



Facultad de Medicina



Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo (LVEDVI) como predictor de recuperación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.

Tesis para obtener el grado de: Cardiólogo.

Dr. Rodrigo Soria García.

Residente de Cardiología.

Asesor de tesis: Dr. Ricardo Leopoldo Barajas Campos.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".

Facultad de Medicina.

Universidad Nacional Autónoma de México.

Ciudad Universitaria. CD.MX.

Septiembre del 2023.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

ÍNDICE

| | |
|----------------------|----|
| Introducción | 3 |
| Marco teórico | 5 |
| Justificación | 11 |
| Hipótesis | 13 |
| Objetivos | 13 |
| Materiales y métodos | 14 |
| Resultados | 16 |
| Discusión | 23 |
| Conclusiones | 25 |
| Glosario | 26 |
| Referencias | 27 |

INTRODUCCIÓN

Con la evolución de la terapia farmacológica que ejerce un bloqueo neurohumoral efectivo, se ha logrado establecer una forma de modificar la evolución natural de la insuficiencia cardiaca. Nos encontramos en una era en que la conciencia de la enfermedad es mayor y la detección oportuna de la patología más prevalente está a nuestro alcance. Estos avances se han visto reflejados en la mejoría de la función sistólica del ventrículo izquierdo manifestada como recuperación de la fracción de expulsión en algunos pacientes. Cada vez es más la literatura y el estudio de la Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión recuperada, sin embargo aún existen varios territorios que explorar.

Aunque las series de pacientes cuentan con muestras limitadas, la investigación clínica ha culminado en el establecimiento de algunos paradigmas que rigen el manejo de los pacientes con Insuficiencia cardiaca con FEVI recuperada (HFrecEF). Uno de estos, el más importante hasta el momento salió de las conclusiones del estudio TRED-HF: El retiro de el tratamiento se asocia a una recaída de la FEVI. Por lo tanto el manejo actual contempla un tratamiento modificador de la enfermedad de por vida.

Otro nicho esclarecedor, es el dedicado al estudio del remodelado reverso del miocardio, que explica (en parte) la recuperación de la función de bomba. Se han encontrado distintos marcadores para estratificar el pronóstico de los pacientes con FEVI recuperada, hasta el momento el que cuenta con mayor rendimiento es el volumen indexado de la aurícula izquierda (LAVI). Mayor remodelado reverso, es decir, menores volúmenes de la aurícula izquierda (AI) se asocian con mejor pronóstico.

Algo que podría deducirse a simple vista es que los pacientes con FEVI recuperada tienen un fenotipo similar a los pacientes con FEVI preservada (HFpEF) (ambos poseen una función sistólica similar). Se ha demostrado que el pronóstico en los pacientes con fracción de expulsión preservada es más ominoso que los que la recuperan. Por lo tanto probablemente haya más diferencias que las evidentes a simple vista y es por esto que surge la necesidad de estratificar el riesgo de manera más efectiva.

A la par de la mejoría de la función sistólica durante el remodelado reverso del ventrículo izquierdo (VI), la función diastólica también se optimiza, sin embargo esta no se normaliza de forma completa. Se han descrito algunos parámetros de la diastología en los pacientes con HFrecEF, más no se ha realizado un estudio formal de la misma. El establecimiento del tipo de disfunción diastólica y la severidad de la misma podría ser un dato que ayude a refinar la estratificación del riesgo en los pacientes que recuperan su función contráctil.

En el presente estudio se estableció un perfil epidemiológico de los pacientes con HFrecEF dentro de la clínica de Insuficiencia Cardíaca del Instituto nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”. Se revisó el tratamiento farmacológico de los pacientes con y sin recuperación de la FEVI en vías de identificar áreas de oportunidad para mejorar el manejo y pronóstico de estos pacientes.

Se estudió el remodelado reverso que experimentan los pacientes con recuperación de la función sistólica manifestado como el volumen indexado de la aurícula izquierda y el volumen telediastólico indexado del ventrículo derecho, a menores volúmenes, mayor remodelado reverso y en teoría mejor pronóstico para los pacientes. Se pretende establecer un punto de corte de estos dos parámetros obtenidos mediante ecocardiografía 2D por debajo del cual, se pueda predecir una recuperación de la FEVI, después de la terapia óptima. Este punto de corte será uno general y otros ajustados según las etiologías más comunes de HFrecEF en nuestra serie de pacientes.

Como ya se mencionó previamente, la función diastólica permanece alterada después de recuperar la función contráctil del ventrículo izquierdo. Uno de los objetivos de este estudio es valorar los distintos fenotipos de disfunción diastólica posterior a la normalización de la FEVI para en un futuro relacionarlo con eventos cardiovasculares adversos.

MARCO TEÓRICO

La insuficiencia cardiaca, según la concepción del Dr. Guadalajara y desde un punto de vista fisiopatológico: “Es una condición en la que el daño funcional o estructural difuso de la miofibrilla (necrosis, apoptosis, isquemia o inflamación) o bien sobrecarga hemodinámica excesiva, provoca disminución de la fuerza contráctil del corazón (por lo tanto de la fracción de expulsión); y consecuentemente aumentan los volúmenes ventriculares con o sin disminución del gasto cardiaco)” (1). A lo largo de los años se ha adquirido nuevo conocimiento sobre los distintos mecanismos que engloban a la disfunción de la bomba cardiaca.

En la actualidad, no solo se toma en cuenta las alteraciones en la contractilidad o función sistólica del miocardio, sino que se ha ampliado nuestro panorama hasta considerar la disfunción diastólica como parte del espectro de la Insuficiencia cardiaca. Según la sociedad Europa de Cardiología y a modo de simplificar la definición de esta entidad, la insuficiencia cardiaca es un síndrome que consiste en síntomas cardinales (disnea y fatiga), que se pueden acompañar de signos (injurgitación yugular, crepitantes pulmonares, edema periférico), que son originados por una anormalidad estructural y/o funcional del corazón que resulta en presiones intracardiacas elevadas y/o un gasto cardiaco inadecuado en reposo o durante el ejercicio (2).

Las múltiples definiciones instauradas por diversos autores a lo largo de la historia originan la necesidad de una definición por consenso, simple, conceptualmente comprensible, universalmente aplicable, con validez pronóstica y terapéutica, por ultimo con un rendimiento diagnóstico aceptable. En abril del 2021, se publicó la definición universal de Insuficiencia cardiaca en donde se toman en cuenta:

- Signos y síntomas (vide supra) causados por una anormalidad cardiaca funcional o estructural definida por: FEVI < 50%, crecimiento anormal de cavidades, E/e` > 15, hipertrofia ventricular moderada a severa o disfunción valvular moderada a severa.
- Al menos uno de los siguientes:

- Elevación de péptidos natriuréticos.
- Evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica cardiogénica mediante modalidades diagnósticas tan simples como una radiografía, o tan finas como un catéter de flotación pulmonar, en reposo o durante el ejercicio. (3).

Por otro lado la disfunción y/o falla del ventrículo derecho ocupa un nicho importante en las causas de insuficiencia cardiaca que no debe de ser despreciado, principalmente demostrado mediante ecocardiografía al medir uno de los siguientes: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE), Fracción de acortamiento del ventrículo derecho (FACVD), onda S` del anillo tricuspídeo, Fracción de expulsión del ventrículo derecho mediante ecocardiografía 3D y Strain longitudinal de la pared libre del ventrículo derecho (4).

Existen otras formas de clasificar a la insuficiencia cardiaca, ya sea por su temporalidad como Insuficiencia cardiaca crónica vs insuficiencia cardiaca de novo (primera presentación del síndrome) o insuficiencia cardiaca aguda. Por la gravedad de las manifestaciones y la capacidad del organismo para adaptarse a las alteraciones hemodinámicas conferidas por esta enfermedad, insuficiencia cardiaca compensada o descompensada.

Una de las clasificaciones más relevantes toma en cuenta la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo. La relevancia de esta subyace en los subgrupos que han demostrado mayor beneficio de las terapias farmacológica modificadora de la enfermedad mediante bloqueo neurohumoral en distintos ensayos clínicos; así como el pronóstico en cada uno de estos:

Existen cuatro fenotipos de acuerdo a la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo:

- Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida (HFrEF) (<40%).
- Insuficiencia cardiaca con FEVI ligeramente disminuida (HFmrEF) (40-49%).
- Insuficiencia cardiaca con FEVI preservada (HFpEF) (>50%).

- Insuficiencia cardíaca con FEVI recuperada (HFrecEF) : Determinación inicial < 40%, segunda determinación con recuperación de > 10 % en una segunda determinación y FEVI > al 50%.

Insuficiencia cardíaca con FEVI recuperada

Hasta el momento, independientemente de la definición de falla cardíaca con FEVI recuperada, los datos recopilados sugieren que pacientes más jóvenes, mujeres, la etiología no isquémica, corta duración de la enfermedad y menor comorbilidad se asocian a una mayor probabilidad de recuperación de la FEVI (5).

La recuperación de la función sistólica del ventrículo izquierdo se ve reflejada en un incremento de la calidad de vida. Wohlfahrt et al. Demostraron en una cohorte prospectiva de 319 pacientes, una mejoría en el cuestionario de miocardiopatías de Kansas City (Instrumento para medir la calidad de vida de los pacientes con insuficiencia cardíaca) de 4.8 puntos por cada 10% de FEVI recuperada. (6).

Dentro de la epidemiología de la falla cardíaca con FEVI recuperada, encontramos a individuos más jóvenes en comparación con los pacientes con FEVI preservada y una edad similar que los pacientes con FEVI reducida. Los pacientes con FEVI recuperada tienen menor prevalencia de enfermedad arterial coronaria y en consecuencia un menor origen isquémico que los pacientes con FEVI reducida. Cuentan con menor prevalencia de enfermedad renal crónica en comparación con los otros dos grupos. La Hipertensión es menos frecuente que en los pacientes con FEVI preservada y similar a los de FEVI reducida.

Los pacientes con FEVI recuperada tienen menor clase funcional (según la clasificación de la NYHA) que los otros dos grupos. La Creatinina, Péptido natriurético cerebral (BNP) y Troponina I es menor en los pacientes con FEVI recuperada que los pacientes con FEVI reducida (7).

Con respecto al pronóstico el HR para muerte por cualquier causa, trasplante cardíaco y colocación de dispositivo de asistencia ventricular fue en HFrecEF 4.1 (95% CI, 2.4-6.8; $p < 0.001$), y en HFpEF de 2.3 (95% CI, 1.2-4.5; $p < 0.013$) comparados con

pacientes con FEVI recuperada. La cantidad de hospitalizaciones fue similar entre los pacientes de HFpEF y HFrecEF.

A pesar de la premisa del remodelado reverso los pacientes con FEVI recuperada, persisten con un riesgo alto de eventos cardiovasculares adversos. (7).

Pacientes con FEVI recuperada a pesar de permanecer asintomáticos y con un perfil biológico de menor riesgo se murieron en un 20% en seguimiento a 9 años. Por lo que existe un área de oportunidad para mejorar esta cifra. (7).

Dentro de los parámetros ecocardiográficos que caracterizan a los pacientes con FEVI recuperada vs los pacientes con FEVI reducida. Los pacientes con FEVI recuperada tienen volúmenes diastólicos (LVEDV) y sistólicos (LVESV) significativamente más pequeños (LVEDV: 162.51 ml vs 208.54 ml $p < 0.001$; LVESV: 119.81 vs 157.13 ml $p < 0.001$) un volumen de la aurícula izquierdo indexado más pequeño (37.66 ml vs 47.09 ml $p < 0.001$). (8).

Uno de los marcadores ecocardiográficos con mayor rendimiento para estratificar el riesgo de estos pacientes es el volumen indexado de la aurícula izquierda (LAVI). Shiba et al, demostró en una cohorte prospectiva de 397 pacientes, que el remodelado reverso de la aurícula izquierda determinado mediante la reducción del LAVI, se asocia con menor mortalidad por todas las causas y hospitalización por Insuficiencia cardiaca entre los pacientes con HFrecEF. (9).

Una pregunta común ante un paciente con fracción de expulsión recuperada es si se puede suspender el tratamiento una vez que se encuentren asintomáticos. Esta cuestión fue evaluada dentro del ensayo TRED-HF. En donde se examinó el efecto de un retiro escalonado de los medicamentos para insuficiencia cardiaca en pacientes con miocardiopatía dilatada previa que se encontraran asintomáticos, en los cuales la FEVI mejoró de $< 40\%$ a 50% o más, el volumen diastólico final del VI se normalizó y el NT Pro BNP se encontraba < 250 ng/L. El objetivo primario era recaída de la miocardiopatía dilatada en seis meses. LA recaída fue definida como disminución de la FEVI en $> 10\%$ con un total $< 50\%$, incremento en el LVEDV $> 10\%$ y mayor al rango normal, y por ultimo un incremento del NT Pro BNP > 400 ng/L o evidencia clínica de

Insuficiencia Cardíaca. Se incluyeron un total de 51 pacientes, 25 se asignaron al grupo de retiro de los medicamentos y 26 al grupo de continuar los medicamentos. Durante los primeros 6 meses 11 (44%) de los pacientes del grupo de retiro cumplió el objetivo primario en comparación con ninguno de los pacientes con terapia continuada (10). Desde entonces el paradigma con respecto al tratamiento a largo plazo, ha sido continuar todos los fármacos de forma indefinida hasta que exista mayor evidencia al respecto (2).

Evaluación de la función diastólica.

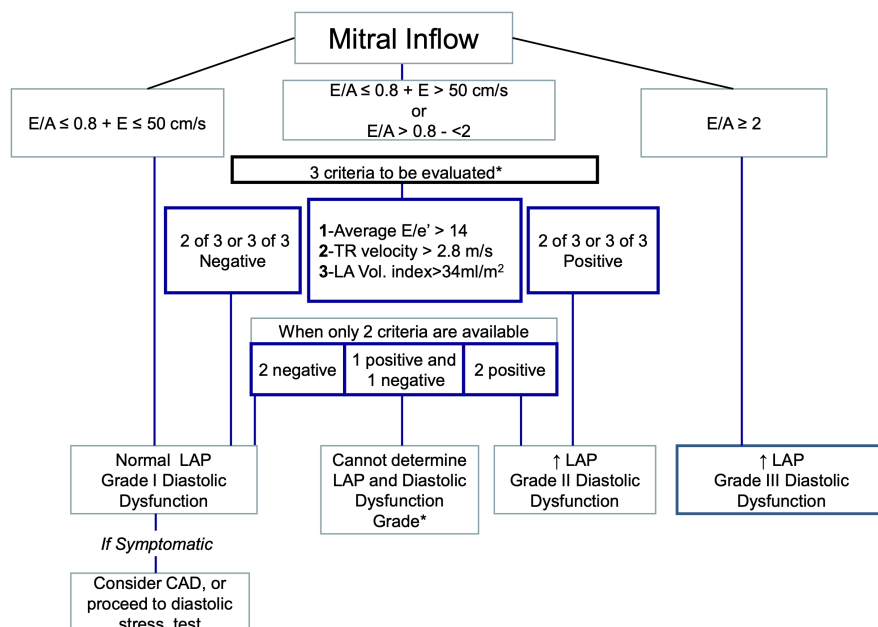
La función diastólica denota la capacidad del ventrículo izquierdo para llenarse lo suficiente como para producir el volumen sistólico requerido, sin sobrepasar ciertos límites de presión durante este proceso (12).

A diferencia de la función sistólica del ventrículo izquierdo, que puede ser medida por parámetros individuales como la fracción de expulsión o el strain longitudinal global, no hay una solo parámetro que, de forma aislada cuantifique la función diastólica (12).

La disfunción diastólica es usualmente el resultado de un deterioro en la relajación con o sin disminución de las fuerza de recuperación (restoring forces), y el incremento de la rigidez de la cavidad con el aumento de las presiones de llenado (13).

En algunos pacientes la elevación de las presiones de llenado se observa solamente durante el ejercicio, por lo tanto presiones de llenado normales durante el reposo no excluyen una disfunción diastólica significativa (14).

Figura 1



(* : LAP indeterminate if only 1 of 3 parameters available. Pulmonary vein S/D ratio <1 applicable to conclude elevated LAP in patients with depressed LV EF)

Severidad de la Disfunción diastólica:

En pacientes con FE reducida y en pacientes con enfermedad miocárdica, si la relación $E/A \leq 0.8$ y la velocidad máxima de E ≤ 50 cm/s, entonces la presión de la aurícula izquierda es normal o baja y el paciente tiene disfunción diastólica grado I. En estos pacientes si la relación $E/A \geq 2$, la presión media de la AI se encuentra elevada y el paciente padece de disfunción diastólica grado III. Por último, si la relación $E/A \leq 0.8$ y la velocidad máxima de E es > 50 cm/s o una $E/A > 0.8$ pero < 2 , se requieren de parámetros adicionales para establecer el grado de disfunción. Estos incluyen la velocidad máxima de regurgitación tricuspídea (TRV), la relación E/e' y el LAVI. Los puntos de corte de estas variables son > 2.8 m/s, > 14 y > 34 ml/m² respectivamente. En caso de contar con $> 50\%$ de estos parámetros fuera de rangos, entonces el paciente cuenta con presiones de llenado elevadas y se integra el diagnóstico de disfunción diastólica grado II (Ver figura 1)(13). La valoración de los grados de disfunción diastólica cuenta con muchas limitaciones, por lo que deberá de tomarse en cuenta el contexto clínico y la etiología de la miocardiopatía para encontrar el parámetro con mayor rendimiento diagnóstico.

Función diastólica y pronóstico

La información con respecto al pronóstico de los pacientes con Insuficiencia cardiaca con FEVI recuperada es limitada aún. Takada et al. evaluaron la función diastólica en pacientes con HFrecEF como un indicador pronóstico que mejorará la estratificación del riesgo en estos pacientes. Los hallazgos del estudio mostraron que los pacientes que recuperaban la FEVI pero persistían con $E/e' > 12.1$ tienen un HR (Hazard ratio) de 5.45 (CI 95% 1.23-24.1) para muerte cardiovascular o readmisión por Insuficiencia cardiaca (IC). Los pacientes fueron seguidos durante una media de 537 días (15).

JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardiaca es el desenlace final de la gran mayoría de las cardiopatías con repercusión clínica y/o hemodinámica significativa. Es por esto que incidir en la evolución natural de estas enfermedades y evitar su progresión debe de ser un objetivo primario en los tres niveles de atención a la salud.

En el año 2020 en México, la principal causa de defunción no ajustada fueron las enfermedades del corazón. Se registraron un total de 1,086,743 defunciones, de las cuales 218,704 (20.12%) fueron por cardiopatías. El corazón, como órgano rector del cuerpo humano, tiene gran injerencia en la función global del organismo. Por lo tanto es correcto asumir que muchas otras muertes (No cuantificadas en las cifras previamente descritas), se relacionan al menos de forma secundaria con una entidad cardiaca. (11).

Esta relevancia epidemiológica se ha visto reflejada en la búsqueda del conocimiento para tratar las enfermedades cardiovasculares y en particular la Insuficiencia Cardiaca. Desde el año 2020 se han publicado más de 50,000 artículos relacionados con el tema, cifra que denota la importancia otorgada por la comunidad científica internacional.

La insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo recuperada, es una entidad relativamente recientemente, con características y pronóstico propio. Con tratamiento común a otros subtipos de Insuficiencia cardiaca.

En las guías europeas de falla cardiaca, se reconoce la necesidad de recopilar más información epidemiológica sobre la HFrecEF (2). Dado que no se cuenta con seguimientos prolongados de estos pacientes, se desconoce la evolución natural de esta entidad a largo plazo.

En la presente tesis se delinear  el perfil epidemiológico de esta patología en la clínica de Insuficiencia cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", un servicio que cuenta con una población de >1,300 pacientes.

HIPÓTESIS

El volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo (LVEDVI) <100 ml/m² estará asociado a recuperación de la FEVI posterior al tratamiento óptimo, en los pacientes con Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

1. Describir la asociación LVEDVI y la recuperación de la fracción de expulsión después del tratamiento óptimo en pacientes con HFrEF.
2. Establecer un punto de corte de LVEDVI por debajo del cual se pueda predecir una recuperación de la FEVI después del tratamiento óptimo en los pacientes con HFrEF.

Objetivos secundarios:

1. Realizar un perfil epidemiológico de los pacientes con Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo recuperada en los pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.
2. Identificar otros predictores de recuperación de la FEVI en pacientes con HFrEF.
3. Estudiar la función diastólica de los pacientes con FEVI recuperada.
4. Realizar un registro de la prescripción de fármacos en los pacientes de la Clínica de Insuficiencia Cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

MATERIALES Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio descriptivo dado que no habrá manipulación de las variables. La recopilación de los datos fue de manera retrospectiva. Se le dará un seguimiento de al menos 6 meses en un segundo estudio ecocardiográfico por lo que será de cohorte.

Población del estudio:

Todo paciente que forme parte de la clínica de Insuficiencia cardiaca del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INC) y que cumpla con los criterios de inclusión descritos en el siguiente apartado.

Criterios de inclusión:

- Pacientes ≥ 18 años.
- Contar con al menos dos ecocardiogramas oficiales realizados en el Instituto Nacional de Cardiología con al menos 6 meses de diferencia entre cada estudio.
- Contar con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión recuperada la cual se integra con los siguientes criterios.
 - Diagnóstico de Insuficiencia cardiaca según la definición universal descrita en el apartado de Marco Teórico.
 - Primer ecocardiograma con determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$.
 - Segundo ecocardiograma (con 6 meses de diferencia) con determinación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con cardiopatías congénitas.
- Pacientes < 18 años.
- Pacientes con segundo ecocardiograma realizado < 6 meses después del estudio inicial.

- Pacientes con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50% en segundo ecocardiograma.

Análisis Descriptivo:

Para el análisis descriptivo, las variables cualitativas se describen en frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas se describen en promedio y desviación estándar. Para evaluar diferencias de parámetros entre el grupo caso y el grupo control, se aplicaron prueba de T-de-Student pareadas en caso de variables continuas. Se realizó una estratificación de las variables ecocardiográficas por estado de recuperación de la FEVI.

Análisis Inferencial

Para estimar el riesgo dependiente de tiempo asociado a las variables ecocardiográficas para presentar recuperación de la FEVI al seguimiento, se utilizaron modelos de regresión no ajustada de Cox para estimar el “Hazard Ratio” usando el tiempo de seguimiento como nuestra covariable de tiempo.

Establecimiento de punto de corte para el LVEDVi:

Determinación de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del LVEDVI como predictor de recuperación de la FEVI en pacientes con HFrEF.

RESULTADOS

Tabla 1

| Característica | Total, N = 115 ¹ | Recuperación, N = 57 ¹ | Sin Recuperación, N = 58 ¹ | Valor de p ² |
|---|-----------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|
| Edad, (%) | 61 (52, 69) | 60 (50, 68) | 62 (53, 71) | 0.3 |
| Sexo, (%) | | | | 0.14 |
| Hombre | 78 (68%) | 35 (61%) | 43 (74%) | |
| Mujer | 37 (32%) | 22 (39%) | 15 (26%) | |
| Diabetes Tipo 2, (%) | 36 (31%) | 21 (37%) | 15 (26%) | 0.2 |
| Enf. Renal Crónica, (%) | 20 (17%) | 10 (18%) | 10 (17%) | >0.9 |
| Hipertensión Arterial sistémica, (%) | 45 (39%) | 28 (49%) | 17 (29%) | 0.030 |
| Dislipidemia, (%) | 41 (36%) | 12 (21%) | 29 (50%) | 0.001 |
| Tabaquismo, (%) | 52 (45%) | 23 (40%) | 29 (50%) | 0.3 |
| IMC (Kg/m2). | 27.0 (24.0, 29.5) | 28.0 (25.0, 30.0) | 26.0 (23.2, 28.8) | 0.033 |
| iSGLT-2 | | | | 0.035 |
| Sin iSGLT-2 | 29 (25%) | 19 (33%) | 10 (17%) | |
| Dapagliflozina | 73 (63%) | 35 (61%) | 38 (66%) | |
| Empagliflozina | 13 (11%) | 3 (5.3%) | 10 (17%) | |
| MRA | | | | 0.2 |
| Sin MRA | 15 (13%) | 10 (18%) | 5 (8.6%) | |
| Espirinolactona | 99 (86%) | 47 (82%) | 52 (90%) | |
| Esplerenona | 1 (0.9%) | 0 (0%) | 1 (1.7%) | |
| ARNI, (%) | 63 (55%) | 26 (46%) | 37 (64%) | 0.050 |
| B-Bloqueador | | | | >0.9 |
| Sin B-Bloqueador | 10 (8.7%) | 6 (11%) | 4 (6.9%) | |

| Característica | Total, N = 115¹ | Recuperación, N = 57¹ | Sin Recuperación, N = 58¹ | Valor de p² |
|--|-----------------------------------|---|---|-------------------------------|
| Carvedilol | 13 (11%) | 6 (11%) | 7 (12%) | |
| Bisoprolol | 56 (49%) | 29 (51%) | 27 (47%) | |
| Metoprolol succinato | 34 (30%) | 15 (26%) | 19 (33%) | |
| Metoprolol tartrato | 2 (1.7%) | 1 (1.8%) | 1 (1.7%) | |
| IECA, (%) | 30 (26%) | 21 (37%) | 9 (16%) | 0.009 |
| ARA-2 | | | | 0.4 |
| Sin ARA-2 | 109 (95%) | 53 (93%) | 56 (97%) | |
| Losartan | 3 (2.6%) | 1 (1.8%) | 2 (3.4%) | |
| Telmisartan | 2 (1.7%) | 2 (3.5%) | 0 (0%) | |
| Irbesartan | 1 (0.9%) | 1 (1.8%) | 0 (0%) | |
| Digoxina, (%) | 18 (16%) | 5 (8.8%) | 13 (22%) | 0.044 |
| Fibrilación Auricular, (%) | 29 (25%) | 14 (25%) | 15 (26%) | 0.9 |
| Diagnóstico | | | | 0.6 |
| Valvulopatías | 18 (16%) | 9 (16%) | 9 (16%) | |
| Cardiopatía isquémica | 45 (39%) | 20 (35%) | 25 (43%) | |
| Miocardiopatías | 33 (29%) | 16 (28%) | 17 (29%) | |
| Otras | 19 (17%) | 12 (21%) | 7 (12%) | |
| ¹ Median (IQR); n (%) | | | | |
| ² Wilcoxon rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test | | | | |

Tabla 1: Descripción de las características de pacientes con insuficiencia cardiaca con FEVI reducida estratificada por estado de recuperación de FEVI. iSGLT-2: Inhibidor del cotransportador de sodio glucosa tipo 2. MRA: Antagonista del receptor mineralocorticoide. IECA: Inhibidor de la enzima convertidor de angiotensina. ARA-2: Inhibidor del receptor de angiotensina II. ARNI: Inhibidor del receptor de angiotensina II/Inhibidor de la neprilisina.

Tabla 2

| Característica | Ecocardiograma inicial, N = 115 ¹ | Ecocardiograma de seguimiento, N = 115 ¹ | Diferencia | 95% CI | Valor de p |
|------------------------------|--|---|------------|-------------|------------|
| VRT, (m/s) | 2.69 (0.67) | 2.52 (0.56) | -0.18 | -0.36, 0.00 | 0.047 |
| E/e' | 14.5 (6.9) | 10.7 (5.3) | -3.7 | -5.6, -1.9 | <0.001 |
| E' lateral, (cm/s) | 7.4 (3.2) | 9.0 (3.9) | 1.6 | 0.53, 2.6 | 0.003 |
| E' septal, (cm/s) | 5.40 (2.33) | 6.19 (2.42) | 0.79 | 0.09, 1.5 | 0.026 |
| E/A | 1.49 (1.02) | 1.26 (0.94) | -0.23 | -0.55, 0.09 | 0.2 |
| Onda A, (cm/s) | 66 (28) | 70 (22) | 3.7 | -4.5, 12 | 0.4 |
| LVEDVI, (ml/m ²) | 99 (48) | 95 (58) | -4.0 | -18, 10 | 0.6 |
| LAVI, (ml/m ²) | 50 (22) | 49 (25) | -0.61 | -6.9, 5.6 | 0.8 |
| FEVI, (%) | 29 (8) | 43 (15) | 13 | 10, 16 | <0.001 |

Tabla 2: Evaluación en Ecocardiograma inicial y Ecocardiograma de seguimiento de las características de pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida. Las variables continuas se muestran en media y desviación estándar. LAVI: Volumen indexado de la aurícula izquierda. LVEDVI: Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo. VRT: Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Tabla 3

| Característica | Recuperación | | | | | Sin Recuperación | | | | |
|--------------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------|--------------|------------|--------------------------------|---------------------------------------|---------------------|-------------|------------|
| | Ecocardiograma inicial, N = 57 | Ecocardiograma de seguimiento, N = 57 | Diferencia Promedio | 95% CI | Valor de p | Ecocardiograma inicial, N = 58 | Ecocardiograma de seguimiento, N = 58 | Diferencia Promedio | 95% CI | Valor de p |
| VRT, (m/s) | 2.75 (0.69) | 2.50 (0.47) | -0.25 | -0.49, -0.01 | 0.039 | 2.53 (0.63) | 2.63 (0.65) | -0.10 | -0.37, 0.16 | 0.4 |
| E/e' | 14.8 (7.5) | 9.9 (4.1) | -4.9 | -7.5, -2.3 | <0.001 | 12 (6) | 14 (6) | -2.4 | -5.1, 0.27 | 0.077 |
| E' lateral, (cm/s) | 7.8 (3.7) | 9.9 (3.8) | 2.1 | 0.54, 3.7 | 0.009 | 8.0 (3.7) | 7.1 (2.8) | 0.85 | -0.52, 2.2 | 0.2 |
| E' septal, (cm/s) | 5.42 (2.52) | 6.81 (2.29) | 1.4 | 0.39, 2.4 | 0.007 | 5.46 (2.39) | 5.39 (2.16) | 0.06 | -0.89, 1.0 | 0.9 |
| E/A | 1.57 (0.91) | 1.10 (0.55) | -0.47 | -0.82, -0.11 | 0.011 | 1.46 (1.24) | 1.42 (1.12) | 0.04 | -0.52, 0.59 | 0.9 |
| Onda A, (cm/s) | 61 (25) | 74 (18) | 13 | 3.2, 24 | 0.011 | 64 (26) | 71 (30) | -6.4 | -19, 6.4 | 0.3 |
| LVEDVI, (ml/m2) | 87 (33) | 68 (23) | -18 | -29, -7.6 | 0.001 | 121 (69) | 114 (57) | 7.3 | -18, 32 | 0.6 |
| LAVI, (ml/m2) | 48 (22) | 44 (24) | -3.9 | -12, 4.6 | 0.4 | 54 (26) | 51 (23) | 2.6 | -6.6, 12 | 0.6 |
| FEVI, (%) | 30 (8) | 56 (6) | 26 | 23, 28 | <0.001 | 29 (8) | 29 (8) | 0.76 | -2.2, 3.7 | 0.6 |
| Onda E (cm/s) | 76 (24) | 82 (33) | 6.2 | -5.5, 18 | 0.3 | 79 (29) | 68 (26) | 11 | -0.23, 22 | 0.055 |

Tabla 3: Evaluación en ecocardiograma inicial y ecocardiograma de seguimiento de las características de pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida estratificada por estado de recuperación de FEVI. Las variables continuas se muestran en media y desviación estándar. LAVI: Volumen indexado de la aurícula izquierda. LVEDVI: Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo. VRT: Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Tabla 4

| Característica | N | HR ¹ | 95% CI ¹ | Valor de p |
|------------------------------|-----|-----------------|---------------------|------------|
| FEVI, (%) | 115 | 1.00 | 0.97, 1.04 | 0.9 |
| LAVI, (ml/m ²) | 114 | 0.99 | 0.98, 1.01 | 0.3 |
| LVEDVI, (ml/m ²) | 98 | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.011 |
| Onda E, (cm/s) | 98 | 1.00 | 1.0, 1.01 | 0.3 |
| Onda A, (cm/s) | 74 | 0.99 | 0.98, 1.00 | 0.13 |
| E/A | 70 | 1.08 | 0.80, 1.44 | 0.6 |
| E' septal, (cm/s) | 86 | 0.99 | 0.86, 1.13 | 0.9 |
| E' lateral, (cm/s) | 85 | 1.04 | 0.96, 1.12 | 0.4 |
| E/e | 85 | 1.02 | 0.97, 1.07 | 0.5 |
| VRT, (m/s) | 100 | 1.18 | 0.78, 1.81 | 0.4 |

¹HR = Hazard Ratio, CI = Intervalo de Confianza.

Tabla 4: Modelo univariable de regresión de Cox para estimar las asociación de los parámetros ecocardiográficos relacionada a la recuperación de FEVI. Las variables continuas se muestran en media y desviación estándar. LAVI: Volumen indexado de la aurícula izquierda. LVEDVI: Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo. VRT: Velocidad máxima de regurgitación tricuspídea. FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Tabla 5.

| | Punto de Corte | AUROC | Sensibilidad | Especificidad | VPP | VPN |
|-------------------------------|--------------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| Total | LVEDVI < 89 ml/m ² | 0.67 (0.56, 0.78) | 0.70 (0.54-0.83) | 0.63 (0.48-0.75) | 0.61 (0.46-0.76) | 0.72 (0.57-0.82) |
| Miocardopatía isquémica | LVEDVI < 81 ml/m ² | 0.71 (0.53-0.89) | 0.79 (0.54-0.93) | 0.68 (0.43-0.87) | 0.71 (0.46-0.91) | 0.76 (0.50-0.91) |
| Miocardopatía no isquémica | LVEDVI < 111 ml/m ² | 0.68 (0.54-0.81) | 0.52 (0.31-0.72) | 0.80 (0.63-0.91) | 0.65 (0.44-0.81) | 0.70 (0.49-0.86) |

Tabla 5: Punto de corte del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo para predecir la recuperación de FEVI al seguimiento. Abreviaciones: AUROC= Área bajo la curva; VPP= Valor Predictivo Positivo; VPN= Valor Predictivo Negativo. LVEDVI: Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo.

El total de pacientes con FEVI recuperada es de 57, la mediana de seguimiento fue de 2.85 años (IQ 1.55-4.95). El 61% son hombres y la media de edad es de 60 años.

En la primer tabla se observa las características de los pacientes en cuanto a comorbilidades, edad, sexo, tratamiento y diagnóstico etiológico de la insuficiencia cardiaca.

Dentro del grupo de HFrecEF padecen Diabetes tipo 2 el 37%, Enfermedad renal crónica el 18%, Hipertensión arterial sistémica 49%, Dislipidemia el 21%, tabaquismo activo o inactivo el 40%, mediana de IMC 28 y por último existe una prevalencia de FA del 25%.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de FEVI recuperada y FEVI reducida en la prevalencia de Hipertensión arterial sistémica y Dislipidemia.

En cuanto al tratamiento, 33 % de estos se encuentran sin tratamiento con ISGLT-2, 18% sin MRA, 10% sin ARNI/IECA/ARA2 y 11% sin tratamiento Beta bloqueador. El uso de Digoxina entre estos pacientes es del 8.8% a pesar de que el 25% de los pacientes con HFrecEF padece de Fibrilación atrial (FA).

Las etiologías más comunes de los pacientes con FEVI recuperada fueron Cardiopatía isquemia, Miocardopatías y valvulopatías, con una prevalencia de 43%, 29% y 16%, respectivamente.

En cuanto a la función diastólica de los pacientes, la tabla dos analiza las diferencias entre el estado basal (Ecocardiograma 1) y el seguimiento (Ecocardiograma 2) sin hacer un ajuste por la recuperación de la fracción de expulsión. La diferencia con mayor significancia estadística es en la relación E/e' la cual tuvo un descenso de 14.5 a 10.7 con una $p < 0.001$.

En la tabla 3 se muestran los parámetros ecocardiográficos tanto morfológicos (LVEDVI y LAVI) y los que representan la función diastólica. En este análisis se estratifica a los pacientes entre HFrecEF y HFrEF. En cuanto a los pacientes con FEVI recuperada las diferencias significativas se encontraron en el VRT (2.75 a 2.5 con un valor de $p=0.039$), en la relación E/e' (14.8 a 9.9 valor de $p < 0.001$), e' lateral (7.8 a 9.9, $p = 0.009$), e'septal (5.42 a 6.81 $p=0.007$), E/A (1.57 a 1.1 ($p=0.011$), Onda A (61 a 74 $p = 0.011$), LVEDVI (87 a 68 ($p =0.001$)).

DISCUSIÓN

Dentro de las fortalezas del estudio se encuentra el establecimiento del perfil epidemiológico. Hasta el momento, no existe ningún registro detallado de estos pacientes en el Instituto Nacional de Cardiología. Conocer nuestra población puede sentar las bases de estudios ulteriores y mejorar el conocimiento y manejo de estos pacientes dentro de la clínica de Insuficiencia cardiaca.

Las limitantes del estudio es que se trata de un estudio descriptivo con un seguimiento retrospectivo y una selección arbitraria de los pacientes sin recuperación de la fracción de expulsión.

En cuanto a las comorbilidades, no se puede hacer una comparación directa con el grupo de Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida dado que la selección de estos no fue de manera aleatorizada y el seguimiento no fue prospectivo por lo tanto las diferencias entre los dos grupos aquí presentados podrían caer en un sesgo de selección.

Con respecto al tratamiento farmacológico, el uso de beta bloqueadores es cercano al 90% de los pacientes, con un predominio en el empleo de Bisoprolol (51%), cifra esperada dada que el fármaco tiene un efecto pobre en la tensión arterial de los pacientes, propiedad importante por el efecto hipotensor del resto de fármacos para insuficiencia cardiaca.

El empleo de bloqueadores del receptor mineralocorticoide es máximo, solo limitado en pacientes con claro deterioro de la función renal.

Un área de oportunidad identificada durante el presente estudio es que existe un subempleo de los fármacos inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Los altos costos y la pobre disponibilidad de los mismos en la farmacia gratuita del Instituto explican esta deficiencia. Los datos aquí presentados podrían justificar la necesidad de un mayor abastecimiento de estos medicamentos para garantizar el tratamiento adecuado de nuestros pacientes.

Las indicaciones de el uso de Digoxina, en pacientes con insuficiencia cardiaca han caído con el transcurso de los años, sin un beneficio claro demostrable en los distintos ensayos clínicos, su uso de ha limitado a os pacientes con Insuficiencia cardiaca y

Fibrilación atrial con requerimiento de mejorar el control de la frecuencia si no se ha logrado con el empleo de beta bloqueadores. En nuestra serie de 57 casos, el 25% de la población padece de Fibrilación atrial, a pesar de esto, la prescripción de este fármaco es de solo del 8.8%. Es curioso que el uso del digitálico es mayor en los pacientes con FEVI no recuperada, probablemente por una mayor carga sintomática y esperando un beneficio con el discreto efecto inotrópico de la Digoxina.

El remodelado reverso de los pacientes que recuperaron la FEVI es notorio. El LAVI y el LVED disminuyeron, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el LVEDI. La función sistólica mejoró de 30 a 56% ($p < 0.001$). La función diastólica tuvo una mejoría en todos de los parámetros evaluados, a pesar de estos la gran mayoría de los pacientes persisten con disfunción diastólica.

El objetivo de medir la diastología de estos pacientes es, en un segundo estudio, medir desenlaces clínicos y relacionarlos con los distintos grados de disfunción diastólica.

Por último, se establecieron puntos de corte por debajo de los cuales se predice una recuperación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo posterior al tratamiento óptimo, se encontró un mayor rendimiento pronóstico en los puntos de corte ajustados a la etiología. En el caso de la etiología isquémica, el LVEDVI tiene una S para la recuperación de la FEVI de 0.79 (CI 95% 0.54-0.93) En la etiología no isquémica el LVEDVI tiene una E para la recuperación de la FEVI de 0.80 (CI 95% 0.63-0.91) Ambos valores con un rendimiento pronóstico moderado.

CONCLUSIONES

Se logró establecer una cohorte de 57 pacientes que cumplían con las características de Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión recuperada. Se les dió un seguimiento por al menos 6 meses (para cumplir la definición operacional de HFrecEF) y la mediana de seguimiento fue de 2.85 años.

En el ecocardiograma de seguimiento 28 pacientes (65%) persistieron con DD grado I, 9 pacientes (21%) con DD grado II y 6 pacientes (14%) con DD grado III.

Con respecto a los parámetros del remodelado reverso que predicen una recuperación de la FEVI. En el caso de la etiología isquémica, el LVEDVI tiene una Sensibilidad para la recuperación de la FEVI de 0.79 (CI 95% 0.54-0.93), una Especificidad de 0.68 (CI 95% 0.43-0.87). En la etiología no isquémica el LVEDVI tiene una Sensibilidad 0.52 (CI 95% 0.31-0.72) y una Especificidad para la recuperación de la FEVI de 0.80 (CI 95% 0.63-0.91). Ambos valores con un rendimiento pronóstico moderado.

GLOSARIO

LVEDVI: Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo.

FEVI: Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

HFrecEF: Insuficiencia cardiaca con FEVI recuperada.

LAVI: Volumen indexado de la aurícula izquierda.

HFpEF: Insuficiencia cardiaca con FEVI preservada.

AI: Aurícula izquierda.

VI: Ventrículo izquierdo.

HFrEF: Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida.

HFmrEF: Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión levemente reducida.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

NT-Pro BNP: Porción N-terminal del péptido natriurético cerebral.

FE: Fracción de expulsión.

CI: Intervalo de confianza 95%

IC: Insuficiencia cardiaca.

REFERENCIAS

1. Guadalajara JF. Entendiendo la Insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex.* 2006; 76(4): 431-447.
2. McDonagh TA. Metra M. Adamo M. Gardner RS. Baumach A. Michael Böhm et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42: 3599-3726.
3. Bozkurt B. Coats AJ. Tsutsui H. Abdelhamid M. Adamopoulos A. Albert N et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure. A report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure.* 2021; 27(4): 387-413.
4. Gorter TM. Van Veldhuisen DJ. Bauersachs J. Borlaug BA. Celutkiene J. Coats AJ et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure.* 2018; 20: 16-37.
5. Wilcox JE. Fang JC. Mergulies KB. Mann DL. Heart failure With Recovered Left Ventricular Ejection Fraction. *JACC.* 2020; 76 (6): 719-734.
6. Wohlfahrt P. Nativi-Nicolau J. Zhang M. Selzman CH. Greene T. Conte J et al. Quality of Life in Patients With Heart Failure With Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (8): 957-962.
7. Basuray A. French B. Ky B. Vorovich E. Olt C. Sweitzer NK. Cappola TP et al. Heart failure With recovered Ejection Fraction: Clinical Description, Biomarkers, and Outcomes. *Circulation.* 2014; 129: 2380-2387.
8. Shah MA. Soofi MA. Jafary Z. Alhomrani A. Alsmadi F. Wani TA et al. Echocardiographic parameters associated with recovery in heart failure with reduced ejection fraction.

9. Shiba M. Kato T. Morimoto T. Yaku H. Inuzaka Y. Tamaki Y et al. Left atrial reverse remodeling improves risk stratification in patients with heart failure with recovered ejection fraction. *Nature*. 2022; 12: 4473.
10. Halliday BP. Wassall R. Lota AS. Khalique Z. Gregson J. Newsome S et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patient with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial.
11. Subsecretaría de Integración y Desarrollo del Sector Salud. Sistema de Información de la Secretaría de Salud. Secretaría de Salud, 2022. Disponible en: <http://sinaiscap.salud.gob.mx:8080/DGIS/>.
12. Flachskampf FA. Biering-Sorensen T. Solomon SD. Duvernoy O. Bjerner T. Smitet OA. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function. *JACC*. 2015; 8(9): 1071-1093.
13. 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 European Association of Cardiovascular Imaging. *JASE*. 2016; 29(4): 277-314.
14. Ha JW. Oh JK. Pellikka PA. Ommen SR. Stussy VL. Bailey KR et al. Diastolic stress echocardiography: A novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography.
15. Takada T. Matsuura K. Minami Y. Abe T. Yoshida A. Kishihara M et al. Prognosis and diastolic dysfunction predictors in patients with heart failure and recovered ejection fraction. *Scientific reports*. 2022; 12: 8768.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Renacimiento de la Excelencia

Ciudad de México, a 07 de agosto 2023

Dr. Gerhard Heinze Martin

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado
Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México
Presente.

Por medio de la presente hago constar que el Protocolo de Investigación titulado: **VOLUMEN TELEDIASTÓLICO INDEXADO DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (LVEDVI) COMO PREDICTOR DE RECUPERACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO (FEVI) EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FEVI REDUCIDA**, presentado por el Dr. Rodrigo Soria García, Médico Residente de la Especialidad de Cardiología, ha sido revisado y aprobado por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente


Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández
Director de Enseñanza



Dirección de Enseñanza

CRSF/mnhm





Facultad de Medicina



Volumen telediastólico indexado del ventrículo izquierdo (LVEDVI) como predictor de recuperación de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) en pacientes con Insuficiencia cardiaca con FEVI reducida.

Tesis para adquirir el grado de: Cardiólogo.

Dr. Rodrigo Soria García.
Residente de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez".
Asesor de tesis: Dr. Ricardo Leopoldo Barajas Campos.



Dirección de Enseñanza