



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
PROGRAMA DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**

**CARDIOLOGÍA
HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO**

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA**

**PROPUESTA DE TESIS
QUE PRESENTA
Dr. Jesús Eduardo Sánchez Hernández**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN MEDICINA
(CARDIOLOGÍA)**

**Tutor de Tesis
Dr. Enrique Alexander Berrios Bárcenas
Adscrito al servicio de Cardiología Clínica
Imagen Cardiovascular No Invasiva
Hospital Español de México**

Ciudad de México a Agosto de 2017.



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.

TITULO

**FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA
Y FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA**

COMITÉ EVALUADOR.

Dr. Manuel Álvarez Navarro
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español S.B.E.

Dr. José Benito Álvarez Mosquera
Jefe del Servicio de Cardiología
Hospital Español S.B.E.

Dr. Eduardo Viveros Rentería
Jefe del Curso de la Especialidad en Cardiología
Hospital Español S.B.E.

Dr. Enrique Alexander Berrios Bárcenas
Adscrito al Servicio de Cardiología
Servicio de Imagen Cardiovascular No Invasiva
Hospital Español S.B.E.

DEDICATORIA Y AGRADECIMIENTOS.

Dedico este trabajo a Dios primero que todo, por ser quién me dio la vida hace ya casi 30 años y por consiguiente la oportunidad de soñar en grande cada día.

A mi madre Dora María, ejemplo extraordinario de servicio, pasión, lucha, perseverancia, humildad, entrega, amor y quien vive siempre en mi memoria.

A mi padre Jesús, mi héroe, mi ejemplo de vida, mi paz, mi estructura, mi amigo, por caminar a mi lado siempre, por levantarme cuando me he caído y por motivarme para seguir adelante. Por enseñarme a aprender, a entender, a aceptar, a tolerar, a ser mejor ser humano cada día y a ver la vida con alegría, humildad y sencillez. Gracias papá porque siempre has apoyado mis decisiones, mis sueños, ilusiones y locuras, porque gracias a ello, hoy puedo ser una mejor persona y un mejor médico. Gracias por nunca dejar de creer, porque eres mi motor de vida.

Agradezco de forma especial a mi mamá Yolanda por llegar en el momento justo a mi vida y enseñarme que la motivación es el principio fundamental para alcanzar nuestros sueños y la perseverancia es una herramienta del día a día.

A mis hermanos Jorge, Jazmin, Yomar y Yoses mis amores de toda la vida.

A mis amigos de la vida que llegaron para quedarse: Claudia, Chucho, Jacomé, Kareem, Juan Pablo, Andrea, Diana, Jesús. A Mis Lalos adorados (Herrera y Spinola) por ser mis hermanos para siempre, por enseñarme a ser feliz en todo momento, por ayudarme a crecer. Y a todos aquellos que me han acompañado en el camino y que gracias a las experiencias vividas he crecido.

A mis compañeros y ahora amigos, Aldo y Diego porque he aprendido a ver la vida desde otras perspectivas y a disfrutar cada día, pase lo que pase. Por aguantar mis berrinches y apoyar mis decisiones, por haber hecho que este camino profesional estuviera lleno de diversas emociones y gratas experiencias. A sí mismo a mis profesores, que han sido parte fundamental en mi formación y crecimiento profesional en esta gran escuela el Hospital Español. Al Dr. Benito Álvarez un gran ejemplo para mi persona. A mi tutor, Dr. Enrique Berrios, por su apoyo con este proyecto de tesis, del cual he aprendido mucho profesionalmente y que me ha permitido incursionar en el área de la investigación médica profesional.

Índice

1.- MARCO TEORICO	7
1.1.- Introducción.....	7
1.2.- Definición de Insuficiencia cardiaca	7
1.3.- Clasificación	9
1.4.- Epidemiología.....	9
1.5.- Conceptualización y fisiopatología de la insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada	13
1.5.1.- Disfunción diastólica	14
1.5.2.- Rigidez arterial.....	15
1.5.3.- Función sistólica anormal	16
1.5.4.- Defectos en el acoplamiento ventrículo-arterial (V-A).....	16
1.5.5.- Incompetencia cronotrópica y disminución de la reserva cardiovascular	18
1.5.6.- Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha	19
1.6.- Etiología y factores de riesgo relacionados con la enfermedad	19
1.7.- Fenotipificación de los pacientes con ICFEP (patogénesis)	20
1.7.1.- Envejecimiento	20
1.7.2.- Obesidad	21
1.7.3.- Hipertensión pulmonar	22
1.7.4.- Enfermedad arterial coronaria (EAC)	23
1.8.- Papel de las comorbilidades en los diferentes fenotipos de ICFEP	23
1.9.- Diagnostico.....	26
1.10.- Signos y Síntomas	26
1.11.- Biomarcadores	27
1.12.- Ecocardiografía y su rol en la ICFEP.....	28
1.13.- Pronostico de los pacientes con ICFEP.....	30
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
3.- JUSTIFICACIÓN.....	33
4.- OBJETIVOS.....	34
4.1.- PRIMARIO	34
4.2.- SECUNDARIO	34
5.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	35
5.1.- HIPÓTESIS	35
5.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO	35
5.3.- MATERIAL Y MÉTODOS	35
5.3.1.- POBLACIÓN.....	35
5.4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	35
5.4.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	35
5.4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:.....	35
5.4.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:.....	36
5.5.- CALCULO DE LA MUESTRA	36
6.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES	36
7.- RECOLECCIÓN DE DATOS	45

8.- ÉTICA.....	45
9.- ANÁLISIS ESTADISTICO	46
10.- RESULTADOS.....	46
10.1.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	48
10.2.- RIESGOS PROPORCIONALES DE COX.....	49
11.- DISCUSIÓN	50
12.- CONCLUSIÓN	50
13.- REFERENCIAS.....	50

1.- MARCO TEORICO

1.1.- Introducción

El término de insuficiencia cardiaca (IC) fue descrito desde 1933 por Thomas Lewis como “una condición en la que el corazón falla en descargar todo su contenido adecuadamente”, posteriormente surgieron otras definiciones con el paso del tiempo, gracias nuevos conocimientos y avances tecnológicos y tratamiento, mientras tanto en 1948 se inició el seguimiento longitudinal de a una cohorte de pacientes con esta patología y el estudio Framingham fue publicado, el cual ha sido la fuente de información epidemiológica más grande de insuficiencia cardiaca en el mundo aunado con la descripción de criterios clínicos y radiográficos en este grupo de pacientes. Conforme paso el tiempo nuevos avances en la medicina aparecieron como el uso del ultrasonido para visualizar las cavidades cardiacas en 1954 y el uso de diuréticos tiazidicos en 1958. Fue hasta 1985 que Philip Poole-Wilson describió a la IC como “un síndrome clínico causado por una anomalía del corazón y reconocido por un patrón característico de respuestas hemodinámicas, renales, neurales y hormonales”, así en 1995 que se emitieron las primeras guías para el diagnóstico y manejo de estos pacientes a través de la sociedad europea de cardiología.¹

1.2.- Definición de Insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo caracterizado por una serie de síntomas caracterizados por: disnea, fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio², asociados a signos como plétora yugular, estertores pulmonares y edema periférico³. La IC es resultado de una anomalía estructural o funcional del corazón que resulta en la reducción del gasto cardiaco y/o la elevación de las presiones de llenado en el reposo o durante el ejercicio³, aunado a elevación de concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos, resultado del estiramiento de las fibras miocárdicas.

El termino falla cardiaca traduce una alteración de la función y/o estructura del corazón la cual genera repercusión clínica en el paciente, esta condición patológica, es el resultado de trastornos en el pericardio, miocardio, endocardio, aparatos

valvulares, grandes vasos o el resultado secundario de alteraciones metabólicas, por tales motivos, la insuficiencia cardiaca no es siempre sinónimo de miocardiopatía o disfunción ventricular izquierda². Por lo que es determinante la valoración de la función ventricular izquierda en todos los pacientes y donde la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) juega un papel trascendental en estos pacientes y es una medida estandarizada⁴ y reproducible mediante varias técnicas de imagen.

La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo se ha tomado como una medida objetiva subrogada de la función ventricular durante la sístole. Esta asume que la fracción de sangre desplazada del VI es proporcional a la fuerza generada⁴. Aunque existen parámetros más objetivos que correlacionan con la función ventricular izquierda, el uso de la FEVI es una herramienta mucho más fácil de aplicar, reproducible, su acceso es fácil a través de métodos no invasivos y además tiene relación con la mortalidad cardiovascular según sus cifras. En un subestudio del DIG-trial donde evaluaron la asociación de la FEVI con las causas de mortalidad⁵, encontraron que los pacientes con FE <36% tienen mayores tasas de mortalidad por agravamiento de la IC, arritmias y otras causas cardiovasculares, comparados con pacientes con FE >36%.

El técnica más usada para cuantificación de la FEVI es la ecocardiografía por su fácil acceso, portabilidad y disponibilidad; la medición se realiza por el método de Simpson y/o cuantitativo, que tiene como fundamento la suma de los volúmenes de los diferentes discos contiguos perpendiculares al eje mayor del VI, según el trazado de los límites endocárdicos en diástole como en sístole; sin embargo la medición por ecocardiografía no es tan exacta como la resonancia magnética, ya que no depende de presunciones geométricas. A pesar de ello, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo por ecocardiografía sigue siendo utilizada en todo el mundo, con ciertas limitaciones; con el advenimiento de nuevas técnicas de medición de la función ventricular izquierda como el strain longitudinal, strain radial, medidas de sincronización y la tecnología 3D por ECO están siendo estandarizadas para las diferentes condiciones patológicas y en un futuro podrían suplir a la FE. Otras

técnicas de imagen usadas con regularidad son la ventriculografía isotópica, medicina nuclear tipo gatet-SPECT y tomografía computada, sin embargo, su accesibilidad y disponibilidad no está presente en todos los centros, por lo que su aplicación podría estar limitada.

1.3.- Clasificación

Como ya se mencionó anteriormente, ante el contexto de un paciente con IC es fundamental determinar la FEVI, la cual nos ayudara a clasificarlos en 3 grupos: pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada (ICFEP) mayor o igual al 50%, insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida (ICFER) <40% y por último insuficiencia cardiaca de rango intermedio entre 40-49%, correspondiente a la antes mencionada área gris. Esta división según cifras de corte de la FEVI, permitirá el estudio individual de estos subtipos clínicos para determinar su comportamiento a lo largo del tiempo. En el presente estudio nos enfocaremos en la insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada.

La importancia de esta clasificación se debe a que existen diferencias demográficas, de asociación a factores de riesgos, pronostico y de respuesta a tratamiento en los diferentes grupos; además esto permitirá el estudio de los pacientes por separado y posteriormente definirá la conducta terapéutica más apropiada, ya que la evolución natural de la enfermedad en cada grupo parece ser distinta y su respuesta al tratamiento también.⁶⁷⁸⁹¹⁰¹¹

1.4.- Epidemiología

La IC es un problema de salud pública, que involucra muchos aspectos clínicos y altera la calidad de vida del paciente que vive con esta condición. Con el paso de los años se ha estudiado el grupo de pacientes con FEVI disminuida y esto ha permitido proporcionar agentes terapéuticos adecuados que impactan positivamente en el pronóstico de la enfermedad, reduciendo la mortalidad y los reingresos hospitalarios; sin embargo, la población con FEVI conservada no ha tenido el mismo beneficio con la terapéutica empleada. Por lo que existe una preocupación global en el estudio y manejo de estos pacientes ya que además

crecen de forma importante, postulándose como el fenotipo de falla cardiaca más prevalente en el mundo y que aún no tiene un tratamiento definido.¹²

En la actualidad la insuficiencia cardiaca sistólica con disminución de la fracción de eyección ha sido la más estudiada y donde el tratamiento ha demostrado mejorías significativas en la capacidad de ejercicio de los pacientes, disminución de mortalidad a 5 años y reingresos hospitalarios. Sin embargo, no existe evidencia actual de este beneficio en pacientes con ICFEP.¹³

La prevalencia de la falla cardíaca es aproximadamente de 1-2%¹⁴ de la población adulta en países desarrollados, incrementando por arriba del 10% en personas mayores de 70 años de edad, el riesgo de por vida de falla cardiaca a los 55 años es de 33% en hombres y 25% en mujeres³, con una proporción de pacientes con ICFEP que va desde 22 al 73% dependiendo de la definición aplicada, la evaluación clínica, la edad y el sexo de la población estudiada, según el último consenso de tratamiento de la sociedad europea de cardiología.

En lo que respecta a estadísticas americanas, el riesgo de desarrollar IC es del 20% en mayores de 40 años. La incidencia de esta patología se ha mantenido estable en las últimas décadas con más de 650, 000 casos nuevos anualmente. La IC aumenta con la edad, pasando de aproximadamente 20 por cada 1000 individuos de 65 a 69 años edad. En la actualidad 5.1 millones de personas en EUA tienen IC clínicamente manifiesta y su prevalencia continua en aumento²⁻¹³. A pesar de que la supervivencia ha mejorado, las tasas de mortalidad por insuficiencia cardiaca siguen siendo del 50% a 5 años del diagnóstico, a pesar del tratamiento.¹⁵¹⁶¹⁷

En los pacientes con IC clínica se estima que la prevalencia de ICFEP es aproximadamente del 50% (rango 40-71%), sin embargo¹⁷ ha sido complicado determinarlo con exactitud debido a la necesidad de excluir causas no cardíacas de los síntomas de falla cardiaca. Los estudios han sugerido que la incidencia de ICFEP está en aumento y que la mayor parte de los pacientes hospitalizados tienen FEVI preservada y con cierta regularidad el motivo de ingreso está dado por causas no cardiovasculares.

El crecimiento de la población con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada en el mundo es atribuible a los cambios demográficos, siendo esta enfermedad más prevalente en ancianos del sexo femenino, asociada a factores de riesgos como son hipertensión, diabetes, fibrilación auricular, enfermedad arterial coronaria, obesidad, apnea del sueño y enfermedad valvular.

En Estados Unidos los reportes indican que la ICFEP es una epidemia emergente¹⁸ que crece con el paso del tiempo y que la sobrevida de los pacientes es pobre sobre todo posterior a una primera hospitalización con dicho diagnóstico. Las cifras son difíciles de globalizar por falta de estandarización diagnóstica en los estudios publicados. En un estudio epidemiológico de Olmstead County, Minnesota reporta que la prevalencia de ICFEP comparada con ICFER está aumentando a una tasa de 1% por año¹⁹, lo cual es preocupante por la elevada tasa de ingresos hospitalarios que existirá en un futuro próximo. En el GWTG-HF, estudio muy grande a nivel nacional sobre hospitalización de IC en USA (N >110.000), el cual reportó que hubo un aumento de pacientes hospitalizados con ICFEP del 33% en el 2005 a 39% en el 2010²⁰, con una tasa de rehospitalizaciones de ICFEP similar a ICFER²¹ (29% en los 60-90 días del alta hospitalaria)²².

En un estudio de Ojeda et al²³, realizado en España donde evaluaron las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con ICFEP (FE >45%) comparados con pacientes con ICFER en un seguimiento a 25 meses, donde se observó que el pronóstico en ambos grupos no difirió de forma significativa (mortalidad global 29% vs 37%, RR= 0.7; p= 0,32); un 40% tenía función sistólica conservada, sus características clínicas difieren entre ambos grupos y la etiología hipertensiva predominó en el grupo de FEVI preservada. La supervivencia reportada a 3 años fue del 62% y 51% (p=0,19) para pacientes con ICFEP y ICFER, respectivamente.

En el estudio de Senni²⁴ la supervivencia a los 6 años no fue significativamente distinta entre pacientes con IC y FEVI inferior o superior al 50% y se reportó un porcentaje de defunciones entre el 60-70% de todos los pacientes y la supervivencia de estos en ambos grupos fue inferior a la esperada comparada con la población

general de la misma edad y sexo ($p < 0,0001$). Varela-Román et al encontraron una mortalidad a 5 años del 54% en el grupo de disfunción sistólica y del 44% en el grupo de FEVI conservada sin diferencia significativa. Por lo que la FEVI en la actualidad no ha sido un factor pronóstico independiente de mortalidad, posiblemente la edad y las comorbilidades jueguen un papel importante en esto ya que el perfil clínico de los pacientes es muy heterogéneo. Además, la etiología de la ICFEP puede tener impacto en la morbimortalidad de estos pacientes, como lo reportó un estudio de Hernández et al²⁵ donde una serie de 95 pacientes (IC con FE $>45\%$) divididos en 2 grupos: etiología isquémica y no isquémica, con un seguimiento a 53 meses, donde el grupo isquémico presentó mayor mortalidad e incidencia de reingresos hospitalarios ($p < 0,0001$). Con una supervivencia a 5 años del grupo isquémico del 28%, comparado con 72% del no isquémico ($p = 0,0001$), la cual fue estadísticamente significativa. Cabe mencionar que de forma importante el 60% de los pacientes con ICFEP eran hipertensos y de estos el 30% desconocía este diagnóstico.

Con respecto a los datos epidemiológicos en Latinoamérica el conocimiento actual de la enfermedad es poco claro debido a la falta de estudios donde se establezca con objetividad la incidencia, prevalencia y el pronóstico de la ICFEP, sin embargo a través de la Sociedad Argentina de Cardiología en el 2010, Barisani et al²⁶; se publicó el Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada (ICFSP), reportando aumento de la incidencia con la edad, ya que el envejecimiento, la diabetes, la hipertensión arterial con remodelado ventricular, así como la prevalencia de fibrilación auricular, son factores que intervienen en la función diastólica de estos pacientes. Sin embargo, no hay datos epidemiológicos concluyentes en esta población específica.

En nuestro país es difícil establecer actualmente la magnitud del problema por falta de información, sin embargo, en el 2004 en México se publicaron los resultados del Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardíaca (PRONARICA) realizado por Orea et al²⁷ donde se incluyó a pacientes con IC de 28 estados del país, del 2do y 3er nivel de atención, considerando IC sistólica (FEVI $<45\%$) y IC con función

sistólica preservada (FEVI>45). En total se incluyeron 967 pacientes, reportando predominio del sexo masculino y mayores de 60 años, las causas más frecuentes fueron hipertensión arterial sistémica y cardiopatía isquémica, con respecto a la clase funcional 42% de la población se encontraba en clase funcional II y 26.5% en clase III. La fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en este reporte, solo una tercera parte (29.5%) de los casos tuvo FEVI >45%, por debajo de los registros internacionales.

Con respecto a los factores de riesgo asociados a IC en la ciudad de México, Orea et al²⁸ reportaron a la hipertensión arterial el factor más importante para la manifestación de la IC (35.5%), sin embargo, el factor de riesgo más prevalente en la población estudio fue la obesidad (54%). Por otro lado, el 75% fueron mujeres, dato que probablemente pueda ser importante al momento de clasificar fenotípicamente a nuestros pacientes con IC.

Es difícil en la actualidad definir con exactitud los datos epidemiológicos en nuestro país con respecto a la insuficiencia cardiaca de forma global y más aún la población que vive con ICFEP, porque no existe tal análisis hasta ahora. Magaña et al²⁹ en una revisión comenta que la ICFEP se observa en 50% de los pacientes con IC, con un pronóstico sombrío, con alta prevalencia, que está aumentando a un ritmo de 1% por año proponiéndose como el fenotipo de insuficiencia cardiaca más prevalente de la siguiente década, lo que concuerda con reportes previamente mencionados.

1.5.- Conceptualización y fisiopatología de la insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada

La insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada es un complejo clínico en el que el corazón es incapaz de suministrar la cantidad necesaria de oxígeno en relación a la demanda metabólica y esto lo lleva a cabo aumentando sus presiones de llenado y manteniendo así una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal (FEVI mayor o igual al 50%).³⁰

Es importante diferenciar entre dos conceptos, ya que su definición y fisiopatología pueden ser diferentes y no deben ser usados como sinónimos,

refiriéndome a los términos de disfunción diastólica e insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada, mismas que pueden confluir en un mismo paciente, sin embargo, por separados son entidades diferentes. Además, es importante mencionar que la disfunción diastólica puede estar presente en pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección reducida²⁹

La fisiopatología de la ICFEP es multifactorial y existen muchas explicaciones al respecto, sin embargo está altamente relacionada con anomalías de la función diastólica del ventrículo izquierdo¹³ y el incremento de la rigidez arterial, lo que provoca un acoplamiento ventrículo-arterial anormal en estos pacientes, sumado a la presencia de un funcionamiento sistólico anormal, incompetencia cronotrópica y baja reserva cardiaca que contribuirán a una respuesta anormal durante el ejercicio, que posteriormente se complicara con hipertensión pulmonar y falla ventricular derecha en etapas muy avanzadas de la enfermedad.

1.5.1.- Disfunción diastólica

Como ya hemos mencionado antes la disfunción diastólica es el resultado de la interacción de severas comorbilidades incluyendo diabetes mellitus, hipertensión, obesidad y enfermedad renal crónica que en conjunto provocan un estado pro inflamatorio sistémico con la activación de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa, provocando disfunción endotelial coronaria micro vascular, reducción de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina que da como resultado la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico y con ello el incremento de especies reactivas de oxígeno, disminución de la actividad de la proteína cinasa G y cGMP provocando hipertrofia de los cardiomiocitos y fibrosis, lo que resultara en incremento de la rigidez diastólica. Esta rigidez esta mediada por dos compartimentos que son: la matriz extracelular (MEC) y los propios cardiomiocitos.

La rigidez MEC está determinada por el depósito de colágeno tipo I y cualquier alteración en su regulación, concentración y su entrecruzamiento puede aumentar la rigidez e implicarse en la fisiopatología de la ICFEP, sobre todo en pacientes hipertensos, en los cuales se han visto una disminución de la degradación de la

matriz extracelular debido a una regulación a la baja de metaloproteinasas de la MEC y regulación positiva de inhibidores tisulares de metaloproteinasas de la MEC (TIMP), los cuales se han propuesto como un biomarcador potencial de desarrollo de ICFEP en pacientes con hipertensión arterial.²⁹ Con esto podemos concluir que la rigidez de la MEC está dada por el incremento de la síntesis y deposición del colágeno tipo I y la disminución de la degradación de la MEC, por la disregulación en la expresión de proteínas.

Con respecto a la rigidez intrínseca del miocardiocito varios factores están involucrados, tales como: la hipertrofia del miocito, la disfunción proteica del citoesqueleto, la alteración en la fosforilación de la titina (proteína estructural) y el desprendimiento de los puentes cruzados.

La titina es una proteína del citoesqueleto, caracterizada por ser elástica y gigante, expresada en dos isoformas: N2B (resorte rígido) y N2BA (resorte más complaciente). Una mutación de alguna de estas isoformas, alteraciones de la fosforilación o la formación de puentes disulfuro producida por el estrés oxidativo, conducen a la alteración de la rigidez miocárdica pasiva. Un rasgo característico de la relajación del VI en ICFEP es su lentitud o retraso lo que contribuye a la reducción del volumen sistólico del VI, especialmente con altas frecuencias cardiacas. Asociado a esto también la regulación a la baja del ON por disminución de GMPc reduce la sensibilidad al Ca⁺ y favorece el desprendimiento de los puentes cruzados y contribuye a que la relajación ventricular sea lenta y a consumir niveles altos de energía en un tiempo prolongado desencadena un desequilibrio entre el aporte de energía y su consumo.

1.5.2.- Rigidez arterial

El desenlace de la disfunción endotelial presente, secundaria al imbalance del óxido nítrico, crea una falta de respuesta vasodilatadora mediada por flujo y reduce la distensibilidad aórtica, con ello afecta arterias proximales y a nivel distal. Por consiguiente, se incrementa la rigidez y disminuye de la distensibilidad arterial que contribuyen a una respuesta vasodilatadora anormal durante el esfuerzo, teniendo

como consecuencia el aumento de la presión de pulso y alteraciones hemodinámicas que impactan la función diastólica y disminuye la vasodilatación periférica mediada, con una disminución del flujo sanguíneo al musculo esquelético de forma secundaria.¹³

1.5.3.- Función sistólica anormal

El incremento de la relajación pasiva, se asocia con disminución de la contractilidad y disminución de la reserva sistólica en estos pacientes que finalmente produce una falta de respuesta al aumento de la frecuencia cardiaca en estos pacientes cuando son sometidos a esfuerzo físico o estimulación betadrenergica lo cual se ha asociado a aumento de la mortalidad, lo que debe hacernos pensar que al presentarse podríamos concluir que es un estado grave de la enfermedad.

Un hecho cierto que recientemente fue reportado es que los pacientes con ICFEP tienen menores velocidades de acortamiento longitudinal y circunferencial en el doppler tisular, comparado con paciente con cardiopatía hipertensiva y la evaluación de estos parámetros en el esfuerzo es una de las tendencias de estudio en la actualidad³¹.

Dentro del trastorno de la función sistólica la elastansa sistólica final (ESF), definida por la pendiente y la intersección de la relación presión-volumen sistólica final, es una medida estándar de oro de la contractilidad, la cual se encuentra elevada en ICFEP y la cual se asocia a los cambios bruscos de la presión arterial en esta población.²⁹

1.5.4.- Defectos en el acoplamiento ventrículo-arterial (V-A)

El acoplamiento V-A es el mecanismo primordial involucrado en desarrollo de la ICFEP. La relación entre el VI y la rigidez arterial o mejor dicho la interacción entre el corazón y los vasos sanguíneos (elastansa ventrículo-arterial) debe ser equilibrada con la finalidad de proporcionar una máxima eficiencia de trabajo o reserva cardiovascular óptima, sin cambios en la presión arterial y con poco consumo de oxígeno en un paciente sano, los valores normales son: elastansa ventricular (Ees)/elastansa arterial (Ea) es de 0.5-1.0¹³; sin embargo esto no sucede

en el paciente con falla cardiaca de fracción preservada, donde existe elevación importante de la relación Ees/Ea.

Esta elevación de la relación Ees/Ea, se traducen en mayor sensibilidad de la presión sistólica a los cambios de volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo y hace pensar que con pequeños cambios de volumen, se provoquen cambios excesivos en la presión arterial. Pudiendo concluir que un ligero aumento de la elastancia ventricular, que se acompañan de grandes cambios en la presión arterial, sin alteración significativa del volumen sistólico, todo esto a expensas del aumento de consumo de oxígeno miocárdico.

De esta forma los cambios en la postcarga y precarga del VI en combinación con un aumento de la rigidez ventricular y una alteración de la elastancia ventrículo-arterial, son la combinación perfecta para que los pacientes hipertensos y añosos, presenten síntomas con el esfuerzo, quejándose de fatiga e intolerancia a la actividad física, haciendo evidente el diagnóstico de ICFEP.

Por ejemplo, la elevación aguda de la postcarga del VI en el contexto de la rigidez ventrículo-arterial provoca mayor aumento de la presión arterial, que puede entonces deteriorar aún más la función diastólica produciendo un aumento importante en las presiones de llenado durante el estrés.³²⁻³³.

Otro mecanismo presente asociado a estas características del acoplamiento ventrículo-arterial normal en el esfuerzo, es la vasodilatación sistémica con el ejercicio, la cual se encuentra atenuada en pacientes con ICFEP provocando una alteración en el suministro del flujo sanguíneo al músculo esquelético³². Como ya se comentó anteriormente la disfunción vascular presente en estos pacientes es multifactorial, terminando en un común denominador: la disfunción endotelial, que conduce a su vez a activación patológica refleja relacionada con la biodisponibilidad de óxido nítrico. Por lo que el grado de vasodilatación mediada por flujo se relaciona con la gravedad de los síntomas de la intolerancia al ejercicio en ICFEP. Se ha reportado que este aumento de la vasodilatación es mayor en pacientes con ICFEP con respecto a ICFER, cuando se administran vasodilatadores, con disminución de

hasta -2.5 veces la PAS y -1.5 la PAM por lo que deben de usarse con precaución o solo asociarse al tratamiento en casos de edema agudo pulmonar y crisis hipertensiva.¹³

Es importante recalcar que la disfunción endotelial no es exclusiva de la circulación sistémica, porque en estadios avanzados de la enfermedad, la disminución de la distensibilidad vascular se asociará a hipertensión pulmonar en muchos casos por un mecanismo retrogrado. De tal forma que, en pacientes de edad avanzada, con FEVI normal y presión pulmonar elevada, la ICFEP suele ser la etiología más común, secundaria al remodelado vascular y el depósito de partículas inflamatorias que crean una respuesta vasoconstrictora refractaria³⁴.

1.5.5.- Incompetencia cronotrópica y disminución de la reserva cardiovascular

En el esfuerzo, el gasto cardiaco se incrementa a través de mejorar el retorno venoso, la contractilidad, la frecuencia cardiaca y la vasodilatación periférica, sin embargo, ya se ha descrito que en presencia de ICFEP existe alteración de la función de reserva cardiovascular al estrés.

Normalmente la reserva diastólica en el ejercicio permite que el VI se llene hasta un volumen de precarga mayor en un periodo corto de tiempo, que no condiciona aumento de las presiones de llenado, esto no pasa en pacientes con falla de fracción preservada, por lo que aumentos en la precarga inducidos por el esfuerzo, causa elevación marcada de las presiones de llenado, relacionado con la rigidez de la cámara ventricular y alteración de la relajación temprana, mismas respuestas que están influenciadas por un deterioro en la señalización del sistema Beta-adrenérgico por aumento de los niveles basales de catecolaminas en el plasma y disminución de la sensibilidad barorrefleja. Esto a su vez produce una incompetencia cronotrópica que causa intolerancia al esfuerzo y fatiga.

Estos mecanismos confluentes en un mismo paciente hacen que la ICFEP sea una entidad difícil de comprender por la serie de sistemas involucrados.²⁹

1.5.6.- Hipertensión pulmonar e insuficiencia cardiaca derecha

La hipertensión pulmonar en estos pacientes se presenta por la transmisión retrograda pasiva de las presiones³⁵ del ventrículo-aurícula y posteriormente a la circulación pulmonar, por la presencia de disfunción sistólica característica de los pacientes con ICFEP, lo que finalmente se manifestará con congestión venosa, además de la asociación de un componente determinado por la disminución de la disposición de óxido nítrico, producción de radicales peróxido, aumento de la expresión de la endotelina, con una consecuente respuesta vasoconstrictora asociada a un remodelado vascular permanente.

1.6.- Etiología y factores de riesgo relacionados con la enfermedad

La interacción de factores de riesgos en la ICFEP, el rol que juegan estos en la fisiopatología de la enfermedad y a su asociación con disfunción endotelial como principio fisiopatológico son motivos de estudio en la actualidad. No se sabe con exactitud si estos factores interactúan entre sí o se potencializan para aumentar el riesgo de presentar ICFEP en la población.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de ICFEP en el mundo es la hipertensión arterial, sobre todo en mujeres de edad avanzada. Se dice que la prevalencia de ICFEP es del 10% en mujeres de 80 años o más. Se ha reportado la hipertensión como causa primaria en 36%³⁰, la cardiopatía isquémica en un 37%, 11% valvulopatías y 16% de causas misceláneas.

Algunos estudios han demostrado que la cardiopatía isquémica puede asociarse a disfunción diastólica, sobre todo porque ahora se sabe que la relajación isovolumétrica es la parte del ciclo cardiaco con mayor consumo energético, por lo que se plantea que, en una mujer añosa con factores de riesgo, pueda debutar con ICFEP. Por otra parte, la presencia de enfermedad microvascular en este tipo de pacientes también puede ser un escenario ideal para su presentación. En un reciente estudio mexicano de Magaña y colaboradores²⁹ se propone la hipótesis de que la falla cardiaca de fracción de eyección preservada puede tratarse de una disfunción sistólica en tránsito (DST), sobre todo secundario a la alteración del

acoplamiento ventrículo-arterial en el ejercicio y flujo anormal mediado por vasodilatación, sin embargo, esta teoría no está muy clara.

1.7.- Fenotipificación de los pacientes con ICFEP (patogénesis)

Después de las diferentes observaciones sobre el conocimiento de la fisiopatología, recientemente se ha publicado una propuesta de clasificación de los pacientes de forma fenotípica, que incluye la evaluación de causalidad, relación con factores de riesgos y las comorbilidades asociadas a estos, dividiendo a los pacientes en 4 fenotipos: 1.- Fenotipo añoso, 2.- Fenotipo de obesidad, 3.- Fenotipo de hipertensión pulmonar (HP) y 4.- Fenotipo de enfermedad arterial coronaria (EAC), de esta forma se podrá realizar un abordaje más integral del paciente que vive con ICFEP, seguirlos en el tiempo y evaluar el impacto que tienen todas esas asociaciones en el pronóstico de la enfermedad, determinando que si las controlamos medicamente, podrían modificar de forma favorable la historia natural de la enfermedad en estos individuos.³⁶

1.7.1.- Envejecimiento

Tanto la hipertensión arterial sistémica como la edad, en pacientes mayores de los 80 años, son los 2 factores de riesgo más prevalentes en ICFEP. Los cambios sistémicos atribuidos o relacionados al envejecimiento contribuyen con una disfunción miocárdica molecular y alteraciones estructurales, secundarias a la disregulación neurohormonal, el estado proinflamatorio, la alteración de la vasculatura en relación con la hipertensión sistólica y aumento de la presión de pulso, causando aumento en la rigidez arterial, estado fisiopatológico constante en esta población.

Actualmente se sabe que existen otras condiciones commorbidas (obesidad, hipertensión, diabetes, apnea obstructiva del sueño, anemia y alteración de la función renal) relacionadas con el aumento de la rigidez arterial de forma independiente, que están presentes en esta población y que posteriormente producirán remodelado ventricular izquierdo y reducción de su distensibilidad, provocando alteraciones en la relajación del VI.

El incremento de la presión arterial sistólica sumado al aumento de la rigidez arterial durante el ejercicio causa una excesiva carga de trabajo al corazón provocando disfunción diastólica del ventrículo izquierdo secundario a un desacoplamiento ventrículo-arterial y desajuste de la postcarga, que con el tiempo empeora y desencadena síntomas como fatiga y disnea de esfuerzo. La severidad de estos síntomas asociados a disfunción diastólica del VI, son resultado absoluto del aumento progresivo de la rigidez arterial. Por lo que se es probable que la disminución de la modulación neurohormonal en estos pacientes pueda ser un objetivo terapéutico. La tendencia es establecer una adecuada terapia antihipertensiva en etapas tempranas de la enfermedad, sobre todo en pacientes con disfunción diastólica e hipertensión que aún no han presentado ICFEP.

En pacientes hipertensos, con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y añosos pueden identificarse ciertos biomarcadores que contribuyen a la rigidez arterial, relacionados con la síntesis del colágeno, por ejemplo, la TIMP-1 (inhibidor plasmático tisular de la matriz tipo metaloproteinasa 1) el cual se encuentra elevado en pacientes con HVI y se correlaciona con las presiones de llenado del VI.

Otros marcadores como procolageno tipo I, MMP-2, MMP-9, péptido aminoterminal de procolageno tipo III están elevados en pacientes con hipertensión arterial sistémica con hipertrofia del VI lo cual abre una importante línea de abordaje para identificar de forma preclínica a esta población que tiene un riesgo de desarrollar en un futuro ICFEP y poder intervenir en el manejo médico de estos pacientes, optimizando el control de la tensión arterial. Otro parámetro alternativo de este subgrupo de pacientes es la medición de la velocidad de la onda de pulso, expresión indirecta de la rigidez arterial y otra forma indirecta sería la medición de los niveles séricos de Galectina-3.

1.7.2.- Obesidad

La obesidad es un factor acompañante en pacientes con ICFEP. En el estudio I-Preserve, una gran parte eran obesos en un 34%. Esta entidad ha sido reconocida como factor de riesgo para el desarrollo de IC (ICFEP e ICFER) y está determinado

por el IMC, además se asocia con hipertrofia ventricular, disfunción diastólica del VI e incremento de la rigidez arterial.

Este incremento en la rigidez arterial se asocia con incremento de la prevalencia de SAOS contribuyendo en la patogénesis de la ICFEP por varios mecanismos, como activación simpática que incrementa la postcarga, vasoconstricción pulmonar que reduce la precarga, estado inflamatorio con aumento del estrés oxidativo e hipoxia que predispone a la presencia de arritmias ventriculares y atriales. Es probable que, al identificar esta condición patológica, sobre todo del tipo central se empleen cambios en el estilo de vida con dieta y ejercicio para intervenir de forma anticipada en la reducción de la rigidez arterial y la disminución de todos los mecanismos neurohormonales e inflamatorios que pueden culminar en ICFEP en estos pacientes. El tratamiento de la obesidad con la cirugía bariátrica actualmente podría tener beneficios, sin embargo, no hay estudios que hayan evaluado su comportamiento en ICFEP.

1.7.3.- Hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar (HP) es una condición patológica con alta prevalencia la cual está asociada con cardiopatía izquierda, perteneciente al grupo 2, tanto por disfunción diastólica como sistólica.

Esta enfermedad es el resultado del aumento de la presión de la aurícula derecha que causa hipertensión venosa postcapilar, agregándose a este proceso patológico, la insuficiencia mitral funcional secundaria y la disfunción diastólica del VI.

Un dato importante es que solo el 60% de los pacientes con ICFEP desarrollan HP y de estos un 25-30% tienen un componente precapilar resultado del aumento de la reactividad vascular con un inbalance del óxido nítrico y la endotelina que da paso a la hipertrofia vascular, depósito de matriz extracelular y factores genéticos asociados que empeoran la hipertensión pulmonar postcapilar, manifestándose como un componente mixto.

El desencadenante de la ICFEP en estos pacientes está relacionado con el aumento de la presión de la aurícula derecha que se correlaciona con el aumento de la

hipertensión pulmonar, aunada a la insuficiencia mitral funcional en estos pacientes, por consiguiente, el paciente debuta con un estado agudo de descompensación, con datos sugestivos de aumentos de las presiones de llenado, por lo que el manejo inicial será con restricción de líquidos y diuréticos, con el objetivo de disminuir los datos de congestión y síntomas de falla cardiaca.

1.7.4.- Enfermedad arterial coronaria (EAC)

Los pacientes con EAC e ICFEP son una proporción menor comparado con los pacientes con ICFER. La asociación de cardiopatía isquémica en los grandes registros de ICFEP es de 35-53%, pero no es la primera causa. La prevalencia de esta condición varía según la raza y se relaciona con peor pronóstico. Es importante enfatizar que la presencia de EAC e ICFEP puede generar deterioro de la función ventricular izquierda, aumento de los ingresos hospitalarios y disminución de la clase funcional, por lo que estos pacientes se verán beneficiados con la revascularización.

Los fenotipos de insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada mencionados con anterioridad se acompañan de ciertas comorbilidades en mayor o menor medida, relacionadas entre sí por un mecanismo fisiopatológico común, llamado disfunción endotelial. Por tanto, es poco probable la existencia de un paciente con ICFEP y solo una comorbilidad asociada, de tal forma que la presencia de muchas condiciones patológicas en un solo paciente podría modificar el curso de la enfermedad, aumentando las rehospitalizaciones secundarias a agudización e interferir en la causa de muerte de este grupo de pacientes.

1.8.- Papel de las comorbilidades en los diferentes fenotipos de ICFEP

Las comorbilidades que acompañan al fenotipo del envejecimiento son: fibrilación auricular (FA), anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y fragilidad.

La fibrilación auricular es una condición frecuente asociada a hipertensión y envejecimiento. La prevalencia de FA en el estudio I-PRESERVE fue de 44% y 55%³⁷ en pacientes añosos con una edad media entre 75 y 82 años

respectivamente. La presencia de FA está relacionada con descompensación aguda de la falla cardíaca y empeoramiento en el pronóstico de los pacientes, independientemente del riesgo de evento vascular cerebral.

Por otro lado, la anemia es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con ICFEP, su prevalencia es similar a la enfermedad renal crónica, diabetes y EPOC, con un pico en mujeres añosas con falla cardíaca avanzada. La anemia en falla cardíaca cumple las características habituales de la asociada a enfermedades crónicas con una pobre utilización del hierro, alteración de la respuesta a la eritropoyetina y depresión del funcionamiento de la médula ósea; además, la confluencia de la activación neurohormonal, la disfunción renal, la hemodilución y la inflamación sistémica contribuyen finalmente a la aparición de esta condición en pacientes con ICFEP.

Con respecto a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), se ha reportado hasta en un 45% de los pacientes con ICFEP que padecen esta enfermedad, con predominio en hombres ancianos y una prevalencia global del 30%³⁸. La EPOC es un factor independiente de mortalidad, con mayor predominio en personas con ICFEP vs ICFER, sin embargo, se desconoce la relación entre ICFEP y EPOC. La presencia de esta enfermedad está asociada con un estado proinflamatorio continuo, el desarrollo de fibrosis miocárdica y alteración directa del llenado ventricular izquierdo. La importancia de esto, es que la disnea es el síntoma cardinal de ambas condiciones, lo que dificulta el diagnóstico temprano y abordaje del paciente, por lo que la historia clínica es determinante para buscar causalidad.

Otro factor importante asociado a todas estas condiciones comorbidas, es la fragilidad, definida como: la disminución de la reserva homeostática, resultado de un incremento en la vulnerabilidad a un estrés agudo. La fragilidad depende directamente de los factores patológicos que prevalecen en un mismo paciente, de tal forma que entre más enfermedades tenga un paciente el pronóstico será peor y su estado de fragilidad también.

En cuanto a las comorbilidades asociadas al fenotipo de la obesidad, están presentes la apnea obstructiva del sueño (SAOS), diabetes (DM) y enfermedad renal crónica (ERC).

La apnea obstructiva del sueño tiene una prevalencia que va del 40-50% en pacientes obesos y 10% en no obesos³⁹. El SAOS de forma independiente causa alteración de la función diastólica del ventrículo izquierdo, generando hipertrofia y ocasionando descompensación de la falla cardíaca, secundario a la presencia de los despertares repetitivos del sueño, episodios de hipoxia que aumentan la actividad simpática y promueven disfunción endotelial, inflamación sistémica y rigidez arterial, todos estos relacionados directamente con la fisiopatología de la ICFEP. Por estos motivos se ha propuesto el uso continuo de presión positiva en la vía aérea como el estándar de tratamiento en estos pacientes, ya que genera una disminución de la actividad simpática, mejoría de la clase funcional, de la frecuencia cardíaca y la presión arterial, que por consiguiente reduciría la rigidez arterial y de la función diastólica del VI en pacientes hipertensos, sin embargo, no hay estudios del impacto de esta terapia en pacientes con ICFEP.

Otro factor es la diabetes. Con una prevalencia del 45% en pacientes con ICFEP³⁸, la resistencia a la insulina y la hiperglucemia afecta a este grupo, por aumento de la concentración de ácidos grasos libres, disfunción mitocondrial, homeostasis anormal del calcio, aumento del estrés oxidativo y de productos finales de la glicación, que causan disfunción de la relajación y rigidez de la pared del VI, aumento de la rigidez arterial e intolerancia a la actividad física aeróbica.

La enfermedad renal crónica es común en pacientes con ICFEP y prevalente en obesos diabéticos con hipertensión. Las cifras globales reportan entre un 30% y 60%⁴⁰. La disminución de la tasa estimada de filtración glomerular (<60ml/min/m²) y aumento de la albuminuria son factores asociados con remodelado ventricular izquierdo y disfunción diastólica leve. La ERC condiciona peor pronóstico en estos pacientes; dificulta el manejo terapéutico de la sobrecarga de volumen por la presencia de resistencia a diuréticos, existe un uso limitado de IECAS y en ocasiones hay necesidad de ultrafiltración durante el tratamiento.

La finalidad de esta clasificación fenotípica, da la pauta para realizar un abordaje³⁶ y manejo de los factores de riesgos en esta población, con el fin de minimizar o retrasar el desarrollo de ICFEP o mejorar el pronóstico de los pacientes que viven con esta entidad. Sin embargo, se necesitan más estudios que impacten en los procesos bioquímicos y celulares causantes de este síndrome clínico.

1.9.- Diagnóstico

En la última publicación de las guías de tratamiento de La Sociedad Europea de Cardiología sobre IC aguda y crónica (2016)³, recomiendan que el diagnóstico de ICFEP este dado por 3 condiciones: 1.- Signos y síntomas clínicos de falla cardíaca, 2.- Marcadores bioquímicos como son elevación de péptidos natriuréticos NT-ProBNP y BNP (BNP >35 pg/mL and/or NT-proBNP >125) y 3.- Ecocardiografía donde se demuestre una FEVI mayor o igual a 50%, asociado a una alteración funcional y/o estructural, y algún grado de disfunción diastólica ventricular izquierda.³ En este punto es importante recordar que la medición no invasiva y en una sola ocasión de la función diastólica, no es determinante para establecer su diagnóstico y en ocasiones se necesita hacer uso de técnicas invasivas para asegurarlo.³⁰

1.10.- Signos y Síntomas

No existe un consenso sobre los síntomas específicos en ICFEP, por lo que el uso de los criterios de Framingham es aplicable para todos los grupos de IC, con una sensibilidad del 92% y especificidad del 72%.³⁰ Sin embargo, en algunos estudios los síntomas atribuidos a la enfermedad fueron asociados con la intolerancia al ejercicio. Por ejemplo, el estudio ALDO-HF trial mostró que los síntomas más comunes de fueron fatiga en el 59% y nicturia (80%) al momento de la inclusión de los pacientes. Sin embargo, en el registro nacional OPTIMIZE-HF donde compararon más de 20 mil pacientes con ICFEP vs ICFER, el principal síntoma en ambos grupos fue la disnea de esfuerzo y edema al momento del ingreso hospitalario.²² Así también en el registro nacional ADHERE⁴¹ concluyen que la presentación clínica es muy similar entre ambos grupos (ICFEP vs ICFER) con diferencias particulares, los pacientes con ICFEP al ingreso hospitalario presentaron

más descontrol hipertensivo de tipo sistólico, mayor edema periférico y fibrilación auricular con una $P < 0.0001$.

1.11.- Biomarcadores

El rol de los marcadores biológicos presentes en la falla cardiaca con fracción de expulsión conservada aún no se ha determinado con claridad. Las implicaciones fisiopatológicas de los niveles bajos de péptido natriurético en ICFEP no están bien definidas, algunos estudios relacionan esta situación a la prevalencia alta de obesidad, donde el tejido adiposo podría aumentar su eliminación por parte de los adipocitos⁴² o disminuir su producción por las diferencias del estatus androgénico relacionado con la obesidad y la otra razón es que el estrés parietal no está incrementado como en un paciente con remodelado ventricular excéntrico.

En el 2012 se publicó un análisis (DOSE Study)⁴² donde evaluaron diferentes marcadores asociados a insuficiencia cardiaca aguda descompensada y su comportamiento entre los pacientes con fracción de expulsión disminuida y conservada tratados con diuréticos de asa; este análisis predijo de forma inicial que los pacientes con ICFEP presentaban niveles séricos de péptido natriurético (BNP) más bajos que los pacientes con ICFER, esto asociado con la activación de otros marcadores como la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), estrés oxidativo así como la síntesis de colágeno. En los resultados, los niveles de BNP comparado con pacientes con ICFER fueron menores a los 60 días de seguimiento, dentro de los factores de riesgo en este grupo predominó el sexo femenino, obesos, pacientes añosos e infra tratados con IECAS, pero con similar clase funcional, presión venosa yugular y edema que los pacientes con ICFER. Dentro de la medición de otros parámetros se reportó una elevada cifra de cistatina C y presión arterial sistólica en el grupo de fracción preservada.

Los péptidos natriuréticos también se han utilizado para guiar la conducta terapéutica en los pacientes con falla cardiaca, el estudio TIME-CHF evaluó el uso del NT-proBNP como guía para el tratamiento intensivo vs tratamiento estándar en pacientes ancianos con falla cardiaca congestiva, comparando pacientes con

ICFEP (FEVI >45%) e ICFER (FEVI <45%) en un seguimiento a 18 meses, con el objetivo primario de obtener una sobrevida libre de hospitalización en el periodo de seguimiento, mostrando que el NT-proBNP no fue adecuado para guiar el manejo de pacientes con ICFEP, con resultados opuestos en el grupo de comparación. Por tal motivo este estudio concluye que no hay beneficio de guiar la terapéutica con este marcador en ICFEP⁴³.

1.12.- Ecocardiografía y su rol en la ICFEP

El papel de la ecocardiografía en la evaluación de los pacientes con falla cardiaca con fracción de expulsión preservada se enfoca en la búsqueda de cardiopatía estructural y algún grado de disfunción diastólica, por lo que es fundamental su uso, para clasificar al paciente y posteriormente iniciar una terapéutica específica. Actualmente este abordaje, es guiado por las recomendaciones expuestas por el consenso de la EACVI/ASE⁴⁴ del 2016.

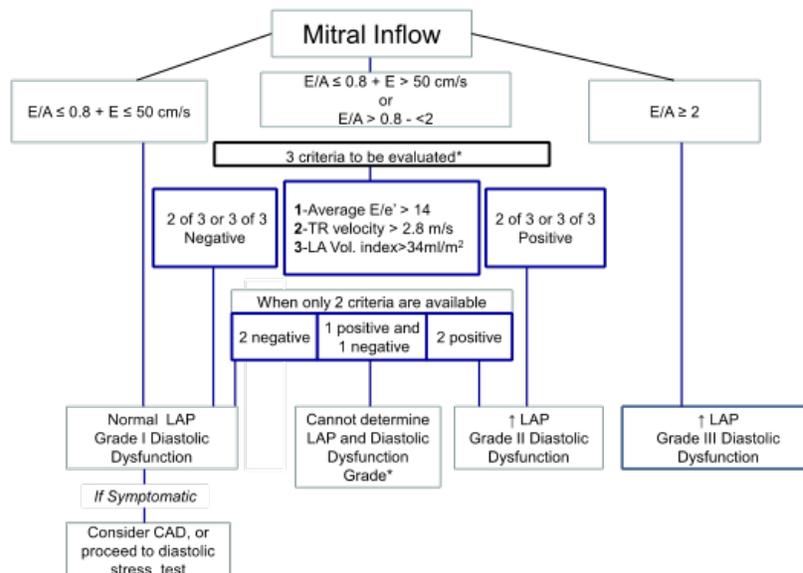
Con el fin de simplificar el abordaje de los pacientes con sospecha de disfunción diastólica (DD), se publicaron nuevas directrices por la sociedad europea de ecocardiografía en 2016, donde definen a esta condición como el resultado de una disminución de la relajación del VI con o sin alteración del lusitropismo aunado a un aumento de la rigidez de la cámara ventricular izquierda que finalmente aumenta las presiones de llenado; por lo que debe ser estimada en todos los pacientes, ya que la elevada presión diastólica del VI en ausencia de aumento del volumen al final de la diástole, es una evidencia fuerte de disfunción diastólica.

Se propone la medición de una serie de variables a través del uso del Doppler 2D, el modo M, Doppler continuo, Doppler tisular, Doppler color, así mismo el uso de la deformación global longitudinal que puede ayudar en ciertos casos donde este inconcluso el diagnóstico de DD, sin embargo, es un parámetro no estandarizado.

La evaluación de la función diastólica (FD) en pacientes se realiza determinando 4 variables (con sus respectivos puntos de corte) para definir con esto si la función es normal y estos son: la velocidad e' del anillo mitral: e' septal <7 cm/s y la e' lateral <10 cm/seg, el promedio de la relación de la E/e' > 14, el volumen indexado de la

aurícula izquierda (AI) $> 34 \text{ ml/m}^2\text{SC}$ y la velocidad máxima de (regurgitación tricúspide) $\text{RT} > 2,8 \text{ m/seg}$. Posteriormente se determina función diastólica normal si más de la mitad de las variables disponibles no cumplen los valores de corte para identificar la función anormal. Por consiguiente, se habla de disfunción diastólica del VI, si más de la mitad de los parámetros disponibles cumplen estos valores de corte y finalmente el estudio no es concluyente si la mitad de los parámetros no cumplen con los valores de corte, por lo que el resultado es indeterminado.

Ya con la presencia de función diastólica anormal, el siguiente paso es determinar el grado de disfunción diastólica, clasificándola en disfunción diastólica grado I, II y III, según los parámetros del algoritmo de abajo.



Por otro lado, la evaluación de la FD con el ecocardiograma de estrés tiene sus indicaciones particulares, este método es aplicable sobre todo en aquellos pacientes en que la fatiga o intolerancia al ejercicio sea su único o principal síntoma y en los cuales en reposo la función diastólica es normal, indeterminada o tipo I que no explique los síntomas. La importancia de la evaluación diastólica durante el ejercicio en este grupo de pacientes esta dado porque la fatiga persistente, disminuye la calidad de vida en este grupo⁴⁵ y su relación está directamente

relacionada con la reducción del gasto cardiaco relativo a las necesidades metabólicas en el esfuerzo.

Como se comentó previamente existen otras mediciones usadas para determinar elevación de presiones de llenado de las cavidades izquierdas y la disfunción diastólica como son: la evaluación de la función longitudinal global del VI por medio del strain global longitudinal medido en el periodo de relajación isovolumétrica y durante la diástole temprana a través del speckle tracking el cual tiene una asociación significativa con la constante de tiempo de la relajación ventricular izquierda y se ha visto que puede ser usado como predictor de desenlaces en estados avanzados de la enfermedad; otros parámetros recientemente usados son la velocidad de torsión máxima y el strain de la aurícula izquierda, además de la medición del índice de flujo de venas pulmonares, parámetros que podrían ser de utilidad cuando las mediciones convencionales son poco concluyentes con la dificultad de que no están disponibles en todos los centros institucionales y que se necesita personal médico capacitado para el procesamiento de los mismos.

1.13.- Pronostico de los pacientes con ICFEP

Gracias a varios estudios retrospectivos y registros poblacionales¹(CHARM-study), se sabe que el pronóstico de los pacientes con falla cardiaca de fracción de expulsión preservada y disminuida es ser similar reportado en varios estudios poblacionales y confirmado por un seguimiento a 5 años publicado en el 2009 (Christophe Tribuille) donde la mortalidad comparada con falla de fracción disminuida fue reportada similar de un 60% a 5 años; sin embargo la mortalidad se presenta por causas diversas en los pacientes con ICFEP y la heterogeneidad de la FEVI en los estudios es muy variable. Un metaanálisis² de pacientes comparo el pronóstico de los pacientes con ICFEP e ICFER menciona que existe la probabilidad de que el análisis de los pacientes pudo ser un tanto subjetivo y que la evaluación de la fracción de expulsión no haya sido medida de forma adecuada en estudios previos, por lo que incluyo en su análisis particular estudios prospectivos evitando estas dos situaciones. 17 estudios fueron incluidos en el metaanálisis, con un total de 24 501 pacientes, de los cuales 9299 (38%) murieron durante un seguimiento de

47 meses, de estos 2468 presentaron FEVI preservada (>40%-55%), la edad media fue de 67 años y la mayoría eran mujeres (68%) y 58% tenían una etiología isquémica, concluyendo que la mortalidad de los pacientes con ICFEP es la mitad de la observada en los pacientes con falla cardíaca e insuficiencia cardíaca con FEVI reducida.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los factores pronósticos de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada?

3.- JUSTIFICACIÓN

La insuficiencia cardíaca de fracción de eyección preservada (ICFEP) es un problema de salud pública mundial que ha aumentado en los últimos años, en la actualidad es una enfermedad de alta prevalencia y mortalidad en adultos mayores de 60 años y aumenta exponencialmente con el envejecimiento.

Por consenso de expertos se ha utilizado el mismo manejo terapéutico que en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, en donde se ha demostrado mejoría de la mortalidad. Sin embargo, en ICFEP no existe evidencia que haya demostrado algún beneficio en mortalidad, reingreso hospitalario o mejoría de la clase funcional.

La identificación de las características clínicas de ICFEP en nuestro medio, nos ayudará a conocer los factores de riesgos asociados a morbilidad y mortalidad, lo que permitirá el desarrollo de estrategias de intervención más específicas, con el fin de unificar criterios de diagnóstico, vigilancia, tratamiento y rehabilitación de estos pacientes.

El presente estudio nos proveerá de una base de datos local generadora de hipótesis para futuras investigaciones. Al momento, a nuestro conocimiento no existen datos epidemiológicos reportados de esta patología en México.

4.- OBJETIVOS

4.1.- PRIMARIO

Conocer cuáles son los factores pronósticos de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada a través de un compuesto primario (evento vascular cerebral no fatal, infarto al miocardio no fatal, reingreso, angina o revascularización) en el Hospital Español en el periodo de enero de 2012 a julio de 2017.

4.2.- SECUNDARIO

Evaluar las comorbilidades de los pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada en el hospital español de México en el periodo de enero de 2012 a julio de 2016.

Describir los estudios realizados en el abordaje de los pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada en el hospital español de México en el periodo de enero de 2012 a julio de 2016.

Describir la presencia de disfunción diastólica en los pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada en el hospital español de México en el periodo de enero de 2012 a julio de 2016.

5.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1.- HIPÓTESIS

No existe diferencia en los factores pronósticos de pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión preservada comparado con lo que se describe en la literatura actual.

5.2.- DISEÑO DEL ESTUDIO

Observacional, longitudinal, retrolectivo y analítico.

5.3.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.3.1.- POBLACIÓN

Universo: pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión preservada.

Población de estudio: pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de expulsión preservada.

Muestreo: por conveniencia.

5.4.- CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.4.1.- CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Mayores de 18 años.
- Ambos sexos.
- Signos y síntomas de falla cardiaca definidos por la presencia de 2 ó más de los siguientes: disnea, ingurgitación yugular y edema periférico.
- FEVI mayor o igual a 50% por ecocardiografía bidimensional.
- BNP mayor a 100pg/dL.
- Primer ingreso hospitalario por falla cardiaca.

5.4.2.- CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con estados sépticos.
- Enfermedad valvular grave, miocardiopatía hipertrofica, infiltrativa, inflamatoria, catecoláminérgica, periparto o secundaria a uso de drogas.
- Pacientes embarazadas.
- Tromboembolia pulmonar aguda.
- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica con uso suplementario de oxígeno permanente.

- Pacientes con cardiopatías congénitas.
- Enfermedad renal crónica KDOQUI IV-V.

5.4.3.- CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Expediente clínico incompleto.

5.5.- CALCULO DE LA MUESTRA

Actualmente no existe ningún estudio que evalúe el pronóstico de pacientes con insuficiencia cardiaca de fracción de expulsión conservada en la población del Hospital Español de México, sin embargo, en la literatura ya han sido descritos los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes que viven con esta entidad. Por lo tanto, no habrá un cálculo de muestra y la inclusión será determinada por un rango de tiempo.

6.- DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Sexo	Características primarias y secundarias expresadas en el genotipo y fenotipo que establecen las diferentes entre varón y mujer.	M (masculino) o F (femenino)	Dicotómica	Secundaria
Edad en años	Característica de los seres humanos de acumular tiempo de vida en forma progresiva, irreversible y constante, susceptible de ser medida.	Edad expresada en años en el momento de ser captado para el estudio.	Cuantitativa	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Péptido natriurético tipo B (BNP)	Es un polipéptido de 32 aminoácidos secretado por los miocitos en respuesta a un alargamiento excesivo de las células miocárdicas y es un parámetro sensible de disfunción ventricular izquierda.	Hormona secretada en respuesta al estrés de la pared del miocardio y es susceptible de ser medido en suero en pg/mL.	Cuantitativa	Secundaria
Troponina I (TI)	Enzima estructural que forma parte del acoplamiento excito-contráctil de la célula muscular cardíaca y ante daño celular, es liberada a la circulación y es medible.	Presencia de elevaciones de Troponina I > a la percentil 99. Cifras mayores o iguales a 0.1 son positivas.	Cuantitativa	Secundaria
Creatinina	Producto de la degradación de las proteínas musculares.	Nivel determinado en suero	Cuantitativa	Secundaria
Hemoglobina	Proteína estructural del grupo hem.	Nivel determinado en suero	Cuantitativa	Secundaria
Sodio sérico	Electrolito disponible en suero.	Nivel determinado en suero	Cuantitativa	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) (%)	Cambio porcentual del volumen del ventrículo izquierdo entre sístole y diástole. Parámetro mejor aceptado para medir la función global del ventrículo izquierdo.	Cambio porcentual del volumen del ventrículo izquierdo entre sístole y diástole, medido por ecocardiografía bidimensional.	Cuantitativa	Secundaria
Diabetes mellitus	Condición patológica caracterizada por hiperglucemia resultante de defectos en la secreción de insulina, acción o utilización de la misma.	Tener tratamiento actual con hipoglucemiantes, antidiabéticos orales y/o insulina. Se expresará si (S) o no (N).	Dicotómica	Secundaria
Tabaquismo	Habito de Inhalar el humo de tabaco quemado de forma habitual o intermitente, consecuencia de una adicción.	Inhalación intencionada de humo de cigarrillo de forma habitual. Antecedente. Se expresará si (S) o no (N).	Dicotómica	Secundaria
Hipertensión arterial sistémica	Cifras de presión arterial mayores o iguales a 140/90 mm Hg medidas en dos o más ocasiones.	Tener tratamiento actual con antihipertensivos. Se expresará si (S) o no (N).	Dicotómica	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Enfermedad renal crónica (ERC)	Se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal (sedimento, imagen, histología) que persiste más de 3 meses con o sin deterioro de la función renal o un filtrado glomerular <60ml/min/1.73 m ² .	Se define como la presencia de una alteración estructural o funcional renal, que persiste más de 3 meses con o sin deterioro de la función renal o un filtrado glomerular <60ml/min/1.73 m ² . Antecedente previo.	Dicotómica	Secundaria
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)	Enfermedad caracterizada por una limitación persistente al flujo aéreo que se asocia a una respuesta inflamatoria acentuada o crónica de las vías aéreas y los pulmones.	Antecedente en el expediente clínico.	Dicotómica	Secundaria
Fibrilación auricular (FA)	Arritmia supraventricular caracterizada por intervalo R-R irregulares sin evidencia de actividad auricular organizada (ondas P indistinguible o ausentes).	Antecedente de FA o trazo EKG con arritmia demostrable.	Dicotómica	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Cardiopatía isquémica (CI)	Pacientes con limitación del flujo sanguíneo coronario que impida la adecuada percusión del músculo cardíaco, secundaria a la presencia de placa aterosclerótica	Pacientes con antecedentes médicos de SICACEST, SICASEST, Angina crónica estable, antecedente de revascularización.	Dicotómica	Secundaria
Infarto al miocardio no fatal	Presencia de angina típica, con cambios eléctricos compatibles de isquemia, alteraciones semestrais de la mortalidad de presentación aguda que no causan la muerte o choque cardiogénico.	Presencia de angina típica, con cambios eléctricos compatibles de isquemia, alteraciones semestrais de la mortalidad de presentación aguda que no causan la muerte o choque cardiogénico.	Dicotómica	Secundaria
Revascularización	Procedimiento quirúrgico o intervencionista que restablece la circulación coronaria de forma parcial o total.	Procedimiento quirúrgico o intervencionista que restablece la circulación coronaria de forma parcial o total.	Dicotómica	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Angina	Presentación clínica de dolor u opresión retroesternal asociada a síntomas neurovegetativos.	Presentación clínica de dolor u opresión retroesternal asociada a síntomas neurovegetativos.	Dicotómica	Secundaria
Obesidad	Entidad patológica caracterizada por aumento de la presencia del tejido adiposo, extraído a través de la relación entre peso y talla definido por un IMC mayor o igual a 30 kg/m ²	IMC mayor de 30kg/m ² .	Dicotómica	Secundaria
Índice de masa corporal (IMC)	Es una razón matemática que asocia la talla y el peso como medida de obesidad.	Es una razón matemática que asocia la talla y el peso como medida de obesidad.	Cuantitativa	Secundaria
Dislipidemia	Elevación anormal de niveles de lípidos en la sangre (triglicéridos, colesterol).	Elevación anormal de niveles de lípidos en la sangre (triglicéridos, colesterol).	Dicotómica	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Evento vascular cerebral no fatal	Presencia de cualquier dato clínico que sugiera hipoperfusión cerebral "focal", (trastornos de la fuerza muscular, del lenguaje) de forma definitiva o transitoria.	Presencia de síntomas clínicos de localización + estudio tomografico o resonancia de craneo con presencia de hipo densidad o hipo intensidad compatible que no causa muerte.	Dicotómica	Secundaria
Muerte	Muerte del paciente después de su diagnóstico y durante el seguimiento en el tiempo.	Presencia de egreso tipo defunción con diagnóstico final primario de ICPEP.	Dicotómica	Secundaria
Reingreso	Ingreso urgente o programado que se produce tras el alta del paciente en un plazo determinado y por un motivo o no relacionado con el diagnóstico de su primer ingreso.	Ingreso urgente o programado que se produce tras el alta del paciente en un plazo de 30 días y con el mismo diagnóstico a su primer ingreso.	Dicotómica	Secundaria
Días de estancia hospitalaria	Número de días de hospitalización desde la fecha de ingreso.	Número de días de hospitalización desde la fecha de ingreso.	Cuantitativa	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (DD)	Es el resultado de una disminución de la relajación del VI con o sin alteración del lusitropismo aunado a un aumento de la rigidez de la cámara ventricular izquierda que finalmente aumenta las presiones de llenado.	Cuando más de la mitad de los valores analizados alcancen o superen los puntos de corte. Se expresará si (S) o no (N).	Dicotómica	Secundaria
Relación E/A	Es la medida o cálculo de la relación entre la onda E y la onda A a través del flujo transmita en diástole.	Es la medida o cálculo de la relación entre la onda E y la onda A a través del flujo transmita en diástole.	Cuantitativa	Secundaria
Área de superficie corporal (ASC)(m ²)	Es la medida o cálculo de la superficie del cuerpo humano.	Se obtiene con la fórmula de Mosteller, raíz cuadrada de: peso (kg) x talla (cm) /3600.	Cuantitativa	Secundaria
Volumen de la aurícula izquierda en ml/m ²	Volumen auricular obtenido por método biplano de área longitud en vista apical 2 y 4 cámaras por ecocardiografía	Volumen auricular obtenido por método biplano de área longitud en vista apical 2 y 4 cámaras por	Cuantitativa	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
	indexado al ASC.	ecocardiografía indexado al ASC.		
Volumen del jet de insuficiencia tricuspídea (IT) (m/s)	Velocidad máxima del jet de insuficiencia tricuspídea obtenida a través de Doppler continuo.	Velocidad máxima del jet de insuficiencia tricuspídea obtenida a través de Doppler continuo.	Cuantitativa	Secundaria
e`septal (cm/s)	Velocidad del miocardio a nivel de la pared septal del anillo mitral en diástole temprana.	Velocidad del miocardio a nivel de la pared septal del anillo mitral en diástole temprana.	Cuantitativa	Secundaria
e`lateral (cm/s)	Velocidad del miocardio a nivel de la pared lateral del anillo mitral en diástole temprana.	Velocidad del miocardio a nivel de la pared lateral del anillo mitral en diástole temprana.	Cuantitativa	Secundaria
Relación E/e` (cm/s)	Cociente obtenido tras dividir la onda E del flujo mitral entre la onda e` (promedio) del Doppler tisular.	Cociente obtenido tras dividir la onda E del flujo mitral entre la onda e` (promedio) del Doppler tisular.	Cuantitativa	Secundaria

NOMBRE DE VARIABLE	DEFINICIÓN UNIVERSAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	FUENTE DE INFORMACIÓN
COMPUESTO PRIMARIO (MACE): Muerte, IAM no fatal, EVC no fatal, reingreso por IC, revascularización	Muerte IAM no fatal EVC no fatal Reingreso por IC Revascularización	Presentar al menos uno. si (S) o no (N).	Dicotómica	Secundaria

7.- RECOLECCIÓN DE DATOS

La recolección de datos se hará de la siguiente manera:

Solicitar al área de cómputo un listado de pacientes que hayan ingresado al hospital con diagnóstico de insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular.

Posterior a ello revisar los expedientes clínicos físicos de este listado para valorar si cumplen los criterios de inclusión.

Recolectar las variables ya mencionadas en una hoja de recolección de datos digital previamente elaborada. (ver Anexo1).

Finalmente se realizará llamada telefónica a todos los pacientes para interrogar los desenlaces y/o en su caso al médico tratante.

8.- ÉTICA

La investigación cumple con los “Principios éticos para la investigación en seres humanos” adoptados por 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia en junio de 1964 y enmendada por la 52ª Asamblea Médica Mundial de Edimburgo, Escocia en octubre de 2000; y las “Pautas éticas internacionales para la investigación biomédica en seres humanos” preparada por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la OMS en Ginebra 2002.

Además, se cumple con todos los requisitos incluidos en 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, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 04/01/2013.

En el proyecto de investigación prevalecen los criterios de respeto a la dignidad del sujeto de investigación, la protección de sus derechos, principalmente el de la protección de la salud, así como el bienestar y la conservación de su integridad física. La presente investigación únicamente incluye la realización adicional de un interrogatorio directo lo cual no conlleva riesgo. Los expedientes de los sujetos de investigación serán considerados expedientes clínicos, y su manejo cumplirá la Norma Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, del expediente clínico.

La publicación de resultados se regirá por la protección de la confidencialidad del participante, por lo que no se incluirán datos de identificación personal en el reporte (nombre, número de afiliación). Los datos solo serán manipulados por los investigadores, y se mantendrán en la base de datos solo con el fin de la investigación.

9.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables numéricas se resumen en media y desviación estándar o mediana y cuartiles 1 y 3, según su distribución. Las variables categóricas se resumen en frecuencias y porcentajes. Se realizó análisis bi-variado con prueba t o U de Mann Whitney para las variables numéricas, según distribución, y prueba ji cuadrado o test exacto de Fisher para las variables categóricas. Se realizó análisis de supervivencia de Kaplan Meier y prueba de Log Rank. Finalmente, se realizó multivariado con riesgos proporcionales de Cox. Se consideró un valor de p menor de 0.05 a dos colas como significativo. Todos los cálculos se realizaron en el paquete estadístico SPSS versión 21.

10.- RESULTADOS

En el cuadro 1 se presentan las características generales de la población. Se incluyeron un total de 88 sujetos, con edad de 79 ± 10 años, 74% del sexo masculino. El factor de riesgo con mayor prevalencia fue la hipertensión arterial, observado en

casi 3 de cada 4 sujetos. Uno de cada cinco presento como co-morbilidad la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Un tercio de los pacientes presentaban fibrilación atrial. La mediana de días hospitalizados fue de 5 días. El 32% presentaron muerte en el seguimiento.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES (ANÁLISIS UNIVARIADO)

VARIABLE	VALOR (n=88)
Edad en años	79±10
Sexo M	65 (74%)
Diabetes	22 (25%)
Hipertensión arterial	65 (74%)
Dislipidemia	14 (16%)
Tabaquismo	51 (58%)
Enfermedad renal crónica	6 (6.8%)
EPOC	16 (18%)
Fibrilación atrial	32 (36%)
IMC	27 (24-33)
Obesidad	36 (41%)
FEVI (%)	65 (63-65)
BNP	527 (234-791)
Sodio sérico	136 (132-139)
Creatinina sérica	1.02 (0.84-1.38)
Hemoglobina	13.3 (11.5-14.6)
Cardiopatía isquémica	15 (17%)
Días de estancia	5 (4-9)
Muerte	28 (32%)

El cuadro 2 muestra el análisis bi-variado por mortalidad. Solamente la co-existencia de EPOC, los días de estancia hospitalaria, el nivel sérico de creatinina y sodio presentaron una asociación con mortalidad. Sin embargo, existen variables que a

pesar de no alcanzar la significancia estadística lograron asociarse a mortalidad, entres estas podemos mencionar la enfermedad renal crónica (5 vs 10%), la fibrilación atrial (31 vs 46%) y la cardiopatía isquémica (13 vs 25%), lo que sugiere la necesidad de mayores poblaciones.

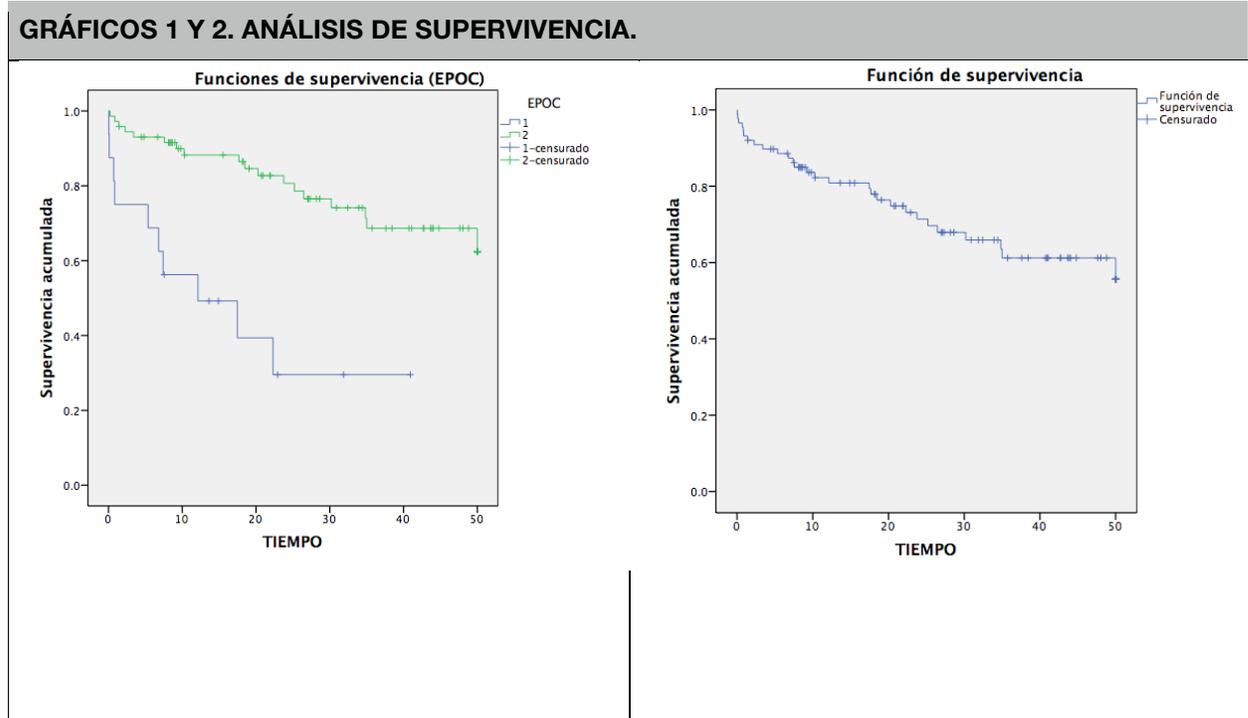
CUADRO 2. ANÁLISIS BIVARIADO POR MORTALIDAD.

VARIABLE	VIVOS (N=60)	MUERTOS (N=28)	VALOR P
Edad en años	78±11	82±9	0.12
Sexo M	44 (73%)	21 (75%)	0.86
Diabetes	15 (25%)	7 (25%)	1.00
Hipertensión arterial	47 (78%)	18 (64%)	0.16
Dislipidemia	10 (18%)	4 (14%)	0.76
Tabaquismo	34 (56%)	17 (60%)	0.72
Enfermedad renal crónica	3 (5%)	3 (10%)	0.37
EPOC	6 (10%)	10 (35%)	0.004
Fibrilación atrial	19 (31%)	13 (46%)	0.18
IMC	27 (24-33)	27 (25-32)	0.99
Obesidad	26 (43%)	10 (35%)	0.49
FEVI (%)	65 (60-65)	65 (65-65)	0.36
BNP	507 (218-800)	562 (283-785)	0.32
Sodio sérico	137 (134-140)	133 (129-136)	0.03
Creatinina sérica	0.96 (0.81-1.28)	1.34 (0.88-1.65)	0.04
Hemoglobina	13.2 (11.7-14.5)	13.4 (11.2-14.9)	0.70
Cardiopatía isquémica	8 (13%)	7 (25%)	0.22
Días de estancia	5 (3-8)	8 (5-10)	0.03

10.1.- ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La supervivencia media fue de 36.4 meses (IC95% 32.2-40.7), la cual disminuye si presenta EPOC (Supervivencia media sin EPOC= 40.1 meses (IC95% 35.8-44.3))

versus Supervivencia media con EPOC= 18.1 meses (IC95% 9.7-26.6) con Valor de p de Log Rank (Mantel-Cox) <0.0001. Ver gráfico 1 y 2.



10.2.- RIESGOS PROPORCIONALES DE COX

En el cuadro 3 se presentan los resultados principales del análisis multivariado. Solamente la presencia de EPOC y el número de días de estancia hospitalaria al momento del ingreso inicial. Por cada día que permanece ingresado aumenta 2% el riesgo de muerte. La presencia de EPOC aumenta 4.3 veces el riesgo de muerte.

CUADRO 3. ANÁLISIS DE COX.

VARIABLE	HR	IC95%	VALOR P
Sodio sérico	0.99	0.97-1.01	0.48
Creatinina sérica	1.20	0.91-1.58	0.19
Días de estancia	1.02	1.00-1.03	0.003
EPOC	5.27	2.3-12.1	<0.0001

11.- DISCUSIÓN

En nuestro estudio los factores de riesgos asociados a morbimortalidad son heterogéneos, en su mayoría es de ancianos (mayores de 70 años) con muchas entidades patológicas confluentes en su primer episodio de ICFEP, tal como lo reporta la literatura actual. La mayoría de ellos del sexo femenino, hipertensas, con obesidad, fibrilación auricular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y tabaquismo, actuales factores comorbidos en la población que vive con ICFEP en el mundo.

En el análisis de supervivencia de los sujetos la media de supervivencia fue de 36.4 meses después del primer episodio de insuficiencia cardiaca con FEVI preservada, lo que nos haría pensar que nuestra población podría tener una tasa menor o similar de mortalidad comparada con la literatura en un seguimiento a 5 años; según lo que reportó Christophe Tribuillo y colaboradores.

Por otro lado, las causas de mortalidad en el análisis, el reingreso hospitalario por falla cardiaca estuvo presente, sin tener significancia estadística. El EPOC de forma independiente, se destacó como factor predictor independiente de mortalidad, así como, los días de estancia hospitalaria. Cabe mencionar que el primero no ha resultado estadísticamente significativo en estudios poblacionales, reportados en la literatura y podrá ser un punto importante de seguimiento a través del tiempo en un número mayor de sujetos para determinar con exactitud su comportamiento en ICFEP.

12.- CONCLUSIÓN

En pacientes con falla cardiaca y FEVI preservada, los predicadores independientes de mortalidad fueron la co-existencia de EPOC y el número de días de estancia hospitalaria. Se requieren estudio de mayor número de sujetos para corroborar los resultados.

13.- REFERENCIAS

1. Davies DM. History and epidemiology. *Textb Advers Drug React*. 1985;3(1):1-9.

2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(16):e147-e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200m. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
4. San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología. *Rev Española Cardiol*. 2009;62:535-551. doi:10.1016/S0300-8932(09)71034-6.
5. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003. doi:10.1016/S0735-1097(03)00789-7.
6. Goyal P, Almarzooq ZI, Horn EM, et al. Characteristics of Hospitalizations for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Am J Med*. 2016;129(6):635e15-635e26. doi:10.1016/j.amjmed.2016.02.007.
7. Guo L, Guo X, Chang Y, et al. Prevalence and Risk Factors of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Population-Based Study in Northeast China. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(8):770. doi:10.3390/ijerph13080770.

8. Ho JE, Enserro D, Brouwers FP, et al. Predicting Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. CLINICAL PERSPECTIVE. *Circ Hear Fail.* 2016;9(6):e003116. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.003116.
9. Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2013;6(2):279-286. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.972828.
10. Nakada Y, Kawakami R, Nakano T, et al. Gender Differences in Clinical Characteristics and Long-Term Outcome in Acute Decompensated Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;ajpheart.00602.2015. doi:10.1152/ajpheart.00602.2015.
11. Kristensen SL, Kober L, Jhund PS, et al. International geographic variation in event rates in trials of heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *Circulation.* 2015;131(1):43-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012284.
12. Fang JC. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134(6):435-437. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.022249.
13. Kanwar M, Walter C, Clarke M, Patarroyo-Aponte M. Targeting heart failure with preserved ejection fraction: Current status and future prospects. *Vasc Health Risk Manag.* 2016. doi:10.2147/VHRM.S83662.
14. Rigolli M, Whalley GA. Heart failure with preserved ejection fraction. *J Geriatr*

Cardiol 369–376 *J Geriatr Cardiol.* 2013;10(10):369-376.
doi:10.3969/j.issn.1671-5411.2013.04.011.

15. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, et al. Mode of Death in Patients With Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2010;121(12):1393-1405. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.909614.
16. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. *N Eng J Med.* 2002;347(347):1397-1402.
17. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in Heart Failure Incidence and Survival in a Community-Based Population. *Jama.* 2004;292(3):344-350. doi:10.1001/jama.292.3.344.
18. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013. doi:10.1007/s11897-013-0155-7.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *From Cardioresnal Res Lab.* 2006;3.
20. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: Prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.080770.
21. Cw Y, Lopatin M, Lw S, et al. Correction. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(7):1502.

doi:10.1016/j.jacc.2006.02.027.

22. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, Treatments, and Outcomes of Patients With Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. A Report From the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(8):768-777. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.064.
23. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la HEpEF. SEC. 02 (3).
24. P U E S T A A L D Í A. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(6):570-575.
25. Hernández G, Anguita M, Ojeda S, et al. Insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada. Diferencias pronósticas según la etiología ARTÍCULO ORIGINAL Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Effect of Etiology on Prognosis. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59(4):346-351.
26. Barisani JL, Fernández A, Thierer J, Avellana P, Belziti C CA et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada – SAC 2010. *Rev Argent Cardiol 2010.* 2010;78(4):367-374.
27. Tejeda AO, Martínez LC, Santander SF, Sánchez AO. Programa Nacional de Registro de Insuficiencia Cardíaca. Resultados de un estudio multicéntrico mexicano. *Med Interna Mex.* 2004.
28. Tejeda AO, Castillo Martínez L, Ortega Sánchez A, Toledo RG, Morales-Olivera JM, Pelayo FB. Prevalencia de factores de riesgo de insuficiencia cardiaca en la Ciudad de México. *Med Interna México Vol.* 2005;21(1).
29. Magaña-Serrano JA, Rosas-Peralta M, Candanosa-Arias C, et al.

Insuficiencia cardiaca con fraccion de expulsion preservada (ICFEP). impacto del cambio en el paradigma de la disfunci??n diast??lica aislada. *Gac Med Mex.* 2015.

30. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10(3):377-380. doi:10.1016/j.hfc.2014.04.003.
31. Abozguia K, Nallur-Shivu G, Phan TT, et al. Left ventricular strain and untwist in hypertrophic cardiomyopathy: Relation to exercise capacity. *Am Heart J.* 2010;159(5):825-832. doi:10.1016/j.ahj.2010.02.002.
32. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):845-854. doi:10.1016/j.jacc.2010.03.077.
33. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Is Characterized by Dynamic Impairment of Active Relaxation and Contraction of the Left Ventricle on Exercise and Associated With Myocardial Energy Deficiency. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(5):402-409. doi:10.1016/j.jacc.2009.05.012.
34. Hussain N, Charalampopoulos A, Ramjug S, et al. Pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction: differential diagnosis and management. *Pulm Circ.* 2016;6(1):3-14. doi:10.1086/685021.
35. Heart S, Ishlt LT, Miembros A, et al. Guía ESC / ERS 2015 sobre diagnóstico

y tratamiento de la hipertensión pulmonar Grupo de Trabajo Conjunto para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión pulmonar Aprobada por la Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) . 2016;69(2).

36. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P V, Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(1):1-15. doi:10.1161/JAHA.115.002477.
37. Carson P, Massie BM, Mckelvie R, et al. The Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function (I-PRESERVE) trial: Rationale and design. *J Card Fail.* 2005;11(8):576-585. doi:10.1016/j.cardfail.2005.06.432.
38. Mentz RJ, Kelly JP, Von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):2281-2293. doi:10.1016/j.jacc.2014.08.036.
39. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High prevalence of sleep apnea in heart failure outpatients: Even in patients with preserved systolic function. *J Card Fail.* 2011;17(5):420-425. doi:10.1016/j.cardfail.2011.01.013.
40. M. N, Y. S, T. M, et al. Difference of clinical characteristics between hypertensive patients with and without diastolic heart failure: the roles of diastolic dysfunction and renal insufficiency. *Hypertens Res.* 2008;31(10):1865-1872. doi:10.1291/hypres.31.1865.

41. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47(1):76-84. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.022.
42. Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J.* 2012;164(5):763-770.e3. doi:10.1016/j.ahj.2012.08.014.
43. Maeder MT, Rickenbacher P, Rickli H, et al. N-terminal pro brain natriuretic peptide-guided management in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Findings from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2013;15(10):1148-1156. doi:10.1093/eurjhf/hft076.
44. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, 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.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
45. Little WC, Borlaug BA. Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. 2015;(1):233-236. doi:10.1093/eurjhf/hft026.2.