UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

TEMA:
HISTORIA CRUZADA Y RELACION BIDIRECCIONAL ENTRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION PRESERVADA Y LA FIBRILACION AURICULAR

AUTOR:

HARRY RODRIGUEZ PORTILLO

TUTORA:

LIC. ANDREA FEDERICO

TITULO A OBTENER

ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

BUENOS AIRES – ARGENTINA

31 DE MAYO DE 2023

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero extender mi gratitud a Dios, el origen de toda sabiduría y fortaleza. A través de los desafíos y los triunfos, siempre siento su compañía guiándome y brindándome el coraje para perseguir mi pasión por la medicina. Me siento bendecido por el don de la curación que he podido ejercer en el cuidado de los corazones y las vidas de mis pacientes.

A mi familia han sido mi roca, mi apoyo inquebrantable desde el principio. Testigos de arduo trabajo, las largas horas de estudio y sacrificio necesarios para convertirme en cardiólogo. A mi esposa, mis hijas, quiero expresar mi profundo agradecimiento por estar a mi lado en este viaje, a mis padres por incluirme cada día en sus oraciones y que han sido mi fuente de inspiración y mi motivación constante para seguir adelante incluso en los momentos más difíciles. Gracias por su amor incondicional, comprensión y por creer en mí siempre, sobre todo cuando dudaba de mí mismo.

Agradezco también a mis profesores y colegas que de forma solidaria compartieron conmigo su conocimiento y experiencia a lo largo de estos años. Sus enseñanzas han sido invaluables, gracias por su guía, paciencia y por desafiarme cada vez para impulsarme a alcanzar la excelencia en mi profesión.

A mi tutora la profesora Andrea que de manera eficiente y dedicada me acompañó en la elaboración de este trabajo.

No puedo dejar de mencionar a mis pacientes, quienes han confiado en mí para cuidar de su salud cardiovascular. Cada uno de ustedes me ha enseñado lecciones valiosas sobre la resiliencia, la esperanza y la importancia de brindar atención médica con empatía y compasión. Su confianza en mí como su cardiólogo es un honor que valoro profundamente.

Gracias a todos por estar y por ser parte. Dios esté siempre con ustedes.

INDICE

RESUMEN 5
SUMMARY 6
INTRODUCCIÓN 7
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA 9
LA ICFEP SE ENCUENTRA SUBDIAGNOSTICADA EN PACIENTES CON FA 9
MARCO TEÓRICO 10
CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA 10
CLASIFICACIÓN DE IC 10
EPIDEMIOLOGIA DE IC 12
CONCEPTO DE FIBRILACIÓN AURICULAR 14
CLASIFICACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR 14
FISIOPATOLOGIA DE LA FIBRILACION AURICULAR 15
EL PAPEL DE LAS VENAS PULMONARES EN LA ARRITMOGÉNESIS 17
SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA E INFLAMACIÓN, ¿TIENE ALGÚN PAPEL EN LA FA? 18
CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA 18
EL CICLO CARDIACO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR 19
FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENICA CARDIACA: UN CIRCUITO COMPLEJO DE CAUSA Y CONSECUENCIA 20
RELACION BIDIRECCIONAL ENTRE LA ICFEp Y LA FIBRILACION AURICULAR 21
MECANISMOS POR LOS QUE LA FA FAVORECE EL DESARROLLO DE IC 22
MECANISMOS POR LOS QUE LA IC FAVORECE EL DESARROLLO DE FA 22
CLÍNICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR 22
FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA FIBRILACION AURICULAR 23
DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION PRESERVADA 27
FACTORES DE RIESGO DE LA ICFEP 28
EDAD 28
HTA 29
OBESIDAD Y SINDROME METABOLICO 29
FISIOPATOLOGÍA DE LA ICFEP 31
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA 32
RIGIDEZ ARTERIAL 33

DEFECTOS EN EL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL (V-A) 33
INCOMPETENCIA CRONOTRÓPICA Y DISMINUCIÓN DE LA RESERVA CARDIOVASCULAR 33
HIPERTENSIÓN PULMONAR E INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA 34
ESTRÉS OXIDATIVO. 34
MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN 34
DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA 35
SCORES DE DIAGNOSTICO 38
H2FPEF 38
HFA-PEFF 39
PARAMETROS FUNCIONALES 40
PARAMETROS MORFOLOGICOS 40
BIOMARCADORES 40
FENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ICFEP 42
FENOGRUPOS EN LA ICFEP CON DESCOMPENSACIÓN AGUDA 44
EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN IC (ESCALA DE MINNESOTA) 45
TRATAMIENTO ICFEp-FA 46
HIPOTESIS DE INVESTIGACION 50
OBJETIVOS 51
PRIMARIO 51
SECUNDARIOS 51
METODOLOGÍA 52
DISEÑO 52
MUESTRA 52
CRITERIOS DE INCLUSION 52
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN 52
PROCEDIMIENTOS 52
RESULTADOS ESPERADOS 52
VARIABLES ANALIZADAS 53
ANALISIS ESTADISTICO 54
CONCLUSIONES 62
ABREVIATURAS 63
BIBLIOGRAFIA 65

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) representa en la actualidad un reto importante para el diagnóstico y el tratamiento debido a lo complejo y la falta de estandarización de los métodos diagnósticos lo cual a su vez afecta el resultado de los estudios e investigaciones llevadas a cabo hasta el momento para determinar las medidas de tratamiento optimas las cuales no han demostrado los mismos beneficios en los pacientes que la padecen a diferencia de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida que posee métodos diagnósticos estandarizados y medidas de tratamiento definidas con alto nivel de recomendación según la evidencia.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada no debe entenderse como una patología sino como un síndrome que comprende varios signos y síntomas que son variados dependiente de factores propios de cada paciente como la edad y la presencia de comorbilidades que pueden afectar su calidad de vida y su pronóstico.

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) y la fibrilación auricular (FA) son dos condiciones cardiovasculares comunes y estrechamente relacionadas, que presentan características similares en cuanto a prevalencia, factores de riesgo y manifestaciones clínicas, esta relación está cada vez más estudiada y se reconoce que aproximadamente el 50% de los pacientes con IC-FEP también presentan FA, relación que genera empeoramiento en términos de morbilidad y mortalidad la una de la otra.

El objetivo principal de este trabajo de investigación es evaluar el impacto de la fibrilación auricular en la morbilidad y mortalidad de pacientes con ICFEP.

Se realizó un estudio analítico observacional, transversal, descriptivo, unicéntrico, se seleccionó pacientes mayores de edad que fueron hospitalizados en la sala de internación general del servicio de Cardiología del hospital Evita de Lanús entre enero y diciembre del 2022. Se obtuvo un número de 138 pacientes, luego se seleccionó una población representativa (60 pacientes) que presentaran sintomatología compatible con insuficiencia cardiaca y que presentaran como resultado de ecocardiograma convencional una fracción de eyección igual o mayor a 50%.

En los resultados podemos observar que la presencia de fibrilación auricular de cualquier clase impacta negativamente en la evolución y la tasa de mortalidad de los pacientes con icfep después de compararlos con pacientes sin fibrilación auricular, empeorando así su pronóstico.

SUMMARY

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) currently represents a significant challenge for diagnosis and treatment due to the complexity and lack of standardization of diagnostic methods, which in turn affects the results of studies and research conducted so far to determine optimal treatment measures. Unlike heart failure with reduced ejection fraction, which has standardized diagnostic methods and well-defined treatment measures with a high level of evidence-based recommendation, HFpEF has not shown the same benefits in patients.

HFpEF should not be understood as a single pathology but as a syndrome that encompasses various signs and symptoms that vary depending on individual patient factors such as age and the presence of comorbidities, which can affect their quality of life and prognosis.

HFpEF and atrial fibrillation (AF) are two common and closely related cardiovascular conditions, sharing similarities in terms of prevalence, risk factors, and clinical manifestations. This relationship is increasingly studied, and it is recognized that approximately 50% of HFpEF patients also have AF, which worsens morbidity and mortality outcomes for both conditions.

The main objective of this research is to evaluate the impact of atrial fibrillation on the morbidity and mortality of patients with HFpEF. An observational, cross-sectional, descriptive, single-center study was conducted, selecting adult patients hospitalized in the general cardiology ward of Evita Hospital in Lanús between January and December 2022. A total of 138 patients were obtained, and a representative population of 60 patients was selected based on compatible symptoms of heart failure and a conventional echocardiogram result showing an ejection fraction equal to or greater than 50%.

The results show that the presence of any type of atrial fibrillation negatively impacts the prognosis and mortality rate of HFpEF patients compared to those without atrial fibrillation, worsening their overall outcome.

INTRODUCCIÓN

Revisando los registros históricos podemos encontrar en términos de insuficiencia cardiaca (IC) que durante el siglo XVIII médicos como William Heberden (1710-1801) en su obra "Commentarii de Morborum Historia et Curatione" en 1768. y David Dundas (1749-1826) describieron los síntomas característicos de la insuficiencia cardíaca congestiva, como la dificultad para respirar y la acumulación de líquido en los tejidos, más cercanamente en el siglo XIX el médico francés Jean-Baptiste Bouillaud (1796-1881) en su libro "Traité clinique des maladies du cœur" describió la relación entre la insuficiencia cardíaca y las enfermedades valvulares, Thomas Lewis (1881-1945), médico británico, en su libro "Clinical Electrocardiography" publicado en 1913 la define como “una condición en la que el corazón falla en descargar todo su contenido adecuadamente”, también podemos encontrar que en 1948 se inició el estudio Framingham por parte del servicio de salud pública de los estados unidos, un seguimiento longitudinal de a una cohorte de pacientes con esta patología y el cual ha sido la fuente de información epidemiológica más grande de insuficiencia cardiaca [1,2,3].

En 1950 Paul Wood la define como “un estado en el que el corazón no logra mantener una circulación adecuada para las necesidades del cuerpo a pesar de una presión de llenado satisfactoria’’, Conforme pasó 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 tiazídicos en 1958, la primera evidencia de la utilización y de la posible utilidad de la fracción de eyección en la práctica clínica se la debemos al doctor Stuart Barthel que lo describió en el año 1965 y en 1980 una definición más por parte de E. Braunwald “un estado fisiopatológico en el que una anomalía de la función cardiaca es responsable de la incapacidad del corazón para bombear sangre a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos metabolizadores’’, siendo hasta 1985 que Philip Poole-Wilson describió a la IC como “un síndrome clínico causado por una anormalidad del corazón y reconocido por un patrón característico de respuestas hemodinámicas, renales, neurales y hormonales”, así también desde 1995 que se conocen las primeras guías para el diagnóstico y manejo de estos pacientes a través de la sociedad europea de cardiología[4,5].

El concepto de “estadíos” de la insuficiencia cardíaca se introdujo en 2005 [7], enfatizando el concepto de que la insuficiencia cardíaca es un proceso con una fuerte capacidad preventiva a través del control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV). Se pone especial énfasis en la historia natural progresiva de la enfermedad, precedida por las anomalías funcionales o estructurales en etapas asintomáticas, para determinar el manejo terapéutico adecuado para cada enfermedad. También demostrando ser muy valiosa en términos de pronóstico.

La fibrilación auricular por su parte ha sido reconocida como una entidad clínica desde hace más de 100 años, la primera descripción ilustrada de la FA no se hace hasta 1908 cuando H.E. Hering registró el primer caso utilizando el galvanómetro de cuerda inventado por W. Einthoven en 1900, posteriormente Sir Thomas Lewis describió por primera vez la fibrilación auricular como una "condición de actividad eléctrica irregular y sinusal del corazón" y con un registro electrocardiográfico de las ondas f el mismo autor asume unos años después que la aurícula de los enfermos con FA se ve envuelta en un circuito de reentrada constante de los impulsos eléctricos. En la década de 1930, la fibrilación auricular comenzó a ser reconocida como una causa importante de accidente cerebrovascular, y se estableció la relación entre la fibrilación auricular y la enfermedad cardíaca reumática[8].

La introducción del electrocardiograma (ECG) permitió la identificación más precisa de la fibrilación auricular y sus características eléctricas, ya en la década de 1970 se desarrollaron y describieron los métodos de tratamiento farmacológico y de cardioversión eléctrica para la fibrilación auricular.

En los últimos años se han producido importantes avances en la comprensión de la fisiopatología y el manejo de la fibrilación auricular así como también se han desarrollado nuevas técnicas para el tratamiento de la fibrilación auricular, como la ablación por radiofrecuencia y la terapia anticoagulante, que han mejorado significativamente la calidad de vida de los pacientes con fibrilación auricular[9].

Para el día de hoy la fibrilación auricular sigue siendo una de las arritmias más frecuentes a nivel global y con prevalencia en aumento en la medida que aumentan los diferentes factores de riesgo y el envejecimiento de la población. y el aumento de la obesidad y la diabetes[10].

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

LA ICFEP SE ENCUENTRA SUBDIAGNOSTICADA EN PACIENTES CON FA

La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es una enfermedad cada vez más común en la población adulta, representando hasta el 50% de los casos de insuficiencia cardiaca. La fibrilación auricular (FA) también es una arritmia común, con una prevalencia que aumenta con la edad y en presencia de enfermedad cardiovascular. Aunque ambas condiciones pueden presentarse de forma aislada, se ha observado que la presencia de FA en pacientes con ICFEP está asociada con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad.

Durante los últimos años la mirada sobre la ICFEP ha cambiado de manera paulatina, de interpretarla en primera instancia como el resultado de un inadecuado control de la hipertensión arterial asociado a otras múltiples comorbilidades como la fibrilación auricular que presentan un rol determinante en esta enfermedad , a interpretarse en la actualidad, no solo como una enfermedad multifactorial, sino también con diversos fenotipos , que probablemente expliquen la ausencia de un tratamiento en particular que impacte sobre la mortalidad en un amplio grupo de estos pacientes.

A pesar de esta asociación, hay pocos estudios que establezcan claramente la relación entre la ICFEP y la FA. Por lo tanto, es necesario investigar la relación entre la ICFEP y la FA, y evaluar su impacto en el pronóstico, las hospitalizaciones, la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes, con el fin de mejorar el Diagnóstico y tratamiento de esta asociación de condiciones.

En este sentido, la presente tesis tiene como objetivo principal evaluar la relación entre la ICFEP y la FA, y su impacto en dichos factores. Para lograr este objetivo, se llevará a cabo un estudio observacional retrospectivo en pacientes con ICFEP, con el fin de determinar la prevalencia de FA en esta población, evaluar la asociación entre la FA y la morbimortalidad en estos pacientes, y determinar el impacto de la FA en el pronóstico de los pacientes con ICFEP.

A partir de lo anterior surge la siguiente pregunta:

¿La fibrilación auricular implica un peor pronóstico y una mayor incidencia en pacientes diagnosticados con Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada?

MARCO TEÓRICO

CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico complejo caracterizado por una serie de síntomas como disnea, fatiga y disminución de la tolerancia al ejercicio, asociados a signos como plétora yugular, estertores pulmonares y edema periférico, es resultado de una anormalidad 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 ejercicio, sumado a elevación de concentraciones plasmáticas de péptidos natriuréticos, resultado del estiramiento de las fibras miocárdicas[16].

El término insuficiencia cardiaca se traduce entonces como alteraciones en la función y/o estructura del corazón, que tienen repercusión clínica en los pacientes, en los que la evaluación de la función ventricular izquierda es decisiva en todos los pacientes y juega un papel trascendente como una medida estandarizada y reproducible mediante diversas técnicas de imagen[17].

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es tomada como una medida objetiva de la función ventricular durante la sístole, en la cual se asume que la fracción de sangre desplazada del VI es proporcional a la fuerza contráctil generada, aunque existen parámetros más objetivos que correlacionan con la función ventricular izquierda, el uso de la FEVI es una herramienta fácil de aplicar, y de fácil acceso en los diferentes escenarios clínicos[18].

A pesar de esto, esta medición presenta ciertas limitaciones y actualmente se cuenta con nuevas técnicas de medición de la función ventricular izquierda como el strain longitudinal, strain radial, medidas de sincronización y la tecnología 3D por ECO que están siendo estandarizadas además de otras técnicas de imagen usadas como la medicina nuclear por SPECT y la tomografía computada, sin embargo, su accesibilidad y disponibilidad no está presente en todos los centros, por lo que su aplicación general es actualmente limitada[18].

CLASIFICACIÓN DE IC

En la IC la clasificación más frecuentemente utilizada se basa en la severidad de las manifestaciones clínicas y se describen las clases propuestas por la New York Heart Association, (Tabla 1), esta clasificación se basa en la relación entre los síntomas y el grado de esfuerzo que debe realizarse para provocarlo, comprende 4 clases, es eminentemente funcional y clínica[7,16,17].

CLASE I	Síntomas con actividad física mayor a la ordinaria. No existe limitación
CLASE 2	Síntomas con actividad cotidiana. Limitación ligera de la actividad física
CLASE 3	Síntomas con actividad menor a la cotidiana. Limitación moderada de la actividad física.
CLASE 4	Síntomas en reposo. Limitación total

Tabla 1. Clasificación funcional de la IC elaborada por la New York Heart Association

Podemos también hacer otro tipo de clasificación complementaria según la evolución progresiva de la enfermedad, la cual presenta etapas que no presentan síntomas pero que sí pueden representar anormalidades funcionales o estructurales, se clasifica la IC según estadios[19]. (Tabla 2).

Clasificación según estadios

Estadio A	Alto riesgo de IC. Presencia de FRCV, sin alteración estructural o síntomas.
Estadio B	Alto riesgo de IC. Enfermedad cardiaca (Infarto de miocardio; remodelado de VI con Hipertrofia ventricular y fracción de eyección; cardiopatía valvular asintomática), sin síntomas generales de IC.
Estadio C	Cardiopatía estructural con síntomas generales de IC.
Estadio D	Cardiopatía estructural avanzada, y persistencia de los síntomas a pesar de tratamiento farmacológico (ingresos frecuentes o que no puedan ser dados de alta en una intervención especial).

Tabla 2. Estadíos de la IC. Tomado de Circulation 2009;119: 1977-2016

Otra terminología también frecuente y práctica para clasificar la insuficiencia cardíaca se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo[20]. La insuficiencia cardiaca comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con fracción de eyección preservada (considerada típicamente como ≥ 50%) que a su vez en el buen proceder médico debe estar asociado a otro tipo de hallazgos en los estudios complementarios como son la elevación de péptidos natriuréticos y otros biomarcadores cardiacos y evidencia de anormalidad funcional o estructural en medición ecocardiográfica, aquellos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (típicamente considerada como < 40%) y los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la banda del 40-49% representan una zona gris, que ahora definimos como insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo en rango medio (tabla 3).

Tipo de Falla Cardiaca		FEVI reducida	FEVI Ligeramente reducida	FEVI preservada
Criterios	1	Síntomas ± signos *	Síntomas ± signos*	Síntomas ±signos*
	2	FEVI <40%	FEVI 41-49%	FEVI>50%
	3			Anormalidad estructural/funcional cardiaca (disfunción diastólica VI/presiones de llenado elevadas, elevación de péptidos natriuréticos)

Tabla 3. Clasificación según la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, McDonagh TA, et al. Eur Heart Journal. 2021

EPIDEMIOLOGIA DE IC

La Insuficiencia cardiaca es un problema de salud pública con una prevalencia global de aproximadamente de 1-2% 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 mujeres, 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[7,17,18,19,20].

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 de edad. En la actualidad 5.1 millones de personas en EUA tienen IC clínicamente manifiesta y su prevalencia continúa en aumento. A pesar de que la supervivencia ha mejorado, las tasas de mortalidad por insuficiencia cardiaca siguen siendo a pesar del tratamiento del 50% a 5 años del diagnóstico[7,17,18,19,20].

Esta entidad involucra muchos aspectos clínicos y afecta la calidad de vida de los pacientes, 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 representando mejorías significativas en la capacidad de ejercicio de los pacientes, disminución de mortalidad a 5 años y disminución en la cantidad de reingresos hospitalarios, sin embargo la población con FEVI preservada no ha tenido el mismo beneficio con la terapéutica empleada, por lo que existe una preocupación general 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 con escasa evidencia de tratamiento definido que impacte directamente en la morbimortalidad[17,18,20].

Se estima que la prevalencia de ICFEP es aproximadamente del 50%, aunque este tipo de medición ha sido complicado determinarla con exactitud debido a la necesidad de excluir causas no cardiacas 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[17,18,19,20].

El crecimiento de la población con insuficiencia cardiaca de fracción de eyección preservada en el mundo se considera 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, tabaquismo y enfermedad valvular.

En Estados Unidos los reportes indican que la ICFEP es una epidemia emergente 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 de métodos diagnósticos en los estudios publicados. En un estudio epidemiológico de Olmstead County[13], Minnesota reporta que la prevalencia de ICFEP comparada con ICFER está aumentando a una tasa de 1% por año, lo cual es preocupante por la elevada tasa de ingresos hospitalarios que existirá en un futuro próximo.

El GWTG-HF[14], registro muy grande a nivel nacional sobre hospitalización de IC en estados unidos reportó que hubo un aumento de pacientes hospitalizados con ICFEP del

33% en el 2005 a 39% en el 2010, con una tasa de rehospitalizaciones de ICFEP similar a ICFER (29% en los 60-90 días del alta hospitalaria).

En un estudio de Ojeda et al[22], en un seguimiento a 25 meses realizado en España donde evaluaron las características clínicas y el pronóstico de los pacientes con FEVI >45% comparados con pacientes con ICFER, donde se observó que el pronóstico en ambos grupos no difirió de forma significativa (mortalidad global 29% vs 37%, un 40% tenía función sistólica preservada, sus características clínicas difieren entre ambos grupos y la etiología hipertensiva predominó en el grupo de FEVI preservada. La supervivencia reportada a 3 años para pacientes con ICFEP y ICFER fue del 62% y 51%, respectivamente.

En el estudio de Senni[22] 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 muertes 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[22] 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 al 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 la Argentina hay diferentes registros argentinos de insuficiencia cardíaca crónica (ICC) que fueron generados en los últimos 25 años, en forma individual por la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC) y la Federación Argentina de Cardiología (FAC), con diversa representatividad.

Los últimos datos conocidos hacen referencia al registro OFFICE IC AR de Barisani et al[23], encarado en forma conjunta por la SAC y la FAC para conocer la realidad de la ICC en Argentina en el que se realiza un estudio prospectivo de cohorte en el que 100 cardiólogos de todo el país incluyeron 1004 pacientes con ICC de al menos 6 meses de evolución, alejados de una internación por al menos 3 meses. Se recabaron datos clínicos y paraclínicos. Los pacientes fueron categorizados, de acuerdo a la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) por un periodo entre noviembre de 2017 y enero de 2020 con una edad media 65,8 ± 12,4 años, 74,6% hombres, FEVI conocida en el 93,8%. El 68,4% tenía ICFEr, el 16% ICFEmr y el 15,6% ICFEp. Presento alta prevalencia de comorbilidades, incluyendo anemia y diabetes mellitus en el 30%, e insuficiencia renal crónica en el 22%.

En dicho estudio se evidencio que elevada la utilización de antagonistas neurohormonales (ANH): 89,5% betabloqueantes; 57,3% inhibidores o antagonistas del sistema renina angiotensina, 28,9% sacubitril y valsartán y 78,6% antialdosterónicos. En 69% se utilizó triple terapia. Su empleo fue mayor en la ICFEr, pero elevado tambien en la ICFEp. En

una mediana de seguimiento de 1,7 años la incidencia anual de MCV/HIC fue 12,8%, la de MCV 6,6% y la de MTC 8,4%, sin diferencia entre las distintas categorías de FEVI[23].

CONCEPTO DE FIBRILACIÓN AURICULAR

La Fibrilación auricular (FA) se define como una arritmia cardiaca con la siguientes características[9]:

1.- El electrocardiograma muestra intervalos R-R irregulares (por esto la FA se conoce a veces como la arritmia absoluta), es decir, los intervalos R-R no siguen un patrón repetitivo.

2.- No hay ondas P o no se encuentran definidas en el electrocardiograma. Se puede observar una cierta actividad eléctrica auricular regular en algunas derivaciones del ECG, más frecuentemente en la derivación V1.

3.- La longitud del ciclo auricular (cuando es visible), es decir, el intervalo entre dos actividades auriculares suele ser variable y menor de 200 ms (> 300 lpm).

CLASIFICACIÓN DE FIBRILACIÓN AURICULAR

Al momento de clasificar la fibrilación auricular existen varias formas fundamentadas en aspectos muy diferentes de la arritmia[9] (severidad de los síntomas, duración, presentación, características electrofisiológicas, tratamiento, etc.). Clínicamente es razonable distinguir cinco tipos de FA en base a la forma de presentación, la duración de la arritmia y su tratamiento[9,10,21].

1.- FA diagnosticada por primera vez: corresponde a los pacientes que presentan por primera vez dicha arritmia, independientemente de su duración o de la presencia o gravedad de los síntomas.

2.- FA paroxística: autolimitada, normalmente en las primeras 48 horas. Aunque las crisis paroxísticas pueden continuar hasta 7 días, el momento de las 48 horas es clínicamente importante puesto que después de ese momento la probabilidad de una cardioversión espontánea es baja, y debe considerarse la anticoagulación si tiene indicación o se piensa en una futura cardioversión.

3.- FA persistente: episodio de FA que dura más de 7 días o se requiere terminarla por cardioversión, ya sea farmacológica o eléctrica.

4.- FA persistente de larga duración: es la que se ha prolongado durante un año o más, tras adoptar una estrategia de control del ritmo.

5.- FA permanente: la arritmia es aceptada por el paciente (y el médico), por lo tanto, las intervenciones de control del ritmo no son, por definición, un objetivo en estos pacientes.

Según la severidad de los síntomas del paciente: se recomienda que puedan ser categorizados según la escala propuesta por la European Heart Rhythm Association[21] (EHRA) (tabla 4).

ESCALA	SINTOMAS	DESCRIPCION
EHRA I	NINGUNO	FA NO CAUSA SINTOMAS
EHRA II	LEVE	LA ACTIVIDAD DIARIA NO ESTA AFECTADA POR SINTOMAS DE FA
EHRA III	GRAVE	LA ACTIVIDAD DIARIA ESTA AFECTADA POR SINTOMAS DE FA
EHRA IV	DISCAPACITANTE	LA ACTIVIDAD DIARIA ESTA INTERRUMPIDA

Tabla 4. Clasificación de severidad según los síntomas, European Heart Rhythm Association.

FISIOPATOLOGIA DE LA FIBRILACION AURICULAR

La evolución histórica del mecanismo electrofisiológico causante de la FA ha recorrido dos etapas principales, la primera etapa hacía referencia a una actividad auricular focal única o múltiple, postulada por Engelman y defendida por Lewis, estaba fundamentada en la posibilidad de inducir la FA mediante una estimulación focal rápida empleando un marcapasos y estuvo avalada por la identificación de un foco causal en humanos y la posibilidad de terminar la arritmia mediante la ablación de dicho foco. Los grandes avances en el campo de la electrofisiología han conducido a la teoría actual, que postula un mecanismo de reentrada debido a una activación eléctrica circular alrededor de determinadas zonas de las aurículas[29] (Figura1).

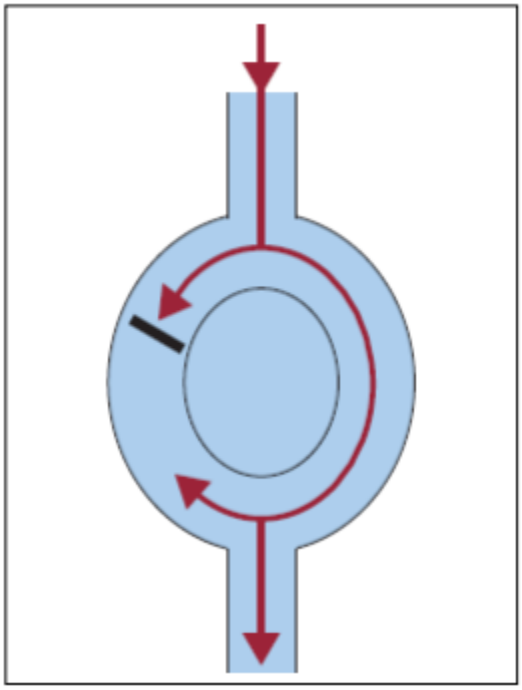

Figura1. Reentrada anatómica: el obstáculo central establece dos vías: cuando el impulso llega al circuito, se produce un bloqueo unidireccional, y la conducción lenta a través de la otra vía permite que se inicie la reentrada. Tomada de Rev Esp Cardiol. 2012

Posteriormente Lewis abandonó la teoría anterior y postuló que el mecanismo responsable era la existencia de un circuito de reentrada por la activación eléctrica en círculo, entre las venas cavas y la crista terminali. Esta hipótesis se mantuvo durante 40 años y luego fue revisada por Moe y Abildskov, quienes defendieron el mecanismo basado en pequeños circuitos, perpetuándolo así. Esta teoría fue respaldada por los registros electrofisiológicos de Allesie y confirmada por Swart, quien en algunos casos terminó con éxito las arritmias con múltiples incisiones en el endocardio de la aurícula derecha. El fracaso de esta técnica en algunos casos y la escasa duración del éxito en otros quedó parcialmente resuelto con las investigaciones de Haissaguerre que demostraron una localización preferente de los circuitos de reentrada alrededor de las venas pulmonares como ya habían sugerido Moe, Abidolskov y Allesie. Estos circuitos bastante regulares y repetitivos se transformarán en otras zonas de las aurículas en variados y caóticos como resultado de la distorsión condicionada por diversas barreras anatómicas y funcionales.

La fibrilación Auricular tiene una naturaleza progresiva hacia su perpetuación, produciéndose una serie de cambios en la función y la estructura de la aurícula que explican el desarrollo de una serie de componentes arritmogénicos, denominados remodelado eléctrico, contráctil y estructural[21,29].

- Remodelado eléctrico: En el año 1995 se presentó la idea de que la perpetuación de la Fibrilación Auricular es facilitada por el remodelado eléctrico de la taquicardia. Al iniciarse la FA se produce un acortamiento del potencial de acción y del periodo refractario auricular, así como una pérdida de la adaptación a la frecuencia, esto permite que pequeñas regiones con bloqueo de conducción intraauricular puedan servir como sustrato para el inicio de reentradas y que distintas fuentes de onda puedan propagarse por la musculatura auricular, siguiendo un patrón caótico, al sufrir continuamente interacciones entre ellas, tanto en el sentido de la progresión, como en el sentido inverso, lo que perpetúa la arritmia[21,29].

- Remodelado contráctil. La dilatación de la aurícula izquierda es favorecida por la pérdida de contractilidad. El aturdimiento miocárdico auricular está relacionado con la regulación a la baja de la corriente de entrada de Calcio, la alteración de la liberación de éste desde los reservorios intracelulares, lo que provoca una sobrecarga de calcio a nivel del citosol, así como por las alteraciones energéticas miofibrilares. Logan y colaboradores ya describieron que la disfunción contráctil auricular se correlaciona con la duración de la FA, de tal modo que esta disfunción tras periodos cortos de FA paroxística parece ser el resultado de cambios en el metabolismo celular, mientras que la FA prolongada produce cambios adicionales, debido fundamentalmente a la reducción de las corrientes de calcio tipo L.

Se piensa además que mecanismos adicionales como el estrés oxidativo, la reducción de la fosforilación de proteínas y la reducción en la salida de calcio desde el retículo sarcoplásmico son factores que favorecen el remodelado[21,29].

- Remodelado estructural. La FA causa hipertrofia de los miocitos auriculares, lo que aumenta el retraso en la propagación del estímulo eléctrico entre los miocitos en sentido transversal aumentando la anisotropía. Se produce formación de un sustrato para el desarrollo de circuitos de microentradas favorecido por las alteraciones en la expresión de las conexinas. La acumulación perinuclear de glucógeno, pérdida central de sarcómeros (miolisis), los cambios en la morfología de las mitocondrias, la fragmentación del retículo sarcoplásmico, la distribución homogénea de cromatina nuclear y los cambios en la cantidad y localización de proteínas estructurales celulares son consecuencia de la sobrecarga crónica de calcio y el estrés metabólico[21,29].

Todo esto nos lleva a considerar que los tres tipos de remodelado interactúan entre sí, generando retroalimentación entre ellos (Figura 2), generando más remodelado eléctrico, estructural y contráctil dando como resultado la fibrosis auricular, la dilatación de la aurícula, la aparición de circuitos de reentrada y la anisotropía.

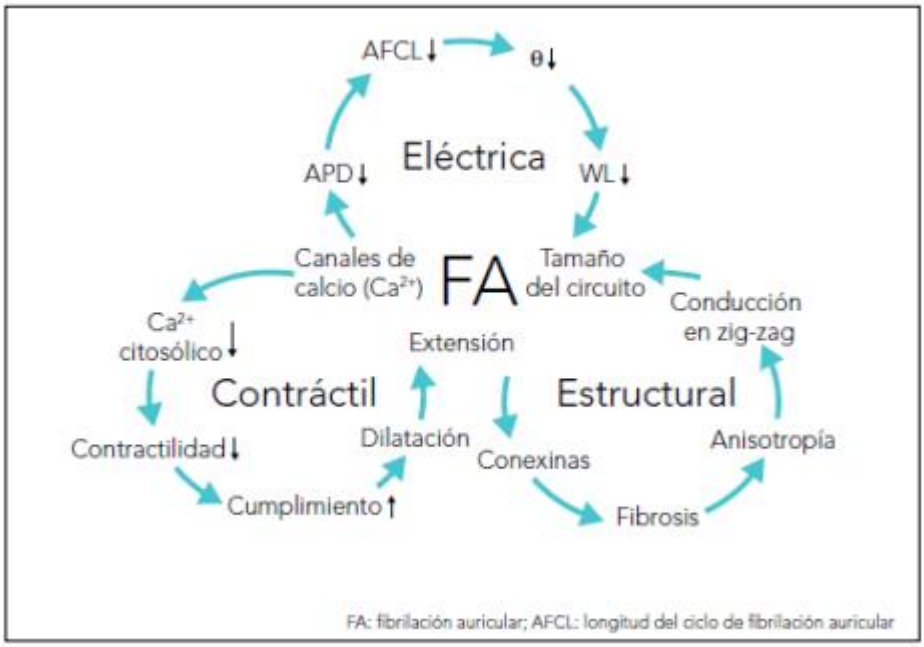

Figura 2. Relación de los tres círculos que interaccionan entre si favoreciendo el remodelado eléctrico, contráctil y estructural. Tomada de Allesie M, et al, Cardiovasc Res 2002

EL PAPEL DE LAS VENAS PULMONARES EN LA ARRITMOGÉNESIS

Las venas pulmonares están invadidas por miocardio de la aurícula, lo que permite la conexión eléctrica, y actualmente hay evidencia contundente de que las venas pulmonares y el antrum tienen un papel importante en la arritmogénesis. Están implicadas en más del 90% de los desencadenantes que inician la FA, para lo cual se proponen distintos mecanismos, como la automaticidad, la despolarización precoz y tardía y los fenómenos de reentrada.

También son fundamentales para el mantenimiento de la FA, ya que, después del aislamiento de las venas pulmonares, aproximadamente el 54% de los pacientes ya no pueden tener una FA inducida, lo que indica que en una proporción significativa de los pacientes con FA paroxística, las venas pulmonares forman el sustrato para mantener la arritmia[29].

En algunos pacientes con FA persistente y permanente también se ha podido observar su papel determinante. Diversos estudios también han demostrado que la FA se puede originar en la Vena Cava Superior y se asocia a la presencia de tejido miocárdico excitable y de actividad ectópica, conectando con la aurícula izquierda lateral, y a la aurícula derecha vía seno coronario, el cual también puede ser el origen de extrasístoles que desencadenan la FA. La vena de Marshall, localizada dentro del ligamento de Marshal tiene fibras musculares que la unen al seno coronario, pudiendo extenderse

hasta las venas pulmonares izquierdas. Los pacientes con FA relacionada con esta estructura suelen ser varones jóvenes, con FA adrenérgica, con predominio de los episodios por la mañana y durante la realización de ejercicio físico[21,29,31].

SISTEMA RENINA- ANGIOTENSINA- ALDOSTERONA E INFLAMACIÓN, ¿TIENE ALGÚN PAPEL EN LA FA?

La activación del sistema RAA juega un papel central en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular[31]. La angiotensina II posee propiedades arritmogénicas que incluyen la estimulación de la fibrosis auricular e hipertrofia, el desacoplamiento de las gap junctions, problemas en el manejo del calcio, alteraciones de los canales iónicos, activación de mediadores de estrés oxidativo y estimulación de la inflamación.

También posee propiedades pro-inflamatorias al incrementar la producción de citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión, péptidos quimiotacticos y selectinas, y provocar un rápido reclutamiento de neutrófilos. A su vez la inflamación actúa como estímulo para la producción de angiotensina. Existe evidencia histológica que confirma que la FA da lugar a un aumento en la expresión del receptor de angiotensina II, y esto podría estar relacionado con un aumento de la muerte celular auricular y la infiltración leucocitaria que se traduce en mayor inflamación.

A su vez se estima que la FA produce un estado inflamatorio y que la presencia de un estado inflamatorio sistémico preexistente promueve la persistencia de la FA, esto basado en el hecho de que los pacientes con FA comparados con la población general, tienen tendencia a presentar cifras más altas de proteína C reactiva (PCR), además existe una relación entre niveles aumentados de PCR y la incidencia y prevalencia de FA, presentando los pacientes con FA persistente cifras más elevadas de PCR, que aquellos con FA paroxística. La elevación de la PCR en el momento del ingreso es un factor predictor de desarrollo de FA en pacientes con síndrome coronario agudo y a un riesgo incrementado de eventos vasculares y a un estado protrombótico[31].

CAMBIOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA FIBRILACIÓN AURICULAR EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La FA genera cambios en el ciclo cardiaco que pueden ser la causa o desencadenante de la IC. El ciclo cardiaco en el corazón normal el ventrículo izquierdo genera presión y desplaza un adecuado volumen sanguíneo hacia la arteria aorta. La relación normal entre la presión del ventrículo y el volumen expulsado del mismo puede representarse de forma gráfica en una curva de presión-volumen[5] (figura 3)

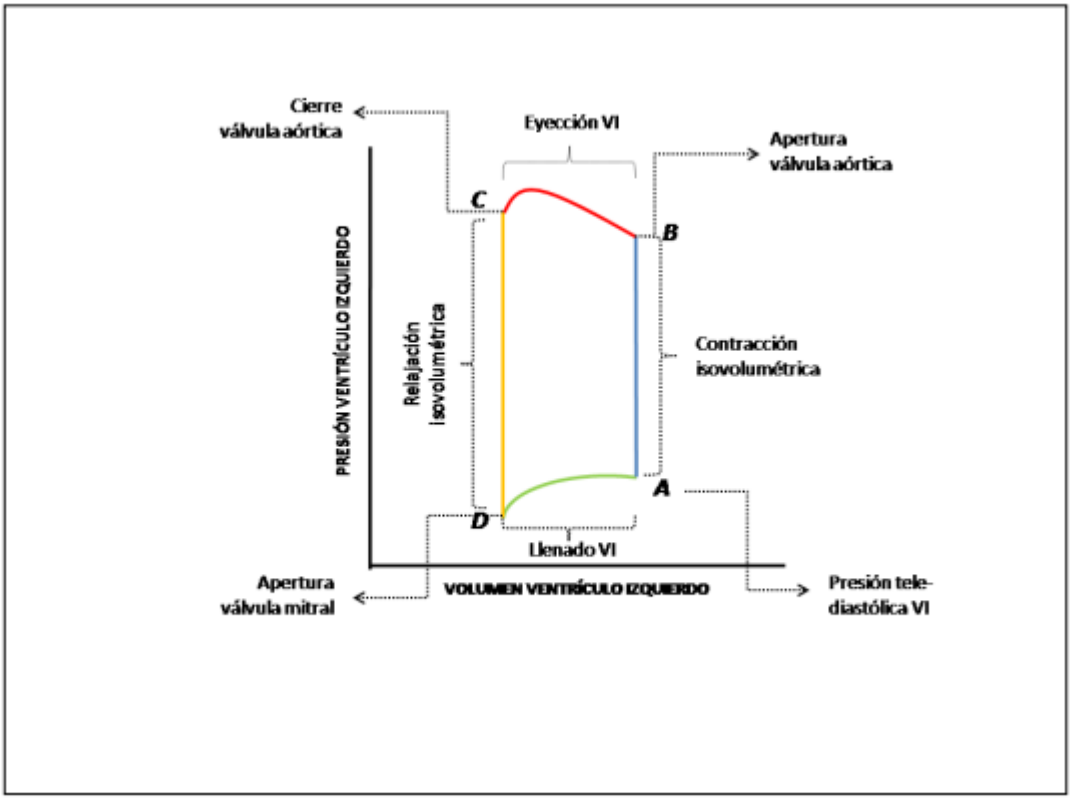

Figura 3. Fases del ciclo cardiaco

Dentro del ciclo cardiaco, al finalizar la diástole, las fibras miocárdicas presentan una particular distensión, determinada por la compliance, la capacidad de relajación y el grado de llenado proveniente de la aurícula izquierda. Esta distensión del músculo se conoce como precarga. Tras la despolarización del miocardio, el ventrículo inicia una fase de presión isovolumétrica, caracterizada por la ausencia de cambios en el volumen expulsado y por la apertura final de la válvula aórtica, que permitirá la eyección de la sangre. Durante la eyección el miocardio debe mantener una particular fuerza, resultado de la resistencia y la capacitancia del sistema circulatorio. Esta fuerza desarrollada por el miocardio se define como postcarga. El volumen de sangre expulsada representa la efectividad de la contracción sistólica. Al finalizar la fase eyectiva se cierra la válvula aórtica, iniciándose la fase de relajación isovolumétrica (caída de la presión en el interior de la cavidad con un volumen constante). El descenso de presión conduce a la apertura de la válvula mitral, iniciándose el llenado del ventrículo izquierdo en fase diastólica.

Las aurículas tiene un papel importante en el ciclo cardiaco ya que reciben la sangre desde las grandes venas, aproximadamente el 75% pasa a los ventrículos antes de que las aurículas se contraigan, posteriormente la contracción auricular completa el 25% restante de la repleción (patada auricular). Así, las aurículas funcionan como bombas que aumentan la eficacia del ventrículo del bombeo en alrededor un 25%.

EL CICLO CARDIACO EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

En los pacientes con fibrilación auricular se pierde ese 25% de eficacia del llenado ventricular por acción de la contracción auricular pero en pacientes sin insuficiencia

cardiaca el corazón puede seguir trabajando normalmente en condiciones de reposo ya que en condiciones normales tiene capacidad de impulsar 300 o 400% más de sangre que la que necesita el cuerpo en cualquier momento.

No obstante, en situación de IC el escenario clínico puede cambiar ya que los pacientes con escasa reserva cardiaca por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o por disfunción diastólica del mismo pueden ver mermada su capacidad funcional e incluso desarrollar una descompensación aguda por la entrada en FA o el aumento de la frecuencia cardiaca[5].

FIBRILACIÓN AURICULAR E INSUFICIENICA CARDIACA: UN CIRCUITO COMPLEJO DE CAUSA Y CONSECUENCIA

La evidencia apunta a una asociación multifactorial clara entre la IC y la FA y puede explicarse por varias interacciones como es el hecho de compartir factores de riesgo como son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad, etc, así como por la existencia de epidemiologia cruzada, alta prevalencia, cambios estructurales y funcionales del corazón que se presentan en ambas entidades, de tal forma que la FA puede facilitar el desarrollo de IC por diferentes mecanismos y viceversa[32] (Figura 4)

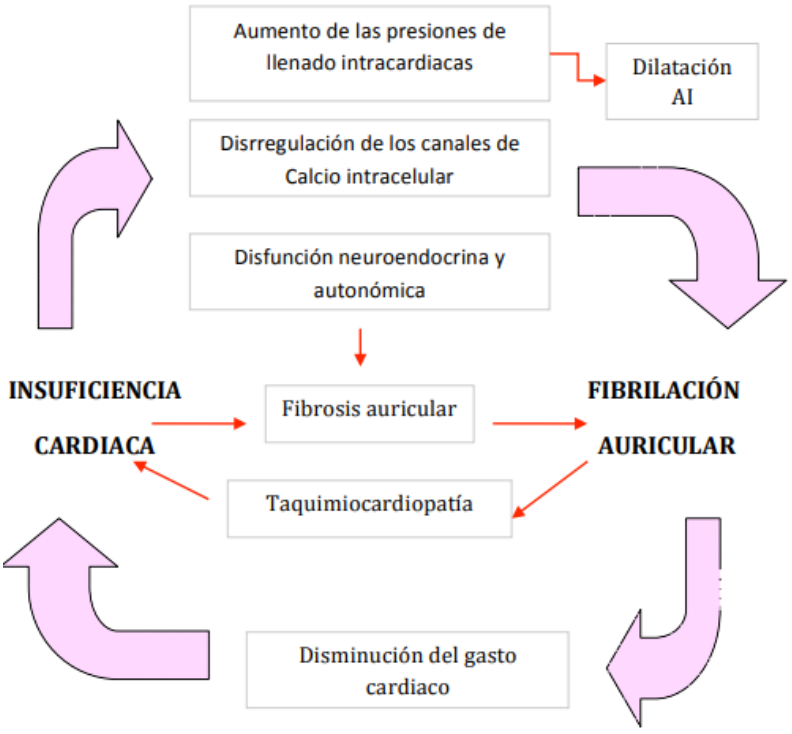

Figura 4. Mecanismos por los que la IC favorece el desarrollo de la FA y viceversa

En cuanto a la relación entre ICFEp y FA tiene particularidades que la distinguen del resto de las comorbilidades. Si bien existe una correlación bidireccional entre ambas patologías, que hace que un paciente con FA tenga un riesgo aumentado de ICFEp y que un paciente con ICFEp tenga mayor riesgo de desarrollar FA, en un paciente con ritmo sinusal la

ICFEp también lo predispone a desarrollar FA. La prevalencia de FA en los pacientes con ICFEp oscila entre 30-50% (Topcat, Emperor preserved, Paragon-HF) y la de ICFEp en los pacientes con FA la prevalencia es de 30-65%[32].

RELACION BIDIRECCIONAL ENTRE LA ICFEp Y LA FIBRILACION AURICULAR

La prevalencia estimada de FA en pacientes con ICFEp es del 50% y de ICFEp en pacientes con FA es del 30%. Históricamente, la presencia de ICFEp concomitante con FA ha sido difícil de diagnosticar, pero estudios invasivos han demostrado que la prevalencia es mayor aún a la observada en registros. El estudio de Framingham Heart, que incluyó a personas con FA de inicio reciente o IC con un seguimiento durante 7,5 años, demostró que los pacientes con FA tenían un riesgo mayor del doble de desarrollar ICFEp en comparación con aquellos sin FA. De manera similar, los pacientes con ICFEp tenían 3 veces más probabilidades de desarrollar FA. El estudio PREVEND mostró que la FA aumenta el riesgo de desarrollar ICFEp casi 7 veces en comparación con aquellos sin FA en el seguimiento a 10 años. La disnea y la intolerancia al ejercicio son los síntomas característicos en común y factores de riesgo como obesidad, HTA, edad, tabaquismo, SAHOS y DM predisponen al desarrollo de ambas a través de alteraciones estructurales como la dilatación y la miopatía de la AI[32,60].

Los mecanismos por los que estos factores de riesgo conducen a ICFEp-FA incluyen la ya mencionada inflamación sistémica, las alteraciones hemodinámicas, la disfunción coronaria microvascular (DCM) y finalmente la fibrosis generalmente presente a nivel de la AI y del VI como respuesta a una afectación sistémica y explica que el tratamiento aislado de la IC o de la FA no disminuya significativamente el riesgo de eventos en estos pacientes (figura 5).

Sin embargo, hay aspectos que dificultan la interpretación de esta relación. Uno de los principales es el diagnóstico por métodos no invasivos de ICFEp en pacientes con FA. En este caso, tanto el punto corte del volumen de la AI y de los PN tienen variabilidad tal como lo sugiere el score HFA-PEFF y la valoración de la relación E/e' requiere más detenimiento[60].

La prevalencia de coronariopatía de vasos epicárdicos oscila entre 0-67% en la ICFEp. Los estudios funcionales para detección de isquemia en estos pacientes suelen tener un alto porcentaje de falsos negativos por la presencia de HVI y de falsos positivos por DCM. La isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica macrovascular se define como DCM. Más del 75% de los pacientes con ICFEp tienen DCM; de estos, más de la mitad se asocian FA; mientras que solo 25% de los pacientes con FA y sin DCM tienen ICFEp. Este hallazgo hace pensar que el tratamiento de la DCM puede ser un objetivo en los pacientes con ICFEp[60,62].

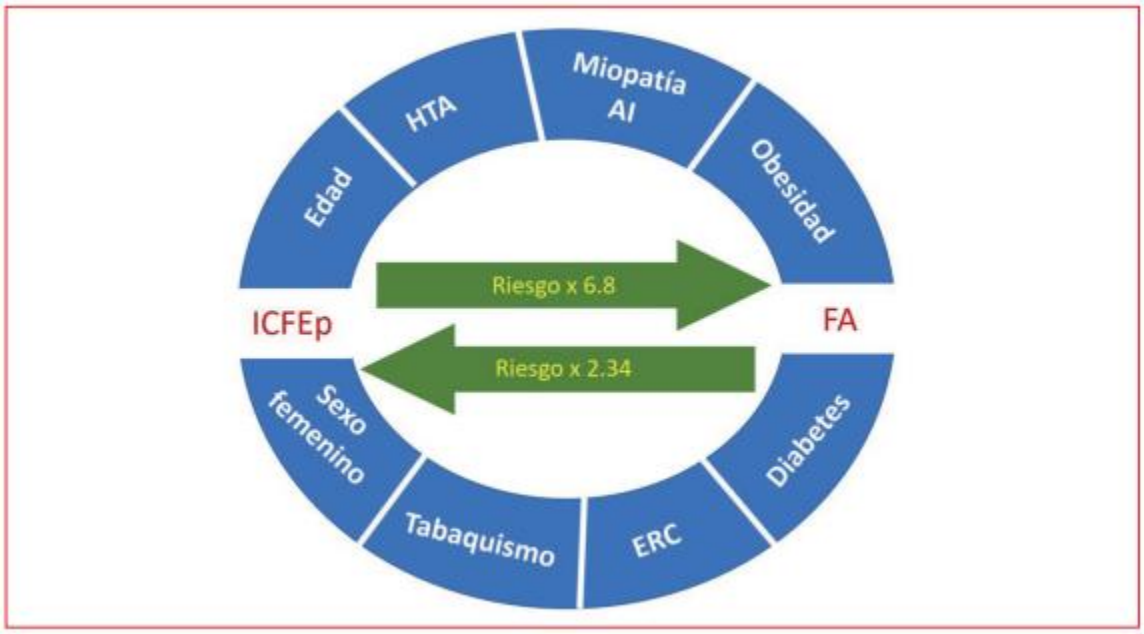

Figura 5. Relación bidireccional entre ICFEp y FA con comorbilidades en común. Adaptado Ariyaratnam y col[60]

MECANISMOS POR LOS QUE LA FA FAVORECE EL DESARROLLO DE IC

- Disminución del gasto cardiaco favorecido por el remodelado electrofisiológico.
- Regurgitación mitral y tricuspidea favorecida por la diminución en la distensibilidad ventricular, la contractilidad auricular y el control de la frecuencia.
- El aumento de la frecuencia ventricular limita el llenado por periodo diastólico corto.

MECANISMOS POR LOS QUE LA IC FAVORECE EL DESARROLLO DE FA

- Como consecuencia del aumento de las presiones de llenado intracardiacas las cuales favorecen la dilatación de la aurícula izquierda.
- La IC favorece la fibrosis intersticial, que favorece la conducción anormal a través de la aurícula izquierda.
- La desregulación de los canales de Calcio intracelular.
- La disfunción neuroendocrina y autonómica que se presenta en la IC provoca un aumento en la producción de catecolaminas y de angiotensina II las cuales estarían implicadas en el remodelado estructural y en la fibrosis auricular.

CLÍNICA EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR

En la práctica médica cotidiana se evidencia una importante diversidad intra e interindividual en el tipo y gravedad de los síntomas de pacientes con ambas entidades, e

incluso en un mismo individuo los síntomas fluctúan a lo largo del tiempo. En pacientes con FA es difícil entender por qué algunos son asintomáticos, y otros severamente sintomáticos. Es probable que también factores somáticos y psicológicos pudieran contribuir en esta compleja relación entre síntomas y arritmia.

El estudio francés ALFA (Activitée Libération de la Fibrillation Auriculaire) objetivó que los pacientes con FA paroxística son más sintomáticos que pacientes con FA persistente y permanente[86].

Un subanálisis del estudio AFFIRM[86] indicó que los pacientes asintomáticos tienen enfermedad cardiaca más grave. Asimismo la investigación de los mecanismos en los síntomas es complicada, por el hecho de que la FA ocurre con frecuencia en presencia de IC y en enfermedad valvular.

En el estudio SOPAT[87] (Suppresion of Paroxismal Atrial Tachyarrhytmias) se evidenció una correlación directa entre síntomas y frecuencias ventriculares rápidas.

FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA FIBRILACION AURICULAR

Aproximadamente entre el 15-30% de los pacientes con FA no presentan síntomas y muy frecuentemente se diagnostican de forma casual.

En el Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation el 69% de los pacientes con FA habían experimentado síntomas en algún momento desde el diagnóstico, destacando como síntoma predominante la sensación de palpitaciones, y síntomas menos específicos como mareos, fatiga, etc. Sin embargo un gran porcentaje de los pacientes estaban asintomáticos en el momento de la recolección de datos del registro.

En el estudio FIATE[88] en España en 2013 se evaluaron 2.070 (entrevista e historia clínica) con una edad media de 74 (11) años (50,7% mujeres), presentando la mayoría (78%) FA permanente asociada a frecuente comorbilidad (hipertensión 75%, obesidad 30%, diabetes 27%, insuficiencia cardiaca 20%, cardiopatía isquémica 17% y riesgo social (15%). En atención primaria se diagnosticaron más pacientes asintomáticos 36% ($p<0,001$), adicionalmente un 28% comenzó con síntomas inespecíficos como sensación de cansancio, mareo, inestabilidad, nerviosismo, etc. Los síntomas clínicos asociados a la FA fueron las palpitaciones (35%), seguido de la sensación de disnea (22%).

El desarrollo de FA en un paciente con IC suele llevar a un deterioro sintomático, predispone a episodios de descompensación de la IC y empeora los resultados clínicos a largo plazo. Existen pocos estudios que hagan referencia a la sintomatología que presentan los pacientes en el momento de la descompensación aguda (según criterios de Framinghan), con o sin fibrilación auricular. Generalmente el síntoma predominante en los pacientes con IC descompensada es la disnea, especialmente el empeoramiento de la misma con el ejercicio cotidiano, así como la disnea de reposo, la presencia de edemas, y el aumento de peso. Los principales hallazgos en la exploración física son la presencia de congestión venosa pulmonar y el tercer tono en la auscultación cardiaca, radiológicamente son la cardiomegalia, edema pulmonar agudo y derrame pleural.

En un estudio también español dirigido por González-Juanatey concluyó que en el momento de la descompensación de la IC los síntomas más frecuentes en los pacientes con FA fueron la distensión venosa yugular y el edema periférico; en los pacientes sin FA predominaba la presencia de un tercer tono en la auscultación cardiaca, y el edema pulmonar. La FA está asociada a diversas enfermedades cardiovasculares, y a promover la existencia de un sustrato que mantiene la misma[88].

La hipertensión arterial (HTA) es la comorbilidad más frecuentemente asociada en estos pacientes, presente en más del 50% de los casos, siendo a su vez un factor de riesgo de la aparición de FA así como de las complicaciones asociadas a la misma como el accidente cerebrovascular isquémico. La Diabetes Mellitus (DM) y la dislipemia también son frecuentes y están presentes en una tercera parte de los pacientes aproximadamente[68].

En el estudio OFRECE de prevalencia de fibrilación auricular en España en 2013 demostró que la prevalencia de Diabetes Mellitus fue superior en el grupo de pacientes con FA, también que hay mayor tasa de sobrepeso y de obesidad, patologías también muy prevalentes en los pacientes con FA comparado con aquellos que se encuentran en ritmo sinusal[69].

Las valvulopatías se encuentran en un tercio de los pacientes con FA aproximadamente. La cardiopatía estructural que la propia afectación valvular produce puede ser en muchos casos la génesis de la arritmia, tanto por dilatación de la aurícula como por distensión de la pared. Entre estas la afectación de la válvula mitral es la valvulopatía más frecuente en los pacientes con fibrilación auricular ya su vez en ICFEp.

Entre las comorbilidades no cardiacas destaca la EPOC y de insuficiencia renal crónica generalmente de estadio avanzado presentes en aproximadamente 15% de los sujetos, sin que se encuentren grandes diferencias con los pacientes en ritmo sinusal. La insuficiencia renal a su vez puede aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares.

La apnea del sueño puede ser un factor predisponente de FA debido a los aumentos en la presión y el cambio de tamaño en las aurículas inducidos por la apnea o los cambios autonómicos especialmente cuando se asocia a hipertensión arterial, diabetes mellitus, y cardiopatía estructural.

Por último y no menos grave la enfermedad tromboembólica, especialmente la afectación cerebrovascular con una patogénesis multifactorial, estando presentes los tres elementos de la triada de Virchow. Por otra parte es conocido que la dilatación de la aurícula izquierda es un factor de éstasis y de trombogénesis aún en ausencia de FA[89] (Figura 6)

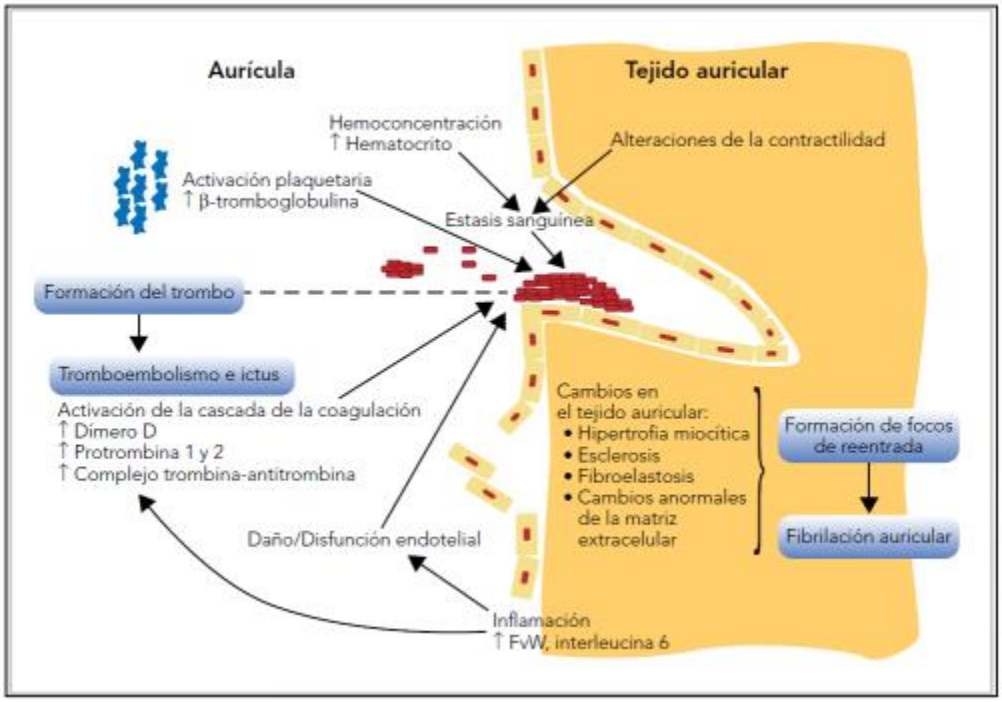

Figura 6. Componentes de la triada de Virchow de trombogénesis en la fibrilación auricular, Adaptada de Watson T. et al Lancet 2009

- Daño endotelial: es consecuencia del remodelado estructural se produce un daño y denudación del endotelio con formación trombos debido a los cambios endomiocárdicos en la aurícula orejuela izquierdas, así como por el aumento de la presión intraauricular.
- Éstasis sanguíneo: la contracción auricular ineficaz en los pacientes con FA anula el principal mecanismo que permite un correcta circulación de la sangre sobre todo en la orejuela izquierda ya que siendo un compartimento aislado con trabeculaciones ofrece las mejores condiciones para facilitar el estancamiento de la sangre y la trombogenesis que pueden liberarse y navegar hasta el ventrículo izquierdo con posterior paso a la circulación general.
- Estado protrombótico: se da una activación de los constituyentes de la sangre en el que se produce un aumento de los índices protrombóticos, así como de los niveles de Dímero D, del Factor de Von Willebrand, también los marcadores de actividad fibrinolítica como el t-PA y el PAI-1, se producen anormalidades en la función plaquetaria con aumento de los niveles de tromboglobulina así como de la p-selectina y esto se asocia a bajos niveles de óxido nítrico.

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) en la FA son a menudo muy graves y producen en el peor de los casos discapacidad a largo plazo o muerte. La FA aumenta 5 veces el riesgo de ACV, y a su vez 1 de cada 5 ACV se atribuye a la presencia de FA[89].

En el estudio realizado en Olmsted County (Minnesota)[90] que analizó pacientes menores de 60 años con un primer episodio de FA documentado entre 1950 y 1980,

comparado con la población general con FA aislada quedo demostrado que la FA permanente puede tener el mismo riesgo que la FA paroxística. Tras un seguimiento a 25 años no encontraron diferencias en la incidencia de ACV en pacientes con FA paroxística y permanente.

Basado en factores de riesgo de ACV se han publicado varios esquemas de de predicción clínica que permiten estimar el riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular, uno de los más simples es el score de clasificación CHADS2 (Tabla 5) que se ha desarrollado a partir de los criterios de los investigadores de los estudios SPAF, existiendo una clara relación entre la clasificación CHADS2 y la tasa de ACV. La validación original de este esquema ha clasificado la puntuación CHADS2 de 0 como riesgo bajo, 1 y 2 como riesgo intermedio y mayor a 2 como alto riesgo. Posteriormente incluyendo más factores de riesgo cerebrovascular surge el score CHA2DS2-VASc (tabla 6), el cual amplía el esquema CHADS2 al considerar factores de riesgo adicionales de ACV que pueden influir en la decisión de anticoagular[57,58,60,69].

Para medir el riesgo de hemorragia importante por anticoagulación en pacientes con fibrilación auricular se diseñó el HAS-BLED score(tabla 7) , recomendado por la European Society of Cardiology (ESC), y por la Sociedad Canadiense de Cardiología, el cual tiene una puntuación entre 0 y 9 y sobre la base de ocho parámetros con un valor de 0-2 ponderado, una puntuación de ≥3 Indica "alto riesgo" y cierta cautela y la revisión periódica del paciente es necesario para implementar medidas con la finalidad de revertir las causas que generan el puntaje de riesgo[57,58,60,69].

CHADS2	PUNTUACION
ICC	1
HTA	1
EDAD +75 años	1
DBT	1
ICTUS/AIT/EMBOLIA ARTERIAL	2
PUNTUACION MAX.	6

Tabla 5. Escala CHADS2

CHA2DS2VASC	PUNTUACIÓN
INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA	1
HIPERTENSIÓN ARTERIAL	1
EDAD >75	2
DIABETES MELLITUS	1
ICTUS-AIT-EMBOLIA ARTERIAL	2
ENFERMEDAD VASCULAR (IAM PREVIO, ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA)	1
EDAD ENTRE 65 Y 74 AÑOS	1
GENERO FEMENINO	1
PUNTUACION MAXIMA	9

Tabla 6. Escala CHA2DS2VASc

CONDICION	PUNTOS
H HIPERTENSION ARTERIAL	1
A ALTERACION HEPATICA O RENAL	1 y 1
S ACV	1
B SANGRADO PREVIO O PREDISPOSICION	1
L LABILIDAD INR	1
E EDAD > A 65	1
D DROGAS O ALCOHOL	1 y 1

Tabla 7. Score CHA2DS2VASc

DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION PRESERVADA

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEp) es un síndrome heterogéneo que cuenta por definición con signos y síntomas de IC en presencia de una fracción de eyección mayor o igual al 50%, pero que además requiere anormalidades cardíacas estructurales o funcionales como signos de disfunción diastólica, aumento de las presiones de llenado de cavidades cardiacas o péptidos natriuréticos elevado, y que además incluye diversos mecanismos fisiopatológicos y varios fenotipos morfológicos.

La clasificación convencional de la IC basada en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ha creado una simplificación de los criterios diagnósticos, aunque la FEVI es un parámetro estandarizado, fácil de calcular y ampliamente aplicado en los grandes ensayos clínicos, se considera erróneamente un índice de la función sistólica del ventrículo izquierdo (VI). De hecho, se ve afectado por la precarga y la poscarga y tiene limitaciones relacionadas con la reproducibilidad, sensibilidad reducida y valores pronósticos escasos, especialmente cuando es superior al 50%.

Recientemente se han propuesto parámetros de diagnóstico adicionales para mejorar la precisión diagnóstica y homogeneizar las diferentes poblaciones de pacientes con ICFEp. Desafortunadamente, estos algoritmos comprenden medidas sofisticadas que son difíciles de aplicar en la práctica clínica diaria. Además, la escasa difusión de estos criterios diagnósticos puede haber dado lugar a resultados neutros o negativos en los diferentes ensayos clínicos[16,17].

FACTORES DE RIESGO DE LA ICFEP

La presencia de comorbilidades no cardiovasculares es tan prevalente como las cardiovascilares en la ICFEp, asi que no sorprende que los eventos no CV sobrepasen en algunas situaciones a los CV. Es importante diferenciar la presencia de patologías que son factores de riesgo para el desarrollo de ICFEp de las enfermedades que se presentan concomitantes con ICFEp pero deben ser consideradas como una entidad distinta ya que tienen un tratamiento específico. Las comorbilidades que representan mayor riesgo de desarrollo de ICFEp son[16,17]:

- Edad
- HTA
- Obesidad
- DM/síndrome metabólico
- FA.

EDAD

En los mayores de 60 años la prevalencia de ICFEp es de 5% y más del 90% de los pacientes con ICFEp tienen una edad mayor a 60 años al momento del diagnóstico.

El Registro ESCC-HF-LT estudió en forma prospectiva más de 9.000 pacientes concluyendo en el subgrupo de más de 75 años, un 22% tenía FEVI < 40%, 26% entre 40-50% y 39% tenía una FEVI > 50% ($p < 0,001$).

En muchos ensayos clínicos recientes también se observa mayor proporción de pacientes añosos con ICFEp. Comparando el Emperor reduced que la edad promedio fue de 67 años mientras que en el Emperor preserved fue 72 años. En el Programa CHARM la edad promedio en el estudio con FEVI < 40% fue 66 años vs. 67 en el grupo FEVI > 40%, en el TOPCAT la edad promedio fue 66 años, PARAGON edad promedio 72 años, y en el I-Preserved fue de71 años. En el estudio de Reddy del 2018 la edad mayor a 60 años tuvo una sensibilidad de 80% y una especificidad de 60% para el diagnóstico de ICFEp[40,41].

HTA

El estudio Framingham revelo que el 91% de los pacientes con IC de novo tenían como antecedente HTA en el seguimiento a 20 años, siendo la HTA un factor de riesgo para el desarrollo de IC. En el Emperor preserved 90% de los pacientes eran hipertensos.

La HTA aumenta el riesgo de IC por 2 en hombres y por 3 en mujeres, es decir que la ausencia de HTA atribuye un menor riesgo de IC.

Las principales complicaciones de la HTA son la Disfuncion Diastolica y la IC, en cuanto a la cardiopatía hipertensiva se ha dividido en 4 estadios[45]:

ESTADIO I: DD sin HVI: Indica que la DD no es secundaria al remodelado; de hecho, tres de cuatro pacientes con ICFEp no presenta HVI (Topcat, I-Preserve, Paragon-HF)[42,43,44].

ESTADIO II: DD con hipertrofia concéntrica del VI: La evolución del daño miocárdico lleva a la HVI secundaria al aumento de la poscarga con disminución de la relajación y aumento de la rigidez. Esto puede llevar a una ICFEr con el consiguiente riesgo de eventos CV. Sin embargo, subestudios de I-Preserve y del CHARM preserved mostraron que la presencia de HVI en pacientes con ICFEp también aumenta el riesgo de eventos CV[42,43,44].

ESTADIO III: síndrome de ICFEp

ESTADIO IV: síndrome de ICFEr.

La HTA también es un factor de riesgo para el desarrollo de comorbilidades que aumentan el riesgo de ICFEp, como la cardiopatía isquémica o la ERC.

El estudio de Reddy[54] mostró que la HTA tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad de 47% para el diagnóstico de ICFEp, en tanto la HVI tuvo una especificidad de 88% y una sensibilidad de 26%

OBESIDAD Y SINDROME METABOLICO

La prevalencia de obesidad va en aumento a niveles preocupantes sobre todo en países occidentales, la obesidad y el síndrome metabólico (SM), con o sin DM pueden tener una prevalencia que llega al 50% de pacientes con ICFEp. La presencia de obesidad empeora el pronóstico de estos pacientes[47,48].

En la serie de ICFEp del Hospital Johns Hopkins, el promedio de IMC fue 40 kg/m2, solo el 25% tuvo un IMC < 35 kg/m2 y el 70% asociaba DM. La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de ICFEp(45). La obesidad y la DM son más prevalentes en mujeresal igual que la ICFEp. El aumento del IMC secundario al aumento del tejido graso, sobre todo visceral, genera expansión del volumen sanguíneo y determina un incremento del gasto cardíaco. A nivel estructural, primero se genera un aumento de la Presión de fin de diastole del VI y de la Presion capilar pulmonar, posteriormente a través del mecanismo compensatorio de Frank Starling se produce un aumento del volumen de fin de diástole e HVI excéntrica que es el subtipo más frecuente[47,48].

Además de lo anterior, en los obesos no solo aumenta la masa del VI, sino que también se produce un aumento del tamaño de la AI que es proporcional al IMC e independiente de la presencia de HTA y al tamaño del VI. Un estudio reciente demostró que los pacientes obesos tenían mayor prevalencia de disfunción de la AI, elemento que predispone a DD y al desarrollo de FA. En el 2018 Savji et al. Publicaron un metaanálisis de cuatro estudios de cohortes. Con 22.000 pacientes con seguimiento a 12 años que

muestra la relación entre obesidad y variables del SM con el desarrollo de IC, además encontraron que la obesidad, la circunferencia abdominal y la glicemia alterada de ayuno se asociaron independientemente a un aumento de riesgo de ICFEr e ICFEp.

La obesidad se relacionó principalmente con aumento del riesgo de ICFEp y la resistencia a la insulina solo se asoció a riesgo de ICFEp. En cuanto al género, la obesidad en el hombre se asoció con igual riesgo de ambos tipos de IC, pero en el caso de las mujeres, solo con el de ICFEp[47,48].

En la fisiopatología de la ICFEp se combinan alteraciones hemodinámicas, inflamatorias, neurohormonales y mecánicas causadas por la obesidad. De hecho, la obesidad es un subrogante de la DM, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAHOS), HTA y SM (Figura 7)[91].

El aumento de los depósitos de grasa a nivel epicárdico e intramiocárdico, sumado al aumento de la masa del VI, generan restricción pericárdica y aumento de la interdependencia interventricular, además) confiere un aumento del doble del riesgo de desarrollar FA[52].

Son varios los efectos nocivos sobre el miocardio de la Grasa Endomiocárdica: al no existir plano de separación entre ambos, la GE se infiltra al miocardio y provoca alteraciones de la conducción que aumentan el riesgo de FA; comparten la microcirculación exponiendo al miocardio a los efectos parácrinos de la GE, la secreción de proteínas proinflamatorias y sustancias aterogénicas de la GE producen fibrosis, inflamación y disfunción miocárdica y genera efectos mecánicos como restricción y aumento de las presiones. Este hecho se ve agravado por el aumento del volumen y la disfunción del VD, frecuentes en los pacientes con ICFEp y más aún en obesos[52].

Esta descrito que los PN son un pilar del diagnóstico en IC, esto se debe en parte a que el aumento de la tensión parietal, que antecede a la secreción de PN, sin embargo, en los pacientes obesos existe mayor degradación de los PN en el tejido adiposo, supresión de la generación de PN por andrógenos y menor estrés de la pared miocárdica por restricción pericárdica que impide la dilatación de las cavidades cardíacas. Por eso en los pacientes obesos la falta Peptidos Natriureticos elevados debe ser interpretado con cautela para evitar el subdiagnóstico de IC. De hecho, un reporte reciente de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda bajar el valor de PN un 50% en estos pacientes[53].

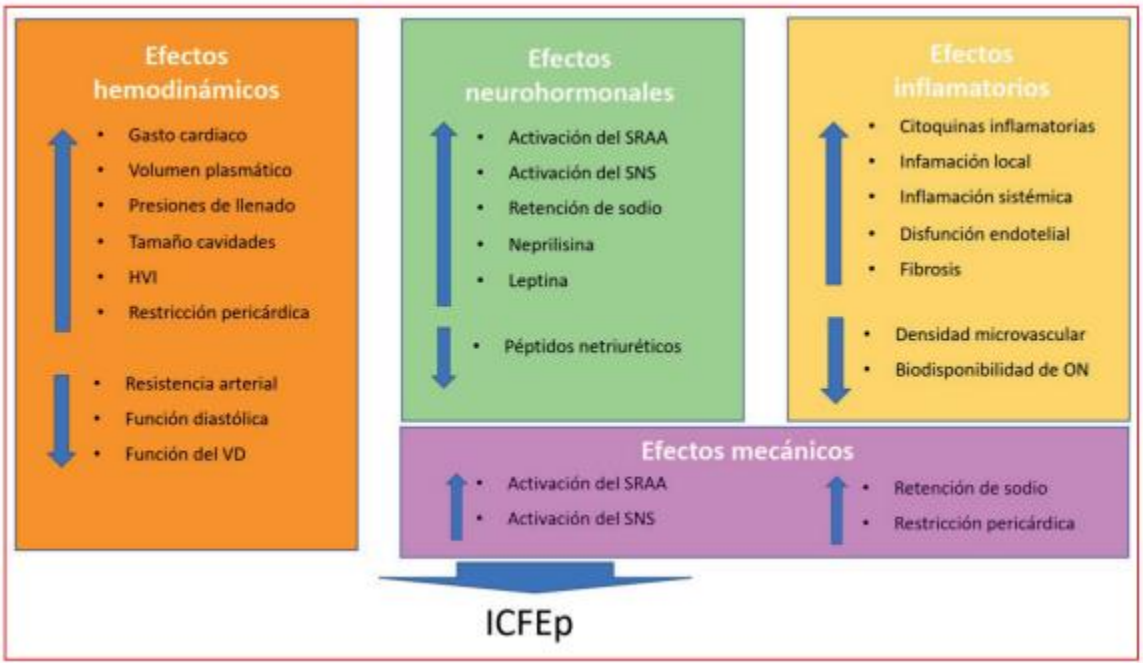

Figura 7. Mecanismos fisiopatológicos en la obesidad que llevan al desarrollo de ICFEp. Tomado de Tomonari Harada y col

FISIOPATOLOGÍA DE LA ICFEP

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es una condición compleja que se caracteriza por una disfunción del corazón en el llenado y relajación del ventrículo izquierdo. La fisiopatología de la ICFEP es multifactorial (figura 8), lo que significa que varios factores contribuyen a su desarrollo y progresión[24,25,26,27,28].

Uno de los principales mecanismos implicados en la fisiopatología de la ICFEP es la anormalidad de la función diastólica del ventrículo izquierdo. En condiciones normales, durante la diástole, el ventrículo izquierdo se relaja y se llena de sangre para prepararse para la siguiente contracción. En la ICFEP, hay alteraciones en la relajación y la distensibilidad del ventrículo izquierdo, lo que dificulta su llenado adecuado[24,25,26,27,28].

El acoplamiento ventrículo-arterial anormal significa que el ventrículo izquierdo tiene dificultades para adaptarse a la rigidez arterial y ejercer la cantidad adecuada de fuerza durante la contracción es provocado por el aumento de la rigidez arterial causado por el envejecimiento y la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial y esto se debe a que las arterias se vuelven más rígidas y menos complacientes.

La incompetencia cronotrópica por su parte se refiere a la incapacidad del corazón para aumentar la frecuencia cardíaca de manera adecuada durante el ejercicio, lo que limita la capacidad del corazón para responder a las demandas fisiológicas. La baja reserva cardiaca implica una capacidad reducida del corazón para aumentar su gasto cardíaco durante el ejercicio.

En etapas avanzadas de la enfermedad, la ICFEP puede complicarse con hipertensión pulmonar y posteriormente fallo del ventrículo derecho. La hipertensión pulmonar es el aumento de la presión en la circulación pulmonar, lo que ejerce una carga adicional sobre

el ventrículo derecho. Con el tiempo, esto puede llevar a una disfunción y finalmente a la falla ventricular derecha[24,25,26,27,28].

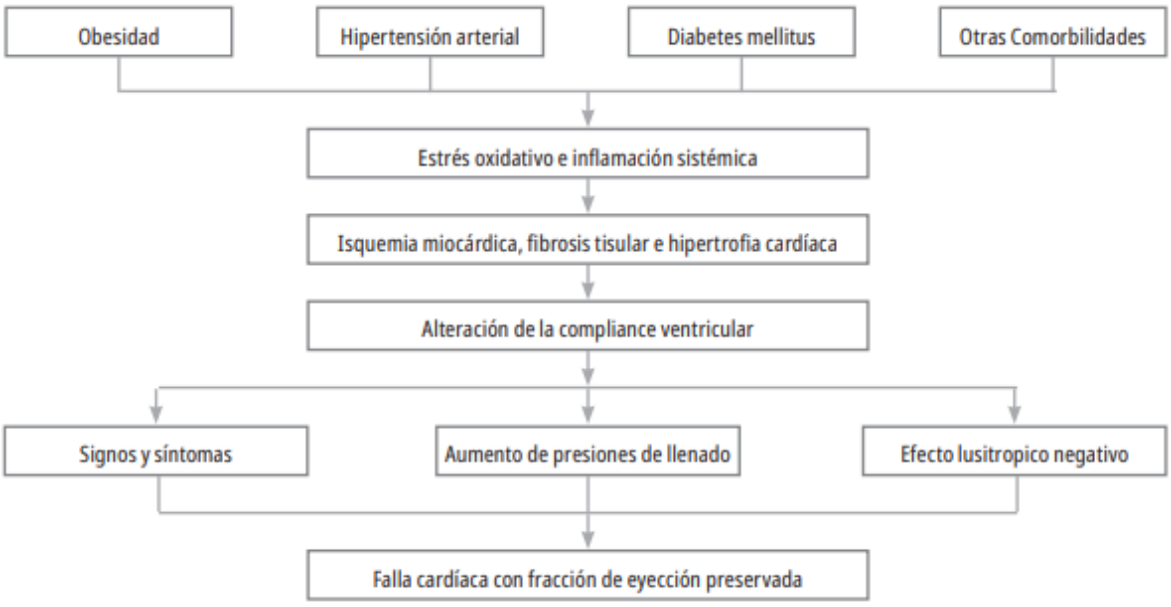

Figura 8. Fisiopatologia de la icfep

DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

La disfunción diastólica representa básicamente una condición en la que se mantiene una presión de llenado aumentada para mantener un gasto cardiaco normal, cabe resaltar que la diástole es el período del ciclo cardíaco que transcurre desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral, a su vez está conformado por cuatro etapas: 1) relajación isovolumétrica, 2) llenado precoz, 3) diástasis o llenado lento y 4) llenado tardío (patada auricular).

La primera etapa va desde el cierre aórtico hasta la apertura mitral. Puede ser medido por el cambio máximo negativo en la curva presión/volumen (-dP/dT) y está determinado principalmente por la recaptación de calcio intracelular, dependiente fundamentalmente de la función de la ATPasa de Ca2+ del retículo sarco/endoplásmico. Este aumento del calcio intracelular podría explicar en parte, la intolerancia al ejercicio que presentan estos pacientes, durante esta etapa se produce un desplazamiento de los miofilamentos de miosina y actina secundario a la recaptación del calcio, dando al VI una función de aspiración que favorece el vaciado de la AI y evita el aumento de las presiones retrógradas, esto se logra a través de la generación de un gradiente de presión intraventricular determinado por la velocidad de relajación, la magnitud y la velocidad del movimiento longitudinal del anillo mitral (onda e'), la detorsión del VI que ocurre durante la diástole temprana y el volumen sistólico final logrado en el ciclo previo[24,25].

El etapa 4 puede ser medido por el cambio máximo positivo en la curva presión/volumen (+dP/dT) y está determinado por la constante K (normal > 0,27 ms). Las alteraciones en esta etapa se deben a cambios en las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular que provocan un aumento de la rigidez, donde la inflamación y la pérdida de actividad de la estructura de los miocitos, fundamentalmente cambios en la titina tiene un rol

primordial. El rol de la inflamación en las alteraciones que se producen en este período explica en parte la asociación de ICFEp con la obesidad, DM y edad, al observar la curva presión/volumen del VI en presencia de disfuncion diastolica, se observa un desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda[24,25]

RIGIDEZ ARTERIAL

La rigidez arterial es el resultado de la disfunción endotelial secundaria al disbalance del óxido nítrico que a su vez 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 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 con una disminución del flujo sanguíneo al musculo esquelético de forma secundaria[24,25,26,27,28].

DEFECTOS EN EL ACOPLAMIENTO VENTRÍCULO-ARTERIAL (V-A)

El acoplamiento Ventrículo arterial se define como la relación entre la elastancia ventricular y arterial y 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 (elastancia ventrículo-arterial) que es una medida confiable y efectiva de rendimiento cardiovascular y que debe ser equilibrada con la finalidad de proporcionar una máxima eficiencia de trabajo o reserva cardiovascular óptima[24,25,26,27,28].

La alteración de la relación se traducen en mayor sensibilidad de la presión sistólica a los cambios de volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo, sin alteración significativa del volumen sistólico, todo esto a expensas del aumento de consumo de oxigeno 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, disnea e intolerancia a la actividad física, haciendo evidente la clínica de ICFEP.

INCOMPETENCIA CRONOTRÓPICA Y DISMINUCIÓN DE LA RESERVA CARDIOVASCULAR

Fisiológicamente en el esfuerzo, el gasto cardiaco se incrementa por medio del incremento de la contractilidad, la frecuencia cardiaca y la vasodilatación periférica, sin embargo 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[24,25,26,27,28].

HIPERTENSIÓN PULMONAR E INSUFICIENCIA CARDIACA DERECHA

La hipertensión pulmonar en estos pacientes se presenta por la transmisión retrograda pasiva de las presiones 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[57].

ESTRÉS OXIDATIVO.

Los radicales libre del oxígeno son un producto normal del metabolismo aeróbico. En el corazón, las posibles fuentes son las mitocondrias, la xantina oxidasa y la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato oxidasa. El estrés oxidativo se produce cuando la producción de radicales libres supera la capacidad de los sistemas de defensa antioxidantes, lo que lleva a un exceso de radicales libres de oxígeno dentro de la célula. Hay datos importantes que indican que el nivel de agresión oxidativa está aumentado tanto a nivel sistémico como en el miocardio de pacientes con insuficiencia cardiaca. El estrés oxidativo en el corazón puede deberse a una capacidad antioxidante reducida, a un aumento de la producción de especies reactivas de oxigeno o ambos, lo que puede dar lugar a una tensión mecánica del miocardio, un estímulo neurohormonal y/o citocinas inflamatorias[56,57].

MEDIADORES DE LA INFLAMACIÓN

Los mediadores proinflamatorios implicados en la IC-FEP son los siguientes:

Interleucina-6 (IL-6): Es una citocina proinflamatoria que se encuentra elevada en pacientes con IC-FEP. La IL-6 promueve la inflamación y la fibrosis cardíaca, lo que contribuye al deterioro de la función cardíaca.

Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α): Es otra citocina proinflamatoria que se encuentra aumentada en la IC-FEP. El TNF-α induce la inflamación, el estrés oxidativo y la apoptosis celular, lo que puede contribuir al desarrollo y progresión de la enfermedad.

Factor de crecimiento transformante beta (TGF-β): Es una proteína que regula la respuesta inflamatoria y está implicada en la fibrosis cardíaca. En la IC-FEP, el TGF-β se encuentra elevado y puede contribuir a la formación excesiva de tejido cicatricial en el corazón.

Péptido natriurético tipo B (BNP): Es una hormona liberada por el corazón en respuesta al estrés y la sobrecarga de volumen. En la IC-FEP, los niveles de BNP suelen estar elevados y se asocian con la disfunción ventricular y el mal pronóstico.

Metaloproteinasas de la matriz (MMP): Son enzimas que desempeñan un papel en la remodelación de la matriz extracelular del corazón. En la IC-FEP, las MMP están desreguladas y pueden contribuir a la fibrosis y el remodelado adverso del tejido cardíaco.

Un conjunto estos mediadores pro inflamatorios, como TNF, TGF IL-10 e IL-6, actúan como efectores anterógrados del sistema inmunitario innato, facilitando la reparación del tejido del corazón. Aunque la principal función de estas moléculas es iniciar la reparación del miocardio lesionado, cuando se expresan durante períodos prolongados y/o en concentraciones elevadas, estas moléculas son suficientes para resumir prácticamente todos los aspectos del fenotipo de la insuficiencia cardíaca, induciendo cambios perjudiciales en los miocitos cardíacos y en células distintas a los miocitos, además de modificaciones de la matriz extracelular miocárdica. En pacientes con insuficiencia cardíaca, se registra aumento de las concentraciones circulantes de citocinas proinflamatorias, como TNF, TGF e IL-6, que se correlaciona con pronóstico desfavorable de los pacientes.

Por el contrario, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se aprecia reducción de la concentración plasmática de citocinas antiinflamatorias, como IL-10, y esta reducción guarda una relación más directa con el grado de gravedad de la enfermedad[7,16,17,22].

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

Los criterios del Framingham Heart Study[35] (tabla 8), tienen una sensibilidad del 100% y una especificidad del 78%, por lo que son el método más aceptado para identificar pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, sin embargo el diagnóstico de la ICFEp sigue siendo un reto. La FEVI es normal y los signos y síntomas suelen ser inespecíficos y no permiten diferenciar con claridad la IC de otras entidades clínicas.

El diagnóstico de la ICFEp, especialmente en el típico paciente mayor con comorbilidades y sin signos obvios de sobrecarga central de fluidos, es mas complicado y actualmente carece de un método estándarizado y validado. Para mejorar la especificidad del diagnóstico de ICFEp, el diagnóstico clínico tiene que apoyarse en mediciones objetivas de disfunción cardiaca en reposo o durante el ejercicio.

CRITERIOS DE FRAMINGHAM
MAYORES **• Disnea paroxística nocturna, Ortopnea** **• Aumento de la presión venosa yugular** **• Crepitantes** **Tercer tono** **• Cardiomegalia y/o edema pulmonar en RX tórax** **• Pérdida de peso >4.5kg en cinco días tras tratamiento**
CRITERIOS MENORES **• Edemas, Tos nocturna** **• Disnea a mínimos esfuerzos** **• Hepatomegalia, Derrame pleural** **• Taquicardia >120 ppm** **• Pérdida de peso >4.5kg en cinco días tras tratamiento**
2 criterios mayores o 1 criterio mayor y dos criterios menores no atribuibles a otra condición

Tabla 8. Criterios de Framingham para DX de IC

En la actualidad el diagnóstico de ICFEp requiere las siguientes condiciones:

- Presencia de síntomas o signos de insuficiencia cardiaca (tabla 8).
- Fracción de eyección «conservada» (definida como FEVI ≥ 50%)
- Altas concentraciones de PN (BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml) con valores casi triplicados para fibrilación auricular.
- Datos objetivos de otras alteraciones cardiacas funcionales o estructurales subyacentes.
- En caso de incertidumbre, podría ser necesario realizar una prueba de estrés
- determinar de manera invasiva un aumento de las presiones de llenado del VI para confirmar el diagnóstico.

La valoración inicial incluye el diagnóstico clínico acorde con el algoritmo presentado y la determinación de la FEVI mediante ecocardiografía. En estudios clínicos, se clasifica a los pacientes con FEVI entre el 40 y el 49% como con ICFEp. Sin embargo, en la guía de falla cardiaca se define la ICFEp cuando la FEVI es ≥ 50% y se considera a los pacientes con FEVI del 40 al 49% en una «zona gris» que podría denominarse IC-FEm. Los signos y síntomas clínicos pueden ser similares para la IC-FEr, la IC-FEm y la ICFEp.

El ECG en reposo podría revelar anomalías como FA, hipertrofia del VI y alteraciones de repolarización.

Un ECG normal o unas concentraciones plasmáticas de BNP < 35 pg/ml o de NT-proBNP < 125 pg/ml hacen que el diagnóstico de la ICFEp sea menos probable.

Las alteraciones estructurales más importantes son un índice del volumen auricular izquierdo > 34 ml/m2 o un índice de masa del ventrículo izquierdo ≥ 115 g/m2 (varones) o ≥ 95 g/m2 (mujeres), las alteraciones funcionales más importantes son una E/e' ≥ 9 y una velocidad tisular diastólica temprana (e') media de la pared septal y lateral < 9 cm/s.

Otras mediciones derivadas indirectamente de la ecocardiografía son el strain longitudinal y la velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT > 2.8 m/s)[40,49].

Mediante ecocardiografía se puede realizar una prueba de estrés diastólico, típicamente siguiendo un protocolo con cicloergómetro en posición semisupina, que permite la evaluación del VI (E/e') y las presiones arteriales pulmonares (VRT), la disfunción sistólica (strain longitudinal) y cambios en volumen latido y gasto cardiaco durante el ejercicio[40,49].

Mediante técnicas invasivas se puede determinar parámetros hemodinámicos en reposo para evaluar las presiones de llenado (presión de enclavamiento pulmonar ≥ 15 mmHg o presión telediastólica ventricular izquierda ≥ 16 mmHg), seguido de la evaluación de estos parámetros durante el ejercicio si se observan valores inferiores a los de corte para evaluar cambios en las presiones de llenado, la presión arterial sistólica (PAS) pulmonar, el volumen latido y el gasto cardiaco[40,49].

El diagnóstico de la ICFEp en pacientes con FA es más complicado debido a que la FA se asocia a concentraciones de PN más altas, el uso de NTproBNP o BNP para el diagnóstico de la ICFEp se estratifica según presente ritmo sinusal (umbrales más bajos) o FA (umbrales más altos). El índice del volumen auricular izquierdo aparece aumentado por la FA y los parámetros funcionales de disfunción diastólica están menos establecidos en la FA, posiblemente se pueden aplicar otros valores de corte. Por otra parte, la FA podría ser un signo de la presencia de ICFEp, y los pacientes con FA e ICFEp suelen tener las mismas características. Además, los pacientes con ICFEp y FA podrían tener IC en estadios más avanzado, comparados con pacientes con ICFEp y ritmo sinusal.

Los pacientes con ICFEp forman un grupo heterogéneo que tiene etiologías subyacentes y anomalías fisiopatológicas diferentes. Con base en la sospecha de causas específicas, se puede realizar pruebas adicionales. No obstante, solo se puede recomendar estas pruebas si los resultados pudieran afectar al tratamiento[25,26,28].

La disnea asociada al ejercicio es uno de los síntomas más frecuentemente reportados en los servicios médicos a nivel global, en particular en el subgrupo de pacientes obesos y ancianos. En este contexto la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) es una etiología común de disnea, por lo que su diagnóstico precoz y oportuno es de vital relevancia[25,26,28].

Los test hemodinámicos asociados al ejercicio físico se han transformado en el método Gold standard para establecer o descartar la presencia de ICFEp; sin embargo, diversos estudios observacionales basados en población han demostrado que aún existe un gran número de paciente con disnea de esfuerzo secundaria a ICFEp que permanecen sub diagnosticados[25,26,28].

El incremento en la prevalencia de esta entidad y lo complejo de los métodos diagnósticos estandarizados hacen resaltar la necesidad de tratar de establecer nuevos métodos de diagnóstico de la ICFEp de carácter no invasivo, que puedan al menos acercarse a la certeza que ofrece el diagnóstico invasivo.

SCORES DE DIAGNOSTICO

Las dificultades señaladas para el diagnóstico de ICFEp han llevado en los últimos años a la elaboración de algoritmos que utilizan criterios que determinan la probabilidad de que un paciente con disnea y FEp tenga IC[28].

En la práctica clínica existen a la fecha dos modelos de diagnóstico clínico desarrollados para la identificación de ICFEp, los algoritmos H2FPEF y HFA-PEFF, los cuales han sido validados utilizando estándares de referencia clínica; sin embargo, hasta la fecha no existe un estudio multicéntrico que haya validado estos algoritmos mediante la utilización de parámetros hemodinámicos, como la presencia de una presión capilar pulmonar (PCWP) elevada durante el ejercicio[28,30].

H2FPEF

El primero en ser publicado fue un estudio retrospectivo de casos y controles de Reddy et al[28]. realizado en la Clínica Mayo que evaluó pacientes con disnea de causa no aclarada con FEVI preservada vs. pacientes con disnea de causa no cardíaca. Como resultado, los autores encontraron que seis variables, cuatro clínicas y dos ecocardiográficas, predecían de forma independiente la presencia de ICFEp. Las variables fueron: obesidad, HTA con al menos dos fármacos, FA, HTP > 35 mmHg, edad > 60 años y relación E/e´ > 9: H2 FPEF (por su sigla en inglés).

Posteriormente, a través de una regresión logística estimaron la capacidad del score de discriminar casos de controles con un buen poder de discriminación y un área bajo la curva de 0,841 ($p < 0,0001$). El score H2 FPEF[28] recomienda la dosificación de PN luego de la determinación de las variables mencionadas y solo en aquellos pacientes con probabilidad intermedio. El hecho de que este estudio haya encontrado que los PN eran una variable débil está en consonancia con el mencionado síndrome de déficit de PN habitual en la ICFEp. Este score tampoco encontró como variable con poder de discriminación el tamaño de la AI. Dos estudios posteriores independientes[36,37], usando los pacientes del Topcat que tenían datos sobre las variables requeridas, demostraron el valor pronóstico del score

La puntuación asignada a cada variable es la siguiente:

	Clinical Variable	Values	Points
H_2	Heavy	Body mass index > 30 kg/m²	2
	Hypertensive	2 or more antihypertensive medicines	1
F	Atrial Fibrillation	Paroxysmal or Persistent	3
P	Pulmonary Hypertension	Doppler Echocardiographic estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure > 35 mmHg	1
E	Elder	Age > 60 years	1
F	Filling Pressure	Doppler Echocardiographic E/e' > 9	1
H_2FPEF score			Sum (0-9)

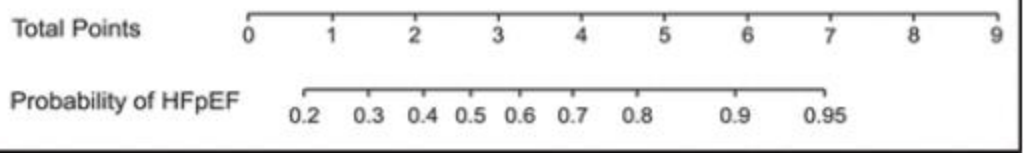

Tabla 9. H2FPEF score, circulation AHA Journal 2018

La interpretación del score según el puntaje que va entre 0 y 9 es asi: 0 y 1 puntos después de haberlo realizado recomienda descartar el diagnóstico insuficiencia cardiaca y buscar otras etiologías, cuando el resultado se encuentra entre 6 y 9 la probabilidad es casi el 90% y puede confirmarse el diagnóstico de ICFEp, los resultados de rango medio entre 2 y 5 puntos son indicación de pruebas adicionales como pruebas de 'stress' diastólico y cateterismo derecho.

Este score fue comparado contra un consenso de expertos fue superior a esa calificación subjetiva y se comparó contra el patrón de oro que es el cateterismo derecho es decir que es un score muy útil y muy acertado, contando también con la desventaja que no incluyeron péptidos natriuréticos porque cuando al evaluar la cohorte tan solo entre el 40 y el 44% de los pacientes tenían medición de PN.

HFA-PEFF

Un consenso para el diagnóstico de la ICFEp basado en un el score HFA-PEFF publicado por la SEC[30], que incluye variables funcionales, morfológicas y biomarcadores. El algoritmo planteado se basa en la valoración en pasos: 1) pretest, 2) ecocardiograma y PN, 3) test funcional o invasivo, 4) etiologías específicas. De estos cuatro pasos se obtiene la sigla PEFF, de su traducción al inglés, que va precedido de la sigla HFA que indica las comorbilidades asociadas con más frecuencia: HTA, FA y edad.

PARAMETROS FUNCIONALES

Se incluyen la onda e' del anillo mitral, la relación E/e', la velocidad de regurgitación tricuspídea > 2,8 m/s o una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 35 mmHg, la relación E/e'[30].

Este algoritmo no requiere la medición de todos los parámetros para determinar una probabilidad, hecho no menor si consideramos que en aproximadamente la mitad de los pacientes no es posible medir la insuficiencia tricuspídea y en otro 10% la relación E/e'.

PARAMETROS MORFOLOGICOS

En este ítem se incluyen volumen de la AI y masa del VI. En ambos casos existen puntos de corte distintos según se trate de un criterio mayor, donde se opta por un valor más alto priorizando la especificidad, o uno menor con un valor más bajo jerarquizando la sensibilidad[30]. Además, en el caso de la AI, presenta puntos de corte diferentes para pacientes en ritmo sinusal vs. en FA.

BIOMARCADORES

A diferencia del H2 FPEF, la dosificación se hace inicialmente en el paso 1, donde los puntos de corte son más bajos y se da mayor sensibilidad; luego en el paso 2, se utiliza un punto de corte mayor para aumentar la especificidad. También en este caso, los puntos de corte son distintos según se trate de ritmo sinusal o FA donde suelen estar más elevados. El score HFA-PEFF fue validado en dos cohortes donde se observó que la presencia de un score de 5-6 puntos tuvo una especificidad del 93%, mientras que un puntaje de 0-1 excluyó el diagnóstico de IC con una sensibilidad del 99%. Un 36% de los pacientes tuvo un score de probabilidad intermedia y requirió la valoración con ecoejercicio o invasiva[30].

La aplicación de los scores permite clasificar a los pacientes como de baja o alta probabilidad de tener ICFEp, reservando solo para los pacientes con probabilidad intermedia la indicación de la medición de las presiones con el ejercicio, inicialmente a través de un eco estrés y, de persistir dudas, con métodos invasivos (figura 9).

Hasta el momento dos estudios compararon ambos scores. En Japón, Amanai et al[33]. observaron que con el H2 FPEF hubo más pacientes con probabilidad baja o intermedia, mientras que con el HFA-PEFF hubo más con probabilidad alta. Como era de esperar, las puntuaciones de H2 FPEF y HFA-PEFF fueron más altas para los pacientes con ICFEp que para controles. Las puntuaciones altas ambos scores mostraron valores predictivos positivos (VPP) muy altos (100% y 83%) para diagnosticar ICFEp, mientras que las puntuaciones bajas tuvieron valores predictivos negativos (VPN) también elevados (94% y 100%) (Figura 10).

El segundo estudio fue realizado recientemente en el Massachusetts General Hospital[34] aplicó ambos scores en 150 pacientes sometidos a un test cardiopulmonar de ejercicio. Los resultados mostraron que el H2 FPEF tuvo una sensibilidad de 31% y una especificidad de 92%, con un VPP de 81% y un VPN de 55 %. El HFA-PEFF, en tanto, tuvo una sensibilidad de 72%, especificidad de 91%, un VPN de 75% y un VPP de 89%.

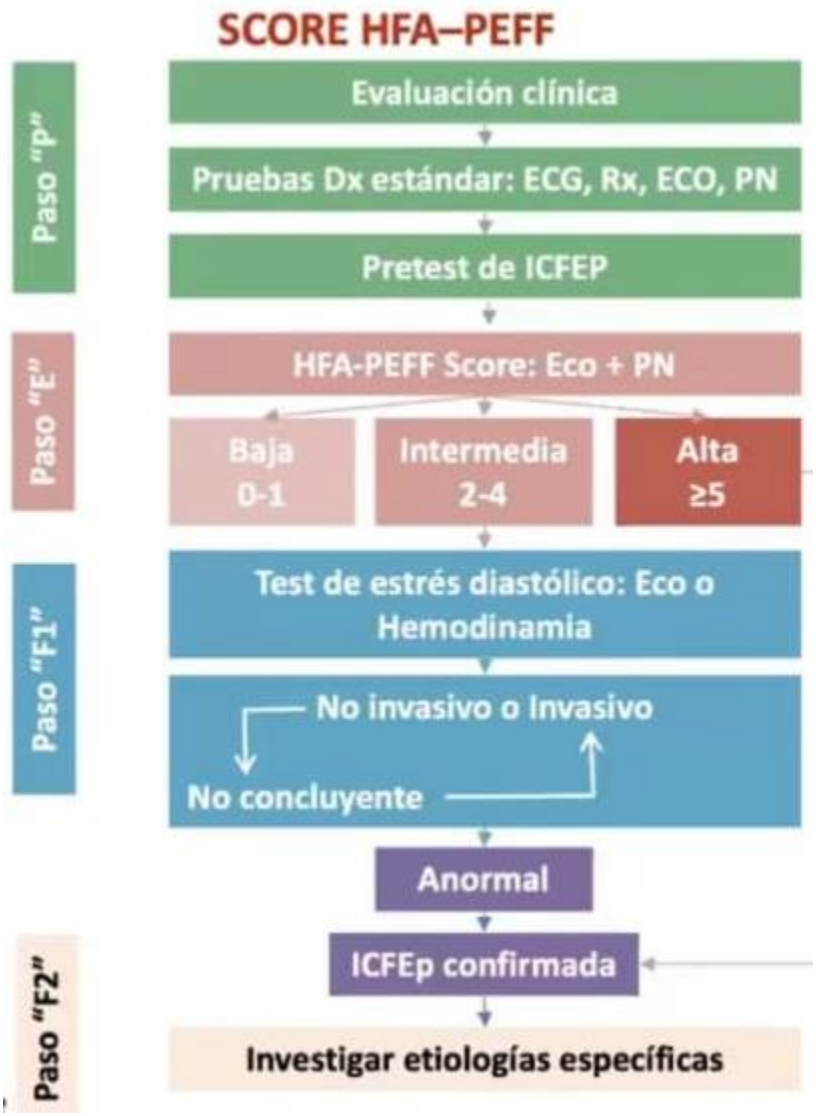

Figura 9. Algoritmo HFA-PEFF, asociación de IC de la ESC 2019

	Funcional	Morfológico	Biomarcador en ritmo sinusal	Biomarcador en fibrilación auricular
Mayor	e` septal <7 cms/s * O e`lateral <10cms/s O Promedio E/e` ≥15 O TR velocidad >2.8 m/s (PASP >35 mmhg)	LAVI >34ml/m2 + O LVMI ≥149/122 g/m2(hombre/mujeres) y RWT >0.42	NT-proBNP >220 pg/mL O BNP >80pg/mL	NT-proBNP >660 pg/mL O BNP >240 pg/mL
Menor	Promedio E/e` 9-14 Strain longitudinal global <16%	LAVI 29-34ml/m2 O LVMI ≥115/95 g/m2(hombre/mujeres) O RWT >0.42 O grosor de la pared del ventrículo izquierdo ≥ 12 mm	NT-proBNP 125–220 pg/mL O BNP 35–80 pg/mL	NT-proBNP 375–660 pg/mL O BNP 105–240pg/mL
Un criterio mayor puntúa 2 y uno menor puntúa 1. Los criterios no son aditivos en una misma categoría (por ej. si cumple 1 mayor y 1 menor en funcional tendría 2 puntos) **Si ≥ 5 puntos: diagnostico de falla cardiaca de FEVI preservada.** **De 2-4 puntos: pruebas de estrés diastólicas o invasivas deben realizarse.**				

Tabla 10. Paso 2 sistema de puntuación del algoritmo HFA-PEFF

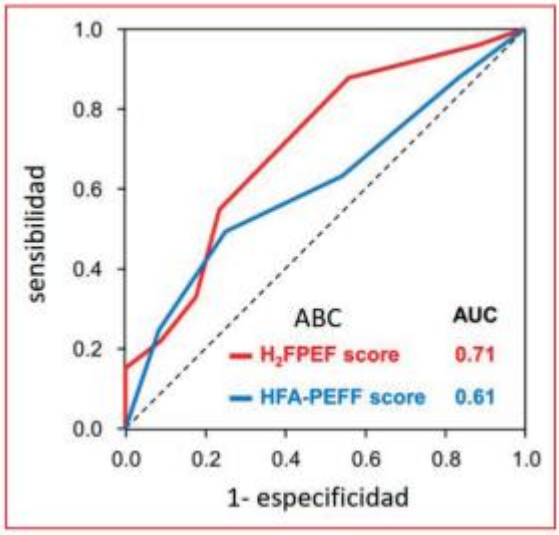

Figura 10 .Curvas de ROC de scores H2FPEF y HFA-PEFF para predecir ICFEp. Tomado de Amanai. ABC: área bajo la curva (33)

FENOTIPIFICACIÓN DE LOS PACIENTES CON ICFEP

Se postula que la heterogeneidad de estos pacientes sea la principal causa de la ausencia de respuesta a los fármacos y que la subdivisión en grupos con características similares permitirá encontrar medidas de tratamiento que mejoren el pronóstico de cada uno.

La primera publicación que intentó realizar un análisis de subgrupos a través del análisis de clases latente (ACL) fue en el año 2015[63]. El ACL identifica grupos de individuos con

perfiles clínicos similares y ha sido utilizada para la identificación, caracterización y validación de subtipos de distintas enfermedades, incluida la IC. En este trabajo se utilizaron los pacientes enrolados en el I-Preserve para definir subgrupos con pronóstico similar y se usaron los pacientes del CHARM Preserved para validarlo. Más recientemente, Cohel et al[64]. publicaron un subestudio del Topcat en el que realizan un ACL del grupo de pacientes de América. En los pacientes que contaban con la información se analizaron PN, datos ecocardiográficos y de tonometría arterial.

Se identificaron tres fenogrupos. El primero, compuesto por individuos más jóvenes, con mayor prevalencia de tabaquismo, 9% DM y mejor clase funcional, la mayoría tenía un VI normal. El segundo grupo estaba compuesto por pacientes más añosos, mayor porcentaje de mujeres, elevada prevalencia de FA, ERC y baja prevalencia de obesidad y DM, presentaban rigidez arterial e HVI concéntrica. El tercer grupo estaba compuesto por individuos de edad intermedia, con alta prevalencia de obesidad y DM, HVI con mala clase funcional.

Al analizar los datos se vio que los pacientes del grupo 3 tuvieron más eventos (mortalidad CV, hospitalización por IC y muerte súbita abortada) que los del grupo 2 y que el grupo 2 presentó el mayor número de eventos que el grupo 1.

Un registro asiático[65], cuyo objetivo fue determinar el patrón de comorbilidades asociado a la IC, observó que en pacientes con FEVI preservada los fenotipos más predominantes fueron: añosos-FA (edad promedio 68 años, asociado a fibrilación auricular en un 68% y ERC 64%), metabólico (obesos 45%, HTA 88%) y diabéticos (DM 97%, obesos 22%,).

Borlaug et al[66]. sugieren una forma de determinar el fenotipo de cada paciente tomando en cuenta las comorbilidades, la función cardíaca y vascular pulmonar, la situación hemodinámica, la función de estructuras extracardíacas y los biomarcadores (figura 11)[66].

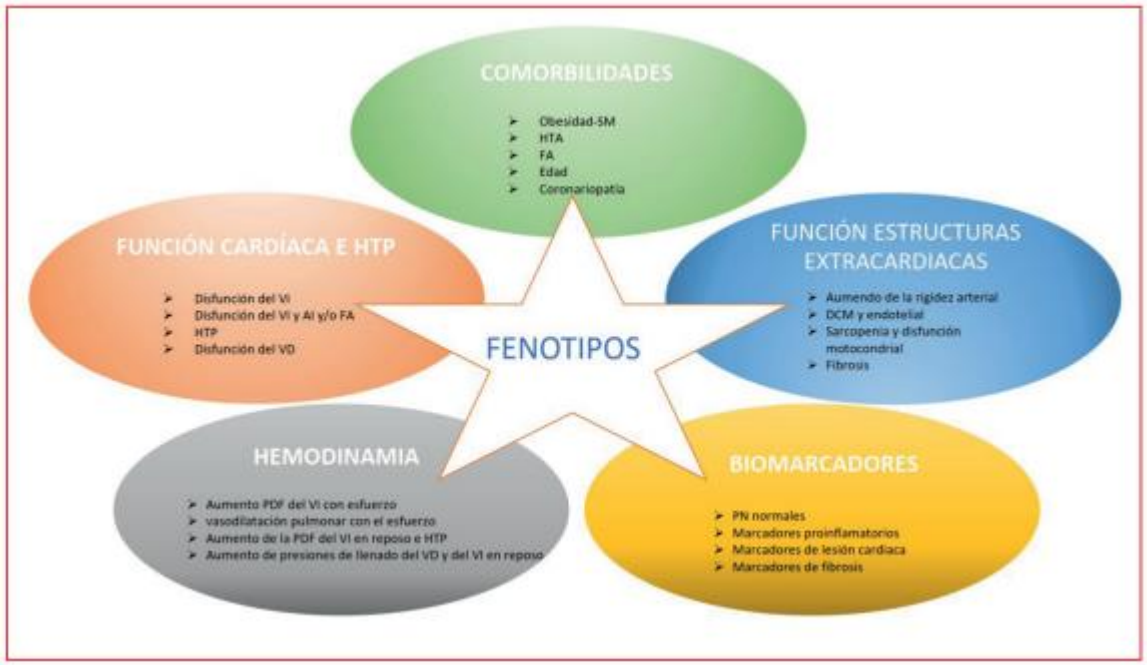

Figura 11. Fenotipos de la ICFEp: de la interacción de las variables agrupadas en los cinco grupos se definen grupos de pacientes similares. Adaptado de Borlaug et al(66)

La idea detrás de esta subclasificación por fenotipos es dar importancia no solo a la insuficiencia cardíaca, sino también las condiciones concomitantes que puedan influir en el diagnóstico, la respuesta a las medidas de tratamiento y el pronóstico de la enfermedad. Al comprender y controlar mejor estos factores y comorbilidades, se espera que sea posible modificar de manera favorable la historia natural de la enfermedad.

FENOGRUPOS EN LA ICFEP CON DESCOMPENSACIÓN AGUDA

Recientemente se publicó en British Medical Journal[92] un artículo acerca de los fenotipos de la ICFEp con descompensación aguda. Se trata de un estudio en la población japonesa, liderado por el Dr Shungo Hikoso, de la universidad de Osaka. Se realizó un análisis post hoc de la base de datos del PURSUIT-HFpEF (Prospective mUlticenteR obServational stUdy of patIenTs with Heart Failure with preserved Ejection Fraction) empleando nuevamente la herramienta estadística del análisis de clases latentes, la cual se utiliza para encontrar patrones de asociación y permite agrupar datos de análisis multivariados (subgrupos).

En este estudio se incluyeron en total 83 variables continuas y categóricas (de 161 variable candidatas) y los resultados arrojaron 4 fenogrupos. La cohorte de derivación fueron los pacientes reclutados en el PURSUIT-HFpEF del 2016 al 2018 y la cohorte de validación, aquellos reclutados entre el 2019 y 2020; el desenlace primario fue el compuesto de todas las causas de mortalidad y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca[92] (Figura 12).

Los 4 grupos fueron denominados según su característica principal:

1. “Problemas del ritmo”
2. Desacoplamiento ventrículo-arterial”
3. “Bajo gasto y congestión sistémica”
4. “Falla sistémica”

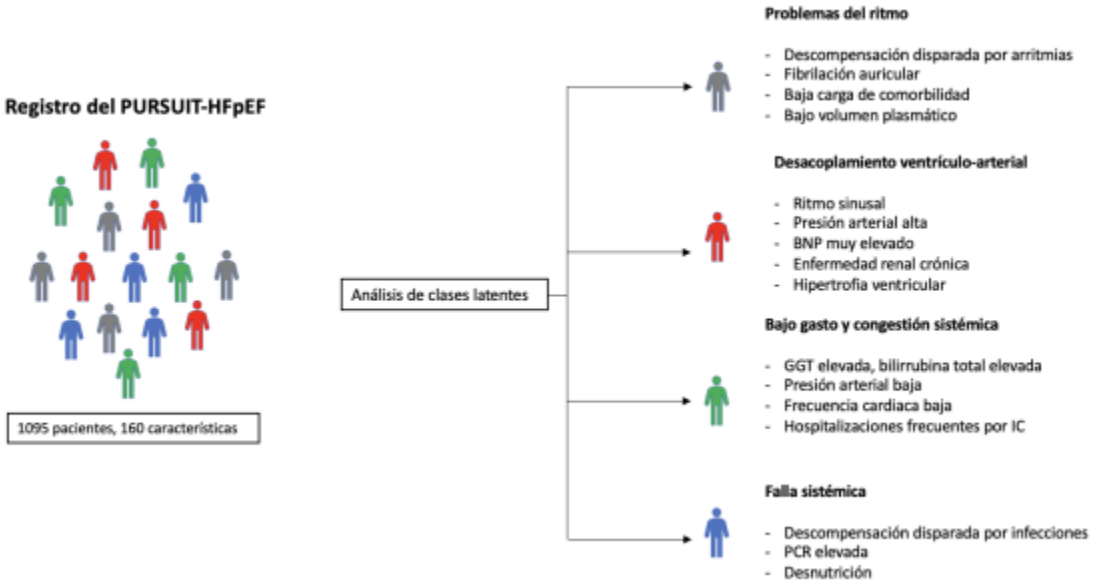

Figura 12. Fenogrupos ICFEp con descompensación aguda, adaptado de: Sotomi Y, et al. Heart (2022) heartjnl

En el grupo 1, la arritmia fue el disparador más frecuente de la descompensación; la disfunción renal, DM e hiperuricemia fueron menos frecuentes, siendo este grupo el de menor carga de comorbilidades.

El grupo 2 se caracterizó por niveles más elevados de péptido natriurético (BNP), ritmo sinusal, mayor prevalencia de DM, HTA y enfermedad renal y tuvieron mayor índice de masa ventricular.

El grupo 3 tenía niveles más elevados de gamaglutamil transferasa (GGT) y de bilirrubina total al ingreso hospitalario; la mitad de los pacientes tenían historia previa de hospitalización por IC (la frecuencia más alta entre los grupos) y la presión arterial y frecuencia cardiaca fueron las más bajas.

Finalmente, el grupo 4 fue caracterizado por niveles más elevados de proteína C reactiva, infecciones como disparador de la descompensación y un peor estado nutricional. Todos estos hallazgos fueron consistentes entre la cohorte de derivación y la de validación[93].

Respecto al desenlace primario, los grupos 2, 3 y 4 tuvieron significativamente peor pronóstico que el grupo 1 y el grupo 3 tuvo mayor tasa de mortalidad y hospitalización; estos hallazgos fueron similares, pero no del todo consistentes en la cohorte de validación.

Varios estudios han intentado clasificar los fenotipos de la ICFEp, pero los resultados no han sido consistentes en las diferentes poblaciones estudiadas, lo que ratifica la heterogeneidad de estos pacientes y la necesidad de un enfoque integral, encaminado al diagnóstico temprano, control de factores de riesgo, tratamiento óptimo de las comorbilidades, control del estado de volumen plasmático, identificar y tratar los disparadores de la descompensación y considerar siempre la rehabilitación cardiaca y el estado nutricional como parte del manejo[93].

EVALUACION DE LA CALIDAD DE VIDA EN IC (ESCALA DE MINNESOTA)

El MLHFQ (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire) es una herramienta desarrollada por la Universidad de Minnesota y utilizada para evaluar la calidad de vida por medio de la gravedad de los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta escala se compone de una serie de preguntas diseñadas para medir el impacto físico, emocional y social que la insuficiencia cardíaca puede tener en la vida de una persona[84,85,86].

El MLHFQ consta de 21 preguntas que busca evaluar no solo la dimensión y los síntomas físicos sino también la dimensión emocional y cada una se puntúa de 0 a 5, donde 0 indica que la insuficiencia cardíaca no tiene ningún impacto en esa área de la vida y 5 indica un impacto máximo. Algunas de las áreas evaluadas incluyen la capacidad para realizar actividades físicas, los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca, la calidad del sueño, las relaciones sociales y el estado emocional[84] (tabla 11).

La puntuación total en el MLHFQ se obtiene sumando las puntuaciones de las 21 preguntas, lo que da como resultado un valor entre 0 y 105. Cuanto mayor sea la puntuación, peor será la calidad de vida percibida por el paciente.

Tiene utilidad para evaluar de manera objetiva y realizar seguimiento sobre el impacto en la calidad de vida de la progresión de la enfermedad, la respuesta a los tratamientos y la respuesta a las intervenciones terapéuticas, es decir que nos brinda una forma estandarizada de comunicar la gravedad de la enfermedad y es util en la toma de las decisiones clínicas[84,85,86].

MLHFQ		Significado de las puntuaciones	
Dimensión	Número de ítems	«Peor» puntuación	«Mejor» puntuación
Dimensión física	8	40: Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas	0: Lleva a cabo todas las actividades físicas, incluidas las más vigorosas, sin ninguna limitación debido a la salud
Dimensión emocional	5	25: Angustia, depresión y sentimiento de carga para su familia	0: Sentimiento de tranquilidad y calma durante todo el tiempo
Dimensión total	21	105: Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas. Muy deprimido, cansado, con gran sentimiento de carga para los demás	0: Lleva a cabo todas las actividades físicas, disfruta de todas las facetas de la vida

MLHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire.

Tabla 11. Interpretación de la escala de Minnesota, tomado de Naveiro-Rilo et al.

TRATAMIENTO ICFEp-FA

Las medidas no farmacológicas como el control del peso, la cesación tabáquica, el tratamiento de la congestión con diuréticos para mejorar los síntomas y disminuir las internaciones, así como el tratamiento de las comorbilidades son hasta el momento las herramientas disponibles para los pacientes con ICFEp.

Manejo de la FA

El tratamiento de control del ritmo para disminuir la carga de FA y su concepción del riesgo de eventos han cambiado significativamente.

El tratamiento de la FA está enfocado en la prevención del stroke y el manejo de los síntomas mediante control de la frecuencia o del ritmo. Sin embargo, datos recientes sugieren que el avance de la miopatía de la AI y su asociación con el desarrollo y la progresión de la ICFEp pueden ser la causa del mal pronóstico de la FA. Este hecho sugiere necesaria una reevaluación de las estrategias de tratamiento para la ICFEp-FA, con un enfoque centrado en evitar su progresión[68,69].

Monitorización de la presión arterial pulmonar

El estudio Champion[67] de monitorización invasiva con control a distancia de la presión de la arteria pulmonar y de la frecuencia cardíaca a través del dispositivo CardioMEMSMR vs. Control de 84 pacientes con IC CF II, independiente de la FEVI, con un seguimiento a 15 meses, los pacientes del grupo intervención tuvieron un 37% de reducción de las hospitalizaciones.

En 2021 se publicaron los resultados del estudio Guide-HF[70] con 1.000 pacientes también a travez de CardioMEMSMR vs. control. En este caso, fueron incluidos pacientes en CF II-IV, que hubieran tenido una internación previa o PN elevados. El 45% de pacientes tenía FEVI > 40% y 35% FEVI > 50%. En objetivo primario combinado fue muerte CV o eventos por IC. El análisis del estudio se vio modificado por la pandemia por covid-19. El resultado global no mostró diferencias significativas, pero un análisis precovid mostró una disminución del objetivo primario en el grupo intervención a expensas de reducción de las hospitalizaciones en un porcentaje similar al hallado en el Champion[67].

Ejercicio y control de peso

Se ha hecho mención de la “paradoja de la obesidad” en la IC y la falta de evidencia en la ICFEp. En este sentido, Kitzman et al[71]. realizaron un estudio con 100 pacientes para evaluar los efectos de una dieta con restricción calórica y/o el ejercicio aeróbico. Observaron que ambos por separado y con efecto aditivo combinados mejoraron la capacidad de ejercicio medida a través del consumo de O2, disminuyeron la masa del VI y aumentaron la relación E/e’[71,72,73].

El estudio Legacy analizó el beneficio de la pérdida de peso en 1.400 pacientes obesos con FA y observó que la sobrevida libre de FA fue significativamente mayor en los pacientes que perdían más del 10% de peso. Los pacientes que perdieron más de un 3% mejoraron además parámetros de DD como el tamaño de la AI y la relación E/e’. El ejercicio físico y la rehabilitación también han demostrado mejorar la clase funcional y el entrenamiento cardiorrespiratorio, sin cambios en la función sistólica o diastólica[71,72,73].

Manejo de la hipertensión

Las guías recomiendan en forma genérica en pacientes con IC una PA < 130/80 mmHg[17], pero el objetivo de cifras de presión arterial así como el riesgo de eventos en los pacientes con ICFEp no han sido estudiados.

Un metaanálisis del año 2019 que incluye 10 estudios randomizados[74] que comparan distintos fármacos contra placebo y analiza mortalidad CV, hospitalizaciones por IC, deterioro de la función renal e hipotensión en ICFEp mostró una reducción significativa en las hospitalizaciones por IC en el grupo tratamiento.

Un subestudio del Topcat[77] recientemente publicado utilizo un análisis de tiempo en cifras objetivo definido como una PAS entre 110 y 130 mmHg. Se usó el objetivo primario del Topcat: mortalidad CV, muerte súbita abortada, hospitalizaciones por IC, y se subdividió a los pacientes en cuatro subgrupos según el porcentaje de tiempo que lograban las cifras objetivo: 0-25%, 25-50%, 50-75%, > 75%. Los resultados muestran que los pacientes que estuvieron > 75% en cifras objetivo tuvieron una reducción significativa del objetivo primario. Este grupo estaba compuesto por pacientes más jóvenes, mayor proporción de pacientes de raza blanca y con menor IMC.

Medidas farmacológicas

En la actualidad no existe ningún fármaco que haya demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con ICFEp. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII) son fármacos con probados beneficios en el tratamiento de la ICFEr. Sin embargo, la fisiopatología de la ICFEp hace que SRAA no esté tan estimulado y de ahí que los resultados en este grupo de pacientes no hayan sido igual de alentadores y que su mortalidad sea menor respecto al grupo ICFEr[66].

El estudio CHARM Preserved en 2003 estudió pacientes con IC y FEVI > 40% y los randomizó a candesartán o placebo. Si bien no se logró el objetivo primario de muerte CV u hospitalización por IC en el grupo candesartán, la hospitalización por IC quedó en el límite de la significación estadística[42,66].

Los antagonistas de los receptores de aldosterona son fármacos que reducen la fibrosis, uno de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la ICFEp. El primer estudio realizado

con espironolactona fue el Aldo-DHF en el 2013 en el que se vio una reducción de la relación E/e', un descenso de la masa del VI y de los PN, pero no demostró mejoría en los síntomas ni en el consumo de O2, en el 2014, el estudio Topcat con espironolactona en pacientes con FEVI > 45% tampoco logró demostrar el objetivo primario de muerte CV, muerte cardíaca abortada u hospitalización por IC. Sin embargo, tuvo una disminución de hospitalizaciones por IC del 31% en la rama tratamiento[75,76].

De modo similar, un análisis posterior del Topcat que evaluó los pacientes según la zona geográfica de procedencia, mostró que el objetivo primario fue estadísticamente significativo en la población de las Américas pero el grupo Georgia y Rusia tuvo cuatro veces menos eventos que el grupo América parece que por incumplimiento del tratamiento[78].

A partir de la publicación de un único estudio con importantes resultados: el Paradigm-HF la introducción del sacubitril-valsartán marcó un cambio en el tratamiento y en el pronóstico de los pacientes con ICFEr. Esto generó expectativas en la investigación en la ICFEp. El primer estudio con este medicamento fue el Paramount, que incluyó pacientes en CF II-III, FEVI ≥ 45% y NT-proBNP elevado y los randomizó a sacubitril-valsartán o placebo. En el seguimiento a 12 meses, el descenso de NT-proBNP fue significativo en el grupo tratamiento, así como el cambio en el volumen de la AI. Sin embargo, el estudio Paragon-HF que analizó el efecto en pacientes con FEVI > 45% no logró demostrar un beneficio en el objetivo primario de mortalidad CV u hospitalizaciones por IC[79,80.81].

En el análisis de subgrupos, sacubitril-valsartán mostró una reducción en el objetivo primario en mujeres con FEVI < 57%. Un análisis agrupado del Paradigm-HF y del Paragon-HF mostró que el beneficio de ARNI vs. un iSRAA varía con la FEVI y en particular para la hospitalización por IC, parece extenderse a pacientes con FEVI levemente reducida. Este beneficio se extiende a un rango mayor de FEVI en las mujeres en comparación con los hombres. Estos hallazgos hicieron que la FDA ampliara la indicación de sacubitril-valsartán para pacientes con FE por debajo de lo normal.

Un metaanálisis que incluye 5 estudios con más de 10.000 pacientes que evalúan el efecto de los iSRAA en ICFEp (PEP-CHF, Charm preserved, I-Preserved, Topcat y Paragon-HF) concluye que sacubitril-valsartán disminuye las hospitalizaciones por IC y que los iSRAA no muestran efecto sobre la mortalidad[79,80.81].

El primer fármaco en mostrar un claro beneficio en eventos, a expensas de las internaciones por IC, es la empagliflozina[82]. Esto llevó a que las agencias reguladoras de medicamentos en Estados Unidos y en Europa, FDA y Agencia Europea de Medicamentos dieran la aprobación para su uso en IC independiente de la FEVI. El desarrollo de la investigación con gliflozinas en tres patologías que tienen mecanismos fisiopatológicos comunes y que suelen asociarse, como la DM, la IC y la ERC, ha sido exponencial. La evidencia es firme en cuanto al beneficio en los tres escenarios, actualmente son fármacos de primera línea para su tratamiento. Estrictamente en la ICFEr integran el grupo de las cuatro drogas con indicación clase I[82].

Esto generó expectativas para la investigación en la ICFEp, donde no solo están disponibles los resultados de un estudio con empagliflozina, sino también los resultados del estudio Deliver[83] con dapagliflozina que demostró que en pacientes con ICFEp o levemente reducida reduce el combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por IC, tanto el primer evento como eventos recurrentes y reduce la carga de síntomas asociados en relación a placebo.

Las gliflozinas cuentan con varios mecanismos de acción que contrarrestan los mecanismos fisiopatológicos de distintos fenotipos de ICFEp. Estos incluyen la diuresis

osmótica con disminución de la congestión sin provocar el estímulo rebote del SRAA, la acción sobre el receptor NHE1 que disminuye la concentración de Ca intracelular y previene la fibrosis, la modificación del metabolismo energético que prioriza la generación de ATP por la vía de las cetonas, que es la que tiene mejor relación costo/beneficio para el miocardio, y efectos antiinflamatorios estimulando la SIRT1 y AMPK e inhibiendo la de mTOR y Akt. Todo esto conduce a una disminución del estrés oxidativo, mejora la función mitocondrial, disminuye el daño sobre la microvasculatura coronaria y mejora la función contráctil del miocardio[83].

HIPOTESIS DE INVESTIGACION

LA PRESENCIA DE FIBRILACION AURICULAR ESTA ASOCIADA A MAYOR RIESGO DE DESCOMPENSACION, HOSPITALIZACION Y DE MUERTE EN PACIENTES CON ICFEP.

Se hipotetiza que la presencia de fibrilación auricular en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada está asociada con un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad, así como con una peor calidad de vida de los pacientes. Se espera que los pacientes con ICFEP y fibrilación auricular tengan una mayor prevalencia de eventos cardiovasculares adversos, así como una mayor limitación en su capacidad funcional y una peor percepción de su salud en comparación con los pacientes con ICFEP sin fibrilación auricular. Además, se espera que la duración de la fibrilación auricular y la carga de la enfermedad se asocien de manera significativa con el riesgo de hospitalización y mortalidad en pacientes con ICFEP.

OBJETIVOS

PRIMARIO

- Evaluar el impacto de la fibrilación auricular en la morbilidad y mortalidad de pacientes con ICFEP

SECUNDARIOS

- Identificar la prevalencia de la ICFEp asociada a FA según el genero
- Determinar la frecuencia de los factores de riesgo de la ICFEp
- Identificar la utilidad scores H2FPEF y HFA PEFF en el diagnóstico de ICFEP.
- Identificar el impacto de la fibrilación auricular en la calidad de vida de los pacientes con ICFEP

METODOLOGÍA

DISEÑO

El estudio planteado es de tipo analítico observacional, transversal, descriptivo, unicéntrico, con recuento retrospectivo de datos.

MUESTRA

Conformado por los pacientes mayores de edad que fueron hospitalizados en la sala de internación general del servicio de Cardiología del hospital Evita de Lanús entre enero y diciembre del 2022

CRITERIOS DE INCLUSION

- Hombres y mujeres ≥ 18 años.
- Pacientes ingresados en el servicio de internación de cardiología con manifestaciones clínicas y paraclínicas compatible con insuficiencia cardiaca (criterios de Framingham)
- fracción de eyección del ventrículo izquierdo igual o mayor a 50% en resultado de ecocardiograma convencional

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia y/o datos incompletos en la historia clínica.
- Pacientes que no tengan registro de realización de ecocardiograma durante el periodo de internación.

PROCEDIMIENTOS

Se realizó revisión de registro de los pacientes internados en el servicio de internación de Cardiología del hospital evita de Lanús con consignación de datos como son edad, genero, cobertura médica, antecedentes y factores de riesgo cardiovasculares, motivo y fecha de ingreso al servicio de Cardiología, clasificaciones según presentación de IC y fibrilación auricular, según severidad de los síntomas como NYHA y EHRA, puntuación de scores propuestos para diagnósticos de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, calificación de escalas de medición de calidad de vida (Minnesota), condición al alta y complicaciones durante la internación, tomando en consideración datos de las historias clínicas y las epicrisis para después generar una base de datos en Excel con los valores de las variables de interés y posteriormente se realiza la análisis de datos en el programa SPSS.

RESULTADOS ESPERADOS

Se espera primeramente obtener datos que representen lo más cercano a la realidad los objetivos de esta investigación, primordialmente datos sobre el impacto de la fibrilación auricular en la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con ICFEp.

VARIABLES ANALIZADAS

Se revisaron en registros del servicio y de las historias clínicas características demográficas como el género y la edad, antropométricas como el peso, el IMC y la talla, clínicas como signos y síntomas, los datos analíticos, las exploraciones diagnósticas complementarias como los valores de pépticos natriuréticos y los parámetros ecocardiográficos, las pautas terapéuticas, el tiempo de hospitalización y los episodios de reinternación de estos pacientes.

Para determinar los diagnósticos de fibrilación auricular se usaron datos como la presencia de diagnóstico previo independiente de cualquier clasificación o diagnóstico nuevo realizado durante la internación, por su parte para considerar a los pacientes con diagnóstico de Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada se utilizó principalmente la medición ecocardiográfica de la fracción de eyección, además de las puntuaciones en los scores de recomendación de diagnóstico aplicados a los pacientes y tomando en cuenta los diferentes parámetros mencionados en el desarrollo de este trabajo escrito.

ANALISIS ESTADISTICO

Características de la muestra

La muestra estuvo compuesta por 60 pacientes con ICFEP, de los cuales la mayor proporción son hombres (algo más de 2 tercios), la mitad tienen 60 años o más y la edad mediana es de 60,1 años (rango 39-91); 6 de cada 10 pacientes cuentan con cobertura de salud del sistema público.

	n	%
Total	60	100,0
Sexo		
Masculino	41	68,3
Femenino	19	31,7
Edad	20	48,8
<60	30	50,0
>=60	30	50,0
Mediana (Rango)	60,1	(39-91)
Cobertura de salud		
Obra social IOMA	1	1,7
PAMI	21	35,0
Plan PROFE	2	3,3
Sistema público	36	60,0

Tabla 12. Características de la muestra

Características clínicas

Todos los pacientes presentan ICFEP, algo más de la mitad de ellos (56,7%) tienen FA. Los factores de riesgo que se presentan con más frecuencia son HTA, tabaquismo, estrés y diabetes.

	n	%
Total	60	100,0
ICFEP		
Sin FA	26	43,3
Con FA	34	56,7
Factores de riesgo		
Postmenopausia	7	11,7
Insuficiencia cardíaca	2	3,3
Dislipemia	14	23,3
Fibrilación auricular	1	1,7
Insuficiencia renal crónica	1	1,7
Sobrepeso/obesidad	14	23,3
Estrés	20	33,3
Diabetes	19	31,7
Sedentarismo	13	21,7
HTA	44	73,3
Tabaquismo	27	45,0
Servicio de procedencia		
Clínica médica	8	13,4
Guardia	37	61,6
UCO	15	25

Tabla 13. Características clínicas de los pacientes

Al evaluar el impacto de la fibrilación auricular en la morbilidad y mortalidad de pacientes con ICFEP durante la internación para determinar el objetivo principal puede observarse que el análisis estadístico nos muestra las tasas de morbilidad considerando las diferentes complicaciones asociadas a insuficiencia cardiaca y enfermedad cardiovascular que determinan una evolución desfavorable, nos muestra también las tasas de mortalidad en estos pacientes también discriminando su asociación o no a fibrilación auricular, en los cuales se puede evidenciar que los pacientes con ICFEP presentaron mayor mortalidad en el grupo que presento fibrilación auricular concomitante y también mayor tasa de evolución desfavorable por complicaciones que en el grupo sin fibrilación auricular.

En este caso el cálculo del OR indica que en el grupo de pacientes con FA se incrementa el riesgo de muerte en 44,8 veces, comparados con pacientes sin FA. Sin embargo, esta estimación es muy imprecisa (lo cual se debe al número reducido de casos y se observa a través de la gran amplitud del intervalo de confianza de la estimación).

En cuanto al comparativo de morbilidad el cálculo del OR indica que en pacientes con FA se incrementa el riesgo de morbilidad en 60% más alto que en pacientes sin FA.

Tasa de mortalidad global: 8,3% (IC95% 3,6% - 18,1%)
Tasa de mortalidad ICFEP sin FA: 0,0% (IC95% 0,0% - 26,0%)
Tasa de mortalidad ICFEP con FA: 14,7% (IC95% 5,0% - 34,0%)
OR= 44,8 (IC 95% 0,08 – 23970,6)

Tabla 14. Tasas de mortalidad

Tasa de morbilidad global: 28,3% (IC95% 18,5% - 40,8%)
Tasa de morbilidad ICFEP sin FA: 23,1% (IC95% 11,0% - 42,1%)
Tasa de morbilidad ICFEP con FA: 32,4% (IC95% 19,1% - 49,2%)
OR= 1,6 (IC 95% 0,5 – 5,1)

Tabla 15. Tasas de morbilidad

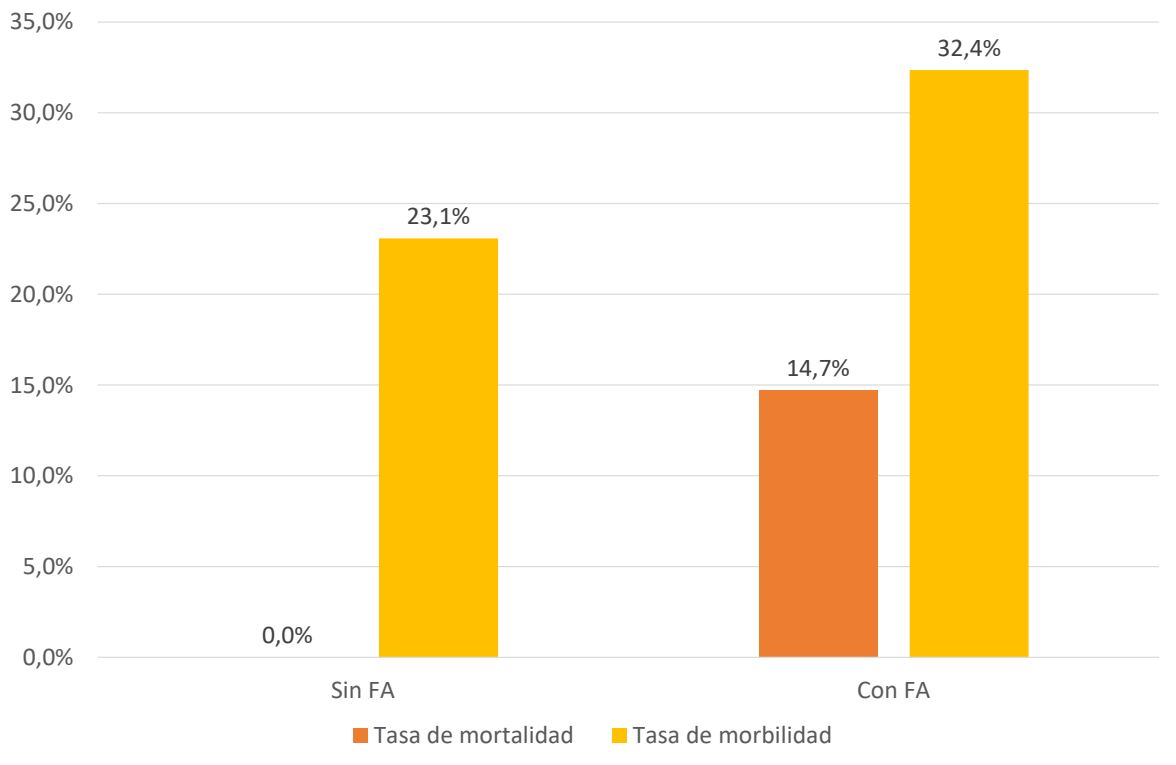

Gráfico 1. Tasa de mortalidad y morbilidad

En busca de Identificar la prevalencia de la icfep asociada a FA según el género podemos observar que en el total de pacientes el 56,7% tiene ICFEP Con FA, este porcentaje se incrementa al 68,4% en pacientes de sexo femenino y desciende al 51,2% en pacientes masculinos. Sin embargo, la diferencia encontrada no es estadísticamente significativa (Chi2= 1,564; p= 0,211), lo cual puede deberse al número reducido de casos.

ICFEP	Masculino		Femenino		Total	
	N	%	n	%	N	%
ICFEP Sin FA	20	48,8	6	31,6	26	43,3
ICFEP Con FA	21	51,2	13	68,4	34	56,7

Tabla 16. ICFEP asociada a FA por sexo

En este análisis de los datos en búsqueda de evidenciar la frecuencia de factores de riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes se encontró que el único factor de riesgo que tiene un efecto estadísticamente significativo es edad (Chi2= 21,991; p<0,001). El cálculo de OR= 17,9 (IC95% 4,7 - 67,4) indica que en pacientes de 60 años y más el riesgo de FA se incrementa 16,9 veces. Este resultado debe ser considerado con precaución debido a que se trata de una estimación altamente imprecisa (lo que se refleja en la amplitud del intervalo de confianza del 95%).

Con relación al resto de los factores considerados se identifican algunas tendencias que se detallan a continuación.

- Dislipemia: mayor frecuencia de ICFEP con FA en pacientes con dislipemia.

- Insuficiencia renal crónica: solo 1 caso y se presenta en un paciente con ICFEP y FA.

- Sobrepeso/obesidad: mayor frecuencia de ICFEP con FA en pacientes con Sobrepeso/obesidad.

- Estrés: mayor frecuencia de ICFEP con FA en pacientes sin estrés.

- HTA: mayor frecuencia de ICFEP con FA en pacientes con HTA.

- Tabaquismo: mayor frecuencia de ICFEP con FA en pacientes no tabaquistas.

- Postmenopausia: mayor frecuencia de ICFEP con FA pacientes postmenopáusicas.

- No se observaron diferencias en cuanto a diabetes y sedentarismo.

Factor de riesgo	ICFEP sin FA		ICFEP con FA		Total		Chi2	p
	N	%	n	%	n	%		
Total	26	43,3%	34	56,7%	60	100,0%	-	-
Sexo								
Masculino	20	48,8%	21	51,2%	41	100,0%	1,564	0,211
Femenino	6	31,6%	13	68,4%	19	100,0%		
Edad								
<60	22	73,3%	8	26,7%	30	100,0%	21,991	<0,001(1)
>=60	4	13,3%	26	86,7%	30	100,0%		
Dislipemia								
Si	5	35,7%	9	64,3%	14	100,0%	0,432	0,511
No	21	45,7%	25	54,3%	46	100,0%		
Fibrilación auricular								
Si	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	0,778*	0,567
No	26	44,1%	33	55,9%	59	100,0%		
Insuficiencia renal crónica								
Si	0	0,0%	1	100,0%	1	100,0%	0,778*	0,567
No	26	44,1%	33	55,9%	59	100,0%		
Sobrepeso/obesidad								
Si	5	35,7%	9	64,3%	14	100,0%	0,432	0,511
No	21	45,7%	25	54,3%	46	100,0%		
Estrés								
Si	10	50,0%	10	50,0%	20	100,0%	0,543	0,461
No	16	40,0%	24	60,0%	40	100,0%		
Diabetes								
Si	8	42,1%	11	57,9%	19	100,0%	0,017	0,896
No	18	43,9%	23	56,1%	41	100,0%		
Sedentarismo								
Si	5	38,5%	8	61,5%	13	100,0%	0,160	0,689
No	21	44,7%	26	55,3%	47	100,0%		
HTA								
Si	16	36,4%	28	63,6%	44	100,0%	3,264	0,071
No	10	62,5%	6	37,5%	16	100,0%		
Tabaquismo								
Si	14	51,9%	13	48,1%	27	100,0%	1,451	0,228
No	12	36,4%	21	63,6%	33	100,0%		
Postmenopausia								
Si	1	14,3%	6	85,7%	7	100,0%	1,534*	0,333
No	5	41,7%	7	58,3%	12	100,0%		

* Se utilizó prueba exacta de Fisher / (1) Edad OR= 17,9 (IC95% 4,7 - 67,4)

Tabla 17. Frecuencia de factores de riesgo cardiovascular

En este estudio se propuso identificar la utilidad scores H2FPEF y HFA PEFF en el diagnóstico de ICFEP. Se observa que en el total de pacientes aproximadamente en la mitad de los casos se encuentran por puntuación final del score H2FPEF en rango medio el cual recomienda realización de estudios complementarios para definir el diagnóstico y en algo menos de la mitad se confirma el diagnóstico. Cuando se compara entre pacientes con y sin FA, se observa que en pacientes con FA es más frecuente que se confirme el diagnóstico y en pacientes sin FA es más frecuente que se requieran estudios complementarios. La diferencia encontrada es estadísticamente significativa (Chi2= 23,815; p< 0,001).

H2FPEF	ICFEP Sin FA		ICFEP Con FA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Descarta dx	3	11,5	0	0,0	3	5,0
Se requieren estudios complementarios	20	76,9	9	26,5	29	48,3
Confirma dx	3	11,5	25	73,5	28	46,7

Chi2= 23,815; p< 0,001

Tabla 18. ICFEP asociada a FA por H2FPEF

Se observa que en el total de pacientes aproximadamente en 4 de cada 10 casos se encuentra en un rango de puntuación alto del score HFA PEFF, lo cual sugiere confirmar el diagnóstico de ICFEp y en algo menos de la mitad se requieren estudios complementarios para definir el diagnóstico. La comparación entre pacientes con y sin FA muestra que en pacientes sin FA es más frecuente que se requieran estudios complementarios y en pacientes con FA es más frecuente el rango de puntuación de diagnóstico confirmatorio. La diferencia encontrada es estadísticamente significativa (Chi2= 11,847; p= 0,003).

En este caso se observa una situación similar a la evaluada a través de H2FPEF, aunque con menores diferencias.

HFA PEFF	ICFEP Sin FA		ICFEP Con FA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Descarta dx	7	26,9	2	5,9	9	15,0
Se requieren estudios complementarios	15	57,7	13	38,2	28	46,7
Confirma dx	4	15,4	19	55,9	23	38,3

Chi2= 11,847; p= 0,003

Tabla 19. ICFEP asociada a FA por HFA PEFF

Otro de los objetivos secundarios de este estudio fue evaluar el impacto de FA en calidad de pacientes con ICFEP. Se observa que en el total de pacientes aproximadamente la mitad tiene síntomas que limitan algunas actividades y el 40% se encuentra en condiciones de llevar a cabo todas las actividades. La comparación entre pacientes con y sin FA muestra que en pacientes sin FA son más frecuentes puntajes bajos de MLHFQ (pacientes que llevan a cabo todas las actividades y con síntomas que limitan algunas actividades); en tanto que en pacientes con FA, más de la mitad tienen síntomas limitan

algunas actividades pero se incrementa el porcentaje de pacientes con actividad habitual limitada. Solo un paciente se encuentra discapacitado y es un paciente que tiene ICFEP con FA. La diferencia no es estadísticamente significativa (Chi2= 5,046; p= 0,168).

MLHFQ	ICFEP Sin FA		ICFEP Con FA		Total	
	n	%	n	%	n	%
0-30 Lleva a cabo todas las actividades	14	53,8	10	29,4	24	40,0
31-60 Síntomas limitan algunas actividades	11	42,3	18	52,9	29	48,3
61-85 Actividad habitual limitada	1	3,8	5	14,7	6	10,0
86-105 Discapacitado	0	0,0	1	2,9	1	1,7

Chi2= 5,046; p= 0,168

Tabla 20. ICFEP asociada a FA por valoración de resultados de cuestionario MLHFQ MLHFQ

Se observa que en el total de pacientes aproximadamente la mitad no tiene limitaciones en la actividad física y aproximadamente 4 de cada 10 tienen limitaciones leves. Cuando se compara entre pacientes con y sin FA no se observa diferencias relevantes.

	ICFEP Sin FA		ICFEP Con FA		Total	
	n	%	n	%	n	%
Sin limitación en actividad física	13	50,0	16	47,1	29	48,3
Limitación leve en actividad física	12	46,2	13	38,2	25	41,7
Limitación moderada en actividad física	1	3,8	4	11,8	5	8,3
Limitación total en actividad física	0	0,0	1	2,9	1	1,7

Chi2= 2,121; p= 0,548

Tabla 21. ICFEP asociada a FA por NYHA

En la valoración de esta puntuación en los pacientes cabe resaltar que el score EHRA solo aplica a pacientes con FA y podemos observar que algo menos de la mitad son asintomáticos y más de un tercio tienen síntomas leves.

EHRA	ICFEP Con FA	
	n	%
Asintomático	13	48,1
Síntomas leves no afectan actividad diaria	10	37,0
Síntomas afectan actividad diaria	3	11,1
Actividad diaria interrumpida totalmente	1	3,7

Chi2= 2,121; p= 0,548

Tabla 22. ICFEP asociada a FA por EHRA

CONCLUSIONES

Se estudiaron 60 pacientes con ICFEP encontrándose predominio en hombres con edad media es de 60, mientras que la asociación con fibrilación auricular predomino en mujeres y fue más frecuente que en ausencia de esta, la evolución desfavorable y la mortalidad fue mayor en pacientes con fibrilación auricular asociada, las puntuaciones finales de los scores de diagnóstico recomendados en los últimos años por las sociedad científicas revelan que aproximadamente la mitad de los pacientes en los que fueron aplicados presentan valores alto en los que se recomienda diagnosticar ICFEP, mientras que menos de la mitad ameritan pruebas diagnósticas complementarias y en menor proporción descartar el diagnostico, en la evaluación de limitación funcional y calidad de vida por medio de las escalas de Minnesota, NYHA y EHRA se evidencia que aproximadamente la mitas de los pacientes presentan algún grado de limitación funcional por los síntomas de la enfermedad siendo más limitante en asociación a fibrilación auricular.

ABREVIATURAS

ACL: Análisis de clases latente
ACV Accidente cerebrovascular
AD: Aurícula derecha
AHA: American Heart Association
AI: Aurícula izquierda
ARA II: Antagonista de los receptores de la angiotensina II
AVD: Actividades de la vida diaria
CAR: Cardiología
CV: Cardiovascular
DC: Doppler continuo
DCM: Disfunción coronaria microvascular
DD: Disfunción diastólica
DE: Desviación estándar
DM: Diabetes mellitus
dP/dt VI: Diferencial presión/tiempo del ventrículo izquierdo
DP: Doppler pulsado
DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
ECG: Electrocardiograma
EE: Error estimado
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
FA: Fibrilación auricular
FC: Frecuencia cardiaca
FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FG: Filtrado glomerular
FRCV: Factores de riesgo cardiovascular
GE: Grasa endomiocardica
GRD: Grupos relacionados con el diagnóstico
Hb: Hemoglobina HR: Hazard ratio
HTA: Hipertensión arterial
HTP: Hipertensión pulmonar
IAM: Infarto agudo de miocardio
IC 95%: Intervalo de confianza al 95%
ICFEP: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
IC: Insuficiencia cardiaca
IECA: Inhibidor de la enzima conversora de la angiotensina
IM: Insuficiencia mitral
IMC: Índice de masa corporal
INR: International normalized ratio
IT: Insuficiencia tricúspide
lpm: Latidos por minuto
MRA: Mineralocorticoid receptor Antagonist
n: Tamaño muestral
NT proBNP: Fragmento aminoterminal del péptido natriurético cerebral
NYHA: New York Heart Association
OCD: Oxigenoterapia crónica domiciliaria
OR: Odds ratio
PCP: Presión capilar pulmonar
PN: Péptidos natriureticos

PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar
PTDVI: Presión telediastólica del ventrículo izquierdo
RM: Resonancia magnética
SAHOS: Síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño
SC: Superficie corporal
SEC: Sociedad Europea de Cardiología
SM: Síndrome metabólico
TAPSE: Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion
TAS: Tensión arterial sistólica
TC: Tomografía computarizada
TDE: Tiempo de desaceleración de la onda E
TRIV: Tiempo de relajación isovolumétrica
TSH: Hormona estimulante del tiroides
UW: Unidades Wood
VD: Ventrículo derecho
VI: Ventrículo izquierdo
Vol AI: Volumen auricular izquierdo
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo
VTDVI: Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo
VTSVI: Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

BIBLIOGRAFIA

1.Heberden W. Commentaries on the History and Cure of Diseases. 1768.

2.Bouillaud JB. Traité clinique des maladies du cœur. 1835.

3.Lewis T. Clinical Electrocardiography. 1913.

4. Harrison Principios de Medicina Interna, Mc. Graw Hill., 2017.

5. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 1980.

6. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Eur Heart J. 1995.

7. Hunt S A, for the Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J am Coll Cardiol. 2005.

8. Khasnis, Atul & Thakur, Ranjan. Atrial Fibrillation: A Historical Perspective. Cardiology clinics 2009.

9. Lip GY, Tse HF. Management of atrial fibrillation. Lancet 2007

10.Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al. Symptoms and Functional Status of Patients with Atrial Fibrillation. Circulation 2012

11.Metra M, Teerlink JR. Heart failure. Lancet. 2017.

12. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart failure stages among older adults in the community: the atherosclerosis risk in communities study. Circulation. 2017.

13. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. Circ Res. 2019.

14. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2017.

15. Kim M-N, Park S-M. Current status of pharmacologic and non pharmacologic therapy in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Clin. 2021.

16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016.

17. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation 2017.

18. 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

19. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. Focused Update: ACC/AHA Guideline for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Develop in collaboration with the International Society for the Heart and Lung Transplantation. Circulation 2009.

20. McDonagh TA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Eur Heart Journal. 2021

21. Hindricks G, et al. Guía ESC 2020 sobre el diagnóstico y tratamiento de la fibrilación auricular, desarrollada en colaboración de la European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)2020.

22. Perez O. Puesta al día en Cardiología, Revista Colombiana de cardiología, 2020.

23. Barisani et al. Registro OFFICE IC AR (registro Argentino de Insuficiencia cardiaca crónica) 2020.

24. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. Braz J Med Biol Res. 2020.

25. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2010.

26. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2014.

27. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. Circ Heart Fail. 2016.

28. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2018.

29. . Gaztanaga L, Marchlinski F, Betensky. B Mecanismos de las arritmias cardiacas. Rev Esp Cardiol. 2012

30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA–PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019.

31. Guo Y, Lip GY, Apostolakis S. Inflamation in atrial fibrillation. J Am Coll Cardiol 2012

32. Elad Anter et al, Atrial Fibrillation and Heart Failure: Treatment Considerations for a Dual Epidemic.Tomada de Circulation 2009

33. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J. 2022.

34. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2022.

35. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. N Engl J Med.1971.

36. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2019.

37. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, et al. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. Eur J Heart Fail. 2019.

38. Amanai S, Harada T, Kagami K, Yoshida K, Kato T, Wada N, et al. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Sci Rep. 2022.

39. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. Circulation. 2021.

40. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. Eur J Heart Fail. 2016.

41. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 2006.

42. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. The Lancet. 2003

43. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014.

44. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019.

45. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, O'Toole MJ, Nahhas AF, Schuster D, et al. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014.

46. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et.al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017.

47. Kass DA. Understanding HFpEF with obesity: will pigs come to the rescue?. JACC Basic Transl Sci. 2021.

48. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Nayor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. JACC Heart Fail. 2018.

49. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. J Hypertens. 2014

50. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the existence of a distinct obese phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Circulation. 2017.

51. Yagmur J, Cansel M, Kurtoglu E, Hidayet S, Acıkgoz N, Ermis N, et al. Assessment of left atrial volume and function by real time three-dimensional echocardiography in obese patients. Echocardiogr. 2017

52. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, Willems TP, van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2018.

53. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019.

54. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. Circulation. 2018..

55. Sugumar H, Nanayakkara S, Vizi D, Wright L, Chieng D, Leet A, et al. A prospective STudy using invAsive haemodynamic measurements following catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. Eur J Heart Fail. 2021

56. Pellicori P, Urbinati A, Kaur K, Zhang J, Shah P, Kazmi S, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Ambulatory Patients With Heart Failure. Am J Cardiol. 2019.

57. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preser}ved versus reduced ejection fraction. Circulation. 2016

58. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. Circulation. 2013.

59. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Clemens M, Fukunaga M, Peichl P, et al. Resting and exercise-induced left atrial hypertension in patients with atrial fibrillation: The causes and implications for catheter ablation. JACC Clin Electrophysiol. 2017.

60. Ariyaratnam JP, Elliott AD, Mishima RS, Gallagher C, Lau DH, Sanders P. Heart failure with preserved ejection fraction: an alternative paradigm to explain the clinical implications of atrial fibrillation. Heart Rhythm O2. 2021.

61. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2019.

62. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur Heart J. 2018.

63. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. Eur J Heart Fail. 2015.

64. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction. JACC Heart Fail. 2020.

65. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. PLOS Med. 2018.

66. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol. 2020.

67. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. Lancet. 2011.

68. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. N Engl J Med. 2020.

69. Treatment-Related Changes in Left Atrial Structure in Atrial Fibrillation: Findings From the CABANA Imaging Substudy Circulation 2022.

70. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. The Lancet. 2021.

71. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure and preserved ejection fraction a randomized, controlled trial. JAMA. 2016.

72. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort. J Am Coll Cardiol. 2015.

73. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized control trials. Circ Heart Fail. 2015

74. Kawano H, Fujiwara A, Kai H, Kumagai E, Okamoto R, Shibata R, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. Hypertens Res. 2019.

75. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. JAMA. 2013.

76. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014.

77. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. Circulation. 2015.

78. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT New insights into regional variation. N Engl J Med. 2017.

79. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. N Engl J Med. 2014.

80. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2012.

81. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. Circulation. 2020.

82. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021.

83. Solomon SD, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. Eur J Heart Fail. 2021.

84. Morcillo C, Aguado O, Rosell F, Utilidad del Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire en la evaluación de la calidad de vida en enfermos con insuficiencia cardiaca.Rev Esp Cardiol, 2007

85. Krumholz HM, Baker DW, Ashton CM, Dunbar SB, Friesinger GC, Havranek EP.

Evaluating quality of care for patients with Herat faillure, Circulation, 2000

86. Naveiro-Rilo J, Diez-Juárez D, Romero A, Rebollo-Gutiérrez F, Rodríguez-Martínez A, Rodríguez-García M, Validación del Minnesota Living With Heart Failure Questionnaire, revista española de Cardiología 2010.

86. Flaker GC, Belew K, Beckman K, et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-UP Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study. Am Heart J 2005.

87. Patten M, Maas R, Karim A, et al. Event-recorder monitoring in the diagnosis of atrial fibrillation in symptomatic patients: subanalysis of the SOPAT trial. J Cardiovasc Electrophysiol 2006.

88. Lobos-Bejarano JM et al, estudio FIATE (situación actual de la fibrilación auricular en Atención Primaria en España). Med Clin (Barc) 2013.

89. Timothy Watson, Eduard shantsila, Gregory YH Lip. Mechanism of thrombogenesis in atrial fibrillation Virchow´s triad revisited. Lancet 2009.

90. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratana WP, et al. Trends in incident of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2005 and implications on the projections for future prevalence. Circulation 2006.

91. Harada T, Obokata M. Obesity-Related heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and potential therapies. Heart Fail Clin. 2020.

92. Sotomi Y, Hikoso S, Komukai S, Sato T, Oeun B, Kitamura T, et al. Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. Heart. 2022

93. Betancourt K. Saldarriaga C, Perez O, Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction, Revista Colombiana de cardiología 2022.