Este síndrome clínico es resultado de varias patologías del pericardio, miocardio, endocardio, válvulas cardíacas, grandes vasos o en ciertas ocasiones de anomalías

metabólicas, sin embargo a pesar de las múltiples causas de este síndrome el cortejo de los signos y síntomas finalizan debido al daño de la función ventricular izquierda sistólica o diastólica y en algunos pacientes ambas alteraciones coexisten. La insuficiencia cardiaca se asocia a un amplio espectro de alteraciones en la función del ventrículo izquierdo, desde el paciente con fracción de expulsión (FE) preservada y tamaño del ventrículo izquierdo normal hasta otro paciente con dilatación del ventrículo izquierdo y marcada reducción de la FE<sup>27</sup>.

### **Clasificación de la Insuficiencia Cardiaca**

Muchos sistemas de clasificación clínica se han utilizado para la insuficiencia cardiaca incluidos los basados en la gravedad de los síntomas como el sistema de clasificación funcional de la New York Heart Association o en la progresión de la enfermedad de la A a la D de la American College of Cardiology (ACC) y las directrices de la American Heart Association (AHA). Las pautas de ACC/AHA incluyen pacientes con riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca (estadio A) y aquellos con cardiopatía estructural pero sin signos y síntomas (estadio B), así como pacientes sintomáticos (Estadio C) y aquellos con insuficiencia cardíaca avanzada (estadio D). La prevalencia de la insuficiencia cardíaca de la etapa B es al menos 2-3 veces mayor que la de la insuficiencia cardíaca sintomática<sup>26</sup>. La clasificación Killip se puede utilizar para describir la gravedad de la enfermedad en un contexto clínico agudo después de un infarto de miocardio. En ocasiones se emplea el término IC avanzada para describir a los pacientes con síntomas graves, descompensación recurrente y disfunción cardiaca grave<sup>2</sup>.

La terminología más importante empleada para describir la IC es histórica y se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)<sup>2</sup>. La FE ha surgido como marcador fenotípico clínicamente útil e indicativo de mecanismos fisiopatológicos únicos y lo más importante como respuesta a tratamiento<sup>21</sup>.

La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI normal (considerada típicamente como  $\geq 50\%$ ) o IC con FE conservada o preservada (IC-FEc) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como  $< 40\%$ ) o ICFER. Los pacientes con FEVI en la banda del 40-49% representan una «zona gris», que ahora definimos como IC con FEVI en rango medio (IC-FEm)<sup>2</sup>.

En la guía americana de insuficiencia cardiaca además de los 3 subtipos según la fracción de expulsión, tienen un cuarto tipo con una FE mayor del 40% a quien refieren como ICFEP mejorada, es en aquellos pacientes que presentaban una FE reducida y presentan posteriormente mejoría de la FE, sin embargo con necesidad de mayores estudios para caracterizar a estos pacientes<sup>27</sup>.

**Tabla 1. Definición de la Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada, en rango medio o reducida<sup>2</sup>.**

<b>Criterios</b>	Presentes	Presentes	Presentes.
<b>1. Signos y síntomas</b>			
<b>2. FEVI</b>	$\geq 50\%$	40-49%	$< 40\%$
<b>3. Péptidos natriuréticos</b>	BPN elevados: Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural (HVI o DAi). 2. DD	BPN elevados <sup>b</sup> . Al menos un criterio adicional: 1. Enfermedad estructural (HVI o DAi). 2. DD	-----

HVI (hipertrofia del ventrículo izquierdo), DAi (dilatación de la aurícula izquierda), BNP (péptido natriurético de tipo B). NT-proBNP (fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral), DD (disfunción diastólica)

<sup>a</sup> Los signos y síntomas pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (específicamente en la ICFEP) y en pacientes tratados con diuréticos.

<sup>b</sup> BNP  $> 35$  pg/ml o NT-proBNP  $> 125$  pg/ml.

En relación a la evolución temporal tienen una diferente clasificación; los pacientes que nunca ha mostrado los síntomas o signos típicos de IC y tiene la FEVI reducida se describen como un paciente con disfunción sistólica del VI asintomática. De los pacientes que han tenido IC por algún tiempo, se dice normalmente que padecen IC crónica. Si el paciente ha estado en tratamiento y con signos o síntomas que no han cambiado en un mes se describe como paciente estable. Si la IC crónica estable se deteriora se describe como descompensado, esto puede ser de forma lenta o repentina, ameritando hospitalización del paciente. La IC de nueva aparición (de novo) puede presentarse aguda, por ejemplo, como consecuencia de un infarto agudo de miocardio (IAM), o subaguda, por ejemplo, en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD), que frecuentemente tienen síntomas durante semanas o meses antes de que se confirme el diagnóstico. Aunque los síntomas y signos de IC desaparezcan, la disfunción cardíaca subyacente puede permanecer y los pacientes seguirían en riesgo de descompensación recurrente. En ocasiones, un paciente puede tener IC debido a un problema que se resuelve por completo (p. ej., miocarditis viral aguda, síndrome de tako-tsubo o taquimiocardiopatía). Otros pacientes, especialmente aquellos con MCD «idiopática», pueden presentar una recuperación sustancial o incluso completa de la función sistólica del VI con las nuevas terapias modificadoras de la enfermedad. IC congestiva es un término que todavía se emplea y puede describir la IC aguda o crónica con signos de sobrecarga de volumen. Todos o la mayoría de estos términos pueden aplicarse de manera precisa al mismo paciente en momentos distintos, dependiendo de la fase de la enfermedad<sup>2,27</sup>.

A partir de este momento nos enfocaremos en la insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP).

### **Antecedentes de la Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Expulsión Preservada (ICFEP)**

El interés clínico en la Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP) que es donde a partir de este momento centraremos nuestra revisión, surgió por la confluencia de dos líneas de investigación (disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en los corazones hipertrofiados y con remodelación del VI después de pequeños infartos del miocardio). Los primeros estudios de disfunción diastólica fueron en los años setenta, puesto que esta entidad contribuye de manera importante a la IC de la miocardiopatía hipertrófica, estenosis aórtica y cardiopatía hipertensiva. Los pacientes obtenidos de subproductos de grandes estudios en relación a insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (ICFER) epidemiológicamente con distinciones como por ejemplo eran paciente con infartos de miocardio limitados y pequeños pero con riesgo de remodelación excéntrica del ventrículo izquierdo<sup>11</sup>.

En el pasado se refería a la ICFEP como un equivalente a IC diastólica en oposición a la IC sistólica que correspondía con la ICFER. Sin embargo la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo no es exclusiva de la ICFEP puesto que también se ha observado en pacientes con ICFER, el término de ICD ha sido abandonado y ha sido reemplazado por ICFEP<sup>29</sup>.

Recientemente, se han propuesto criterios estrictos para el diagnóstico de ICFEP que consisten no sólo en los signos o síntomas de falla cardíaca y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, sino también en la evidencia de la disfunción diastólica del VI<sup>28</sup>.

La prevalencia de ICFEP en relación con ICFER está aumentando a un ritmo alarmante de aproximadamente 1% por año, con lo que se está girando rápidamente a la ICFEP como el fenotipo de IC más prevalente en la siguiente década; sin



embargo, en contraste con ICFER, ninguna mejora en los resultados terapéuticos se ha logrado en las últimas dos décadas<sup>30</sup>.

A pesar de la creciente evolución de esta patología aún existen infinidad de líneas de investigación a pesar de estas tendencias epidemiológicas preocupantes, los mecanismos fisiopatológicos, estrategias de diagnóstico y tratamiento siguen siendo inciertas<sup>11</sup>.

### **Epidemiología: ICFER (Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida) vs ICFEP (Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada)**

#### **Prevalencia**

La prevalencia de insuficiencia cardiaca va en aumento a más de 8 millones de personas en Estados Unidos de América esperados para el año 2030, con un incremento en costos de 21 billones en el 2012 a 53 billones en el 2030. La mitad de los pacientes con IC son del tipo ICFEP y su prevalencia se ha observado un incremento del 10% por década, así como también el incremento de hospitalizaciones por esta causa. Este incremento exponencial se ha relacionado junto con el aumento de las comorbilidades que juegan un papel importante en la fisiopatología de la ICFEP, donde se incluyen la hipertensión arterial sistémica, obesidad y síndrome metabólico, lo anterior de la mano con el aumento de la esperanza de vida de la población, es decir cambios en la demografía<sup>3</sup>. Por lo anterior ya comentado se muestra en la figura 1 el aumento de la incidencia hasta el año 2030, así como el aumento de la prevalencia de las comorbilidades asociadas en esta patología (Fig. 2)<sup>21</sup>. Hasta el momento en México no contamos con algún registro que nos ayude a establecer la epidemiología de la ICFEP.

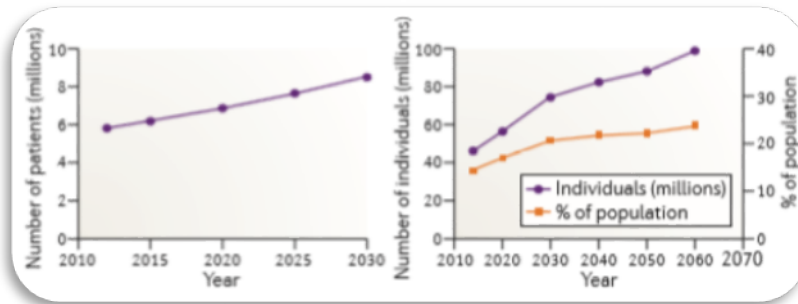


Fig. 1. Carga proyectada de la población de la insuficiencia cardíaca en los EE.UU. a. Aumentos proyectados en el número de pacientes con insuficiencia cardíaca en los EE. UU. De 2012 a 2030 asumiendo incidencias estables específicas de cada edad, sexo específico y etnicidad específica. b. Los aumentos son causados en gran medida por los cambios proyectados en la demografía de la población, con aumentos en el número y el porcentaje de individuos mayores de 65 años. Adaptado de Dunay y Roger<sup>21</sup>.

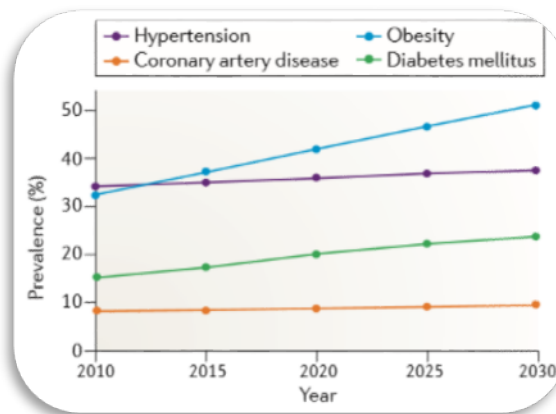


Fig 2. Proyección de la carga demográfica de los factores de riesgo comunes de insuficiencia cardíaca en los EE.UU. Aumentos proyectados en la prevalencia de la población de hipertensión, cardiopatía coronaria, obesidad y diabetes mellitus tipo 2. Adaptado de Dunay y Roger<sup>21</sup>.

Los datos de tendencias temporales basados en pacientes hospitalizados indican que la incidencia de la IC puede estar disminuyendo, debido más a la IC con FEVI reducida que a la ICFEP. El perfil epidemiológico de la ICFER tiene un perfil epidemiológico y etiológico distinto que la ICFEP, puesto que en esta última los pacientes son de más edad, más frecuentemente mujeres y más frecuentemente con antecedentes de hipertensión y fibrilación auricular (FA), mientras que una historia de infarto de miocardio es menos frecuente<sup>2</sup>.

En el estudio de Owan TE, et al, se observó en el seguimiento de 6076 pacientes desde 1987 al año 2001 demostró un aumento en la prevalencia de ICfEP en estos 15 años de seguimiento, así como aumento de las comorbilidades asociadas, sin cambios en la mortalidad, dando una pauta importante como un problema creciente de salud pública<sup>30</sup>.

Posterior a la creciente prevalencia de la ICfEP se han realizado múltiples estudios y entre ellos una revisión sistemática más reciente realizada Vaduganathan M et al de ensayos clínicos y observacionales publicados de agosto de 1998 a julio del 2013. Respecto a los estudios observacionales se observó la mayor prevalencia en el grupo de 40 y 49 años de edad seguido por el grupo de 50 a 59 años de edad, mientras que en los estudios de registros la mayor prevalencia fue en el grupo de 30 a 39 años de edad, (Fig. 3)<sup>18</sup>.

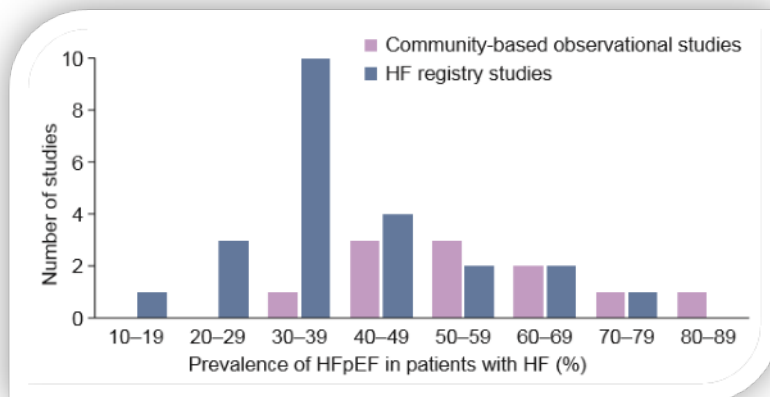


Fig. 3 Prevalencia de ICfEP en pacientes con Insuficiencia cardiaca en estudios de registro y observacionales basado en la comunidad. Adaptado de Vaduganathan, et al<sup>18</sup>.

En un estudio observacional a un año en 9314 pacientes por O. Chioncel et al. Dentro de los resultados por edad eran más jóvenes en la ICfEP que en la ICfEP (64 vs 69 años) (Fig. 4), la ICfEP se asociaba más con hombres, etiología isquémica y bloqueo de rama izquierda; mientras que la ICfEP se relacionaba más con

hipertensión arterial sistémica o fibrilación auricular, además esta última precedía la mortalidad en este grupo de pacientes<sup>37</sup>.

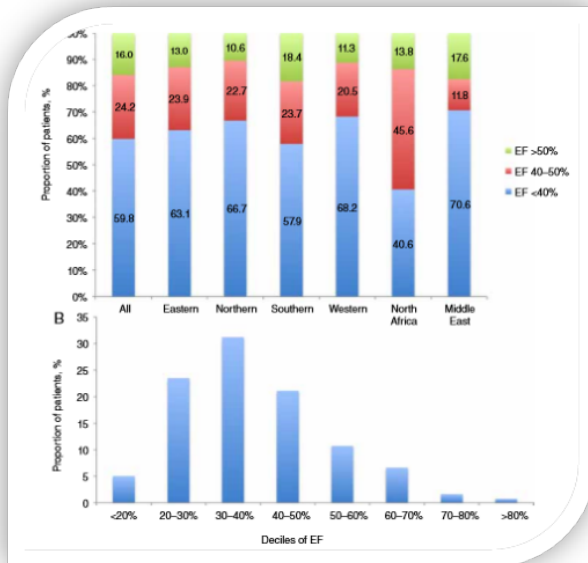


Fig. 4. (A) Distribución geográfica en 9134 pacientes con insuficiencia cardiaca. (B) Distribución de los pacientes por deciles de FE. Adaptado de Chioncel, et al<sup>37</sup>.

En una cohorte del suroeste de Europa se tomaron tres puntos importantes para la ICFeP; el primero que la prevalencia aumenta con la edad, el segundo es mayor en mujeres que en hombres, y el último punto a destacar es que la prevalencia aumenta más rápidamente con la edad que en ICFeR, (Fig. 5). En conclusión la mayoría de los estudios han demostrado que la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen ICFeP<sup>21</sup>.

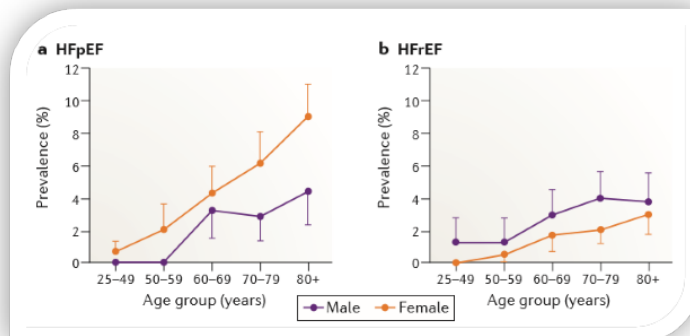


Fig. 5. Prevalencia de ICFeR e ICFeP en una cohorte de la comunidad europea del suroeste de Europa. Adaptado de Dunay y Roger<sup>21</sup>.

## Incidencia

En México no contamos con esas estadísticas. En Estados Unidos de América en el 2015 se reporta por Gerber y colaboradores, que la incidencia global de IC se redujo de 315,8 por 100.000 en 2000 a 219,3 por 100.000 en 2010, lo que corresponde a una disminución del 37,5% durante el período de estudio de una década. Aunque la incidencia de IC disminuyó tanto para ICFEP como para ICFER, las disminuciones fueron mayores para ICFER (-45%) que para ICFEP (-28%). La proporción de casos incidentes de ICFEP aumentó del 47,8% en 2000-2003 al 56,9% en 2004-2007 y al 52,3% en 2008-2010<sup>21</sup>.

A continuación se muestra en la tabla 2 las diferencias estructurales y funcionales entre ICFER e ICFEP<sup>3</sup>.

	ICFEP	ICFER
<b>1) Diferencias estructurales</b>		
<b>Función sistólica</b>	Leve depresión sistólica con FE >50%	Severa depresión sistólica con FE <50%
<b>Ventrículo izquierdo (VI)</b>	Remodelado concéntrico	Remodelado excéntrico
<b>Dimensiones VI</b>	Dimensión del VI normal con una alta tasa de masa-volumen	VI dilatado con baja tasa masa-volumen
<b>Prevalencia de enfermedad arterial coronaria (EAC)</b>	Alto relacionado con comorbilidades, con una contribución variable a los síntomas individuales de un paciente	Alta y representa la etiología subyacente en pacientes con cardiomiopatía isquémica
<b>Prevalencia de IM previo</b>	Bajo	Alto contribuye con cardiomiopatía isquémica
<b>Prevalencia de bloqueo de rama izquierda has de his (BRIHH)</b>	Bajo con poco remodelado eléctrico	Muy alta con la respuesta clínica a la resincronización cardiaca en pacientes con BRIHH

		amplio
<b>2) Diferencias funcionales</b>		
<b>Relación entre volumen y presión sistólica final</b>	Los bucles de presión-volumen muestran un desplazamiento hacia arriba o hacia la izquierda entre la relación presión-volumen final (elastansa sistólica final), reflejando una mayor rigidez sistólica	Bucle con desplazamiento hacia abajo y a la derecha de la relación presión-volumen sistólica final, refleja una disminución de la contractibilidad miocárdica
<b>Respuesta a la reducción a la postcarga</b>	Su reducción conduce a una hipotensión sistólica con un aumento menor en el volumen sistólico (VS), por un aumento en la elastansa final sistólica del VI	Disminución de la presión arterial sistólica con una mejoría comparativamente mayor en el volumen sistólico
<b>Respuesta a la reducción de la precarga y la diuresis</b>	La diuresis conduce a una disminución más grande de lo esperado de la presión arterial sistólica debido a un sistema ventrículo-vascular rígido	Una disminución similar en la precarga conduce a una menor disminución de la presión arterial sistólica y del volumen sistólico
<b>Tensión de la pared y liberación del BNP</b>	Las paredes más gruesas y las cavidades más pequeñas del LV conducen a una disminución del estrés de la pared con menor elevación en el BNP para cualquier presión capilar pulmonar (PCP)	Una PCP equivalente resulta en más estrés en la pared y mayores niveles de BNP
<b>Diferencias clínicas</b>		
<b>Edad</b>	Edad media mayor	Edad media menor
<b>Sexo</b>	Mayor predilección a mujeres	No predilección a las mujeres

<b>Hipertensión</b>	Alta prevalencia de hipertensión sistólica	Menos asociación con hipertensión
<b>Comorbilidades</b>	Alta frecuencia y severidad relacionada con obesidad, síndrome metabólico, disfunción renal y anemia	Comorbilidades menos prevalentes y no relacionadas de forma esencial con la enfermedad
<b>Respuesta a la terapia</b>	Falta de respuesta a tratamientos dirigidos a bloqueo neurohumoral como IECA, ARA 2, betabloqueadores y antagonistas de los mineralocorticoides.	Respuesta al antagonismo neurohumoral con mejoría en el remodelado inverso ventricular, capacidad del ejercicio, riesgo de hospitalización y mortalidad.

Tabla 2 Diferencias estructurales y funcionales entre ICFEP e ICFER.

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

ARA: antagonistas del receptor de angiotensina

El riesgo de hospitalización y re-hospitalización son similares en la ICFER y ICFEP.

Se ha observado mortalidad similar en estas dos entidades, sin embargo las causas de muerte en la ICFEP son por causas cardiovasculares, mientras que en la ICFER son por causas no cardiovasculares (Fig. 6 y 7)<sup>3,21,37. 3)</sup><sup>37</sup>.

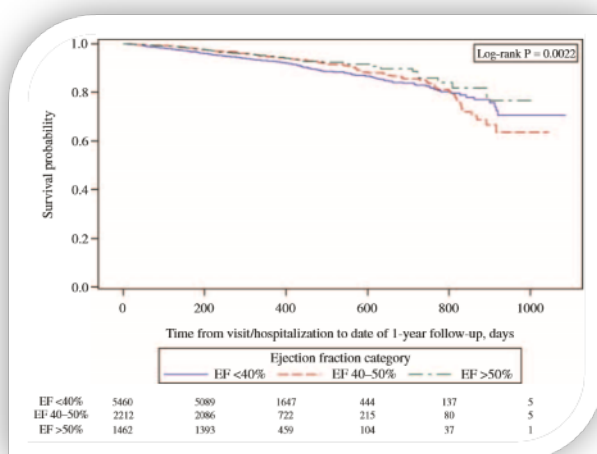


Fig. 6. Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas en 9134 pacientes con Insuficiencia cardiaca en un año. EF, fracción de expulsión. Adaptado de Chioncel, et al<sup>37</sup>

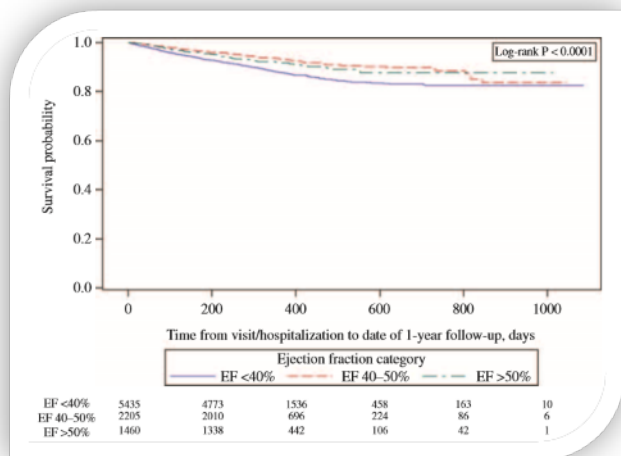


Fig. 6. Curvas de Kaplan-Meier para la hospitalización por insuficiencia cardiaca en 9134 pacientes a un año. EF, fracción de expulsión. Adaptado de Chioncel, et al<sup>37</sup>

Variables	EF <40% OR (95% CI)	P-value	EF 40-50% OR (95% CI)	P-value	EF >50% OR (95% CI)	P-value
Age	1.026 (1.017-1.035)	<0.0001	1.035 (1.021-1.049)	<0.0001	1.021(1.012-1.029)	0.021
Sex (ref = male)	—	—	0.587 (0.393-0.877)	0.0094	—	—
Body mass index	0.958 (0.937-0.979)	0.0001	—	—	0.938 (0.896-0.983)	0.0071
Systolic blood pressure	0.983 (0.978-0.988)	<0.0001	0.977 (0.968-0.985)	<0.0001	—	—
Heart rate	1.007 (1.001-1.012)	0.0276	1.011 (1.001-1.020)	0.0316	—	—
NYHA class III/IV	2.023 (1.664-2.459)	<0.0001	1.840 (1.296-2.611)	0.0006	2.722 (1.746-4.244)	<0.0001
Ischaemic heart disease	—	—	3.120(1.604-6.068)	0.0008	—	—
Pulmonary congestion	—	—	—	—	0.993 (0.989-0.998)	0.0049
S3 gallop	1.437 (1.076-1.918)	0.0140	—	—	—	—
Mitral regurgitation	—	—	1.721 (1.240-2.388)	0.0012	—	—
Aortic stenosis	1.886 (1.288-2.761)	0.0011	—	—	2.144 (1.261-3.647)	0.0049
Diabetes	1.419 (1.160-1.735)	0.0007	—	—	—	—
Atrial fibrillation	—	—	—	—	2.158 (1.360-3.422)	0.0011
Peripheral artery disease	1.422 (1.115-1.815)	0.0046	—	—	3.234 (1.947-5.371)	<0.0001
Chronic kidney disease	1.781 (1.452-2.185)	<0.0001	1.601 (1.108-2.314)	0.0122	1.981 (1.251-3.136)	0.0035
Hepatic dysfunction	—	—	2.370 (1.282-4.381)	0.0059	—	—
Depression	1.504 (1.113-2.032)	0.0078	—	—	—	—

Tabla 3 Predictores de mortalidad por todas las causas dentro de un año de seguimiento por categoría de fracción de expulsión. CI (intervalo de confianza), EF (fracción de expulsión), NYHA (New York Heart Association), OR (odds ratio)<sup>37</sup>.

### Factores de riesgo

Varios estudios de cohorte han establecido que en comparación con los pacientes con ICFER, aquellos con ICFEP son más antiguos y la incidencia y prevalencia de ICFEP aumentan más tarde y con mayor agudeza con la edad (Tabla 4)<sup>21</sup>. Además también estos pacientes tienen más probabilidades de ser mujeres que hombres, sin embargo los últimos estudios epidemiológicos cuestionan esta suposición. En el estudio Olmsted County Minnesota, los pacientes con ICFEP eran mayores y el 64%



eran mujeres, mientras que el 42% en la ICFER eran mujeres, lo anterior relacionado con la distribución por edades en la población de mayor riesgo<sup>21</sup>. Respecto a la edad es un factor de riesgo para la ICFEP y en el 2012 el 60% de la población en los Estados Unidos de América eran mayores de 75% y mujeres<sup>3, 21</sup>.

Los modelos predictivos de varias cohortes, proporcionan una nueva visión de las diferencias específicas de sexo en la insuficiencia cardíaca y sugieren que entre las personas de edad similar con similar prevalencia de otros factores de riesgo de la insuficiencia cardíaca, las mujeres no están en un riesgo intrínsecamente mayor de ICFEP que los hombres. En estos análisis la edad fue más fuertemente asociada con ICFEP que la ICFER<sup>21,46</sup>.

Risk factor	Subdistribution HR (95% CI)	P value
<b>HFpEF</b>		
Age (per 10 years)	1.90 (1.74–2.07)	<0.0001
Male sex	0.93 (0.78–1.11)	0.43
Systolic blood pressure (per 20 mmHg)	1.14 (1.05–1.24)	0.003
Body mass index (per 4 kg/m <sup>2</sup> )	1.28 (1.21–1.37)	<0.0001
Antihypertensive treatment	1.42 (1.18–1.71)	0.0002
Previous myocardial infarction	1.48 (1.12–1.96)	0.006
<b>HFrEF</b>		
Age (per 10 years)*	1.66 (1.52–1.80)	<0.0001
Male sex*	1.84 (1.55–2.19)	<0.0001
Systolic blood pressure (per 20 mmHg)	1.20 (1.10–1.30)	<0.0001
Body mass index (per 4 kg/m <sup>2</sup> )	1.19 (1.11–1.28)	<0.0001
Antihypertensive treatment	1.35 (1.13–1.63)	0.001
Diabetes mellitus*	1.83 (1.48–2.26)	<0.0001
Current smoker*	1.41 (1.14–1.75)	0.0015
Previous myocardial infarction*	2.60 (2.08–3.25)	<0.0001
Electrocardiographic left ventricular hypertrophy*	2.12 (1.55–2.90)	<0.0001
Left bundle branch block*	3.17 (2.11–4.78)	<0.0001

Tabla 4. Factores de riesgo para incidencia de ICFEP e ICFER. Adaptado de Dunlay y Roger<sup>21</sup>.

Respecto a los factores de riesgo cardiovascular, en el estudio de Ho et al, el efecto de la hipertensión, diabetes mellitus, y obesidad son frecuentes en ambos tipos de insuficiencia cardíaca, sin embargo en el análisis multivariable de este estudio los

pacientes con IC-FEP son más obesos, tienen mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica, en comparación la diabetes mellitus tipo 2 no es un predictor independiente de incidencia de IC-FEP sin embargo es común encontrarse junto con esta patología. La prevalencia de fibrilación auricular (FA) también es frecuente encontrándose entre el 15 al 41%. En conclusión los pacientes con IC-FEP tienen más comorbilidades que aquellos con IC-FER tanto en hombres como mujeres, de casi el 50% de los pacientes con IC-FEP tienen 5 o más comorbilidades principales<sup>21,47</sup>.

### **Fenotipos Clínicos y Comorbilidades asociadas**

Varios estudios han tratado de identificar distintos fenotipos de IC-FEP. Shah y sus colegas usaron el análisis de cartografía para clasificar a 397 pacientes con IC-FEP en grupos distintos que compartieron grupos similares de características demográficas, clínicas, de laboratorio, ecocardiográficas y hemodinámicas. Tres fenotipos surgieron, incluyendo: pacientes más jóvenes con niveles de BNP bastante normales y disfunción diastólica moderada; pacientes obesos con diabetes y apnea obstructiva del sueño con la peor relajación del VI; y pacientes mayores con enfermedad renal crónica y remodelación miocárdica sustancial, hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho. El tercer grupo estaba en mayor riesgo de resultados adversos, incluyendo un riesgo de muerte 1,7 veces mayor y un riesgo de hospitalización por IC cuatro veces mayor que el primer grupo de menor riesgo. Sin embargo, a pesar de la separación de los pacientes en tres "clusters", hubo una superposición sustancial en el gran número de características clínicas<sup>21</sup>.

Un enfoque racional para mejorar el resultado de los pacientes con IC-FEP puede ser tratar a los pacientes de acuerdo a las condiciones que los llevaron a buscar atención

médica. Por lo anterior se han englobado 4 principales fenotipos clínicos comúnmente encontrados en la ICfEP y condiciones comorbidas (Fig.7)<sup>41</sup>.

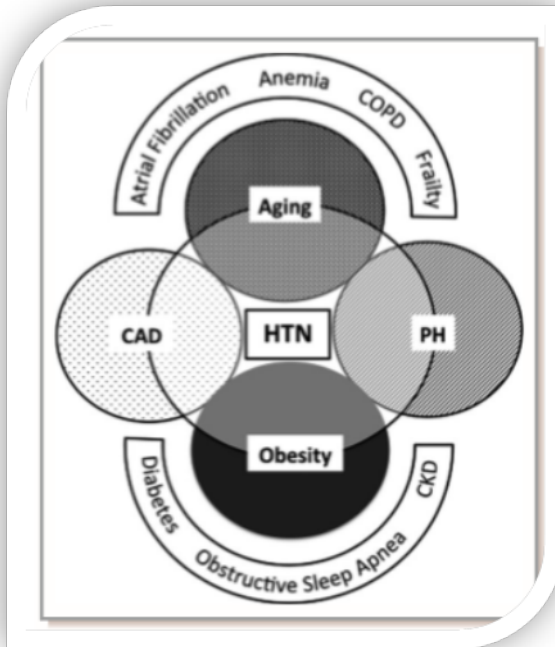


Fig. 7. La hipertensión como base firme de la ICfEP. El envejecimiento, edad, obesidad, enfermedad arterial coronaria (CAD), hipertensión pulmonar (PH) afectan la presentación y progresión de la ICfEP. Su presencia define 4 fenotipos comunes que comparten la fibrilación auricular, debilidad, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), anemia, SAOS, enfermedad renal crónica (CKD), HTN (hipertensión arterial. Adaptado de Samson, Jaiswal, et al<sup>41</sup>.

### 1) Fenotipo envejecimiento

La hipertensión arterial y la edad son los principales factores de riesgo para ICfEP. Los estudios comunitarios han destacado la alta incidencia de ICfEP en ancianos y muy ancianos (mayores 80 años). Los cambios relacionados con la edad comprenden la desregulación neurohormonal (angiotensina II, endotelina) y un estado proinflamatorio (factor de necrosis tumoral alfa, especies reactivas de oxígeno y proteína quimioattractora de monocitos). La afección sobre la vasculatura es secundaria a la hipertensión sistólica con el ensanchamiento de la presión del pulso por la rigidez arterial y las reflexiones tempranas de las ondas, estas son rasgos estables vasculares en la ICfEP. La rigidez arterial aumenta la presión arterial sistólica disminuyendo el efecto “windkessel”, produciendo las reflexiones tempranas de las ondas. La activación neuroendocrina (angiotensina II, aldosterona y endotelina) alteraciones metabólicas (insulina, hiperglucemia y producto de glicación

avanzada) así como la inflamación (citosinas, estrés oxidativo y factor nuclear kappa B) median la degradación del colágeno promoviendo la reflexión temprana de las ondas con aumento de las resistencias arteriales periféricas. La rigidez arterial se evalúa de forma rutinaria por la velocidad de la onda de pulso de la carótida a la femoral. Esta rigidez arterial es mayor en pacientes con IC-FEP que en los que no presentan dicha patología, por lo cual esto es un fenómeno determinante. Al aumento de la presión arterial sistólica, el endurecimiento arterial impone una carga excesiva sobre el corazón que conduce a disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, desacoplamiento ventricular-vascular (tanto en reposo como ejercicio) y el desajuste de la poscarga. En las mujeres existe reducción de la eficacia del acoplamiento ventrículo-vascular con aumento de la elastancia arterial efectiva mientras que en los hombres hay un aumento en la elastancia sistólica ventricular. Con el tiempo la disfunción diastólica empeora y desarrollan fatiga y disnea<sup>2,21,47</sup>.

## 2) Fenotipo Obesidad

Mientras que la asociación de obesidad e IC-FEP se observó inicialmente en mujeres afroamericanas, no es específico para el sexo o la etnia. La obesidad se informó en el 34% de los pacientes con IC-FEP en el estudio I-PRESERVE y en el 40% de los pacientes en la clínica Mayo que se sometieron a angiografía coronaria, presentando una remodelación del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica<sup>41,48</sup>. La obesidad se ha relacionado con la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y la disfunción incipiente. En el estudio Dallas Heart la adiposidad central se relacionaba con la HVI concéntrica, y la baja obesidad corporal con la HVI excéntrica. Además de la edad y la hipertensión, la obesidad especialmente la central es un factor determinante de la rigidez arterial; se observó en un modelo con ratones que la obesidad precede al aumento de la rigidez arterial y que se puede revertir con la reducción calórica hasta un peso normal. La pérdida de peso voluntaria con dieta baja en calorías durante 12

semanas se asoció con una disminución de la rigidez arterial en personas con sobrepeso u obesidad<sup>41,49</sup>. Sin embargo a pesar de dieta baja en calorías se ha demostrado que adicionando ejercicio aeróbico existe reducción más importante de la rigidez arterial. En conclusión existen dos observaciones son relevantes para la obesidad en ICDEF: la primera es que la obesidad se correlaciona con la rigidez arterial en mujeres y no en hombres, en segundo punto la duración de la obesidad mórbida afecta la respuesta del ventrículo izquierdo a la pérdida de peso; además se asocia 4 veces más a la apnea obstructiva del sueño, lo cual contribuye a la patogénesis de la ICDEF por múltiples mecanismos<sup>41</sup>. Sin embargo cuando la obesidad se establece por índice de masa corporal (IMC) se asocia con un resultado favorable en la insuficiencia cardiaca este fenómeno se conoce como paradoja de la obesidad; sin embargo cuando la obesidad se evalúa por índices de obesidad visceral como la circunferencia de la cintura y la relación cintura-cadera la paradoja de la obesidad ya no es aparente<sup>41,50</sup>. Independientemente de la composición corporal, como lo visto en el estudio ARIC los afroamericanos están en alto riesgo de 2 a 3 veces más de presentar HVI que los caucásicos y con ello a ICDEF. En resumen la obesidad central parece causar un endurecimiento arterial prematuro y por tanto acelerar la progresión a ICDEF en pacientes hipertensos, particularmente en mujeres afroamericanas<sup>41,51</sup>.

### 3) Fenotipo Hipertensión Pulmonar

La hipertensión pulmonar venosa (postcapilar) resultante de la elevación duradera de la presión auricular izquierda, es la causa más común de hipertensión pulmonar. La insuficiencia mitral y la disfunción sistólica del VI se asocian con elevación de la presión de la aurícula izquierda de forma importante. Por lo cual ambas son determinantes de la ICDEF más hipertensión pulmonar. Sin embargo solo el 60% de los pacientes con ICDEF avanzada desarrollan hipertensión pulmonar (HP). Lo

anterior aunado por el tratamiento diurético administrado en estos pacientes. La prevalencia de la HP es ligeramente mayor en la ICFEP que en la ICFER. El componente arterial (precapilar) contribuye a la HP en el 25 a 30% de los pacientes con ICFER. La alteración de la reactividad vascular con el desequilibrio endotelina/óxido nítrico, la hipertrofia de las células del músculo liso vascular, la deposición de la matriz extracelular y los factores genéticos empeoran la HP precapilar en el establecimiento de la HP poscapilar. Un gradiente de presión transpulmonar media o diastólica elevada proporciona evidencia directa de un componente precapilar al grupo 2 de la HP. El efecto beneficioso de la inhibición de la fosfodiesterasa tipo 5 en ICFER proporciona evidencia indirecta de un componente precapilar a la HP del grupo 2. No es sorprendente que la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo sea un factor determinante de la HP en pacientes con ICFEP. Además la insuficiencia mitral funcional atribuible a las lesiones mitrales que tienden como resultado de la elevada presión de la aurícula izquierda desempeña un papel importante en la patogénesis de la HP en ICFEP. La contribución de la insuficiencia mitral funcional a la HP es mayor en el estado descompensado. Estos pacientes con HP pueden presentar presiones pulmonares medias mayores de 25 mmHg y presiones de llenado del ventrículo izquierdo mayores de 15 mmHg. Una advertencia a los criterios hemodinámicos de la HP del grupo 2 es que el fracaso severo del ventrículo derecho puede resultar en una elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo atribuible a la interdependencia ventricular con la invasión de un ventrículo derecho dilatado al ventrículo izquierdo. Cuando la HP no puede dar cuenta de la gravedad de la falla del ventrículo derecho, se debe sospechar la amiloidosis cardíaca transtiretina. En resumen la ICFER es una causa común de HP, cuando esta fuera de proporción con el aumento de la presión en la aurícula izquierda, puede ser mal diagnosticado como HP arterial primaria<sup>21,41,52</sup>.

#### 4) Fenotipo enfermedad arterial coronaria

En contraste con la ICFER, donde la enfermedad arterial (EAC) obstructiva es una consideración importante en la evaluación y el manejo de los pacientes, en la ICFEP ha recibido poca atención. Aunque la relajación anormal es la primera manifestación mecánica de la isquemia miocárdica, los síndromes coronarios agudos rara vez precipitan la descompensación de la ICFEP. La prevalencia de esta entidad oscila entre el 35% y el 53% en los grandes registros de ICFEP, sobre todo en pacientes caucásicos. Los pacientes con estas dos entidades experimentan un mayor deterioro de la función del ventrículo izquierdo y un peor pronóstico. Se ha observado que la revascularización coronaria quirúrgica y percutánea mejora el resultado clínico en pacientes con ICFEP y EAC sintomática. En estudios postmortem se ha observado rarefacción microvascular coronaria transmural, esta rarefacción se correlaciona con la severidad ante mortem y la disfunción diastólica evaluada mediante ecocardiografía Doppler. En resumen cuando existe ECA afecta grandemente el curso clínico y el tratamiento de los pacientes con ICFEP<sup>41,52</sup>.

Comorbilidades relacionadas con el envejecimiento.

La fibrilación auricular (FA) es predecible bajo un fondo constante de hipertensión y el envejecimiento como un fenotipo. En el estudio I-PRESERVE la prevalencia de FA alcanzó del 44% y 51% con una mediana de edad entre 75 y 82 años respectivamente. La FA también es muy prevalente en pacientes con ICFEP descompensada. La presencia de FA es ampliamente reconocida como un mal resultado en un futuro en pacientes con ICFEP. El aumento de la rigidez en la aurícula izquierda resulta en una mayor carga de FA en ICFEP que en ICFER. En resumen la FA aumenta las hospitalizaciones y predice mal pronóstico independientemente del riesgo de accidente cerebrovascular<sup>41,57</sup>.

Otra comorbilidad asociada es la anemia como un predictor independiente de mortalidad, su prevalencia es similar a la de enfermedad renal crónica (ERC), diabetes y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), es secundaria a un uso defectuoso del hierro, una respuesta deteriorada a la eritropoyetina y una función de la médula ósea deprimida. La activación neurohumoral, disfunción renal, hemodilución y la inflamación sistémica contribuyen al desarrollo de anemia en la IC-FEP. A su vez también se ha observado deficiencia funcional del hierro con una regulación positiva del receptor de transferrina miocárdica, sin embargo lo anterior actualmente es poco claro. En un estudio poblacional se encontró que la deficiencia de hierro sin anemia presume un peor pronóstico que la anemia sin déficit de hierro. El tratamiento con eritropoyetina no mejora la capacidad funcional ni reduce la masa del ventrículo izquierdo en pacientes ancianos con IC-FEP<sup>41,58</sup>.

Respecto al EPOC en una población masculina con IC-FEP hasta el 45% presentaban EPOC. La prevalencia global es del 30%. Se ha observado que el estado proinflamatorio asociado al EPOC puede acelerar el desarrollo de fibrosis miocárdica y afectar directamente el llenado del ventrículo izquierdo, sin embargo su vínculo con IC-FEP es incompleto. Un desafío terapéutico es determinar si la disnea es atribuible a exacerbación del EPOC, descompensación de la IC-FEP o por ambas partes. Puesto que ambas condiciones se alimentan entre sí, un enfoque eficiente puede ser iniciar un tratamiento agresivo de ambas condiciones. Otra comorbilidad asociada es la fragilidad, puesto que esta se refiere a la disminución de las reservas homeostáticas, lo que resulta en una mayor vulnerabilidad al estrés agudo<sup>41,59,60</sup>.

La fragilidad puede ser primaria como consecuencia del envejecimiento o secundaria atribuible a la presencia de comorbilidad, por lo cual no se puede diferenciar tan fácilmente entre fragilidad primaria o secundaria. La fragilidad es un componente bien reconocido de las enfermedades crónicas con una prevalencia del 60 y 40% en



las enfermedades pulmonares y renales respectivamente. Su prevalencia relacionada con insuficiencia cardiaca es notablemente mayor en pacientes ancianos y va del 20 al 74%, cuando tienen más de 70 años el 52% de los pacientes con insuficiencia cardiaca son frágiles en comparación con el 30% cuando son menores de 70 años. La fragilidad es más frecuente en los pacientes con ICFEP que en ICFER dado que los primeros tienden a ser mayores y tienen más comorbilidades. Se observó que la fragilidad es un predictor independiente de visitas al servicio de urgencias y hospitalizaciones en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca. La fragilidad aumento las visitas a urgencias en un 92% y las hospitalizaciones en un 65%. En resumen la fragilidad que comúnmente ocurre en ICFEP puede ser particularmente prevalente en el fenotipo de envejecimiento<sup>41,52,61</sup>.

#### Comorbilidades asociadas a Obesidad

La prevalencia de apnea obstructiva del sueño (AOS) oscila entre 40 y el 62% en pacientes obesos con ICFEP en comparación con el 10% de pacientes no obesos con ICFEP. La AOS daña la función diastólica del ventrículo izquierdo, con desarrollo de hipertrofia del ventrículo izquierdo y por lo tanto acelera la progresión de la ICFEP. Los episodios repetitivos de hipoxia y despertares repetitivos promueven la disfunción endotelial, inflamación sistemática y la rigidez arterial con aumento de la presión arterial y aceleran la progresión de la aterosclerosis. La presión positiva continua en vías respiratorias (CPAP) es el estándar actual de atención para la AOS con mejoría de la clase funcional y reduce la actividad simpática, frecuencia cardiaca y presión arterial, además se a observado una mejoría de la supervivencia. Sin embargo lo anterior en pacientes con ICFER, sin ser evaluado en ICFEP. Los efectos de CPAP sobre la morbilidad y mortalidad no se han evaluado en grandes ensayos de pacientes con ICFEP, sin embargo por el efecto beneficioso de esta terapia, se

recomienda que a los pacientes obesos con ICFEP deben someterse a un estudio del sueño para establecer la presencia de AOS e iniciar terapia de CPAP<sup>41,56</sup>.

La prevalencia de diabetes es en promedio del 45% en pacientes con ICFEP, se ha observado que acelera la transición de la disfunción diastólica preclínica a ICFEP con aumento de 2 veces en la mortalidad y la morbilidad en ICFEP. La resistencia a la insulina y la hiperglucemia afectan a los pacientes con ICFEP a través de múltiples mecanismos. Estos incluyen aumento de la concentración de ácidos grasos libres, disfunción mitocondrial, homeostasis anormal del calcio, estrés oxidativo y productos finales de la glicación avanzada. Además del efecto sobre la relajación miocárdica y la rigidez ventricular del ventrículo izquierdo, la diabetes aumenta la rigidez arterial y acelera las reflexiones ondulatorias. La diabetes y la obesidad están vinculadas. Se observó recientemente que la capacidad aeróbica es menor en los pacientes diabéticos, por una hipótesis implementada en base a que las alteraciones metabólicas del musculo esquelético son propensos a contribuir a la menor capacidad aeróbica. Los antioxidantes dirigidos a las mitocondrias se ha visto que pueden reducir el estrés oxidativo y mejorar la función diastólica del ventrículo izquierdo<sup>41,54</sup>.

La enfermedad renal crónica es común y prevalente en pacientes con ICFEP obesos, ancianos, diabéticos y con hipertensión arterial. La enfermedad renal se ha visto en el 30 al 60% de los pacientes, definida por una tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/m<sup>2</sup> y una alta relación de creatinina albumina urinaria que solo por la tasa de filtrado glomerular. Una alta tasa de creatinina y albumina urinaria se ha asociado con remodelación del ventrículo izquierdo y disfunción sistólica del mismo en ICFEP. La disfunción renal se asocia con un mal pronóstico en los pacientes que son hospitalizados pro una primera descompensación de ICFEP, por lo cual el empeoramiento de la función renal durante la hospitalización tiene un peor

pronóstico. La disfunción renal aumenta el riesgo de eventos adversos durante la inhibición a largo plazo del sistema renina angiotensina y puede conducir a la resistencia diurética, complica el manejo de los pacientes que requieren un control estricto de líquidos<sup>10,41,55</sup>.

Referente a los fenotipos clínicos, estos pueden ayudar al manejo de los pacientes con ICFEP y posiblemente conducir al progreso terapéutico, que hasta el momento no se ha observado en comparación con ICFER. Por ejemplo los pacientes con hipertensión arterial de larga duración e ICFEP pueden beneficiarse de un enfoque terapéutico diferente de los pacientes de edades avanzadas y obesas. Por lo cual se concluye que la ICFEP se asocia con una multitud de condiciones comorbidas que requieren terapias específicas<sup>41</sup>.

### Depresión

La depresión es una comorbilidad común y es un factor predictor independiente de peor resultados en pacientes con insuficiencia cardiaca incluyendo muerte y hospitalización. Se ha reconocido como un factor de riesgo independiente de enfermedad coronaria como el peso, tabaquismo hipertensión y dislipidemia. Lo anterior puesto que sus mecanismos biológicos incluyen activación neurohumoral y aumento de los marcadores inflamatorios. En un metaanálisis se demostró que la prevalencia en mujeres fue del 32.7% comparada con 26.1% en hombres. Los peores resultados asociados a depresión en pacientes con insuficiencia cardiaca son secundarios a los efectos afectivos directos, mentales y emocionales, puesto que va de la mano a la pobre adherencia al tratamiento<sup>12</sup>.

### Otras comorbilidades

La enfermedad tiroidea es común en la insuficiencia cardiaca y su descontrol alto o bajo aumenta las tasas de descompensación. Diferentes definiciones de la

enfermedad tiroidea comorbida puede explicar las diferencias en la prevalencia general entre los estudios. La arteriopatía periférica ha sido diagnosticada con resultados adversos en el infarto agudo del miocardio complicado con ICFER. En insuficiencia cardiaca la arteriopatía periférica es otra comorbilidad muy prevalente y muestra predominio masculino, lo anterior se debe por ser un porcentaje más altos de adultos masculinos con tabaquismo. La literatura sobre las diferencias de género de la enfermedad hepática, obesidad, hiperlipidemia, deterioro cognitivo, neoplasias malignas, trastornos mentales y otras comorbilidades asociadas a la insuficiencia cardiaca es limitada<sup>12</sup>.

En conclusión la ICFE representa un síndrome heterogéneo caracterizado por múltiples comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares (Fig. 8). Por lo tanto, la comprensión de la heterogeneidad fenotípica de la ICFE, que incluye la heterogeneidad etiológica y fisiopatológica del síndrome, puede permitir ensayos clínicos más específicos y exitosos<sup>7</sup>. Estas comorbilidades a su vez presentan vías moleculares para el remodelado del ventrículo izquierdo (Fig. 9)<sup>7</sup>.



Fig. 8. Comorbilidades vasculares y no vasculares asociadas a ICFE. Adaptado de Heerebeek y Paulus<sup>7</sup>.

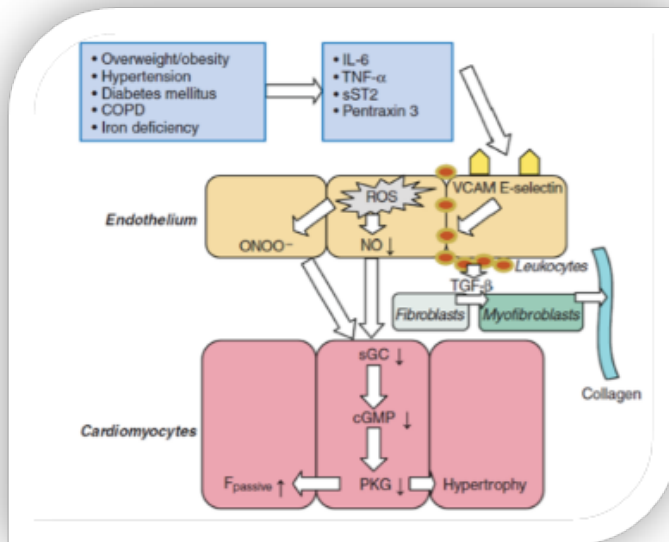


Fig. 9. Las comorbilidades conducen a la disfunción diastólica y a la remodelación en ICFEP. IL-6 interleucina 6, TNF- $\alpha$  factor de necrosis tumoral alfa, VCAM molécula de adhesión celular vascular. Adaptado de Heerebeek y Paulus<sup>7</sup>.

### Fisiopatología

La disfunción diastólica es el hallazgo fisiopatológico más prevalente y típico de los pacientes con ICFEP, sin embargo este síndrome incluyen múltiples anomalías de la función sistólica del ventrículo izquierdo, función del ventrículo derecho, la vasculatura, endotelio y periférico incluyendo el musculo esquelético con importantes roles<sup>3</sup>. Cada componente de este síndrome es altamente variable en cada paciente, por ejemplo un paciente puede tener disfunción diastólica severa e incompetencia cronotrópica, mientras otro paciente tiene hipertensión pulmonar con disfunción del ventrículo derecho. Por lo anterior se intenta describir de forma individual los diferentes componentes fisiopatológicos que producen alteración en la estructura miocárdica<sup>3,7,11</sup>. A su vez se han propuesto modelos tradicionales y emergentes de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada (Fig. 10)<sup>63</sup>.

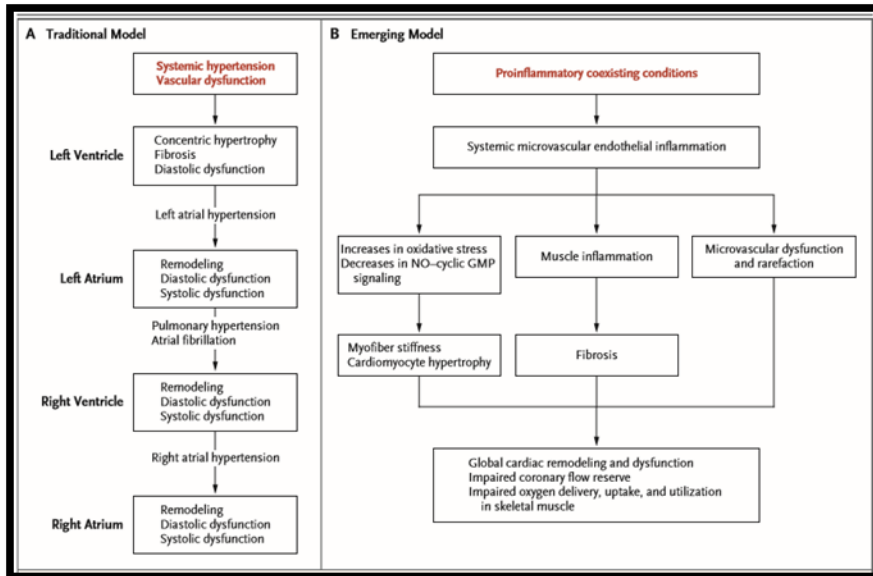


Fig. 10. Modelos fisiopatológicos tradicionales y emergentes en la ICFEP. Adaptado de Redfield, et al<sup>63</sup>.

### 1) Disfunción diastólica

Bajo condiciones fisiológicas, la presión del ventrículo izquierdo (VI) disminuye rápidamente después de la sístole, permitiendo el llenado diastólico rápido del ventrículo izquierdo con presiones de llenado bajas mantenidas. La disfunción diastólica del VI en ICFEP es evidente a partir de la relajación lenta del mismo y la rigidez diastólica elevada con aumento de las presiones de llenado diastólica con limitación del rendimiento cardiaco en reposo, durante la estimulación auricular y el ejercicio<sup>7,54</sup>. Independientemente de las múltiples anomalías fisiopatológicas observadas en la ICFEP, la presencia de elevación de las presiones de llenado en el reposo o ejercicios es algo observado de forma uniforme en la ICFEP. La prevalencia de anomalías diastólicas en el ecocardiograma es variable y es debido a la complejidad y al integrar múltiples parámetros en el ecocardiograma<sup>3</sup>. Aunque los índices ecocardiográficos pueden estimar las presiones de llenado así como la rigidez intrínseca de las cámaras cardiacas y sus propiedades de compliance

ventricular, estas variables presentan una variabilidad importante que las técnicas directas de medición<sup>3,54</sup>. La detección ecocardiográfica de la disfunción diastólica claramente se muestra como factor de riesgo de progresión en pacientes asintomáticos con ICPEP así como predice aumento de riesgo de muerte<sup>3,7,54</sup>. Fisiopatológicamente la disfunción diastólica se define por las diversas combinaciones de la relajación anormal (un proceso que requiere energía) y rigidez pasiva relacionada con las propiedades inherentes del miocardio, matriz extracelular y la restricción pericárdica. La diástole es un proceso complejo extraordinario. La activación de la relajación requiere adenosin trifosfato para iniciar la disociación y recaptura del calcio por la troponina C dentro del retículo sarcoplásmico, resultando en la acoplamiento actina-miosina y retorno de las miofibrillas a su longitud precontractil<sup>3,11,54</sup>. Las anomalías en la recaptura de calcio se han demostrado en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. Elevación de la postcarga induce inicio prematuro de descenso de las presiones. Como se retarda la relajación incompleta y la elevación de las presiones de llenado telediastólicas, y este fenómeno aumenta cuando la frecuencia cardiaca incrementa<sup>3,54</sup>. Durante la última década varios investigadores obtuvieron tejido miocárdico en pacientes con ICPEP donde revelaron alteraciones específicas de la estructura miocárdica, función y señalización intramiocárdica (Tabla 5)<sup>3,43</sup>.

Tabla 5. Alteraciones específicas en la estructura miocárdica, función y señalización intramiocárdica en pacientes con ICPEP.

<b>Alteraciones estructurales</b>	<b>Alteraciones funcionales</b>	<b>Alteración de la señalización intramiocárdica</b>
<b>Hipertrofia miocárdica</b>	Aumento de la rigidez en cardiomiocitos	Expresión en células endoteliales de moléculas de adhesión

<b>Fibrosis intersticial</b>	Alteración en la relajación en los cardiomiocitos	Secreción de TGF-beta por células inflamatorias
<b>Rarefacción capilar</b>		Estrés oxidativo aumenta el contenido de nitrotirosina  Regulación hacia la baja de señales GMP-c y PKG.

TGF-B Factor de crecimiento transformador beta. GMP-c guanosin monofosfato cíclico. PKG protein cinasa G.

Las alteraciones estructurales consistieron en hipertrofia de cardiomiocitos y grados variables de fibrosis intersticial miocárdica y rarefacción capilar, mientras que alteraciones funcionales incluyeron rigidez cardiomiocítica aumentada<sup>43</sup>. Los mismos estudios también demostraron una señalización intramiocárdica anormal, que era evidente a partir de células endoteliales que expresaban moléculas de adhesión, células inflamatorias que secretaban el factor de crecimiento transformante profibrótico b (TGF-b), un estrés oxidativo que aumentaba el contenido de nitrotirosina y una regulación negativa de guanosina monofosfato miocárdico (cGMP) G (PKG)<sup>3,11</sup>. La señalización de cGMP-PKG miocárdica es crucial para la fisiología cardiovascular normal, inhibiendo la hipertrofia maladaptativa y aumentando el cumplimiento de cardiomiocitos a través de la fosforilación mediada por PKG de la proteína sarcémica titina. La rigidez de los cardiomiocitos está determinada principalmente por la titina de proteína sarcomérica elástica, que funciona como un resorte bidireccional, responsable del retroceso diastólico temprano y de la distensibilidad diastólica tardía<sup>3,43</sup>. La rigidez de los cardiomiocitos a base de titina es el resultado de cambios dinámicos en la expresión de isoformas rígidas (N2B) y conformes (N2BA), del estado de fosforilación de la isoforma y de los cambios oxidativos del segmento N2B. La fosforilación de la titina por la proteína quinasa A



(PKA) y la PKG aumentan su cumplimiento, disminuyendo así la rigidez de los cardiomiocitos (Fig. 11)<sup>7</sup>.

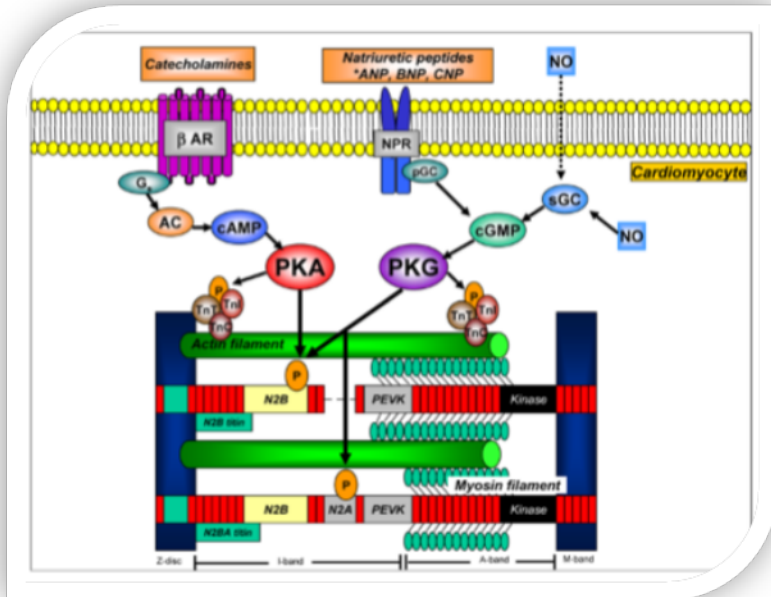


Fig. 11. Vías de señalización de AMPc y GMPc de cardiomiocitos implicadas en la regulación de miofilamentos y rigidez a base de titina. La estimulación de b-ARs activa la generación de AMPc por proteína G estimuladora, con posterior activación de PKA (fosfolipasa A). GMPc se genera a partir de la activación de la guanilatociclasa (sGC) por NO (óxido nítrico) y de la activación de pGC por péptidos natriuréticos. El GMPc activa a PKG (fosfolipasa G). Tanto PKA y PKG inducen efectos lusitrópicos a través de la fosforilación de Troponina I (TnI) y menor rigidez de los cardiomiocitos a través de la fosforilación del segmento N2B de la titina. AC (adenilil ciclasa), bAR (receptor beta adrenérgico), AMPc (adenosina monofosfato cíclico), G (proteína G estimuladora), NPR (receptor de péptido natriurético), PEVK (secuencia única rica en prolina, ácido glutámico, valina y lisina). Adaptado de Heerebeek, et al<sup>7</sup>.

Varios estudios, que obtuvieron tejido endomiocárdico de pacientes con ICFEP, ICFER y estenosis aórtica, mostraron cardiomiocitos significativamente más rígidos en ICFEP que en ICFER y pacientes con estenosis aórtica. Este aumento de la rigidez de los cardiomiocitos se relacionó con el aumento de la expresión de la isoforma de N2B de titina, en relación con ICFER, y a una fosforilación reducida de la titina. La hipofosforilación de la titina resultó de una menor actividad de la PKG miocárdica y una reducción de la concentración de GMPc en la ICFEP en

comparación con la ICFER y la estenosis aórtica. La generación de la segunda molécula mensajera cGMP resulta de la activación de la guanilato ciclasa soluble (SGC) por el óxido nítrico (NO) y de la activación de GC particulado (pGC) por los péptidos natriuréticos (Fig. 12). Una vez generado, cGMP activa la PKG permitiendo la fosforilación mediada por PKG de un gran número de proteínas diana, ejerciendo una amplia gama de efectos posteriores como la recaptación aumentada de calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) en el retículo sarcoplásmico, la inhibición de la afluencia de  $\text{Ca}^{2+}$ , la supresión de la señalización hipertrófica a través (TRPC), la inhibición de la lesión de isquemia-reperfusión a través de la fosforilación del canal de potasio sensible al ATP y la estimulación de la relajación del VE y la distensibilidad del VI mediante la fosforilación de troponina I (TnI) y el segmento N2B de titina (Fig. 15). La regulación negativa de la señalización de cGMP-PKG miocárdica en ICFEP se relaciona con la reducción de la expresión de NP cerebral (BNP) del miocardio y el aumento de la inflamación microvascular y el estrés oxidativo, que perjudican tanto los ejes NP-GMPc como NO-GMPc. La reducción de la expresión de BNP en el miocardio en la ICFEP podría haber resultado de una serie de factores, incluyendo la obesidad concomitante y la resistencia a la insulina. Además, la expresión miocárdica baja de BNP en ICFEP también podría haber resultado del aumento de la expresión de fosfodiesterasa (PDE) tipo 9, que descompone cGMP específicamente generado a través del eje NP-pGC. La alteración de la señalización de NO-GMPc podría haber resultado del aumento de la inflamación y el estrés oxidativo observado en ICFEP, que se dedujo de la alta prevalencia de comorbilidades como la hipertensión, la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2<sup>3,7,11,43</sup>.

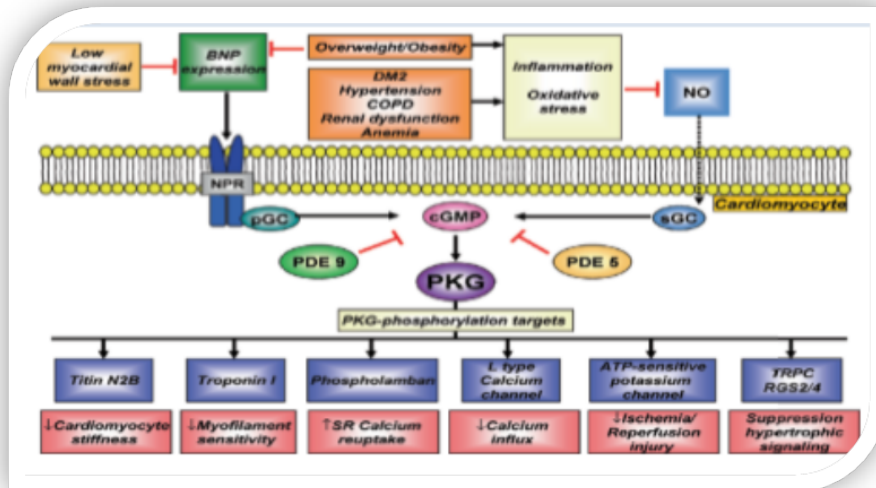


Fig. 12. Mecanismos que explican regulación a la baja de la señalización GMPc-PKG en ICPEP. La ICPEP representa un síndrome clínico heterogéneo para el que el marco conceptual del tratamiento puede necesitar pasar de una estrategia única a un abordaje individualizado basado en la caracterización fenotípica del paciente y en la estratificación diagnóstica y fisiopatológica de los procesos de enfermedad miocárdica. PDE5 (fosfodiesterasa tipo 5), PDE9 (fosfodiesterasa tipo 9), SR (retículo sarcoplasmico), RGS 2/4 (regulador de la proteína G de señalización 2 y 4). Adaptado de Heerebeek, et al<sup>7</sup>.

Respecto a lo anterior como sabemos el endotelio es importante para una adecuada homeostasis cardiovascular, las células endoteliales modulan la inotropía, lusitropía y la cronotropía a través de la interacción con los cardiomiocitos, por lo cual se ha establecido como un nuevo paradigma el rol del endotelio en la fisiopatología de la ICPEP, sin olvidar que se trata de un trastorno sistémico (Fig. 13)<sup>10,14</sup>.

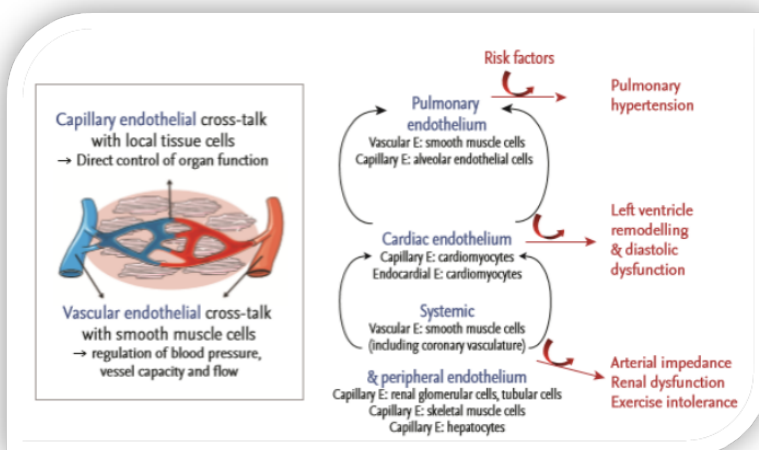


Fig. 13. Papel central del endotelio en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada. Los factores de riesgo proinflamatorios inducen disfunción endotelial generalizada, lo que conduce a disfunción miocárdica, hipertensión sistémica, hipertensión pulmonar, disfunción renal e intolerancia al ejercicio. Adaptado Lynn Lim y Ping Lam<sup>14</sup>.

Se concluye anatómicamente dos compartimentos dentro del miocardio que regulan la rigidez diastólica, la matriz extracelular (MEC) y los propios cardiomiocitos (Fig. 14)<sup>3</sup>. La rigidez de la MEC se determina por el colágeno a través de: la regulación de su cantidad total, la abundancia relativa de colágeno tipo I, el grado de entrecruzamiento del propio colágeno. En los pacientes con ICFEP los tres mecanismos parecen estar implicados. El exceso del depósito de colágeno tipo I es por un desequilibrio entre la síntesis exagerada y una degradación reducida (Fig. 15)<sup>11</sup>. El procolágeno I carboxi-terminal propéptido que se escinde por PCP de tipo procolágeno I, se libera al torrente sanguíneo y por lo tanto es un biomarcador potencial de la actividad del sistema PCP-PCPE. El exceso del acumulo de colágeno tipo I resulta en la síntesis exagerada y en la disminución en la velocidad de degradación. Se ha observado en pacientes hipertensos con ICPE y en pacientes con estenosis aortica existe una disminución de la dregadacion de la MEC por una regulación a la baja de metaloproteinasas de la MCE (MMP) y la regulación positiva de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la MEC (TIMP). Los niveles de TIMP-1 han sido propuestos como biomarcador potencial de ICFEP en pacientes hipertensos. Pacientes con miocardiopatía dilatada hay una mayor degradación de MEC por regulación positiva de MMP<sup>11,43</sup>.

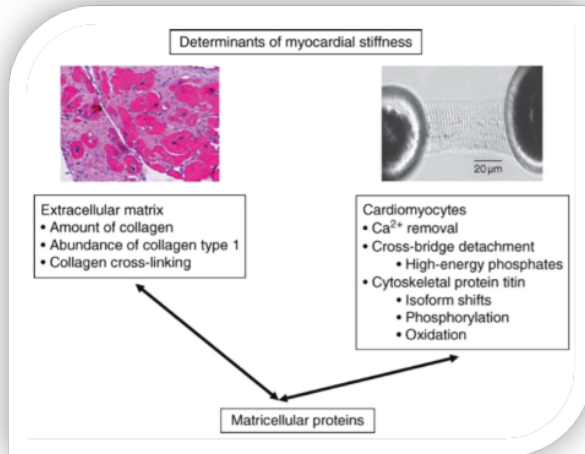


Fig.14. Los determinantes de la rigidez miocárdica se refieren a la matriz extracelular y sus componentes, así como a factores intrínsecos a los cardiomiocitos. Adaptado de Reddy y Borlaug<sup>3</sup>.

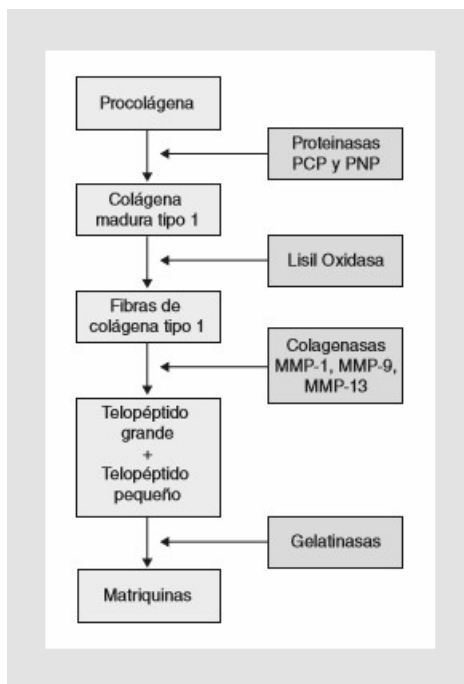


Fig. 15. Pasos en la síntesis y degradación de colgeno tipo 1. PCP: procolágeno tipo I proteinasa carboxi-terminal; PNP: procolágeno tipo I proteinasa N-terminal; PICP, PINP, carboxi-terminal y propéptidos amino-terminales; MMP: metaloproteinasas de la matriz extracelular. Adaptado Magaña Serrano, et al<sup>11</sup>.

Respecto a los cardiomiocitos en las biopsias endomiocárdicas del VI, un tercio de los pacientes con ICPE tienen una fracción de volumen normal de concentraciones de colágeno. Sin embargo la tensión parietal al final de la sístole de la presión telediastólica del VI, el patrón de movilidad del VI y la rigidez han sido comparadas con pacientes que presentan una fracción de volumen de colágeno discretamente alta. Esto sugiere que además del depósito de colágeno, la rigidez de los

cardiomiocitos intrínseca también contribuye a la disfunción diastólica del VI en ICFEP<sup>11</sup>. Esta elevación de la rigidez se ha relacionado con la titina una proteína del citoesqueleto. La titina es una proteína elástica gigante expresada en los cardiomiocitos en dos isoformas principales: N2B (resorte más rígido), y N2BA (resorte más complaciente); aunque la conmutación de las isoformas de titina es un mecanismo confirmado para el ajuste de la rigidez miocárdica pasiva, estudios recientes sugieren que el aumento de la rigidez pasiva del miocardio insuficiente también puede surgir de las alteraciones en el estado de fosforilación de la titina o de la formación inducida por el estrés oxidativo de los puentes disulfuro dentro de la propia molécula de titina (Fig. 16)<sup>9</sup>. La relajación del VI en la ICFEP es lenta contribuyendo en la reducción del volumen sistólico sobre todo en altas frecuencias<sup>9,11</sup>. Todo los mecanismos fisiopatológicos de la disfunción diastólica, se pueden resumir en una curva de presión volumen (Fig. 17)<sup>3</sup> del ventrículo izquierdo con aumento de las presiones de llenado y desviación de la curva hacia arriba y hacia la izquierda (mayor presión con un mismo volumen en comparación con un corazón normal)<sup>3,11</sup>.

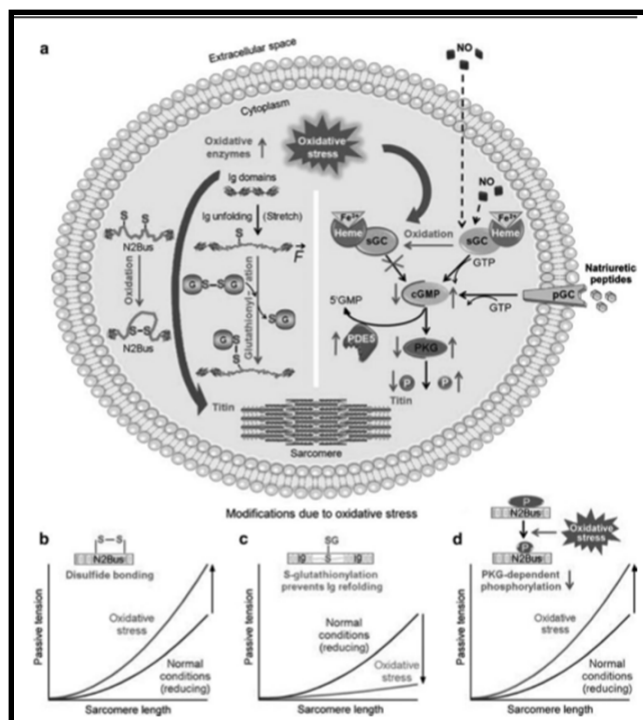


Fig. 16. Efectos del estrés oxidativo en la titina y la rigidez del cardiomiocito. a. Estrés oxidativo induce modificaciones post-traduccionales de la titina, como la oxidación de las cisteínas en la secuencia N2B- única de la titina (N2-Bus) provocando enlace disulfuro (extremo izquierdo), la S-glutationilación de cisteínas en los dominios Ig desplegados que inhiben el replegamiento del dominio (medio izquierdo) y reducen el GMPc dependiente de proteincinasa G (PKG) dependiente de la fosforilación del N2-Bus, debido a la oxidación de la parte hemo de la guanililciclase soluble (sGC) y al consiguiente bloqueo de la producción de GMPc (derecha). Los graficos de B a D muestran los efectos relacionados con el estrés oxidativo sobre la rigidez pasiva causado por enlaces disulfuro dentro del N2Bus (b), la S-glutationilación de los dominios no plegados de la titina Ig (c), o la disminución de la activación de la via GMPc-PKG (d). La GMP-5 (guanosina-5-monofosfato), G glutatione, GSSG glutatione disulfuro, NO oxido nítrico, P fosforilacion titina, PDE-5 fosfodiesterasa 5, pGC partícula de guanilil ciclase, GMPc-PKG GMPc dependiente de proteincinasa G, sGC guanilil ciclase soluble. Adaptado Franssen et al<sup>9</sup>.

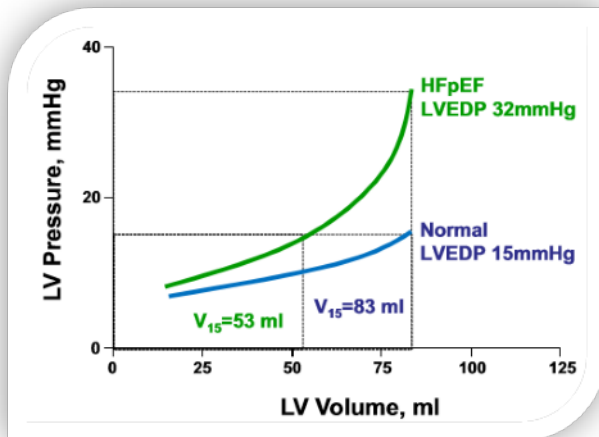


Fig. 17. Relación de volumen y presión diastólica final en pacientes con ICFEP (verde) se desplaza hacia arriba y a la izquierda en comparación con un ventrículo normal (azul). Esto se relaciona con aumento de la rigidez pasiva de la cámara cardiaca y explica la mayor presión diastólica final de VI y el bajo volumen de la cámara con la misma presión de llenado de 15 mmHg. Adaptado Reddy y Bourlag<sup>3</sup>.

En conclusión la rigidez pasiva se relaciona con propiedades inherentes del miocardio que contribuye al aumento de la presión diastólica final. La rigidez intrínseca del miocardio se relación no solamente a las alteraciones de la matriz extracelular e intracelular, más recientemente se ha demostrado a cambios del propio cardiomiocito, implicando la hipofosforilación de la proteína elástica titina lo cual contribuye a la rigidez y disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico<sup>3,7,9,11</sup>.

2) Alteración de la función sistólica del ventrículo izquierdo.

Aunque la fracción de eyección se conserva, la contractilidad miocárdica como a nivel de la cámara se encontró deprimida sutilmente en comparación con controles hipertensos y sanos. El grado de disfunción contráctil miocárdica en ICFEP se relacionó con aumento de la mortalidad, lo que sugiere pudiera ser un mediador o marcador de enfermedad mas grave<sup>3,7</sup>. Lo anterior puede estar relacionado con alteración del manejo del calcio, señales beta-adrenérgicas, energética del miocardio, o de la reserva de perfusión tisular<sup>3</sup>. Las mediciones regionales de la función sistólica efectuada por Doppler tisular se encontraban afectadas a pesar de FEVI normal, por lo anterior se ha definido la hipótesis de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica temprana<sup>11</sup>. La función sistólica no está tan claramente deteriorada en ICFEP como en ICFER73, pero estudios recientes han demostrado que incluso las limitaciones leves en la contractilidad basal en ICFEP pueden llegar a ser más problemáticas con el ajuste de la tensión durante el ejercicio, donde la incapacidad para mejorar la contractilidad puede ser asociada con la reserva deteriorada del gasto cardíaco, haciendo que los síntomas de intolerancia al ejercicio y disminución de la capacidad aeróbica sean más severos<sup>7,11</sup>. La elastancia sistólica final (ESF), definida por la pendiente y la intersección de la relación presión-volumen sistólica final, es una medida estándar de oro de la contractilidad que, en contraste con otras medidas, se eleva en ICFEP<sup>11</sup>.

### 3) Alteración del acoplamiento ventricular-arterial

La rigidez ventricular y vascular aumenta con la edad, hipertensión arterial sistémica y la diabetes así como en pacientes con ICFEP. La distensibilidad aortica disminuida en la ICFEP está asociada con reducción en la capacidad en el ejercicio. La distensibilidad arterial (elastansa arterial  $E_a$ ) y la ESF se elevan en tándem en ICFEP por lo cual explica los cambios lábiles de la presión arterial en estos pacientes <sup>3,7,11,62</sup>. La rigidez combinada ventrículo-arterial conduce a una mayor labilidad de la presión



arterial, mediante la creación de un sistema de «alta ganancia» con los cambios de presión arterial amplificadas para cualquier alteración en la precarga y/o poscarga (Fig. 18)<sup>11</sup>. La elevación de la poscarga aguda en el contexto de la rigidez ventrículo-arterial provoca mayor aumento de la presión arterial, que puede entonces deteriorar aún más la relajación diastólica produciendo un aumento importante en las presiones de llenado durante el estrés (Fig. 19)<sup>11</sup>.

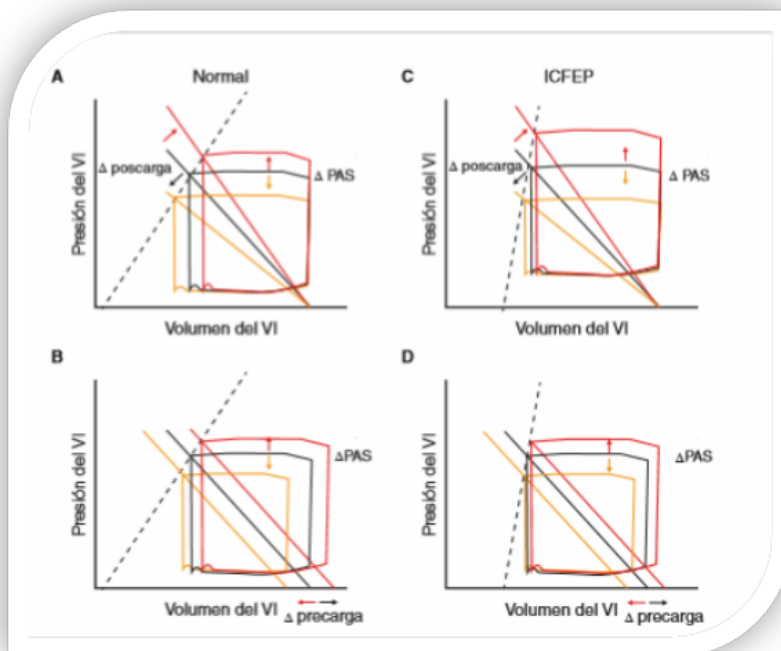


Fig. 18. En comparación con los controles normales (A y B), la pendiente de la relación presión-volumen sistólico final (elastancia de fin de sístole; Ees, líneas de puntos) se aumenta en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEP) (C y D). Esto conduce a los aumentos exagerados y disminuciones de la presión arterial por el mismo cambio en la poscarga (A y C) o la precarga (B y D) en ICFEP, lo que representa mayor predilección por la crisis y/o hipotensión y azotemia con hipertensión y excesiva diuresis o vasodilatación excesivamente vigorosa. Adaptado Magaña Serrano, et al<sup>11</sup>.

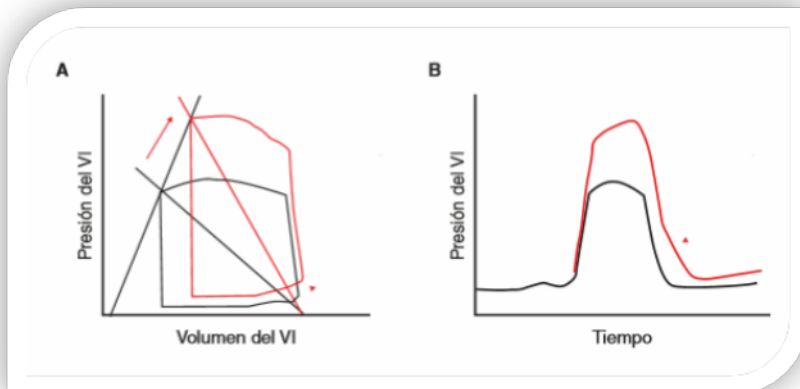


Fig. 19. A: la rigidez del ventrículo arterial combinada en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada puede llevar a elevaciones dramáticas en la presión arterial con aumento de la poscarga (flecha roja). Esto alimenta de nuevo a aumentar las presiones VI final diastólica (punta de flecha), mediante la alteración de la pendiente o la posición de la relación presión-volumen diastólica, y/o (B) por la prolongación de caída de presión del VI durante la relajación isovolumétrica (punta de flecha). Adaptado Magaña Serrano, et al<sup>11</sup>.

En relación al ejercicio este acoplamiento se encuentra alterado con aumento del aturdimiento de la contractilidad con mayor intolerancia al ejercicio. A su vez la vasorelajación sistémica se encuentra atenuada en ICFEP<sup>11</sup>. Los síntomas de la disnea y la fatiga en la insuficiencia cardíaca pueden estar relacionados con esta activación patológica ergorefleja, la cual también se relaciona con la biodisponibilidad de ON<sup>7,11</sup>. El grado de vasodilatación mediada por flujo (un marcador de la función endotelial) se relaciona con la gravedad de los síntomas de la intolerancia a los esfuerzos durante el ejercicio de baja intensidad en ICFEP, con énfasis en el complejo entre procesos periféricos y la percepción de los síntomas en la IC. Estos datos proporcionan una explicación más amplia de las posibles terapias dirigidas a ON en ICFEP<sup>11</sup>.

#### 4) Reducción de la reserva cardiovascular e incompetencia cronotrópica

La mayoría de estos pacientes tienen síntomas en esfuerzo y no en reposo, puesto que durante el ejercicio se aumenta el gasto cardiaco a través de mejoría del retorno venoso, la contractilidad, frecuencia cardiaca y vasodilatación periférica<sup>11</sup>. Las anomalías de estos se encuentran en la ICFEP (Fig. 20)<sup>11</sup>. La reserva diastólica normal con el ejercicio permite que el ventrículo se llene hasta un volumen de precarga más grande, en un corto periodo de tiempo, sin aumento de las presiones de llenado, en la ICFEP la reserva diastólica también se reduce mostrando aumento en el volumen de precarga inducido por el esfuerzo a pesar de aumento de las presiones de llenado, lo anterior relacionado con aumento de la rigidez de la cámara y mejoría inadecuada de la relajación temprana<sup>7,11</sup>. La reserva sistólica también se encuentra deprimida con el ejercicio desenmascarando los déficits leves en el reposo de la función sistólica y la incapacidad para reducir el volumen telesistólico, combinado con menos aumento en el volumen diastólico final, limitando las respuestas del volumen sistólico final durante el ejercicio<sup>11</sup>. Las causas de disfunción sistólica y diastólica durante el ejercicio aún no están claras pero pueden estar relacionadas con la isquemia miocárdica (enfermedad coronaria epicárdica/microvascular o alteraciones de la distensibilidad vascular), en la señalización deteriorada del sistema  $\beta$ -adrenérgico, en la energética del miocardio, o bien el anormal manejo del calcio<sup>7,11</sup>.

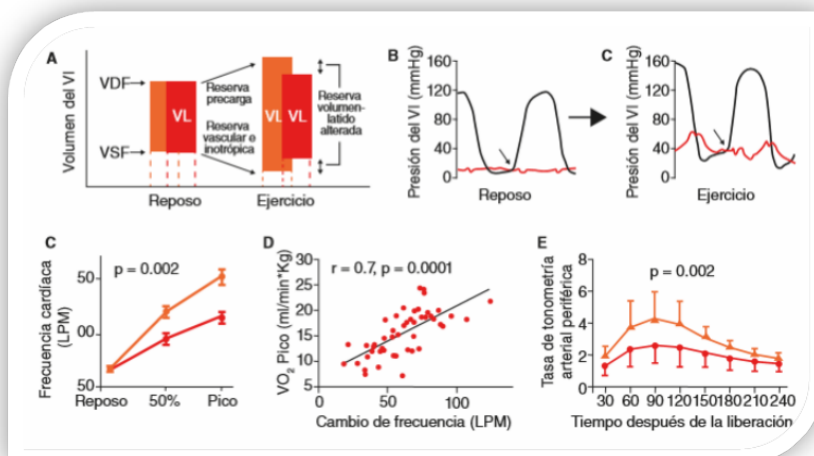


Fig. 20. Se muestra (A) que el volumen de la cámara y la FEVI son similares en reposo en la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección conservada (ICFEP) (rojo) vs. los controles (naranja), pero los pacientes con ICFEP son menos capaces de mejorar el volumen de precarga (volumen diastólico final, VDF) y también lograr minimizar el volumen sistólico final (VSF) durante el esfuerzo físico. Estas deficiencias están relacionadas con la disfunción diastólica, sistólica y la disfunción de la reserva vasodilatadora, que contribuyen al deterioro del volumen sistólico (SV) con el ejercicio en ICFEP. B: a pesar de menor mejora de EDV con el ejercicio, hay un aumento mucho mayor en las presiones de llenado del VI, medidas como la presión VI diastólica final (flecha) o la presión en cuña pulmonar (rojo). C: la respuesta cronotrópica durante submáxima y máxima carga de trabajo se ve afectada en ICFEP (rojo) en comparación con los controles (naranjas) y el grado de deterioro cronotrópico está asociado con una disminución más severa de la capacidad aeróbica (D). La función vascular periférica también se ve afectada en ICFEP, que puede estar relacionado a la vasodilatación dependiente del endotelio alterada, medido como el aumento en el flujo sanguíneo arterial periférico después de la oclusión del manguito de brazo superior (E). Adaptado Magaña Serrano, et al<sup>11</sup>.

La reserva cronotrópica es deprimida en ICFEP, lo que podría estar relacionado con déficit de la corriente descendente en la estimulación b-adrenérgica, porque el aumento de las catecolaminas plasmáticas con el ejercicio es similar en ICFEP y controles sanos. La disfunción autonómica puede contribuir a la incompetencia cronotrópica, ya que la sensibilidad barorreflexa se reduce y la recuperación de la frecuencia cardíaca disminuye en ICFEP<sup>7</sup>.

##### 5) Hipertensión pulmonar y disfunción del ventrículo derecho.

La prevalencia de hipertensión pulmonar, definida como presión sistólica de la arteria pulmonar (PASP) > 35 mmHg, ascendió al 83% con una PASP media de 48 mmHg en un grupo de 244 pacientes con ICFEP. En este estudio, PASP fue significativamente mayor en pacientes con ICFEP que en hipertensos sin insuficiencia cardíaca, mientras que PASP pronosticó fuertemente la mortalidad en ICFEP. La elevación crónica de las presiones de llenado del VI induce la remodelación y disfunción de la aurícula izquierda, hipertensión pulmonar mixta y, en última instancia, remodelación y disfunción del ventrículo derecho<sup>7,9,11,45</sup>. Se debe

pensar que la hipertensión pulmonar en pacientes de edad avanzada con FEVI normal es secundario a la disfunción diastólica. En las primeras etapas de ICFEP, la vasodilatación pulmonar con el ejercicio se conserva, y la hipertensión pulmonar de esfuerzo es pasiva y secundaria principalmente a las altas presiones del corazón izquierdo<sup>11,45</sup>.

En un estudio invasivo, las presiones de llenado cardíaco derecho e izquierdo, las presiones arteriales pulmonares y las dimensiones de la cámara derecha fueron más altas en ICFEP en comparación con los controles, mientras que el tamaño del VI y la fracción de eyección fueron similares. La disfunción del VD estuvo presente en el 33% de los pacientes con ICFEP y fue causada tanto por el deterioro de la contractilidad del VD como por el desajuste de la poscarga por hipertensión pulmonar<sup>45</sup>. La disfunción del VD también se asoció con la gravedad de los síntomas y mayor carga de comorbilidad<sup>45</sup>. En un estudio prospectivo, aproximadamente un tercio de los pacientes con ICFEP presentaron evidencia de disfunción del VD y tanto el cumplimiento reducido del VI como la disfunción y remodelación del VD fueron los predictores fisiopatológicos más fuertes de los resultados adversos<sup>7,45</sup>.

#### 6) Función atrial

Estudios epidemiológicos han identificado alta prevalencia de fibrilación auricular en pacientes con ICFEP. Aproximadamente dos tercios pueden ser afectados, además estos pacientes con fibrilación auricular más ICFEP presentan limitaciones más severas durante el ejercicio con mayor deterioro de la función del ventrículo derecho y menor supervivencia comparado con pacientes con ritmo sinusal<sup>3,9</sup>. En circunstancias normales la sístole auricular contribuye al 20% del llenado ventricular diastólico sin embargo en pacientes con disfunción diastólica lo anterior aumenta dramáticamente al 45%, por lo cual se explica la problemática al perder la sincronía atrioventricular<sup>3</sup>.

La aparición de fibrilación auricular puede transitar a los pacientes de estadio B a

C. Independientemente de la fibrilación auricular la anomalía del tamaño de la aurícula izquierda y la función contráctil contribuyen a la ineficiente optimización de la precarga en el ventrículo izquierdo<sup>3</sup>. Se han observado en recientes estudios que la disfunción sistólica y diastólica de la aurícula izquierda es asociada con hipertensión pulmonar más severa, disfunción del VD y aumento de la mortalidad. Por lo anterior se ha demostrado que la aurícula izquierda tiene un papel importante como protector de la vasculatura pulmonar y del ventrículo derecho ante elevaciones crónicas del corazón izquierdo<sup>3,7</sup>.

#### 7) Disincronía ventricular

Existen alteraciones en la sincronía ventricular durante la repolarización, esta relajación no uniforme induce a más temprana y más lenta caída de presión en la diástole, lo cual puede contribuir a que la disfunción diastólica este asociada con isquemia y retraso en la conducción intraventricular<sup>3</sup>. Aunque el bloqueo completo de rama izquierda del haz de His es infrecuente en IC-FEP, a su vez es incierto que sea efectivo la terapia de resincronización cardíaca en estos tipos de pacientes<sup>3</sup>.

#### 8) Alteraciones periféricas

Recientes estudios han demostrado anomalías en el uso de oxígeno periférico así como su extracción en pacientes con IC-FEP<sup>3</sup>. Este mecanismo probablemente se encuentre relacionado con daño en la extracción muscular de oxígeno, daño de la regulación autonómica del flujo sanguíneo o problema micro o macrovasculares en la perfusión del músculo. Tanto en músculo esquelético como cardíaco se ha observado cambios histopatológicos como lo es vascular rarefacción por daño en el flujo sanguíneo<sup>3</sup>. Por lo anterior se ha observado que la disfunción endotelial juega un rol central en la fisiopatología de un número de pacientes, así como algunos estudios tienen esta vía como objetivo terapéutico<sup>3,9</sup>.

## 9) Restricción del pericardio

El crecimiento ventricular derecho y de la aurícula izquierda incrementan el volumen cardiaco total, incluso con un ventrículo izquierdo de tamaño normal, esto crea un fisiología restrictiva, favoreciendo la interdependencia ventricular en el cual los cambios de volumen o presión en el Ventrículo derecho afectan a los del ventrículo izquierdo, sobre todo durante el ejercicio<sup>3</sup>.

### **Estadios en patología**

Estudios recientes de ICDEF demostraron un remodelado cardiaco estructural en muchos pacientes, incluyendo remodelado concéntrico del VI e hipertrofia (59-77%) y dilatación auricular izquierda (LA) (59-66%)<sup>7</sup>. La contracción de la aurícula izquierda se encuentra dañada en el ejercicio y puede contribuir a la transición de un estado asintomático a ICDEF, así como el tamaño también predice resultados clínicos<sup>7,62</sup>. Estudios han demostrado en pacientes con ICDEF grados variables de hipertrofia miocárdica, fibrosis intersticial y rarefacción capilar, lo que implica etapas distintas y posiblemente evolutivas de la progresión de la enfermedad miocárdica<sup>7</sup>. La eficacia de los inhibidores SRAA (sistema renina angiotensina aldosterona) para mejorar la remodelación miocárdica adversa es muy diferente en pacientes con ICDEF con estadios menores, modestos o graves de hipertrofia miocárdica, fibrosis y rarefacción capilar. De hecho, los inhibidores del SRAA podrían ser eficaces en pacientes con ICDEF que presenten etapa temprana, mientras que la eficacia terapéutica puede perderse en pacientes con estadios avanzados o finales (Fig. 21)<sup>7</sup>. El estudio RELAX demostró que la aparición de fibrilación auricular (FA) es indicativo de ICDEF avanzada<sup>65</sup>. En este estudio a pesar del tamaño y masa del VI, la FA se asoció a peor función sistólica (FEVI menor, volumen sistólico), y diastólica (tiempo de desaceleración más corto, y mayor tamaño de aurícula izquierda)<sup>7,65</sup>. Los pacientes con FA tuvieron PASP (presión sistólica de la arteria pulmonar) mayor y aumentaron

el NT-proBNP, la aldosterona, la endotelina-1, la troponina I y el C-telopéptido para los niveles de colágeno tipo I, lo que sugiere una activación neurohumoral más severa, necrosis de miocitos y fibrosis<sup>65</sup>.

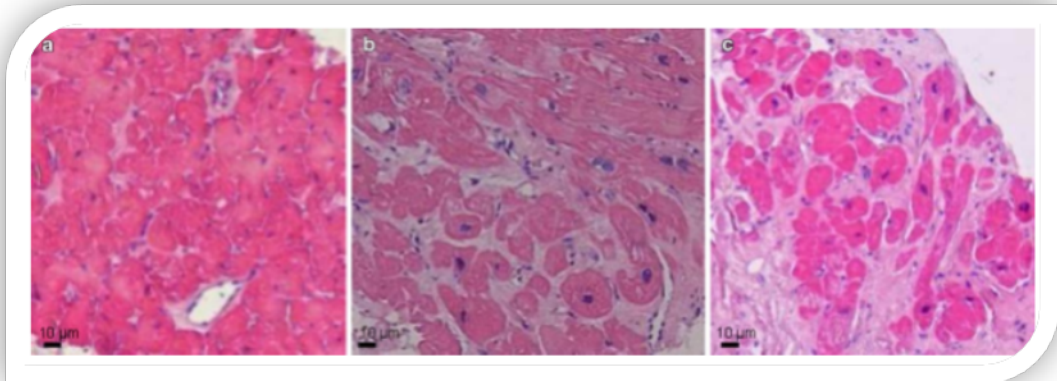


Fig 21. Diferentes etapas de la enfermedad miocárdica estructural en ICPEP. a-c, imágenes histológicas del miocardio del VI de pacientes con ICPEP, que demuestran fibrosis intersticial menor (a), moderada (b) y severa (c). Adaptado Heerebeek y Paulus<sup>7</sup>.

### **Biomarcadores e ICPEP**

En 1998 un grupo de trabajo del Instituto Nacional de Salud define biomarcador como un marcador biológico objetivamente medido y evaluado como un indicador de procesos biológicos normales, procesos patológicos o respuestas farmacológicas a intervenciones terapéuticas. Una definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud es cualquier sustancia, estructura o proceso que pueda ser medido en el cuerpo o sus productos e influye o predice la incidencia de resultado o enfermedad<sup>23</sup>.

Actualmente solo los péptidos natriureticos se utilizan habitualmente para el diagnóstico y estratificación de riesgo en pacientes con ICPEP. Debido a que la ICPEP se caracteriza por inflamación, estrés oxidativo, disfunción endotelial, alteraciones en la señalización intramiocárdica y remodelación de la matriz y rarefacción capilar, los biomarcadores que reflejan estos procesos podrían ayudar en la estratificación diagnóstica y fisiopatológica de los pacientes con ICPEP<sup>7</sup>.

Recientemente se han identificado varios biomarcadores que pueden ser



herramientas prometedoras de diagnóstico y pronóstico en pacientes con IC-FEP (Tabla 6)<sup>7</sup>.

Tabla 6. Potenciales biomarcadores para la identificación de los procesos de enfermedad subyacente en IC-FEP.

<b>Proceso Fisiopatológico</b>	<b>Biomarcador</b>
<b>Inflamación</b>	PCR, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , Pentraxina-3, Galectina-3, MCP-1, GDF-15, ST2 soluble.
<b>Remodelado matriz extracelular</b>	MMPs, TIMPs, Propeptidos colágeno (PICP, PINP, PIIINP, CITP, Galectina-3.
<b>Estrés miocitos</b>	(NT-pro)BNP, ANP, (nt-proCNP), GDF-15
<b>Daño/apoptosis miocitos</b>	Troponinas, Galectina-3.
<b>Disfunción endotelial</b>	E-selectina, P-selectina, VCAM-1, ICAM1, (NT-proCNP), cGMP
<b>Estrés oxidativo</b>	Nitrotirosina
<b>Disfunción renal</b>	Cistatina-c, microalbuminuria
<b>Misceláneos</b>	Homocisteína, productos finales de la glicación avanzada

PCR: proteína C reactiva, IL-6: interleucina 6, IL-8: interleucina 8, IL-10: interleucina 10, MCP-1: proteína quimiotáctica de monocitos 1, GDF-15: factor de crecimiento diferenciación 15, MMPs: metaloproteinasas de matriz, TIMPs: inhibidor tisular de MMPs, PICP: terminal-C de propeptidos de procolágeno tipo I, PINP: terminal-N de propeptidos de procolágeno tipo I, PIIINP: N-terminal de propeptidos de procolágeno tipo III, CITP: terminal-C de telopeptido de procolágeno tipo I, ICAM-1: molécula de adhesión intercelular 1.

A su vez también se dividen los biomarcadores según los diferentes fenotipos celulares en la IC-FEP (Fig. 22)<sup>5,20</sup>.

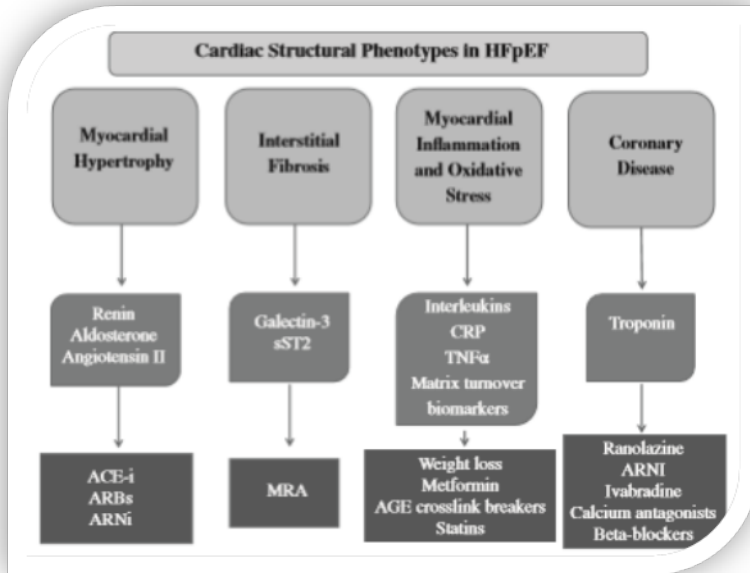


Fig.22. El papel de los biomarcadores como una herramienta puente entre la ICfEP, fenotipos estructurales y estrategias de tratamiento potencial. ACE-i, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARB, bloqueadores de los receptores de la angiotensina II; AGE, producto final de glicación avanzada; ARNi, inhibidor de neprilisina-receptor de angiotensina; CRP, proteína C reactiva; MRA, antagonistas de receptores de corticoides minerales; SST2, ST2 soluble; TNF $\alpha$ , factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de D Elia et al<sup>20</sup>.

Los péptidos natriureticos se asocian con perturbaciones hemodinámicas relacionadas con el estiramiento de cámaras y aumento de las presiones de llenado por lo cual su papel es crítico en la patogénesis a corto y largo plazo de la ICfEP<sup>20</sup>. En el estudio PARAMOUNT donde se observó que valsartan/sacubitril redujeron los péptidos natriureticos y el volumen de la aurícula izquierda en ICfEP<sup>20</sup>. El estudio de los péptidos en su papel exacto en el fenotipo clínico ha sido menos estudiado, sin embargo se ha observado la elevación de los mismos en ancianos, mujeres, fibrilación auricular y disfunción renal<sup>5,20</sup>. Dentro de los falsos negativos se pueden relacionar con la obesidad o la presión arterial fluctuante<sup>7</sup>. En estos momentos los péptidos se han establecido como un marcador de exceso de riesgo en la población con ICfEP y sirve para identificar una cohorte de alto riesgo, por lo cual pueden ser útiles en el diagnóstico y pronóstico de ICfEP<sup>20</sup>. El estudio ATHENA-HF está evaluando el papel de las dosis altas de espironolactona en los cambios a corto plazo

en los niveles de péptidos natriureticos en una población hospitalaria heterogenea con insuficiencia cardiaca aguda<sup>20,68</sup>. Un subestudio del ensayo I-PRESERVED, que incluyó a 3.562 sujetos de edad media superior a 60 años y FEVI igual o mayor al 45%, demostró que los valores elevados de NT-proBNP se asociaron a peor clase funcional de la NYHA (OR: 1,52, p<0,001), fibrilación auricular (OR: 2,59, p<0,001) y disminución del filtrado glomerular (OR: 1,44, p<0,001). Los individuos con ICFP y NT-proBNP elevado también tuvieron una mayor incidencia de hospitalizaciones a los seis meses de seguimiento (OR: 1,37, p<0,001)<sup>66</sup>. Por otra parte, un análisis del estudio CHARM- preserved demostró que la elevación del NT-proBNP era un predictor independiente de mortalidad en ICFP<sup>67</sup>.

Además de lo previo existen factores de confusión que influyen en la interpretación de los péptidos natriuréticos, los que aumentan los péptidos (aumento de la edad, síndrome coronario agudo, insuficiencia renal, disfunción del ventrículo derecho, fibrilación auricular, hipertensión pulmonar, embolismo pulmonar, estados de alto gasto cardiaco como anemia, sepsis, insuficiencia mitral), así como factores de confusión en donde se encuentran niveles menores a los esperados de los péptidos natriuréticos (obesidad, edema pulmonar, pericarditis, tamponade, polimorfismos genéticos, cardiomiopatía en fase final)<sup>23</sup>.

Se han estudiado nuevos biomarcadores genéticos potenciales como los micro-ARNs circulantes (miARN) los cuales se consideran como moléculas reguladoras en muchos procesos biológicos y patológicos<sup>20</sup>. En un estudio reciente se determino que la medición de estos biomarcadores en pacientes con disnea mas ICFEP en escenario agudo podría agregar valor diagnostico en comparación con la medición de BNP solo<sup>20</sup>. La adrenomedulina (ADM) es un biomarcador emergente relacionado con la actividad simpática aislada de las células del feocromocitoma humano con vasodilatación, inmunomodulación y antiproliferación sin embargo hasta

el momento se carecen de datos que apoyen como nuevo biomarcador en la IC/FEP<sup>5,20</sup>.

En una nueva revisión del 2017 se resumen los biomarcadores y su apoyo y aplicación en la IC/FEP (Tabla 7)<sup>23</sup>.

Tabla 7. Resumen de las aplicaciones de los biomarcadores en la IC/FEP.

Biomarcador	Aplicación en IC/FEP
Marcadores de carga hemodinámica	
Peptidos natriureticos	
BNP, NT-proBNP	Correlación con estrés de la pared diastólica final del ventrículo izquierdo.
	Apoyo del diagnóstico
	Predice mortalidad y eventos de insuficiencia cardiaca
	Guía terapéutica
Marcadores de disfunción diastólica	
Factor de crecimiento insulínico ligado a proteína 7	Correlaciona con disfunción diastólica
	Predice mortalidad y capacidad funcional
Marcadores de inflamación	
↑sST2	Correlaciona con elevación de la presión telediastolica del VI
	Apoya el diagnóstico
	Predice mortalidad y eventos de insuficiencia cardiaca
↑Galectina-3	Apoya diagnóstico
	Predice mortalidad y eventos de insuficiencia cardiaca
Marcadores de Matriz	
Propeptidos de colágeno	

↑PICP, PINP, PIIINP	Apoyo diagnóstico
	Predice mortalidad
Telopectidos de colágeno	
↑CITP	Apoyo diagnóstico
	Predice evento de insuficiencia cardiaca
MMPs	
↑MMP-1	Apoyo diagnóstico
↑MMP-2	Apoyo diagnóstico
↑MMP-8	Apoyo diagnóstico
↑MMP-9	Apoyo diagnóstico
TIMPs	
↑TIMP-1	Apoyo diagnóstico
↑TIMP-4	Apoyo diagnóstico
↑Osteopontina	Predice mortalidad y eventos de insuficiencia cardiaca

### **Diagnóstico**

En contraste con ICFER, el diagnóstico de ICFEP es más laborioso sobre todo en los pacientes que presentan una clínica ambulatoria de disnea de esfuerzo y múltiples comorbilidades, pero sin signos evidentes de sobrecarga de líquidos, por lo anterior para evitar una baja especificidad en el diagnóstico de ICFEP se debe complementar con medidas objetivas de disfunción diastólica del VI, hipertrofia ventricular izquierda, la complacencia y área de la aurícula izquierda o los niveles de péptidos natriureticos<sup>1,2,3,11,21</sup>.

#### 1) Historia Clínica

Los síntomas y algunos signos de IC son inespecíficos y pueden estar presentes en una variedad de otras condiciones en ausencia de enfermedad cardiaca. Pruebas de

apoyo para la IC se deriva de la radiografía de tórax, el electrocardiograma, los ensayos de péptido natriurético tipo B (BNP) o N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), o cateterismo del corazón derecho<sup>21,26</sup>. La ecocardiografía con Doppler puede aportar evidencia de presiones elevadas de llenado del VI o del ventrículo derecho (VD) o reducción del gasto cardíaco y apoyar el diagnóstico de IC, independientemente de la FEVI o de la morfología cardíaca<sup>1,3,21,26</sup>. Dentro de los signos y síntomas más frecuentes se describen en la tabla 8 con su fisiopatología correspondiente<sup>2,3,21,26</sup>.

Tabla 8 Síntomas y signos de la insuficiencia cardíaca

	Mecanismos
Síntomas	
Típicos	
Disnea	Congestión pulmonar debida a aumento de la presión auricular izquierda, anomalías de músculo respiratorio y quimiorreceptor
Ortopnea	Aumento del retorno venoso y congestión pulmonar en posición supina
Disnea paroxística nocturna	Lo mismo que arriba más la depresión del centro respiratorio
Tolerancia al ejercicio disminuida	Hipoperfusión del músculo esquelético y anomalías metabólicas
Fatiga, cansancio, más tiempo hasta recuperarse del ejercicio.	Retención hídrica
Inflamación de tobillos	
Menos típicos	
Tos nocturna	
Sibilancias	
Sensación de inchazón	Retención de líquidos, aumento de la

Pérdida de apetito, saciedad temprana	presión auricular derecha
Confusión (especialmente en ancianos)	Hipoperfusión cerebral
Decaimiento	Taquiarritmias, tolerancia reducida al esfuerzo
Palpitaciones	
Mareo	
Síncope	
Bendopnea	
Signos	
Más específicos	
Presión venosa yugular elevada	Incremento de la presión de la aurícula derecha
Reflujo hepatoyugular	Incremento de la presión de la aurícula derecha
Tercer sonido cardíaco (ritmo galopante)	Incremento presión aurícula izquierda
Impulso apical desplazado lateralmente	Dilatación del ventrículo izquierdo
Menos específicos	
Aumento de peso mayor 2 kg/semana	
Pérdida de peso (IC avanzada)	
Pérdida de tejido (caquexia)	Congestión intestinal, citocinas crónicas y activación de la vía inflamatoria
Soplo cardíaco (holosistólico)	Insuficiencia mitral o tricuspídea
Edema periférico (tobillos, sacro, escroto) Crepitantes pulmonares	Retención hídrica
Menor entrada de aire y matidez a la percusión en las bases pulmonares (derrame pleural) Taquicardia	Incremento de la presión de la aurícula izquierda y edema pulmonar
	Retención hídrica, incremento de la presión de la aurícula derecha

Pulso irregular	
Taquipnea	
Respiración de Cheyne Stokes	
Hepatomegalia	Incremento de la presión de la aurícula derecha
Ascitis	Retención hídrica, incremento de la presión de la aurícula derecha
Extremidades frías	
Oliguria	
Presión de pulso estrecha	

A su vez en la Fig. 23 se muestran los diferentes criterios diagnósticos englobados según diferentes grupos de trabajos y los puntos necesarios para establecer el diagnóstico hasta el momento solo de insuficiencia cardiaca por signos y síntomas<sup>21</sup>.

<p><b>Framingham criteria</b><sup>22</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Major criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paroxysmal nocturnal dyspnoea</li> <li>- Orthopnoea</li> <li>- Elevated jugular venous pressure</li> <li>- Rales</li> <li>- Third heart sound</li> <li>- Cardiomegaly (chest radiograph)</li> <li>- Pulmonary oedema (chest radiograph)</li> </ul> </li> <li>• Minor criteria <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extremity oedema</li> <li>- Night cough</li> <li>- Loss of &gt;4.5 kg in 5 days with diuretics</li> <li>- Hepatomegaly</li> <li>- Pleural effusion</li> <li>- Heart rate &gt;120 bpm</li> <li>- Exertional dyspnoea</li> </ul> </li> </ul> <p>Diagnosis of heart failure requires two major, or one major and two minor criteria.</p> <p><b>Boston criteria</b><sup>24,110</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dyspnoea: none (0 points), leg fatigue on walking level (1 point), dyspnoea on walking level (2 points), paroxysmal nocturnal dyspnoea (3 points), orthopnoea (4 points), dyspnoea at rest (4 points)</li> </ul> </li> <li>• Physical findings <ul style="list-style-type: none"> <li>- Heart rate &lt;90 bpm (0 points), 91–110 bpm (1 point), &gt;110 bpm (2 points)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Jugular venous pressure: &lt;6 mmHg (0 points), &gt;6 mmHg (2 points), &gt;6 mmHg and liver enlarged or pitting oedema (3 points)</li> <li>- Pulmonary rales: none (0 points), at bases only (1 point), more than at bases (2 points)</li> <li>- Wheezes: no (0 points), yes (3 points)</li> <li>- S3 gallop: no (0 points), yes (3 points)</li> </ul> <p>• Chest radiography findings</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Normal (0 points), upper flow redistribution (2 points), cardiac enlargement (3 points), interstitial oedema (3 points), bilateral pleural effusions (3 points), alveolar oedema (4 points)</li> </ul> <p>Heart failure is considered definite (8–12 points), possible (5–7 points), or unlikely (&lt;5 points).</p> <p><b>Gothenburg criteria</b><sup>23,110</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cardiac score <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coronary heart disease in past (1 point), within past year (2 points); angina in past (1 point), angina in past year (2 points); leg oedema (1 point); pulmonary rales (1 point); atrial fibrillation (1 point)</li> </ul> </li> <li>• Pulmonary disease score <ul style="list-style-type: none"> <li>- History of bronchitis (1 point), chronic bronchitis in past year (2 points); asthma (1 point), asthma in past year (2 points); coughing, phlegm, or wheezing (1 point); rhonchi at physical exam (1 point)</li> </ul> </li> <li>• Therapy score <ul style="list-style-type: none"> <li>- History of digoxin (1 point) or diuretic (1 point) use</li> </ul> </li> </ul> <p>Heart failure graded as 0 (absent) if all three scores are 0; grade 1 (latent) if cardiac score &gt;0 and pulmonary and therapy score = 0; grade 2 (manifest) if cardiac score &gt;0 and either pulmonary or therapy score &gt;0; grade 3 if cardiac score &gt;0 and both pulmonary and therapy scores &gt;0; and grade 4 if person died in heart failure.</p>
---	---

Fig. 23. Criterios para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca. Adaptado de Dunlay Y Roger<sup>21</sup>.



## 2) Electrocardiograma y radiografía de tórax

El electrocardiograma y radiografía de tórax pueden estar normal sin excluir el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, sin embargo es esencial la toma de estos estudios para descartar diagnósticos diferenciales, así como se ha observado que un electrocardiograma normal tiene poca probabilidad de que el paciente curse con insuficiencia cardiaca con una sensibilidad del 89%<sup>2,27</sup>. La radiografía de tórax es más útil en contextos agudos que no agudos<sup>2</sup>.

## 3) Ecocardiograma

Como ya mencionamos en párrafos anteriores insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada no es sinónimo de disfunción diastólica ni viceversa. Sin embargo, la ecocardiografía es una herramienta muy útil en el campo clínico, ya que ayuda a identificar a pacientes potencialmente en riesgo de desarrollar IC-FEP, además de ser útil en el seguimiento de pacientes con diagnóstico ya establecido.

Como ya se mencionó previamente el desempeño óptimo del ventrículo izquierdo depende de su capacidad para alternar entre dos estados: (1) una cámara distensible durante la diástole que permite el llenado ventricular con bajas presiones en la AI; y (2) una cámara rígida (con una presión de rápido incremento) en sístole que eyecta el volumen sistólico a presiones arteriales<sup>21</sup>.

La principal consecuencia fisiológica de la disfunción diastólica es el incremento en las presiones de llenado. Las presiones de llenado se consideran elevadas cuando la presión media de enclavamiento capilar pulmonar (presión wedge, PMECP) es >12 mm Hg o cuando la PFDVI es >16 mm Hg<sup>18</sup>. Queda claro que en sujetos sanos, las presiones de llenado se modifican mínimamente con el ejercicio, lo cual no sucede en pacientes con disfunción diastólica y que explican enteramente la presencia de síntomas (disnea & fatiga)<sup>3,21</sup>.

A continuación se realiza una breve revisión sobre los principales parámetros utilizados en laboratorio de ecocardiografía para la evaluación de la función diastólica.

#### **\*Hipertrofia ventricular izquierda**

Aunque la disfunción diastólica no es infrecuente en pacientes con una pared ventricular de grosor normal, la hipertrofia del VI se encuentra entre sus principales causas. En pacientes con insuficiencia cardíaca diastólica, puede observarse hipertrofia concéntrica (incremento de la masa y del engrosamiento parietal relativo) o remodelado concéntrico (masa normal con incremento del engrosamiento parietal relativo). Por el contrario, la hipertrofia excéntrica del VI, suele estar presente en pacientes con FE disminuida. Debido a la alta prevalencia de hipertensión, especialmente en la población anciana, la hipertrofia del VI es habitual y la cardiopatía hipertensiva es la causa más frecuente de insuficiencia cardíaca diastólica<sup>2,19,20</sup>.

En el miocardio patológicamente hipertrofiado, la relajación del VI se encuentra frecuentemente enlentecida, lo cual reduce el llenado diastólico temprano. Ante una presión AI normal, estos cambios llevan a que una mayor proporción del llenado del VI pase a depender de la diástole tardía, luego de la contracción auricular. Por lo tanto, la presencia de un llenado temprano predominante en estos pacientes indica que existen incrementos en las presiones de llenado<sup>19</sup>.

#### **\* Aurícula izquierda**

De acuerdo a la fisiopatología de ICFEP el tamaño y volumen auricular es un parámetro importante en la evaluación Ecocardiografica de esta entidad. Es importante recalcar que de acuerdo a estudios observacionales se ha demostrado que un índice de volumen de la aurícula izquierda igual o superior a 34 mL/m<sup>2</sup> constituye un factor predictor independiente de mortalidad, insuficiencia cardíaca y accidente cerebrovascular (ACV) isquémico<sup>20</sup>.

## \*Presión pulmonar

La PASP en reposo es también un predictor de pronóstico y un indicador de presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo. En un estudio llevado a cabo en el condado de Olmsted, Minnesota EUA, se estudiaron 2042 pacientes durante un periodo de 9 años, se encontraron como predictores independientes de aumento en la PSAP la edad, la presión de pulso y la relación  $e/e'$  medida por Doppler tisular. Incrementos en la PSAP se asociaron a alta mortalidad (hazard ratio, 2.73 por cada 10 mm Hg;  $P < 0.001$ )<sup>21</sup>.

## Análisis Doppler del flujo transmitral

Los patrones de flujo mitral son identificados por la relación E/A mitral y el Tiempo de desaceleración TD. Estos incluyen la relajación normal, la alteración de la relajación del VI, el patrón de llenado pseudonormalizado, y el patrón de llenado restrictivo del VI (Fig. 24)<sup>72</sup>.

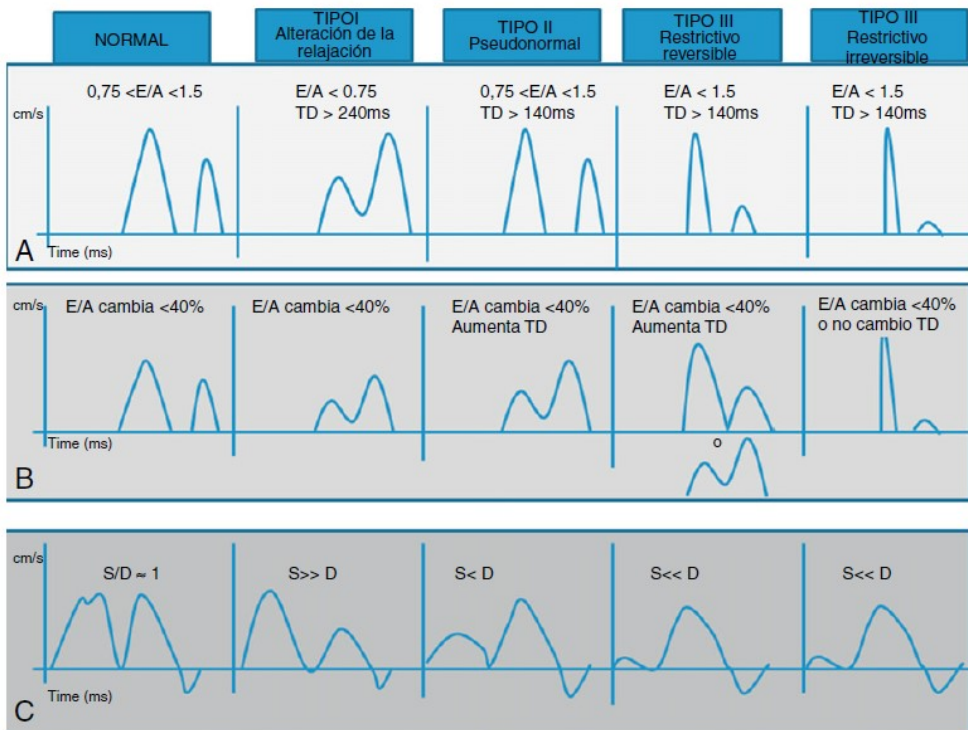


Fig. 24. Patrones de llenado de la disfunción diastólica por relación E/A y S/D<sup>72</sup>.

Es un hecho bien establecido que la velocidad de flujo E mitral refleja principalmente el gradiente de presión Aurícula- ventrículo izquierdo (A-I) durante la diástole temprana, y por lo tanto se ve afectada por la precarga y las alteraciones en la relajación del VI. La velocidad de flujo A mitral refleja el gradiente de presión AI-VI durante la diástole tardía, y se ve afectada por la distensibilidad del VI y la función contráctil de la AI. El Tiempo de desaceleración de la onda E está influenciado por la relajación, las presiones diastólicas luego de la apertura de la válvula mitral, y por la compliance del (es decir, la relación entre la presión y el volumen del VI). Las alteraciones en los volúmenes de fin de sístole y/o de fin de diástole, el rebote elástico, y/o las presiones diastólicas afectan directamente las velocidades y los intervalos de tiempo del flujo mitral. En la imagen 3 se resumen los patrones de llenado identificados por Doppler pulsado<sup>22</sup>.

#### **\*Análisis de flujo de las venas pulmonares**

Por el análisis del flujo en las venas pulmonares pueden ser obtenidos múltiples parámetros, pero aquel que ha demostrado ser más confiable es el análisis de la diferencia entre la duración de la onda A reversa del flujo en las venas pulmonares y la duración de la onda A del flujo transmitral (cociente Ar pulm - A mitral), que cuando es mayor a 30 msec traduce presiones de llenado aumentadas<sup>18</sup>.

#### **\*Velocidad de progresión de flujo (Vp)**

Por medio del Doppler color combinado con el modo M puede ser medida la velocidad de progresión del flujo en el ventrículo izquierdo (Vp) durante la diástole. Una Vp > 50 cm/s puede ser considerada como normal. En pacientes con disfunción ventricular izquierda sistólica, una relación E/Vp  $\geq 2,5$  puede predecir un PCWP > 15 mmHg<sup>19</sup>.

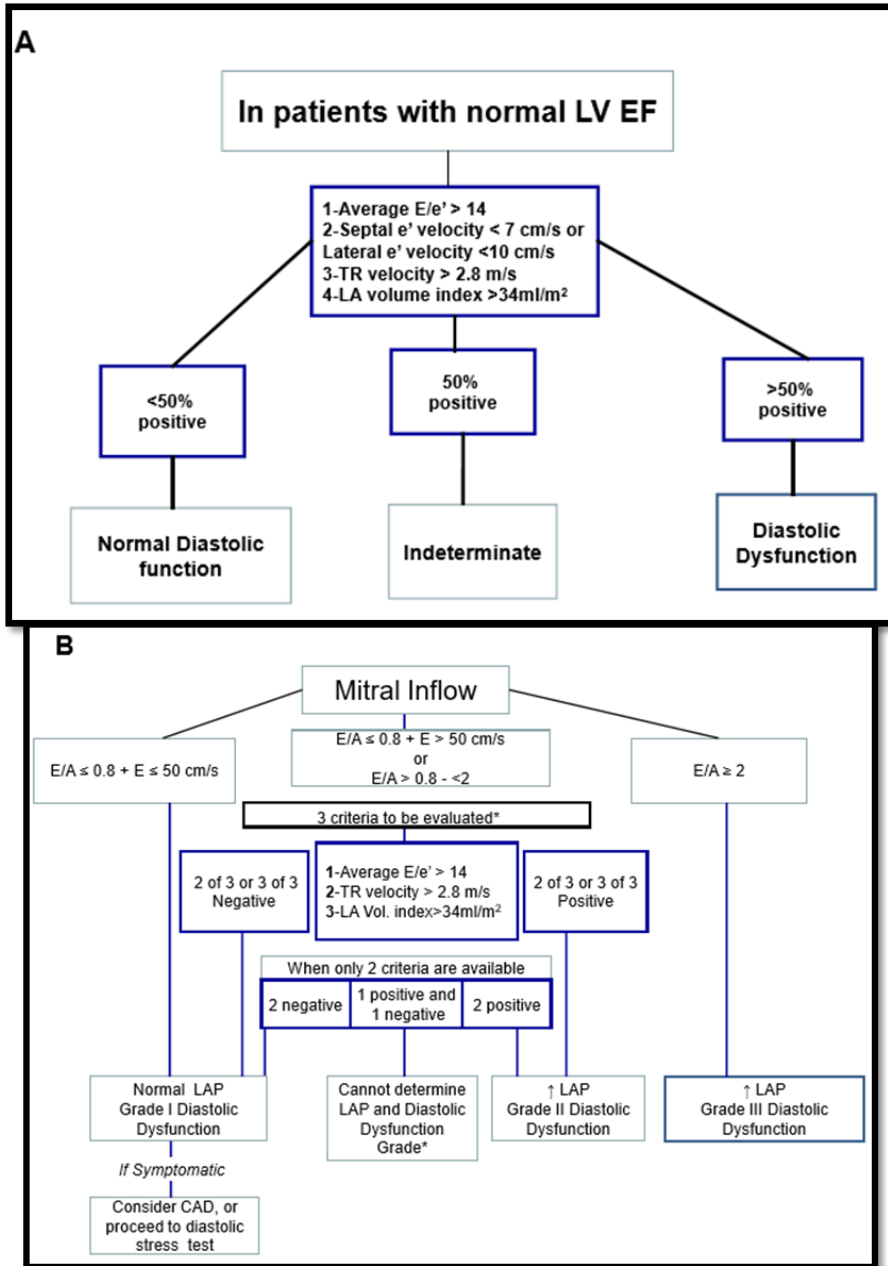
#### **\*Velocidades a nivel del anillo mitral por Doppler tisular y relación E/e'**

El parámetro ecocardiográfico más utilizado para evaluación de la función diastólica es el cálculo de la relación E/e', que cuantifica la relación entre la velocidad de la onda E del flujo transmitral y la velocidad de la onda e' obtenida por Doppler tisular. Aplicando el Doppler pulsado tisular, en el lado septal o en el lado lateral del anillo mitral, es posible evaluar la velocidad de desplazamiento del anillo mitral y calcular las velocidades de las ondas sistólica (S), diastólica precoz (E', e' o Ea) y diastólica tardía (A', a' o Am). Ya ha sido demostrado que la relación E/e' se relaciona con las presiones de llenado del VI, independientemente de los valores de la fracción de eyección. Un valor E/e' > 15, a nivel de la pared septal, indica presiones de llenado aumentadas (cuña estimada >20 mmhg), mientras un E/e' < 8 se asocia a presiones normales. Cuando la e' es evaluado a nivel de la pared lateral, en vez de la pared septal, debe ser usado un punto de corte de E/e' lat > 15 (cuña inferida >15mmhg) ya que las velocidades de desplazamiento son mayores a nivel lateral<sup>23</sup>. Actualmente existe la posibilidad de estimar la presión de enclavamiento capilar pulmonar por medio de la fórmula de Nagueh:  $1,9 + (1,24 \cdot E/E') = PCWP$ <sup>19</sup>.

En un reciente metaanálisis de Sharifov et al, se concluye que hay evidencia insuficiente para apoyar que E/e pueda estimar confiablemente la presión telediastólica del ventrículo izquierdo en ICFEP. La exactitud diagnóstica de E/e para identificar o excluir aumento de la presión telediastólica del VI en ICFEP es limitada y requiere validación adicional en un ensayo clínico prospectivo bien diseñado<sup>4</sup>.

Es muy importante tener en cuenta que con solo un parámetro aislado no se puede concluir en relación al diagnóstico de una disfunción diastólica ventricular izquierda; por ejemplo un paciente con disnea de esfuerzo, función sistólica ventricular conservada, aurícula izquierda dilatada y presión sistólica pulmonar elevada, sin evidencia de una disfunción valvular mitral significativa, es el paciente en el que la búsqueda de una disfunción diastólica ventricular izquierda debe ser minuciosamente buscada.

En relación a la guía de disfunción diastólica se aborda según dos algoritmos para el diagnóstico y patrón de llenado (Fig. 25)<sup>19</sup>.



Presión de la aurícula izquierda es indeterminada si solo 1 de los 3 parámetros están disponibles. La relación S/D de la vena pulmonar <1 se aplica para concluir aumento de la presión en aurícula izquierda en FEVI deprimida.

Fig. 25. (A) Algoritmo para el diagnóstico de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en sujetos con FEVI normal. (B) Algoritmo para la estimación de las presiones de llenado del VI y clasificación de la disfunción diastólica del VI en pacientes con FEVI deprimida, con enfermedad miocárdica y FEVI normal después de considerar datos clínicos y otros datos 2D<sup>19</sup>.

#### 4) Biomarcadores

La concentración plasmática de péptidos natriuréticos (PN) puede emplearse como prueba diagnóstica inicial sobre todo en un contexto no agudo y al no disponerse de ecocardiografía<sup>2</sup>. Los pacientes con concentraciones inferiores al nivel de corte no requieren ecocardiografía, así como los valores normales probablemente no tengan insuficiencia cardíaca<sup>2</sup>. El límite superior normal del BNP es de 35 pg/ml y para la fracción aminoterminal del propéptico natriurético de tipo B (NT pro-BNP) es de 125 g/ml; para el contexto agudo se utilizan títulos más altos (BNP < 100 pg/ml, NT-proBNP < 300 pg/ml y región media del propéptico natriurético auricular de tipo A [MR-proANP] < 120 pmol/l)<sup>2</sup>. Lo anterior se aplica igualmente para ICFER e ICFEP siendo más bajos en esta última<sup>1,2,21</sup>. Por los falsos positivos y negativos ya comentados los PN se recomiendan para descartar insuficiencia cardíaca pero no para establecer el diagnóstico<sup>2,27</sup>. En un estudio el 29% de los pacientes con ICFEP con aumento de la presión de enclavamiento pulmonar tienen niveles normales de BNP<sup>71</sup>.

#### 5) Cateterismo cardíaco derecho y angiografía coronaria

La presencia de presión de llenado elevadas en reposo o durante el ejercicio es un estado *sine qua non* de la insuficiencia cardíaca y el gold estándar para lo anterior es la cateterización derecha o izquierda del corazón<sup>3</sup>. Se recomienda la realización de cateterismo cardíaco derecho con ejercicio en pacientes en los cuales los síntomas

se presentan durante el ejercicio y se encuentran euvolemicos durante la evaluación<sup>3,21</sup>. La presencia de una presión de enclavamiento pulmonar (PCP)  $\geq 15$  mmHg en reposo o  $\geq 25$  mmHg en ejercicio es diagnóstico de ICFEP<sup>3,6,21,27</sup>. Carga de solución salina durante el estudio se consideraba como alternativa al estrés de ejercicio sin embargo se ha demostrado la baja sensibilidad comparado con el ejercicio<sup>3</sup>. El ejercicio se realiza en posición supina o en posición vertical sin mostrar diferencias en las presiones de llenado en estas diferentes posiciones<sup>1,3</sup>. A su vez existe deterioro en el gasto cardíaco así como en el consumo miocárdico de oxígeno por lo cual se ha considerado la realización de test invasivos con ejercicio y análisis simultáneo de gases espirados<sup>3</sup>.

La angiografía coronaria se recomienda en pacientes con angina de pecho refractaria a tratamiento médico siempre que el paciente sea candidato a revascularización coronaria así como en pacientes con antecedentes de arritmia ventricular sintomática o muerte súbita abortada<sup>2</sup>. Se debe considerar en pacientes con probabilidad pretest intermedia-alta de enfermedad arterial coronaria y la presencia de isquemia en una prueba de estrés no invasiva<sup>2</sup>.

#### 6) Otras pruebas de imagen

Respecto a otras pruebas de estrés la resonancia magnética es la técnica con mayor precisión para medir volúmenes, masa y FE de los ventrículos izquierdo y derecho. Es la mejor alternativa de imagen cardíaca para pacientes con estudios ecocardiográficos no diagnósticos (especialmente para estudiar el corazón derecho) y es el método de elección para pacientes con enfermedad cardíaca congénita compleja<sup>2</sup>. Es la técnica preferida para evaluar la fibrosis miocárdica, así como también puede valorar isquemia miocárdica y la viabilidad en pacientes con IC y EAC (considerados aptos para revascularización coronaria)<sup>2</sup>. El uso principal de la TC en pacientes con IC es la visualización no invasiva de la anatomía coronaria de los



pacientes con IC y una probabilidad pretest baja-intermedia de EAC o pacientes con resultados ambiguos en la prueba de estrés no invasiva para excluir el diagnóstico de EAC<sup>2</sup>. La tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT) puede ser útil para la valoración de la isquemia y la viabilidad miocárdica<sup>1,2</sup>. La tomografía por emisión de positrones (PET), sola o combinada con TC, puede ser útil para valorar la isquemia y la viabilidad, pero los trazadores de flujo (amoníaco marcado con 13N o agua marcada con 15O) requieren el uso de un ciclotrón<sup>1,2</sup>.

En conclusión el diagnóstico de ICFEP requiere las siguientes condiciones<sup>2</sup>:

- Presencia de síntomas o signos de IC.
- Fracción de eyección «conservada» (definida como FEVI  $\geq$  50% o del 40-49% para la IC-FEm).
- Altas concentraciones de péptidos natriuréticos (BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml).
- Datos objetivos de otras alteraciones cardiacas funcionales o estructurales subyacentes (más información a continuación).
- En caso de incertidumbre, podría ser necesario realizar una prueba de estrés o determinar de manera invasiva un aumento de las presiones de llenado del VI para confirmar el diagnóstico.

### **Diagnósticos diferenciales**

Dentro de los diferentes diagnósticos diferenciales engloban condiciones diferentes con signos y síntomas presentes de ICFEP pero que no están incluidas en la definición de ICFEP (Tabla 9)<sup>3,21</sup>.

Tabla 9. Diagnósticos diferenciales de ICFEP.

Enfermedad valvular primaria izquierda no corregida	Estenosis aortica
---	-------------------

<p>Insuficiencia aortica</p> <p>Estenosis mitral</p> <p>Insuficiencia mitral</p>
<p>Insuficiencia ventricular derecha aislada</p>
<p>Hipertensión pulmonar grupo OMS 1,3,4 y 5</p> <p>Genéticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Displasia arritmogénica del VD</li> </ul> <p>Enfermedades cardiacas congénitas</p> <p>Infarto del VD</p> <p>Enfermedad valvular pulmonar y tricuspídea primaria aislada</p>
<p>Enfermedades del pericardio</p>
<p>Tamponade</p> <p>Pericarditis constrictiva</p>
<p>Cardiomiopatías específicas</p>
<p>Infiltrativas (amiloidosis)</p> <p>Infecciosas/inflamatorias</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoidosis</li> <li>- Viral</li> </ul> <p>Genéticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Cardiomiopatía hipertrófica</li> <li>- Cardiomiopatía restrictiva</li> </ul>

Además se esquematizan estas patologías en la Fig. 26 para mejorar el aprendizaje visual<sup>1</sup>.

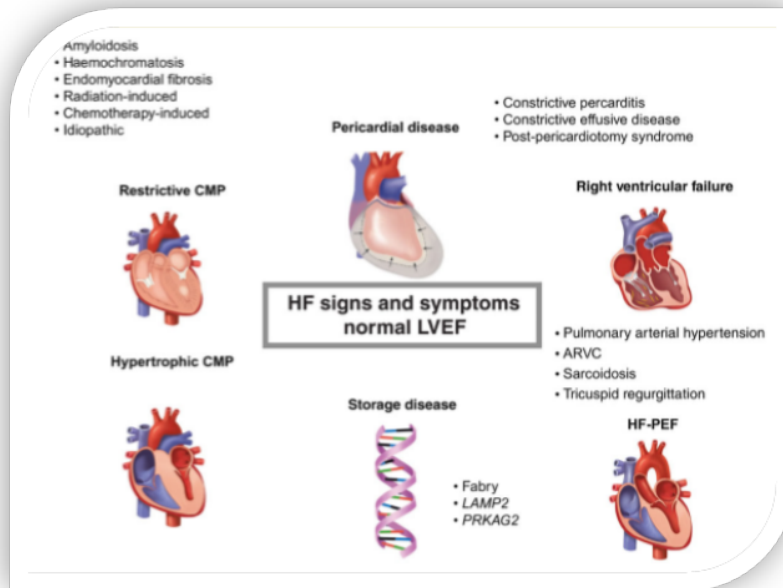


Fig. 26. Diagnósticos diferenciales de la insuficiencia cardíaca en el escenario de IC-FEP. Adaptado de Desai y S. Jhund<sup>1</sup>.

### **Tratamiento**

A diferencia de lo que sucede con la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, en la IC-FEP el bloqueo del eje renina-angiotensina es poco útil en términos de reducción de los eventos clínicos o de la mortalidad, como fue demostrado en los estudios con perindopril (PEP-CHF)<sup>25</sup>, con irbesartan (I-PRESERVE)<sup>26</sup> o candesartan<sup>27</sup> (CHARM-Preserved). Resultados similares se observaron con el uso del antagonista de la aldosterona espironolactona, según los resultados del estudio TOPCAT<sup>22,45</sup>.

Los betabloqueantes tendrían ventajas teóricas en este grupo de pacientes ya que al disminuir la frecuencia cardíaca y la contractilidad miocárdica aumentan el tiempo de la diástole y reducen el consumo miocárdico de oxígeno, sorprendentemente no existen hasta la actualidad ensayos clínicos controlados que avalen su uso en este contexto. En un subanálisis del estudio SENIORS, se observó que en el subgrupo de pacientes con una FE > 35% los beneficios de los Betabloqueantes fueron semejantes, lo que parece demostrar que la eficacia de este fármaco es independiente de la fracción de eyección<sup>16</sup>.

El tratamiento con diuréticos parece mejorar los síntomas, sin tener impacto en la mortalidad o evolución clínica de estos pacientes solos o en combinación con IECA o ARA 2, de acuerdo a los resultados del Hong Kong diastolic heart failure study<sup>22</sup>.

Recientemente un nuevo fármaco, el “LCZ696”, inhibidor del receptor de angiotensina II y de la neprilisina, ha mostrado ser superior al enalapril en supervivencia y calidad de vida en pacientes con insuficiencia cardiaca por disfunción sistólica. El LCZ696 es una combinación fija de valsartan (un ARA2) y sacubitril (AHU-377), un inhibidor de la neprilisina (endopeptidasa neutra que degrada varios péptidos endógenos vasoactivos, entre ellos los Péptidos Natri uréticos). Esto supone un hito, ya que este nuevo fármaco ha demostrado su superioridad contra el “gold standard” en el manejo de ICFER: el IECA, esto de acuerdo a los resultados del estudio PARADIGM-HF recientemente publicados<sup>31</sup>.

La fase preliminar y primera experiencia de este fármaco en pacientes con ICFEP se publicó en el año 2012. El objetivo de este primer estudio fue analizar el efecto del fármaco en los niveles de NT-proBNP en un grupo reducido de pacientes con ICFEP<sup>45</sup>.

El PARAMOUNT fue un estudio en fase II, aleatorizado y doble ciego que incluyó 301 pacientes con IC en clase funcional II-III con FEVI > 45% y valores de NT-proBNP > 400pg/ml. Los pacientes se aleatorizaron a recibir LCZ696 o valsartan durante 36 semanas con el objetivo principal de evaluar los cambios en los valores de NT-proBNP desde la situación basal a la semana 12 de tratamiento. Se observó un descenso significativo en los valores de NT-proBNP a las 12 semanas en los pacientes que recibieron LCZ696 en comparación con valsartan (ratio LCZ696/valsartan: 0.77 [IC 95% 0.64-0.92], p=0.005). Además LCZ696 fue bien tolerado con un perfil de efectos adversos similar a valsartan<sup>16</sup>.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio PARAGON , un ensayo clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego que pretende evaluar la eficacia y seguridad de LCZ696 comparado con valsartan, sobre la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC (Clase II-IV NYHA) con FEp (FEVI  $\geq$ 45%)<sup>22</sup>.

En conclusión, no existe en la actualidad tratamiento que disminuya la mortalidad y curso clínico de los pacientes con ICFEP, la intervención de los clínicos se limita hasta el momento en tratar los factores de riesgo para desarrollar esta entidad (diabetes, hipertensión arterial, sobrepeso, obesidad, síndrome metabólico), con el fin de retrasar su aparición. El fármaco LCZ696 que ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes con ICFER, parece prometedor para su aplicación a pacientes con ICFEP, sin embargo tendremos que esperar los resultados del estudio PARAGON para confirmar esta observación, ¿Por fin habrá llegado el fármaco que revolucione el tratamiento de la IC con FEVI preservada?

### **Conclusiones, las 10 lecciones de la ICFEP**

Lección 1: Diferencia entre disfunción diastólica, insuficiencia cardíaca diastólica e ICFEP. La disfunción diastólica no es un síndrome clínico es una afección fisiopatológica asociada a relajación miocárdica alterada que puede conducir a elevación de las presiones de llenado. La insuficiencia cardíaca diastólica este término es subóptimo puesto que se refiere solo a un mecanismo fisiopatológico mientras la ICFEP engloba varios mecanismos fisiopatológicos alternativos y complementarios incluyendo la disfunción sistólica longitudinal del VI (a pesar de una FEVI normal), hipertensión pulmonar, vasodilatación anormal entre otras anomalías. Además la disfunción diastólica es casi universal en la ICFER. Se utilizan los términos huff-puff para ayudar a los pacientes a entender la ICFEP puesto que los síntomas más comunes con huffing y puffing (disnea e intolerancia al ejercicio)<sup>70</sup>.

Lección 2: El diagnóstico de ICFEP es desafiante por lo cual se debe considerar métodos invasivos hemodinámicos para la confirmación del diagnóstico. El diagnóstico de ICFEP puede ser un desafío, porque los síntomas son inespecíficos y pueden ser explicados por varias condiciones no cardíacas alternativas, tales como enfermedad pulmonar crónica, anemia y enfermedad renal crónica. Así como en pacientes obesos es difícil determinar la presión de la aurícula derecha por métodos ecocardiográficos. Si hay incertidumbre diagnóstica, abogamos por el uso de pruebas hemodinámicas invasivas para establecer firmemente el diagnóstico de

ICFEP. Si las presiones de llenado cardíaco son normales en el momento de las pruebas hemodinámicas invasivas, se debe asegurarse de que el índice cardíaco es normal. Si el índice cardíaco es bajo, se debe realizar una maniobra diagnóstica como levantamiento de piernas, provocación de líquido y / o ejercicio para determinar si las presiones de llenado cardíaco "normales" son verdaderamente normales. Para el diagnóstico según diversas directrices se requiere la presencia simultánea y obligatoria de signos y síntomas de IC, evidencia de FEVI normal así como presencia de disfunción diastólica en el ecocardiograma, sin embargo la no presencia de esta última no descarta ICFEP. Por lo tanto Es importante recordar que en un paciente con signos y síntomas de HF, FE > 50%, y evidencia de presión de llenado elevada del VI (elevación de la relación E / e', aumento del volumen auricular izquierdo, BNP elevado o NT-proBNP o elevación Invasiva LV presión de llenado) es todo lo que se requiere para el diagnóstico del síndrome ICFEP<sup>70</sup>.

Lección 3: Un péptido natriurético normal tipo B no excluye el diagnóstico de ICFEP. El BNP y NT pro-BNP proporcionan información valiosa y sus niveles elevados son potentes predictores de resultados adversos. En los estudios que incluyen BNP la mayoría de los pacientes tienen ICFEP y sus niveles son más bajos en la ICFEP. Por lo anterior estos niveles reflejan con mayor exactitud el estrés de la pared del VI comparado con las presiones de llenado del VI y como sabemos el estrés parietal es menor en la ICFEP. La obesidad es una razón importante de valores de BNP normales en estos pacientes, por lo cual un nivel normal de los péptidos natriuréticos no excluye el diagnóstico de ICFEP. Si el paciente tiene signos y síntomas de IC con BNP o NT pro-BNP normal es necesario realización de ecocardiografía o pruebas hemodinámicas invasivas para buscar evidencia objetiva de elevación de las presiones de llenado<sup>70</sup>.

Lección 4: ¿Considerar ICFEP en pacientes con PSAP elevada en ecocardiograma mas FEVI normal?. Un estudio seminal de Lam y colegas demostró que la frecuencia de elevación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PASAP) entre los pacientes con HFpEF es del 83%, esto es secundario a la hipertensión venosa pulmonar por la congestión pasiva de la vasculatura

pulmonar. Comorbilidades como obesidad, apnea obstructiva del sueño, insuficiencia renal crónica probablemente contribuyan a elevación de las presiones de la arteria pulmonar. PSAP estimada por ecocardiograma se mostro como mejor predictor de ICFEP en comparación con otras mediciones como la relación E/e, volumen aurícula izquierda y el espesor de la pared del ventrículo izquierdo. Se debe considerar ICFEP en pacientes con PSAP elevadas excluyendo otras causas de elevación de las presiones pulmonares<sup>70</sup>.

Lección 5: Uso de pruebas dinámicas para evaluar la disnea o intolerancia al ejercicio cuando se considera el diagnóstico de ICFEP. Los pacientes en estadios tempranos muestran disnea de esfuerzo en ausencia de signos con sobrecarga de volumen, además al realizar ecocardiografía solo muestra disfunción diastólica leve con presiones de llenado normales, por lo cual estos pacientes asintomáticos en reposo el diagnóstico puede ser difícil y la evaluación hemodinámica durante el ejercicio puede ser la única manera de detectar ICFEP. También se ha demostrado que las pruebas de estrés diastólico no invasivas por ecocardiografía son útiles para el diagnóstico. Por lo anterior se sugiere en pacientes con disnea inexplicable o intolerancia al ejercicio con posibilidad de ICFEP realización de ecocardiograma de ejercicio y prueba de esfuerzo cardiopulmonar y si aún existe duda diagnóstica proceder con cateterismo cardiaco de ejercicio<sup>70</sup>.

Lección 6: Buscar enfermedad arterial coronaria en pacientes con ICFEP. Aun que se la enfermedad coronaria es mas común en la ICFER, en estudios se ha demostrado una prevalencia del 50% en ICFEP, asociándose con mayor mortalidad. Los dos mecanismos entre el vinculo de la enfermedad arterial coronaria y la disfunción diastólica son el deterioro de la relajación activa lo cual es vulnerable a la isquemia durante la diástole, y alteración de las propiedades de relajación pasiva del miocardio debido a fibrosis o cicatrización. Directrices de la Sociedad de Insuficiencia Cardíaca de América recomiendan la evaluación de la cardiopatía isquémica y la isquemia miocárdica inducible en pacientes con ICFEP<sup>70</sup>.

Lección 7: Categorizar a los pacientes en fenotipos clínicos para ayudar a determinar la mejor estrategia en el manejo del paciente individual. Todos los pacientes con ICDEF se beneficiarían con el control de la presión arterial, diuresis, educación sobre insuficiencia cardiaca (restricción de sodio en la dieta, restricción de líquidos, peso diario), manejo de polifarmacia, y las interacciones medicamentosas. Para control de la presión arterial comúnmente se usa carvedilol (propiedad vasodilatadora y cardioprotectora), inhibidores de la ECA, bloqueadores receptores de angiotensina y diuréticos tiazídicos, para el control de la sobrecarga de volumen se usa típicamente más bumetanida que furosemida asociado a tiazida en caso de restricción hídrica grave, con uso de espironolactona en pacientes con daño ventricular derecho<sup>70</sup>.

Lección 8: Es posible tratar la ICDEF, tratando las comorbilidades subyacentes. El pronóstico de la ICDEF ha mejorado por el tratamiento específico sin embargo no es así en la ICDEF, por ejemplo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los receptores angiotensina, betabloqueadores y la digoxina no muestran beneficio significativo en ICDEF. Estudio reciente demostró mejoría en la disfunción diastólica con la espironolactona sin mejoría en la capacidad del ejercicio síntomas del paciente o la calidad de vida. El sildenafil no demostró mejorías significativas. Entre otros fármacos como ivabradina, L-carnitina, inhibidor receptor de neprilisina aun son necesarios mas estudios. El numero de comorbilidades en la ICDEF esta asociado con mayores tasas de hospitalización por lo cual es importante el identificar y tratar de forma agresiva estas enfermedades puesto que puede mejorar los resultados generales<sup>70</sup>.

Lección 9: Entender la importancia de la frecuencia cardiaca en ICDEF. La frecuencia cardiaca en reposo elevada esta asociada con aumento de la mortalidad y hospitalización en pacientes con ICDEF, sin embargo por el otro lado la incompetencia cronotropa es frecuente y parte de la patogénesis. Los estudios con betabloqueadores han mostrado resultados neutrales sin beneficio o daño, aunque existe beneficio potencial al asociarse con enfermedad arterial coronaria. Se aconseja determinar la respuesta cronotropa al ejercicio mediante prueba de esfuerzo y si existe incompetencia cronotropa se puede considerar el uso de marcapasos



adaptativo con posterior administración de betabloqueadores. En pacientes con cardiomiopatía infiltrativa e ICFEP avanzada es aconsejable frecuencias cardiacas altas de 90 a 100 latidos por minuto, puesto que los betabloqueantes pueden precipitar sincope, mareo e hipotensión<sup>70</sup>.

Lección 10: Recordar las zebras al evaluar a los pacientes con ICFEP. Es necesario considerar el amplio diagnóstico diferencial especialmente cuando el diagnóstico ha sido infructuoso. Varias zebras (enfermedades raras como cardiomiopatías restrictivas, incluyendo amiloidosis cardiaca y pericarditis constrictiva) pueden dar como resultado ICFEP. Por lo cual su diagnóstico dirigido es importante para el pronóstico del paciente<sup>70</sup>.

## JUSTIFICACIÓN

Los factores de riesgo cardiovascular tales como, hipertensión, diabetes, Dislipidemia y obesidad, son altamente prevalentes y de consecuencias catastróficas en lo referente a carga de la enfermedad tanto económica, social e individual. Así, aunque los avances en el conocimiento de cada uno ha sido indudable en los últimas dos décadas, se tienen problemas graves incluso en su detección. Lo anterior se magnifica si tomamos en cuenta que son entidades cuya coexistencia es lo común en nuestro medio; de hecho son componentes del síndrome metabólico. Como se mencionó en párrafos previos en la actualidad no se conoce con certeza la etiología de la IC-FEP, sin embargo se sabe que se genera en el nicho de los llamados clásicos factores de riesgo cardiovascular.

Se estima que en Europa la prevalencia de Insuficiencia cardiaca se sitúa entre el 2-3% de la población la cual aumenta con la edad. Aunque depende del tipo de población que se analice, aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen IC-FEP. Respecto al pronóstico, ambas entidades (tanto IC sistólica como diastólica) tienen tasas de mortalidad bastante similares.

Desgraciadamente en nuestro instituto, no se diga de nuestro país, carecemos de registros que nos orienten sobre la magnitud de este problema, basta con recordar que 70.3% de la población mexicana cuenta con un factor de riesgo cardiovascular identificable, lo que supone una cifra de 30 millones de personas, cifra que revela el impacto potencial que esta entidad pudiera tener en nuestra población. Está de más decir que secundario al incremento en la expectativa de vida se espera en los próximos años un incremento en las enfermedades crónicas degenerativas, donde las tasas de mortalidad por causa cardiovascular y cerebrovascular se incrementaran, por lo que la investigación en este tema es prioritario, siendo alarmante que hasta la fecha no se cuenta con tratamiento eficaz que demuestra cambiar el pronóstico de estos pacientes a largo plazo.

Por lo mencionado en párrafos anteriores consideramos que el estudio de este tema debe de ser prioritario como tema de salud pública, y que un paso inicial es describir su epidemiología en nuestra población. La creación de este registro es el paso inicial para la creación de una cohorte de seguimiento que en un futuro nos aportara datos en cuanto a evolución de la enfermedad, e incluso nos permitirá investigar respuesta a diferentes tratamiento que hasta en la actualidad se encuentran en experimentación.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A pesar de la carga global que representa la insuficiencia cardiaca y la evidencia acumulada del incremento exponencial de ICFEP en el mundo, en México no se cuenta con registros nacionales fidedignos de estas afecciones, ni existen cohortes que se encuentren en seguimiento.

La hipótesis de unificación señala que es la alteración en la función endotelial la que demarca los trastornos en la microcirculación y en consecuencia la liberación de mediadores bioquímicos neurohormonales en los que el sistema renina angiotensina aldosterona, péptidos natriuréticos, endotelinas y sistema adrenérgico participan inicialmente como sistema de contra regulación pero con el tiempo en sistemas nocivos que favorecen la remodelación anormal, perpetuando así el inicio de la progresión del daño miocárdico.

No existe un Gold estándar de tratamiento para ICFEP, por lo que el médico ante este escenario se limita a tratar los factores de riesgo cardiovascular, Siendo estos los principales promotores de daño en la función endotelial, inflamación y respuesta Neurohormonal; de acuerdo a esta premisa consideramos primordial la creación de Un registro de pacientes con síndrome metabólico y con síntomas de insuficiencia cardiaca en los cuales se encuentre preservada de la función ventricular izquierda, con el fin de establecer sus características basales y su comportamiento en el tiempo

Esta cohorte permitirá conocer más el contexto de esta entidad en nuestro medio.

Bajo la pregunta de investigación:

\* ¿Cuáles son las características basales (clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas) de los pacientes con insuficiencia cardiaca con Fracción de Expulsión Preservada y síndrome metabólico que son referidos al hospital de cardiología CMNSXXI?

## **HIPÓTESIS**

Las variables ecocardiográficas de disfunción diastólica se relacionan con aumento del BNP con valor pronóstico posterior en el seguimiento de la cohorte.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general:**

1. Describir las características clínicas, bioquímicas y ecocardiográficas de los pacientes con insuficiencia cardiaca con Fracción de Expulsión Preservada y síndrome metabólico, que son referidos al hospital de cardiología CMNSXXI.

### **Objetivos Específicos:**

1. Describir los principales aspectos clínico-epidemiológicos de los pacientes estudiados.
2. Determinar la relación entre las variables ecocardiográficas de disfunción diastólica con el valor del BNP.
3. Crear una cohorte de seguimiento, con el fin de describir la evolución clínica de estos pacientes en el tiempo y pronóstico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Clasificación del Diseño de Estudio

Por la maniobra del investigador: Observacional

Por el número de mediciones: Longitudinal.

Por la direccionalidad: Prospectivo.

Por la recolección de la información: Prolectivo.

Por el número de grupos: Analítico

### Población de estudio

Se incluyeron pacientes de ambos sexos con edad entre 40 y 75 años que refirieron síntomas de insuficiencia cardiaca (disnea al esfuerzo, edema de miembros inferiores), además que cumplieron criterios de Síndrome Metabólico. Según el ATP III define Síndrome metabólico si al menos 3 de las siguientes están presentes:

- Obesidad central: CC > 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
- Concentraciones elevadas de TGC:  $\geq 150$  mg/dl. Niveles de C-HDL:  $\leq 40$  mg/dl en hombres y  $\leq 50$  mg/dl en mujeres.
- Presión arterial elevada:  $\geq 130/85$  mmHg.
- Niveles de glucosa en ayuno elevados:  $\geq 100/110$  mg/dl.

Todos los pacientes no tuvieron antecedentes de episodios de cardiopatía isquémica incluyendo infarto agudo de miocardio y valvulopatías con criterios de severidad. Se excluyeron a pacientes con insuficiencia renal (VFG < 30 ml/min calculada por formula CKD-EPI), HAP severa (PSAP > 60 mmhg en reposo) u otra enfermedad co-mórbida grave o terminal incluyendo obesidad mórbida o limitaciones físicas para el ejercicio.

Todos los pacientes se captaron del servicio de gabinete enviados con el cuadro clínico mencionado, se le realizó ECOTT 2D, y Doppler tisular. A los pacientes que cumplieron los criterios de ingreso se determinaron nivel de BNP y química sanguínea (glucosa, urea y creatinina).

Todos firmaron voluntariamente carta de consentimiento para formar parte de una Cohorte de seguimiento.

**A: Población diana: (todos incluidos en la cohorte de seguimiento):**

Pacientes con síndrome metabólico según criterios de ATP III

Pacientes con disfunción diastólica detectada por ecocardiografía ( patrones de llenado, volumen auricular indexado, relación e/e').

Todos con FEVI  $\geq$  50%, sin evidencia de dilatación del VI

**B. Población accesible:**

Pacientes con Síndrome Metabólico e ICFEP enviados a esta unidad enviados de HGZ al servicio de gabinetes.

**Tamaño de la Muestra**

Al tratarse de un registro no se cuenta con N establecida.

**Criterios de selección**

**1. Criterios de Inclusión:**

Pacientes con Síndrome Metabólico e ICFEP enviados a esta unidad enviados de HGZ al servicio de gabinetes o espontáneos que visiten el servicio de urgencias para valoración.

Mayores de 40 años de edad y hasta 75 años.

Cualquier género.

Con consentimiento informado para participar en el estudio.

**2. Criterios de no inclusión:**

- FEVI menor al 50%.

- Enfermedad renal crónica con TFG <30 ml/min/m<sup>2</sup>sc.
- Pacientes con valvulopatías con criterios de severidad.
- No acepte la carta de consentimiento informado
- Cualquier enfermedad comórbida fuera del síndrome metabólico que afecte su supervivencia en los siguientes 5 años.
- Pacientes con cardiopatías congénitas:
- Antecedente de enfermedad pulmonar severa obstructiva crónica o síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño.
- Hipotiroidismo no sustituido adecuadamente
- Intolerancia al decúbito

### **3. Criterios de Eliminación:**

- Pacientes que no se realicen todos los estudios de gabinete.
- Pacientes en quienes no se pueda realizar el estudio ecocardiográfico completo por características técnicas como mala ventana acústica.
- Pacientes que se les detecte enfermedad renal crónica, no conocida previamente, con TFG <30 ml/min/m<sup>2</sup>sc.
- Sujetos que deseen salir del estudio.
- Pacientes con estudios de laboratorio incompletos.
- Pacientes que no tengan apego al tratamiento médico

## **Instrumentos para la recolección de datos**

### **1. Estudio de ecocardiografía:**

Se realizó ecocardiograma transtorácico a los pacientes que cumplieron los criterios anteriormente descritos.

Se realizaron técnicas convencionales de ecocardiografía (bidimensional, modo M, Doppler, Doppler tisular). Los estudios se realizaron en posición decúbito supino y lateral izquierda. Se



obtuvieron medidas convencionales en los ejes largo, corto, apical (4, 2 y 3 cámaras) y subcostal estandarizadas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía.

Los resultados de los estudios se anotaron en las hojas de recolección de datos.

Se utilizaron los equipos disponibles en el servicio de gabinetes (Philips Ie 33) de esta unidad los cuales cuentan con los transductores y software necesario para las mediciones establecidas.

## 2.- Exámenes de Laboratorio.

Se tomaron muestra sanguínea en tubo rojo para la realización de glucosa, urea, creatinina, así como en tubo verde para la determinación de BNP.

## 3. Somatometria e Historia clínica.

La obtención de datos antropométricos y antecedentes personales patológicos se realizaron por interrogatorio directo en hoja recolectora de datos. Se tomó como tabaquismo tanto la presencia activa del mismo como el antecedente del consumo.

## VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDADES DE MEDICIÓN
<b>Síndrome Metabólico</b>	Conjunto de anomalías metabólicas consideradas como un factor de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y diabetes.	Que se cumpla con tres o más de los criterios de ATP III.	Cualitativa	Nominal  Dicotómica Dependiente	<b>1. No</b> <b>2. Si</b>
<b>Género</b>	Comportamiento, actividad o atributo que cada sociedad considera apropiado para los hombres y las mujeres.	Femenino y Masculino, referido en historia clínica	Cualitativa	Nominal  Dicotómica Independiente	<b>1. Masculino</b> <b>2. Femenino</b>
<b>Edad</b>	Tiempo de existencia de un individuo desde el nacimiento al momento del estudio.	Categorización de los años cumplidos del paciente	Cuantitativa	Discreta  Independiente	<b>Edad actual en</b> <b>Años.</b>
<b>IMC</b>	Índice de masa corporal	Estatura en m <sup>2</sup> /peso Kg	Cuantitativa	Continua independiente	<b>Índice en m<sup>2</sup>/kg</b>
<b>Fracción de expulsión del ventrículo</b>	Porcentaje de volumen latido expulsado a partir de su máxima capacidad de llenado	Volumen sistólico/volumen diastólico (%)	Cuantitativa	Discreta independiente	<b>Expresada en número absoluto porcentual</b>
<b>VFM, velocidad del flujo mitral</b>	Medición en cm/seg  De las ondas producidas por paso de la sangre	Velocidad de llenado onda E, patada auricular en tele diástole A	Cuantitativas	continua independiente	<b>Expresadas en cm/seg.</b>
<b>Relación E/A</b>	Cociente entre el pico máximo de llenado ventricular en protomesodiástole/llenado por aurícula tele	Índice que mide indirectamente el patrón de llenado ventricular	Cuantitativo	Continua e independiente	<b>Expresada como patrón de llenado.</b>
<b>Tiempo de desaceleración Del</b>	Tiempo promedio en el que ocurre la desaceleración del llenado ventricular a través de mitral	Medición en milisegundos	Cuantitativo	Discreta e independiente	<b>Expresada en mseg.</b>  <b>Anormal &gt; 140 mseg</b>

<b>e' = velocidad anular mitral pico</b>	Parámetro de medición con Doppler tisular, registro hecho en la esquina lateral del anillo mitral	Medida en mseg	Cuantitativa	Discreta e independiente	<b>Expresada en mseg</b>
<b>Septum ventricular y pared posterior</b>	Medición en eje largo y corresponde al diámetro en mm del grosor del septum y pared posterior en	Medida en mm	Cuantitativa	Discreta e independiente	<b>Expresada en mm</b>
<b>Relación E/e'</b>	Cociente entre la velocidad de la onda E medida por Doppler pulsado y promedio de la onda E' del anillo mitral lateral	Índice que mide indirectamente las presiones de llenado del ventrículo izquierdo	Cuantitativa	Continua e independiente	<b>Cociente anormal &gt;10</b>
<b>PCWP por fórmula de Nagueh</b>	Presión de enclavamiento de la arteria pulmonar medida de forma indirecta a través de la siguiente fórmula:	Expresada en mmhg	Cuantitativa	Continua e independiente	<b>Anormal &gt; 12 mmhg.</b>
<b>Volumen auricular izquierdo</b>	Volumen auricular izquierdo obtenido mediante el método de discos de Simpson	Medida en ml	Cuantitativa	continua e independiente	<b>Anormal mayor a 34 ml/m2sc</b>
<b>Presión sistólica de la arteria</b>	Presión inferida sistólica de arteria pulmonar Medida de forma indirecta	Medida en mmhg	Cuantitativa	Discreta independiente	<b>Anormal mayor a 35 mmhg en ausencia de</b>
<b>Grosor parietal relativo</b>	Se define como el índice de relación entre la pared posterior y la cavidad. GRP= (2 x grosor de	Índice que valora la presencia de geometría excéntrica y	Cuantitativa	Continua e independiente	<b>Normal &lt; 0.42</b>
<b>Masa del VI</b>	Proporción de masa ventricular izquierda en relación a ASC ( Masa = 0.8 (1.04 (DDSIV+DDVI+DDPP	Grs/m2sc permite discriminar entre hipertrofia y remodelado	Cuantitativa	Discreta independiente	<b>Hombres &lt; 115 grs/m2sc</b> <b>Mujeres &lt; 95 grs/m2sc</b>
<b>Depuración de creatinina</b>	Tasa de filtrado glomerular por minuto inferida por fórmula de acuerdo al nivel de creatinina en suero,	ml/min/m2sc	Cuantitativa fórmula MDRD -4	Continua e independiente	<b>Normal &gt;60ml/min</b>

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó un análisis exploratorio para verificar los valores ingresados a la base de datos, sin presentar valores "missing". En el análisis descriptivo las variables cualitativas se resumen como número y proporciones, las variables cuantitativas se resumen como media  $\pm$  desviación standard (DE) en caso de distribución normal ó como mediana (rangos) en caso de distribución diferente a la normal. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ . La comparación de las variables cualitativas se realizó mediante la prueba de ji cuadrada, y el test exacto de Fisher. Las variables cuantitativas se compararon con T de Student para muestras independientes en caso de distribución normal ó U de Mann Whitney para distribución diferente a la normal. Se consideró significativo un valor  $p < 0.05$ . Se calculó OR para magnitud de la asociación y regresión logística para el análisis multivariado. Se utilizó el software SPSS versión 22 para Windows.

## **ASPECTOS ÉTICOS.**

El proyecto de investigación se considera sin riesgo (estudio documental) acorde al artículo 14 y 18 de la Ley General de Salud en México. Acorde a las recomendaciones para orientar a los médicos en la investigación biomédica con seres humanos adoptadas por la 18a Asamblea Médica Mundial Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendadas por la 29a Asamblea Médica Mundial Tokio, Japón, octubre de 1975, por la 35a Asamblea Médica Mundial Venecia, Italia, octubre de 1983 y por la 41a Asamblea Médica Mundial Hong Kong, en septiembre de 1989 y con base en lo establecido en la Ley General de Salud, Título Segundo De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, artículo 14 y 18 se consideran los siguientes puntos:

### **ARTÍCULO 14**

- I. Se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen;
- II. Se fundamentará en la experimentación previa realizada en animales, en laboratorios o en otros hechos científicos.

III. Se deberá realizar sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo;

IV. Deberán prevalecer siempre las probabilidades de los beneficiados esperados sobre los riesgos predecibles;

V. Contará con el consentimiento informado y por escrito del sujeto de investigación o su representante legal, con las excepciones que este Reglamento señala;

VI. Deberá ser realizada por profesionales de la salud a que se refiere el artículo 114 de este Reglamento, con conocimiento y experiencia para cuidar la integridad del ser humano, bajo la responsabilidad de una institución de atención a la salud que actúe bajo la supervisión de las autoridades sanitarias competentes y que cuente con los recursos humanos y materiales necesarios, que garanticen el bienestar del sujeto de investigación;

VII. Contará con el dictamen favorable de las Comisiones de Investigación, Ética y la de Bioseguridad, en su caso.

VIII. Se llevará a cabo cuando se tenga la autorización del titular de la institución de atención a la salud y, en su caso, de la Secretaría, de conformidad con los artículos 31, 62, 69, 71, 73, y 88 de este Reglamento.

#### **ARTICULO 18.**

El investigador principal, suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Así mismo será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

Todos los pacientes que se ingresen en el registro deberán de firmar el consentimiento informado correspondiente.

La información recolectada será totalmente confidencial.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Recursos materiales.**

El estudio se llevó a cabo en instalaciones del IMSS, con los recursos propios del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI. Los estudios paraclínicos que se utilizón forman parte de la atención del paciente. Se procesó el BNP con equipo de Roche y tiras reactivas. El Hospital cuenta con el equipo de ecocardiografía así como con los softwares necesarios.

### **Recursos humanos**

Los integrantes del presente trabajo incluyen: Dr. Martín Rosas Peralta tutor de tesis, Dra. Alicia Contreras Rodríguez tutor de tesis, Dra. Daniela Salinas Morales residente del tercer año de cardiología.

### **Recursos financieros**

Los recursos materiales para los estudios paraclínicos forman parte de la atención de estos pacientes y se encuentran en el IMSS. Los recursos adicionales como uso de papelería, equipo de cómputo correrán a cargo de los investigadores.

**Factibilidad del estudio:** Factible

## RESULTADOS

Se reclutaron un total de cincuenta y seis pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión preservada y síndrome metabólico en el periodo comprendido del mes de mayo a julio del 2017. (Fig. 27).

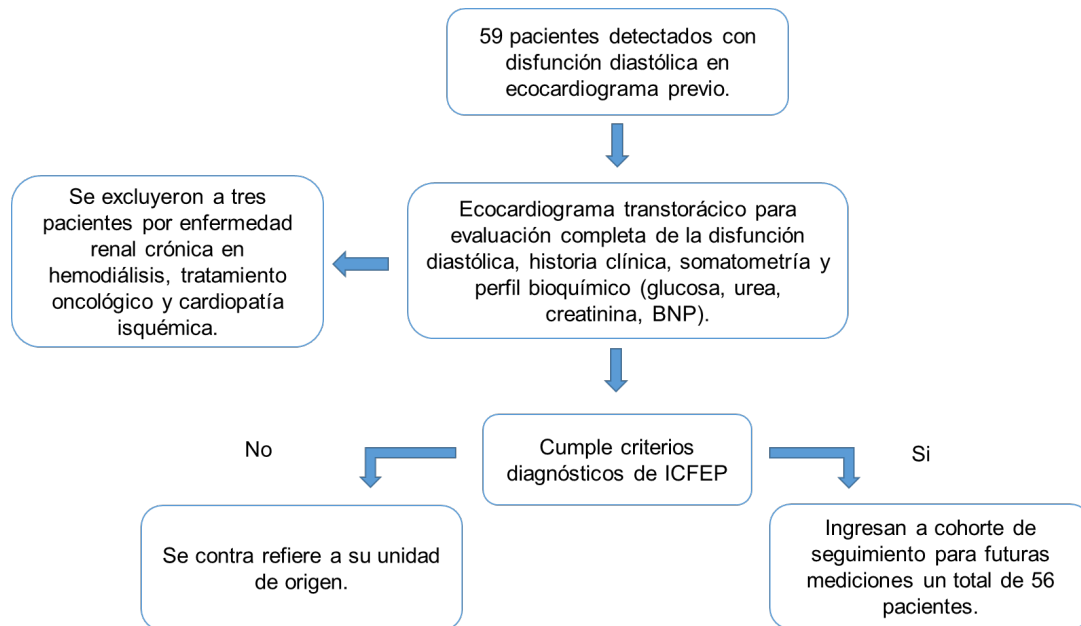


Fig. 27. Flujograma de la selección de pacientes.

En el primer análisis exploratorio no se encontraron valores missing de las variables de estudio. En el análisis descriptivo de la población total se incluyeron a los 56 pacientes con distribución no semejante a la normal, con una mediana de edad de 64.5 años (59-71), con predominio del género femenino con el 64.3% (n=36) sobre el género masculino 35% (n=20). Respecto a las comorbilidades asociadas en el síndrome metabólico la enfermedad más prevalente fue la hipertensión arterial sistémica 89.3% (n=50), y en orden descendente la dislipidemia 82.1% (n=46) y diabetes mellitus tipo 2 el 42.9% (n=24) (Grafica 1). Entre otras comorbilidades tres pacientes eran portadores de enfermedad pulmonar obstructiva crónica y dos pacientes presentaban fibrilación auricular. Solo 18 pacientes presentaban antecedente de tabaquismo de los cuales 8 se encontraban activos (32.1%). La mayoría de los pacientes tenían sobrepeso 51.8% (n=29) y obesidad tipo I 25% (n=14) (Tabla 11). Ninguno tenía antecedente de cardiopatía

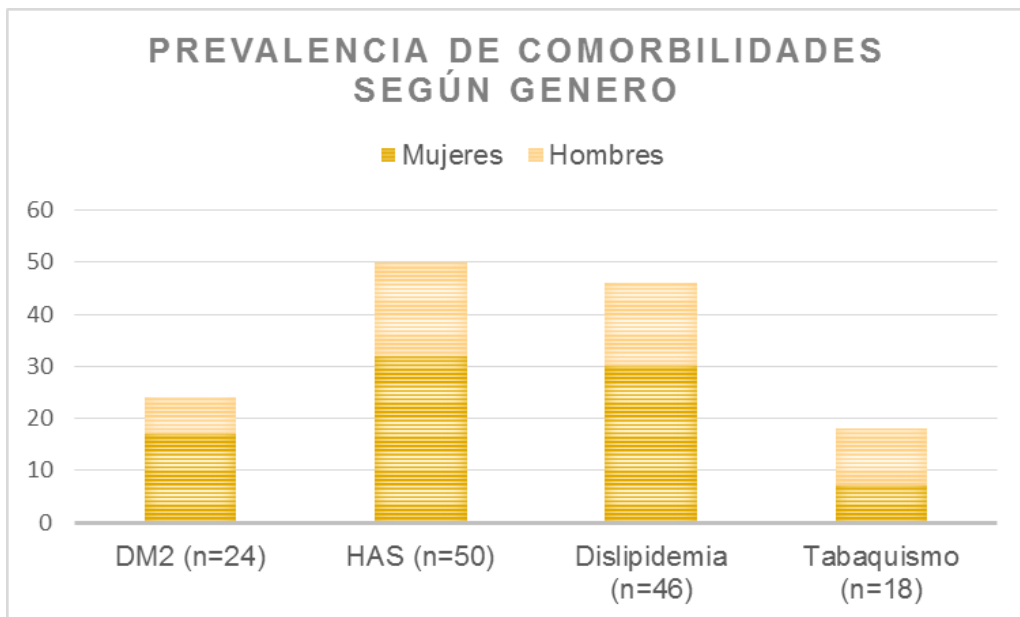
isquémica, infarto del miocardio, valvulopatías con criterios de gravedad, o comorbilidades de importancia asociadas. De los síntomas presentes por los pacientes la mayoría presentó disnea de esfuerzo 87.5% (n=49) comparado con edema de miembros inferiores 33.9% (n=19) siendo este último menos prevalente.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos del total de la población con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada se detectaron dos patrones de llenado, tipo 1 (n=37) y tipo 2 (n=17), se excluyeron a dos pacientes con fibrilación auricular en el análisis por grupos sin ser excluidos en el análisis total (Tabla 12). Respecto la población total la FE con una mediana de 64.5 (61-71.75), el volumen de la aurícula izquierda con mediana 30 (20.62-36.87), velocidad máxima de la insuficiencia tricuspídea de 2.55 cm/seg (2.3-2.81), puesto que la mayoría de los pacientes son hipertensos se realizó medición de la masa indexada del VI con mediana de 100 (87.8-120). Dentro de la geometría del ventrículo izquierdo el remodelado concéntrico 42.9% (n=24) junto con la hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo 46.4% (n=26) fueron los más prevalentes. De los parámetros bioquímicos la población total no presentó descontrol glucémico, con una mediana de la glucosa de 100 (92-114.75), con adecuada función renal, creatinina 0.86 (0.70-1.05) Y TFG 76.95 (66.92-93.22). El valor del BNP con una mediana elevada de 126 (60-193.5) (Tabla 12).

Dentro del análisis inferencial se compararon a los dos grupos con ICFEP patrón de llenado tipo 1 y tipo 2 de los cuales, los pacientes con patrón de llenado tipo 1 tuvieron una mayor frecuencia de tabaquismo con un 40.5%(n= 15) vs 11.8%(n=2) de los pacientes con ICFEP patrón de llenado tipo 2 (p=0.034) (Tabla 11). Dentro de los parámetros ecocardiográficos y bioquímicos no existió diferencias significativas entre ambos grupos. Se realizó análisis bivariado con correlación de pearson en la población total entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el valor del BNP con un valor de p 0.12 (Grafica 2), por lo cual a mayor FE no se discrimino el valor del BNP, es decir una FE alta no asegura un nivel bajo o normal de BNP. A su vez se realizó correlación con el volumen auricular izquierdo y el valor del BNP en la población total con valor de p de 0.000 con significancia estadística.



En el análisis multivariado se encontró diferencia significativa al comparar variables ecocardiograficas relacionadas con la disfunción diastólica y el valor anormal del BNP considerado mayor de 200 pg/ml. El volumen auricular izquierdo presenta un OR de 40.33 con una p significativa de 0.003, con lo cual predice 40 veces el encontrar un BNP anormal mayor de 200 pg/ml (Tabla 13) al tener un volumen auricular izquierdo alterado. El resto de los parámetros ecocardiográficos sin asociación con BNP anormal.



Grafica 1. Prevalencia de comorbilidades según el género.

**TABLA 11 CARACTERISTICAS BASALES DE PACIENTES PORTADORES ICFEP**

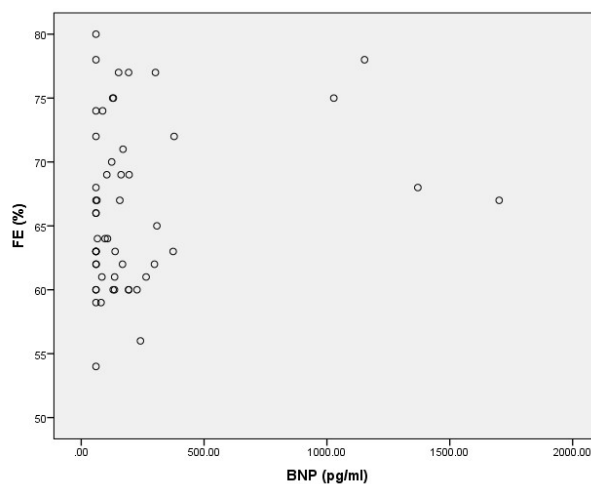
	<b>Población total (n=56)</b>	<b>ICFEP patrón de llenado tipo 1 (n=37)</b>	<b>ICFEP patrón de llenado tipo 2 (n=17)</b>	<b>Valor de p</b>
<i>GENERO n(%)</i>				
- <i>Mujer</i>	36 (64.3)	24 (64.9)	11 (64.7)	0.99
- <i>Hombre</i>	20 (35.7)	13 (35.1)	6 (35.3)	
<i>Edad (años)</i>	64.5 (59-71)	64 (59.5-71)	62 (47.5-73.5)	0.53*
<i>Peso (Kg)</i>	73.25 (64.12-82.75)	73.5 (64.25-82.5)	72 (63-83)	0.90*
<i>Talla (cm)</i>	158 (150.25-165)	159 (152-166.5)	153 (153-162)	0.18*
<i>IMC (kg/m2)</i>	29.02 (26.88-165)	27.77 (26.24-31.9)	29.44 (27.65-31.81)	0.27*
<i>SC kg/m2</i>	1.74 (1.61-1.89)	1.73 (1.62-1.89)	1.7 (1.56-1.87)	0.61*
<i>Cintura cm</i>	93.5 (90-105.75)	91 (89.5-104)	95 (90-107.5)	0.45*
<i>TAS (mmHg)</i>	120 (110-130)	120 (110-130)	120 (107.5-135)	0.99*
<i>TAD (mmHg)</i>	70 (70-80)	80 (70-80)	70 (70-80)	0.47*
<i>FC (latidos por minuto)</i>	68 (61.25-72.75)	65 (60.5-71)	71 (64.5-74)	0.11*
<i>Clasificación IMC: n(%)</i>				
- <i>Normal</i>	6 (10.7)	5 (13.5)	1 (5.9)	0.49
- <i>Sobrepeso</i>	29 (51.8)	20 (54.1)	9 (52.9)	
- <i>Obesidad I</i>	14 (25)	8 (21.6)	5 (29.4)	
- <i>Obesidad II</i>	6 (10.7)	4 (10.8)	1 (5.9)	
- <i>Obesidad III</i>	1 (1.8)	0 (0)	1 (5.9)	
<i>Disnea n(%)</i>	49 (87.5)	32 (86.5)	15 (88.2)	0.85
<i>Edema extremidades inferiores n(%)</i>	19 (33.9)	13 (35.1)	4 (23.5)	0.30
<i>Diabetes Mellitus tipo 2 n(%)</i>	24 (42.9)	14 (37.8)	8 (47.1)	0.52
<i>Hipertensión arterial sistémica n(%)</i>	50 (89.3)	33 (89.2)	15 (88.2)	0.917
<i>Dislipidemia n(%)</i>	46 (82.1)	31 (83.8)	13 (76.5)	0.52
<i>Tabaquismo n(%)</i>	18 (32.1)	15 (40.5)	2 (11.8)	0.034

**TABLA 12 CARACTERISTICAS ECOCARDIOGRAFICAS Y BIOQUIMICAS DE PACIENTES PORTADORES ICFEF**

	<b>Población total (n=56)</b>	<b>ICFEP patrón de llenado tipo 1 (n=37)</b>	<b>ICFEP patrón de llenado tipo 2 (n=17)</b>	<b>Valor de p</b>
Volumen aurícula izquierda (ml/m2)	30 (20.62-36.87)	29 (19.85-35.35)	30 (22.05-37.75)	0.68*
Velocidad máxima ingurgitación tricuspídea (m/seg)	2.55 (2.30-2.81)	2.5 (2.3-2.5)	2.67 (2.38-2.85)	0.22*
Masa indexada VI (g/m2)	100 (87.8-120)	99.65 (83.75-119.22)	100 (88-119.1)	0.79*
Grosor parietal relativo	0.53 (0.46-0.62)	0.52 (0.46-0.62)	0.56 (0.47-0.62)	0.83*
Geometría del VI n(%):				0.77*
- Normal	4 (7.1)	1 (2.8)	3 (17.6)	
- RC	24 (42.9)	19 (52.8)	4 (23.5)	
- HTC	26 (46.4)	15 (41.7)	10 (58.8)	
- HTE	1 (1.8)	1 (2.8)	0 (0)	
Fracción expulsión (%)	64.5 (61-71.75)	64 (60.5-70.5)	64 (61.5-73)	0.75*
Volumen sistólico final VI (ml)	25 (20-30)	25 (19-31)	23 (20-26.4)	0.36*
PSAP (mmHg)	32 (20-30)	32 (27-35.5)	34 (27-39)	0.26*
PCP (NAGUEH mmHg)	11.4 (9.62-14.5)	10.9 (9.1-12.15)	13.6 (11.2-14.75)	0.005*
Diámetro diastólico (mm)	42 (38-46)	41 (38-45.5)	42 (38-46)	0.74*
Diámetro sistólico (mm)	26 (24-29)	26 (23.5-29)	26 (23.5-28)	0.72*
Septum interventricular (mm)	11 (10-13)	11 (10-13)	12 (10-14)	0.71*
Pared posterior (mm)	11 (10-12)	11 (10-11)	12 (12-12.5)	0.92*
TAPSE (mm)	20.5 (19-23)	20 (19-23)	21 (19.5-23.5)	0.43*

Velocidad S tricuspídea (cm/seg)	12 (10.67-13.42)	12 (10.95-13.75)	12.5 (10.8-13.55)	0.77*
Vena cava inferior (cm)	15 (13-17)	14 (12.5-17)	15 (12.5-16.5)	0.77*
Insuficiencia mitral leve n(%)	31 (55.4)	19 (51.4)	19 (58.8)	0.60
Insuficiencia tricuspídea leve n(%)	46 (82.1)	29 (78.4)	15 (88.2)	0.38
Insuficiencia aortica leve n(%)	14 (25)	10 (27)	3 (17.6)	0.35
Insuficiencia pulmonar leve n(%)	4 (7.1)	2 (5.4)	2 (11.8)	0.37
Glucosa (mg/dl)	100 (92-114.75)	103 (103-124.5)	96 (90.5-96)	0.16*
Urea (mg/dl)	33 (30-40.75)	32 (28.5-39)	36 (30.5-41.5)	0.39*
Creatinina (mg/dl)	0.86 (0.70-1.05)	0.88 (0.61-1.01)	0.86 (0.76-1.11)	0.36*
BNP (pg/ml)	126 (60-193.5)	130.5 (130.5-187.25)	83.80 (60-289.5)	0.73*
TFG (ml/min/1.73m2)	76.95 (66.92-93.22)	78 (68-95.35)	73.5 (60.8-89.95)	0.42*

Tabla 2. Características ecocardiográficas y bioquímicas en pacientes portadores de ICPEP en población total y de acuerdo al patrón de llenado. \*U Mann Whitney para variables cuantitativas, las demás variables se compararon con chi-cuadrada o exacta de Fisher de acuerdo a valores esperados.



Grafica 2. Dispersión entre la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo y el valor del BNP.

**TABLA 13. Características ecocardiográficas asociadas al valor del BNP normal o anormal.**

		<b>Coficiente B</b>	<b>OR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Vol indexado</b>	<b>AI</b>	3.69	40.33	3.4-477.0	0.003
<b>E/A</b>		-1.28	0.27	0.041-1.88	0.190
<b>TRIVI</b>		-0.95	0.38	0.041-3.5	0.400
<b>E/e lateral</b>		-1.53	0.21	0.19-2.49	0.220
<b>VMax IT</b>		0.41	1.15	0.158-8.42	0.102

Tabla 3. Se realizó regresión logística para el análisis multivariable de los parámetros ecocardiográficos con un valor de BNP anormal mayor de 200 pg/ml.

## DISCUSIÓN

En nuestra población de estudio nos encontramos con una mayor prevalencia del sexo femenino en el 64.5% con una mediana de edad de 64.5 años, así como mayor prevalencia de hipertensión arterial sistémica, dislipidemia y posteriormente diabetes mellitus tipo 2, lo cual acorde a los perfiles epidemiológicos revisados en la literatura mundial nuestro estudio cumple con la mayoría de las características. En el estudio de O. Chioncel et al 9314 pacientes con ICFEP tenían una media de edad de 64 años lo cual corresponde con nuestro estudio. Sin embargo en una revisión sistemática realizada por Vaduganathan M et al de ensayos clínicos y observacionales publicados de agosto de 1998 a julio del 2013, en los estudios observacionales la mayor prevalencia de ICFEP fue en el grupo de 40 y 49 años de edad seguido por el grupo de 50 a 59 años de edad, mientras que en los estudios de registros la mayor prevalencia fue en el grupo de 30 a 39 años de edad, sin embargo la mayoría de la población de estos estudios fueron orientales. En una cohorte europea de Ceia F et al se corroboran nuestros resultados puesto que se observó que la prevalencia de ICFEP aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. Lamentablemente no existen estudios en México sobre el perfil epidemiológico como punto comparativo en nuestro estudio, lo cual llama la atención la necesidad de conocer aspectos epidemiológicos en nuestra población hispana con miras a mejorar el tratamiento y pronóstico de este grupo de pacientes.

Como ya lo hemos visto los pacientes portadores de ICFEP presentan más comorbilidades asociadas que los pacientes portadores de ICFER. Dentro de otras comorbilidades en nuestra población de estudio se encontraron las siguientes: EPOC en 4 pacientes (sin presencia de hipertensión pulmonar mayor de 60 mmHg inferido por velocidad de la insuficiencia tricuspídea), hipotiroidismo en 2 pacientes, fibrilación auricular en un total de 3 pacientes sin embargo solo se excluyeron dos pacientes puesto que el otro se encontraba en ese momento en ritmo sinusal para el análisis inferencial entre grupos según el patrón de llenado. Lo anterior va a relación de los fenotipos clínicos que presenta la ICFEP, en el estudio de Shah et al dividieron a 397 pacientes en tres principales fenotipos, de los cuales nuestra población no se relaciono a los mismos, sin embargo en otros estudios se engloban en 4 principales fenotipos lo cuales son el envejecimiento, obesidad, hipertensión pulmonar, enfermedad arterial coronaria y la hipertensión arterial sistémica como la enfermedad central; en esta población se corrobora el fenotipo de envejecimiento y la hipertensión arterial sistémica como principal enfermedad asociada, sin embargo la enfermedad arterial coronaria fue un criterio de exclusión de nuestro estudio, la mediana del IMC fue de 29.02 en relación a sobrepeso por clasificación de la OMS, y respecto a la PSAP inferida por insuficiencia tricuspídea se obtuvo un mediana de 32 mmHg sin ser significativa. A pesar de lo anterior cabe mencionar que nuestra población es menor comparada con la de los estudios previos reportados en la literatura. En relación al tabaquismo se obtuvo diferencia significativa entre el análisis de los grupos según patrón de llenado sin embargo queda a reserva puesto que se compararon 15 pacientes con antecedente de tabaquismo en el grupo de patrón tipo 1 contra 2 pacientes con tabaquismo en el grupo tipo 2. Es importante clasificar al paciente portador de ICFEP según a cierto fenotipo clínico por la amplia heterogeneidad de este síndrome, con el fin de realización de más estudios clínicos específicos sobre todo en relación al tratamiento de estos pacientes que hasta el momento no ha mejorado la sobrevida de los mismos.

Respecto al perfil bioquímico nuestra población de estudio no presento descontrol glucémico y la mediana de tasa de filtrado glomerular fue de 79.95 ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Sin embargo la mediana de

BNP fue de 126 pg/ml con rangos de 60 a 193.5 pg/ml, que si bien en las guías internacionales de IC/FEP el punto de corte del BNP para considerarse elevado y como criterio diagnóstico es mayor de 35 pg/ml, una limitación en nuestro estudio fue que la máquina que analizó este reactivo el punto más bajo como resultado lo reportó menor de 60 pg/ml por lo cual a estos pacientes que presentaban esta determinación no se esclareció de forma exacta el valor del natriopéptido y algunos de ellos pudieron haber tenido niveles normales de este biomarcador. El paciente con mayor elevación del biomarcador con una cifra de 1701 pg/ml presentaba un volumen auricular izquierdo indexado de 41 ml/m<sup>2</sup> portador solo de hipertensión arterial sistémica y antecedente de tabaquismo con un patrón de llenado tipo 1. Lo anterior en relación y apoyando el análisis multivariable que posteriormente se realizó con variables ecocardiográficas y con la determinación de BNP. Se realizó a su vez comparación entre grupos de diabéticos y no diabéticos sin embargo no se encontró ninguna diferencia significativa por lo cual en nuestro estudio las alteraciones metabólicas per se de la enfermedad no fueron relevantes. A su vez el análisis bivariado de la FE y la masa indexada del ventrículo izquierdo no mostró diferencias significativas en relación al BNP.

Uno de los objetivos secundarios de nuestro estudio fue el de establecer patrones de comportamiento ecocardiográfico con las variables determinadas en la última guía de disfunción diastólica del 2016, en relación con la elevación de los péptidos natriuréticos en este caso del BNP. En nuestro análisis multivariable con realización de regresión logística mostré en nuestro estudio que solo el volumen de la aurícula izquierda se encuentra relacionado con un BNP elevado con un OR de 40.33 y un valor de p 0.003, es decir un volumen auricular izquierdo alterado predice 40 veces el encontrar un BNP alterado como punto de corte mayor de 200 pg/ml, sobre todo con utilidad en hospitales de atención donde no se encuentra disponible este biomarcador. El resto de las variables ecocardiográficas (relación E/A, E/e lateral, Vmax IT, TRIVI no mostraron diferencias significativas). Lo anterior tiene implicación pronóstica pues como se sabe en la literatura la dilatación de la aurícula izquierda se asocia con fibrilación auricular y

esta a su vez con menor sobrevida de los pacientes al perderse aproximadamente el 20% del llenado ventricular.

Respecto a los resultados de esta cohorte es necesario el seguimiento en el tiempo de estos pacientes, además de la inclusión durante el estudio de más número de población para corroborar lo antes mencionado y sobre todo dirigido para implicaciones pronósticas y terapéuticas en la población de nuestro país.

### **LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Se considera una limitación importante del estudio el reducido tamaño de la muestra con solo 56 pacientes en su medición basal. La mayoría de los pacientes tenían un patrón de llenado tipo I sin obtención de pacientes con patrón de llenado tipo 3 para la realización de análisis de los 3 grupos. Otra limitante es la determinación del BNP que el valor mínimo reportado por el analizador es menor de 60 pg/ml y referente a la guía el valor de corte es mayor de 35 pg/ml sin conocer de forma exacta a los pacientes con un valor menor al referido. Sin embargo la creación de esta cohorte es el primer paso para posteriores evaluaciones y determinación de factores pronósticos en los pacientes.

### **CONCLUSIONES**

1. Nuestros pacientes de inclusión de esta cohorte fueron predominantemente mujeres con mediana de edad de 64 años, con fenotipo clínico predominante de envejecimiento y la enfermedad mas relevante asociada fue la hipertensión arterial sistémica.}
2. No hubo diferencias entre las alteraciones metabólicas en el análisis inferencial en los pacientes diabéticos y no diabéticos.
3. A pesar de ser la hipertensión arterial sistémica la enfermedad mas asociada, la masa indexada del ventrículo izquierdo no presento diferencias significativas con el resto de las variables en el estudio sobre todo con la determinación del BNP.



4. El tabaquismo fue mayor prevalente en el patrón de llenado tipo 1 con p significativa de 0.003.
5. La mayoría de los pacientes presentaban un patrón de llenado tipo 1 el cual puede predecir etapas tempranas de la enfermedad en estos pacientes, sin embargo en este estudio según el patrón de llenado no tiene relación directamente proporcional con el valor de BNP, es decir a mayor patrón de llenado mayor elevación del BNP. Por lo cual en esta cohorte los pacientes con patrón de llenado tipo 1 no se encontraron menos enfermos que los pacientes con patrón tipo 2.
6. El volumen auricular izquierdo alterado predice 40 veces el encontrar un BNP anormal mayor de 200 pg/ml en esta población.
7. El resto de las variables ecocardiográficas no mostraron significancia estadística con el valor de BNP anormal ya comentado.
8. Es necesario ampliar y seguir esta cohorte para implicaciones pronósticas y terapéuticas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Desai AS, Jhund PS. After TOPCAT: What to do now in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Eur Heart J*. 2016 Nov 1;37(41): 3135-3140.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats, AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016 Aug;18(8):891-975.
3. Reddy YNV, Bourlang BA. Heart Failure with Preserved ejection fraction. *Curr Probl Cardiol* 2016;41:145-188.
4. Sharifov OF, Schiros ChG, Aban I, Denney TS, Gupta H. Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and MetaAnalysis. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e002530.
5. Meijers WC, Van der Velde AR, Boer RA. Biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*. 2016;24:252–258.
6. Huis in 't Veld AE, de Man FS, van V Rossum AC, Handoko ML. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing. *Neth Heart J*. 2016;24:244–251.
7. van Heerebeek L, Paulus W.J. Understanding heart failure with preserved ejection fraction: where are we today?. *Neth Heart J*. 2016;24:227–236.
8. Boonman-de Winter LJM, Cramer MJ, Hoes AW, Rutten FH. Uncovering heart failure with preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes in primary care: time for a change. *Neth Heart J*. 2016; 24:237–243.
9. Franssen C, Gonzalez Miqueo A. The role of titin and extracellular matrix remodelling in heart failure with preserved ejection fraction. *Neth Heart J*. 2016; 24:259–267.
10. Maaten JM, Damman K, Verhaar MC, Paulus WJ, Duncker DJ, Cheng C, et al. Connecting heart failure with preserved ejection fraction and renal dysfunction: the role of endothelial dysfunction and inflammation. *Eur J Heart Fail*. 2016 Jun;18(6):588-98.

11. Magaña SJA, Rosas PM, Candanosa AC, Valencia SS, Garrido GM, Arriaga NR, et al. Heart failure with preserved ejection fraction (HFPEF). Impact of change in the paradigm of isolated diastolic dysfunction. *Gac Med Mex.* 2015 Sep-Oct;151(5):635-47.
12. Hopper I, Kotecha D, Lee Chin K, Mentz RJ, von Lueder TG. Comorbidities in Heart Failure: Are There Gender Differences?. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:1–12.
13. Chirinos AJ, Zamani P. The Nitrate-Nitrite-NO Pathway and Its Implications for Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2016;13:47–59.
14. Lim LS, Su Ping Lam C. Breakthrough in heart failure with preserved ejection fraction: are we there yet?. *Korean J Intern Med* 2016;31:1-14.
15. Vaduganathan M, Patel BR, Shah JS, Butler J. Sudden cardiac death in heart failure with preserved ejection fraction: a target for therapy?. *Heart Fail Rev.* 2016 Jul;21(4):455-62.
16. Nanayakkara S, Kaye MD. Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *Clin Ther.* 2015;37:2186-2198.
17. Dixon DD, Trivedi A, Shah SJ. Combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Rev.* 2016 May;21(3):285-97.
18. Vaduganathan M, Michel A, Hall K, Mulligan C, Nodari S, Shah SJ, et al. Spectrum of epidemiological and clinical findings in patients with heart failure with preserved ejection fraction stratified by study design: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jan;18(1):54-65.
19. Nagueh CS, Smiseth OA, Chair C, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Uptodate from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiography.* 2016;29:277-314.
20. D'Elia E, Vaduganathan M, Gori M, Gavazzi A, Butler J, Senni Michele. Role of biomarkers in cardiac structure phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: critical appraisal and practical use. *Eur J Heart Fail.* 2015 Dec;17(12):1231-9.
21. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017 May 11.

22. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Card Fail.* 2017 Apr 25. pii: S1071-9164(17)30107-0.
23. Chow SL, Maisel AS, Anand I, Bozkurt B, de Boer RA, Felker GM, et al. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure. *Circulation.* 2017 May 30;135(22):e1054-e1091.
24. Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al. Guía ESC/EAS 2016 sobre el tratamiento de las dislipemias. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(2):115.e1-e64.
25. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L. Recomendaciones para la Cuantificación de las Cavidades Cardíacas por Ecocardiografía en Adultos: Actualización de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen Cardiovascular. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015;28:1-39.
26. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet.* 2017 Apr 28. pii: S0140-6736(17)31071-1.
27. Yancy CW, Jessup CM, Chair V, Bozkurt B, Butler J, Caser Jr DE, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Hearth Failure: Executive Summary. 2013;62(16):1495-1539.
28. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:107-33.
29. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart.* 2007; 93:155-8.
30. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355:251-9.
31. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, Howard J, et al. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circ J.* 2002;106:3143.
32. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular

risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 1;63(25 Pt B):2889-934.

33. Kiuchi S, Hisatake S, Kabuki T, Oka T, Dobashi S, Fujii T, et al. Azelnidipine is a useful medication for the treatment of heart failure preserved ejection fraction. *Clin Exp Hypertens.* 2017;39(4):350-354.

34. Ziaeiian B, Heidenreich PA, Xu H, DeVore AD, Matsouaka RA, Hernandez AF, et al. Race/Ethnic Differences in Outcomes Among Hospitalized Medicare Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017 Jul;5(7):483-493.

35. De Vecchis R, Cesaro A, Ariano C, Giasi A, Cioppa C. Phosphodiesterase-5 Inhibitors Improve Clinical Outcomes, Exercise Capacity and Pulmonary Hemodynamics in Patients With Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *J Clin Med Res.* 2017;9(6):488-498.

36. Wang H, Anstrom K, Ilakayeva O, Muehlbauer MJ, Bain JR, McNulty S, et al. Sildenafil Treatment in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Targeted Metabolomic Profiling in the RELAX Trial. *JAMA Cardiol.* 2017 May 10.

37. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. [Eur J Heart Fail.](#) 2017 Apr 6:1-12.

38. Goyal P, Paul T, Almarzooq ZI, Peterson JC, Krishnan U, Swaminathan RV Sex- and Race-Related Differences in Characteristics and Outcomes of Hospitalizations for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2017 Mar 29;6(4).

39. Metra M. June 2016 at a glance: epidemiology, renal impairment, heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2016 Jun;18(6):587.

40. Komori T, Eguchi K, Saito T, Hoshida S, Kario K. Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *Circ J.* 2017 Jan 25;81(2):220-226.

41. Senthong V, Kirsop JL, Tang WH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Apr;14(2):106-116.
42. Brzyżkiewicz H, Konduracka E, Gajos G, Janion M. Incidence of chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction in patients with hypertension and isolated mild diastolic dysfunction. *Pol Arch MedWewn*. 2016;126(1-2):12-8.
43. Lekavich CL, Barksdale DJ, Neelon V, Wu JR. Heart failure preserved ejection fraction (HFpEF): an integrated and strategic review. *Heart Fail Rev*. 2015 Nov;20(6):643-53.
44. Nanayakkara S, Kaye DM. Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *Clinthera*. 2015;37(10):2186-2198.
45. Zakeri R, Mohammed SF. Epidemiology of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2015 Oct;12(5):295-301.
46. Silverman MG, Patel B, Blankstein R, Lima JA, Blumenthal RS, Nasir K, et al. Impact of Race, Ethnicity, and Multimodality Biomarkers on the Incidence of New-Onset Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Am J Cardiol*. 2016 May 1;117(9):1474-81.
47. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, Kizer JR, Shah SJ, Psaty BM, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: The International Collaboration on Heart Failure Subtypes. *Circ Heart Fail*. 2016 Jun;9(6).
48. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec 4;359(23):2456-67.
49. Dengo AL, Dennis EA, Orr JS, Marinik EL, Ehrlich E, Davy BM, et al. Arterial Destiffening With Weight Loss in Overweight and Obese Middle-Aged and Older Adults. *Hypertension*. 2010 Apr;55(4):855-61.
50. Lavie CJ, Alpert MA, Arena R, Mehra MR, Milani RV, Ventura HO, et al. Impact of Obesity and the Obesity Paradox on Prevalence and Prognosis in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2013 Apr;1(2):93-102.

51. Gupta DK, Shah AM, Castagno D, Takeuchi M, Loehr LR, Fox ER, et al. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in AfricanAmericans – The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):156-63.
52. Enriquez-Serrano M, Rossi A, Seward JB, Bailey KR, Tajik J. Determinants of Pulmonary Hypertension in Left Ventricular Dysfunction. *JACC.* 1997;29(1):153-9.
53. McNallan SM, Singh M, Chamberlain AM, Kane RL, Dunlay SM, Redfield MM, et al. Frailty and Healthcare Utilization Among Patients With Heart Failure in the Community. *JACC Heart Fail.* 2013 Apr;1(2):135-41.
54. Jeong EM, Dudley Jr SC. Diastolic Dysfunction. *Circ J* 2015; 79: 470 – 477.
55. Katz DH, Burns JA, Aguilar FG, Beussink L, Shah SJ. Albuminuria is Independently Associated With Cardiac Remodeling, Abnormal Right and Left Ventricular Function, and Worse Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC.* 2014;2(6):586-596.
56. Butt M, Dwivedi G, Shantsila A, Khair OA, Lip GY. Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in Obstructive Sleep Apnea. *Circ Heart Fail.* 2012 Mar 1;5(2):226-33.
57. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What Have We Learned About Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction From DIG-PEF, CHARM-Preserved, and I-PRESERVE?. *JACC.* 2012;60(23):2349-2356.
58. Felker GM, Shaw LK, Gattis SL, O Connor CM. Anemia in patients with heart failure and preserved systolic function. *Am Heart J.* 2006;151:457-62.
59. Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, et al. Impact of Noncardiac Comorbidities on Morbidity and Mortality in a Predominantly Male Population With Heart Failure and Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *JACC.* 2012;59(11):998-1005.
60. Tribouilloy C, Rusinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Lévy F, Peltier M. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5year prospective population-based study. *Eur Heart J.* 2008 Feb;29(3):339-47.
61. Lupon J, González B, Santa Eugenia S, Altimir S, Urrutia A, Más D, et al. Implicación pronóstica de la fragilidad y los síntomas depresivos en una población ambulatoria con insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(8):835-42.

62. Senthong V, Kirsop JL, Tang WH. Clinical Phenotyping of Heart Failure with Biomarkers: Current and Future Perspectives. *Curr Heart Fail Rep*. 2017 Apr;14(2):106-116.
63. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl Med*. 2016;375:1868-77.
64. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep;366:1059-1062.
65. Zakeri R, Borlaug BA, McNulty SE, Mohammed SF, Lewis GD, Semigran MJ, et al. Impact of Atrial Fibrillation on Exercise Capacity in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction A RELAX Trial Ancillary Study. *Circ Heart Fail*. 2014;7:123-130.
66. Mckelvie RS, Komajda M, McMurray J, Zile M, Ptaszynska A, Donovan M, et al. Baseline Plasma NT-proBNP and Clinical Characteristics: Results From the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Trial. *J Cardiac Fail*. 2010;16:128-134.
67. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARMPreserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep 6;362(9386):777-81.
68. Butler J, Hernandez AF, Anstrom KJ, Kalogeropoulos A, Redfield MM, Konstam MA. Rationale and Design of the ATHENA-HF Trial. Aldosterone Targeted Neurohormonal Combined With Natriuresis Therapy in Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016 Sep;4(9):726-35.
69. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007 Oct;28(20):2539-50.
70. Oktay AA, Shah SJ. Diagnosis and Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: 10 Key Lessons. *Curr Cardiol Rev*. 2015;11(1):42-52.
71. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, Akhter N, Fonarow GC, Gheorghiade M, et al. Prevalence, Clinical Phenotype, and Outcomes Associated With Normal B-Type Natriuretic Peptide Levels in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2012 Sep 15;110(6):870-6.
72. Ecocardiografia. Editorial panamericana 2011. Fernando Cabrera Bueno.