

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA  
ESPECIALIDAD**

SERVICIO DE CARDIOLOGÍA

PREVALENCIA DE DISFUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DE  
CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE: ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

**PRESENTA:**

DR. DIEGO ROSS ALVAREZ

**TUTOR**

DR. AGUSTIN ARMANDO RUIZ BENITEZ

**ASESORES DE TESIS**

DR. EDUARDO LARA VAZQUEZ

MÉXICO, CDMX OCTUBRE 2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

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.

---

**DR CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS**

DIRECTOR

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS

MEXICANOS

---

**DRA ADRIANA HERNANDEZ ALARCON**

SUBDIRECTOR

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS

MEXICANOS

---

**DR DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGÁN**

JEFE DE DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS

MEXICANOS

---

**DR AGUSTIN ARMANDO RUIZ BENITEZ**

PROFESOR TITULAR DE POSGRADO Y ASESOR DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS

MEXICANOS

---

**DR EDUARDO LARA VAZQUEZ**

ASESOR DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS

MEXICANOS



Universidad Nacional Autónoma de México  
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 19 de Octubre de 2021

**DRA. TERESITA CORONA VÁZQUEZ**  
Jefa de la División de Estudios de Posgrado  
Presente

**LIBERACIÓN DE TESIS**

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

DIEGO ROSS ALVAREZ que lleva como título:

PREVALENCIA DE DISFUNCION DIASTOLICA EN PACIENTES DE LA CONSULTA EXTERNA DE

CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL CENTRAL SUR

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de  
Especialización en: CARDIOLOGÍA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del  
Grado de Especialista.

Atentamente:

Dr.(a) AGUSTIN ARMANDO RUIZ BENITEZ  
Asesor de Tesis

Dr.(a) DAVID EDUARDO CERVANTES BARRAGAN  
Jefe de Enseñanza

Hospital Central Sur de Alta Especialidad



# Índice de contenido.

## Contenido

AGRADECIMIENTOS.....	7
Resumen .....	8
Título.....	9
Marco referencial .....	9
Planteamiento del problema .....	47
Justificación. ....	49
Pregunta de investigación .....	50
Objetivo general.....	50
Hipótesis.....	50
Tipo de estudio diseño.....	50
Análisis estadístico .....	51
Material y método .....	51
Criterios de selección .....	51
Criterios de exclusión. ....	52
Criterios de eliminación: .....	52
Definición operativa de las variables .....	52
Descripción de procedimientos.....	56
Recursos .....	56
Consideraciones éticas.....	57

Resultados.....	57
Discusión .....	64
Conclusión.....	67
Referencias bibliográficas.....	68
Anexos.....	73

## AGRADECIMIENTOS

- A DIOS, el hace todo posible.
- A mi esposa, porque a pesar de esos tragos amargos en nuestra relación, hemos sabido estar juntos y apoyarnos en todo momento, darme aliento cuando mas lo necesito, pilar de mi vida.
- A mis Padres, las personas que más admiro en mi vida, por ser mi fortaleza en toda mi vida, apoyar en todo momento mis decisiones.
- A mis hermanos, por apoyarme, quererme, inculcarme valores.
- A mi hermano, pienso en ti en todo momento.
- A los maestros que he conocido a lo largo de mi vida, cada uno de ellos han aportado algo a mi formación, algunos de ellos me alentaron a ser mejor, otros me ensañaron a no repetir sus errores.

## Resumen

**Introducción:** Las alteraciones fisiológicas y del llenado diastólico que están implicadas son comunes incluso en ausencia de insuficiencia cardíaca. La relajación anormal del ventrículo, la rigidez, el aumento de presiones de llenado es determinado por importantes vías de señalización y mecanismos que desencadenan disfunción diastólica, varios factores de riesgo se asocian, estos incluyen la edad mayor, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica, diabetes mellitus, género, etc., sin embargo, la contribución de cada factor es incierta, en general los principales contribuyentes de la rigidez miocárdica son las especies reactivas del oxígeno, disfunción mitocondrial, fibrosis e inflamación.

Con este trasfondo de comprensión, la fisiopatología del llenado diastólico, así como la capacidad de interpretar las mediciones no invasivas, se pueden utilizar diferentes enfoques clínicos y protocolos simples para el diagnóstico de disfunción diastólica. Por lo que se ha vuelto muy importante ser capaz de diagnosticar y controlar a los pacientes con disfunción diastólica.

**Métodos:** Investigación clínica sin intervención, de tipo descriptiva observacional, retrospectiva y transversal, el universo de estudio fue el hospital central sur de PEMEX, la población de estudio fueron los pacientes de consulta externa de cardiología, el tamaño de la muestra fue por conveniencia, conformada por 522 pacientes, mayores de 18 años, subsecuentes en el servicio de cardiología por lo menos con un ecocardiograma, se excluyeron Pacientes hospitalizados, insuficiencia cardíaca descompensada, síndrome coronario agudo, arritmias no controladas, estimulación cardíaca.

El objetivo general del estudio fue conocer la prevalencia de disfunción diastólica en pacientes de cardiología de la consulta externa en el periodo comprendido de enero 2019 a enero de 2020, en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de PEMEX.

Las variables para evaluar fueron el grado de disfunción diastólica por método BSE y ASE, variables demográficas del paciente, las comorbilidades que se consideraron más comunes, las variables ecocardiográficas con modalidad 2D, doppler, tisular, modo M, como velocidad de onda e, onda A, relación e/A, onda E medial, relación E/E prima, Tiempo de desaceleración flujo mitral, volumen AI indexado, masa VI, grosor de pared relativo, Velocidad de IT, PSAP, TAPSE.

Resultados: La prevalencia de disfunción diastólica en la consulta de cardiología del hospital central sur de Pemex al aplicar el método ASE fue del 33.5%, al usar el método BSE la prevalencia fue de 68.4%.

Respecto al grado de disfunción diastólica en la población afectada, al usar método ASE, 46.9% cumplía criterios para grado I, 44,6% tenía grado II y 7.4% grado III; 1.1% no pudieron categorizarse en algún grado. Al aplicar el método BSE, el 71.7% tenían grado I, 24.6% grado II y el 3.6% tenían grado III, todos los pacientes se pudieron categorizar en algún grado de DD por este método.

Conclusiones: En general los pacientes de la consulta externa de cardiología de hospital PEMEX sur hay una alta prevalencia de DD al aplicar cualquiera de los métodos ecocardiográficos de diagnósticos ASE o BSE, ambos reportan una mayor prevalencia de DD grado I, y ambos métodos reportan valores similares para grado III de DD.

## Titulo

Prevalencia de disfunción diastólica en pacientes de la consulta externa de cardiología del hospital central sur.

## Marco referencial

El Mecanismo de contracción y relajación del miocardio

Existen diferencias morfológicas y funcionales entre las células miocárdicas y del músculo esquelético, sin embargo, sus elementos contráctiles son similares, cada célula muscular cardíaca se compone de sarcómeros que contienen filamentos gruesos compuestos de miosina (banda A) y filamentos delgados que contienen actina, los filamentos delgados se extienden desde el punto donde están anclados a la línea Z a través de la banda I para interrelacionarse con los filamentos gruesos. Los filamentos de Actina se deslizan a lo largo de los filamentos de miosina adyacentes mediante puentes cruzados que intervienen acercando las líneas Z y acortando la célula. Una diferencia importante entre el músculo cardíaco y el esquelético es que las células del miocardio se conectan eléctrica y mecánicamente dentro de alguna cámara cardíaca en particular. En la unión de los extremos de cada célula cardíaca, sus membranas superficiales se pliegan e intercalan con la membrana de su célula vecina, esas zonas se llaman discos intercalados (DI) y contienen proteínas y estructuras especializadas las cuales brindan conexiones eléctricas y mecánicas entre células adyacentes. Los desmosomas se componen de proteínas de adhesión y son las que sustentan una conexión para la transmisión de fuerza entre los extremos de las células miocárdicas, a medida que una onda excitadora se acerca al final de una célula cardíaca se propaga a la siguiente célula dependiendo de la conductancia eléctrica entre dos células. Las uniones gap (GJs) con alta conductividad están presentes en los DI entre células adyacentes. Las GJs se encuentran dispersas entre los bordes laterales celulares y por lo tanto los impulsos cardíacos progresan rápidamente en una dirección paralela a los ejes largos de las fibras, así los DI contienen estructuras, desmosomas y GJs que permiten una activación y contracción eficiente y veloz del miocardio ventricular y auricular.

Las fibras musculares cardíacas y esqueléticas difieren en el número de mitocondrias, el músculo esquelético se caracteriza por períodos relativamente cortos de contracciones repetitivas o sostenidas y que pueden metabolizar de forma anaerobia acumulando una deuda sustancial de O<sub>2</sub>, con relativamente pocas mitocondrias presentes en sus fibras. El músculo cardíaco se contrae de forma repetitiva y se mantiene constante toda la vida, requiere de forma continua un suministro de O<sub>2</sub>, con fibras con alto número de mitocondrias, la oxidación rápida de sustratos para la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP) mantiene los requerimientos de energía del miocardio por su rico contenido de mitocondrias, para proporcionar una cantidad de O<sub>2</sub> adecuado y los sustratos para su metabolismo, el miocardio tiene un rico suministro capilar, aproximadamente un capilar por fibra. En base a eso se concluye que la distancia de difusión es corta, el O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>, sustratos y desechos pueden moverse velozmente entre célula y capilar. (1) Las células musculares ventriculares y células del músculo esquelético contienen un sistema muy desarrollado de invaginaciones de su membrana superficial, llamados túbulos transversales, o túbulos-T. En las células ventriculares, los túbulos-T recorren hacia la célula en la línea Z, sin embargo, en el músculo esquelético lo hacen a nivel de la unión de la banda A-I. Las células auriculares contienen un sistema de túbulos-T menos extenso, pero en general en todas las células musculares la función principal de estos túbulos es conducir la excitación eléctrica al interior de la célula muscular, logrando que el acoplamiento excitación-contracción se produzca en todos los haces de miofibrillas. (1) En las células ventriculares los túbulos-T adyacentes se interconectan por túbulos longitudinales que forman una red ampliamente interconectada de túbulos intracelulares, este sistema está abierto de forma directa al fluido intersticial, y esta provista de una membrana basal continua con el sarcolema y contiene vesículas micropinocíticas, así las células miocárdicas las mitocondrias tienen acceso a un espacio continuo con el líquido intersticial. Una red de retículo sarcoplasmático (SR) que consiste en sarcotubulos de pequeño diámetro también rodea las miofibrillas; se cree que estos sarcotubulos son cerrados porque las partículas coloidales de 2 a 10 nm de diámetro no entran en ellas, no contienen membrana de base, los elementos del SR se encuentran a menudo cerca del sistema en T y del sarcolema, formando estructuras llamadas diadas. (1)

El miocito su principal función es la excitación, contracción, relajación, los cuales dependen del movimiento del calcio (Ca<sup>2+</sup>). Los miocitos representan el 75% del peso y volumen cardíaco en total, sin embargo, solo una tercera parte del total de células. Aproximadamente la mitad de los miocitos está ocupada por miofibrillas y otro 30% por mitocondrias. Una miofibra es un grupo de miocitos unidos por un tejido conjuntivo que contiene principalmente colágeno, el cual es componente de la matriz extracelular, que además los conecta entre sí. Los cardiomiocitos ventriculares tienen morfología similar a un ladrillo, son binucleados, miden aproximadamente 150 × 20 × 12 μm y se unen en sus extremos mediante uniones que acoplan de forma eléctrica y mecánica los miocitos circundantes. Sin embargo, los miocitos auriculares son pequeños y con forma de huso con menos de 10 μm de diámetro y menor a 100 μm de longitud. En general los miocitos tienen membrana celular llamada sarcolema, y se llenan de haces de miofibrillas que se asemejan a bastones, que contienen elementos para la contracción. El sarcolema presenta invaginaciones que se conectan y forman una red de túbulos transversos llamados túbulos T, los cuales se extienden desde el espacio extracelular al intracelular. Las mitocondrias están puestas en hileras entre miofibrillas y debajo del sarcolema, generan adenosín trifosfato (ATP), la cual mediante su hidrólisis genera la energía para iniciar y detener el aparato contráctil, así como generar un gradiente iónico. El retículo sarcoplasmático (RS) es un retículo endoplásmico especializado, vital para

el funcionamiento del  $\text{Ca}^{2+}$ , ya que este último inicia y detiene el aparato contráctil. Al propagarse una onda excitadora que llega a los túbulos T, se abren canales regulados por voltaje de  $\text{Ca}^{2+}$  que permiten la entrada de una pequeña cantidad, esto provoca la liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS mediante canales de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$ . Esto es lo que comienza la contracción miocárdica. Posteriormente hay un secuestro de  $\text{Ca}^{2+}$  del RS y su extrusión del miocito, lo que provoca la relajación. El RS es una red de lípidos, rodeada de membrana, que se extiende por los miocitos, los canales de liberación de  $\text{Ca}^{2+}$  llamados receptores de rianodina (RyR), los cuales se encuentran próximos al canal de  $\text{Ca}^{2+}$  de los tubos T, estos últimos llamados cisternas terminales. Otro componente del RS, llamado longitudinal, consta de túbulos ramificados alrededor de los miofilamentos que se encargan de capturar el  $\text{Ca}^{2+}$  nuevamente al RS, iniciando la relajación. Esto ocurre mediante la bomba de  $\text{Ca}^{2+}$  (SERCA) la cual consume ATP. El  $\text{Ca}^{2+}$  introducido en el RS se almacena, en altas concentraciones, un parte unido a proteínas como calsequestrina, posteriormente se libera nuevamente en respuesta al siguiente estímulo. El sarcoplasma o citoplasma lleno de miofilamentos, es el líquido en el cual la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  aumenta y disminuye durante la contracción y relajación miocárdica. (2)

#### Morfología y función de las mitocondrias

Un cardiomiocito ventricular contiene aproximadamente 8.000 mitocondrias, las cuales tienen una membrana mitocondrial externa e interna (MME y MMI). La MMI forma crestas, que contienen los citocromos que forman parte de la cadena celular respiratoria, el espacio por dentro de la MMI, llamada matriz mitocondrial, están las enzimas del ciclo de Krebs (ATC) y muchos componentes esenciales que proporcionan protones los cuales son bombeados al exterior de la matriz mitocondrial por los citocromos, lo que crea un voltaje negativo y un gradiente electroquímico trans MMI, el cual es usado por la  $F_1F_0$  ATP sintasa para formar ATP. El ATP producido de la matriz mitocondrial se transporta a través de la MMI al citosol por un intercambiador de ATP por adenosina difosfato (ADP). Este sistema mantiene constante la concentración del citosol de ATP y ADP. En circunstancias normales un aumento del trabajo cardíaco está impulsado por un aumento transitorio de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y de la matriz mitocondrial lo que activa deshidrogenasas dentro del ciclo de ATC para reponer la nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADH), esta a su vez aumentaría la actividad de los citocromos y a su vez restaurar el ATP. (2)

Las mitocondrias regulan su flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Ca}^{2+}_m$ ) por un intercambiador mitocondrial de  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCLX), que utiliza un gradiente electroquímico de  $\text{Na}^+$ , a su vez para regular el exceso de  $\text{Na}^+$  interviene un intercambiador mitocondrial  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  de la MMI, sin embargo la entrada de  $\text{H}^+$  consume energía ya que estos protones podrían haberse usado por la  $F_0F_1$  ATP sintasa para generar ATP. Cuando los miocitos experimentan sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$ , en poco tiempo las mitocondrias captan grandes cantidades de  $\text{Ca}^{2+}$  para proteger a la célula frente a una sobrecarga inmediata. (2)

#### Proteínas contráctiles

Las proteínas contráctiles en el miocardio son la actina y miosina que se encuentran divididos en filamentos delgados y gruesos respectivamente. El sarcómero es la unidad contráctil funcional y está delimitado en cada extremo por una línea Z, con la que los filamentos delgados crean una jaula alrededor del filamento grueso que se extiende desde el centro del sarcómero al exterior sin llegar

a la línea Z. En la contracción, las cabezas de miosina sujetan la actina y jalan los filamentos de actina al centro del sarcómero. Así, los filamentos delgados y gruesos se deslizan uno sobre otro y acortan el sarcómero, sin que la molécula de actina o miosina cambien de longitud. La interacción de la cabeza de miosina con la actina cambia cuando llega el  $\text{Ca}^{2+}$  este fenómeno se llama puente cruzados. Conforme la actina se mueve hacia el centro del sarcómero, se juntan las líneas Z disminuyendo la longitud del sarcómero. La energía para esta contracción procede de la hidrólisis del ATP ya que la miosina es una ATPasa. (2) Los filamentos delgados interactúan con la cabeza de miosina cuando iones  $\text{Ca}^{2+}$  llegan a la troponina C (TnC), esto provoca el desplazamiento del complejo troponina-tropomiosina que expone el sitio de actina de unión a miosina. Los filamentos delgados contienen TnC y sitios de unión a  $\text{Ca}^{2+}$ , cuando la TnC no se activa por  $\text{Ca}^{2+}$ , la troponina I (TnI) estabiliza la troponina T (TnT) y la tropomiosina (Tm) en el filamento delgado para impedir el puente cruzado. (2) La estructura de la cabeza de miosina, se compone por cadenas pesadas y ligeras, la cadena pesada contiene dos dominios, uno que interacciona con la actina en su hendidura y tiene un sitio de unión al ATP y el dominio del cuello con dos cadenas ligeras que la rodean como un collar, con función reguladora que responde a la fosforilación para influir en el grado de la interacción entre actina y miosina. La unión del calcio a la TnC hace que se desplace la TnI para unirse de TnT a TnC, permitiendo que el complejo TnT-Tm se desplace en el sitio de actina y exponga el dominio de unión a miosina. (2)

#### Titina y detección de la longitud

La titina es una proteína larga, elástica y delgada se extiende desde la línea Z al interior del filamento grueso, acercándose a la línea M, y conecta el filamento grueso con la línea Z, tiene dos segmentos uno de anclaje y otro elástico que se alarga a medida que crece la longitud del sarcómero. La titina puede estirarse entre 0,6 y 1,2  $\mu\text{m}$ , ejerciendo múltiples funciones como: fija la miosina y filamentos gruesos a la línea Z, estabiliza la estructura del sarcómero, su elasticidad contribuye a la relación tensión-deformación del miocardio, cuando se acorta la longitud del sarcómero su dominio elástico genera una fuerza de restauración que ayuda a recuperar la longitud del sarcómero y el llenado diastólico, el mayor estiramiento diastólico de la titina impide un estiramiento excesivo de los sarcómeros y un volumen tele diastólico, también devuelve parte de la energía potencial durante la sístole durante la eyección cardíaca, la titina además convierte el estiramiento mecánico en señales de crecimiento. (2)

#### Fundamento de la contracción muscular

Los puentes cruzados pueden estar en estado de unión fuerte o débil, en la diástole, las cabezas de miosina mantienen ATP unido y lo hidrolizan a ADP y fosfato inorgánico (Pi), el ADP-Pi no se liberan y la energía del ATP no se consume por completo en este modo, los puentes cruzados están preparados y listos para la unión a la actina, cuando llega  $\text{Ca}^{2+}$  y se une a la troponina C, desplaza la posición del complejo troponina-tropomiosina en el filamento de actina esto permite que las cabezas de miosina preparadas formen puentes cruzados de unión fuertes con las moléculas de actina y usen la energía almacenada en la miosina-ADP-Pi para rotar la cabeza de miosina mientras se unen a la actina en el golpe de fuerza liberando así el Pi mientras permanecen en estado de unión fuerte, cuando un puente cruzado pasa por el golpe de fuerza usando la energía del ATP, permanece en estado de unión fuerte o rigidez hasta que una nueva molécula de ATP se une de nuevo a la

miosina, lo que causa un desplazamiento inverso al estado de unión débil y permite el desprendimiento del puente cruzado y la nueva hidrólisis de ATP. Mientras que la carga de  $\text{Ca}^{2+}$  y el ATP permanecen altas, el ciclo puede continuar, el estado de unión débil predomina cuando baja el  $\text{Ca}^{2+}$  y el  $\text{Ca}^{2+}$  se disocia de la troponina C, permitiendo la relajación durante la diástole, si el ATP baja mucho no puede unirse y romper el vínculo de rigidez, y deja los puentes cruzados bloqueados en estado de unión fuerte. (2)

### Complejo actina y troponina

La activación del ciclo de puentes cruzados por  $\text{Ca}^{2+}$  está regulada por interacciones en el interior de la troponina, tropomiosina y el complejo de actina. Los filamentos delgados se forman por dos filamentos de actina entrelazados con una molécula de tropomiosina que abarca siete monómeros de actina que se encuentra entre el surco formado entre dos filamentos de actina. Además, cada siete moléculas de actina hay un complejo troponina compuesta de tres proteínas: la troponina C que se une al  $\text{Ca}^{2+}$ , la troponina inhibidora (I) y troponina de unión a tropomiosina (T). Al bajar la concentración intracelular de  $\text{Ca}^{2+}$ , la tropomiosina impide la interacción de las cabezas de miosina con la actina, en consecuencia, los puentes cruzados están en una posición de bloqueo y pocos en estado de unión débil. La unión de  $\text{Ca}^{2+}$  a la troponina C hace que esta última se una con más fuerza a la troponina I provocando que la tropomiosina gire más profundamente dentro surco del filamento delgado y facilite que la miosina se una a la actina produciendo el ciclo de puentes cruzados. Al formarse los puentes cruzados en estado fuerte introducen a más profundidad la tropomiosina en el surco de actina, asegurando un sitio que refuerza la unión actina-miosina en sus sitios próximos, propagando la activación a lo largo de los filamentos. (2)

### Estructura y función de la miosina

la parte terminal de la cadena pesada de una molécula de miosina es la cabeza, el otro extremo es llamado cola, dos colas se entrelazan como un muelle que forma el cuerpo del filamento delgado, un cuello corto produce que la cabeza sobresalga del filamento, la base de la cabeza y el cuello cambia de configuración durante el golpe de fuerza, cada cabeza tiene un sitio de unión a ATP y una hendidura estrecha que se extiende a lo largo desde la base hasta la cara con unión a la actina. Durante el golpe de fuerza cuando no hay carga mecánica en el músculo, la cabeza de miosina se flexiona y mueve el filamento de actina aproximadamente 10 nm, cuando el bolsillo libera ADP y se une a ATP, el puente cruzado se relaja orientándose perpendicular a los filamentos delgados y gruesos. Durante una contracción isométrica o isovolumétrica, los puentes cruzados rotan, sin moverse por completo el filamento de actina, los puentes cruzados en unión fuerte están distendidos y soportan la fuerza, en la eyección los filamentos de actina se mueven sufriendo disminución de la longitud del sarcómero y el volumen ventricular, las cabezas de miosina sobresalen en el filamento grueso en seis direcciones para permitir la interacción con cada uno de los seis filamentos de actina que rodean al filamento grueso. Las moléculas de miosina también están de orientadas de forma longitudinal inversas a ambos lados de la línea M la cual solo contiene colas de miosina, de manera que a cada lado tira de las líneas Z al centro. En resumen, cuando los puentes cruzados están en unión fuerte o fase rigidez forman flechas que apuntan a la línea Z a cada

lado de la línea M. En cada ciclo de puentes cruzados se gasta un ATP, la actividad ATPasa de la miosina es el principal consumo de ATP, por consiguiente, a mayor activación miocárdica mayor consumo de ATP. En los miocitos hay dos isoformas de la molécula de miosina principalmente, la  $\alpha$  y  $\beta$ , con tasas de velocidad y formación distintas de ciclos de puentes cruzados y actividad ATPasa. La isoforma de la cadena pesada  $\beta$  ( $\beta$ -MHC) muestra de ATPasa más lenta y es la forma en adultos. Cada cuello de molécula de miosina tiene dos cadenas ligeras. La cadena ligera de la miosina (MLC-1) está más próxima a la cabeza de miosina y limita el proceso contráctil mediante la interacción con la actina. La cadena ligera reguladora de miosina (MLC-2) es un lugar de fosforilación potencial en situaciones de estrés como en la respuesta a la estimulación adrenérgica  $\beta$  y promueve el ciclo de puentes cruzados. En el músculo liso vascular, carece de complejo troponina-tropomiosina, por lo que la contracción se activa por cinasas de cadenas ligeras de miosina (MLCK) la cual es dependiente de  $\text{Ca}^{2+}$  (en contraposición de la unión de  $\text{Ca}^{2+}$  a la troponina C como el miocito). La proteína C de unión a miosina es una proteína que atraviesa las moléculas de miosina en la banda A, anclando potencialmente las moléculas de miosina y estabilizando la cabeza de miosina a los filamentos delgado y grueso. (2)

#### Efectos graduales del $\text{Ca}^{2+}$ sobre el ciclo de puentes cruzados

Los miofilamentos se activan de una forma gradual en función del  $\text{Ca}^{2+}$ , es un mecanismo fisiológico importante para regular la contractilidad cardíaca por ejemplo en el aumento de la activación simpática aumentar el  $\text{Ca}^{2+}$  y activa más miofilamentos, cuanto mayor es este ion más se saturan los sitios de unión al  $\text{Ca}^{2+}$  en la troponina C y por consiguiente hay más lugares disponibles para puentes cruzados. Cuando se ejecutan más puentes cruzados el miocardio desarrolla más fuerza, este proceso es cooperativo por el efecto de filamentos adyacentes. Esto se explica ya que el  $\text{Ca}^{2+}$  unido a una sola troponina C fomenta más formación local de puentes cruzados y de forma directa la probabilidad de formarlos mismos en las siete moléculas de actina controladas por una molécula de tropomiosina. También la apertura de ese dominio aumenta al dominio adyacente y su unión de  $\text{Ca}^{2+}$  por lo que una variación pequeña en  $\text{Ca}^{2+}$  tiene un gran efecto sobre la fuerza de contracción. (2)

#### Estructura de las aurículas, ventrículos y válvulas cardíacas.

El corazón en mamíferos se divide en 4 cámaras, que consisten en dos bombas en serie, la bomba derecha que consiste en la aurícula y el ventrículo derechos, que se encarga de bombear la sangre venosa a la circulación pulmonar; y la bomba izquierda, la cual consiste en la aurícula y el ventrículo izquierdos, que bombean la sangre ya oxigenada a la circulación sistémica.(1) Las aurículas se comportan como cámaras de baja presión, contienen paredes delgadas, tienen función de reservorio de sangre más que de bomba. Los ventrículos en cambio son un grupo de fibras musculares continuas, se originan a partir de un esqueleto fibroso en la base del corazón. Las fibras se extienden hacia el ápex en la superficie epicárdica y llegan al endocardio conforme de forma gradual realizan un giro de 180 grados. Esto provoca que se encuentren paralelas a las fibras epicárdicas, formen el endocardio y músculos papilares, en el ápex cardíaco la torsión y giro de las fibras hacia adentro forman los músculos papilares. En la base y alrededor de las válvulas cardíacas,

las fibras conforman un músculo grueso que disminuye la circunferencia ventricular en la fase expulsiva de sangre y estrecha los orificios de las válvulas auriculoventriculares para ayudar a su cierre. La expulsión ventricular sucede cuando su circunferencia se comienza a reducir y su eje longitudinal disminuye con descenso de la base cardíaca. La contracción temprana del ápex y la aproximación de las paredes ventriculares impulsa la sangre a los tractos de salida. El ventrículo derecho desarrolla una presión aproximadamente solo una séptima parte de la del ventrículo izquierdo, y es más delgado, las válvulas cardíacas son aletas delgadas llamadas valvas, compuestas de tejido fibroso flexible cubierto de endotelio, firmemente unido a la base del anillo de su válvula fibrosa. Los movimientos de las valvas son pasivos y la orientación de la válvula es la responsable del flujo hacia una sola dirección de sangre por el corazón. Hay dos tipos de válvulas, las auriculoventriculares (AV) y semilunares, las primeras se encuentran entre la aurícula y el ventrículo, la válvula AV derecha llamada tricúspide se compone de tres cúspides, la válvula AV izquierda o mitral tiene dos cúspides, el área total de las cúspides de las válvulas AV es aproximadamente dos veces más que la de sus orificios AV, por lo que hay una oposición de las valvas cuando están cerradas. Las cuerdas tendinosas son ligamentos finos y fuertes que surgen de los músculos papilares de los ventrículos y su papel es evitar la eversión de las válvulas AV en la sístole ventricular.

Las Válvulas semilunares izquierda y derecha se encuentran entre el ventrículo y la arteria aorta o arteria pulmonar respectivamente. La válvula semilunar izquierda o aortica consiste en tres cúspides con forma de copa unidas al anillo valvular. Al final de la fase de expulsión ventricular, hay un pequeño flujo reverso de sangre al ventrículo que provoca el cierre de las cúspides y previene la regurgitación aortica. Durante la sístole ventricular, las cúspides no se apoyan contra la pared arterial pulmonar o aortica, sino que flotan en la sangre entre las paredes del vaso hasta su posición cerrada. Por detrás de las válvulas semilunares hay pequeñas dilataciones de la arteria pulmonar y aorta llamados senos de Valsalva, ahí se desarrollan corrientes remolino que mantienen las cúspides valvulares lejos de las paredes del vaso. El origen de las arterias coronarias derecha e izquierda están detrás de la cúspide derecha e izquierda respectivamente, en la válvula aórtica, si no fuera por los senos de Valsalva y la corriente remolino, el ostium coronario se podría tapar por las cúspides de la válvula.

El pericardio es un saco fibroso epitelizado que consiste en una capa visceral (adherida al epicardio) y una capa parietal, separada de la capa visceral por una fina capa de líquido que proporciona lubricación para el movimiento del corazón. El pericardio resiste grandes y rápidos aumentos en el tamaño del corazón, ya que su tasa de distensión es pequeña, además el pericardio desempeña un papel fundamental en la prevención de la sobredistensión repentina de una cámara cardíaca. Sin embargo, un aumento de la presión diastólica en un ventrículo aumenta la presión y disminuye la complianza del otro ventrículo. (1)

#### El ciclo cardíaco

Es una secuencia de eventos electromecánicos repetidos por cada latido cardíaco. La duración del ciclo cardíaco es recíproco de la frecuencia cardíaca, explicado con la siguiente fórmula:  $\text{Duración (seg/latido)} = 60 \text{ (seg/min)} / \text{frecuencia cardíaca (latidos/min)}$  El momento del cierre y apertura de las válvulas del corazón es lo que define las fases que componen un ciclo cardíaco, estas fases en general se divide en sístole y diástole, la sístole ocupa 300 ms y la diástole 500 ms.

Fases del ciclo cardiaco:

Diástole ventricular: Las válvulas AV están abiertas y las válvula pulmonar y aortica cerradas.

Relajación isovolumétrica: Todas las válvulas están cerradas, sin cambios en el volumen

Llenado ventricular rápido

Llenado ventricular lento (diástasis)

Contracción auricular

Sístole ventricular

Contracción isovolumétrica: todas las válvulas están cerradas, no hay flujo sanguíneo ni cambios en el volumen.

Fase de expulsión rápida: Las válvulas aortica y pulmonar están abiertas y las válvulas auriculoventriculares cerradas.

Fase de expulsión lenta

Durante el llenado ventricular lento fluye escasa sangre de aurícula al ventrículo izquierdo; el volumen del ventrículo se eleva lentamente acercándose a una meseta; las presiones auriculares y ventriculares aumentan lentamente, que son impulsadas por la presión más alta en venas pulmonares, la presión auricular izquierda solo ligeramente más alta a la ventricular, con la válvula mitral abierta el flujo entre las dos cámaras es escaso. Posteriormente, la onda P en el electrocardiograma corresponderá a la despolarización auricular, la cual se produce al final de esta fase, seguida de forma inmediata a la onda P la contracción auricular, que contribuye al llenado del ventrículo en forma variable, generalmente en corazones sanos es menor al 20% del volumen sistólico, sin embargo durante la actividad física de alta intensidad, puede llegar al 40%, al contraerse la aurícula hay un pequeño aumento de su presión y también un aumento de presión y volumen ventricular. Mientras ocurren las fases mencionadas, la presión intraaórtica va disminuyendo y cuando comienza la excitación ventricular que se correlaciona con el complejo QRS del electrocardiograma, es cuando empieza la sístole, inmediatamente los ventrículos empiezan a contraerse y al superar la presión auricular izquierda, se cierra la válvula mitral, el ventrículo izquierdo contrayéndose con las válvulas mitral y aórtica cerradas, es lo que se denomina contracción isovolumétrica al no haber cambios de volumen, sin embargo la presión ventricular izquierda aumenta de forma rápida y considerable hasta sobrepasar la presión intraaórtica, hecho que provoca la apertura valvular aortica. Una vez abierta la válvula aórtica, comienza la fase de expulsión sanguínea. Durante la primera parte de la expulsión rápida, la presión intraventricular continúa aumentando, seguido de una rápida elevación de la presión aórtica, a medida que la sangre es vaciada el volumen intraventricular se reduce, aunado a una presión aórtica en aumento, que al final excederá la presión intraventricular, A pesar de esto la válvula aórtica no se cierra de inmediato debido a la energía cinética de la sangre. Al final de la fase de expulsión, el flujo se redujo de forma considerable, hasta que de forma momentánea el flujo se invierte es aquí cuando la válvula aórtica

se cierra, Iniciando la diástole. Debido a que todas las válvulas están cerradas no hay cambios en el volumen en el corazón, sin embargo, la presión intraventricular disminuye rápidamente, por lo que a esta fase se le denomina período de relajación isovolumétrica. Una vez que la presión intraventricular es inferior a la aurícula izquierda, se abre la válvula mitral y rápidamente empieza a llenarse el ventrículo, en este período las presiones de la aurícula y el ventrículo izquierdo son similares, y se elevan en forma paralela, posterior a este evento de llenado rápido se continúa con el de llenado lento o diástasis, concluyendo así el ciclo cardiaco. Las fases del ciclo cardiaco del ventrículo derecho son análogas a las de su contraparte, con la diferencia en que diástole es ligeramente más corta en individuos normales debido a un período de eyección sistólica algo más larga. (3)

#### Mecanismos moleculares de la disfunción diastólica

Aproximadamente la mitad de las pacientes con insuficiencia cardiaca tienen una fracción de expulsión ventricular normal, sin embargo, muestran una relajación anormal del ventrículo izquierdo, rigidez diastólica, los pacientes hospitalizados y su riesgo de mortalidad es equivalente a los pacientes con fracción de expulsión disminuida, por lo que es importante determinar las vías de señalización y mecanismos que desencadenan la disfunción diastólica. Varios factores de riesgo se asocian, estos incluyen la edad generalmente mayor de 65 años, hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal crónica y la diabetes mellitus, y el sexo femenino, sin embargo, la contribución de cada factor en los mecanismos moleculares es incierta. (4) Los principales contribuyentes son la rigidez miocárdica, las especies reactivas del oxígeno (ROS), edad, disfunción mitocondrial, fibrosis intersticial miocárdica e inflamación.

#### La rigidez miocárdica

Es una característica de la disfunción diastólica e importante contribuyente a la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada, los contribuyentes a la rigidez miocárdica y el deterioro al llenado diastólico se dividen en: específicos del miocito y los que afectan a la matriz extracelular (MEC), los primeros factores incluyen la desregulación del calcio, la energía mitocondrial, modificación postraduccional de titina y proteínas sarcoméricas y la infiltración de amiloide. (4)

#### La desregulación del calcio

El  $\text{Ca}^{2+}$  como se explicó anteriormente es fundamental en la excitación-contracción y la repolarización-relajación del miocardio, por lo que los factores que lo regulan en el miocito son críticos en la función diastólica. En la relajación, el  $\text{Ca}^{2+}$  es bombeado al lumen del retículo sarcoplásmico (RS) por la SERCA, que se regula por fosfolambano (PLN), el PLN desfosforilado se une a SERCA e inhibe su afinidad  $\text{Ca}^{2+}$ , su fosforilación alivia la inhibición de SERCA y mejora el secuestro de  $\text{Ca}^{2+}$  al RS aumentando la tasa de relajación miocárdica, El PLN se fosforila por monofosfato de adenosina cíclico (AMPC), proteína quinasa A (PKA) y proteína quinasa dependiente de Calcio-Calmodulina (CaMK) por la estimulación  $\beta$ -adrenérgica. El efecto relajante de la PKA está regulado principalmente por la fosforilación de PLN y Troponina I que acelera la disociación de  $\text{Ca}^{2+}$  de los miofilamentos, La fosforilación de CaMK al PLN también aumenta la actividad, cuando se coactivan en la estimulación simpática normal crean sinergia en las vías de señalización. La expresión y función de la SERCA se reduce en la insuficiencia cardiaca, hay reducción de la relación SERCA/PLN con la

edad, además de un estado de fosforilación reducido de PLN en Insuficiencia cardiaca, esto resultaría en reducción de la sensibilidad de la SERCA al  $Ca^{2+}$  y una menor absorción del SR de  $Ca^{2+}$  a niveles normales en el citoplasma, la reducción de la actividad de SERCA es consistente con una relajación lenta visto en la disfunción. En experimentos animales cuando aumenta la expresión de la SERCA o disminuye PLN, la relajación miocárdica se acelera, con mejora de la función diastólica. (4)

#### Modificación postraduccional de las proteínas miofibrilares

Recordando la titina es la proteína más grande conocida, abarca la mitad de los sarcómeros que conectan la línea Z con la línea M, funciona como resorte que contribuye a forzar la transmisión de la tensión en reposo de la línea Z y en la región de la banda I. También limita el movimiento del sarcómero y contribuye molecularmente a la rigidez pasiva del miocito. Su actividad se modula por la expresión de isoformas y por su fosforilación, Las diferencias en sus isoformas se correlaciona con diferencias en las propiedades mecánicas del miocardio y tensión pasiva. La fosforilación de titina por PKA, PKG y PKC- $\alpha$  modula su rigidez. Por consecuencia, su regulación tiene influencia directa en la diástole, la PKA activada por la estimulación adrenérgica  $\beta$  puede fosforilar la titina, el óxido nítrico (NO) y el péptido natriurético inician vías de señalización que activan la PKG que fosforila residuos de titina en un elemento de resorte llamado N2B, la fosforilación del elemento N2B por PKA o PKG resulta en reducción de la tensión pasiva, también la activación adrenérgica  $\alpha$  estimula la PKC- $\alpha$  en los miocitos, que fosforilan la titina en una secuencia de aminoácidos de prolina-valina-glutamato-lisina (PVEK) aumentando así la tensión pasiva. Por lo tanto, la fosforilación N2B disminuye la tensión pasiva, y la fosforilación PEVK aumenta la tensión pasiva. El aumento de las especies reactivas del oxígeno (ROS) en la disfunción diastólica puede agotar la reserva de NO, disminuyendo la actividad PKG disminuyendo por ende la fosforilación del elemento N2B provocando rigidez, además por si solo el ROS puede resultar en oxidación de residuos de cisteína en el elemento N2B, aumentando la tensión pasiva. (4) También la modificación postranslacional de filamentos gruesos y delgados afecta la relajación, como la TnI y proteína de unión a miosina C (cMyBP-C) que son objetivos de fosforilación activación  $\beta$ -adrenérgica, la fosforilación de TnI por PKA reduce la fuerza de interacción entre TnC-TnI y la sensibilidad al calcio, la interacción C-I débil ralentiza la activación de los filamentos delgados y dar lugar a una tasa de relajación más rápida, aumentando así la relajación en fases tempranas a la estimulación  $\beta$ -adrenergica. (4) La cMyBP-C cardíaca es una proteína accesoria de los filamentos gruesos, en su estado desfosforilado suprime la fijación entre los puentes como su separación, es fosforilada por múltiples quinasas como la PKA, PKC, PKD, CaMKII, glucógeno sintasa quinasa 3  $\beta$  y ribosoma S6 quinasa, la fosforilación de la cMyBP-C provoca aumento de los ciclos de puente cruzados. La disminución de la fosforilación de cMyBP-C se asocia con disfunción diastólica. (4)

#### Otras modificaciones postraduccionales

La edad avanzada se asocia con un aumento de modificaciones postraduccionales y se asocia con un estado proinflamatorio sistémico y desarrollo de insuficiencia cardiaca. La inflamación endotelial de la microvasculatura coronaria conduce una mayor producción de ROS, el estrés oxidativo

promueve disfunción diastólica al reducir la biodisponibilidad de NO, la relajación miocárdica se regula por NO, los ROS afectan la señalización relacionada con NO en diferentes sitios. El NO se genera a partir de una enzima llamada NO sintasa (NOS), la cual requiere tetrahidrobiopterina como cofactor, la hipertensión y activación del sistema de renina-angiotensina-aldosterona producen agotamiento de este cofactor, también la disminución de tetrahidrobiopterina produce desacoplamiento de la NOS, aumentando la producción de superóxido y por ende disfunción diastólica. También un agotamiento de la tetrahidrobiopterina se asocia con la S-glutationilación de MyBP-C, la cual es una modificación postraduccional oxidativa de la cisteína lo cual provocaría reducción de los ciclos de puentes cruzados, la suplementación de tetrahidrobiopterina reduce los cambios en el ciclo de puente cruzado de actina y miosina mejorando la disfunción diastólica. Además, la producción excesiva de ROS conduce a la oxidación del guanilato ciclasa y la capacidad de respuesta a NO, por lo que un nivel bajo de GMP disminuye la actividad de la PKG en cardiomiocitos conduciendo a la disminución de la fosforilación de la titina, provocando aumento de la rigidez miocárdica. Muchas proteínas miofibrilares cardíacas tienen modificación postraduccional por acetilación. En modelos animales el uso inhibitorio de histona-deacetilasa (HDAC) eran eficaces para tratar la disfunción diastólica con un aumento significativo de la relajación. (4).

#### Amiloidosis por transtiretina

Los depósitos amiloides cardíacos se ha relacionado con insuficiencia cardíaca y disfunción diastólica, se han encontrado más de 30 proteínas diferentes que forman fibrillas amiloideas, de esas cinco proteínas (cadena ligera de inmunoglobulina, cadena pesada de inmunoglobulina, transtiretina, amiloide sérico A y apolipoproteína A1) se pueden infiltrar al corazón. Autopsias de pacientes con HFpEF reveló que la amiloidosis transtiretina estaba presente en un 32% de las personas >75 años. Otro estudio usando gammagrafía nuclear detectó hasta 13% de fibrillas amiloides en pacientes con ICfEC. Más de 80 mutaciones de transtiretina tienen herencia autosómica dominante, se han asociado con deposición de amiloide tisular, algunas dentro del corazón. Casi un 25% de los afroamericanos con amiloidosis transtiretina cardíaca fueron heterocigotos para una mutación transtiretina. Aunque esta condición es rara, la deposición intersticial de transtiretina mutante y de tipo salvaje es un desencadenante de la IC en ancianos. (4)

#### Disfunción mitocondrial y edad avanzada

El envejecimiento aumenta la rigidez diastólica del ventrículo izquierdo, además la tasa de llenado diastólico del VI disminuye con la edad, por lo que la edad es un factor crítico en el desarrollo de ICfEC. Los aumentos relacionados con la edad de la vinculina, que es una proteína citoesquelética, se relacionan con endurecimiento cortical y contractilidad, se encuentra localizada en las adherencias de las células de la MEC mediadas por integrinas y células mediadas por cadherina, la vinculina actúa como una de varias proteínas implicadas en el anclaje de la F-actina a la membrana. El miocardio senescente tiene niveles de ROS más altos, puede activar el factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), induciendo la conversión de fibroblastos cardíacos en miofibroblastos, que

es un fenotipo de fibroblastos activado, además un corazón senescente tiene menor capacidad de respuesta a estimulación adrenérgica  $\beta$ , reduciéndose la PKA y la fosforilación de CaMKII, PLN y receptor de RYR, esto traduce disminución de la tasa de absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  y de relajación miocárdica. El ácido desoxirribonucleico mitocondrial en corazones envejecidos tiene hasta 16 veces más mutaciones puntuales y deleciones que en jóvenes. Las comorbilidades como la hipertensión, la enfermedad renal crónica, son más comunes en ancianos, hay aumento de la inflamación con la edad, el envejecimiento miocárdico está conectado con eventos moleculares que influyen tanto en la contractilidad como en los cambios en la MEC que favorecen un ambiente favorable para el desarrollo de ICFC. (4)

### Colágeno miocárdico

El colágeno fibrilar desempeñan un papel importante en homeostasis y la disfunción patológica en el corazón, el colágeno tipo I, III y V forman fibrillas compuestas que forman las fibras de colágeno del corazón, cada categoría tiene un papel único de apoyo estructural al miocito, un tejido de colágeno fibrilar pequeño rodea cada miocito, las fibras más grandes conectan miocitos adyacentes y los vasos sanguíneos, los miocitos se organizan en haces alineados dentro del miocardio formando hojas las cuales se deslizan entre sí durante cada latido para generar un movimiento torsional para expulsar la sangre en los ventrículos. En el corazones adulto, la fibronectina disminuye significativamente, los niveles de colágeno fibrilar aumentan para convertirse en el componente dominante de la MEC fibrilar, con mayor edad los niveles de colágeno fibrilar aumentan aún más junto con la fibronectina, esto se asocia con aumentos en la rigidez tisular incluso en ausencia de otras comorbilidades, en resumen con mayor edad hay una tendencia al desarrollo de fibrosis miocárdica y se establece el escenario para un aumentos en la rigidez miocárdica.(4)

### Deposición de colágeno en ICFC

En pacientes diagnosticados con ICFC, los aumentos en el contenido de colágeno fibrilar son significativos, y son una contribución crítica a la rigidez diastólica, los fibroblastos cardíacos residentes es una célula cardíaca primaria que produce colágeno fibrilar en la homeostasis y en la sobrecarga de presión, los fibroblastos activados llamados miofibroblastos, expresan niveles altos de citoesqueleto contráctil y componentes de la MEC, que están implicados en la remodelación cardíaca, son los principales productores de colágeno fibrilar y en combinación con células inflamatorias son mediadores de la degradación del colágeno, por lo que la acumulación de MEC deriva de aumentos en la transcripción, traducción y secreción de proteínas, procesamiento y deposición de procolágeno en la MEC; y por último en la degradación de la MEC miocárdica por metaloproteinasas, cada uno de estos mecanismos podría contribuir a aumentar el contenido de colágeno en respuesta a la sobrecarga de presión.(4)

### Regulación Transcripcional del Colágeno I

Las mediciones de ARNm que codifican las subunidades de colágeno aumentan significativamente en días tan pronto inicio una sobrecarga de presión, que coincide con aumentos en la expresión de metaloproteinasas que es indicativo de remodelación de la MEC que acompaña a la hipertrofia del

miocardio. Tras la inducción de sobrecarga de presión, la cantidad de procolágeno degradado disminuye acompañada de aumentos en la deposición insoluble de colágeno que sugieren que la eficiencia del procesamiento de procolágeno aumenta en respuesta al PO y resulta en aumentos en el contenido de colágeno. (4)

Degradación de la matriz extracelular.

Una vez que el colágeno se ha incorporado en un MEC insoluble, el único mecanismo biológico conocido para reducir el contenido de colágeno es a través de la degradación enzimática, las metaloproteinasas (MMP) son endopeptidasas dependientes de zinc, responsables de la degradación de MEC, en los pacientes con IC FEC tienen niveles elevados de MMP-1 circulante, MMP-2, MMP-8 y MMP-9, los MMP también realizan escisión proteolítica de mediadores inflamatorios, proteínas de la matriz y otros MMP en el miocardio. Por lo tanto, los aumentos en la actividad de MMP están asociados con la remodelación activa de la MEC miocárdica que no necesariamente conduce a reducción de la MEC, por ejemplo MMP-2 circulante ha demostrado ser elevado a una mayor medida en pacientes con disfunción diastólica grave, así como en aquellos con IC diastólica, hipertrofia miocárdica y disminución de la función cardíaca, de hecho en modelos animales la eliminación genética de MMP-2 redujo el grado de acumulación de colágeno fibrilar miocárdico y mejoró los índices de función diastólica, la delección de MMP-9 atenuaba la disminución relacionada con la edad en la función diastólica. Otros MMP como MMP-1 su aumento resulta en una deposición excesiva de colágeno y disfunción diastólica, MMP-8, una colagenasa secretada por neutrófilos se correlaciona negativamente con el desarrollo de IC FEC. Del mismo modo, la inhibición de MMP-12 exacerba la disfunción cardíaca al prolongar la inflamación mediada por neutrófilos por lo que hay que destacar la importancia de los MMP en la regulación de la inflamación y el desarrollo posterior de la disfunción cardíaca. (4)

Inhibidores de tejido de metaloproteinasas

La actividad de MMP no depende sólo de su concentración, también de los niveles de inhibidores de metaloproteinasas de tejido (TIMP), después de la estimulación crónica de citoquinas proinflamatorias, los niveles de TIMP aumentan dando lugar a una disminución de la relación MMP/TIMP aumentando la deposición de colágeno fibrilar. (4)

Mediadores inflamatorios en insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada.

Los mediadores inflamatorios en el corazón después de un infarto al miocardio (IM) es un componente importante que contribuye a la curación y la formación de cicatrices. El inicio de la respuesta inflamatoria después del IM es necesario para una adecuada cicatrización de la herida, sin embargo, demasiada o muy poca inflamación puede resultar en un aumento de la dilatación y una función cardíaca deficiente, esto resalta la importancia de una respuesta inmune equilibrada. Como se mencionó, el envejecimiento es un factor de riesgo para IC FEC y se ha relacionado con el aumento de la inflamación sistémica proceso llamado la inflamación del envejecimiento. La inflamación del envejecimiento se define como niveles elevados de marcadores proinflamatorios en la sangre y otros tejidos a menudo detectados en individuos mayores. Se piensa que este aumento de la inflamación es el factor biológico común responsable de la disminución y la aparición de enfermedades cardiovasculares, fragilidad, multimorbilidades y deterioro de la función física y

cognitiva en ancianos. Los posibles mecanismos subyacentes a la inflamación del envejecimiento incluyen inestabilidad genómica, senescencia celular, disfunción mitocondrial, activación del inflamósoma NLRP3 y desregulación primaria de las células inmunitarias. La obesidad es otro factor de riesgo de ICFC que se ha relacionado con un aumento de la inflamación sistémica basal. Más del 80% de los pacientes con ICFC tienen sobrepeso u obesidad, la grasa visceral produce compuestos proinflamatorios y quimiotácticos y es infiltrada por células inflamatorias como macrófagos y linfocitos. (4)

#### Neutrófilos

En respuesta a la isquemia, los neutrófilos son las primeras células en responder al sitio de lesión, también son un importante contribuyente temprano a la hipertrofia inducida por sobrecarga de presión. La infiltración temprana de neutrófilos también se asoció con detección de trampas extracelulares de neutrófilos (NET) en el corazón, las NET conducen a un mayor reclutamiento de plaquetas y otros tipos de células inflamatorias. (4)

#### Macrófagos

Los macrófagos también influyen en la deposición fibrosa de colágeno después de la sobrecarga de presión, el curso de tiempo de acumulación de colágeno fue paralelo al de la expansión de macrófagos, también se encontró la expresión de macrófagos de la proteína de matriz celular SPARC, un regulador clave de la fibrosis miocárdica, lo que sugiere que la expresión de macrófagos de SPARC podría aumentar el procesamiento de procolágeno y mejorar la deposición de colágeno en los corazones con la sobrecarga de presión. Por lo tanto, hay evidencia que sugiere que los macrófagos son una población de células inflamatorias críticas que influye en el desarrollo de fibrosis miocárdica y disfunción diastólica. (4)

#### Función diastólica normal

La función cardíaca depende de forma muy importante de los mecanismos fisiológicos que comprende la diástole para el llenado y expulsión adecuados del ventrículo izquierdo (VI) tanto en reposo como en el ejercicio. En la diástole, el ventrículo y aurícula izquierdas, las venas pulmonares se comportan como una cámara común continua con el lecho capilar pulmonar. La presión diastólica ventricular izquierda está determinada por el volumen de sangre en el ventrículo izquierdo en la diástole y la distensión diastólica o la complianza de todo el sistema cardiovascular (ventrículo izquierdo, aurícula izquierda, vasos pulmonares, ventrículo derecho y arterias sistémicas). Por lo tanto, un aumento de la presión diastólica del VI tanto en reposo o el ejercicio aumentará la presión capilar pulmonar, que si se eleva demasiado causa disnea, limitación al ejercicio, congestión y edema pulmonar. La relajación del miocardio comienza en el inicio de la diástole, esta es un proceso dinámico que tiene lugar durante la relajación isovolumétrica (período entre cierre valvular aórtico y apertura valvular mitral durante el cual la presión VI disminuye sin cambio en el volumen), y luego continúa durante la relajación auxotónica (período entre la apertura valvular mitral y cierre valvular mitral en el cual el VI se llena), la rápida caída de la presión y el retroceso elástico concomitante del VI producen un efecto de succión que aumenta el gradiente de presión entre la aurícula izquierda (AI) y el VI, arrastrando sangre al VI y promoviendo así el llenado diastólico, en el ejercicio normalmente la tasa de relajación aumenta y las presiones diastólicas disminuyen tempranamente,

aumentando el retroceso elástico y la succión diastólica, provocando un llenado más rápido a pesar de un período de llenado diastólico acortado a con frecuencias cardíacas en aumento. (5) Durante las fases posteriores de la diástole, un VI normal contiene cardiomiocitos completamente relajados, fácilmente distensible y ofrece una resistencia mínima al llenado del VI en un rango de volumen normal, la contracción AI al final de la diástole contribuye entre 20%-30% al volumen total de llenado del VI y aumenta las presiones diastólicas por debajo de 5 mmHg, por lo que el llenado del VI se logra con presiones de llenado muy bajas en la AI y venas pulmonares, conservando una baja presión del capilar pulmonar por debajo de 12 mmHg y un alto grado de distensión pulmonar, la pérdida de relajación diastólica normal del VI y la distensión por muchas causas estructurales y funcionales afecta en la disminución de la presión y el llenado del VI, lo aumenta directamente la presión capilar pulmonar.(5)

#### Medidas de Relajación y Llenado ventricular izquierdo

La relajación es un proceso activo y dependiente de energía que comienza con la disminución de la generación del golpe de fuerza, sigue la finalización de la fase de expulsión sistólica, y se continúa con la disminución de la presión en la relajación isovolumétrica y la fase de llenado rápido. El llenado VI depende tanto de la relajación activa como del retroceso/succión que resulta de la liberación de la energía potencial almacenada en la sístole. Por lo que la sangre se extrae de forma efectiva por el VI. En corazones normales, a variaciones de la frecuencia cardíaca la relajación y retroceso son adecuados para permitir que las presiones de llenado sigan siendo normales. Además la mejoría en la relajación y el retroceso inducida por catecolaminas en el ejercicio reduce las presiones del VI en la diástole temprana, aumentando así el gradiente de presión de la AI a VI sin aumentar las presiones de llenado en el ejercicio, por el contrario, en pacientes con disfunción diastólica la relajación y el retroceso son anormales en reposo y no se mejoran durante el ejercicio, como resultado el llenado sólo puede mantenerse mediante un aumento de la presión de llenado AI para ser empujada en el VI. La relajación y el llenado se pueden evaluar utilizando mediciones de la presión diastólica y volumen del VI utilizando métodos invasivos y/o no invasivos: Tasa de relajación isovolumétrica: pico(-)  $dP/dt$ , la constante de tiempo de decaimiento de la presión isovolumétrica del VI ( $\tau$ ) y el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT). Cuando se reduce la tasa de relajación, (-)  $dP/dt$  y la  $\tau$  se incrementan. (5)

Tasa y extensión del llenado del VI: tasa de llenado, tasa de tiempo de llenado pico (TPFR), la velocidad de flujo transmitral, velocidad tisular, strain y tasa de strain. Cuando hay relajación prolongada, la velocidad y la extensión de llenado temprano disminuyen, la TPFR se prolonga y la velocidad de llenado y la extensión que resultan de la contracción auricular aumentan. (5)

#### Disminución de la presión isovolumétrica.

El curso de tiempo de la disminución de la presión isovolumétrica se puede describir cuantitativamente con la tasa máxima de caída de presión ( $dP/dt$  min) y el tiempo constante  $\tau$  (tau) de la caída exponencial de la presión isovolumétrica del VI, cada uno de ellos requiere que la presión del VI se mida usando un catéter con punta micro manómetro. La  $dP/dt$  min mide la tasa de disminución de la presión en un solo punto en el tiempo, está influenciado por la presión VI en el

momento del cierre de la válvula aórtica y por lo tanto es dependiente de la poscarga, los pacientes con IC FEC tienen un  $dP/dt$  mín más grande, lo que significa una tasa de relajación disminuida. (5)

La constante de tiempo  $\tau$  describe la tasa de disminución de la presión VI a lo largo de la relajación isovolumétrica, los datos de presión (P) y tiempo (t) durante el período desde el final de la sístole (cierre valvular aórtico) hasta el inicio del llenado VI (apertura valvular mitral) forman una ecuación exponencial:  $\text{presión VI} = P_0 e^{-t/\tau}$ , donde  $P_0$  es la presión VI al final de la expulsión y  $\tau$  es la constante de tiempo exponencial, cuanto mayor sea el valor de  $\tau$ , más tiempo tarda en caer la presión VI, y más está deteriorada la relajación, un valor normal para  $\tau$  es menor a 40 msec, en la mayoría de las edades, lo que sugiere que la relajación casi completa en  $3,5 \times \tau$  que es aproximadamente menor a 140 msec. El IVRT también se puede estimar mediante técnicas de ecocardiograma como el tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura valvular mitral, aunque es menos preciso que  $\tau$ , la IVRT es útil en la evaluación no invasiva de propiedades diastólicas, sin embargo la IVRT depende tanto de la tasa de relajación del VI como de la presión aórtica en el momento del cierre valvular aórtico y la presión de AI en la apertura mitral, por tanto, la IVRT puede verse aumentada ante una elevación de la presión aórtica o verse disminuida por un aumento de la presión AI. El curso del tiempo de la disminución de la presión del VI durante la relajación isovolumétrica también se puede calcular utilizando mediciones no invasivas doppler de la velocidad del chorro regurgitante a través de la válvula mitral, en este método la ecuación modificada de Bernoulli se utiliza para dar un aproximado de la presión del VI durante la relajación isovolumétrica, permitiendo el cálculo de la tasa máxima de disminución de la presión del VI y la constante exponencial de tiempo. (5)

#### Llenado ventricular izquierdo

El ventrículo izquierdo normal tiene un patrón característico de llenado y velocidad de entrada, La velocidad de entrada del VI y la tasa de llenado del VI son máximas al inicio de la diástole (E), inmediatamente después de la apertura mitral, y son responsables de la onda E normalmente alta del ecocardiograma Doppler del flujo de entrada transmitral. La mayor parte del paso de sangre de la aurícula al ventrículo ocurre en la fase de diástole temprana y mitad de esta, la cantidad de sangre movilizada en la contracción auricular es relativamente pequeña, la velocidad de flujo en la contracción auricular (llamada onda A en el ecocardiograma doppler de entrada transmitral) es relativamente pequeña, y la relación normal de ondas E/A normal es mayor a 1 y se acerca a un valor de 2 en individuos más jóvenes. La evaluación de ecocardiograma doppler del llenado VI tiene limitaciones, ya que estos parámetros están influenciados por múltiples factores, como las condiciones de carga, el patrón de llenado mitral típico asociado a la disfunción diastólica (llamado relajación anormal) es un patrón de aumento del tiempo de relajación isovolumétrica y la disminución de la relación E/A. Sin embargo, este patrón puede ser alterado o pseudonormalizado por cambios en la presión de la AI, cuando se produce disfunción diastólica, la relajación se ralentiza y es de forma incompleta, las presiones diastólicas tempranas del VI aumentan, la succión diastólica temprana disminuye y el llenado del VI se vuelve cada vez más dependiente de un aumento de la presión de la AI para empujar la sangre al ventrículo izquierdo durante la diástole. A medida que aumentan las presiones de la AI, el valor de la onda E aumenta, y E/A aumenta a un valor pseudonormal. Cuando las presiones de AI se incrementan severamente, puede desarrollarse un

patrón restrictivo en el que el tiempo de relajación isovolumétrica puede disminuir y la relación E/A aumenta aún más, las técnicas de ecocardiografía doppler ayudan a distinguir estos tres patrones de llenado anormal de VI. Cuando los patrones de flujo doppler transmitral se examinan en conjunto con técnicas de doppler tisular, se pueden determinar patrones de relajación normal, deteriorada, pseudonormal y restrictivo, otras técnicas complementarias útiles para estimar la presión de llenado de VI y el gradiente de presión diastólica AI-VI incluyen la medición de la velocidad del flujo venoso pulmonar, la velocidad miocárdica doppler tisular, strain y la tasa de strain, los patrones de aceleración del flujo color en modo M. En particular, las medidas de velocidad miocárdica realizadas por imágenes doppler tisular (TDI) parecen ser menos sensibles a las condiciones de carga del VI, la velocidad pico anular mitral diastólica temprana por TDI (llamada onda e') mide la velocidad del alargamiento del miocardio en la diástole temprana y cuando se combina con los datos de la onda E de flujo transmitral por doppler, se puede estimar la presión capilar pulmonar que es igual a  $2 + 1.3 (E/e')$ . (5)

#### Retroceso y succión

Durante la sístole, la energía potencial se almacena en los elementos elásticos de los cardiomiocitos y la matriz extracelular (MEC). Los elementos elásticos se comprimen y se tuercen durante la contracción, en la relajación esta energía potencial se libera a medida que los elementos elásticos sufren retroceso y vuelven a su longitud y orientación original, este retroceso hace que la presión del VI caiga rápidamente en la relajación isovolumétrica. También durante los primeros 30 a 40 milisegundos posterior a la apertura de la válvula mitral, la relajación y disminución de la tensión de la pared del VI es lo suficientemente rápida para provocar que la presión VI continúe disminuyendo a pesar de un aumento su volumen en la diástole, esta caída en la presión VI produce un gradiente de presión diastólica temprana de la AI que se extiende hasta el ápex VI, esto acelera la sangre fuera de la AI y produzca un flujo diastólico temprano rápido que se propaga rápidamente al ápex. Debido a que el gradiente de presión intraventricular diastólico atrae la sangre hacia el ápex, se puede considerar esta una medida de succión VI. El gradiente de presión intraventricular puede medirse de forma no invasiva a partir del mapa de velocidad espaciotemporal diastólico obtenido mediante eco en modo M color del ápex. Debido a que el ápex VI permanece fijo durante el ciclo cardíaco, la velocidad del anillo mitral proporciona una medida de la tasa de alargamiento en el eje largo. En condiciones normales la onda e' ocurre coincidente o antes de la onda E mitral. Esta es una manifestación de la expansión simétrica del VI en la diástole temprana a medida que la sangre se mueve rápidamente al ápex VI en respuesta a un gradiente de presión progresivo desde la AI hasta el ápice VI, además el rápido retroceso del anillo mitral y la válvula en el AI en la diástole temprana reubica la sangre del AI en el ventrículo izquierdo, en circunstancias normales, E y e' responden a los cambios en el gradiente de presión de la AI y VI. Por ejemplo, en respuesta al aumento de carga de volumen y el ejercicio. El grado en el que la contracción miocárdica crea energía potencial que posteriormente durante la diástole se realiza como retroceso elástico y se refleja mediante medidas de strain sistólica y tasa de strain medidas en el eje longitudinal o circunferencial. En la ICFC sintomática, el Strain sistólico y la tasa de Strain suelen ser anormales; sin embargo, esta anomalía en presencia de una fracción de expulsión normal no altera el rendimiento de la bomba sistólica de la cámara del ventrículo izquierdo (por lo menos en reposo), pero sí disminuye el retroceso/succión en la diástole, Por lo tanto aunque en la sístole se producen anomalías en el strain sistólico y la tasa

de strain, sus consecuencias son más importantes en la diástole y afectan principalmente la función diastólica.(5)

#### Determinantes fisiopatológicos de la relajación y llenado ventricular izquierdo

La relajación y el llenado de VI están bajo el control de múltiples factores que incluyen la carga hemodinámica (carga diastólica temprana y la poscarga), la inactivación de las miofibrillas, la uniformidad de la distribución de la carga y la inactivación en espacio y tiempo (disincronía, disinergia, efecto treppe), cada uno de estos determinantes puede afectar la relajación diastólica, retroceso elástico y el llenado. (5)

#### La carga hemodinámica

Tanto la disminución de la presión isovolumétrica como el llenado temprano se ven afectados por la poscarga (tensión sistólica VI), un aumento en el estrés sistólico VI resulta en un retraso y una tasa más lenta de disminución de la presión y llenado temprano. Los aumentos en la carga sistólica pueden tener diferentes efectos, dependiendo de cuándo se imponga la carga durante la sístole. Los aumentos en la presión VI al final de la sístole aceleran el inicio de la relajación VI, pero a un ritmo más lento (aumento de  $\tau$ ), los aumentos en la presión VI en la sístole tardía ocurren con el envejecimiento, esto debido a la rigidez vascular relacionado con la edad que altera la sincronización de la onda de presión reflejada en el árbol vascular, de modo que la onda reflejada llega al final de la sístole en lugar de la diástole. Un aumento agudo de tensión arterial ya sea en reposo o ejercicio, afectará la expulsión, enlentecerá la disminución de la presión, prolongará el tiempo para completar la relajación y reducirá el retroceso elástico, estos cambios disminuyen el gradiente de AI a VI, disminuyen el llenado temprano y resultan en aumento de la presión diastólica y de la AI, además, la carga presente al momento de la apertura mitral afecta al llenado temprano del VI. (5)

#### Heterogeneidad

La sincronía (tiempo de relajación de los segmentos del miocardio) y la sinergia (grado en que los segmentos miocárdicos se relajan) mejoran la relajación del VI, mientras que la disincronía o disinergia (ejemplo: infarto, isquemia, hipertrofia o anomalías de conducción) perjudicará la relajación global del VI, la disincronía se puede medir mediante una variedad de mediciones ecocardiográficas, puede estar presente en IC FEC. (5)

#### Inactivación de cardiomiocitos

La inactivación de las miofibrillas se refiere a los diferentes procesos celulares que influyen en el proceso por el cual el VI, sus cardiomiocitos y sarcómeros individuales vuelven a una longitud diastólica final normal con un ciclo mínimo entre puentes y una generación baja de fuerza, para lograr este estado de relajación completa se requiere:

- 1.-secuestro de calcio en el retículo sarcoplasmático, seguido de extrusión de calcio en el espacio extracelular.
- 2.- Disponibilidad suficiente de ATP;
- 3.- Función normal de miofilamentos;

#### 4.- Propiedades elásticas normales del cardiomiocito y MEC. (5)

Medición de la rigidez diastólica ventricular izquierda, compliancia, distensibilidad y presión.

##### Rigidez de la cámara ventricular

Las características pasivas del VI durante la diástole se pueden describir mediante la relación presión- volumen diastólica pasiva (DPVR). De forma óptima, esta relación se construye a partir de que la relajación se completa y velocidades de llenado lentas, de modo que no se presenten efectos por la viscosidad. Esto se puede aproximar utilizando puntos obtenidos al final de la diástole, cuando se supone que la relajación es completa, corrigiendo los datos de presión afectados por la relajación incompleta o mediante el uso de datos de latidos de forma variable al final de la diástole. El DPVR resultante no es lineal y puede ser aproximado por una función exponencial. La rigidez VI se define como la relación entre la presión diastólica VI y el volumen diastólico VI ( $dP/dV$ ) en cualquier volumen diastólico VI dado. La compliancia VI es el recíproco de la rigidez ( $dV/dP$ ), debido a que el DPVR se puede aproximar como exponencial, la rigidez aumentará a medida que el ventrículo izquierdo se llene a volúmenes diastólicos VI más altos; por lo tanto, a medida que el ventrículo izquierdo se llena, se vuelve más rígido, la distensibilidad diastólica VI se define como la presión diastólica final necesaria para distender el ventrículo izquierdo a un volumen diastólico final. Los pacientes con IC FEC tienen reducida la distensibilidad, indicada por un volumen diastólico final normal o reducido y presión diastólica final elevada. Debido a que el DPVR puede ser aproximado por una función exponencial, su posición y forma se pueden describir por las constantes de una ecuación:  $P = \alpha \times e^{\beta V}$ , donde  $\alpha$  y  $\beta$  representan las constantes de rigidez,  $\beta$  no indica rigidez, sino cuán rápidamente aumentó la rigidez con aumentos de volumen ( $\beta = [dP/dV]/V$ ). Las constantes de rigidez derivadas de esta manera se pueden utilizar para comparar las propiedades diastólicas pasivas en diferentes pacientes. (5)

##### Rigidez miocárdica

Las dos determinantes que están asociados con un desplazamiento hacia arriba y a la izquierda de la DPRV en pacientes con IC FEC son: La presencia remodelación concéntrica e hipertrofia miocárdica, cambios en las propiedades del miocardio. La rigidez diastólica miocárdica se puede determinar mediante la evaluación de la relación diastólica miocárdica entre el estrés y el strain, la relación estrés-strain representa la resistencia del miocardio a estirarse (aumento de longitud) cuando se somete a estrés (fuerza de distensión), el cálculo del strain requiere el uso de un modelo geométrico del VI y el cálculo del strain requiere la presunción del volumen VI sin estrés, que no se puede medir directamente en la circulación intacta, además de estas limitaciones teóricas potenciales, estos cálculos requieren mediciones precisas en una amplia gama de presiones VI, volúmenes, dimensiones y espesores de pared, estos desafíos en la determinación de las relaciones entre el estrés y el strain miocárdico han limitado su aplicación clínica, pero siguen siendo importantes. (5)

Determinantes fisiopatológicos de la rigidez diastólica.

Procesos miocárdicos y extra miocárdicos que afectan la rigidez diastólica

Los pacientes con una mayor presión diastólica del VI se pueden dividir en patrones de DPVR: Pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida (ICFER) normalmente se caracteriza por remodelación excéntrica que resulta en un cambio del DPVR a la derecha, lo que representa un aumento en la distensibilidad, aunque el VI es más distensible, el volumen diastólico final es muy grande y la rigidez diastólica final en la región de funcionamiento es alta. En pacientes con ICFER puede caracterizarse restricción pericárdica que provoca un desplazamiento paralelo hacia arriba en el DPVR. En pacientes con ICFER, cuando la relajación se prolonga notablemente y la diástole se acorta, la presión diastólica VI cae a lo largo de la diástole, pero sigue aumentando, en el patrón más frecuente de ICFER el DPVR se desplaza hacia arriba y hacia la izquierda, lo que indica una distensibilidad reducida, donde la presión VI se incrementa con cualquier volumen del VI. (5)

#### Cardiomiocitos

Las anomalías significativas en la función diastólica VI observadas a nivel de la cámara del corazón son paralelas a las anomalías de la función diastólica en cardiomiocitos observadas a nivel celular. Los cardiomiocitos con deterioro de la función diastólica tienen una mayor tensión en reposo, tienen mayor rigidez y han disminuido su distensibilidad en comparación con cardiomiocitos normales. Los cambios en las proteínas que componen los miofilamentos, las proteínas que rigen la homeostasis del calcio y las energías miocárdicas pueden contribuir al desarrollo de disfunción diastólica y al aumento de la rigidez diastólica. (5)

#### Matriz extracelular

La estructura de la MEC es dinámica y está regulada por mediadores físicos, neuro-hormónales e inflamatorios, estos modulan los pasos en la homeostasis del colágeno: síntesis, procesamiento postsintético, postraducciona l y degradación. El contenido de colágeno en la MEC aumenta en pacientes con ICFER y se desarrollan después de que los pacientes realicen la transición a insuficiencia cardiaca, los modelos animales han demostrado que las intervenciones asociadas con aumentos o disminuciones en la fibrosis miocárdica se asocian con un aumento o disminución de la rigidez diastólica, por lo tanto la evidencia de que la MEC puede contribuir a la disfunción diastólica aumentando la rigidez diastólica o contribuyendo al deterioro en la relajación mediante la alteración de la carga regional o la uniformidad es fuerte. (5)

#### La función diastólica anormal limita el ejercicio

La disfunción diastólica anormal durante el ejercicio representa mecanismos importantes que resultan en disnea del ejercicio y limitaciones en la tolerancia al ejercicio, una respuesta normal al ejercicio requiere un aumento significativo del gasto cardíaco para satisfacer las necesidades, múltiples factores contribuyen a esta respuesta normal: aumento en la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico, reducción en las resistencias vasculares periférica, aumento en la tasa de relajación VI, aumento de la tasa de llenado y succión diastólica, reducción en la presión diastólica temprana y ningún cambio significativo en la presión diastólica. Las anomalías en todos estos mecanismos provocan limitación y poca tolerancia al ejercicio, causando disnea al ejercicio. Para aumentar las tasas de llenado diastólico en un corazón normal debe haber un aumento correspondiente en el gradiente de presión diastólica transmitral, mediante la mejora por el ejercicio del retroceso diastólico y la relajación, disminuyendo de la presión diastólica temprana y creando un efecto de succión, que mejora el gradiente de presión transmitral sin aumentar la

presión AI, pero estos cambios no se producen en pacientes con disfunción diastólica y en ICFC, ya que el ejercicio no mejora la relajación miocárdica porque hay anomalías en la homeostasis del calcio, como disminución de la tasa de absorción de calcio por el RS, disminución del AMPc generado por la respuesta  $\beta$ -adrenérgica al ejercicio, fosforilación anormal del fosfolambano, disminuyendo la tasa de absorción de calcio por el SR en la diástole, estas anomalías en la relajación junto con menos aumento en el acortamiento sistólico (menos disminución del volumen tele sistólico, menos aumento de la tensión sistólica) conducen a reducción de la restauración de fuerzas, retroceso y succión. También la taquicardia, contribuye al aumento de presiones diastólicas VI y rigidez diastólica, ya que el tiempo para la diástole se acorta, se reduce el tiempo para el llenado y las tasas de llenado debe aumentarse a costa de presiones diastólicas notablemente mayores, además, las relaciones treppe (fuerza-frecuencia) son anormales en ICFC. En pacientes normales, la relación entre la frecuencia cardíaca (o frecuencia de contracción) y la presión VI (desarrollo de fuerza sistólica) y la fracción de eyección (o acortamiento) se asocia con un aumento en el volumen sistólico sobre un rango fisiológico de frecuencia cardíaca, además el mismo mecanismo rige la relación entre la frecuencia cardíaca y la frecuencia de relajación diastólica, donde el aumento de la frecuencia cardíaca en un corazón normal se asocia con un aumento de la frecuencia de relajación, que en parte permite que las presiones diastólicas y PCWP permanezcan normales durante el ejercicio. Sin embargo, en ICFC esta relación de treppe es anormal, con un aumento de las frecuencias cardíacas que conduce a un aumento de presiones diastólicas sobre rangos fisiológicos de frecuencia cardíaca. En resumen el corazón normal durante el ejercicio tiene un equilibrio de mecanismos fisiológicos para asegurar que la entrada de sangre cardíaca mantenga el ritmo de salida, con preservación de la presión capilar pulmonar baja, estos mecanismos son un aumento de la distensibilidad, desplazamiento hacia abajo de la curva P-V diastólica, pero lo contrario ocurre en insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada, ya que no son capaces de aumentar el volumen diastólico final, reclutar las fuerzas de Frank-Starling, aumentar la tasa de relajación o aumentar la tasa de llenado, por lo que el ejercicio resulta en un marcado aumento de la presión diastólica, una capacidad limitada para aumentar el gasto cardíaco y un marcado truncamiento de la capacidad de ejercicio. (5)

#### Medidas ecocardiográficas de la función diastólica

Las técnicas doppler como velocidades de flujo transmitral, patrón de flujo de vena pulmonar (PV), velocidad del chorro sistólico de regurgitación tricúspidea, doppler tisular y modo M color son parámetros prácticos para la estimación de la presión de llenado, los datos clínicos, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la fracción de expulsión ventricular izquierda, la masa ventricular, el volumen de AI, la presencia y la gravedad de la enfermedad valvular mitral, las alteraciones del ritmo deben registrarse para una evaluación integral de la función diastólica. Además, no hay un índice aislado como únicos datos para sacar conclusiones sobre la función diastólica, tradicionalmente la función diastólica se ha clasificado en función del patrón de entrada mitral. (6)

#### Otros parámetros para la evaluación de la función diastólica

El Strain miocárdico y la tasa de Strain son parámetros únicos para la evaluación de la deformación miocárdica y pueden ayudar a diagnosticar la función diastólica, en la ICFC el strain global longitudinal puede reducirse y se correlaciona con la elevación de la presión final diastólica, la tasa

de strain durante la diástole temprana (SRE) y la tasa de strain global durante el tiempo de relajación isovolumétrica (SRIVR) correlacionan con la relajación VI y la relación E/ SRIVR y la relación E/SRE correlacionan con la rigidez y aumento de presión final diastólica VI y están correlacionadas con la presión de llenado VI, SRIVR reducido se ha demostrado en pacientes con ICFER, la relación E/SRIVR <236 cm se correlaciona con una PCWP < 15; más de 300 cm se correlaciona con una PCWP > 15; y es útil en pacientes con datos limítrofes en otros parámetros de la función diastólica. La tasa de untwist VI y la velocidad pico de untwist se utilizan como marcadores de la relajación VI, hay una correlación entre el untwist y el estado de la función diastólica en sujetos con volumen VI normal y fracción de expulsión normal, un pico retardado de la tasa de untwist es un marcador de relajación retardada. La disminución del strain sistólico AI está relacionada con una PCWP elevada, hay correlación inversa entre el strain sistólico AI y la PCWP, esta relación se ha demostrado tanto en ICFER o IC FEC. (6)

La ecocardiografía permite la evaluación no invasiva del rendimiento diastólico VI y la presión de llenado diastólico con el uso de imágenes bidimensionales convencionales (2D) combinadas con doppler espectral, tisular y color. Se han propuesto varias medidas ecocardiográficas como marcadores de rendimiento diastólico. (7)

Doppler transmitral: velocidad de pico de onda E, velocidad de pico de onda y relación E/A

El flujo diastólico a través de la válvula mitral se evalúa mediante modalidad doppler de onda pulsada (OP) con un volumen de muestra de 1 a 3 mm colocado entre las puntas de las valvas de la válvula mitral, el doppler de onda continua (OC) debe realizarse antes de OP para garantizar que se obtengan velocidades máximas de entrada, el flujo de color doppler se puede utilizar como referencia para verificar que el haz está centrado y paralelo al flujo. La entrada mitral debe evaluarse inicialmente a una velocidad de barrido de 25-50 mm/s para evaluar la variación respiratoria en las velocidades de entrada mitral posteriormente la velocidad de barrido debe aumentarse a 100 mm/s y las grabaciones tomadas al final de la espiración para la medición onda E, onda A y el TDA. (8)

El doppler espectral de onda pulsada permite la evaluación del gradiente de presión instantáneo de AI a VI a lo largo del período diastólico y la caracterización de patrones de llenado diastólico VI. La entrada mitral doppler debe obtenerse de la vista apical de cuatro cámaras con imagen de flujo color para alinear de forma óptima el volumen de muestra de la onda pulsada (1-3 mm) entre las puntas de las valvas mitrales. La onda E es la velocidad máxima de llenado temprano, una medida del gradiente de presión diastólica pico de AI a VI, y por lo tanto está influenciada por la presión AI en la apertura de la válvula mitral, la presión diastólica mínima VI, la compliancia de la AI y la tasa de relajación VI. La tasa de disminución de la velocidad después de la onda E se mide como el tiempo de desaceleración. La onda A es la velocidad en la contracción auricular, que generalmente ocurre después de que se completa la relajación, y está influenciada por la compliancia de la cámara VI y el volumen y contractilidad de AI. El patrón de flujo mitral normal (es decir, la altura de la onda E y la onda A, y la relación entre estos) varía con las condiciones de carga, la edad y la frecuencia cardíaca. La relación del flujo mitral E / A y el tiempo de desaceleración (TDA) se ha utilizado para definir los patrones de llenado VI. (7) por Ultimo hay limitaciones para evaluar los patrones de llenado con las ondas E y A, la relación E/A, estas incluyen taquicardia sinusal y bloqueo auriculoventricular de primer grado, que puede resultar en fusión parcial o completa de las ondas E y A, además la edad debe reconocerse al evaluar la función diastólica, ya que patrones de llenado en personas mayores

sanas con bajo riesgo de insuficiencia cardíaca puede asemejar disfunción diastólica si se evaluara en pacientes jóvenes ya que el aumento de la edad, la velocidad E y la relación E / A disminuyen, mientras que el TDA y la onda A aumentan. (7)

Imagen de doppler tisular, onda E '.

La velocidad de relajación temprana del anillo mitral medida a base de doppler tisular (E ' ) es una medida que refleja la tasa de alargamiento diastólico temprano de VI, como el cambio de longitud del VI tiene relación directa con el cambio de volumen del VI, E ' es una correlación de la  $dV/dt$  y de  $\tau$ . Como tal, E ' refleja tanto las fuerzas restauradoras VI como la relajación activa, la disminución de la E ' está relacionado con peor función diastólica y por lo tanto E ' es útil en discernir un patrón pseudonormal de una función diastólica normal. A medida que el DTI mide la señal de baja velocidad y alta amplitud del tejido miocárdico, debe filtrar señales de sangre de alta velocidad y baja amplitud, las velocidades anulares se miden típicamente en la parte septal y lateral del anillo mitral en la vista apical de cuatro cámara, al igual que doppler estándar, la precisión del doppler tisular depende del ángulo paralelo de incidencia del haz de ultrasonido al movimiento miocárdico, por lo tanto, el movimiento longitudinal del VI debe estar alineado óptimamente con el haz de ultrasonido, y el volumen de muestra del Doppler tisular (normalmente 5-10 mm de tamaño axial) debe colocarse adecuadamente en el nivel del anillo, la medición a nivel septal de la onda E ' es normalmente más baja que la E ' a nivel lateral, se consideran valores anormales septal E ' < 7 cm/s y E ' lateral < 10 cm/s. A pesar de los primeros datos contradictorios, E ' se ve afectado por la precarga y poscarga, sin embargo, en el contexto de la disfunción sistólica, E ' parece menos dependiente de la carga que las velocidades de flujo transmitral, es importante destacar que cambios prominentes asociados a la edad en la E ' se han observado, la edad avanzada se asocia con valores más bajos de septal y lateral E ', incluso entre personas libres de enfermedades cardiovasculares o factores de riesgo. (7)

Relación E/E'

El flujo transmitral diastólico temprano por doppler (onda E) refleja el gradiente de presión diastólico temprano de AI a VI, por lo tanto se ve afectado por la presión de AI como por la relajación diastólica temprana de VI, como E ' es principalmente una medida de relajación diastólica temprana, dividir la onda E entre E ' (relación E/E' ) proporciona una estimación de la presión AI. Una ventaja de la relación E/E' sobre la relación E/A como índice de presión de llenado VI es que está monótonamente relacionado con la presión AI, hay una sólida correlación entre la relación E/E' y la presión VI medida invasivamente en pacientes con insuficiencia cardíaca, sin embargo no hay una asociación tan pronunciada de E/E' y la presión AI o presión arterial pulmonar en cuña con deterioros pequeños de la función diastólica, es más útil y está más asociada con deterioros más significativos, como se mencionó la E ' es típicamente más baja en el anillo septal que lateral, E/e' es normalmente más baja cuando se utiliza E ' lateral en comparación con E ' septal, los valores anormales para E/E' son relación E/E' promedio >14, relación E/E' lateral >13, y E/E' septal >15, es importante destacar que las condiciones que alteran el flujo transmitral diastólico temprano (regurgitación mitral significativa, estenosis, reparación o reemplazo mitral previo hacen que la relación E/E' sea menos confiable.(7)

Tamaño auricular izquierdo.

Las medidas basadas en doppler reflejan gradientes de presión instantáneos y del movimiento miocárdico, por el contrario, el tamaño AI se considera más estable con el tiempo, la ampliación de la cámara auricular refleja elevaciones crónicas en la presión AI y presión diastólica VI (en ausencia de enfermedad significativa valvular mitral). El tamaño AI se puede medir mediante la dimensión anterior-posterior en la vista del eje largo paraesternal o volumen máximo utilizando método biplano Simpson o método de longitud de área de las vistas apicales cuatro cámaras y dos cámaras al final de la sístole, como el tamaño de la cámara varía fisiológicamente con el tamaño del cuerpo, el uso del volumen AI indexado al área de superficie corporal es la medida primaria principal del tamaño AI en la evaluación de la función diastólica. (7)

Velocidad de propagación en modo M color

La tasa de propagación de la sangre en el VI se reduce en la disfunción diastólica, un fenómeno que puede evaluarse por el modo M en doppler color, realizada en la vista apical de cuatro cámaras, las mediciones de doppler color en modo M muestran el flujo diastólico temprano de AI a VI, la pendiente es una función de la velocidad de tránsito del llenado VI intracardiaco. La medición doppler color en modo M exhiben una reducción marcada en la pendiente de llenado temprano en presencia de disfunción diastólica severa y una reducción más suave con relajación deteriorada. La velocidad de propagación del flujo ( $V_p$ ) se mide como la pendiente de la primera velocidad de aliasing durante el llenado temprano medida desde el plano de la válvula mitral hasta 4 cm en la cavidad VI, alternativamente se puede medir la pendiente de la transición de ningún color a color, una  $V_p > 50$  cm/s se considera normal, en la mayoría de los pacientes con fracción de eyección reducida  $V_p$  se reduce y si otros índices doppler no son concluyentes una relación  $E/V_p > 2.5$  predice una PWC  $> 15$  mm Hg con precisión razonable, este modo M de Doppler color no se utiliza rutinariamente en pacientes con volumen VI normal y fracción de expulsión conservada, donde  $V_p$  puede ser normal a pesar de presión de llenado elevada.(8)

Flujo venoso pulmonar

Las mediciones primarias de las formas de onda venosa pulmonar incluyen la velocidad sistólica máxima (S), velocidad pico diastólica anterógrada (D), la relación S/D y velocidad máxima Ar (flujo reverso diastólico tardío de la contracción auricular), las mediciones se hacen en doppler de onda pulsada del flujo venoso pulmonar en la vista apical de cuatro cámaras, se coloca un volumen muestra de 2-3 mm, hasta 5mm dentro de la vena pulmonar para una grabación óptima de las formas de onda espectral, en sujetos normales las mediciones venosas pulmonares consisten en velocidades de flujo sistólicas (S), diastólicas (D) con magnitudes aproximadamente iguales, con una inversión de flujo corta y de baja velocidad en las venas pulmonares después de la contracción auricular (Ar), sin embargo en pacientes con mayor presión AI y relajación deteriorada, se presenta una onda Ar de mayor duración y velocidad y una disminución de la onda S, de hecho se ha demostrado que una Ar venosa pulmonar mayor que la duración de la onda A transmitral indica una presión diastólica final VI elevada, y la magnitud de esta diferencia se ha relacionado con la magnitud de la elevación de presión, esto ocurre porque en un aumento de la presión diastólica final VI, una mayor impedancia VI favorece el flujo reverso en venas pulmonares en lugar de un flujo hacia adelante transmitral en la contracción auricular, si bien este aumento de la inversión de flujo puede manifestarse con una mayor velocidad, es más común y fiable una mayor duración, una de

las limitaciones importantes en la interpretación del flujo venoso pulmonar es la dificultad para obtener de forma fiable grabaciones de alta calidad adecuadas para estas mediciones. (8)

#### Velocidad de regurgitación tricúspide

La velocidad máxima de regurgitación tricúspide refleja el gradiente máximo sistólico de presión del ventrículo derecho (VD) a la aurícula derecha (AD), cuando se combina con una estimación de la presión AD, se puede utilizar para estimar la presión sistólica del VD y la presión sistólica de la arteria pulmonar (AP) en ausencia de estenosis pulmonar, la velocidad de regurgitación tricúspide (RT)  $>2,8$  m/s se considera anormal, si bien la presencia de hipertensión pulmonar no es en sí misma una medida de la presión de llenado VI o rendimiento diastólico, la hipertensión pulmonar de tipo 2 es una complicación reconocida de la presión AI crónicamente elevada, por lo tanto en ausencia de enfermedad vascular pulmonar concomitante, la presencia de hipertensión pulmonar puede ser un indicador secundario de la presión de llenado elevada de VI, sin embargo es importante reconocer que la enfermedad vascular pulmonar primaria (hipertensión pulmonar del grupo 1), la enfermedad de parénquima pulmonar obstructiva o restrictiva, (hipertensión pulmonar del grupo 3), y la enfermedad tromboembólica pulmonar pueden coexistir en pacientes con insuficiencia cardíaca y están en el diagnóstico diferencial de pacientes con disnea, por lo tanto, es necesario un juicio clínico adecuado antes de utilizar la presencia de hipertensión pulmonar como indicador de la función diastólica.(8)

#### Evaluación de la función diastólica

En las últimas décadas ha quedado claro que las anomalías de la función diastólica del corazón contribuyen de manera importante a los signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca, incluso más que la propia disfunción sistólica, lo que resulta en reducción del gasto cardíaco y una elevación de las presiones de llenado del VI, muchos pacientes ingresados a un hospital por insuficiencia cardíaca tendrán una fracción de eyección preservada en la que las anomalías fisiológicas están relacionadas en gran parte por disfunción diastólica, las anomalías del llenado diastólico son comunes incluso en ausencia de insuficiencia cardíaca y se ha estimado en muchas literaturas que aproximadamente un 70% de los pacientes mayores de 75 años tendrán algún grado de disfunción diastólica, por lo que se ha vuelto muy importante ser capaz de diagnosticar y controlar a los pacientes con disfunción diastólica. (9)

#### Grados de disfunción diastólica

Las curvas de velocidad de flujo Doppler transmitral se pueden utilizar para reflejar las presiones de conducción relativas de la AI a VI y así determinar cómo se está llenando el corazón durante la diástole. Es importante entender que estas velocidades doppler representan el llenado diastólico del VI, pero no son capaces de medir la función diastólica, que requiere medidas intrincadas y complejas de relación presión volumen, sin embargo los parámetros de llenado diastólico pueden ser útiles para entender el estado del VI durante la relajación ventricular, donde la presión VI caerá

rápidamente y cuando caiga por debajo de la presión AI con apertura de la válvula mitral, la curva de velocidad de flujo Doppler transmitral mostrará un aumento en la velocidad temprana, llamada velocidad de onda E. Después de que la presión VI llegue a su nadir y comience a subir excederá la presión AI, lo que resulta en una desaceleración del flujo transmitral, el tiempo de la desaceleración (medido como una extrapolación de la desaceleración del flujo a la línea de base) es una medida de la tasa de desaceleración y equivale a la compliancia efectiva operativa del VI, con una menor compliancia sería reflejada por un menor tiempo de desaceleración. Durante la mesodiástole, el flujo pasivo se producirá con una baja velocidad de flujo continua, en la sístole auricular, habrá contracción activa de la aurícula, acelerando el flujo a través de la válvula mitral, lo que resulta en la onda A de velocidad en la curva de velocidad de flujo transmitral. La progresión de la disfunción diastólica puede ser evaluada por estas curvas de velocidad doppler, En un paciente normal entre 30 y 60 años, la curva de velocidad de flujo transmitral consistirá en una relación E/A ligeramente superior a 1.0 con un tiempo de desaceleración entre 180 y 220 milisegundos. En las primeras etapas de la disfunción diastólica, cuando se produce una relajación ventricular deteriorada, la tasa de caída de presión ventricular se ralentizará y habrá una disminución en el llenado inicial VI en el momento de la apertura de la válvula mitral, lo que resulta en una velocidad E inicial reducida, la relajación ventricular continuará produciéndose en la mesodiástole, lo que dará lugar a un flujo continuo más lento de AI a VI, visto como un tiempo de desaceleración prolongado en la curva de velocidad de flujo transmitral, en la contracción auricular, habrá un aumento en la cantidad de sangre de AI a LV, visto como una gran velocidad de onda A, así, la curva de velocidad de flujo transmitral tendrá un patrón de "relajación anormal" que se caracteriza por una velocidad E reducida, prolongación del tiempo de desaceleración, aumento de velocidad de onda A y una reducción de la relación E/A. A medida que la disfunción diastólica progresa, entonces habrá una anomalía de la compliancia operativa eficaz del VI debido a un aumento en la rigidez del miocardio, por lo que habrá un aumento en la presión AI por lo que en el momento de la apertura de la válvula mitral habrá un aumento más rápido en el flujo a través de la válvula mitral en la diástole temprana, lo que resulta en un aumento en la velocidad de onda E, la tasa de presión VI aumentará rápidamente, superando la presión AI rápidamente, lo que resulta en una disminución en el tiempo de desaceleración, por lo tanto, el patrón llamado pseudo normalización mostrará una mayor velocidad de onda E, menor tiempo de desaceleración y una mayor relación E/A, este patrón de flujo doppler será similar a un flujo transmitral normal. La maniobra de Valsalva resulta en una disminución de la precarga (disminución de la presión AI) y puede convertir transitoriamente un patrón pseudonormal de llenado VI a un patrón de relajación deteriorada, una disminución en la relación E/A de 50% o superior es específica para el aumento de las presiones de llenado VI.(8) A medida que la enfermedad avanza aún más con más anomalías de la compliancia y con mayores elevaciones de las presiones AI, habrá una velocidad E aún mayor, disminución de la velocidad A, menor tiempo de desaceleración, este patrón llamado llenado restrictivo da como resultado una alta relación E/A  $E > 2.0$  y un tiempo de desaceleración muy corto  $< 130$  ms.(9)

Esta progresión de la enfermedad ejemplificada por las curvas de velocidad doppler constituye la base para una escala de calificación de disfunción diastólica:

Grado 1: anomalía de relajación, en la que hay una baja relación E/A y prolongación del tiempo de desaceleración.

Grado 2: Mayor relación E/A y un tiempo de desaceleración más corto.

Grado 3: Restricción al llenado, pero revierte a grado 2 o incluso grado 1 con cambios en la carga.

Grado 4: Enfermedad restrictiva terminal e irreversible al llenado. (9)

En pacientes con disfunción sistólica, siempre habrá algún grado de disfunción diastólica, por lo tanto, además de escenificar el grado de disfunción diastólica, las curvas de velocidad de flujo mitral por sí solas se pueden utilizar para determinar las presiones de llenado, así como para escenificar la gravedad de la disfunción diastólica. Cuando la relación E/A aumenta y el tiempo de desaceleración disminuye, hay anomalías progresivas del llenado diastólico. Más complejidad surge al aplicar las curvas de velocidad de flujo transmitral a un paciente que ha conservado la función sistólica, en estos pacientes, es necesario tener en cuenta el concepto de succión ventricular, o mejora de la relajación ventricular. En los individuos jóvenes sanos, habrá una caída rápida en la presión VI, lo que resulta en un menor nadir de la presión VI y succión de la sangre de La AI a VI. Esto resulta en un llenado rápido temprano y permite un mayor llenado VI para que haya una mejora del volumen sistólico sin ningún aumento en la presión de llenado VI. La curva de velocidad transmitral mostrará un aumento de la velocidad E, un tiempo de desaceleración acortado y una alta relación E/A, por lo tanto, el patrón restrictivo puede indicar realmente un buen llenado diastólico sin disfunción diastólica importante. Por lo tanto, en un paciente con fracción de eyección preservada, se requiere información adicional para interpretar completamente las curvas de velocidad de flujo mitral. (9)

La imagen de doppler tisular, examina la velocidad del movimiento miocárdico, es una metodología ampliamente disponible para proporcionar más información sobre las curvas de flujo transmitral, si la imagen de TDI muestra el anillo de la válvula mitral, es posible estimar la contracción longitudinal y relajación del miocardio, durante la sístole habrá contracción longitudinal con el movimiento del miocardio hacia el Ápice VI lo que resulta en una velocidad positiva ( $S'$ ). Durante la diástole temprana, se alarga el miocardio alejándose del ápice, lo que resulta en una velocidad negativa a medida que el anillo se aleja del transductor, la velocidad negativa ( $E'$ ) está directamente relacionada con la velocidad de contracción ( $S'$ ), el crecimiento de la carga del ventrículo (presión AI) que favorece la expansión, y la tasa de relajación, como tal la onda  $E'$  se utiliza a menudo como sustituto para la tasa de relajación ventricular, una mayor velocidad  $E'$  se asocia con una tasa más rápida de relajación ventricular y buen llenado diastólico, a medida que la función diastólica empeora y la relajación se vuelve más lenta, la velocidad  $E'$  se reducirá, por lo tanto la relación entre la velocidad de onda E de flujo transmitral y la velocidad de onda  $E'$  de doppler tisular ( $E/E'$ ) se puede utilizar para una evaluación más detallada del llenado diastólico y esta relación  $E/E'$  estará inversamente relacionada con la gravedad de la disfunción diastólica.(9)

Guías de clasificación y diagnóstico de la disfunción diastólica

Con este trasfondo de comprensión, la fisiopatología del llenado diastólico del corazón, así como la capacidad de interpretar las curvas de velocidad doppler no invasivas, se pueden utilizar diferentes enfoques clínicos y protocolos simples para el diagnóstico de pacientes con disfunción diastólica, en noviembre de 2013 la British Society of Echocardiography emitió un documento para valorar sistemáticamente los parámetros y medidas clave para facilitar la clasificación y diagnóstico de la disfunción diastólica, la cual resume las mediciones principales que deben incluir: Velocidad máxima E, velocidad máxima A, relación E/A, TDA, PVs, PVd, relación S/D, A dur,  $E'$ , relación  $E/e'$ , volumen auricular izquierdo. (10)

Además, la BSE menciona que, en determinadas situaciones, los índices ecocardiográficos convencionales no se pueden aplicar fácilmente para evaluar la disfunción diastólica, por lo que la clasificación de DD no es siempre posible, por lo que el objetivo pasa a estimar presiones de llenado elevadas como un marcador de DD. La hipertrofia ventricular izquierda en pacientes con síntomas de IC y FE normal, remodelado concéntrico o aumento de la masa VI indexada, en sí mismo indica DD, por lo que, en este grupo de pacientes, la evaluación de otros marcadores de disfunción no proporciona información diagnóstica adicional. En el caso de taquicardia sinusal, se produce fusión de la onda E y A, lo que provoca que la relación E/A y el TDA no sea fiables para evaluar la DD, el uso de la Relación E/e' todavía se puede utilizar para predecir las presiones de llenado VI en esa situación. La fibrilación auricular tiene pérdida de la contracción auricular, además de una duración variable del ciclo cardíaco y frecuentemente con dilatación auricular limita la utilidad de los índices convencionales de DD, por lo que el TDA y el cociente de E/e' 'promedió de 5-10 ciclos cardíacos (registrado de longitudes de ciclo equivalentes a una frecuencia cardíaca de 60-80 latidos por minuto) se puede utilizar para evaluar las presiones de llenado VI en este grupo. En paciente con pericarditis constrictiva pueden presentar síntomas de insuficiencia cardíaca y un patrón de llenado restrictivo (Grado III) a pesar de tener ausencia de verdadera disfunción diastólica, por lo que una velocidad e' normal o aumentada puede diferenciar la DD. La enfermedad de la válvula mitral, onda E y la velocidad de VP se ven afectadas por IM primaria significativa, en este caso la duración de la onda a de llenado pulmonar y onda A es el predictor más fuerte de presiones de llenado del VI elevadas en DD. En presencia de disfunción sistólica, la clasificación de DD y la estimación de las presiones de llenado proporciona información adicional pronóstica, por lo que solo con el patrón de la relación E/A y el TDA se pueden utilizar para estimar la presión de llenado y no es necesaria evaluación adicional, excepto en casos límite. En consecuencia, la relación E/A <1 a menudo indica presión de llenado normales y si es superior sugiere fuertemente presión elevada de llenado. (10).

La American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging emitieron en 2016 una guía de recomendaciones para la evaluación de la función diastólica del ventrículo izquierdo por ecocardiografía, la cual se resume con los siguientes puntos: La hipertrofia del VI en pacientes con IC diastólica, puede observarse incremento de la masa y el engrosamiento parietal relativo o un remodelado concéntrico, medido por ecocardiografía bidimensional (2D) o 3D, recomienda medir al menos el grosor de la pared del VI al evaluar la función diastólica. El Volumen AI Es más precisa si se mide en vista apical 4 cámaras y 2 cámaras, hay relación significativa entre el remodelado AI y los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica, un volumen AI refleja efectos acumulativos de presiones elevadas de llenado VI de forma crónica. La función AI de reservorio, bomba y conducción de la AI se pueden calcular como sus volúmenes respectivos, el primero se define como el volumen de vaciamiento pasivo de la AI menos la cantidad de sangre que retorna a la circulación pulmonar con la contracción auricular, el volumen de eyección de la AI se define como el volumen de la AI al inicio de la onda P en el electrocardiograma menos el volumen mínimo de la AI, y por último el volumen de conducción de la AI puede ser definido como el volumen de eyección del VI menos la suma de los volúmenes de vaciamiento activo y pasivo de la AI, estos volúmenes se computan y se expresan como porcentajes del volumen de eyección del VI, la función sistólica AI puede evaluarse por medidas 2D y Doppler como la fuerza de expulsión AI (depende de la precarga, se calcula como  $0,5 \times 1.06 \times \text{área del anillo mitral} \times [\text{velocidad pico de onda A}]^2$ , otro parámetro es

la energía cinética ( $0,5 \times 1,06 \times \text{volumen de expulsión AI} \times [\text{velocidad pico de onda A}]^2$ ). Además, el strain AI y tasa de strain AI, la presión sistólica y diastólica de Arteria Pulmonar. (11)

En pacientes sintomáticos con DD suelen presentar presión elevada de la arteria pulmonar (AP), en ausencia de enfermedad pulmonar el incremento de la presión AP puede ser indicador de presión de llenado del VI elevada, la velocidad pico del jet de regurgitación de IT con DC, y la presión diastólica de la aurícula derecha (AD) son empleados conjuntamente para calcular la PSAP. (11)

El llenado del ventrículo izquierdo en poblaciones especiales como la fibrilación auricular cuando la FE del VI se encuentra disminuida el TDA  $\leq 150$  ms posee precisión en la predicción de presiones incrementadas de llenado, otras mediciones por Doppler que pueden ser aplicadas incluyen E mitral  $\geq 190$  cm/s, TRIV  $\leq 65$  ms, el TDA de la velocidad diastólica venosa pulmonar  $\leq 220$  ms, cociente E/Vp  $\geq 1.4$ , y cociente E/e'  $\geq 11$ , y las conclusiones no deben basarse en una sola medición. En Taquicardia Sinusal las variables convencionales son pobres indicadores de presiones de llenado del VI en pacientes con FE normal ( $>100$  latidos por minuto), sin embargo una relación E/e' lateral por  $>10$  predice PCW elevada ( $>12$ mmHg). En la miocardiopatía restrictiva Independientemente de la etiología las variables mitrales, venosas pulmonares, y de Doppler tisular son buenos indicadores de elevación de presiones de llenados, TDA corto  $<140$  ms y un incremento E/A mitral  $>2.5$  o E/e'  $>15$  indican presiones de llenado marcadamente elevadas, TRIV  $<50$  ms también indica elevada presión de la AI. La miocardiopatía hipertrófica las variables E/A y TDA poseen una correlación débil o inexistente con presiones de llenado del VI elevadas, el cociente E/e' lateral  $\geq 10$  se correlaciona bien con la presión del VI, también la duración de rA – A  $\geq 30$  ms, considerar todos los datos ecocardiográficos, incluyendo presiones AP y volumen AI. En la Hipertensión Pulmonar es muy importante en la estimación de las presiones de la AP, la evaluación del tamaño y función del ventrículo derecho, y estimación de la etiología subyacente, si la etiología se relaciona con una patología pulmonar parenquimatosa o vascular, las presiones de llenado del VI suelen hallarse normales o bajas, y usualmente se observa un patrón de relajación y llenado mitral alterados, debido a una reducción en el llenado del VI más que DD per se, típicamente estos pacientes presentan e' lateral normal y E/e' lateral  $<8$ , En cambio con hipertensión pulmonar secundaria a DD presentan incremento E/e' porque la onda E está incrementada por aumento en la presión AI, y la e' lateral reducida por la enfermedad miocárdica, la e' septal y cociente E/e' septal es limitado en hipertensión pulmonar de causa no cardíaca. (11)

El informe debe incluir una conclusión sobre las presiones de llenado del VI, presencia y grado de disfunción diastólica. La estimación de las presiones de llenado VI con FE disminuida el patrón de flujo mitral por sí solo, puede ser utilizado para estimar las presiones de llenado con precisión, en un patrón de relajación prolongada y velocidades E pico  $<50$  cm/s, las presiones de llenado del VI usualmente son normales, el caso de llenado restrictivo, la presión AI está incrementada. cociente E/A  $\geq 1$  y  $<2$  se recomienda otras mediciones doppler, por ejemplo un cambio E/A con la maniobra de Valsalva de  $\geq 0.5$ , cociente de velocidad sistólica pico/velocidad diastólica pico de flujo venoso pulmonar  $<1$ , duración de rA – A  $\geq 30$  ms, E/Vp  $\geq 2.5$ , E/e'  $\geq 15$ , TRIV/TE-e'  $<2$  y una presión sistólica en la AP  $\geq 35$  mm Hg (en ausencia de enfermedad pulmonar), pueden ser utilizados para inferir la presencia de presiones de llenado incrementadas. (11)

La estimación de las presiones de Llenado del VI en FE Normal, es más dificultosa, debe ser calculado la relación E/e', Un valor  $\leq 8$  identifica presiones de llenado normales, y valores de  $\geq 13$  indica un

incremento, cuando el valor es 9 a 13, es esencial otras mediciones, duración de rA – A igual  $\geq 30$  ms, cambio en la relación E/A con Valsalva  $\geq 0.5$ , TRIV/TE-e' 1.9 se correlaciona con PCW media  $>15$  mmHg. (11)

Los grados de DD consisten en: leve o grado I (relajación prolongada), moderada o grado II (pseudonormalizado), y grave (restrictivo) o grado III, las evaluaciones deben considerar la edad y la frecuencia cardíaca (la E, E/A, y e' disminuyen a medida que aumenta la frecuencia cardíaca), en ancianos mayores de 60 años sin enfermedad cardiovascular exhiben E/A  $<1$  y TDA  $>200$  ms, tales valores en ausencia de otros indicadores de enfermedad cardiovascular (ej hipertrofia) puede ser considerado normales para la edad. (11)

#### La prevalencia de disfunción diastólica en el mundo

Laura J. et al, evaluaron la prevalencia de DD con ecocardiografía según el estudio CARDIA, la edad media fue de 50,2 años, utilizaron 4 definiciones de DD, La prevalencia de DD varió del 2% al 32% en las 4 definiciones, con una minoría de casos identificados por más de una definición, 2 definiciones clasificaron el 38% y el 39% de la muestra como indeterminada para DD, las asociaciones de factores de riesgo con DD variaron considerablemente y el sexo masculino se asoció positivamente con DD para una definición e inversamente para otra, por lo que la prevalencia de DD varía notablemente según la definición aplicada.(12)

J. Selmer et al, evaluaron como afecta gravemente la prevalencia de DD informada la según la heterogeneidad de definiciones, examinando las recomendaciones de la EACVI/ASE sobre la clasificación de DD para obtener la prevalencia en 714 sujetos en 60 estudios, la prevalencia resultante de DD varió del 12 al 84%, según la definición de DD utilizada, concluyeron la heterogeneidad de definiciones de DD fue evidente y las diferentes definiciones tuvo un impacto sustancial en la prevalencia informada.(13)

M Setti et al, busco discrepancias en la evaluación de la función diastólica en Insuficiencia cardíaca preclínica utilizando diferentes algoritmos, guías ASE / EACVI y enfoques alternativos en 1158 pacientes ambulatorios, el flujo de la vena pulmonar, la maniobra de Valsalva y el índice de volumen auricular izquierdo, cociente volumen auricular izquierdo/velocidad anular mitral tardía, hubo una tasa de reclasificación de DD del 30,1% usando criterios ASE/EACVI, 36,5% para JOHANSEN y 31,1% para OH, la función diastólica no se pudo calificar solo por ASE / EACVI y OH en el 9% y 11% respectivamente, la mayoría de los pacientes se pudo reclasificar usando flujo vena pulmonar, maniobra de Valsalva o cociente volumen auricular izquierdo/velocidad anular mitral tardía, este último parámetro fue el más efectivo, concluyendo que las inconsistencias entre los enfoques para evaluar y calificar la DD. (14)

R. Sorrentino et al, evaluó la concordancia de las recomendaciones de estimación de la función diastólica del ventrículo izquierdo del 2016 y 2009, de un total de 1.508 pacientes ambulatorios, encontraron que la proporción global de concordancia entre las dos recomendaciones fue del 64,7%, el 47,5% en las recomendaciones 2009 y el 36,1% de las guías 2016 tenían DD, 22,7% y 12,6% tenían presiones de llenado elevadas respectivamente, también las recomendaciones de 2016 la prevalencia de función diastólica indeterminada fue 7,3% frente al 13,7% de guiad 2009, mientras

que pacientes en los que el grado de DD no pudo determinarse fue del 8,1% frente al 14,4% respectivamente. (15)

A. Shantsila et al, evaluó si había una relación entre la etnia y la disfunción diastólica en persona de origen africano-caribeño y sur de Asia y el impacto de la disfunción diastólica en la mortalidad cardiovascular en 1546, 830 sujetos, del estudio de cribado étnico ecocardiográfico de Inglaterra (E-ECHOES), la etnia afro-caribeña se asoció con menor prevalencia de disfunción diastólica, un aumento de presión de llenado del ventrículo izquierdo, un índice de aurícula izquierda inferior y un mayor índice de masa del ventrículo izquierdo, hubo 6% de muertes durante  $68 \pm 21$  meses de seguimiento, el origen étnico del sur de Asia se asoció con peores parámetros de función diastólica en la hipertensión.(16)

D. Mosley et al, examino las características clínicas asociadas con disfunción diastólica en población de 40 a 55 años, en 156,434 sujetos con ecocardiograma, se identificó 6,612 individuos con fracción FEVI  $\geq 50\%$ , en 1.676 sujetos con DD de grado 1 se identificó asociación entre hipertensión, diabetes tipo 2, taquicardia y obesidad, enfermedad renal terminal y accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca con FE conservada, concluyendo que la DD fue más común con una gran carga de comorbilidades y enfermedades.(17)

C. Lüers et al, realizo un estudio en población alemana del papel modificador y la importancia pronóstica de la disfunción diastólica en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica, en 1046 pacientes con ICFER se estudiaron con ecocardiografía y siguieron durante 5 años, encontraron que la ICFER grave se asoció con mayores cociente de riesgo de 2 a 3.5 veces para muerte por cualquier causa, muerte cardíaca, hospitalización cardiovascular, duración de la hospitalización y los pacientes con DD grave mostraron un riesgo de 1,8 veces, además hubo una interacción entre ICFER y DD, en la DD grave con ICFER moderada aumentó el riesgo; por el contrario en pacientes con ICFER grave la presencia adicional de DD grave añadió poco riesgo, concluyendo que en insuficiencia cardíaca con FEVI reducida la evaluación de la función diastólica proporciona información de pronóstico adicional.(18)

T. Hasegawa et al, estudio la prevalencia de disfunción del VI subclínica estratificada por el patrón geométrico del VI en 1260 sujetos de Japón, los cuales fueron 461 hombres, 799 mujeres, se dividieron en 4 grupos: geometría normal, remodelación concéntrica, hipertrofia excéntrica e hipertrofia concéntrica, la función diastólica del VI se determinó mediante onda E prima, cociente onda E/e' prima, índice de volumen auricular izquierdo, la prevalencia de DD fue mayor en las categorías con hipertrofia mas grave, sin embargo el índice de masa del VI más que el grosor relativo de la pared fue un determinante significativo de DD, además 10% con patrón geométrico del VI normal tenía DD, concluyendo que la prevalencia de DD fue mayor en los sujetos con hipertrofia.(19)

M. Shah et al, midieron las características ecocardiográficas en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión ventricular izquierda preservada, la edad promedio fue de 74.8 años, 53% eran mujeres, 94% tenía hipertensión y 35% fibrilación auricular, la FEVI media fue del 58,6% al 9,8%, la prevalencia de hipertrofia ventricular fue del 21%, la prevalencia de crecimiento auricular fue del 83%, la prevalencia de la relación E/e prima elevada fue del 53%, y la prevalencia de hipertensión pulmonar fue 31%, encontraron que el índice de masa del VI más alto, relación E / e prima elevada, presión sistólica de arteria pulmonar y área tele diastólica del ventrículo derecho se

asociaron cada una con hospitalización por IC, muerte cardiovascular en 288 pacientes en 2,8 años. (20)

Guang Hao et al, realizo un estudio de prevalencia de insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular izquierda en China utilizando ecocardiografía, en general el 1,3% (13,7 millones) de la población adulta  $\geq 35$  años tenía IC, 1,4% tenía disfunción sistólica y 2,7% tuvo disfunción diastólica moderada o grave. (21)

Ladeiras-Lopes R et al, en otra revision sistematica reviso y cuantifico la asociación entre disfunción diastólica y riesgo de eventos cardiovasculares y muerte, en 19 estudios, evaluaron 63 802 participantes, la mediana prevalencia de disfunción diastólica fue del 35,1% (rango 5,3-65,2%), la estimación del riesgo relativo de eventos cardiovasculares o mortalidad fue de 3,53. (22)

Evelien E.S., en una revisión sistémica de la epidemiología de la insuficiencia cardíaca y disfunción ventricular en adultos mayores, incluyeron 28 artículos de 25 poblaciones de estudio diferentes, con una mediana de prevalencia de disfunción sistólica del 5,5% (rango de 3,3 a 9,2%) y 36,0% para disfunción diastólica aislada (rango de 15,8 a 52,8%), la insuficiencia cardíaca de cualquier tipo tuvo una prevalencia media del 11,8% (4,7-13,3%), y con ICFEP fue más común que ICFER, con una prevalencia media de 4.9% (3.8-7.4%) y 3.3% (2,4–5,8%) respectivamente.(23)

Nayor et al, midieron el impacto de diferentes criterios diagnósticos para DD por edad y sexo en el Framingham Heart Study, la DD estuvo presente en el 25%-30% de las personas en todos los grupos de edad y se asoció directamente con factores de riesgo modificables, la edad avanzada fue el principal determinante de DD cuando evaluaron un punto de corte específico, sin embargo, al evaluar límites de referencia específicos por edad y sexo dieron lugar a evaluaciones de DD menos dependientes de la edad. (24)

Hardik Mehta et al, en su estudio la carga de disfunción ventricular izquierda sistólica y diastólica entre hispanos de Estados Unidos, evaluaron personas de 45 a 74 años que se sometieron a un ecocardiograma para definir la disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo, con 1.818 participantes 49,7% tenían disfunción sistólica y/o diastólica, la prevalencia de disfunción sistólica fue del 3,6%, mientras que se detectó disfunción diastólica en el 50,3%, los participantes con falla sistólica tenían más probabilidades de ser hombres y fumadores en cambio la hipertensión, diabetes, sexo femenino, mayor índice de masa corporal y falla renal fue más común en la disfunción diastólica, la prevalencia de IC clínica con falla sistólica fue del 7,3%; y de IC clínica con DD fue del 3,6%, y el 96,1% de la disfunción cardíaca fue subclínica, la enfermedad coronaria fue el factor asociado de forma independiente con disfunción cardíaca subclínica, concluyendo que los hispanos/latinos, la mayoría de la disfunciones cardíacas fue subclínica, con alta prevalencia de disfunción diastólica, identificando un alto riesgo para desarrollo de IC clínica. (25)

#### Factores de riesgo y disfunción diastólica

##### Diabetes mellitus 2 y resistencia a la insulina

Siu-Hin et al, una comparación de la influencia de las guías de función diastólica ASE/EACVI de 2009 con las de 2016 sobre la prevalencia y características ecocardiográficas de la función diastólica en una población hispana con diabetes mellitus tipo 2, en 307 sujetos según los criterios de 2009, un 62,9% tenían función diastólica normal, 36,8% disfunción diastólica y 0,3% indeterminada, los que

tenían disfunción diastólica tenían una edad media  $59,1 \pm 12,7$ , con mayor proporción de mujeres con un 69,0 %, y mayores niveles de presión arterial sistólica, comparándolo con los criterios de 2016, 85% tenían función diastólica normal, y 7,2% disfunción diastólica, y 7,8% indeterminada, los que tenían una función diastólica normal con criterios de 2016, 29% tenía DD según los criterios de 2009 y fue más probable que tuvieran un cociente E/e' y un índice de volumen auricular izquierdo más elevados, concluyendo que al aplicar criterios de 2016 frente a 2009 a una población hispana con DM2, la prevalencia de DD disminuyó del 37% al 7%, por lo que fueron más específicas y menos sensibles. (26)

M. Steele et al, evaluaron la tensión auricular izquierda y anomalías de la función diastólica en obesos y diabéticos tipo 2 en el adolescente y adulto joven, se dividieron en peso normal, obesidad y DM2, incluyeron 331 personas con una mediana de edad de 22,1 años, en el grupo de obesos y diabetes tipo 2 tuvo menor relación E/A y mayor cociente E/e prima, tenían significativamente más deformación auricular, conducto y peor tasa de deformación en comparación con pacientes normales, se concluyó que se detectaron índices anormales de función diastólica del VI en adolescentes y adultos jóvenes con obesidad y DM2.(27)

Xin Zuo et al, analizo la hemoglobina glicosilada, índice de masa corporal y su relación con la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en diabetes tipo 2, los niveles elevados de IMC se asociaron significativamente con disfunción diastólica, también los niveles de hemoglobina glicosilada se asociaron con disfunción diastólica en pacientes con IMC normal. (28)

Adamu J. et al, planteo la hipótesis de que la resistencia a la insulina influye en el impacto de la hipertensión en la función diastólica, estudió a 704 participantes con alta prevalencia de hipertensión y obesidad, determinaron índices de adiposidad, resistencia a la insulina y función diastólica del VI con ecocardiograma, encontraron que la resistencia a la insulina se asoció de forma independiente con disminución de la E prima lateral y aumento del cociente E / e prima, y DD, concluyendo que la resistencia a la insulina aumenta el impacto de la hipertensión en la disfunción diastólica. (29)

Bouthoorn et. al evaluaron la prevalencia de DD y ICFC en pacientes diabéticos tipo 2, estimaron la prevalencia de DD e ICFC de 48% [intervalo de confianza del 95%: 38% -59%] en 2959 participantes hospitalizados y 35% (intervalo de confianza del 95%: 24% -46%) en 2813 participantes de la población general, la prevalencia agrupada de DD fueron 47% para mujeres (intervalo de confianza del 95%: 37% -58%) y 46% (intervalo de confianza del 95%: 37% -55%) para hombres, concluyeron que La prevalencia de DD en pacientes con diabetes tipo 2 es alta en ambos sexos. (30)

#### Hipertensión arterial y prehipertensión

A Shantsila et al, estudiaron la disfunción renal y el deterioro diastólico en minorías étnicas británicas con hipertensión de origen Africa-Caribe y Asia meridional, en 510 hipertensos con fracción de eyección mayor de 55% y sin antecedentes de cardiopatía isquémica o patología valvular, encontraron que la hipertrofia del VI fue común y estuvo presente en un 62% de pacientes con tasa de filtración glomerular normal, 73% en sujetos con filtrado entre 60-89 ml min y en un 87% con filtrado menor de 60 ml min, el nivel de filtrado glomerular reducido se asoció con un índice de masa ventricular izquierdo más alto y fue un predictor independiente de parámetros

ecocardiográficos de disfunción diastólica, además un índice de masa ventricular más alto fue un predictor independiente de muerte por cualquier causa o cardiovascular.(31)

R. Ladeiras et al, determinaron si la función diastólica estuvo alterada en pacientes con prehipertensión en adultos asintomáticos, con una muestra de 925 adultos de 45 años o más, sin enfermedad cardiovascular conocida, se categorizaron según prehipertensos e hipertensos, encontraron que tenían un promedio de 61,5; 37% eran hombres, la prehipertensión estaba presente en un 30,4% y la hipertensión en 51,0%, hubo una disminución progresiva de la velocidad e' prima en individuos prehipertensos e hipertensos 12,2% y 11,3% respectivamente, concluyendo que ambas categorías fueron predictores de e' prima más baja.(32)

M. Hirokawa busco diferencias de género en la asociación del índice de masa ventricular izquierdo y función diastólica en población japonesa MD, estudio a 456 sujetos donde fueron 243 hombres, hubo diferencias de género significativas en la asociación entre IMC y relación E/A, sin embargo no fueron estadísticamente significativas después de un ajuste por factores, sin embargo hubo asociaciones significativas entre el IMC y los parámetros diastólicos del VI en cada género, por lo que concluyeron que no hay diferencia de género en la asociación entre IMC y parámetros ecocardiográficos de la función diastólica, sin embargo hubo asociación entre el IMC y los parámetros diastólicos del VI en general (33)

S. Hoshida et al, tuvo el objetivo de determinar las diferencias relacionadas con la edad y el sexo en la función diastólica y dimensiones cardíacas en hipertensos, estudio 479 pacientes y se midió por ecocardiograma el rendimiento del VI y función vascular, encontró que el índice de volumen auricular izquierdo y la elastancia diastólica (EDI) (cociente E/e' prima / índice de volumen sistólico), pero no índice de masa del VI se correlacionó débilmente con la edad avanzada en ambos sexos, el índice de elastancia arterial (Eal) y EDI no difirieron significativamente entre sexos en cualquier edad, el cociente  $EDI/Eal = \text{cociente } E/e' \text{ prima} / (0,9 \times \text{presión arterial sistólica})$ , estaba significativamente más alterada en mujeres que en hombres en el grupo de edad >75 años, las diferencias en el índice de volumen auricular izquierdo, índice de masa del VI y cociente EDI/Eal entre > 65 años solo en mujeres, concluyendo que el deterioro de la función diastólica basada en la relación con la elasticidad arterial, EDI/ Eal, ocurrió en mujeres ancianas hipertensas. (34)

E. Świerblewska et al, estudio la aparición y la gravedad de la disfunción diastólica en pacientes tratados con hipertensión arterial de forma retrospectiva en 610 sujetos sin enfermedad cardiovascular manifiesta, la edad media fue de 54,0 años, el IMC promedio fue de 29,7, se encontró que 49,7% de los pacientes tenían función diastólica normal, de estos 38,8% eran mujeres y 59,0% hombres, la DD grado 1 se documentó en el 24,4%, 27,8% fueron mujeres y 21,6% hombres, la DD grado 2 estuvo presente en el 19.3%, 24.9% eran mujeres y 14.6% hombres, el género femenino, la edad avanzada, la obesidad, la diabetes mellitus, la presión sistólica más alta y el aumento del índice de masa del VI se identificó como variables independientes que aumentan la probabilidades de la presencia de DD, por lo que se concluyó que hay una prevalencia alta en pacientes hipertensos en tratamiento sin enfermedad cardiovascular manifiesta. (35)

A. Kumar et al, plantearon la hipótesis de que la hipertensión arterial en la edad adulta se asociaría con un deterioro de la función diastólica independiente del nivel de presión arterial actual, estudio 1,653 sujetos, encontrando que la hipertensión a los 36, 43 y 53 años fue predictivo de un aumento del cociente E/e prima y aumento del volumen auricular izquierdo a los 60 a 64 años, hubo además

un aumento de la masa ventricular izquierda, también las tasas más rápidas de aumento de la presión arterial sistólica se asoció a una peor función diastólica.(36)

Shin Yi Jang et al, investigo la prehipertensión y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en una muestra de 4,261 sujetos coreanos, de 45 a 64 años sin antecedentes comprobados de hipertensión arterial, diabetes mellitus, malignidad, enfermedad arterial coronaria o enfermedad valvular, en un examen de rutina con ecocardiografía, clasificaron tres grupos según la presión arterial en reposo como prehipertensos, hipertensos y normotensos, la prevalencia de prehipertensión fue del 42,1%, la DD grado 1 y 2 fueron significativamente más frecuentes en sujetos con prehipertensión, según el sexo fue más notable en hombres.(37)

Fang-Fei Wei et al, compararon la presión arterial como predictores de función diastólica del ventrículo izquierdo en una población flamenca, evaluaron 780 participantes, utilizando índice de volumen auricular izquierdo, velocidad del flujo sanguíneo transmitral y movimiento anular mitral, y cociente E/e, en su análisis la hipertensión se asoció en un mayor volumen auricular y cociente E/e, menor onda e prima, concluyendo que la presión arterial elevada fue un predictor a largo plazo de la función diastólica. (38)

#### Obesidad

F. Dini et al, evaluó la prevalencia y los determinantes de DD del ventrículo izquierdo en obesos y el papel del strain global longitudinal y el índice de masa VI en 588 sujetos con una FEVI  $\geq 50\%$  y sin antecedentes de IC, la edad media fue de 47 años; las mujeres fueron el 71%; la DD ocurrió en el 19% de los pacientes obesos, 12% de sujetos con sobrepeso y 2% de sujetos de peso normal, en pacientes con IMC  $\geq 30$  kg / m<sup>2</sup>, el índice de masa del VI y strain global longitudinal se asociaron con un mayor riesgo de DD seguido de la FEVI, diabetes y presión arterial sistólica por lo que concluyeron que la DD es más prevalente en obesos y que el deterioro del strain global longitudinal y aumento de la masa del VI son los principales predictores independientes de DD en esta población de pacientes.(39)

S. Matta evaluó si la inactividad física es un predictor independiente de DD en pacientes ambulatorios de medio oriente con FEVI preservada, incluyeron 1356 pacientes donde la edad media fue de 52,9 años y el 51,3% eran mujeres, comparado con pacientes físicamente activos, el 74,4% de los pacientes físicamente inactivos eran mayores, mujeres, con más comorbilidades y peor función diastólica con 51,3%, la inactividad física se asoció con un 70% más de probabilidades de tener disfunción diastólica, hubo una interacción significativa entre la inactividad física y mayor índice de masa del ventrículo izquierdo.(40)

Y. Tolga et al, evaluó el poder predictivo de diferentes medidas de obesidad para la presencia de disfunción diastólica, en un total de 91 pacientes obesos sin ningún otro factor de riesgo, la circunferencia de la cintura y el IMC fueron mayores en sujetos con DD, un mayor IMC, circunferencia de cintura y relación cintura-cadera aumentaron el riesgo de presencia de DD. (41)

J. Rayner et al, la obesidad causa disfunción diastólica y es una de las principales causas de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada, además la relajación miocárdica está determinada tanto por procesos metabólicos activos, deterioro del estado energético, esteatosis, así como por la remodelación intrínseca del miocardio, evaluaron a 80 sujetos adultos sin factores de riesgo cardiovascular con una amplia gama de índices de masa corporal y se sometieron a

resonancia magnética para evaluar la grasa visceral abdominal, geometría del ventrículo izquierdo, masa del VI, volumen, función diastólica por tasa máxima de deformación diastólica y espectroscopia para fosfocreatina/ATP y contenido de triglicéridos miocárdico, encontraron que el aumento de la obesidad visceral se relacionó con disfunción diastólica, contenido miocárdico de triglicéridos, fosfocreatina/ATP y una relación de masa-volumen del VI, del efecto negativo de la grasa visceral sobre la función diastólica el 40% se explica por un aumento de triglicéridos, 39% por reducción de fosfocreatina/ATP y 21% por remodelado concéntrico del VI. (42)

#### Enfermedades pulmonares y apnea obstructiva del sueño

A. Zhyvotovska et al, en un metaanálisis busco determinar si en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva hay un aumento de la prevalencia de DD, se incluyeron 15 estudios con 1.403 sujetos, se encontró que Los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva tuvieron un tiempo de relajación isovolumétrico prolongado, menor relación E/A, mayor velocidad pico de onda A, mayor relación E/e prima, menor velocidad de onda E, un tiempo de desaceleración prolongado, un diámetro tele diastólico del ventrículo derecho más alto en comparación con controles, los pacientes con enfermedad pulmonar tenían una presión arterial pulmonar más alta, concluyeron que Los pacientes con EPOC son más propensos a tener DD según lo establecido por parámetros ecocardiográficos. (43)

J. Papanikolaou et al, evaluaron si el síndrome de apnea obstructiva del sueño afecta la prevalencia de disfunción diastólica en pacientes sin comorbilidades, con pacientes entre 20 y 70 años, encontraron que el la apnea obstructiva del sueño grave se asoció con una prevalencia y mayor grado de disfunción diastólica en comparación con controles, también la edad mayor 45 años, estatura menor 1.74 m, y un índice de masa corporal > 27.7 kg m presentaron una utilidad diagnóstica significativa para identificar la disfunción diastólica, concluyendo que el síndrome de apnea del sueño grave es significativamente asociado a disfunción diastólica.(44)

Janne M et al, evaluó la prevalencia de la disfunción del ventrículo izquierdo en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica sin hipertensión pulmonar en pacientes estables, se estudiaron 100 pacientes con índice de rendimiento miocárdico del VI y strain por doppler tisular, onda E y A, cociente E/E', tiempo de relajación isovolumétrica y volumen de la aurícula izquierda, encontraron que la disminución del índice de rendimiento miocárdico se encontró en un 64,9% en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva sin hipertensión pulmonar y en un 88,5% con hipertensión pulmonar, y una tasa de strain inferior en 62,2% sin hipertensión pulmonar y 76,9% con hipertensión pulmonar y el tiempo de relajación isovolumétrica estuvo alterado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva sin hipertensión pulmonar. (45)

#### Enfermedades reumáticas y endocrinas

H. Li et al, realizo un estudio de prevalencia y factores de riesgo de DD en pacientes con hipertiroidismo, comparo 388 pacientes con hipertiroidismo manifiesto y 388 eutiroides como control, encontró que la prevalencia de DD fue del 35,1% entre hipertiroides y 25,5% en eutiroides, además aumento la DD con la edad y el índice de masa corporal en el grupo de hipertiroidismo, los posibles factores de riesgo de DD del VI como hipertensión, diabetes, disminución de la tasa de filtración glomerular y el aumento del nivel de hormonas tiroideas no se asoció con la DD, sin embargo el sobrepeso o la obesidad se asociaron significativamente con la

disfunción diastólica del VI, además el grupo de mayores de 60 años se asociaron significativamente con DD por lo que concluyeron que la DD fue muy común en particular en personas mayores y con sobrepeso u obesos con hipertiroidismo, además la edad y el IMC eran factores de riesgo independiente para DD, mientras que el nivel de hormonas tiroideas no lo fue. (46)

E. Costanza et al, evaluó la incidencia y predictores de nueva aparición de DD en pacientes con artritis reumatoide en 295 personas sin enfermedad cardíaca manifiesta con ecocardiografía doppler, se encontró que 73,6% tenían valores diastólicos normales del VI, al año de seguimiento 24% desarrollaron DD de grado I, la menor relación E/A se asoció de forma independiente con DD de nueva aparición junto con una mayor edad y presión arterial sistólica alta, además el nuevo inicio de DD fue de 0% en pacientes sin ningún factor.(47)

Lebogang Mokotedi et al, este estudio comparó la prevalencia estimada y los posibles determinantes de la disfunción diastólica en pacientes con artritis reumatoide, la DD se evaluó con la relación  $E/A$ , cociente  $E/e$  prima lateral y septal e índice de volumen auricular izquierdo en 176 pacientes con artritis reumatoide, además se determinaron la relación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y características de la AR con la función diastólica de acuerdo con criterios actuales, la prevalencia de disfunción diastólica fue de 59 %, un aumento en la relación cintura-cadera se asoció con disfunción diastólica. (48)

#### Enfermedad renal crónica

J. Malik et al, valoraron la disfunción diastólica en pacientes en hemodiálisis sin insuficiencia cardíaca manifiesta, donde la hipertrofia ventricular izquierda estuvo presente en el 53% de los pacientes, el remodelado concéntrico en el 17%, una mayor masa ventricular izquierda indexada se relacionó con mayores niveles de BNP, la disfunción diastólica estaba presente en el 61% de los cuales grado 1 en el 25%, grado 2 en 21% y grado 3 en 8%. (49)

#### Pronostico en la Insuficiencia cardiaca y eventos cardiovasculares

Justin B et al, en un metaanálisis buscó proporcionar estimaciones del riesgo de progresión a insuficiencia cardíaca manifiesta desde una DD ventricular izquierda asintomática, evaluando un total de 25.369 participantes seguidos en promedio durante 7,9 años, los riesgos absolutos de progresión a IC fueron 8.4 por 100 personas-año para aquellos con disfunción sistólica, 2.8 por 100 personas-año para aquellos con DD, y 1,04 por 100 personas-año sin ninguna disfunción ventricular evidente, el riesgo relativo de IC para disfunción sistólica fue del 4,6 y el de DD fue de 1,7, concluyendo que ambas están asociados con un riesgo sustancial de IC. (50)

R. Toida et al, examinaron la relación entre los grados DD diagnosticada por criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía 2016 y varios parámetros ateroscleróticos y eventos cardiovasculares mayores en pacientes en hemodiálisis con FEVI conservada, 63 pacientes de 64-75 años, donde el 31,7% fueron mujeres participaron, todos los pacientes se sometieron a mediciones del grosor íntima-media carotídeo, puntuación de placa, índice tobillo-braquial y velocidad de la onda de pulso braquial-tobillo, hipotensión ortostática, presencia o ausencia de pos-díalisis, encontró que hipotensión ortostática pos-dialisis y la puntuación de placa aumentaron proporcionalmente con grados de DD, 11 pacientes desarrollaron eventos cardiovasculares mayores incluidas 2 muertes cardiovasculares y el grado DD estaba asociado con eventos mayores.(51)

Wanhong Yin et al, describió las características epidemiológicas y hemodinámicas de los pacientes críticamente enfermos con disfunción diastólica basada en ecocardiografía, encontró que más de la mitad de los pacientes en UCI tenían disfunción diastólica y 16% de ellos tenían problemas restrictivos, además eran más propensos a tener un diámetro de vena cava inferior más grande, puntuación de agua pulmonar extravascular más alta, inferior FEVI y mayor relación E/e prima, concluyendo que los pacientes críticamente enfermos con disfunción diastólica y llenado restrictivo tienen un aumento del estado de volumen, puntuación de ultrasonido de agua pulmonar extravascular, reducción de la disfunción sistólica y menor posibilidad de normalización de la presión auricular izquierda. (52)

U. Heuschmann et al, evaluaron la prevalencia y determinantes de la disfunción diastólica y sistólica e IC en pacientes con accidente cerebrovascular, la disfunción cardíaca se clasificó en FEVI <52% en hombres o <54% en mujeres, DD, ICFER IC en rango medio o IC FEC, se estudiaron 644 pacientes con mediana de edad de 71 años, 61,5% hombres, la prevalencia de disfunción cardíaca e IC fue de 9,6%, la DD fue de 23,3%; la insuficiencia cardíaca clínicamente manifiesta 5,4%, la IC FEC fue de 4,35%, la IC con fracción de eyección de rango medio de 0,31%, la ICFER de 0,78%, la IC fue asociada con antecedentes de enfermedad coronaria y troponina T de alta sensibilidad al inicio del estudio, la DD se asoció con edad más avanzada e hipertensión, concluyendo que una proporción sustancial de la población del estudio exhibió disfunción cardíaca. (53)

A. Santos et al, evaluó la función AI medida por ecocardiografía speckle tracking en pacientes con IC FEC inscritos en el ensayo TOPCAT, la tensión máxima AI más baja indicó disfunción AI y se asoció con edad avanzada, mayor prevalencia de fibrilación auricular e hipertrofia del VI y peor función sistólica del VI y VD y peor función diastólica del VI, a un seguimiento medio de 31 meses el 25,5% de sujetos sufrieron alguno de los siguientes puntos como muerte cardiovascular, hospitalización por IC y muerte súbita abortada, el pico de tensión AI más bajo se asoció con mayor riesgo de estos desenlaces.(54)

A. Gohar et al, en un estudio desarrollo modelos para cribado oportuno de disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada en hombres y mujeres de alto riesgo, en 1,371 participantes de atención primaria, encontrando como fuertes predictores el aumento de la edad, índice de masa corporal, disnea moderada a grave, aumento de la presión de pulso y los antecedentes de cardiopatía isquémica así péptido natriurético N-terminal pro tipo b. (55)

E. Donal et al, estudio la prevalencia e importancia pronóstica del diagnóstico ecocardiográfico de insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión conservada, se incluyeron pacientes tras una presentación de IC aguda, utilizando criterios Framingham, péptido natriurético de tipo B (BNP) > 100 ng / L o pro- BNP (NT-pro-BNP) > 300 ng / L y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) ≥45%, la ecocardiografía se realizó después de 4-8 semanas, se encontró que al menos dos criterios ecocardiográficos anormales de DD se encontraron en un 94%, 4 criterios de DD y signos de cardiopatía estructural en 76%, DD leve en un 30%, moderada en el 27% y grave en el 35%, los predictores independientes de peor pronóstico fue la DD moderada y severa, presencia ≥4 de parámetros diastólicos anormales. (56)

M. Obokata et al, estudio el deterioro de la función y estructura ventricular derecha en el tiempo en pacientes con: ICFER definida por hemodinamia invasiva u hospitalización por edema pulmonar en 271 paciente que se sometieron a evaluaciones ecocardiográficas seriadas con > 6 meses de diferencia, la mediana de seguimiento fue de 4 años, se encontró que hubo una disminución del 10% en el cambio del área fraccional del VD y aumento del 21% en el área diastólica del VD, la prevalencia de insuficiencia tricúspidea aumentó en 45%, también en 238 pacientes con función normal del VD, el 23% desarrollaron dilatación del VD durante el seguimiento el cual se asoció con fibrilación auricular, mayor peso corporal, enfermedad coronaria, mayores presiones de llenado de la arteria pulmonar y ventrículo izquierdo, los pacientes con IC FEC que desarrollaron dilatación del VD tuvieron un riesgo de muerte casi dos veces mayor, por lo que concluyeron que los pacientes con IC FEC la estructura del ventrículo derecho y la función se deteriora en mayor medida con el tiempo. (57)

## Planteamiento del problema

Hace tiempo, a los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) generalmente se consideraba que tenían un diagnóstico de cardiomiopatía dilatada o cardiopatía isquémica con una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo disminuida, pero actualmente, las alteraciones en la función diastólica del ventrículo izquierdo representan una parte importante de las manifestaciones y signos de la insuficiencia cardíaca. Más del 50% de los pacientes que ingresan con diagnóstico de insuficiencia cardíaca tendrán una fracción de eyección conservada.

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DDVI) es común e incluso en ausencia de (IC), y se ha estimado que un 70% de los pacientes de más de 75 años tendrán algún grado de DDVI.

En Países desarrollados la disfunción diastólica (DD) en personas de más de 60 años según un metanálisis, reporto una mediana de prevalencia del 36,0%, (con rangos de 15,8 al 52,8%). La disfunción sistólica es menos común con una mediana de 5,5% (3.3–9.2%).

La insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (ICFEP) es más común, con mediana de prevalencia de 4.9% (3.8-7.4%) que la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión disminuida (ICFER) con mediana de prevalencia en 3.3%, (2.4-5.8%). La ICFER es más común en hombres, mientras que la ICFEP es más común en mujeres.

En México solo un estudio multicéntrico en 2004 en pacientes con IC, reporto que la ICFER represento 67.4%, y la ICFEP del 31.8%, y la mediana de edad fue de 62 años, con una prevalencia en hombres del 58% con IC en general.

La disfunción diastólica del ventrículo izquierdo se caracteriza por alteraciones en el llenado diastólico del VI y es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares e insuficiencia cardíaca. El diagnóstico de disfunción diastólica se asocia con un riesgo 3,53 veces mayor de eventos cardiovasculares o muerte.

En las primeras fases de la disfunción diastólica (DD), una rigidez elevada del ventrículo izquierdo (VI) se asocia con anomalías en el llenado mitral en diástole con tolerancia normal al ejercicio y sin desarrollo de síntomas, esta fase puede estar latente durante largos períodos hasta que el desarrollo

de sintomatología de insuficiencia cardíaca. Cuando esta enfermedad progresa, la presión pulmonar aumenta de forma desproporcionada al ejercicio, disminuyendo la tolerancia al esfuerzo, posteriormente si las presiones pulmonares aumentan mucho más, aparecen la clínica de IC. En muchos casos de pacientes con IC diastólica, la fibrilación auricular está presente, lo que nos lleva a pensar en una asociación y que comparten una fisiopatología. En presencia de fibrilación auricular, la disfunción diastólica puede deteriorarse aún más y llevar rápidamente a IC diastólica.

Los factores de riesgo más importantes para DD es la edad, hipertensión, diabetes mellitus y la hipertrofia VI, y la obesidad. La hipertensión es el factor de riesgo más importante para DD, a través de varios mecanismos como sobrecarga hemodinámica, isquemia miocárdica, la disminución de la presión arterial con medicamentos antihipertensivos puede mejorarla, Según un estudio publicado en la revista blood pressure se documentó DD grado 1 en 24,4% y grado 2 en el 19,3% de pacientes hipertensos. La DD en pacientes diabéticos está presente en el 34% al 48 % según algunos estudios y se asocia con aumento de la masa del VI, grosor de la pared y rigidez arterial. En base a eso se concluye que hay un periodo latente en que la disfunción diastólica progresa en severidad hasta aparecer sintomatología de IC.

Según otro estudio de revisión del circulation Journal, la DD leve se encontró en un 21% de la población, y DD moderada a grave en un 7%, y en base a la severidad se asocia con mayor riesgo de IC sintomática y mortalidad. La disfunción diastólica de cualquier gravedad se asocia con un aumento de la mortalidad, incluso en pacientes asintomáticos. Un estudio poblacional encontró que después de cuatro años, el 3.3% de los pacientes con disfunción diastólica en la ecocardiografía inicial desarrollaron insuficiencia cardíaca sintomática, el 23% había empeorado la disfunción diastólica y el 9% había mejorado la disfunción diastólica. Durante los siguientes seis años de seguimiento, el 3% de los pacientes con disfunción diastólica normalizada, el 8% con disfunción diastólica leve y el 12% de aquellos con disfunción diastólica de moderada a grave desarrollaron insuficiencia cardíaca clínica. La edad avanzada, la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria aumentaron el riesgo de insuficiencia cardíaca. El pronóstico después de la primera hospitalización por ICFEP es malo, con tasas de mortalidad a un año de hasta el 25% entre los pacientes mayores y tasas de mortalidad a los cinco años del 24% entre los pacientes mayores de 60 años y del 54% entre los mayores de 80 años. Los pacientes con ICFEP evolucionan peor que los controles emparejados por edad y sexo y han informado tasas de mortalidad similares o mejores que los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Los factores asociados a peor pronóstico incluyen niveles más altos de NT pro-BNP, edad avanzada, diabetes, historia de infarto de miocardio o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tasa de filtración glomerular y función diastólica reducidas y remodelado del ventrículo derecho. Para el manejo, La ESC solo recomienda diuréticos para el tratamiento de la sobrecarga de líquidos, pero en el contexto de ICFEP, Sin embargo, no hay recomendaciones con respecto a otros medicamentos. Sin embargo, se hace énfasis en la importancia de identificar y tratar las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, La ACC / AHA y la ESC recomiendan ejercicio de resistencia en ICFEP para mejorar la capacidad de ejercicio, el funcionamiento físico y la función diastólica. La fibrilación auricular es común por lo que el tratamiento en estos pacientes incluye la identificación y el tratamiento de las causas subyacentes, anticoagulación guiada por una estratificación de riesgo apropiada y estrategias de control de la frecuencia con betabloqueantes, bloqueadores de los canales de calcio y digoxina,

La revascularización completa se asocia con una MEJORÍA respecto en mortalidad en pacientes con ICFEP y enfermedad arterial coronaria con criterios de revascularización.

Sin embargo, a pesar de esta evidencia, En América exceptuando países desarrollados, aún se desconoce la prevalencia de la disfunción diastólica ni de ICFEP, por lo que no podrían extrapolarse los datos a nuestra población, en México no hay estudios publicados que describan nuestra prevalencia de DDVI ni los factores de riesgo implicados en el desarrollo de disfunción diastólica. Por lo que se desconoce las alteraciones y severidad de la función diastólica.

## Justificación.

En México La ENADID 2018 reporta que el número de personas de 60 años o más que reside en México es de 15.4 millones, cifra que representa 12.3% de la población total. De éstas, 60% son mujeres (1 048 426) y 40% son hombres (697 699). El 43.1% tiene entre 60 y 69 años, mientras que más de la tercera parte (36.4%) entre 70 y 79 años, 17.4% y 3.1% en 80-89 y más de 90 años respectivamente. según la última encuesta ENSANAUT 2018, reporto que el 87.6% de la población femenina mayor de 60 años y el 86.5% de hombres de la misma edad cuenta con algún seguro médico, son las mujeres quienes tienen la tasa más alta de uso de servicios de salud, tanto ambulatorios como hospitalarios.

La diabetes en personas de más de 20 años, con una prevalencia de 10.3% , se calcula 8.6 millones de personas, de los cuales 11.4% son mujeres y 9.1% hombres, donde CDMX cuenta con la mayor prevalencia por estado del 12.7%, respecto a la hipertensión en México 18.4% son hipertensos aproximadamente 15.2 millones de personas, 20.9% mujeres y 15.3% hombres, A nivel nacional, en 2018, el porcentaje de adultos de 20 años y más con sobrepeso y obesidad es de 75.2% (39.1% sobrepeso y 36.1% obesidad), porcentaje que en 2012 fue de 71.3 por ciento.

En 2012 el porcentaje de consumo de tabaco entre la población de 20 años y más fue de 19.9%, y en el 2018 se reduce al 11.4 por ciento, hipercolesterolemia en mujeres 17.7% hombres y 21% mujeres. Al ser la población mexicana una población con una prevalencia alta de pacientes con edad avanzada, factores de riesgo cardiovascular, y en aumento, se espera que haya una alta prevalencia de disfunción diastólica, que progresara a IC sintomática con aumento de la mortalidad por dicha causa.

En base a lo descrito, al realizar este estudio nos dará más información de la población con la que tratamos en la consulta externa, estimaremos la prevalencia, y que factores de riesgo están implicados, y al generar este conocimiento tendremos un panorama más amplio de la enfermedad, porque es importante recordar que la DDVI asintomática es un periodo crucial para intervenir y prevenir el desarrollo de insuficiencia cardiaca sintomática. Ya que hay evidencia sobre un beneficio en mortalidad en quienes mejoraron parámetros de DDVI en comparación en el que no hubo mejoría, por lo que, al conocer nuestra población, se podrán tomar e iniciar medidas en base a ello.

## Pregunta de investigación

¿Cuál es la prevalencia de disfunción diastólica por ecocardiograma en pacientes de la consulta externa de cardiología de hospital central sur?

## Objetivo general

Conocer la prevalencia de disfunción diastólica en pacientes de cardiología de la consulta externa en el periodo comprendido de enero 2019 a enero de 2020, en el Hospital Central Sur de Alta especialidad de PEMEX.

### Objetivos específicos

Estimar la prevalencia de disfunción diastólica aplicando dos criterios ecocardiográficos diferentes.

Estimar la prevalencia de cada grado de disfunción diastólica aplicando dos criterios diferentes.

Describir las características de demográficas de los pacientes con disfunción diastólica.

Describir la prevalencia de comorbilidades en los pacientes con disfunción diastólica

Describir las principales características ecocardiográficas en pacientes con disfunción diastólica.

## Hipótesis.

Hay mayor prevalencia de disfunción diastólica que pacientes sin disfunción diastólica en la consulta externa de cardiología.

### Hipótesis nula.

Hay menor prevalencia de disfunción diastólica que pacientes sin disfunción diastólica en la consulta externa de cardiología.

## Tipo de estudio diseño

Observacional descriptivo, retrospectivo y transversal.

## Análisis estadístico

Los datos cuantitativos continuos se expresaron como mediana + rango intercuartílico (RI) y porcentajes, las variables continuas se compararon mediante la prueba de chi cuadrada de Pearson, las variables categóricas se compararon mediante la prueba exacta de Fisher. Los resultados se consideraron significativos cuando  $P < 0,05$ . Se utilizó IBM SPSS Statistics para todos los análisis estadísticos.

## Material y método

Universo de estudio: Hospital central sur de alta especialidad

Población de estudio: Pacientes de consulta externa del servicio de cardiología

Tamaño de la muestra:

$N$  = tamaño de la población •  $e$  = margen de error (porcentaje expresado con decimales) •  $z$  = puntuación  $z$

$$\text{Tamaño de la muestra} = \frac{\frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2}}{1 + \left( \frac{z^2 \times p(1-p)}{e^2 N} \right)}$$

Nivel de confianza definido: 95% = 1.96

Precisión deseada: 3%.

Valor aproximado de referencia: 27% prevalencia de disfunción diastólica.

Población de estudio en cardiología: 1372

Se define tamaño muestral:  $N = 522$

## Criterios de selección

Criterios de selección:

Pacientes con edad mayor de 18 años.

Pacientes con ecocardiograma

Pacientes subsecuentes en el servicio de cardiología

## Criterios de exclusión.

Pacientes hospitalizados en cardiología por insuficiencia cardiaca descompensada

Pacientes hospitalizados en cardiología en el contexto de síndrome coronario agudo isquémico.

Pacientes con arritmias no controladas

Pacientes con dispositivos de estimulación cardiaca

Ausencia de ecocardiograma completo o problemas técnicos en las mediciones.

Pacientes que por interconsulta de otro servicio se realizó un ecocardiograma y posteriormente no amerita seguimiento por cardiología.

## Criterios de eliminación:

Pacientes que no es accesible su información por falla del sistema electrónico médico.

Pacientes con ausencia de información por depuración del historial médico.

Pacientes que perdieron derechohabencia y su historial médico ya no está disponible.

## Definición operativa de las variables

Variable	Tipo de Variable y escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Indicadores	Valor
Disfunción diastólica (BSE)	Nominal	Deterioro de la succión diastólica temprana por alteración de la relajación con o sin fuerza de restauración reducida, aumento de la rigidez del VI que condicionan aumento de las presiones de llenado cardíaco. (ASE)	Si cumplen cualquiera de las siguientes combinaciones: Si: -Relación E/a <1 + DTA >230 mseg - E/A 1-2 + DT 130-230 mseg + E septal reducida igual o menor a 7 cm/s	Si no	0 1

			<p>- E/A &gt;2 + DT &lt;130 mseg. No: - E/A menor a 1 + DTA &lt;230 mseg - E/a igual o menor 1 aislada en hombres de 60 años - E/a mayor de 2 aislada en jóvenes menores de 45 años. - E/A 1-2 + DTA 130 a 230 mseg + E septal mayor o igual a 7 + vol AI indexado normal &lt;34 ml + E/e menor a 8.</p>		
Disfunción diastólica (ASE)	Nominal	Deterioro de la succión diastólica temprana por alteración de la relajación con o sin fuerza de restauración reducida, aumento de la rigidez del VI que condicionan aumento de las presiones de llenado cardíaco. (ASE)	<p>Si cumplen cualquiera de las siguientes combinaciones:  Si: -E/A menor o igual a 0.8 + Vel de onda E menor o igual a 50 cm/s -E/A menor o igual a 0.8 y onda E &gt; 50 cm/s con 1 o mas: E/e septal &gt;14, E septal &lt;7 cm/s, Vel IT&gt;2.8 m/s, vol. AI indexado &gt; 34ml. -E/A &gt;0.8 y &lt;2 con 1 o más: E/e septal &gt;14, E septal &lt;7 cm/s, Vel IT&gt;2.8 m/s, vol. AI indexado &gt; 34ml -E/A igual o mayor a 2 No: -E/A &gt; 0.8 y &lt;2 aislada. -E/A &lt;0.8 + vel onda E&gt;50 cm/s aisladas. - E/e septal &gt;14 aislada. - E septal &lt;7 cm/s aislada. - Vel IT &gt;2.8 m/s aislada. - Vol. AI indexado &gt; 34ml aislado.</p>	Si no	0 1
Grado de Disfunción diastólica (ASE)	Ordinal	Grado de deterioro de la función diastólica del VI (ASE)	<p>Grado I: - E/A menor o igual a 0.8 + vel de onda E menor o igual a 50cm/s. Grado II: cualquiera del grupo de combinaciones - E/A menor o igual a 0.8 + onda E mayor de 50cm/s más 2 criterios adicionales: vol indexado AI &gt; o igual a 34 ml, relación E/e'septal &gt; 14 cm/s, Velocidad IT &gt; 2.8 m/s.  - E/A &gt;0.8 y &lt;2 más 2 criterios adicionales: vol indexado AI &gt; o igual a 34 ml, relación E/e'septal &gt; 14 cm/s, Velocidad IT &gt; 2.8 m/s.  Grado III: -E/A igual o mayor a 2  Grado Indeterminado: cualquiera de los grupos siguientes: - E/A menor o igual a 0.8 + onda E mayor de 50cm/s con solo 1 criterios adicional: vol indexado AI &gt; o igual a 34 ml, relación E/e'septal &gt; 14 cm/s, Velocidad IT &gt; 2.8 m/s. - E/A &gt;0.8 y &lt;2 con solo 1 criterio adicional: vol indexado AI &gt; o igual a 34 ml, relación E/e'septal &gt; 14 cm/s, Velocidad IT &gt; 2.8 m/s.</p>	Grado 1 Grado 2 Grado 3 Indeterminada	0 1 2 3
Grado de Disfunción diastólica (BSE)	Ordinal	Grado de deterioro de la función diastólica del VI (ASE)	<p>Grado I: E/A &lt;1 + &gt;DTA 230 mseg Grado II:</p>	Grado 1 Grado 2 Grado 3 indeterminada	0 1 2 3

			E/A 1 a 2 + DTA 130 a 230 mseg con 1 o más: E prima septal <7, E/e igual o mayor de 13, Vol. Al indexado igual o mayor 34 ml. Grado III: E/A >2 más DT <130 mseg con 1 o más: E prima septal <7, E/e igual o mayor de 13, Vol. Al indexado igual o mayor de 34 ml. Grado Indeterminado: - E/A 1 a 2 más DT 130 a 230 mseg + E/e entre 9-12 y ausencia de otros criterios - E/A >2 más DT <130 mseg + E/E entre 9-12 y ausencia de otros criterios.		
Edad	Intervalo	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales (RAE)	Tiempo en años desde el nacimiento y fecha de captura de los datos	Años cumplidos al momento de captura de datos referido.	0-100
Sexo	Nominal	Características fisiológicas y sexuales con las que nacen mujeres y hombres (UNICEF)	Referencia entre hombre o mujer en base a lo capturado en expediente clínico en el momento de captura de datos.	Femenino masculino	0 1
IMC	Intervalo	Peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros (OMS)	Cálculo de peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros al momento de la captura de datos del expediente clínico.	IMC presente al momento de captura de datos referido	0-100
Diabetes tipo 2	Nominal	Enfermedad crónica que sobreviene cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando no utiliza de manera eficaz la insulina que produce. (OMS)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por medicina general, interna, endocrinología o afines en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Hipertensión arterial	Nominal	Elevación de la presión arterial por encima de los límites considerados como "normales". (OMS)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por medicina general, interna, endocrinología o afines en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Enfermedad reumática	Nominal	Un conjunto de enfermedades que tienen en común la presencia de manifestaciones clínicas en el aparato locomotor, donde subyace una alteración de la respuesta inmune/inflamatoria (MSSSE)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por medicina interna o reumatología en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Enfermedades pulmonares	Nominal	Enfermedades crónicas de las vías respiratorias y otras estructuras del pulmón (OMS)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por neumología, medicina interna, medicina del trabajo, o afines en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Enfermedad renal	Nominal	Presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud (KDIGO)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por nefrología, medicina interna o afines, en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Enfermedad coronaria	Nominal	Proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas, ya sea obstructiva o no obstructiva. (ESC 2019)	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por Cardiología o medicina interna en el expediente clínico al momento de captura de datos.	Si No	0 1
Arritmia	Nominal	Irregularidad y desigualdad en las contracciones del corazón. (RAE).	Búsqueda del diagnóstico previo hecho por cardiología, medicina interna, o afines en el expediente clínico al momento de captura de datos, incluyendo fibrilación auricular, flutter auricular.	Si No	0 1
Valvulopatía	Nominal	Estenosis o insuficiencia (incompetencia) valvular cardíaca, que producen cambios hemodinámicos. (manual MSD)	Diagnosticada según último ecocardiograma al momento de captura de datos.	Si No	0 1

Tipo de valvulopatía	Ordinal	Estenosis o insuficiencia (incompetencia) valvular cardiaca, que producen cambios hemodinámicos. (manual MSD)	Enfermedad valvular por lo menos moderada, diagnosticada según último ecocardiograma al momento de captura de datos, en caso de doble lesión o múltiples valvulopatías se tomara la predominante y más severa.	IM EM EAO IAO IT IP	0 1 2 3 4 5
Fracción de expulsión ventricular izquierda	Intervalo	Es el porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido. (Texas Heart institute)	Último Fracción de eyección ventricular izquierdo por ecocardiograma al momento de captura de los datos	Porcentaje de fracción de eyección al momento de capturar datos	0-100%
Onda E	Intervalo	Máxima velocidad modal en la diástole temprana, en el pico principal de la forma de onda espectral (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-100
Onda A	Intervalo	Máxima velocidad modal en la diástole tardía, en el pico principal de la forma de onda espectral (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-100
relación onda E/a	Intervalo	Velocidad de onda E dividida por la velocidad de la onda A. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-10
Onda e prima	Intervalo	Máxima velocidad modal en la diástole temprana, en el pico principal de la forma de onda espectral en modalidad doppler tisular (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-100
Relación onda E/e'	Intervalo	Velocidad onda E dividida por la velocidad e prima del anillo mitral. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-20
Volumen auricular izquierdo indexado	Intervalo	Reflejo del aumento de Presiones y cronicidad del llenado del VI elevado. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-100
Tiempo de desaceleración de flujo de llenado mitral	Intervalo	Intervalo de tiempo desde el pico de la onda E a lo largo de la pendiente del llenado del VI extrapolado a la línea de base de velocidad cero. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-1000
Masa ventricular izquierda indexada	Intervalo	Medición lineal ecocardiográfica del diámetro diastólico del VI y el espesor de la pared basado en fórmulas geométricas para calcular el volumen del VI, convierte el volumen en masa mediante formula del cubo. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos, el cual usa método lineal por formula del cubo.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-1000
Velocidad del jet de regurgitación tricuspídea	Intervalo	Máxima velocidad de regurgitación tricuspídea por doppler de onda continua. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-10
PSAP	Intervalo	Presión sistólica de arteria pulmonar estimada con la velocidad de RT al añadir la presión de la AD. (sociedad americana de ecocardiografía ASE)	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de dato, el cual está basado en formula de Bernoulli.	Valor descrito por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos.	0-1000
TAPSE	Intervalo	Plano de excursión sistólica del anillo tricuspídeo, representa una medida de Función longitudinal del VD. (sociedad americana de ecocardiografía ASE).	Valor cuantificado por último ecocardiograma, según expediente clínico al momento de captura de datos, basado en modo M .	Valor de medición ecocardiográfica en mm/s	0-100

## Descripción de procedimientos

Se realizará una base de datos en formato Excel de las variables principales y las variables generales de la población en el eje de las ordenadas y de los pacientes en el eje de las abscisas, se añadirá una escala de alfanumérica de 0 = si, 1 = no para las variables nominales, y para las variables ordinales igualmente se añadirá un valor alfa numérico representativo para las diferentes categorías ejemplo 0= grado I, 1= grado II, 2= grado III, 3= indeterminado, para las variables en intervalos se tomara el valor en números enteros, para las variables en intervalos que se expresen en decimales se utilizaran solo dos cifras después del punto, para la recolección de los datos, se accederá al sistema de expediente electrónico de PEMEX, en el apartado de consulta externa de la especialidad de ecocardiograma desde la fecha contemplada, para extraer la información y valores de las variables de cada paciente y reportarla en la base de datos de Excel según las categorías y información solicitada, hasta completar el número de pacientes muestra y siguiendo los criterios de inclusión y/o exclusión y eliminación.

## Recursos

Recursos Humanos.

Investigador: Armando Agustín Ruiz Benítez

Actividad asignada: Asesoramiento en la elaboración de la discusión, resultados y conclusiones.

Investigador: Eduardo Lara Vázquez

Actividad asignada: Realización de estudios ecocardiográficos, reporte de resultados ecocardiográficos

Investigador: Mario Sebastián Domínguez

Actividad asignada: Asesoramiento en la elaboración de planteamiento del problema, justificación, objetivos, categorización de variables, análisis estadístico y procesamiento de resultados.

Investigador: Diego Ross Alvarez

Actividad asignada: Elaboración de todos los componentes de la investigación

Recursos materiales.

Computadora portátil: equipo de cómputo portátil para la organización de datos y estructuración de la tesis.

Recursos y programa de Office: programas de cómputo para la elaboración de base de datos, manuscritos, organización.

Programa de análisis estadístico: programa especializado para análisis estadístico de los datos recabados.

Sistema de consulta de PEMEX y computadora institucional: equipo de cómputo de la institución y sistema con el que cuenta para ingresar al expediente médico electrónico.

Equipo para ecocardiografía Vivid 7 GE Medical Systems con transductor sectorial ComfortScan 5S (2.2 – 5 MHz).

Papelería.

## Consideraciones éticas

De acuerdo a la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

De la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación:

A efecto de solicitar la autorización de la investigación para la salud en seres humanos, de conformidad con el objetivo y campo de aplicación de esta norma, se cumple con todos los puntos de esta según el artículo 6 de la presentación y autorización de los proyectos o protocolos de investigación; por lo que anexo el formato de solicitud de autorización, y documentación donde cumpla completamente con los requisitos mínimos en base al artículo mencionado.

De conformidad con el artículo 17 del Reglamento.

Se considera nuestra investigación sin riesgo: ya que empleo técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y no realizó ninguna intervención o modificación de los individuos que participan en el estudio, para realizarla me baso en una revisión de expedientes clínicos. Por lo que, por tratarse de investigaciones sin riesgo, se podrá dispensar de la obtención del consentimiento informado. Los datos personales de los sujetos participantes en la investigación solo serán accesibles a los investigadores principales, se resguardará una base de datos que contiene la información de los sujetos en la investigación y se resguardara en computadora personal del investigador principal y se hará tendrá una copia para respaldo, el cual se encontrara en programa de guardado en línea, sin acceso de la contraseña a otras personas.

## Resultados

Se analizó una muestra de 522 pacientes en total, los cuales estuvo conformada en un 54.8% por Hombres. (ver tabla 1).

La mediana de edad de la población fue de 66 años con rango intercuartílico de 15.5 años, la mediana de peso fue de 72 kilogramos, la mediana de estatura fue de 1.62 M2, el promedio de área

superficie corporal (ASC) fue de 1.76 M<sup>2</sup>, la media de Índice de masa corporal (IMC) fue de 27.1. (Ver tabla 2).

Las comorbilidades con mayor prevalencia en la población de cardiología fue la hipertensión arterial sistémica con una prevalencia de 71.3% (372 pacientes), seguido de diabetes tipo 2 en un 37.7% (197 pacientes) y la enfermedad arterial coronaria con un 24.9% (130 pacientes). (ver tabla 3).

Las características ecocardiográficas analizadas fueron la fracción de expulsión ventricular izquierda (FEVI), onda E de llenado mitral temprana (onda e), onda A de llenado mitral tardío (onda A), Relación onda E/A, onda E doppler tisular (onda E), relación onda e/E, tiempo de desaceleración del flujo de llenado mitral (TDA), volumen auricular izquierdo indexado a ASC (VOLAI), masa ventricular izquierda estimada indexada a ASC (masa vi), velocidad de flujo de regurgitación tricuspídea (vel. IT), presión sistólica de arteria pulmonar estimada (PSAP), movimiento anterior sistólico del anillo tricuspídeo (TAPSE). Para el diagnóstico de disfunción diastólica (DD) se usó el algoritmo propuesto por la sociedad de ecocardiografía americana (ASE) y el propuesto por la sociedad de ecocardiograma británica (BSE). Se encontró que la prevalencia de disfunción diastólica en la consulta de cardiología del hospital central sur de Pemex al aplicar el método ASE fue del 33.5% (175 personas), usando el método BSE la prevalencia fue de 68.4% (357 personas). Respecto al grado de disfunción diastólica en la población afectada, se dividió en grado I, II, III. Al usar método ASE, de los 175 pacientes con DD, 46.9% cumplía criterios para grado I, 44,6% tenía grado II y un 7.4% tenía grado III; también 2 pacientes con DD, 1.1% de los enfermos, no pudieron categorizarse en algún grado. (Ver tabla 4)

Al aplicar el método BSE, 357 personas (68.4%) cumplieron criterios de DD, de estos pacientes, el 71.7% tenían grado I, 24.6% grado II y el 3.6% tenían grado III, todos los pacientes se pudieron categorizar en algún grado de DD por este método. (ver tabla 5).

Al comparar las características demográficas de la población con DD con método ASE y ausencia de la misma, se encontró que 34.3% de los pacientes con DD eran hombres y 32.6% mujeres con P 0.6, la mediana de edad era de 68 años con rango intercuartílico de 16 años, con P de 0.01, la mediana de peso fue de 72 kilogramos, tenían una talla de 1.60 m<sup>2</sup>, el ASC era de 1.75 m<sup>2</sup>, el IMC era de 27. (ver tabla 6)

Al emplear el método BSE para diagnóstico DD y comparar sus características demográficas se encontró que 68.2% de los pacientes con DD eran hombres y 68.6% mujeres con P 0.9, la mediana de edad era de 68 años con rango intercuartílico de 16 años, con P < 0.01, la mediana de peso fue de 72 kilogramos, la mediana de talla fue de 1.62 m<sup>2</sup>, el ASC era de 1.76 m<sup>2</sup>, el IMC era de 27.2. (ver tabla 7)

Las características ecocardiográficas asociadas a DD usando el método ASE fue una mediana de FEVI de 55% con rango intercuartílico de 16%, con P<0.01, onda E de 68 cm/s con p<0.01, onda A de 84cm/s con p<0.01, onda E prima de 5 cm con P<0.01, relación E/E de 15 con p<0.01, vol.AI de 43 ml/m<sup>2</sup> con p<0.01, masa VI 118 gr con p<0.01, vel it. 2.6 m/s p<0.01, presión sistólica de arteria pulmonar de 32 mmhg p<0.01, TAPSE de 20 cm. (Ver tabla 8)

Al describir las características ecocardiográficas asociadas a DD por método BSE, fueron una mediana de FEVI de 60% con rango intercuartílico de 10 con p<0.01, onda A 81 cm p<0.01, e/A 0.8 p<0.01, onda E 5cm p<0.01, e/E 12 p<0.01, VOL AI 36 ml p<0.01, masa VI 100 gr. p<0.01,

Las características ecocardiográficas estadísticamente significativas asociadas a DD fue la FEVI de 60%, la onda A de 81cm, la relación e/a de 0.8, la onda E prima de 5cm, la relación E/e prima de 12, el volumen auricular izquierdo indexado 36 ml, la masa ventricular izquierda indexada 100 gr,  $p < 0.01$  (ver tabla 9).

Las comorbilidades más prevalentes en DD por método ASE fueron la enfermedad valvular con un 70% de los pacientes con DD (N.80)  $p < 0.01$ , de los cuales se subdividió por tipo de valvulopatía donde la insuficiencia mitral represento el 51% (N 41) y en dicho subgrupo 80.5% tenía DD, la enfermedad renal crónica (ERC) estuvo presente en el 54.5% de los enfermos de DD (N 30)  $p < 0.01$ , seguida de la enfermedad arterial coronaria con 51% de sus enfermos con DD, (N 67)  $p < 0.01$  (ver tabla 10).

La prevalencia de comorbilidades en DD diagnosticada por método BSE, la enfermedad más frecuente fue la enfermedad arterial coronaria con una prevalencia 81,5% de los enfermos con DD  $p < 0.01$ ; en segundo lugar la enfermedad pulmonar 81.4%  $p < 0.02$ ; en 3er lugar la enfermedad valvular con 81.3%  $p < 0.01$ , al dividirla por subgrupos la estenosis valvular aortica represento el 85% y la insuficiencia mitral el 73%; posteriormente en 4to lugar y 5to lugar la diabetes tipo 2 y la hipertensión arterial sistémica con 77.7% y 73.4% respectivamente, ambas con  $p < 0.01$  (ver tabla 11).

Tabla 1.

Prevalencia por sexo en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Genero	N.	%
Mujer	236	45.2
Hombre	286	54.8
Total	522	100.0

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes

Tabla 2

Características demográficas de los pacientes en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Variable demográfica	Medida
Edad <sub>m(RIQ)</sub>	66(15.5)
Peso <sub>m(RIQ)</sub>	72(17.0)
Talla <sub>m(RIQ)</sub>	1.62 (0.13)
ASC <sub>x(DE)</sub>	1.76(0.18)
IMC <sub>m(RIQ)</sub>	27.1(5.8)

Simbología: m mediana, X media, RIQ rango intercuartílico, DE desviación estándar.

Abreviaturas: ASC área de superficie corporal, IMC índice de masa corporal.

Tabla 3

Prevalencia de comorbilidades en la consulta de cardiología de hospital central sur.

	N (%)
Hipertensión arterial sistémica	372 (71.3)
Diabetes tipo 2	197 (37.7)
Enfermedad arterial coronaria	130 (24.9)
Enfermedad valvular	80 (15.3)
-Insuficiencia mitral	41 (7.9)
-Estenosis valvular aortica	20 (3.8)
-Insuficiencia valvular aortica	8 (1.5)
-Insuficiencia tricúspidea	6 (1.1)
-Estenosis mitral	4 (0.8)
-Insuficiencia valvular pulmonar	1 (0.2)
Enfermedad pulmonar	59(11.3)
Enfermedad renal crónica	55 (10.5)
Arritmias	48 (9.2)
Enfermedades reumáticas	25 (4.8)

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes

Tabla 4, prevalencia de disfunción diastólica por método ASE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Grado DD ASE	N (%)
Indeterminado	2 (1.1)
Grado 1	82(46.9)
Grado 2	78(44.6)
Grado 3	13(7.4)
Total	175 (33.5)

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes

abreviaturas: DD disfunción diastólica. ASE: American Society Echocardiography.

Tabla 5, prevalencia de disfunción diastólica por método BSE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Grado DD BSE	N (%)
Grado 1	256 (71.7)
Grado 2	88 (24.6)
Grado 3	13 (3.6)
Total	357(68.4)

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes

abreviaturas: DD disfunción diastólica. BSE: British Society Echocardiography.

Tabla 6, comparación de las características demográficas asociadas a disfunción diastólica por método ASE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Características demográficas	Medida	Método ASE		P
		DD	Sin DD	
Hombres N(%)	286 (54.8)	98(34.3)	188(65.7)	0.69
Mujeres N(%)	236(45.2)	77(32.6)	159(67.4)	
Edad m(RIQ)	66(15.5)	68(16)	65(16)	0.01
Peso m(RIQ)	72(17.0)	72 (22.)	71.4 (15.9)	0.27
Talla m(RIQ)	1.62(0.13)	1.60 (0.16)	1.62 (0.12)	0.48
ASC <sub>x</sub> (DE)	1.76(0.18)	1.75(0.20)	1.77 (0.17)	0.16
IMC m(RIQ)	27.1(5.8)	27.01(6.3)	27.11(5.5)	0.48

Simbología: N. total de pacientes, % porcentaje, m mediana, X media, RIQ rango intercuartílico, DE desviación estándar, p valor p

Abreviaturas: ASC área de superficie corporal, IMC índice de masa corporal, DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, ASE: American Society Echocardiography.

Tabla 7, comparación de las características demográficas asociadas a disfunción diastólica por método BSE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Características demográficas	medida	Método BSE		P
		DD	Sin DD	
Hombres N(%)	286(54.8)	195(68.2)	91(31.8)	0.91
Mujeres N(%)	236(45.2)	162(68.6)	74(31.4)	
Edad m(RIQ)	66 (15.5)	68 (16)	59.5(18.5)	0.00
Peso m(RIQ)	72 (17.0)	72(17.0)	71.25(17.30)	0.94
Talla m(RIQ)	1.62 (0.13)	1.61(0.13)	1.64(0.14)	0.27
ASC <sub>x</sub> (DE)	1.76(0.18)	1.76(0.18)	1.77(0.18)	0.45
IMC m(RIQ)	27.10(5.8)	27.23(5.70)	26.86(5.60)	0.32

Simbología: N. total de pacientes, % porcentaje, m mediana, X media, RIQ rango intercuartílico, DE desviación estándar, p valor p

Abreviaturas: ASC área de superficie corporal, IMC índice de masa corporal, DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, BSE: British Society Echocardiography.

Tabla 8, comparación de las características ecocardiográficas asociadas a disfunción diastólica por método ASE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Características ecocardiográficas	medida	Método ASE		P
		DD	Sin DD	
FEVI m(RIQ)	60 (10.0)	55(16)	61.6(6.8)	0.00
ONDA e m(RIQ)	66.0 (26)	68(36.50)	65(22)	0.00
ONDA A m(RIQ)	79.0 (29.5)	84(34.50)	77(19.55)	0.00
E/A m(RIQ)	0.80 (0.32)	0.80(0.40)	0.80(0.35)	0.82
E m(RIQ)	6.0 (2.6)	5(2.0)	6.8(3.0)	0.00
e/E m(RIQ)	11.0 (5.4)	15(8.4)	9.7(2.0)	0.00
VOL AI m(RIQ)	33.0 (15)	43(17.50)	29(9.0)	0.00
TDA m(RIQ)	201 (78)	202(83)	198(73)	0.92
MASA VI m(RIQ)	94 (38)	118(43.50)	87(26.0)	0.00
VEL IT m(RIQ)	2.2 (0.60)	2.6 (0.80)	2.15 (0.50)	0.00
PSAP m(RIQ)	24 (11)	32.04(16.64)	24.36(8.51)	0.00
TAPSE m(RIQ)	20 (5.0)	20(4.0)	20.50(4.0)	0.00

Simbología: m mediana, X media, RIQ rango intercuartílico, DE desviación estándar, p valor p

Abreviaturas: FEVI fracción de expulsión ventricular izquierda, onda e onda temprana de llenado mitral, onda A onda tardía de llenado mitral, e/A relación de onda E y onda A, E onda septal tisular, e/E relación onda E y onda E tisular septal, TDA tiempo de desaceleración de flujo mitral, Vol AI volumen auricular izquierdo indexado, masa VI masa ventricular izquierda indexada, Vel IT velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide, PSAP presión sistólica de arteria pulmonar, TAPSE; excursión sistólica del anillo tricúspideo, DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, ASE: American Society Echocardiography.

Tabla 9, comparación de las características ecocardiográficas asociadas a disfunción diastólica por método BSE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Características ecocardiográficas	medida	Método BSE		P
		DD	Sin DD	
FEVI <sub>m(RIQ)</sub>	60 (10.0)	60(10)	61(5.30)	0.00
ONDA e <sub>m(RIQ)</sub>	66.0 (26)	64(25)	70(21.85)	0.26
ONDA A <sub>m(RIQ)</sub>	79.0 (29.5)	81(30)	69.5(29.5)	0.00
E/A <sub>m(RIQ)</sub>	0.80 (0.32)	0.80(0.32)	0.90(0.44)	0.00
E <sub>m(RIQ)</sub>	6.0 (2.6)	5.0(1.60)	8.0(2.50)	0.00
e/E <sub>m(RIQ)</sub>	11.0 (5.4)	12.0(5.40)	5.0(1.60)	0.00
VOL AI <sub>m(RIQ)</sub>	33.0 (15)	36.0(16.0)	26.50(8.0)	0.00
TDA <sub>m(RIQ)</sub>	201 (78)	205(82)	189.50(72)	0.95
MASA VI <sub>m(RIQ)</sub>	94 (38)	100(41.0)	77.50(22.25)	0.00
VEL IT <sub>m(RIQ)</sub>	2.2 (0.60)	2.3(0.70)	2.15(0.43)	0.11
PSAP <sub>m(RIQ)</sub>	24 (11)	26.0(12.16)	24.36(7.53)	0.12
TAPSE <sub>m(RIQ)</sub>	20 (5.0)	20(5.0)	20.5(3.3)	0.18

Simbología: m mediana, X media, RIQ rango intercuartílico, DE desviación estándar, p valor p

Abreviaturas: FEVI fracción de expulsión ventricular izquierda, onda e onda temprana de llenado mitral, onda A onda tardía de llenado mitral, e/A relación de onda E y onda A, E onda septal tisular, e/E relación onda E y onda E tisular septal, TDA tiempo de desaceleración de flujo mitral, Vol AI volumen auricular izquierdo indexado, masa VI masa ventricular izquierda indexada, Vel IT velocidad del chorro de insuficiencia tricúspide, PSAP presión sistólica de arteria pulmonar, TAPSE; excursión sistólica del anillo tricúspideo, DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, BSE: British Society Echocardiography.

Tabla 10, tabla comparativa de las comorbilidades más prevalentes en disfunción diastólica por método ASE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Comorbilidades	N(%)	Método ASE		P
		DD	Sin DD	
Diabetes tipo 2	197 (37.7)	85 (43.1)	112 (56.9)	0.00
Hipertensión arterial sistémica	372(71.3)	133(35.8)	239(64.2)	0.09
Enfermedades reumáticas	25(4.8)	6(24)	19(76)	0.30
Enfermedad pulmonar	59(11.3)	23(39)	36(61)	0.34
Enfermedad renal crónica	55(10.5)	30(54.5)	25(45.5)	0.00
Enfermedad arterial coronaria	130(24.9)	67(51.5)	63(48.5)	0.00
Arritmias	48(9.2)	16(33.3)	32(66.7)	0.97
Enfermedad valvular	80(15.3)	56(70)	24(30)	0.00
Insuficiencia mitral	41(51.3)	33(80.5)	8(19.5)	0.06
Estenosis mitral	4(5)	4(100)	0	
Estenosis aortica	20(25)	11(55)	9(45)	
Insuficiencia aortica	8(10)	4(50)	4(50)	
Insuficiencia tricúspidea	6(7.5)	3(50)	3(50)	
Insuficiencia pulmonar	1(1.3)	1(100)	0	

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes, p valor p

Abreviatura: DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, ASE: American Society Echocardiography.

Tabla 11, tabla comparativa de las comorbilidades más prevalentes en disfunción diastólica por método BSE en la consulta de cardiología de hospital central sur de PEMEX

Comorbilidades	N(%)	Método BSE		P
		DD	Sin DD	
Diabetes tipo 2	197 (37.7)	153(77.7)	44(22.3)	0.00
Hipertensión arterial sistémica	372(71.3)	273(73.4)	99(26.6)	0.00
Enfermedades reumáticas	25(4.8)	16(64)	9(36)	0.62
Enfermedad pulmonar	59(11.3)	48(81.4)	11(18.6)	0.02
Enfermedad renal crónica	55(10.5)	43(78.2)	12(21.8)	0.09
Enfermedad arterial coronaria	130(24.9)	106(81.5)	24(18.5)	0.00
Arritmias	48(9.2)	28(58.3)	20(41.7)	0.11
Enfermedad valvular	80(15.3)	65(81.3)	15(18.8)	0.00
Insuficiencia mitral	41(51.3)	32(78)	9(22)	0.24
Estenosis mitral	4(5)	4(100)	0	
Estenosis aortica	20(25)	17(85)	3(15)	
Insuficiencia aortica	8(10)	8(100)	0	
Insuficiencia tricúspidea	6(7.5)	3(50)	3(50)	
Insuficiencia pulmonar	1(1.3)	1(100)	0	

Simbología: % porcentaje de prevalencia, N número de pacientes, p valor p

Abreviatura: DD disfunción diastólica. Sin DD: Ausencia de disfunción diastólica, BSE: British Society Echocardiography.

## Discusión

La prevalencia total de DD en la población de cardiología del hospital PEMEX sur fue aproximadamente un poco más de la tercera parte de la población, usando el método ASE, pero llegaba hasta un 68.4% con método BSE, lo que podría sugerir que este último es más sensible, sin embargo, habría que considerar que podría estar sesgado por la alta prevalencia de comorbilidades. En un metanálisis realizado por Evelien E.S et al, realizado en población de habla inglesa y alemana, sin lograr especificar el tipo de raza, informaron una mediana de prevalencia del 36% con un rango de 15-52.8%, sin embargo no se mencionó el criterio utilizado, en otro estudio, Hardik Mehta et al, en población latina, utilizaron el método ASE, reportando una prevalencia de DD de 50%, por lo que se concluye que al utilizar el método ASE nuestra prevalencia de DD es similar en la población mundial, salvo el método BSE, en el cual no se logró encontrar algún estudio que compartiera el

mismo algoritmo propuesto por la BSE, por lo que se consideró que la prevalencia por ese método es mayor a lo mencionado en la literatura mundial.

Al categorizar por grados de DD usando el algoritmo propuesto ASE, el grado I represento la mayoría de los pacientes con DD (46.9%) aunque con muy poca diferencia respecto al grado II (44.6), ambas representaban más del 90% de enfermos con DD; al compararlo con el método BSE, se conservó el mismo patrón predominante del grado I, sin embargo hubo una mayor porcentaje de prevalencia (71.7%) que represento más de dos tercios de enfermos con DD; estos resultados podrían sugerir que el método BSE podría ser más sensible para diagnosticar a los pacientes en las etapas iniciales de DD y menos sensible para grados más avanzados.

Hardik Mehta et al, informaron la prevalencia de cada grado de DD, sin categorizar el porcentaje que ocupaban respecto al total de enfermos en DD, sin embargo, reportaron en general que el grado II fue el mas prevalente con un 32%, seguido el grado I con 16%, y el grado 3 solo un 1.4%.

Regina Sorrentino et al en un estudio similar al de nosotros, pero en población italiana en 1508 pacientes, reporto una prevalencia de DD grado I de 22%, grado II de 11%, grado III de 0.9% y 8.1% el grado no pudo determinarse.

Guang Hao et al, en su estudio de prevalencia de DD en China en una muestra de 22,158 pacientes, encontró que la DD grado I estuvo presente en el 32% de los pacientes, el grado II en 1.1% y grado III 1.6%.

En comparación con estudios en diferentes regiones, la mayoría concordó que el grado I de DD era en general el más prevalente, exceptuando el estudio de Hardik Mehta et en población latina que reporto mayor prevalencia grado II, sin embargo hay que resaltar que usando el método ASE en nuestra muestra fue realmente casi a la par el grado I y grado II, por lo que se puede inferir que en población latina y mexicana, hay una proporción mayor de pacientes con DD grado II que en resto de poblaciones.

Hay que mencionar que, por la dispersión y amplia heterogeneidad de valores, se usó la mediana como medida de distribución central. En general la muestra de nuestro estudio era predominante masculina (54.8%), tenían sobrepeso y edad avanzada con mediana de 66 años, sin embargo, al comparar las características demográficas en base a la presencia de DD, se vio que la única variable que fue estadísticamente significativa fue la edad. Al usar el método BSE, los pacientes con DD tenían una mediana de edad de 68 años versus 59 años en pacientes sin DD con  $p < 0.01$ , la mediana de edad al aplicar el método ASE fue de 68 años versus 65 años con P de 0.011, ni el género, peso, talla, ASC o IMC tuvieron relación estadística significativa con la presencia de DD.

Guan hao et al en un estudio chino, encontró que las características demográficas en pacientes con DD fue que los pacientes mayores a partir de los 65 tenían hasta un 65% de DD; respecto al género no hubo diferencia significativa, Hardik Mehta et sin embargo encontró en su estudio que el sexo femenino si influyo en la prevalencia siendo que las mujeres tenían a partir de los 55 años en adelante mayor prevalencia de DD de 61% y llegaba hasta 83% en mayores de 65.

En un estudio Turco de Tolga et al que evaluo la DD y el peso, encontró que en pacientes con DD tenían un IMC promedio de 37 pero no fue estadístico significativo, el promedio de talla fue de 1.59m<sup>2</sup>, el peso 94 kg sin embargo no fueron estadísticamente significativos, en otro estudio en

Japón de Megumi et al, la media de IMC fue de 22.6, solo 2% eran obesos y 20% con sobrepeso, sin embargo no hubo asociación con DD significativa.

Por lo que se puede inferir que hay una amplia heterogeneidad en los estudios, sin embargo los pacientes con DD generalmente son de edad avanzada, y podría inferirse que de forma aislada el peso y el género no se asocian a DD.

Se encontró en nuestro estudio que los pacientes que tenían DD tenían una mediana de FEVI conservada, con una mediana de llenado mitral tardío predominante (onda A), con una mediana de E prima disminuida, y mediana de llenado elevado por relación E/E, una mediana de vol.AI elevado, mayor masa ventricular, con presión sistólica de arteria pulmonar y TAPSE en rango normal, esto último sugiere que la prevalencia de disfunción ventricular derecha o hipertensión pulmonar era baja en los pacientes con DD.

Respecto al análisis por subgrupos en pacientes con DD por método BSE, la mediana de FEVI mayor que el método ASE, predominaba también el llenado por onda A, la E prima de 5cm, y correspondían a una mediana relación e/E en rango normal, sugiriendo presiones de llenado normales, además que tenían un volumen auricular y masa VI menor.

En base a los dos métodos, se podría concluir que el método ASE podría diagnosticar a pacientes con mayor DD y presiones de llenado elevadas, y el método BSE es más sensible.

Wei Wang et al en un estudio chino, encontraron que la e/E era generalmente elevada, la onda E era generalmente en rango normal, la FEVI es del 60%, la masa ventricular izquierda es elevada con media de 118 gr, volumen auricular izquierdo normal. En otro estudio en población italiana, Regina Sorrentino et al, encontró que los pacientes con DD, el promedio tenía una masa VI conservada, la FEVI de 60%, una onda E conservada, relación e/E normal, volumen AI normal, por lo que en base a dichos estudios se concluye que nuestra población tiene rangos más altos de alteraciones ecocardiográficas de presiones de llenado elevadas.

La hipertensión arterial sistémica y la diabetes tipo 2 fueron las patologías más prevalentes en la consulta de cardiología del hospital central sur de PEMEX, sin embargo al compararlos por subgrupos en DD por método ASE, la prevalencia de HTA en DD no tuvo significancia estadística, con una P de 0.09, en el caso de la diabetes de forma inesperada, los pacientes con DD tuvieron un 43% diabetes vs 56.9% con una  $P < 0.01$ , lo que podría sugerir un factor protector lo cual sería discordante con la literatura mundial.

Las comorbilidades que fueron más prevalentes en pacientes con DD por método ASE de forma estadísticamente significativa fueron la enfermedad valvular, que 70% de dichos enfermos tenía DD siendo estadísticamente significativa con  $P < 0.001$ , de las valvulopatías la insuficiencia mitral fue la valvulopatía más prevalente en DD (80.5%).

La enfermedad renal crónica no fue la patología más prevalente en la muestra estudiada, sin embargo, más de la mitad de los enfermos con ERC tenían algún grado de DD, siendo estadísticamente significativo con  $P < 0.001$ , lo cual va de acuerdo a la literatura.

La enfermedad coronaria, estuvo presente en un 51% de los enfermos con DD de forma estadísticamente significativa con  $p < 0.001$ .

Al comparar las comorbilidades por subgrupos con DD y sin DD usando el método BSE, se encontró en esta ocasión que la HTA estuvo presente en la DD en un 73% vs 22% con  $P < 0.01$ . La diabetes tipo 2 estuvo presente en un 77% de los enfermos con DD vs 22%, con una  $P < 0.01$ , sin embargo, a pesar ser las comorbilidades más prevalentes en general, no fueron la más prevalentes en el grupo de DD.

La comorbilidad más prevalente en los pacientes con DD fue la enfermedad arterial coronaria en un 81% vs 18.5 con  $p < 0.001$ , seguido muy de cerca la enfermedad valvular, igualmente la IM fue la valvulopatía mayor asociada a DD, la enfermedad pulmonar estuvo presente en un 81% vs 18% con  $p$  de 0.02, la ERC en un 54% vs 45% con  $p < 0.01$ . En general la EAC, diabetes, HTA, ERC; enfermedad pulmonar, enfermedad valvular, son las comorbilidades más asociadas a DD reportadas en la literatura mundial .

Wei Wang et al en su estudio de 1568 pacientes en población china encontraron que las comorbilidades con mayor prevalencia en pacientes con DD fue en primer lugar la hipertensión arterial con un 66% de enfermos con DD; seguida de la EAC con un 42%, la diabetes mostro una mayor prevalencia en DD respecto a pacientes sin DD de 24 vs 18% sin embargo no fue significativo, en un metaanálisis hecho por Justin B et al, en población estadounidense reporto que los factores mas prevalentes en DD fueron la DM2 de un 15-30%, HTA de 46-87%, EAC de 16-50%, por lo que se puede concluir en general que nuestro estudio la prevalencia de comorbilidades en DD es similar a la reportada, sin embargo con amplia heterogeneidad, también podríamos sugerir de la DD por método ASE se correlaciona poco con la alta prevalencia de comorbilidades en nuestra población, ya que no encontró que fuera mayor la DD en este grupo de pacientes con alta prevalencia de enfermedades

## Conclusión

En nuestro estudio se concluyó en general que los pacientes de la consulta externa de cardiología hay una alta prevalencia de DD. Al aplicar cualquiera de los métodos ecocardiográficos de diagnósticos ASE o BSE, ambos reportan una mayor prevalencia de DD grado I, pero en general el método BSE reporto una mayor prevalencia de grado I, y que ambos métodos reportan valores similares para grado III de DD. También se concluye que los pacientes con DD generalmente tienen una edad mayor de 65 años, tienen una prevalencia de EAC, Dm2, HTA, enfermedad valvular, ERC.

La DD generalmente no hubo diferencias de prevalencia en base al sexo, peso, ASC, talla, IMC, pero la población generalmente tiene sobrepeso. Hubo también un mayor número de pacientes con marcadores ecocardiográficos de aumento de presiones de llenado elevadas. Por lo que en nuestra opinión con el estudio, se podría preferir que en pacientes con múltiples comorbilidades, se utilice el método BSE para poder detectar al mayor número de pacientes con DD, y que para pacientes con menores comorbilidades.

## Referencias bibliográficas.

1. Achilles J. Pappano. The Cardiac Pump. In: Cardiovascular Physiology. Eleventh E. Elsevier Inc.; 2019. p. 4, 49–82.
2. Donald M. Bers y Barry A. Borlaug. Mecanismos de contracción y relajación del corazón [Internet]. Eleventh E. Braunwald. Tratado de cardiología 2vols 11ed. Elsevier España 241; S.L.U.; 2021. 418–441 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-398-8/00022-8>
3. Boulpaep EL. The Heart as a Pump. In: Medical Physiology. Third Edit. Elsevier; 2017. p. 507–32.
4. Bradshaw AD, DeLeon-Pennell KY, Menick DR. Molecular, Gene, and Cellular Mechanism [Internet]. Second Edi. Diastology. Elsevier Inc.; 2021. 1–10 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-64067-1/00001-2>
5. Zile MR, Baicu CF. Basic Determinants of Diastolic Function [Internet]. Second Edi. Diastology. Elsevier Inc.; 2021. 11–30 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-64067-1/00002-4>
6. Sadeghpour A, Alizadehasl A, Pourhosseinali S. Echocardiographic Evaluation of the Diastolic Function and Dysfunction. Case-Based Textbook of Echocardiography. 2018. 169–183 p.
7. Galazka PZ, Shah AM. Left Ventricular Diastolic Function [Internet]. Essential Echocardiography: A Companion to Braunwald's Heart Disease. Elsevier; 2019. 171-179.e1 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-323-39226-6.00015-1>
8. Larsen CM, Vanden Bussche CL, Mankad S. Principles of Measuring Chamber Size, Volume and Hemodynamic Assessment of the Heart. Echocardiography. 2018;111–28.
9. Nishimura RA, Borlaug BA. Diastology for the clinician. J Cardiol [Internet]. 2019;73(6):445–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2019.03.002>
10. Mathew T, P Steeds R, Jones R, Kangala P, Lloyd G, Knight D, et al. A Guideline Protocol for the Echocardiographic assessment of Diastolic Dysfunction. Br Soc Echocardiogr. 2013;(November):1–6.
11. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiogr [Internet]. 2016;29(4):277–314. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2016.01.011>
12. Rasmussen-Torvik LJ, Colangelo LA, Lima JAC, Jacobs DR, Rodriguez CJ, Gidding SS, et al. Prevalence and Predictors of Diastolic Dysfunction According to Different Classification Criteria. Am J Epidemiol. 2017;185(12):1221–7.
13. Selmeryd J, Henriksen E, Leppert J, Hedberg P. Interstudy heterogeneity of definitions of diastolic dysfunction severely affects reported prevalence. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016;17(8):892–9.

14. Setti M, Benfari G, Mele D, Rossi A, Ballo P, Galderisi M, et al. Discrepancies in assessing diastolic function in pre-clinical heart failure using different algorithms—A primary care study. *Diagnostics*. 2020;10(10):1–14.
15. Sorrentino R, Esposito R, Santoro C, Vaccaro A, Coccozza S, Scalamogna M, et al. Practical Impact of New Diastolic Recommendations on Noninvasive Estimation of Left Ventricular Diastolic Function and Filling Pressures. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2020;33(2):171–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.echo.2019.08.013>
16. Shantsila A, Shantsila E, Gill PS, Lip GYH. Predictors of diastolic dysfunction in ethnic groups: observations from the Hypertensive Cohort of The Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study (E-ECHOES). *J Hum Hypertens*. 2018;32(7):477–86.
17. Mosley JD, Levinson RT, Brittain EL, Gupta DK, Farber-eger E, Shaffer CM, et al. Clinical Features Associated with Nascent Left Ventricular Diastolic Dysfunction in a Population Aged 40–55 Years. *Am J Cardiol*. 2018;121(12):1552–7.
18. Lüers C, Edelmann F, Wachter R, Pieske B, Mende M, Angermann C, et al. Prognostic impact of diastolic dysfunction in systolic heart failure—A cross-project analysis from the German Competence Network Heart Failure. *Clin Cardiol*. 2017;40(9):667–73.
19. Hasegawa T, Asakura M, Asanuma H, Amaki M, Takahama H, Sugano Y, et al. Difference in the prevalence of subclinical left ventricular impairment among left ventricular geometric pattern in a community-based population. *J Cardiol [Internet]*. 2020;75(4):439–46. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2019.09.007>
20. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, et al. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(23):2858–73.
21. Hao G, Wang X, Chen Z, Zhang L, Zhang Y, Wei B, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(11):1329–37.
22. Ladeiras-Lopes R, Araújo M, Sampaio F, Leite-Moreira A, Fontes-Carvalho R. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol [Internet]*. 2019;38(11):789–804. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2019.03.007>
23. Evelien E.S. van Riet<sup>1</sup>, Arno W. Hoes<sup>1</sup>, Kim P. Wagenaar<sup>1</sup> AL. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2015;18(1):242–52.
24. Naylor M, Cooper LL, Enserro DM, Xanthakis V, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in the community: Impact of diagnostic criteria on the burden, correlates, and prognosis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(11).
25. Mehta H, Armstrong A, Swett K, Shah SJ, Allison MA, Hurwitz B, et al. Burden of Systolic and Diastolic Left Ventricular Dysfunction among Hispanics in the United States: Insights from the

Echocardiographic Study of Latinos (ECHO-SOL). *Circ Hear Fail* [Internet]. 2016;9(4):1–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4826756/pdf/nihms761294.pdf>

26. Siu-Hin Wan, MD<sup>1</sup>, Andrew S. Pumerantz, DO<sup>2,3</sup>, Fanglong Dong, PhD<sup>4</sup>, Cesar Ochoa, MD, PhD<sup>2</sup>, Horng H. Chen Mbbcc. Comparing the Influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI Diastolic Function Guidelines on the Prevalence and Echocardiographic Characteristics of Preclinical Diastolic Dysfunction (Stage B Heart Failure) in a Hispanic Population with Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Complicat*. 2019;33(8):579–84.

27. Steele JM, Urbina EM, Mazur WM, Khoury PR, Nagueh SF, Tretter JT, et al. Left atrial strain and diastolic function abnormalities in obese and type 2 diabetic adolescents and young adults. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2020;19(1):1–9. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01139-9>

28. Zuo X, Liu X, Chen R, Ou H, Lai J, Zhang Y, et al. An in-depth analysis of glycosylated haemoglobin level, body mass index and left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes. *BMC Endocr Disord*. 2019;19(1):1–9.

29. Bamaiyi AJ, Woodiwiss AJ, Peterson V, Gomes M, Libhaber CD, Sareli P, et al. Insulin resistance influences the impact of hypertension on left ventricular diastolic dysfunction in a community sample. *Clin Cardiol*. 2019;42(2):305–11.

30. Bouthoorn S, Valstar GB, Gohar A, den Ruijter HM, Reitsma HB, Hoes AW, et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2018;15(6):477–93.

31. Shantsila A, Shantsila E, Gill PS, Lip GYH. Renal dysfunction and diastolic impairment among British ethnic minorities with hypertension: The Ethnic-Echocardiographic Heart of England Screening Study. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2017;31(3):206–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/jhh.2016.68>

32. Ladeiras-Lopes R, Fontes-Carvalho R, Vilela EM, Bettencourt P, Leite-Moreira A, Azevedo A. Diastolic Function Is Impaired in Patients With Prehypertension: Data From the EPIPorto Study. *Rev Española Cardiol (English Ed)* [Internet]. 2018;71(11):926–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2017.11.015>

33. Hirokawa M, Daimon M, Kozuma K, Shinozaki T, Kimura K, Nakao T, et al. Are there gender differences in the association between body mass index and left ventricular diastolic function? A clinical observational study in the Japanese general population. *Echocardiography*. 2020;37(11):1749–56.

34. Hoshida S, Shinoda Y, Ikeoka K, Fukuoka H, Inui H, Watanabe T. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population. *ESC Hear Fail*. 2016;3(4):270–7.

35. Świerblewska E, Wolf J, Kunicka K, Graff B, Polonis K, Hoffmann M, et al. Prevalence and distribution of left ventricular diastolic dysfunction in treated patients with long-lasting

hypertension. *Blood Press* [Internet]. 2018;27(6):376–84. Available from: <https://doi.org/10.1080/08037051.2018.1484661>

36. Ghosh AK, Hughes AD, Francis D, Chaturvedi N, Pellerin D, Deanfield J, et al. Midlife blood pressure predicts future diastolic dysfunction independently of blood pressure. *Heart*. 2016;102(17):1380–7.
37. Jang SY, Kim S, Lee CK, Cho EJ, Cho SJ, Lee SC. Prehypertension and left ventricular diastolic dysfunction in middle-aged Koreans. *Korean Circ J*. 2016;46(4):536–41.
38. Wei FF, Yang WY, Thijs L, Zhang ZY, Cauwenberghs N, Van Keer J, et al. Conventional and ambulatory blood pressure as predictors of diastolic left ventricular function in a Flemish population. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(4):1–11.
39. Dini FL, Fabiani I, Miccoli M, Galeotti GG, Pugliese NR, D’agostino A, et al. Prevalence and determinants of left ventricular diastolic dysfunction in obese subjects and the role of left ventricular global longitudinal strain and mass normalized to height. *Echocardiography*. 2018;35(8):1124–31.
40. Matta S, Chammas E, Alraies C, Abchee A, Aljaroudi W. Association between Sedentary Lifestyle and Diastolic Dysfunction among Outpatients with Normal Left Ventricular Systolic Function Presenting to a Tertiary Referral Center in the Middle East. *Clin Cardiol*. 2016;39(5):269–75.
41. Tolga Yaylalı Y, Fidan-Yaylalı G, Can B, Şenol H, Kılınç M, Yurtdaş M. Predictive power of different obesity measures for the presence of diastolic dysfunction. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46(8):651–8.
42. Rayner JJ, Banerjee R, Holloway CJ, Lewis AJM, Peterzan MA, Francis JM, et al. The relative contribution of metabolic and structural abnormalities to diastolic dysfunction in obesity. *Int J Obes* [Internet]. 2018;42(3):441–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.239>
43. Zhyvotovska A, Yusupov D, Kamran H, Al-Bermani T, Abdul R, Kumar S, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Meta-Analysis of Case Controlled Studies. *Int J Clin Res Trials*. 2019;4(2).
44. John Papanikolaou, Melpomeni Ntalapascha DM, Triantafyllia Koukoubani, Vasiliki Tsolaki GZ, Zakynthinos KG and E. Diastolic dysfunction in men with severe obstructive sleep apnea syndrome but without cardiovascular or oxidative stress-related comorbidities. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2019;13:1–15. Available from: [journals.sagepub.com/home/tar](http://journals.sagepub.com/home/tar)
45. Hilde JM, Hisdal J, Skjørten I, Hansteen V, Melsom MN, Grøtta OJ, et al. Left ventricular dysfunction in COPD without pulmonary hypertension. *PLoS One*. 2020;15(7 July):1–15.
46. Li H, Zeng R, Liao Y, Fu M, Zhang H, Wang L, et al. Prevalence and Risk Factors of Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Patients With Hyperthyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11(January):1–9.

47. Costanza dal Piaz E, Cioffi G, Ognibeni F, Dalbeni A, Giollo A, Orsolini G, et al. Incidence and predictors of new onset left ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic patients with rheumatoid arthritis without overt cardiac disease. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2019;89(3):1–8.
48. Mokotedi L, Gunter S, Robinson C, Norton GR, Woodiwiss AJ, Tsang L, et al. The Impact of Different Classification Criteria Sets on the Estimated Prevalence and Associated Risk Factors of Diastolic Dysfunction in Rheumatoid Arthritis. *Int J Rheumatol*. 2017;2017.
49. Malik J, Kudlicka J, Valerianova A, Kovarova L, Kmentova T, Lachmanova J. Diastolic dysfunction in asymptomatic hemodialysis patients in the light of the current echocardiographic guidelines. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2019;35(2):313–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10554-019-01564-2>
50. Echouffo-Tcheugui JB, Erqou S, Butler J, Yancy CW, Fonarow GC. Assessing the Risk of Progression From Asymptomatic Left Ventricular Dysfunction to Overt Heart Failure: A Systematic Overview and Meta-Analysis. *JACC Hear Fail*. 2016;4(4):237–48.
51. Toida T, Toida R, Yamashita R, Komiya N, Uezono S, Komatsu H, et al. Grading of left ventricular diastolic dysfunction with preserved systolic function by the 2016 American Society of Echocardiography/European Association of cardiovascular imaging recommendations contributes to predicting cardiovascular events in hemodialy. *CardioRenal Med*. 2019;9(3):190–200.
52. Li Y, Yin W, Qin Y, Zeng X, Zou T, Wang X, et al. Preliminary Exploration of Epidemiologic and Hemodynamic Characteristics of Restrictive Filling Diastolic Dysfunction Based on Echocardiography in Critically Ill Patients: A Retrospective Study. *Biomed Res Int*. 2018;2018.
53. Heuschmann PU, Montellano FA, Ungethüm K, Rucker V, Wiedmann S, Mackenrodt D, et al. Prevalence and determinants of systolic and diastolic cardiac dysfunction and heart failure in acute ischemic stroke patients: The SICFAIL study. *ESC Hear Fail*. 2020;(November 2020).
54. Angela B. S. Santos, MD, Gabriela Querejeta Roca, MD, Brian Claggett, PhD, Nancy K. Sweitzer, MD, Sanjiv J. Shah, MD, Inder S. Anand, MD, PhD, James C. Fang, MD, Michael R. Zile, MD, Bertram Pitt, MD, Scott D. Solomon, MD, and Amil M. Shah, MD M. The Prognostic Relevance of Left Atrial Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Hear Fail*. 2016;9(4).
55. Gohar A, Kievit RF, Valstar GB, Hoes AW, Van Riet EE, van Mourik Y, et al. Opportunistic screening models for high-risk men and women to detect diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in the community. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(6):613–23.
56. Persson H, Donal E, Lund LH, Matan D, Oger E, Hage C, et al. Importance of structural heart disease and diastolic dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction assessed according to the ESC guidelines - A substudy in the Ka (Karolinska) Ren (Rennes) study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;274:202–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.06.078>
57. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, Pislaru S, Borlaug BA. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2019;40(8):689–98.

# Anexos

## Anexo 1

### Algoritmo diagnostico para disfunción diastólica ASE

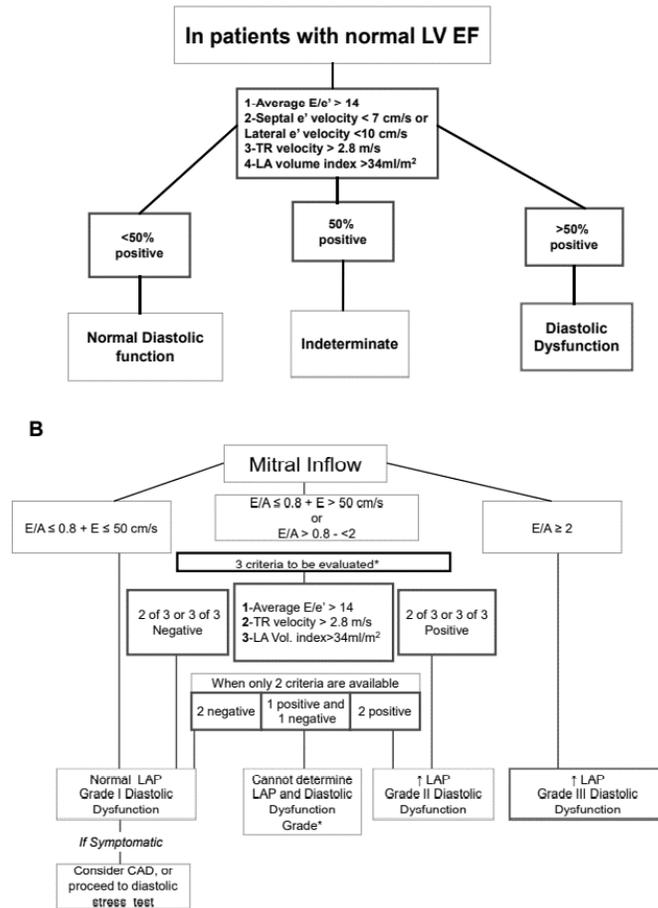


Imagen modificada de la ASE/EACVI algoritmo 2016.

\*presión auricular izquierda indeterminada si solamente 1 de 3 parámetros disponible.

a) Algoritmo diagnostico para DD en personas con FE normal.

b) Algoritmo para la estimación de presiones de llenado y grado de DD en pacientes con FE disminuida y con enfermedad miocárdica y normal FE después de considerar otros datos clínicos.

## Anexo 2

### Algoritmo diagnóstico para disfunción diastólica BSE.

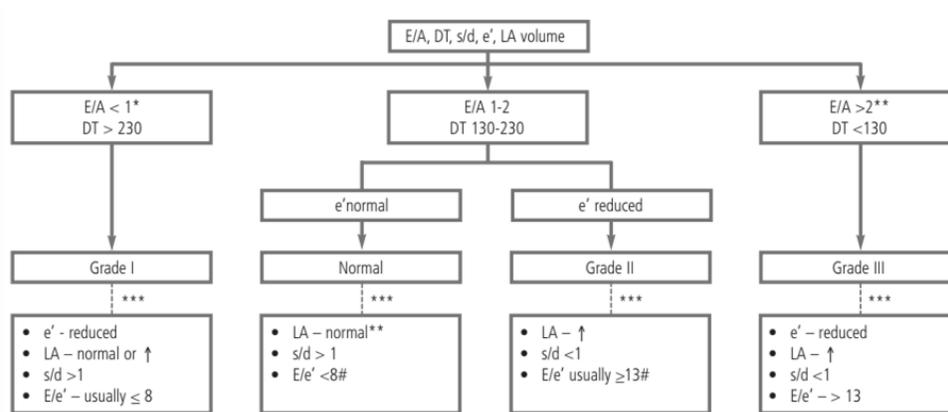


Imagen modificada del documento “A Guideline Protocol for the Echocardiographic assessment of Diastolic Dysfunction” de la British Society of Echocardiography.

\*E/A < 1 sin evidencia adicional de disfunción diastólica, puede ser normal en mayores de 60 años.

\*\* E/A > 2 y/o aumento del tamaño AI sin cardiopatía estructural, pueden observarse en jóvenes y atletas. \*\*\* Combinado con más parámetros, hay mejor fiabilidad. # E/e' de 9-12, se debe complementar con medidas adicionales.