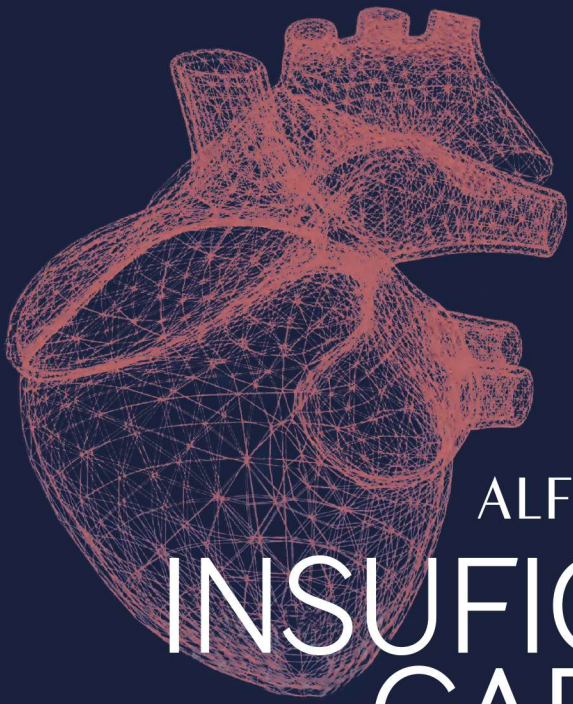

ALFREDO PALACIO

INSUFICIENCIA CARDIACA

UNA PANDEMIA SILENTE

CO--AUTORES
AM. PALACIO, MD
LJ. TAMARIZ, MD
JP. ZAMBRANO, MD
MJ. ESPINOSA, MD

PROLOGO POR EDUARDO DEMARCHENA, MD
DIRECTOR DE EL INSTITUTO DE MEDICINA INTERNACIONAL UNIVERSIDAD DE MIAMI

ALFREDO PALACIO, MD, FACC.

Presidente Rector del Consejo Académico Científico de la Facultad de Ciencias de Salud UEES.
Director del Departamento de Insuficiencia Cardiaca en Hospicor

INSUFICIENCIA CARDIACA

UNA PANDEMIA SILENTE

Un Manual Basado en la Evidencia

CO-AUTORES

- **Ana M. Palacio, MD, MPH.**
  Professor of Clinical Medicine
  Miller School of Medicine University of Miami,
  Geriatric Research Education and Clinical Center Miami VA Healthcare system.
- **Leonardo Tamariz, MD, MPH.**
  Profesor Universidad de Miami.
  Codirector del Comité Nacional de Bioética del Veterans Affairs.
- **Juan Pablo Zambrano, MD, FACC, FSCAI.**
  Cardiovascular Disease, Interventional Cardiology
  Fellowship: Jackson Memorial Hospital/University of Miami School of Medicine
- **María José Espinosa, MD, MAG.**
  Médica Residente del Departamento de Investigación “Hospicor”
  Master Universitario en Gestión de la Seguridad Clínica del Paciente y la Calidad de la Atención Sanitaria.

PROLOGO POR:

EDUARDO de MARCHENA MD, FACC, FACP, FSCAI

PROFESOR, DECANO Y DIRECTOR DEL PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO.
ESCUELA DE MEDICINA MILLER UNIVERSIDAD DE MIAMI.

UNIVERSIDAD ESPÍRITU SANTO
Km. 2,5 Vía a Samborondón - Ecuador
Teléfono: (593-4) 5000950
ceninv@uees.edu.ec
www.uees.edu.ec

Autor
Alfredo Palacio, Md, Facc.

Co-Autores
Ana M. Palacio, MD, MPH.
Leonardo Tamariz, MD, MPH.
Juan Pablo Zambrano, MD, FACC, FSCAI.
María José Espinosa, MD, MAG.

Editores:
Fernando Espinoza Fuentes
Alexandra Portalanza Chavarría

Coordinadora editorial:
Natascha Ortiz Yánez

Cita:
(Palacio et al., 2021)

Referencia Bibliográfica:
Palacio, A., Palacio, A.M., Tamariz, L., Zambrano, J.P. & Espinosa M.J. (2021). Insuficiencia Cardiaca. Una Pandemia Silente. Universidad Espíritu Santo - Ecuador.

Portada:
Universidad Espíritu Santo

Diseño e impresión:
TRIBU Soluciones Integrales
Urdesa Norte Av. 2da. #315
Teléfono: (593-4) 2383926
ventas1@impgraficorp.net

EDICIÓN:
Primera, noviembre 2021

ISBN-E:
978-9978-25-216-1
Derechos reservados. Prohibida la reproducción parcial o total de esta obra, por cualquier medio, sin la autorización escrita de los editores.

INVESTIGADORES ASOCIADOS

» Miguel Machuca, MD, CARDIOLOGO

Gerente General “HospiCor”
Cardiólogo “HospiCor”

» Ana M. Palacio, MD, MPH

Professor of Clinical Medicine
Miller School of Medicine University of Miami,
Geriatric Research Education and Clinical Center Miami VA Healthcare system

» Leonardo Tamariz, MD, MPH

Profesor Universidad de Miami.
Codirector del Comité Nacional de Bioética del Veterans Affairs.

» Juan Pablo Zambrano, MD, FACC, FSCAI

Cardiovascular Disease, Interventional Cardiology
Fellowship: Jackson Memorial Hospital/University of Miami School of Medicine

» Nadia Sánchez, MD, CARDIOLOGA

Cardióloga del área de Insuficiencia Cardiaca “HospiCor”

» Alfredo Zambrano, MD, CARDIOLOGO

Cardiólogo del área de emergencia “HospiCor”

» Maria José Espinosa, MD, MAG

Médica Residente del Departamento de Investigación “HospiCor”
Master Universitario en Gestión de la Seguridad Clínica del Paciente y la Calidad de la Atención Sanitaria.

» Geraldine Ropero, TCP

Técnica Cardiopulmonar, Curso de Ampliación en Ecocardiografía en Pediatría y Ecocardiografía de Adulto “HospiCor”

DEDICATORIA

A nuestros pacientes, con cariño, por ser el libro abierto donde permanentemente actualizamos nuestros conocimientos.

A los estudiantes de medicina y jóvenes médicos que siempre estarán dedicados a la búsqueda de la evidencia en cada acto de su ejercicio clínico.

A la medicina, la diosa que solo se entrega a quien la venera, a quien busca siempre aprender, enseñar, curar y ante todo investigar.

A los pioneros de la cardiología, muchos de los cuales nombramos en este libro y que desbrozaron la maleza de la ignorancia y construyeron el camino que las nuevas generaciones deben seguir hacia el cuidado del core humano.

AGRADECIMIENTO

Los autores presentan su agradecimiento a las personas que nos dieron todo el apoyo para la publicación de esta obra al PhD Joaquin Hernandez rector de la UEES, al PhD Carlos Ortega Canciller, al PhD Fernando Espinoza por sus valiosos aportes en la corrección de los diversos manuscritos que pusimos a su consideración, al Dr. Miguel Machuca quien además de ser uno de los investigadores principales de nuestros trabajos es el director de HospiCor y a través de él vaya nuestro agradecimiento a todo el personal médico y paramédico de este prestigioso hospital, a nuestra invalorable secretaria la Ing. Carmen Cedeño incansable hormiguita en la búsqueda de referencias y de copiar todos nuestros manuscritos, a la Dra. Gabriela Cordova por su valiosa e inteligente revisión de nuestro último manuscrito.

GRATITUD siempre al favor
es un deber justo y grato;
y por eso el hombre ingrato
es un monstruo que da horror.
José Joaquin De Olmedo.

CONTENIDO

CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA ... III
RECOMENDACIÓN ... III
NIVELES DE EVIDENCIA ... III
LISTA DE ABREVIATURAS ... IV
GLOSARIO ... VII
PROLOGO ... 1
PREÁMBULO ... 3
Dimension de la pandemia ... 3
La Evidencia Científica + Experiencia Clínica ... 4
Abordaje de este libro ... 5
INTRODUCCIÓN ... 9
DEFINICIÓN ... 19
ETIOLOGÍA ... 23
Causas Predisponentes ... 23
Causas Determinantes ... 24
Causas Precipitantes ... 25
EPIDEMIOLOGÍA ... 29
Prevalencia ... 29
Insuficiencia cardiaca sistólica en Latinoamérica (ICrFE) ... 31
Insuficiencia cardiaca diastólica en Latinoamérica (ICpFE) ... 32
Otras causas predisponentes en Latinoamerica ... 32
Limitaciones ... 32
Incidencia ... 32
Incidencia de la Insuficiencia Cardíaca Post IAM ... 34
Incidencia de la Insuficiencia Cardíaca en la hipertensión arterial ... 34
Incidencia de Insuficiencia Cardiaca sin Previa Enfermedad Vascular ... 34
Mortalidad ... 35
Mortalidad en Ecuador ... 36
FISIOPATOLOGÍA ... 39
El Péptido Natriurético en IC ... 42
CLASIFICACIONES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA ... 45
1. Clasificación por Estadios Clínicos (ACC/AHA) ... 45
2. Clasificación por Estadio Funcional del New York Heart Association (NYHA) ... 48
3. Clasificación Fisiopatológica (fenotipos) ... 50
4. Clasificación Clínica-Hemodinámica ... 54
5. Clasificación Etiológica (ver Etiología) ... 56

MANIFESTACIONES CLÍNICAS 59
Disnea 59
Bendopnea 59
Fatigabilidad 60
Caquexia 61
Presión Venosa Yugular (PVY) 61
Reflujo Hepato-Yugular (RHY) 62
Presión arterial en Fase de Esfuerzo de Valsalva (PA VALSALVA) 62
Tercer y cuarto ruido cardiaco 63
Estertores 63
Edema 64
Score 64
DIAGNÓSTICO 69
Criterios de Framingham 69
Modelo de Seattle 70
Radiografía de tórax 71
Electrocardiograma 72
Ecocardiografía 72
Disfunción Sistólica 72
Fracción de Eyección 73
Disfunción diastólica: E/a >1 73
PLLVI, PCCP: E/e' 73
Indice Cardiaco 73
Contractilidad dp/dt 73
Medición Auricular 73
Biomarcadores 75
Dosajes Neurohumorales 75
Función renal 75
Acido úrico 75
TRATAMIENTO 79
Tratamiento por estadio ACC/AHA (Guias Clinicas ACC) 79
Consenso 2017 Actualización 2021 81
Tratamiento intervencionista 84
LISTA DE GRANDES ESTUDIOS 89
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 99
PREÁMBULO 99
TEXTO 99
ÍNDICE ALFABÉTICO 125
REVISORES CIENTÍFICOS 127

CLASIFICACIÓN DE RECOMENDACIÓN Y NIVELES DE EVIDENCIA

- Recomendación CLASE I: DEBE HACERSE
- Recomendación CLASE IIa: RECOMENDABLE HACERSE
- Recomendación CLASE IIb: PUEDE CONSIDERARSE
- Recomendación CLASE III: NO DEBE HACERSE
- Nivel de evidencia A: META-ANALISIS
- Nivel de evidencia B: ENSAYOS CONTROLADOS RANDOMIZADOS
- Nivel de evidencia C: CONSENSO DE EXPERTOS

RECOMENDACIÓN

CLASE I: evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo: DEBE HACERSE.

CLASE II: evidencia conflictiva y/o divergencia de opiniones acerca de la utilidad y eficacia de un procedimiento o tratamiento.

- **CLASE IIa:** el peso de la evidencia/opinión está a favor de la utilidad/eficacia: RECOMENDABLE HACERSE.
- **CLASE IIb:** utilidad/eficacia esta menos bien establecida por evidencia/opinión: PUEDE CONSIDERARSE

CLASE III: evidencia y/o acuerdo general que un procedimiento o tratamiento no es útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

NIVELES DE EVIDENCIA

NIVEL A: ensayos controlados randomizados (uno o más) bien realizados, largos y fiables o su resumen con resultados claros (META-ANALISIS)

NIVEL B: ensayos controlados randomizados (uno o más) o su resumen con limitaciones significantes.

NIVEL C:

1. Estudios de cohortes de alta calidad y persuasivos, estudios de casos y controles o series de casos.
2. Evidencia de menor calidad de estudios no-randomizados que incluyen opiniones de expertos.

Esta clase de recomendación es la usada por ACC/AHA/ESC en sus documentos guías, y los niveles de evidencia son muy similares.

LISTA DE ABREVIATURAS

UEES: UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO

HOSPICOR: HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CARDIACAS

IC: INSUFICIENCIA CARDIACA

IAM: INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

OMS: ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE SALUD

ICC: INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

HTA: HIPERTENSION ARTERIAL

DB: DIABETES MELLITUS

HVI: HIPERTROFIA DE VENTRICULO IZQUIERDO

VI: VENTRICULO IZQUIERDO

AINES: ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

NYHA: NEW YORK HEART ASSOCIATION

AHA: AMERICAN HEART ASSOCIATION

ESC: EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

NHANES: NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY

ARIC: ATHEROSCLEROSIS RISK IN COMMUNITIES

FE: FRACCIÓN DE EYECCIÓN

ICpFE: INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA

ICiFE: INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN INTERMEDIA

ICrFE: INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA

ICmFE: INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN MEJORADA

ICmrFE: INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION MEDIANAMENTE REDUCIDA

MEC: MATRIZ EXTRACELULAR

DPN: DISNEA PAROXISTICA NOCTURNA

FEVI: FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRICULO IZQUIERDO

CQ: CAQUEXIA

DVY: DISTENSIÓN VENOSA YUGULAR

IY: INGURGITACIÓN YUGULAR

RHY: REFLUJO HEPATO-YUGULAR

BNP: PÉPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL

ANP-PNA: PEPTIDO NATRIURETICO AURICULAR

PA: PRESION ARTERIAL

PLLVI: PRESION DE LLENADO DEL VENTRICULO IZQUIERDO

ESC: EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY

ECG: ELECTROCARDIOGRAMA

PAV: PRESION ARTERIAL DURANTE FASE DE VALSALVA

ARNI: ANGIOTENSIN RECEPTOR-NEPRILYSIN INHIBITOR

SGLT2: INHIBIDORES DEL RECEPTOR 2 DE CO-TRANSPORTACIÓN SODIO-GLUCOSA

CDI: CARDIOVECTOR/DESFIBRILADOR IMPLANTABLE

GDMT: GUÍA DIRIGIDA DE LA MEDICOTERAPIA

TRC: TERAPIA DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

PCPC: PRESION CAPILAR PULMONAR EN CUÑA

AI: AURICULA IZQUIERDA

GC: GASTO CARDIACO

IC: INDICE CARDIACO

VD: VOLUMEN DIASTOLICO

VS: VOLUMEN SISTOLICO

PIB: PRODUCTO INTERNO BRUTO

PN: PEPTIDO NATRIURETICO

NEP: NEPRILYSIN

IMC: INDICE DE MASA CORPORAL

XOR: XANTINA OXIDO REDUCTASA

GLOSARIO

Estrofantina: glucósido cardíaco que se encuentra en las plantas del género Strophanthus. El término estrofantina puede referirse a: Estrofantina γ, también conocida como ouabaína. Estrofantina κ.

Digitálicos: Fármaco de la familia de los glucósidos cardiacos, que se obtiene de plantas del género Digitalis. Sus principales acciones derivan de la capacidad de inhibición de la bomba Na/K ATPasa y de su actividad simpaticolítica y vagotónica, lo que le confiere propiedades inotrópicas positivas y antiarrítmicas.

Hipotermia: Caída importante y posiblemente peligrosa de la temperatura corporal. La causa más común es la exposición prolongada al frío.

Congestión: Cuando el corazón no bombea suficiente sangre como para satisfacer las necesidades, la sangre con frecuencia retrocede y provoca la acumulación de líquido en los pulmones (congestión) y en las piernas; esto produce edema, cianosis, etc.

Hipoperfusión: Disminución del flujo de sangre que pasa por un órgano.

Hiperlipidemia: Las hiperlipemias son un grupo de alteraciones del metabolismo de las grasas que se caracteriza por dar lugar a un aumento de una o varias fracciones lipídicas en la sangre. Los dos tipos más importantes de grasas circulantes son los triglicéridos y el colesterol.

Factores de riesgo: cualquier característica o circunstancia detectable de una persona o grupo de personas que se sabe es asociada con la probabilidad de estar especialmente expuesta a desarrollar o padecer un proceso mórbido, sus características se asocian a un cierto tipo de daño a la salud.

Vectocardiografía: Exploración cardiovascular, actualmente en desuso, basada en el registro del vector instantáneo del potencial de acción cardiaco.

Idiopática: Se dice de cualquier proceso o síndrome con varias causas posibles conocidas, pero que, en el caso concreto que se estudia, se desconoce la causa específica, porque no se puede demostrar ninguna de las posibles causas. Es por eso un diagnóstico de exclusión

Dislipidemia: La dislipidemia es la elevación de las concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, o una disminución del nivel de colesterol asociado a HDL que contribuyen al desarrollo de aterosclerosis.

Hipocalcemia: La hipocalcemia es un desequilibrio electrolítico con un nivel bajo de calcio en la sangre. El valor normal del calcio en los adultos es de 4,5 a 5,5 mEq/L.

Hipertiroidismo: Afección que se presenta cuando la glándula tiroidea elabora más hormonas tiroideas que las que el cuerpo necesita. Estas hormonas controlan la manera en que el cuerpo utiliza la energía y afectan el metabolismo corporal.

Hipotiroidismo: El hipotiroidismo es el cuadro clínico que se deriva de una reducida actividad de la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas (T4 y T3), cuya síntesis está regulada por la TSH secretada en la hipófisis, tienen como misión fundamental regular las reacciones metabólicas del organismo.

Hipofosfatemia: Es un nivel bajo de fósforo en la sangre. Los valores normales van: Adultos: 2.8 a 4.5 mg/dl. Niños: 4.0 a 7.0 mg/dl.

Feocromocitoma: Es un tumor poco común del tejido de la glándula suprarrenal. Este tumor provoca la secreción de demasiada epinefrina y norepinefrina, hormonas que controlan la frecuencia cardíaca, el metabolismo y la presión arterial.

Hipervolemia: Se conoce como hipervolemia al trastorno hidroelectrolítico consistente en un aumento anormal del volumen de plasma en el organismo.

Hipovolemia: Disminución del volumen de sangre circulante.

Taquicardia: Cualquier tipo de arritmia cardiaca rápida. Generalmente se define como el incremento mantenido de la frecuencia cardiaca por encima de 100 latidos por minuto. Según su origen, se dividen en supraventriculares, originadas por encima del haz de His, y ventriculares, cuando se originan por debajo del haz de His.

Bradicardia: Disminución de la frecuencia cardiaca por debajo de 60 latidos por minuto. Puede ser un fenómeno fisiológico y asíntomático en casos de vagotonía, en los deportistas, etc., siempre que el impulso se genere en el nodo sinusal (bradicardia sinusal). Sin embargo, es un signo que con frecuencia corresponde a trastornos patológicos en la formación (disfunción sinusal) o en la conducción del estímulo (bloqueo auriculoventricular).

Arritmia: Una arritmia es una alteración del ritmo cardiaco. Existen dos grandes grupos de arritmias, las arritmias lentas o bradiarritmias y las arritmias rápidas o taquiarritmias.

Takotsubo: El síndrome de tako-tsubo (STK), conocido también como del «corazón roto», discinesia apical transitoria o apical ballooning, es una miocardiopatía aparentemente efímera que produce un grado variable de disfunción ventricular, predominantemente izquierda y, por definición, reversible.

Epidemiología: La epidemiología es, en la acepción más común, el “estudio de las epidemias” es decir, de las “enfermedades que afectan transitoriamente a muchas personas en un sitio determinado”. Su significado deriva del griego Epi (sobre) Demos (Pueblo) Logos (ciencia). Una definición técnica es la que propone que la epidemiología es “el estudio de la distribución y determinantes de las enfermedades en poblaciones humanas”.

Prevalencia: En el campo de la medicina, una medida del número total de personas en un grupo específico que tienen (o tuvieron) cierta enfermedad,

afección o factor de riesgo (como el tabaquismo o la obesidad) en un momento específico o durante un período determinado. Por ejemplo, la prevalencia del cáncer de mama indica a cuántas mujeres en los Estados Unidos les diagnosticaron cáncer de mama en los últimos 10 años, incluso aquellas que están recibiendo tratamiento y aquellas que se consideran curadas y siguen vivas en cierta fecha.

Incidencia: Es la cantidad de casos nuevos de una enfermedad, un síntoma, muerte o lesión que se presenta durante un período de tiempo específico, como un año. La incidencia muestra la probabilidad de que una persona de una cierta población resulte afectada por dicha enfermedad.

Fracción de eyección: Es una medición, expresada como un porcentaje, de la cantidad de sangre que el ventrículo izquierdo bombea hacia fuera con cada contracción. Una fracción de eyección del 60% se refiere a que el 60% de la cantidad total de sangre del ventrículo izquierdo se bombea con cada latido cardíaco.

Hipercolesterolemia: Aumento plasmático de las cifras de colesterol. Se considera como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la aterosclerosis, así como de sus principales manifestaciones, especialmente la cardiopatía isquémica.

Péptidos natriuréticos: Los péptidos natriuréticos son sustancias producidas por el corazón. Los dos tipos principales son el péptido natriurético cerebral (BNP) y la porción N-terminal del pro-péptido natriurético tipo B (NT-proBNP). Normalmente, en el torrente sanguíneo hay niveles bajos de BNP y de NT-proBNP. Los niveles altos pueden significar que su corazón no está bombeando la cantidad de sangre que su cuerpo necesita.

Gasto cardiaco: Volumen de sangre bombeado por el corazón en la unidad de tiempo. Si se toma el minuto por unidad, el gasto cardiaco es igual al volumen de sangre expulsado por el corazón en cada sístole, multiplicado por el número de contracciones por minuto.

Presión hidrostática: La presión hidrostática es la presión que se somete un cuerpo sumergido en un fluido, debido a la columna de líquido que tiene sobre él.

Presión oncótica: Presión osmótica de una disolución o dispersión coloidal. En los sistemas biológicos es relativamente baja debido al tamaño de las partículas coloidales (p. ej., de las proteínas), pero muestra grandes diferencias en función del espacio o compartimiento corporal (p. ej., es de 25 mm/Hg en el plasma y de 2 mm/Hg en el espacio intersticial).

Comorbilidad: Situación de padecer de dos o más enfermedades al mismo tiempo.

Sensibilidad: la sensibilidad describe qué tan bien una prueba puede detectar una enfermedad o afección determinada en las personas que tienen la enfermedad o afección. Ninguna prueba es 100 % sensible porque no logra identificar a algunas personas que tienen la enfermedad o afección (resultado negativo falso).

Especificidad: La especificidad se refiere al porcentaje de personas que obtienen un resultado negativo de una prueba para una enfermedad específica entre un grupo de personas que no tienen la enfermedad. Ninguna prueba es 100 % específica porque algunas personas que no tienen la enfermedad obtendrán un resultado positivo (positivo falso).

Torsade de pointes: Término francés que describe un tipo especial de taquicardia ventricular polimorfa, también denominada taquicardia ventricular helicoidal o en torsión de puntas, debido a su típica morfología rotatoria. Suele asociarse a fenómenos de prolongación del intervalo QT.

Hiperkalemia: La hiperkalemia o hiperpotasemia es un nivel de potasio en sangre más alto de lo normal. Para la mayoría de las personas, su nivel de potasio debe estar entre 3,5 y 5,0 milimoles por litro (mmol/L).

Hiponatremia: Disminución del contenido del sodio (Na+) en el suero, secundaria a hipoaldosteronismo, pérdidas salinas, uso de diuréticos, vómitos o diarreas intensos, secreción inadecuada de la hormona antidiurética (ADH), hipotiroidismo, síndrome nefrótico, cirrosis hepática, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, etc. Para considerar que un paciente tiene hiponatremia sus niveles de sodio plasmático deben ser menores de 135 mmol/L.

La guerra contra la Insuficiencia Cardiaca
no ha hecho más que empezar
-EUGENE BRAUNWALD-

PRÓLOGO

"Al examinar las enfermedades, adquirimos conocimientos sobre anatomía, fisiología y biología. Al examinar a la persona enferma, obtenemos sabiduría sobre la vida".

-Oliver W. Sacks, el hombre que confundió a su esposa con un sombrero

Han pasado más de 20 años desde el sello distintivo de la epidemia de insuficiencia cardíaca en los Estados Unidos y Europa. Durante este tiempo, la epidemia ha continuado infiltrándose y siendo reconocida en todo el mundo. América Latina no se ha librado de este horrible síndrome de enfermedad. Varios estudios epidemiológicos han demostrado un número cada vez mayor de pacientes afectados por insuficiencia cardíaca en las Américas. Todas las organizaciones de salud en América Latina se esfuerzan por aumentar la educación de los profesionales en el tratamiento y reconocimiento de la insuficiencia cardíaca.

Para reconocer y tratar adecuadamente la insuficiencia cardíaca, uno debe comprender los intricados mecanismos fisiopatológicos involucrados en la enfermedad. Es necesario comprender completamente las manifestaciones de la enfermedad, sus agentes causantes, así como el arte perdido del examen físico del paciente. En este excelente libro de texto, el Dr. Alfredo Palacio y sus colegas exploran a fondo todas estas áreas. Luego, examinan de una manera extensiva todas las causas de insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica, incluidas algunas particularmente relevantes para América del Sur, como la enfermedad de Chagas y la valvulopatía reumática. Las complejas anomalías hemodinámicas, así como los intricados mecanismo compensadores neurohormonales se explican de manera excelente. Esto le permite al médico comprender los objetivos de la terapia para optimizar los resultados.

Luego, el libro va más allá y recopila las pautas actualmente aceptadas dirigidas a la terapia para la insuficiencia cardíaca. Este libro de texto será de gran ayuda a los médicos para comprender y tratar adecuadamente esa devastadora epidemia. Muchas vidas en Ecuador y Sudamérica se salvarán o mejorarán con este trabajo.

Eduardo de Marchena MD, FACP, FACC, FSCAI
Professor of Medicine and Surgery
Director of Structural Heart Disease training program
Associate Dean of International Medicine
University of Miami Miller School of Medicine

PREÁMBULO

Dimensión de la pandemia

Lo más grave de esta pandemia silente es el desconocimiento global que -a pesar de los recientes avances científicos- persiste, gravemente acentuado en los países en vías de desarrollo como el nuestro, donde la Insuficiencia Cardiaca con frecuencia no es clínicamente reconocida sobre todo en sus tempranos estadios.

El sistema de Clasificación Internacional de Enfermedades, ICD -por sus siglas en Inglés- no reconoce a la Insuficiencia Cardiaca como causa de muerte (1). Aun más recientemente, el Global Burden of Disease, GBD estudio emprendido entre 1990 -2010 reporta 235 causas de muerte, que incluye varias patologías cardiacas (2). Sin embargo, esta importante investigación mundial omite a la Insuficiencia Cardiaca como causa de muerte. Esto explica en parte que, con indeseable frecuencia, ni los diagnósticos de alta hospitalaria ni los certificados de defunción consignen a la Insuficiencia Cardiaca, aunque el paciente de alta o fallecido fue tratado como Insuficiencia Cardiaca estadio C o D de la Clasificación ACC/AHA. Esta realidad médica dificulta la construcción de una epidemiología real, lo cual se agrava por el casi nulo reconocimiento clínico de los pacientes asintomáticos de los estadios A y B, los cuales deben ser estudiados en las consultas externas y aun más buscados en la comunidad.

Sin embargo la importancia del GBD es que cuantificó en 37.7 millones la prevalencia mundial de Insuficiencia Cardiaca izquierda y derecha en el año 2010, como una condición invalidante -no mortal- capaz de provocar 4.2 años de vida discapacitada (YLD) (3).

En los países en vias de desarrollo (algunos lejos de ese eufemismo: Subdesarrollado) no tienen suficiente evidencia científica y convierte a la Insuficiencia Cardiaca en una “crónica de una muerte anunciada” digna de Gabriel Garcia Márquez.

Las diferencias y desequilibrios: regionales, de género, étnicas y de pobreza incluyen diversidad de factores de riesgo, cuadro clínico, evolución y tratamiento.

A pesar de su escases, sin embargo algunos estudios importantes encuentran una marcada diferencia en las características de la Insuficiencia Cardiaca en pacientes de Sudamérica vs Norteamérica con una menor frecuencia de enfermedad coronaria (39.9% vs 77.6%), menor enfermedad pulmonar obstructiva crónica (5.7% vs 18.1%), menor diabetes (29.9% vs 51.5%) y una menor frecuencia de infarto de miocardio (29.5% vs 55.6%) (4) con un menor porcentaje de pacientes recibiendo intervención y una probable

(no conocida) mayor prevalencia de Insuficiencia Cardiaca. De acuerdo a lo reportado por estos investigadores los pacientes sudamericanos fueron más jóvenes, tuvieron una hospitalización más larga, menor intervención coronaria percutánea, menor uso de puentes coronarios, alguna diferencia de factores de riesgo, en el manejo terapéutico y la severidad parece estar relacionada a factores económicos.

La prevalencia de insuficiencia cardiaca aumentó en Brasil en el año 2007 a un 39,4% de todos los hospitalizados por enfermedades cardiovasculares (5)

En este libro intentamos presentar en primer lugar la evidencia científica más reciente de Insuficiencia Cardiaca, y en segundo lugar exponer los inicios de nuestro trabajo de investigación en este síndrome basándonos en la evidencia contemporánea que combina adecuadamente la clasificación de recomendaciones y niveles de evidencia, la estadística de enfermedades e intervenciones obtenida en revistas indexadas como el JACC y otras obtenidas en PubMed.

En mi caso personal a partir de mi entrenamiento *at* Barnes Hospital Washington University inicié en Ecuador el ejercicio de la cardiología apoyado en 17 suscripciones de revistas indexadas y el apoyo de varios jóvenes estudiantes y médicos recién graduados (ahora excelentes cardiólogos) que me ayudaron a conformar un extraordinario equipo de trabajo fundamentado en la práctica simultanea de la asistencia, docencia e investigación.

Actualmente presido el consejo científico de la Facultad de Medicina de la UEES y dirijo un departamento de investigación de Insuficiencia Cardiaca en HospiCor donde investigo las razones por las cuales la mortalidad por Infarto Agudo de Miocardio aumentó entre 2012-2016 sobre todo en el litoral ecuatoriano consecuentemente el aumento de la Insuficiencia Cardiaca donde he iniciado un trabajo retrospectivo que continuaré con un estudio prospectivo en una pequeña parroquia cercana a la capital de Manabí siguiendo los cánones actuales de la medicina basada en la evidencia.

La Evidencia Científica + Experiencia Clínica

Fue Sir Francis Bacon (1620) el que inició el proceso de crear leyes que orienten el método científico mediante la enumeración exhaustiva de instancias en las que se presenta un fenómeno, la forma en que pueden variar para comparar esos resultados con casos en los que estos eventos no ocurren. Desde su inicio el método Baconiano no fue una simple enumeración de las veces en que un fenómeno se presenta, mas bien fue el inicio en que los experimentos y observaciones científicas podían probar sus resultados y sin duda fue el precursor del método de John Stuart Mill (1806-1873).

Probablemente el primer médico que inició la colección sistemática y la presentación numérica de sus observaciones clínicas fue el Dr Pierre Louis. Él siguió el método de Bacon para su estudio de la técnica de uso de la medicina de la época de las anti-científicas sangrías.

Los doctores Devereaux, Pfeffer y Salim Yusuf en su hermoso libro "Cardiología Basada en la Evidencia" comentan la revolución científica que inició Pierre Louis probando con su método la falsedad y peligro del concepto errado de la enfermedad que se tenía en esa época que debía tratarse abriendo una vena del paciente y esperar que el desangramiento extraiga la enfermedad en el torrente sanguíneo de la hemorragia. La estadística de Louis probó que este procedimiento apresuraba la muerte del paciente.

El *American Journal of Medical Science* publicó en 1836 el artículo de Louis cuya conclusión es citado por los autores del mencionado texto de cardiología: "sin ayuda de la estadística nada en el ejercicio de una medicina real es posible". En el editorial del *Journal* su distinguida editora escribió que la publicación de Louis era uno de los más importantes trabajos médicos del siglo, marcando el comienzo de una nueva era en las ciencias, (reproduciendo la cita de Mosterd y Hoes en su artículo publicado el 2007 en *Heart)*
Al año siguiente, Louis publicó su "Medical statistics" en el mismo Journal.

Abordaje de este libro

En este libro nosotros abordamos el estudio de una gran pandemia de nuestro tiempo, la Insuficiencia Cardiaca y la multitud de sus problemas no resueltos todavía mediante el método de medicina basada en la evidencia desde sus conceptos iniciales de 1996 hasta el concepto evolucionado recomendado por Yusuf, et al: modelo de decisión clínica basado en evidencia conformado por tres círculos superpuestos simetricamente, estos tres círculos son: el ejercicio clínico, las preferencias del paciente y del médico tratante y la evidencia encontrada en los trabajos de investigación. Al entrecruzar los tres círculos el área común que se crea con los respectivos segmentos de los tres círculos conforman un conjunto que se llama Experticia Clínica que será absolutamente necesaria para resolver los problemas que persisten en este síndrome de insuficiencia cardiaca.

Este libro esta diseñado con la intención de abordar esos problemas e incentivar a mis colegas a diseñar proyectos de investigación conducentes a resolverlos.

Además, he tratado de darle un fundamento hemodinámico a los signos clínicos para que los médicos generales o de atención primaria de salud sean capaces de reconocer las fases iniciales (Estadio A y B) de la insuficiencia cardiaca en la búsqueda de construir una epidemiología verdadera en nuestro país.

Algunos aspectos no han sido tratados a profundidad en este libro, espero hacerlo en una próxima edición y en futuros trabajos de investigación que espero inspirar en nuestros colegas: la miocardiopatía post COVID, enfermedad de Chagas y miocarditis virales. Aquella insuficiencia secundaria a valvulopatías, cardiopatías congénitas y cáncer. Diferencia molecular entre ICrFE e ICpFE. La relación ventrículo - arterial en la insuficiencia cardiaca, remodelación, remodelación inversa y nuevos métodos diagnósticos desde las fases tempranas de la insuficiencia cardiaca para construir una real epidemiología

Aspiro que este libro se convierta en una carta de navegación en el mar de la IC que tiene tan diversos afluentes y sea útil para estudiantes de medicina, médicos generales, especialistas, cardiólogos, cirujanos, enfermeras, especialmente para aquellos colegas que practican la atención primaria de salud y los que se interesan en la investigación científica.

Alfredo Palacio

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

El siglo XX empezó marcando algunos hitos -algo aislados- en la ciencia cardiovascular, pero que iniciaron el más grande desarrollo de la historia de la Cardiología con la descripción del origen y la conducción de los estímulos eléctricos cardiacos con Arthur Keith y William Flack (1), aunque en el siglo XIX el médico checo Johhanes Evangelista Ritter Von Purkinje (2) ya había detectado la presencia de fibras conductoras en las paredes interiores del corazón de las ovejas, además de todas las contribuciones que hicieron Kent, Hiss, Aschoff y Tawara que sirvieron de base para el desarrollo del electrocardiograma realizado por Einthoven y Frank Norman Wilson ya bien entrado al siglo XX (3).

Específicamente, en paciente con Insuficiencia Cardiaca (IC) desde principios de siglo, empezó a utilizarse la estrofantina en una clínica de Estrasburgo convirtiéndose en el precursor de los digitálicos(4).

Robert Gross MD. en 1938 en el Hospital de Niños de Boston rompe el tabú de acercarse al corazón y lleva a cabo la primera ligadura de un patent ductus arteriosus (5) El Dr. John H Gibbon (6) había empezado a desarrollar la bomba corazón pulmón que pronto le permitiría reparar con éxito un corazón con comunicación intracardiaca, sin embargo, se reconoce al Dr. Clarence Walton (Walt) Lillehei como el padre de la cirugía de corazón abierto en el mundo desde el uso de la hipotermia hasta la bomba corazón pulmón (7)

En los 60s los pioneros trabajos del Dr. Shumway en Palo Alto San Francisco, California culminaron en el sorpresivo primer trasplante cardiaco realizado por el Dr. Christian Barnard en Sudáfrica (8).

Luego sobrevinieron los trabajos indispensables del Dr. Michael DeBakey de corazón artificial (9) y los de Burton Sobel y Robert Roberts *at* BARNES HOSPITAL, Washington University que aportaron el desarrollo de la enzimología cardiaca. En los 70s el grupo de Swan, Ganz y Forrester desarrollaron el catéter balón que permitió el estudio de las presiones intracardiacas y de la congestión de la IC (10). Hacia el final del siglo la Dra. Lynne W. Stevenson desarrolló la clasificación de 4 grupos de IC basada en los dos fenómenos hemodinámicos primordiales de este síndrome: la congestión y la hipoperfusión (figura 10, ver pág. 55).

Durante este último fin de siglo y comienzo de la nueva centuria hemos aprendido más cardiología que durante toda la historia humana. Abrimos el siglo con el estudio INTERHEART (11) (figura 1) de casos y controles que consolida el reconocimiento de nueve factores de riesgo coronario en poblaciones diferentes de 52 países: hiperlipidemias, tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes, obesidad abdominal, factores psicosociales, ausencia del

consumo de frutas, vegetales y tiene valor histórico porque inauguró la era formidable de la prevención que junto a los eficaces tratamientos médicos e intervencionistas ha mejorado el pronóstico de la cardiopatía isquémica en casi todo el planeta. Pero –peso y contra peso- el descenso manifiesto de la mortalidad, dio paso al inesperado surgimiento del fantasma del viejo síndrome de la insuficiencia cardiaca entre los sobrevivientes.

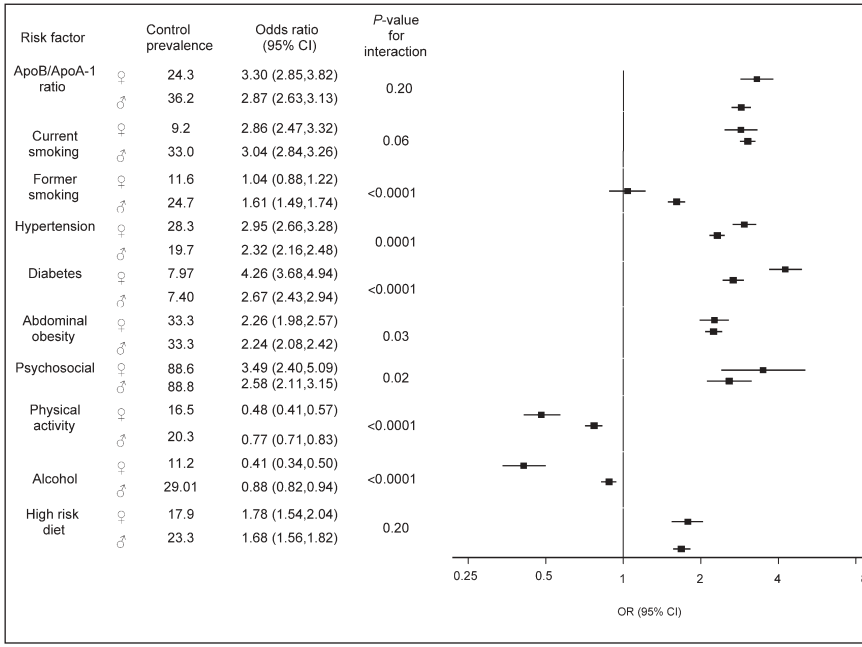

FIGURA 1. Estudio INTERHEART. Relación de factores de riesgos asociados a infarto agudo de miocardio entre hombres y mujeres. Tabaco, alcohol, actividad física, obesidad abdominal, psicosocial, enfermedades crónicas no transmisibles como: diabetes, hipertensión y su asociación a mayor riesgo de IAM. Reproducido con el permiso de Oxford University Press and Copyright Clearance Center. Obtenido de: Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S; INTERHEART Investigators. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008 Apr;29(7):932-40. doi: 10.1093/eurheartj/ehn018. Epub 2008 Mar 10. PMID: 18334475.

El INTERHEART fue precedido por las investigaciones pioneras del estudio MÓNICA (figura 2) en 37 poblaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) con la contribución del Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre y del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos. El MÓNICA realizó la **MONI**torización de las enfermedades **CA**rdiovasculares en el lapso 1979-2002 (12) e igualmente partió de otros trabajos pioneros como el estudio SEVEN COUNTRIES (Figura 3) que en 1986 dejó identificada

la responsabilidad del colesterol en las enfermedades del corazón (13), así como en el estudio FRAMINGHAM (Figura 4) (14).

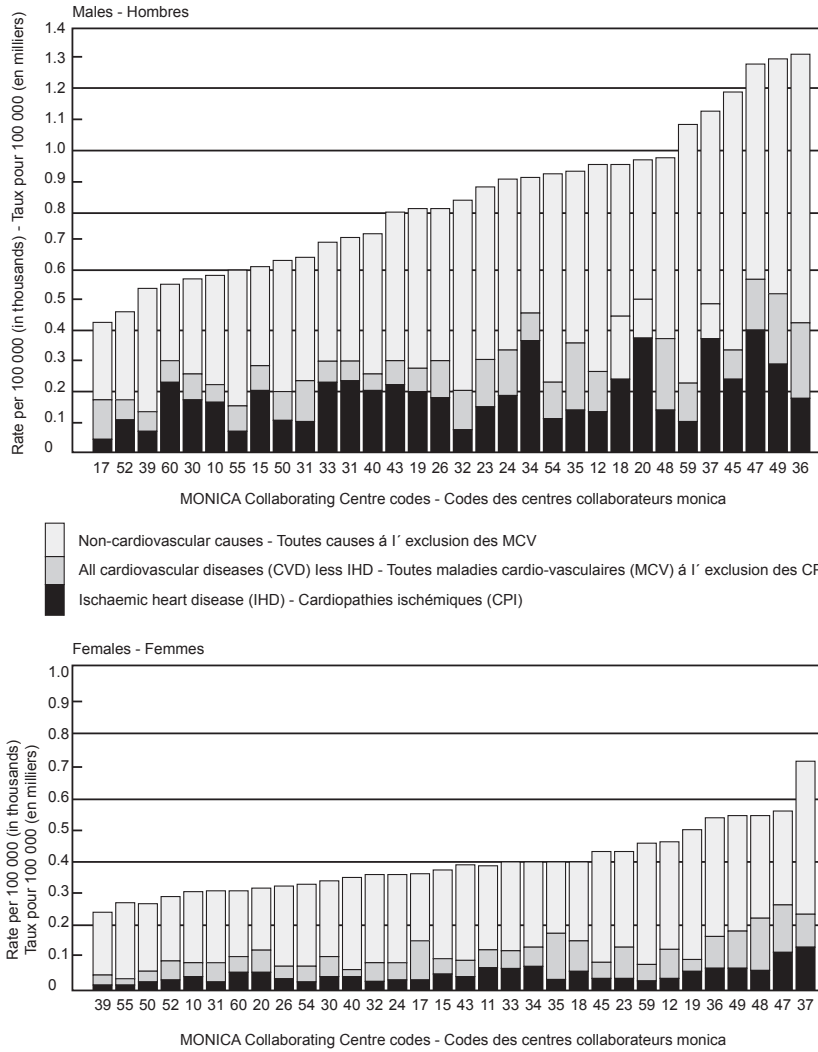

FIGURA 2. Estudio MONICA**.** Datos ordenados de acuerdo al mayor índice de mortalidad entre hombres y mujeres en las distintas regiones en donde se realizó el estudio MONICA, a causa de enfermedades cardiovasculares, no cardiovasculares y cardiopatía cardiopatía isquémica. Obtenido de: Tuomilehto J, Kuulasmaa K, Torppa J. WHO MONICA Project: geographic variation in mortality from cardiovascular diseases. Baseline data on selected population characteristics and cardiovascular mortality. World Health Stat Q. 1987;40(2):171-84. English, French. PMID: 3617777.

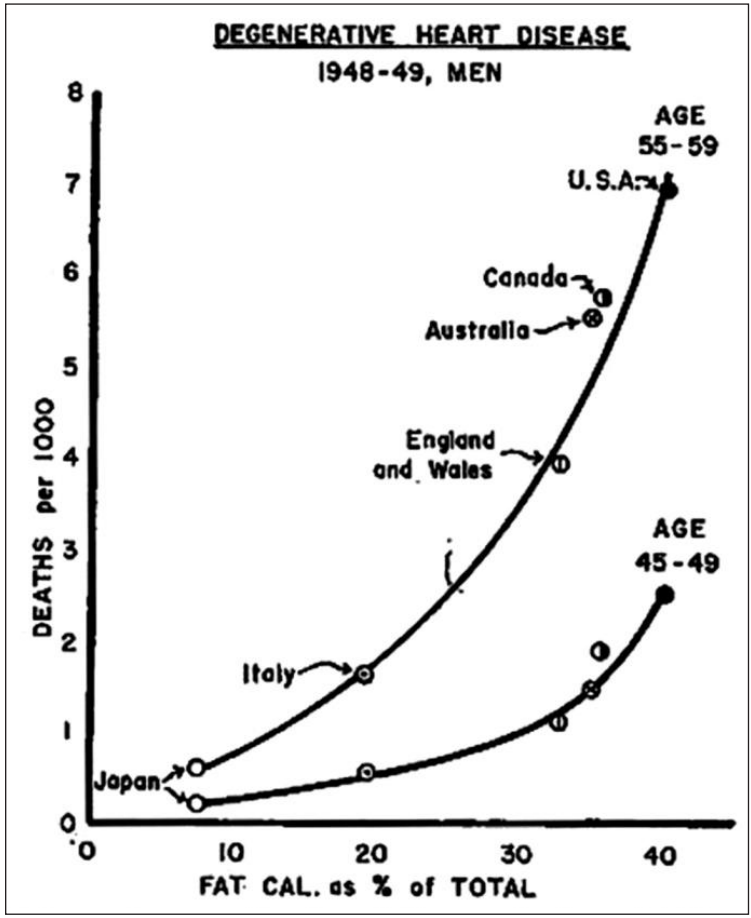

FIGURA 3. Estudio SEVEN COUNTRIES. Relación entre las tasas de enfermedad cardíaca con la proporción de calorías diarias de grasa total consumidas, en dependencia a siete países, en donde se consideraba había mayor consumo de grasas. Reproducido con el permiso de Oxford University Press and Copyright Clearance Center. Obtenido de: Katherine D Pett, MS, MEd, RDN, Walter C Willett, MD, DrPH, Erkki Vartiainen, MD PhD, David L Katz, MD MPH, The Seven Countries Study, European Heart Journal, Volume 38, Issue 42, 07 November 2017, Pages 3119–3121, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx603

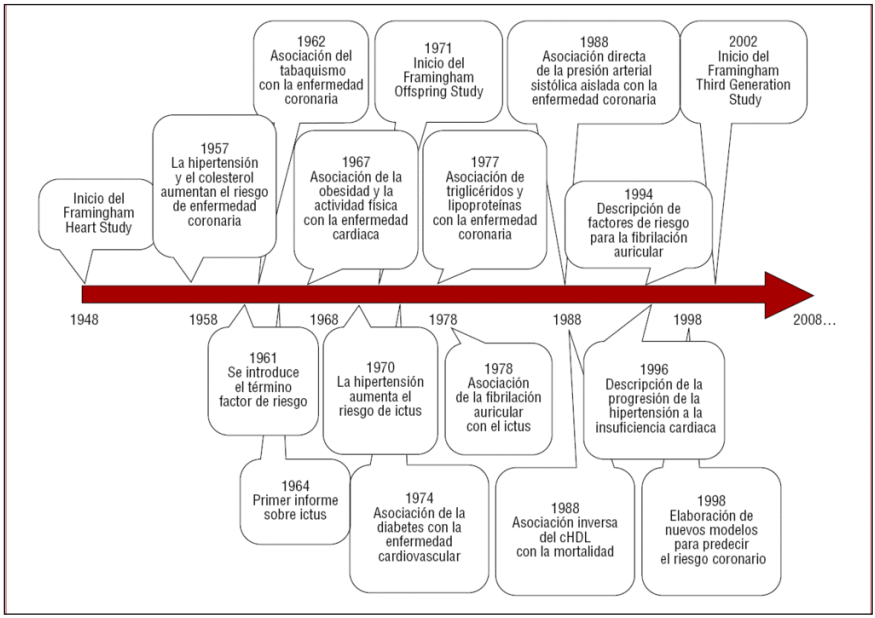

FIGURA 4. Estudio FRAMINGHAM**.** Progreso de momentos importantes, y trascendentes resultados a través del tiempo del estudio Framingham. Reproducido con el permiso de Revista Española de Cardiología. Obtenido de O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar;61(3):299-310. Spanish. PMID: 18361904.

El estudio Framingham marca pasos trascendentales en la historia de la cardiología de nuestro tiempo. Durante la presidencia del presidente Roosevelt desde 1933 quien presentaba niveles de presión arterial que promediaban cifras de 140/100 mm Hg. Sus médicos opinaban que eran niveles de presión "normales" para la edad. Durante la segunda guerra mundial se reunían con frecuencia los mandatarios Franklin D. Roosevelt, Joseph Stalin y Winston Churchill quien viajaba siempre acompañado de su médico, existe una nota de este profesional que señalaba "los americanos no saben lo enfermo que está su presidente". Efectivamente el 12 de abril de 1945 Franklin Delano Roosevelt muere con una presión arterial de 300 mm Hg sin recibir ninguna medicación antihipertensiva porque no existían (excepto los diuréticos mercuriales de uso limitado) (15). El presidente Harry S. Truman se percató del deficiente conocimiento que tenía la medicina Norteamericana en las enfermedades del corazón. Los médicos empezaron a reportar el aumento de ingresos hospitalarios por infarto de miocardio e insuficiencia cardiaca abriendo los primeros pasos para iniciar estudios retrospectivos. El presidente Truman firma el ACTA NACIONAL DEL CORAZON y dispone el inicio de un

estudio prospectivo eligiendo una población pequeña con poca movilización migratoria y cercana a una universidad: FRAMINGHAM, pequeña población de 5000 habitantes cercana a Harvard y en 1948 se inició el estudio prospectivo más importante diseñado para 20 años (14). Afortunadamente en 1968 el presidente Richard Nixon firma la extensión indefinida del estudio Framingham. En la primera generación de Framingham empezó a reconocerse la asociación de aterosclerosis coronaria con determinados factores. Las autopsias de los soldados muertos en la guerra de Corea contribuyeron a los primeros hallazgos de Framingham evidenciando la responsabilidad de la hipertensión, del colesterol y del estrés de tal modo que para 1961 ya se introdujo el término FACTORES DE RIESGO (16). Al inicio de la segunda generación Framingham se fue encontrando la evidencia científica de otros factores de riesgo, estudios que han continuado a partir de la tercera generación del año 2002. La historia de algunos momentos culminantes del estudio Framingham se hallan en la figura 4.

Hasta este momento de la segunda generación de Framingham el *Core* del tratamiento de la IC fue la digoxina y los diuréticos y empezó a tomar fuerza un tratamiento con vasodilatadores con un concepto mucho más fisiopatológico y a la nueva definición de IAM publicada en un consenso de LA SOCIEDAD DE CARDIOLOGIA EUROPEA / COLEGIO AMERICANO DE CARDIOLOGIA (Figura 5) (17) (18) (19)

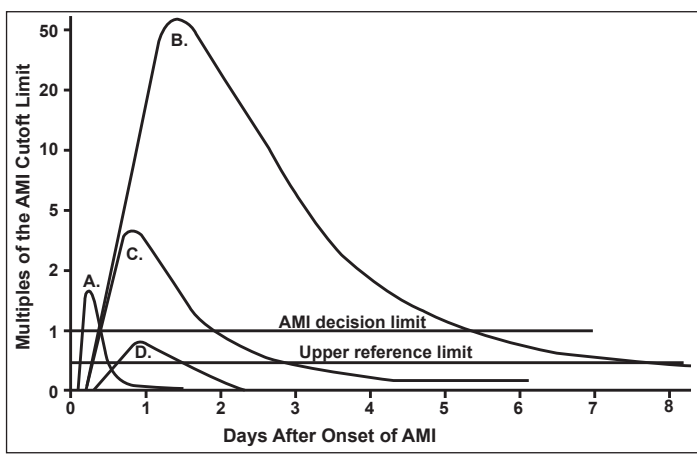

FIGURA 5. REGISTRO EUROPEO DEL IAM. Momento en el que se liberan varios biomarcadores después de la presencia de infarto agudo de miocardio. Reproducido con el permiso de Oxford University Press and Copyright Clearance Center. Obtenido de: O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study [Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study]. Rev Esp Cardiol. 2008 Mar;61(3):299-310. Spanish. PMID: 18361904.

En pocos años (antes de terminar el siglo XX) las enfermedades del corazón habían empezado su proceso de "universalización" (20) y "democratización" (21). Cuando yo era un estudiante de medicina el infarto de miocardio se veía en los países industrializados, en las clases socioeconómicas altas y en poblaciones por encima de la sexta década de la vida. Muy de repente llegaba a la guardia hospitalaria un paciente con Infarto de Miocardio, usualmente un setentón. Con mucha mayor frecuencia se recibían pacientes con Accidente Cerebrovascular o con Insuficiencia Cardíaca Congestiva –incluyendo Edema Agudo de Pulmón- probablemente por episodios de hipertensión arterial fuera de control, insuficientemente diagnosticadas y menos tratadas. Otras patologías causantes de ICC en aquella época eran las valvulopatías reumáticas y no reumáticas, las carditis virales, chagácicas o no chagácicas.

La clase social "menos aristocrática" que se veían en las guardias hospitalarias con infarto agudo de miocardio, pertenecía al gremio de los choferes de taxis, siendo representativo "el cincuentón" endeudado por la compra de un carro a plazos para trabajar como un taxi.

Actualmente la enfermedad coronaria se observa en casi todos los países del orbe, en todas las clases sociales y en gente cada vez más joven. Particularmente preocupante para nosotros es que Ecuador fue el único país que aumentó la mortalidad por Infarto de Miocardio del 2012 al 2016 como ya lo hemos reportado oportunamente (22). La insuficiencia cardíaca aumenta en forma dramática, y sin embargo continúa subdiagnosticada, o no diagnosticada en los iniciales estadíos (A y B) siendo tardíamente reconocida en los últimos estadíos (C y D) (figura 6, ver pág. 45). La ciudad de Guayaquil y la Provincia de Manabí fueron las zonas costeras con mayor mortalidad por Infarto de Miocardio y probable futura IC en un porcentaje alto de sobrevivientes.

Me ha tocado el privilegio de vivir casi en carne propia la evolución de la cardiología. Llegué a Cleveland al empezar la década de los 70 cuando René Favaloro había iniciado su revolución de los puentes safeno-coronarios en la cardiopatía isquémica. Luego de pasar 3 años en Cleveland donde completé mi residencia en Medicina Interna llegué al Hospital Barnes de la Universidad de Washington en Saint Louis Missouri que era junto a Harvard, Hopkins, Mayo Clinic y Stanford los que lideraban la medicina académica y particularmente la cardiología en Estados Unidos. Aquí me encuentro con Edward Massey que partía de la vectocardiografía que actualmente se encuentra injustamente con insuficiente aplicación clínica (23) y que fue la forma en que yo entrené a mis cardiólogos en mi instituto. Simultáneamente me encontré con Burton Sobel y Robert Roberts (24) que revolucionaban las unidades cardiacas de CPK y LDH, para lo cual era necesario la inserción de 7 líneas a cada paciente con el fin de comparar la hemodinamia con la bioquímica. Entrenamiento que con modestia admito era una profundización de lo que había sido mi tesis doctoral en la Universidad de Guayaquil sobre CPK y las iso-enzimas de la LDH.

Aunque de una manera incipiente ya me había percatado de la necesidad de la trilogía indisoluble del ejercicio médico: Asistencia, Docencia e Investigación. Pero debo ser franco y declarar que el aprendizaje y la incorporación de la investigación científica a mi práctica médica fue la adquisición invalorable que obtuve en Barnes Washington University. Esta tarea, a pesar de mis pocas publicaciones, no ha sido nada fácil.

La publicación de este libro tiene la intención de convertirse -pidiendo disculpas por el atrevimiento- en una especie de “mapa del tesoro” de la investigación científica, con muchas líneas que se cruzan para buscar la respuestas ocultas y todavía controversiales del fallo cardiaco.

Es un libro básico para estudiantes que quieran aprender a plantearse las incógnitas de un síndrome importante de la cardiología, pero también deseamos que sea un libro útil para el docente, para el médico en ejercicio, y para el científico que pretenda organizar programas de investigación sobre todo en el posgrado.

DEFINICIÓN

DEFINICIÓN

La Insuficiencia Cardiaca es una terrible Pandemia que amenaza con una mortalidad no menor al 50% (25).

Las guías Clínicas del Colegio Americano de Cardiología define la insuficiencia cardiaca de una manera muy simple: "...es un Síndrome Clínico Complejo -con diversos signos y síntomas- que resulta de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado o eyección ventricular de los flujos sanguíneos movidos por el corazón" admitida por la mayoría de Sociedades y Colegios de Cardiología del mundo, corroborada por la elevación de niveles un péptido natriurético (PN) y/o evidencia objetiva de congestión sistémica o pulmonar (26). Esta definición universal se acompaña de una clasificación universal que debatiremos más adelante.

Y el mismo equipo de trabajo continua.... "el diagnóstico de la Insuficiencia Cardiaca es puramente clínico, basado en una anamnesis y un examen físico cuidadoso. No existe una prueba diagnóstica única".

El término de "Insuficiencia Cardíaca" no se refiere a una patología específica ni obedece a una causa definida y cuya sospecha clínica debe empezar de una anamnesis y examen físico inteligentemente realizado. El síndrome de Insuficiencia Cardíaca representa los últimos tramos de una cascada de eventos multifactoriales de origen muy diverso. Consecuentemente todos los abordajes que buscan una clasificación precisa resultan problemáticos. Sin embargo, el ejercicio clínico de la cardiología contemporánea ha encontrado útil la descripción de categorías basadas tanto en su presentación clínica como en las manifestaciones fisiopatológicas subyacentes (Figura 7) (27)(28).

Por tanto, la definición de insuficiencia cardiaca dependerá de los criterios de clasificación usados. Estas definiciones se describirán en detalle en el apartado de clasificación.

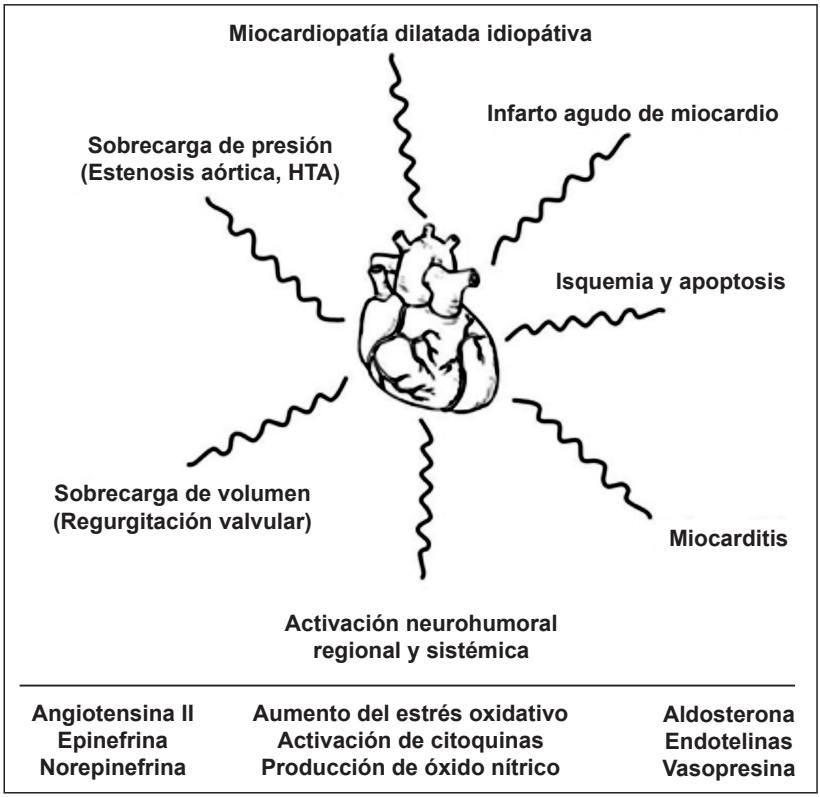

FIGURA 7. EVENTOS MULTIFACTORIALES. Diferentes eventos multifactoriales relacionados al remodelado ventricular izquierdo que conlleva a IC. HTA: hipertensión arterial. Reproducido con el permiso de Revista Cubana de Enfermedades Cardiovasculares. Obtenido de: Pereira-Rodríguez, J., Rincón-González, G., & Niño-Serrato, D. (2016). Insuficiencia cardíaca: Aspectos básicos de una epidemia en aumento. CorSalud, 8(1), 58-70. Recuperado de http://www.revcorsalud.sld.cu/index.php/cors/article/view/98/240

ETIOLOGÍA

ETIOLOGÍA

Siempre encuentro que la mejor forma de iniciar la discusión sobre la etiología de las diversas formas de insuficiencia cardiaca es la definición del ¨Task Force¨ del ACC-AHA transcrita en un párrafo anterior ¨…. Síndrome Clínico Complejo……que resulta de ……deterioro estructural o funcional del llenado o eyección ventricular. ¨

Existen diversas Cardiopatías Determinantes capaces de producir el -"Síndrome Clínico Complejo"- de la IC una de las más frecuentes en nuestro tiempo (aunque no la única) es la cardiopatía isquémica.

Además, existen diversos Factores de Riesgo capaces de ser Causas Predisponentes, Precipitantes o Desencadenantes de la descompensación brusca de una IC asintomática hasta entonces, cualquiera que haya sido su causa determinante (29).

Causas Predisponentes

Las Causas Predisponentes o Factores de Riesgo más comunes son la edad, la obesidad, la hipertensión arterial (HTA) o la Diabetes Mellitus (DM). La HTA de mayor prevalencia ocurre entre mujeres y personas de raza negra con IC. Aún niveles ligeros de HTA duplican el riesgo de IC. Pero una HTA que sobrepase los 160-95 mm Hg cuadruplica el riesgo (Framingham).

El estudio Framingham al inicio de su segunda generación (30) demostró que cuando la HTA produce Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI) multiplica el riesgo de IC 17 veces. Igualmente, el riesgo de la DM es paralelo al determinado por la HTA y por el colesterol alto de hecho, una mujer diabética tiene un riesgo superior a la de la mujer no diabética y aun del hombre diabético.

Cuando empecé mis estudios de CARDIOLOGÍA tuve muy claro el círculo vicioso o espiral negativa o positiva que partían de los factores de riesgo del MONICA, del Seven Countries, del Framingham y del Registro Europeo del Infarto del Miocardio como causa de cardiopatía isquémica, la cual ahora termina siendo la causa más frecuente de IC. El circulo vicioso quedó convertido en el espiral vicioso, (Figura 8) siendo la principal causa la cardiopatía isquémica, responsable del más del 50% de los casos de IC en EEUU, el infarto de miocardio es el principal factor aislado con un riesgo de IC 10 veces superior a la población normal durante el primer año tras el infarto y hasta 20 veces superior en años posteriores (31).

Adicionalmente existen otras Causas Predisponentes como la miocardiopatía dilatada y las cardiopatías congénitas siendo estas menos prevalentes que cualquier alteración estructural, congénita o adquirida que

cause afección en los vasos periféricos, la circulación coronaria, pericardio, miocardio, endocardio, o válvulas cardiacas.

Causas Determinantes

Las Causas Determinantes se asocian con la alteración de los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de cargas hemodinámicas y la frecuencia cardiaca. Pueden clasificarse en:

- Alteraciones miocárdicas primarias y secundarias.
- Sobrecarga hemodinámica
- Defectos del llenado ventricular
- Alteración del ritmo cardiaco

Las alteraciones miocárdicas primarias asociadas a IC son, miocardiopatía dilatada, hipertrófica y restrictiva.

La miocardiopatía dilatada es idiopática, se asocia a ambos sexos, puede presentar dilatación de las 4 cámaras, pero con mayor frecuencia del VI. La miocardiopatía hipertrófica tiene un origen genético (mutación de los genes que codifican las proteínas del sarcómero) se caracteriza por hipertrofia del VI sin causa aparente, es la causa más frecuente de muerte súbita en población joven especialmente en deportistas. La miocardiopatía restrictiva se asocia a una alteración de la distensibilidad cardiaca, con rápido llenado diastólico precoz, menos frecuente, pero con peor pronóstico (32).

La alteración miocárdica secundaria que se asocia con mayor frecuencia es la cardiopatía isquémica mediante el infarto de miocardio, isquemia crónica, aneurisma ventricular, y disfunción de la válvula mitral. Menos frecuente se encuentra miocardiopatía infecciosa como: miocardiopatía viral, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis, micosis, micobacteriosis, difteria, rickettsiosis. La miocardiopatía tóxica asociada a: alcohol, cocaína, plomo, cobalto, mercurio, fármacos como: adriamicina, ciclofosfamida, cloroquina, sidovudina, Trastuzumab (Herceptin). Las miocardiopatías metabólicas se asocian a: diabetes mellitus, dislipidemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, hipocalcemia, hipofosfatemia, feocromocitoma, las miocardiopatías asociadas a enfermedades musculares como distrofia de Duchenne o Becker, la ataxia de Friedreich y la distrofia miotónica de Steinert. Y las miocardiopatías de origen inflamatorio como las colagenopatías, sarcoidosis, miocarditis por hipersensibilidad (33).

Las causas relacionadas a una sobrecarga hemodinámica, pueden deberse a sobrecarga de volumen o presión. La HTA y la estenosis aórtica ocasiona una sobrecarga de presión a nivel del VI causando de esta manera mayor riesgo de presentar IC, del lado derecho la presión arterial pulmonar y la estenosis pulmonar realizan el mismo mecanismo. Respecto a la sobrecarga

de volumen la hipervolemia, la insuficiencia mitral y aórtica, la comunicación interventricular y el ducto arterioso persistente (en las cavidades izquierdas), así como la insuficiencia tricúspide o la comunicación interauricular (en las cavidades derechas), pueden causar IC (34).

Las alteraciones de la distensibilidad asociadas a la hipertrofia ventricular, la obstrucción del tracto de entrada ventricular, la hipovolemia, el taponamiento cardíaco, la constricción pericárdica y las masas intracardiacas, pueden originar un cuadro de IC, todas estas son situaciones asociadas a un llenado ventricular alterado (35), las alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardias, bradicardias, situaciones con pérdida del sincronismo auricular o ventricular como el bloqueo completo de rama izquierda o la dependiente de un marcapaso ventricular derecho) que también pueden cursar con IC.

Causas Precipitantes

Las causas precipitantes tienen su origen en el corazón o fuera de él. Las causas precipitantes propiamente cardiacas son arritmia, isquemia miocárdica, fármacos inotrópicos negativos. Las extracardiacas incluyen sobre todo las infecciones respiratorias, incumplimiento del tratamiento o la dieta, embolia pulmonar, anemia, fármacos como AINES, cirugía, esfuerzo, hábitos tóxicos (36). Estrés como causante de Takotsubo o síndrome de corazón roto (37). Cardiomiopatías de depósito como la amiloidosis cardiaca (38) o circunstanciales como la cardiomiopatía periparto (39).

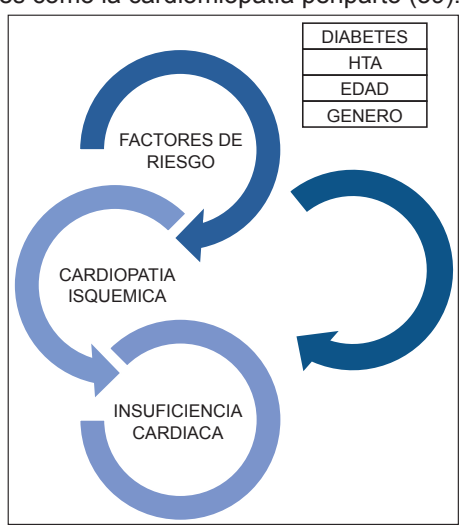

FIGURA 8. Espiral viciosa de la Etiología de Insuficiencia Cardiaca. Los factores de riesgo producen cardiopatía isquémica, y esta es la causa más común de IC. Pero los factores riesgo, por sí mismo, son capaces de inducir o agravar directamente la IC. Obtenida del departamento de Investigación de HospiCor.

En un reporte del AHA aparecido en Circulation en 2015 (40) se mencionan los determinantes sociales de riesgo en la enfermedad cardiovascular en EEUU, aunque la mortalidad cardiovascular en EEUU ha venido disminuyendo desde 1970 la amenaza ha permanecido alta sobre el 30% de muertes en el 2010 (41)

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares en EEUU aumentará un 10% entre el 2010 al 2030 (42) como consecuencia no solamente del envejecimiento de la población sino del aumento de los índices de obesidad, de hipertensión, de diabetes mellitus y de inactividad física. Estos cambios no parecen tener una fuerte relación genética sino social y ambiental. Por esta razón los avances en la prevención y el tratamiento de estos factores y de su resultado cardiovascular son totalmente desiguales y heterogéneos en diferentes grupos económicos, raciales, étnicos y culturales en EEUU. Es posible que el aumento de la mortalidad por infarto cardiaco entre el 2012 al 2016 en Ecuador (22) se deba a las mismas diferencias socioambientales.

El reporte del AHA encuentra los siguientes determinantes sociales de salud:

- Posición socioeconómica
- Raza, etnia
- Respaldo social
- Cultura y lenguaje
- Acceso a la atención médica que tiene cinco dimensiones:
    - Servicios de salud cercanos
    - Accesibles
    - Disponibles
    - Abordables
    - Educación y valores culturales del paciente

Los mecanismos por los cuales las determinantes sociales de salud causan enfermedad cardiovascular son complejos. Por un lado, la falta de acceso a la atención médica impide la implementación de medidas de prevención o de tratamiento de factores de riesgo o de patologías establecidas. Sin embargo, existe evidencia creciente que este es solo uno de los mecanismos y que la acumulación de adversidades socio-económicas a lo largo de la vida de los individuos genera un estado de estrés crónico que produce cambios biológicos que generan patologías. Ejemplos de estos cambios son disregulación del eje Hipotalomo-hipofisario-suprarrenal, cambios epigenéticos, del microbiome o inflamatorios. (43)

EPIDEMIOLOGÍA

EPIDEMIOLOGÍA

La epidemiología citada en este texto hace referencia fundamental a la insuficiencia cardiaca sintomática (estadios C y D) la cual varía del 2 al 5% en el mundo desarrollado con muy considerables incrementos con la edad. La información del Estudio Framingham y otros definen el riesgo de la población con IC por sus Factores de Riesgo.

De los 20 millones de personas sufriendo IC en parte del hemisferio occidental Estados Unidos reportó 6.5 millones con expectativa de aumentar 46% para el 2030 y otro 25% en los siguientes 20 años (44). La epidemiología mundial es de 23 millones, aunque subestimada por la falta generalizada de competencia para reconocer los signos tempranos de IC leve a moderada (Estadio A y B)

Prevalencia

En Estados Unidos el riesgo de IC en algún momento de la vida en una población sobre los 40 años es del 20%.

El impresionante progreso en la supervivencia de las enfermedades cardiovasculares, la consecuente disminución de su mortalidad en las unidades coronarias y al aumento de las expectativas de vida en la población universal, se acompañó de un aumento paradójico de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca en todos los países tanto “desarrollados” como “en desarrollo” a niveles “epidémicos” nunca antes vistos en la historia de la salud pública. Este perfil epidemiológico, aunque previsible, tomó al mundo tan de sorpresa que no ha podido preparar suficientes estrategias de prevención. Según las Guías Clínicas del ACC no menos de 5.1 millones de estadounidenses tienen IC clínicamente manifiesta y la prevalencia continuará creciendo. Se calcula que en Estados Unidos la prevalencia seguirá aumentando hasta un 25% en los siguientes 20 años (44). La misma Guía Clínica reporta un aumento de la Prevalencia en la población de Medicare de 90 a 121 beneficiarios desde 1994 y el 2003, distribuyéndose por igual entre ICrFE e ICpFE.

Para el año 2050, uno de cada 5 norteamericanos tendrá más de 65 años, edad heraldo de una gran prevalencia de IC, mucho mayor en la etnia negra, tanto hombres como mujeres.

Sin embargo, no existe todavía suficiente información acerca de la prevalencia y la incidencia de la insuficiencia cardíaca en el mundo. La razón se debe a varios factores: en primer lugar, falta de una clara definición del síndrome, sobre todo en los primeros estadíos A y B (45) niveles que cuando necesitan algún tipo de atención clínica acuden a centros de atención primaria de salud, lejos del examen especializado de un cardiólogo; en segundo lugar,

se vuelve necesario rediseñar el perfil clínico de la IC en pacientes añosos cuya sintomatología es usualmente inespecífica, y con el agravamiento que el envejecimiento es -en si mismo- un factor determinante de la prevalencia de la insuficiencia cardíaca; por último los estudios contemporáneos que dividen la IC considerando la reducción o preservación de la fracción de eyección puede dar lugar a una diferente sintomatología de acuerdo al grado de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

El estudio NHANES (Figura 9) en Estados Unidos determinó que, por encima de 5 millones de norteamericanos mayores a los 20 años, entre 2007-2010, presentaban IC (46). Otro estudio reportó que la prevalencia en la población general fue de 2,4% y que para el año 2030 habrá alcanzado el 3% (44).

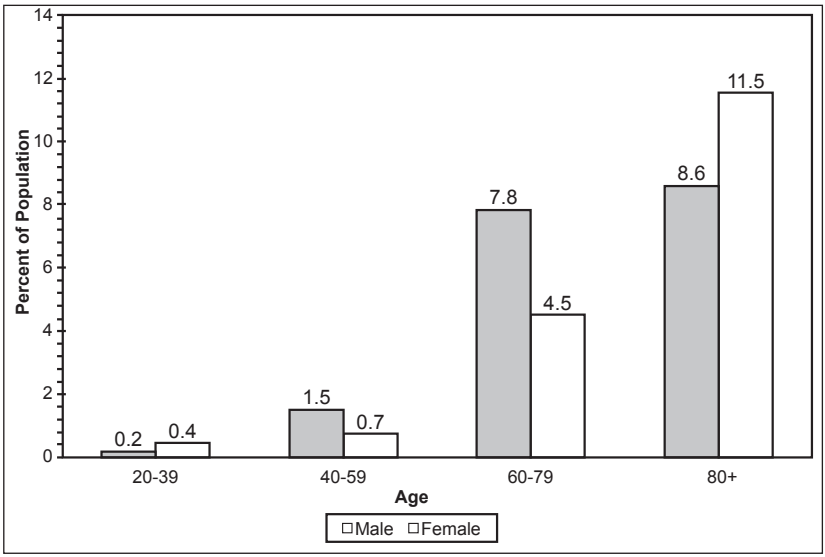

FIGURA 9. Estudio NHANES. Prevalencia de insuficiencia cardiaca en pacientes mayores de 20 años de edad, ajustada a sexo y edad (National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2010). Un estimado de 5.1 millones de americanos mayores a 20 años presenta IC (NHLBI tabulation) Fuente: National Center for Health Statistics and National Heart, Lung, and Blood Institute. Translated from English with permission ©2012 American Heart Association, Inc. Obtenido de: Heart Disease and Stroke Statistics—2013 Update. Alan S. Go, MD, Dariush Mozaffarian, MD, DrPH, FAHA, Véronique L. et al, on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.

El estudio Rotterdam es una evaluación prospectiva basada en cohortes de 7983 participantes >55 años utilizando los criterios de IC de la Sociedad Europea de Cardiología. La prevalencia más alta se incrementó desde 0,9% en hombres de 55-64 años a 17,4% en hombres >85 años (47).

Registros del Medicare hallaron el mismo vertiginoso aumento de la prevalencia en el envejecimiento tanto de hombres como de mujeres durante una década a pesar de una simultánea disminución de la incidencia (48).

La mayor parte de estudios realizados en distintos países presentan – a pesar de- cierta variabilidad mucha similitud en las distintas poblaciones y en el aumento proporcional vertiginoso con la edad.

Importante señalar que el estudio del condado Olmsted reveló que 55% de los pacientes con IC presentaron fracción de eyección preservada (49).

El primer paso para conocer la epidemiología de IC en América Latina es determinar la prevalencia de los factores de riesgo en los países en desarrollo (50).

Los datos de la OMS demuestran una variabilidad en la prevalencia de los factores de riesgo de IC observada entre los países de América Latina, de acuerdo a la OMS y al estudio CARMELA (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) sugieren que algunos países de América Latina tienen factores de riesgo para IC muy comparables a los países en desarrollo (51). En este último estudio la prevalencia de la HTA fue 18% (9% a 29%), hipercolesterolemia 14% (6% a 20%), diabetes 7% (4% a 9%), síndrome metabólico 20% (14% a 27%), obesidad 23% (18% a 27%), tabaquismo 30% (22% a 45%) y cerca de la mitad de la población en algunos países latinoamericanos son afroamericanos o mulatos que presentan una alta prevalencia étnica para desarrollar IC (52).

América Latina también está presentando un envejecimiento de la población (53), en Brasil la IC diastólica fue la causa de la hospitalización más frecuente en la población longeva (54). Las altas hospitalarias con un diagnóstico final de IC aumentaron 164% entre 1979 al año 2000, de un total de 377,000 a 990,000.

Insuficiencia cardiaca sistólica en Latinoamérica (ICrFE)

La prevalencia y pronóstico de la insuficiencia cardiaca sistólica en pacientes con previa insuficiencia cardiaca diastólica fue más frecuente en hombres con un 73.7% que en mujeres con 36.3% y mucho más común cuando existía una historia de enfermedad coronaria (55).

La enfermedad de Chagas y la valvulopatía reumática continúan siendo una amenaza en América Latina afectado un gran sector de la población. La enfermedad de Chagas tiene una mortalidad de 7.8% de las IC en Brasil (56). Se estima que se producen 21,000 muertes relacionadas a la enfermedad de Chagas cada año en Brasil, Chile, Argentina Paraguay, Perú y Uruguay (57)

estos pacientes con IC chagácicas son más jóvenes que las producidas por otras etiologías.

Siete a ocho millones de personas son infectados con Trypanosoma Cruzi en el mundo sobre todo en América Latina (58).

Valvulopatía reumática sigue teniendo una alta morbimortalidad en América Latina y representa una alta indicación para cirugía cardiaca (59)

Insuficiencia cardiaca diastólica en Latinoamérica (ICpFE)

La prevalencia de ICpFE varia de 0% a 37% en pacientes de consulta externa y de 20% a 45.7% en pacientes hospitalizados (60)

Otras causas predisponentes en Latinoamerica

La deprivación económica es un predictor de IC en países de America Latina (61). El bajo gasto total en salud, per cápita y total como un porcentaje del PIB se traduce por un acceso limitado a la atención primaria o secundaria de sus cuidados, es decir al reconocimiento de los estadios A y B, conduciendo a que su acceso a la salud ocurra en los estadios tardíos C y D (62).

Limitaciones

Vengo proponiendo por años la creación de un banco de datos regional para obtener una información estadística real en América Latina. Sin tener el éxito debido lo cual se traduce en una escasa información disponible en una epidemiología subestimada y en las escasas publicaciones de nuestra región frente a la amenaza creciente de ICrFE e ICpFE que nos permita iniciar la declaración de guerra hecha contra esta pandemia.

Incidencia

Como hemos señalado la IC se ha convertido en un problema epidémico de salud pública. En EEUU se presentan 550 mil casos nuevos cada año y en 1999 fue la causa de 300 mil muertes. Esta epidemiología está mejorando con el control y mejor manejo de los factores de riesgos con la HTA. La insuficiencia cardiaca es una enfermedad que cuya aparición predomina en personas añosas, pero ha permanecido estable durante las últimas décadas con 650.000 casos de IC diagnosticados anualmente.

En cohortes basados en la población del estudio Framingham, la incidencia de la insuficiencia cardíaca no presentó mayores cambios entre la década 1950-1969 (223 casos), 1970 a 1979 (222 casos), 1980 a 1989 (307 casos) y la década 1990-1999 (323 casos), el resultado de estos 50 años fue que 1075

pacientes (51% mujeres) presentaron IC sin cambio de incidencia entre los hombres. En cambio, las mujeres declinaron la incidencia en el último periodo. Sin embargo, la supervivencia de 1 mes, 1 año y 5 años mejoró en ambos sexos probablemente por el mejor control de los factores de riesgo como la presión arterial y del propio síndrome (25) como lo probó el estudio HEALTH ABC en publicaciones del 2009 y 2011, en el cual la incidencia de IC en 3075 individuos de 70 a 79 años fue de 15.8 por mil para hombres y 11.7 por mil para mujeres. (63) (64)

Previamente el estudio Framingham en un seguimiento de 34 años había reportado una incidencia de 2/1000 personas-años en sujetos de 45 a 54 años, pero con el formidable aumento a 40/1000 en hombres cuando la población alcanza la de edad de 85 a 94 años (65)

El estudio Olmsted demostró una incidencia para hombres y mujeres muy similar desde 1981 hasta 1991, sugiriendo el escaso efecto positivo de los avances en el abordaje cardiovascular de este síndrome (alrededor del 3.0 por mil) (66). En el estudio Olmsted, la incidencia de nuevos pacientes hospitalizados con IC, utilizando los criterios de Framingham fue de 378/100000 personas para hombres y 289/100000 personas para mujeres (67)

El estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) reportó en una publicación del 2008 una mayor incidencia de IC en personas afro-americanas, sobre todo en mujeres y una menor incidencia en mujeres caucásicas (hombre caucásico 6.0; hombre afro-americano 9.1; mujeres afro-americanas 8.1; mujeres caucásicas 3.4) siendo la causa más probable la mayor incidencia de cardiopatía isquémica en etnia afro-americana (68)

⇒ INCIDENCIA DE ACUERDO AL ARIC 2008

	AFROAMERICANO	*CAUCASICO*
HOMBRE	9.1	6.0
MUJER	8.1	3.4

La incidencia de la IC en el estudio de Rotterdam fue de 14.4/1000 personas año (95% CI 13.4-15.5) siendo mucho más alta en hombres que en mujeres. 17.6/1000 hombres año vs 12.5/1000 mujeres año entre las edades 55-59 años, hasta alcanzar el 47.4/1000 personas año mayores a 90 años (33)

En algunos reportes existe alguna información que parece sugerir una disminución de la incidencia de la IC en nuestra era del 2000 comparada con la incidencia de la era Pre-2000 (69).

Esta observación podría relacionarse a una alegada disminución de la etiología isquémica de la IC y la invocación de otras comorbilidades. Por

ejemplo, en un estudio de doce mil casos nuevos entre 2005 a 2008 menos de 1 paciente con IC de cada 4 presenta cardiopatía isquémica (70). Este estudio reportó la siguiente distribución: Hombres 54 %, mujeres 46%, > 65 años 73%; Síndrome Coronario Agudo Previo (SCA) < 25%, Accidentes Cerebro Vascular Previo (ACV) > del 20%, Insuficiencia Renal (filtración glomerular > 60ml/1000) y Hb > 12gr/dl hombres 40%, mujeres 30%, Depresión 16%, Demencia 7%.

Incidencia de la Insuficiencia Cardíaca Post IAM

La intervención coronaria percutánea no era un recurso muy frecuente hasta hace pocas décadas. Su aparición produjo -junto a la disminución de la mortalidad inmediata por IMA- un incremento de la incidencia de Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Reducida (ICrFE) 30 días post infarto de miocardio agudo (IMA) del 12% en la década del 70-79 y del 19% en la década 1990-1999. Concomitantemente la mortalidad declinó del 15% en la primera década a 3,4% durante la segunda década. Las mismas tendencias se mantienen en la incidencia a los 5 años después del IAM (71). Numerosos estudios subsiguientes reportaron la tendencia de una disminución de la mortalidad post infarto, pero este beneficio pasó factura con el aumento de la incidencia de la ICrFE (72) que ya venía percibiéndose desde la segunda generación de Framingham.

Incidencia de la Insuficiencia Cardíaca en la hipertensión arterial

El estudio *Health ABC* publicado el año 2009 establece la correlación de hipertensión arterial con insuficiencia cardíaca. El mismo estudio, en una publicación 2 años después, establece la incidencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICpFE) directamente relacionada al nivel continuo de presión arterial sistólica (64).

Nuestros hermanos afroamericanos hipertensos son más susceptibles, que otras etnias, a desarrollar insuficiencia cardiaca. En el estudio LIFE (Losartan Intervention For Endpoint), ellos presentaron una incidencia de 7,0% en IC frente al 3,1% en otros grupos raciales; además, en este estudio, esta población presentó una respuesta menos beneficiosa al mismo tratamiento (73).

Incidencia de Insuficiencia Cardiaca sin Previa Enfermedad Vascular

Insuficiencia Cardiaca sin antecedentes vasculares previos como Enfermedad Arterial Carotidea, Vascular Periférica o Enfermedad de las arterias coronarias se puede presentar en proporciones significativas, en pacientes de edad avanzada con pronóstico más serio que aquellos pacientes con IC y Enfermedad Vascular. En el 2014 apareció en el Journal Europeo de Insuficiencia Cardiaca una importante comunicación del estudio ABC

en relación a la enfermedad vascular en pacientes con IC en once años se siguieron 3075 pacientes, que luego de la exclusión de rigor quedaron 2895, entre los cuales 493 (16.8%) desarrollaron IC en ese periodo. De estos 493 pacientes con IC, 211 (42.8%) presentaron enfermedad vascular prevalente o incidente. Ciento treinta y cuatro pacientes (27.2%) no tenían antecedentes de enfermedad vascular periférica o carotidea. Y ciento setenta y siete pacientes (36.8%) no tenían antecedentes de enfermedad de arterias coronarias (74).

Mortalidad

La mortalidad tiene índices muy variables entre 5 a 75% al año (75) (76). Sin embargo, el tipo de muerte es divergente: algunos presentan muerte súbita usualmente por arritmia ventricular y otros mueren por una progresiva disfunción ventricular o fallo de bomba. Esta diferencia representa una variación en los costos.

La IC resulta en una morbilidad y mortalidad muy significativas. La IC crónica tiene una mortalidad de un año de 7.2% y la probabilidad de rehospitalización es de 31.9%. La IC aguda presenta una mortalidad de un año de 17.4% y 43.9% de rehospitalización (77).

MORTALIDAD:	30 días	1 año	5 años
FRAMINHGAM			75%
REINO UNIDO		43%	73%
ESC	19.9%	44.5%	76.5%

NEJM 2002; (18): 1397 – 4023 HEART 2003; 89 (6): 615-20

CIRCI 2000; 102(16) 1126-3

Mortalidad anual 6 años

ICrFE 18.9%
ICpFE 4.1%
JACC: 1999; 33 (3) 1948-55.

Basados en el estudio Framingham la mortalidad por IC en Estados Unidos ocurrió de esta manera: 10% a los 30 días después de diagnóstico, 20% a 30% después de un año y 45% a 60% a los 5 años (25).

El estudio Rotterdam reportó una mortalidad un poco más baja en los pacientes con IC en toda Europa: 11% después de 1 año del diagnóstico y 41% a los 5 años (78).

Mortalidad en Ecuador

En Ecuador la mortalidad cardiaca se mantiene estable sin mayor variación:

AÑO	MORTALIDAD IC	POBLACION TOTAL
2010	1850	15.01 MILLONES
2011	1697	
2012	1826	
2013	1743	
2014	1332	
2015	1040	
2016	974	
2017	1087	
2018	1123	
2019	1165	17.37 MILLONES

En el año 2010 la mortalidad por enfermedad cardiovascular fue de 11.992 defunciones, todos los datos fueron obtenidos del INEC.

FISIOPATOLOGÍA

FISIOPATOLOGÍA

La comprensión de los mecanismos por los que se produce la IC, ha evolucionado a lo largo del tiempo; en la década de 1950, su explicación se basaba en un síndrome de tipo congestivo, asociado a la retención hídrica y a un concepto cardiorrenal. En 1970 surge el mecanismo hemodinámico, que el Dr Eugene Braunwald recogió y consagró desde una de sus tempranas ediciones, el concepto tradicional de una inhabilidad del corazón de bombear el flujo sanguíneo y la imposibilidad de llenar las necesidades del organismo, o lo hace pagando el alto costo de elevar las presiones de llenado cardiaco y las presiones a nivel pulmonar. Sin embargo, la incorporación de la reducción de la fracción de eyección a la definición y explicación fisiopatológica de la IC para expresar la disminución de la perfusión toma fuerza recién en los años 80 con la publicación de varios ensayos clínicos aleatorios y la aceptación generalizada de los médicos interesados en ejercicio (26) que descartaban el diagnóstico de IC cuando la FE no aparecía disminuida, a pesar de la divulgación de unos pocos reportes de IC con FE “normal” (79). A partir de 1990 se profundizan los estudios de los mecanismos neuroendocrinos (nivel de catecolamina, enzima convertidora de angiotensina, receptores de la angiotensina II, es decir, el eje renina-angiotensina-aldosterona y los Péptidos Natriuréticos), mecanismos compensadores iniciales que rápidamente se convierten en perpetuadores de la disfunción cardiaca e inductores de fibrosis del miocito, o son rápidamente neutralizados negativamente como es el caso de los PN y el Neprylisin, con lo cual se abren los estudios de las alteraciones genéticas o biomoleculares de los pacientes de IC, y el surgimiento del valor de las citocinas elevadas, y del papel fundamental de la inflamación en el desarrollo de la IC y de la perfusión miocárdica (80).

En los últimos años se ha vuelto a proponer una teoría ya expuesta por Herrmann y Decherd, en la que describían una significativa reducción de la concentración de creatina en la IC. Fue necesario reactualizar los tres mecanismos energéticos del miocito: a) glucólisis extra mitocondrial, b) fosforilación oxidativa en la cadena respiratoria, c) ciclo de Krebs a nivel mitocondrial (81). Otros factores estructurales importantes en el síndrome de IC son: el propio daño miocárdico (hipertrofia, necrosis, apoptosis celular), cambios en la cámara ventricular izquierda (remodelación), enfermedad coronaria y cambios funcionales como regurgitación mitral, miocardio hibernado, arritmias o la interacción ventricular alterada (82).

La introducción de la FE al diagnóstico de la IC, en última instancia dividió su fisiopatología de la IC en dos fenotipos distintos, con FE reducida o preservada -ICrFE, ICpFE- que son parte de las controversias que deben dilucidar los investigadores actuales. La más importante es determinar si ambas son parte de un mismo proceso, o se trata de dos procesos diferentes, lo cual cambiaría el concepto actual del tratamiento de IC de inhibir los

sistemas renina angiotensina aldosterona y el sistema neurosimpático hacia un nuevo abordaje de balance de la desregulación neurohormonal de la IC. Esta controversia la analizaremos en el siguiente capítulo de Clasificación Fisiopatológica.

Desde 1981, el corazón es un órgano endocrino (83). Bold y colaboradores encontraron que la inyección intravenosa de un concentrado auricular (sin componente ventricular) en ratas produjeron un descenso de la presión arterial acompañada de un significativo aumento en la eliminación renal de sodio y agua. A partir de este experimento muchos investigadores se dedicaron a purificar péptidos natriuréticos y vasodilatadores que recibieron la denominación de péptidos natriuréticos auriculares (PNA), péptido natriurético cerebral (PNB y PNC). El estímulo más importante de la secreción de PNA es el estiramiento de la pared auricular y el aumento de la presión cardiaca transmural.

Desde entonces tanto el PNA como el NT-proBNP son usados como marcadores en el diagnóstico de la disfunción ventricular izquierda asintomática, aunque los niveles altos de PNA y sobre todo PNB se usan en la severidad y pronóstico de la IC (84).

Estos péptidos producidos naturalmente tienen el objetivo beneficioso de neutralizar la congestión y la hipoperfusión por su efecto natriurético y vasodilatador pero resultan insuficientes porque son inhibidos por la enzima que describimos en el siguiente párrafo.

Los tres péptidos natriuréticos se degradan a través de dos principales procesos metabólicos, uno de los cuales es la degradación por la endopeptidasa llamada NEPRILYSIN (NEP), una enzima de la membrana plasmática que inhibe los péptidos natriureticos (PN) y los hace perder su efecto benéfico importante de la IC. NEP tiene un rango de vida media de 2 minutos en el ser humano.

Si la función de bomba del corazón empieza a fallar se produce un aumento de la presión de llenado del Ventrículo Izquierdo (PLLVI) que de su valor normal (10-12 mmHg) puede ascender el volumen y la presión necesarias para aumentar el gasto cardiaco (Fank-Starling) que demostró que el gasto cardiaco depende de la precarga.

Los fenómenos hemodinámicos asociados a la IC son:

1. Congestión: aumento de la precarga que produce un incremento de la presión hidrostática en aurícula izquierda, venas y capilares pulmonares. Conforme aumenta la severidad de la falla de bomba la presión hidrostática asciende acercándose o superando la presión oncótica (valor normal: 28 mmHg), lo cual va a determinar la aparición

de edema intersticial y alveolar en pulmones.

2. Hipoperfusión: se produce cuando el Indice Cardiaco esta por debajo de 2.2L/m^2/min:

- precarga, es decir el volumen del llenado (E/e´), desde los años 70 viene midiéndose invasivamente mediante el catéter de Swan-Ganz, nosotros hemos terminado un trabajo demostrando su medición no invasiva con el cociente E/e' de la ecocardiografía y con la medición de la presión arterial en Valsalva (vease en manifestaciones clínicas).
- poscarga determinada con el índice cardiaco y la presión arterial.
- contractilidad (dp/dt) determinada no invasivamente con ecocardiografía.

3. Fenómeno neurohormonal: sistema simpático, sistema renina angiotensina-aldosterona y péptido natriurético que rápidamente es inhibido por el Neprilysin que bloquea el efecto benéfico pero tiene el efecto de vasoconstricción, consecuentemente aumenta la poscarga pero ejerce la sabia función de llevar toda la sangre hacia el cerebro y las coronarias hasta que el paciente llegue a manos del cardiólogo. La activación del sistema simpático permite aumentar la contractilidad, la frecuencia cardiaca y la vasoconstricción a través de la liberación de noradrenalina, y favorece, además, la liberación de renina. Sin embargo, una concentración elevada y mantenida de noradrenalina se asocia con un peor pronóstico y un aumento de la mortalidad. La aldosterona tiene un papel más allá de la retención hídrica, con importantes acciones sobre las metaloproteinasas y, con ello, sobre la fibrosis y el remodelado ventricular. Los péptidos natriuréticos más conocidos desde el punto de vista fisiopatológico son el PNA y el BNP. Ambos se liberan ante situaciones de estrés sobre la pared auricular o ventricular, respectivamente, desencadenadas por estímulos como la sobrecarga de volumen o la isquemia, en el caso del BNP para alcanzar los efectos benéficos ya descritos pero inhibidos por el Neprilysin.

Si hay presencia de un infarto o ante una IC el paciente llega manteniendo presión arterial por vasoconstricción. Sin embargo, en la emergencia el médico debe iniciar terapia vasodilatadora (IECA: 1980 ENALAPRIL) (ARA II) (INHIBIDORES NEPRILYSIN) para disminuir la poscarga y aumentar el gasto cardiaco así como el sacubitril que tiene la función de bloquear el NEPRILYSIN y liberar la acción benéfica de los péptidos natriuréticos.

Ante la posibilidad de una etiología isquémica es recomendable no intentar aumentar la contractilidad ya que aumenta el consumo de oxígeno miocárdico, dado por:

- Contracción isovolumétrica 80% del consumo del oxígeno miocárdico.
- Ley de La Place, a mayor presión intraparietal mayor consumo de oxígeno miocárdico.

Los digitálicos, primera droga de elección en la IC junto a los diuréticos sufrió una disminución de su uso precisamente por aumentar la contractilidad, efecto indeseable sobre todo en la IC isquémica, sin embargo, mantienen su utilidad en pacientes con IC y Fibrilación Auricular o en casos extremos (estadio D) cuando los tratamientos actuales resulten insuficientes. En estos casos es de mayor beneficio la utilización de la Dobutamina que aumenta la contractilidad pero asociado a un efecto vasodilatador ya que no da lugar a la liberación endógena de norepinefrina.

El Péptido Natriurético en IC

Insuficiencia cardiaca como hemos dicho se caracteriza por hipoperfusión y por una retención de sodio y agua. Ambos fenómenos producen una expansión del volumen extracelular con estiramiento de la pared auricular y ventricular que provoca la presencia de la respuesta del péptido natriurético lamentablemente insuficiente para contrarrestar la vasoconstricción y la retención de sodio del sistema renina angiotensina aldosterona y del sistema simpático porque probablemente la IC comprende una anormalidad hormonal del sistema PNA. La congestión más alta de PNA ocurre en los estadios más severos de IC durante los cuales es usualmente insuficiente para detener el fenómeno hemodinámico de la IC. Esta insuficiencia puede corregirse con la introducción intravenosa de PNA es decir péptido natriurético exógeno y/o con la administración de un inhibidor de la neprilysina, mejorando los niveles endógenos de péptido natriurético (85) (86).

CLASIFICACIONES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

CLASIFICACIONES DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Desde la definición tradicional de falla de bomba que ignoraba la FE hasta la definición universal aceptada por todas las sociedades del mundo, surge la clasificación universal basada centralmente en los niveles de FE (87) que propone 2 fenotipos extremos detallados en la clasificación N. 3.

Enfocaremos 5 diferentes clasificaciones

1. Clasificación por Estadios Clínicos (ACC/AHA)

El "*TASK FORCE del ACC/AHA"* en el estudio OLMSTED presenta cuatro estadios graduados de menor a mayor severidad clínica, representados por una pirámide de acuerdo a la modificación de los autores del artículo citado para cuantificar la prevalencia de los cuatro estadios (88) (figura 6).

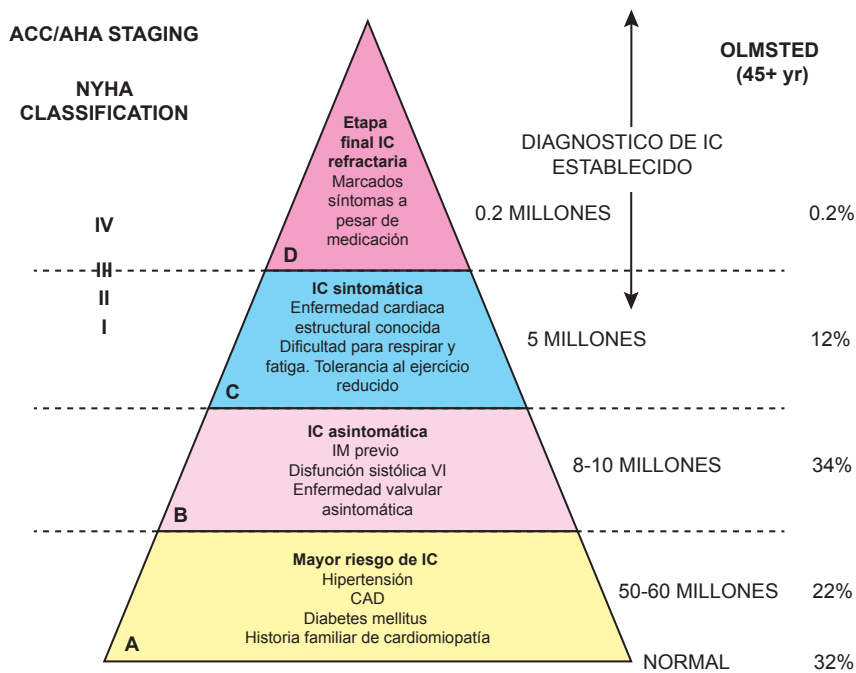

FIGURA 6. Estadios de la IC y su prevalencia. Obtenido de: Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. United States of America: ELSEVIER; 2015.

Estadio A. es la base de la pirámide que contiene a los pacientes en riesgo de desarrollar IC a causa de comorbilidades que son fuertemente asociadas a esta patología. Este grupo de pacientes no presenta, ni ha presentado signos ni síntomas de IC, no hay alteración funcional ni estructural de válvulas o

ventrículos, simplemente representan en EEUU 50 a 60 millones de pacientes con: hipertensión sistémica, patología arteriocoronaria, diabetes mellitus, historia familiar de cardiomiopatía. Obviamente este estadio representa el grupo más numeroso.

Estadio B. pacientes quienes han desarrollado enfermedad cardiaca estructural que es fuertemente asociada con el desarrollo de IC, pero nunca ha presentado signos o síntomas. Ejemplo: hipertrofia de ventrículo izquierdo, ventrículos dilatados, valvulopatía asintomática; infarto de miocardio previo. Estos pacientes podrían eventualmente incluir la clase funcional I de la NYHA. Pueden llegar a representar 10 millones de pacientes.

Estadio C. pacientes que presentan síntomas de IC recientemente asociados con una enfermedad cardiaca estructural. Este representa el grupo más extenso de pacientes con evidencia clínica de IC. Daño estructural del miocardio y síntomas como dificultad respiratoria, tolerancia el ejercicio reducido. Estos pacientes corresponden usualmente a la clasificación funcional NYHA I-II-III.

Estadio D. pacientes con síntomas marcados de IC a pesar del uso máximo de medicamentos y que requieren intervenciones especializadas. Ejemplo incluye a aquellos pacientes que no son dados de alta de forma segura del hospital, quienes son repetidamente hospitalizados, pacientes en espera de trasplante de corazón, quienes residen en un hospicio, pacientes que están recibiendo constantemente soporte intravenoso para alivio de los síntomas desde casa o pacientes que reciben apoyo con un dispositivo de asistencia circulatoria mecánica (89).

Los estadios sintomáticos (C y D) que se acercan a los 6 millones corresponden a la prevalencia norteamericana reportada porque es la población que ha acudido en busca de asistencia médica y es susceptible de diagnóstico preciso con los métodos clínicos nuevos ya puestos en práctica en esta población. Los estadíos asintomáticos (A y B) y que deben bordear 70 millones son lamentablemente desconocidos por ausencia de precisión diagnóstica.

El estadio A -frecuentemente asintomático- seguirá nutriendo al estadio B y nuestra prestigiosa -o no tan prestigiosa- civilización seguirá alimentando la pirámide como verdaderos ríos humanos afluentes de IC, a menos que nosotros sigamos progresando en el reconocimiento y tratamiento de los pacientes de los estadios B y C, afinemos nuestra habilidad para la investigación retrospectiva en busca de los factores de riesgo, identificando los flujos poblacionales que nutren la base de la pirámide e iniciando estudios prospectivos en las poblaciones identificadas, para iniciar estrategias preventivas.

Nuestros estudios (90) hasta hoy revelan una pirámide invertida:

ESTADIO D: 29.9% ESTADIO C: 52%.
ESTADIO B: 0.09% ESTADIO A: 0.05%

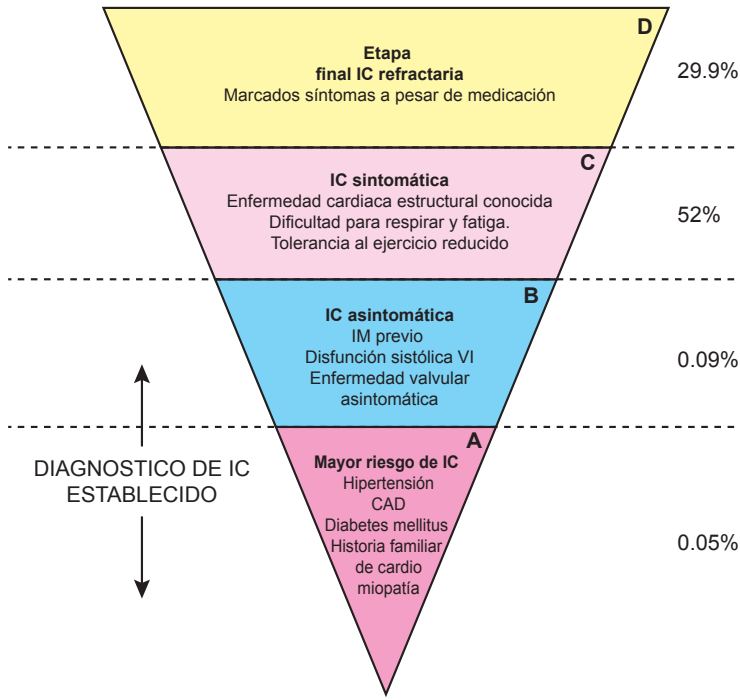

Figura 6.1. Pirámide invertida de los estadios de IC.
Obtenido del: Departamento de Investigación de Hospicor.

En HospiCor se recibe pacientes de referencia para tratamiento intensivo médico, intervencionista o quirúrgico con insuficiente Atención Primaria de Salud y un seguimiento esforzado, lo cual explica la inversión de la pirámide y el mayor número de pacientes en las categorías C y D. Además, creemos que los pacientes A y B son poco reconocidos en los servicios de medicina general y no acuden ni son referidos a los servicios de cardiología donde podrían eventualmente ser reconocidos.

Una de las tareas más importantes que se ha impuesto nuestro grupo es encontrar la correlación clínica/hemodinámica de los signos más importantes de la IC de comienzo de modo que el estudiante y el médico de atención primaria de salud (médico no cardiólogo) se familiarice con el reconocimiento de los signos tempranos de la IC y podamos establecer una epidemiología real de esta condición.

2. Clasificación por Estadio Funcional del New York Heart Association (NYHA)

Ha quedado claro que los dos fenómenos hemodinámicos más importantes de la IC son la congestión y la hipoperfusión. El abordaje subjetivo de la congestión es clínicamente susceptible de ser reconocida por la clasificación del NYHA para determinar la intensidad de la disnea o dolor precordial.

CLASE	SINTOMAS
I	Sin limitación, el ejercicio físico normal no causa disnea, fatiga o palpitaciones indebidas.
II	Ligera limitación a la actividad física, sin manifestaciones en reposo, la actividad física normal puede causar disnea, fatiga o palpitaciones.
III	Acusada limitación de la capacidad física, sin manifestaciones en reposo, cualquier actividad puede causar síntomas.
IV	Incapacidad de realizar actividad física, los síntomas están presentes en reposo.

La aplicación de esta clasificación subjetiva resulta en variabilidad en el estadiaje de pacientes individuales por lo cual la propia NYHA recomienda asociarla a la anormalidad estructural (91) mediante la siguiente evaluación objetiva:

A. No evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular.
B. Evidencia objetiva mínima de enfermedad cardiovascular.
C. Evidencia objetiva de moderadamente severa enfermedad cardiovascular.
D. Evidencia objetiva de severa enfermedad cardiovascular.

Como puede apreciarse esta evaluación objetiva es comprable a la clasificación por estadios del ACC/AHA.

En nuestros primeros 77 pacientes del departamento de investigación de Insuficiencia Cardiaca de HospiCor encontramos la siguiente distribución NYHA:

I. 28 pacientes: 36%
II. 36 pacientes: 47%
III. 13 pacientes: 17%
IV. 0 pacientes

Estos resultados no fueron realizados en la admisión de los pacientes pero explican la variabilidad de la clasificación funcional del NYHA y explican nuestra pirámide invertida dado que la mayor parte de pacientes en los estadios C y D no sobrepasan la clasificación funcional I y II estos números contrastan con los obtenidos en la anterior clasificación de los Estadios Clínicos de ACC/AHA que presentó más del 80% en Estadios C y D.

EVALUACIÓN OBJETIVA CAPACIDAD FUNCIONAL	A	B	C	D
I	4	5	14	4
II	-	2	22	10
III	-	-	4	9
IV	-	-	-	-

Por lo tanto añadimos la tabla que recomienda NYHA combinando Capacidad Funcional con Evaluación Objetiva, en la tabla puede constatarse que nuestros pacientes con daño estructural más severo de acuerdo a la evaluación objetiva (C y D) no necesariamente coinciden con la clasificación funcional más severa (III y IV) y que se explicaría en base a los ejemplos que señalaremos a continuación citados por la misma NYHA:

- Paciente asintomático o mínimos síntomas, pero con una gradiente transvalvular aórtico significativo recibiría esta clasificación NYHA:

  Capacidad Funcional **I**
  Evaluación Objetiva **D**

- Paciente con síndrome anginoso severo, pero arterias coronarias angiográficamente normales:

  Capacidad Funcional **IV**
  Evaluación Objetiva **A**

- Pacientes con IAM, shock, índice cardiaco reducido y PLLV elevado.

  Capacidad Funcional **IV**
  Evaluación Objetiva **D**

- Paciente con estenosis mitral, disnea moderada y reducción moderada del área valvular mitral

  Capacidad Funcional **II** o **III**
  Evaluación Objetiva **C**

Esta misma clasificación NYHA (capacidad funcional/evaluación objetiva) puede resultar útil en la identificación de la hipoperfusión, que usualmente se manifiesta por fatiga, aunque este abordaje combinado funcional y objetivo requiere aun una mayor habilidad y entrenamiento. Esta clasificación tiene la limitación adicional que solo es clínicamente aplicable en los Estadios C y D.

3. Clasificación Fisiopatológica (fenotipos)

La Clasificación Universal Fisiopatológica de IC reconoce categorías de severidad de acuerdo al valor de la FE (26). Estas categorías pueden considerarse verdaderos fenotipos de IC. En nuestra primera investigación en 77 pacientes estas categorías se distribuyeron de la siguiente manera:

ICrFE: Insuficiencia Cardiaca con reducida Fracción de Eyección: FE<40%; 31 pacientes representan el 40%.

ICpFE: Insuficiencia Cardiaca con preservada Fracción de Eyección: FE>50%; 10 pacientes representan el 12.9%.

ICmrFE: Insuficiencia Cardiaca intermedia o medio rango (mr) Fracción de Eyección: FE 41 a 49%; 20 pacientes representan el 25.9%.

ICmFE: Insuficiencia Cardiaca con mejorada Fracción de Eyección: sube 10%; 13 pacientes representar el 16.8%.

Consecutivamente, Food and Drug Administration aprobó en Estados Unidos una amplia indicación del uso del Sacubitril/Valsartan para reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización en pacientes adultos con IC crónica con niveles de FE “bajo lo normal” (86) el fundamento de esta decisión fueron los Estudios PARADIGM-HF y PARAGON-HF (ver en lista de grandes estudios), pero cambiando algo la nomenclatura y parámetros que la cardiología venía utilizando este siglo.

De acuerdo a la Clasificación Universal (26) los fenotipos reconocidos son los cuatro mencionados en el párrafo anterior. Los dos extremos ICrFE (<40%) e ICpFE (>50%) se encuentran repartidas por igual 50% para cada uno, aunque el estudio OLMSTED COUNTY revela que 55% de los pacientes sintomáticos tienen ICpFE (49). Un trabajo de investigación reportado desde Reino Unido en 1999 determinó una incidencia de 1.3/1000 en individuos mayores a 25 años, pero con un aumento de acuerdo a la edad siendo más alto en hombres que en mujeres. Sin embargo, este estudio añade que solo un 29% de los pacientes referidos recibieron el diagnóstico final de IC, números que revelan la dificultad de alcanzar una clasificación real en base a la evaluación clínica en la atención primaria de salud (92) y sus diferencias fisiopatológicas son:

1. La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICrFE) tiene un diagnóstico cuantitativo por imágenes que revelan una fracción de eyección de ventrículo izquierdo reducida (FE <40%) acompañada de una elevación del péptido natriurético y por supuesto de los signos y síntomas de la IC analizados en capítulos siguientes. La causa predominante de esta categoría es la injuria miocárdica con pérdida de las unidades contráctiles, como sucede en la cardiopatía isquémica y en las cardiopatías dilatadas (93) (94).
2. Insuficiencia Cardiaca con Fracción de Eyección Preservada (ICpFE): Es uno de los fenotipos de la IC que se caracteriza por una anormalidad en la estructura ventricular izquierda, disfunción diastólica (E/a <1), E/e' elevada por sobrecarga de volumen (ver Ecocardiografía en Diagnóstico) y una disfunción sistólica a pesar de mantener una fracción de eyección >50%. Usualmente se acompaña de péptido natriurético elevado y un NYHA de II a IV (95) (96). La causa más común es el aumento de la poscarga como Hipertensión Arterial y la Estenosis Valvular Aórtica.

Los dos fenotipos fueron estudiados por el PARADIGM-HF (97) que estudió la ICrFE (FE <40%) y el PARAGON-HF estudió la ICpFE (FE >45%). Estudio PARADIGM-HF comparó el tratamiento con enalapril (IECA) vs sacubitril (INHIBIDOR NEPRILYSIN) el cual se detuvo a los 27 meses por clara reducción de hospitalización y mortalidad.

El PARAGON-HF (98) comparó el resultado terapéutico del valsartan vs valsartan/sacubitril que mejoró la clase funcional pero no la hospitalización.

La disfunción diastólica de la ICpFE suele acompañarse de disfunción contráctil del ventrículo izquierdo a pesar de tener un bombeo normal (99) (100) (101).

Aunque tienen una presentación predominante, es usual que todos los pacientes con IC tengan rasgos predominantes del uno o del otro fenotipo, y consecuentemente sufran una remodelación geométrica del ventrículo izquierdo característicamente distinto.

Estos cambios en la geometría específica –y disfunción característica- son provocados por la acumulación de eventos que se presentan en las células cardíacas y en la matriz extracelular (MEC) tan definidos que permiten construir pistas hacia el diagnóstico de las causas biológicas subyacentes, hacia el pronóstico y hacia el establecimiento de una terapéutica futura más precisa (102).

La MEC es un tejido muy dinámico que juega el rol fundamental en la adaptación miocárdica a la sobrecarga patológica y a los procesos de remodelación (103).

Algunos investigadores han preferido crear -por lo menos temporalmente- un grupo medio rango o medianamente reducida (ICmrFE) con pacientes con FE 41 a 49% para delimitar sin superposiciones los dos grandes grupos. Nosotros nos incluimos. Consecuentemente, estudiaremos tres grupos: ICrFE, ICpFE e ICiFE. Adicionalmente debe añadirse al grupo de pacientes con IC mejorada (ICmFE).

La cuestión de mayor controversia que debe ser dilucidada por futuras investigaciones es si estos dos fenotipos extremos de ICrFE e ICpFE son extremos de un mismo proceso o son el resultado de dos procesos totalmente diferentes. Un trabajo recientemente publicado por Tromp et al (104) postula dos modulaciones biológicas diferentes:

1. ICrFE: resulta de un trastorno del metabolismo celular con hipertrofia.
2. ICpFE: resulta de un trastorno inflamatorio con degradación neutrofílica y de la síntesis del INTEGRIM (104). Este trabajo encontró ocho proteínas únicas identificadas en los pacientes con ICrFE, seis proteínas únicas en los pacientes con ICpEF y diez proteínas únicas (que no se repiten en ICrFE, ICpFE) en pacientes con ICiFE.

Es posible que estas distintas proteínas produzcan diferentes procesos biológicos y distintos marcadores específicos. En ICrFE, los procesos biológicos más importantes se ubican en un aumento en la transcripción de la secuencia de DNA de adhesión específica, en proliferación del musculo liso y biosíntesis de óxido nítrico.

Sus marcadores específicos son en el factor de trascripción del AMP, en el N-terminal pro péptido natriurético tipo B, factor de crecimiento y en el interleukin 1.

En ICpFE los procesos biológicos se ubican en la adhesión celular, en la migración leucocitaria, en la respuesta inflamatoria, en la degranulación de neutrófilo, en el mecanismo o vía mediada por INTEGRIM y en la organización de la matriz extracelular. Sus marcadores específicos son el INTEGRIM sub unidad Beta 2, y en el CATENIN Beta 1 la fisiopatología de ICpFE radica en las siguientes respuestas anormales: HVI, fibrosis, rigidez del miocito, disminución de la distensibilidad y la relajación diastólica, aumento de la presión de llenado ventricular (congestión) disfunción sistólica usualmente sutil y desacoplamiento ventrículo-arterial (105) (106).

Aunque la definición universal y la tradicional de IC solo en la aplicación de las alteraciones hemodinámicas de la IC, es decir la congestión, a partir de las últimas décadas del siglo XX la hipoperfusión cobró importancia en la evaluación hemodinámica mediante la determinación de la Fracción de

Eyección mediante la ecocardiografía y otros estudios por imágenes. La FE se convirtió en la medida de la perfusión disminuida en la IC.

Sin embargo, algunos trabajos del fin de siglo y comienzo del siglo XX demostraron que la mitad de los pacientes con IC (congestión) no presentaban disminución de la FE, aunque era notable su incremento de mortalidad y de hospitalizaciones repetidas (107) (108) (109) (110) (111) (112) (113).

Estos trabajos llevaron a aceptar el término IC con FE "normal" que fueron adoptados por las guías clínicas, pero tuvo la virtud de generalizar el uso clínico de la FE al estudiar pacientes con IC. Permanecía la controversia para definir y limitar el nivel de FE "normal" que quedó establecida por "convención" en 50% aunque la frontera utilizada por las sociedades de ecocardiografía fue de 55%. En este grupo de pacientes con ICpFE se incluyó pacientes con Hipertensión Hipertrófica, IC diastólica, IC con función sistólica normal, IC con FE "normal" y el IC con FE preservada propiamente dicho.

El límite de la normalidad de la FE en 50% y de la ICrFE en 40% dejaba un grupo que no tenía una definición (41 a 49%) ni de normalidad ni anormalidad (26). Sin embargo, los investigadores del estudio CHARM incorporaron a este grupo al ICpFE (114) (115). Esta zona indefinida entre >40% y <50% fue denominada fronteriza o borderline en las guías clínicas del 2013 del ACC/AHA, IC con FE de medio rango (ICmrFE) por las guías clínicas del 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología que inició un ola de nuevas publicaciones (116) y nuevos hallazgos de beneficio de estos pacientes con ICmrFE y de ICpFE en sus porciones más bajas (entre 50 y 60%) con el uso de mineralocorticoides (117), con el uso de ARA (118) y aun con la reutilización de la digoxina y con la nueva aparición del ARNI (119). Este beneficio es igual al que presentan los pacientes con ICrFE y muy diferente a los que tienen niveles altos de FE, lo cual lleva a la nueva propuesta de cambiar el nombre de IC de medio rango (ICmrFE) por la denominación de IC medianamente reducida (ICmrFE) lo cual permite mantener las mismas siglas. Esta propuesta vino de un grupo de investigadores multicéntricos del Centro Nacional y la Universidad Duke de Singapore, Universidad Groningen de los Países Bajos y del Hospital Brigham de la Universidad de Harvard (120) estos investigadores sostienen que la FEVI aumenta con la edad, es más alta en mujeres que en hombres y presenta variaciones étnicas. La explicación lógica de este fenómeno es que la FE es igual a:

$$\frac{\text{Volumen Diastólico (VD)} - \text{Volumen Sistólico (VS)}}{\text{Volumen Diastólico (VD)}}$$

El denominador se reduce con la edad y es menor en mujeres por lo tanto el límite de 50% con FE normal corre el riesgo de incluir mujeres de mayor edad que en realidad tienen una FE reducida para su edad. El estudio

PARAMOUNT (121) confirmó una sutil evidencia de mayor disfunción sistólica en mujeres con mayor FE comparada con hombres con ICpEF. El tratamiento con bloqueo neurohormonal resultó mayormente beneficioso en pacientes con ICmrFE que parece extenderse a una FE más alta aun en mujeres.

Recientes registros ecocardiográficos (122) (123) sugieren que la frontera de 50% es demasiado baja y que los límites de 55% para hombres y 60% para mujeres se aproximan a la definición de “normal” en la población general, de acuerdo a las guías clínicas de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y Sociedad Europea de Ecocardiografía (124).

4. **Clasificación Clínica-Hemodinámica.**

A partir de 1970 la Cardiología tiene una mejor comprensión de la relación Clínica-Hemodinámica de la Insuficiencia Cardiaca, gracias a la incorporación del catéter-balón para medir presiones simultáneas de ambos lados del corazón (125).

Entre los nombres a destacar en el desarrollo de esta relación clínica/hemodinámica están los doctores Swan, Ganz, Forrester, Stevenson, como se podrá comprobar en las subsiguientes referencias.

Desde aquellas primeras observaciones se pudo confirmar que la mortalidad por infarto de miocardio se relacionaba a una pérdida por lo menos del 40% de pared muscular y confirmaba la nulidad del tratamiento (126) (127).

Posteriormente se iniciaron los esfuerzos para:

1) Definir las alteraciones estructurales y funcionales desde el comienzo del fallo cardiaco y no horas después del inicio como había venido estudiándose.

2) Desarrollar índices pronósticos al momento de la admisión.

3) Iniciar el soporte circulatorio tempranamente (128).

Stevenson, al comienzo de este siglo perfeccionó una clasificación clínica/hemodinámica de acuerdo a la presencia de congestión y/o hipoperfusión (129).

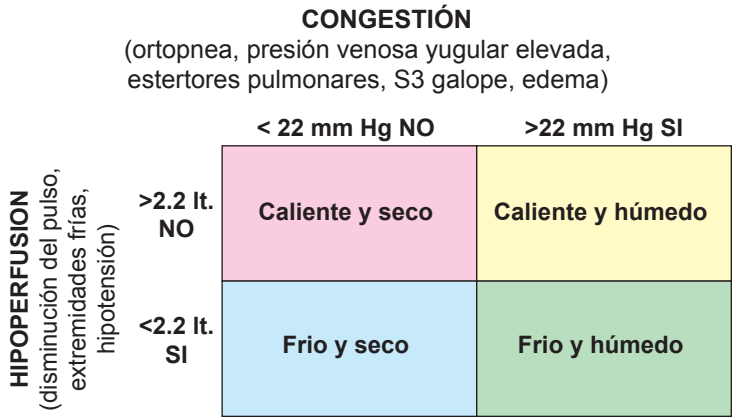

FIGURA 10. Esquema Stevenson. Esquema de Stevenson categorización de pacientes con IC, presencia de hipoperfusión y congestión.
Obtenido de: Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7. PMID: 12767667.

Todos estos trabajos fueron realizados en estudios avanzados y severos de IC, estadios C y D con NYHA III y IV (130).

Algunos investigadores, incluidos nosotros (90) (131) (124) (127) hemos intentado correlacionar el valor hemodinámico con algunos de los signos clínicos importantes con la finalidad de reconocer la situación hemodinámica de una manera clínica y no invasiva.

La presión de llenado ventricular izquierdo la hemos calculado mediante el cociente del punto E del Doppler del flujo mitral sobre punto e' del Doppler tisular tomado a nivel del anillo mitral (E/e'). (132)

El valor dp/dt lo hemos determinado cuando existía un flujo de regurgitación mitral ligero a moderado, pero no menor a 3 metros-segundos (133).

El gasto e índice cardiacos los determinamos por volumen y por el método de cross sectional area.

En nuestro trabajo original (90) los valores hemodinámicos obtenidos no invasivamente fueron confrontados con valores hemodinámicos obtenidos directamente con la inserción de catéter balón (Swan Ganz) en 15 de los 75 pacientes y por técnicas de Eco/Doppler en todos ellos. Se establecieron datos hemodinámicos como Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo FEVI, Gasto Cardiaco, (GC), Índice Cardiaco (IC) Presión de Llenado de Ventrículo

Izquierdo (PLLVI) invasivamente (Swan Ganz) no invasivamente E/e' por Eco/Doppler, Contractilidad dp/dt por Eco/Doppler.

La mayoría de nuestros pacientes fueron hombres con cardiopatía isquémica (61%) con un promedio de edad de 64.7+-13.4. Pacientes con NYHA I, II fueron más jóvenes al compararlos con pacientes NYHA III, IV. Sin embargo, FEVI, IMC y etiología de la IC fueron similares en los dos grupos (p.>0.05).

En el estudio hallamos una asociación entre los signos investigados y la función ventricular, tanto sistólica como diastólica.

Una DVY > 8mm Hg tuvo una asociación adecuada con ambas funciones: E/e' y con FEVI, mientras los otros signos asociaron mejor con esta última (FEVI).

La presión de llenado ventricular izquierdo la calculamos mediante el cociente del punto E del Doppler del flujo mitral sobre punto e' del Doppler tisular tomado a nivel del anillo mitral (E/e'). Los signos clínicos que mejor predijeron la PLLVI calculada de esta manera fueron PAV y la Bendopnea.

El valor dp/dt lo hemos determinado cuando existía un flujo de regurgitación mitral ligero a moderado, pero no menor a 3 metros-segundos. Los signos que mejor predijeron dp/dt fueron PAV y DVY.

Realizamos un Score sumando todos los signos clínicos que arrojó mejores resultados para predecir las disfunciones sistólicas y diastólicas de VI. NYHA no impactó la habilidad del Score en esta predicción, excepto el NYHA clase III para predecir el cociente dp/dt anormal.

Pacientes con una Presión Capilar Pulmonar en Cuña (pcpc) >12 mm Hg tuvieron un Score promedio de 11.8+/-2.7 comparado con 9.8=/-1.8 para aquellos con una pcpc < 12 mm Hg. Por cada unidad incrementada en pcpc nuestro Score aumenta 1.36.

En nuestro trabajo original (90) los valores hemodinámicos obtenidos no invasivamente fueron confrontados con valores hemodinámicos obtenidos directamente con la inserción de catéter balón.

5. Clasificación Etiológica (ver Etiología)

1. Cardiopatía Isquémica (CI)
2. Cardiopatía No Isquémica (CNI)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Disnea

Dentro de las manifestaciones clínicas cardinales de la IC está la disnea, aunque puede estar presente en cualquier otra patología. La disnea es definida como la percepción consciente de la respiración que resulta molestosa pero no dolorosa (134).

Nosotros encontramos que pacientes con disnea, particularmente bendopnea, se asociaban al signo congestivo de E/e' y el NYHA CLASE III predice una baja contractilidad (dp/dt) (90).

La disnea de esfuerzo tiene una sensibilidad de 84% a 100% en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, pero la especificidad es mucho menor, oscilando entre el 17% y el 34% (135).

La disnea se presenta de varias formas incluyendo la ortopnea y la disnea paroxística nocturna, la ortopnea es el empeoramiento de la disnea al momento en que la persona se coloca en posición supino necesitando dos almohadas para evitar la disnea nocturna, tiene una sensibilidad reportada del 22% al 50% y una especificidad del 74% al 77% para insuficiencia cardiaca (135). En nuestros pacientes la ortopnea tiene una sensibilidad del 41%.

La disnea paroxística nocturna hace referencia a los ataques de dificultad para respirar, tos que ocurren por la noche y pueden despertar al paciente del sueño, acompañado o no de sibilancias. Aparece 1 a 3 horas luego de haberse acostado. Puede confundirse con asma nocturna o bronquitis crónica. La sensibilidad y especificidad de la DPN son del 39% al 41% y del 80% al 84%, respectivamente (102). En nuestro trabajo NYHA Clase III fue capaz de predecir una baja contractilidad (bajo dp/dt) (90).

Bendopnea

La presencia de Bendopnea es capaz de predecir PLLVI medida con el cociente E/e' de acuerdo a nuestro estudio (90).

La bendopnea (Figura 11) se refiere a la aparición de disnea en menos de 30 segundos tras la flexión anterior del tronco, asociado comúnmente a la atadura de los cordones de los zapatos (136). Fisiopatológicamente consiste en el aumento de las presiones de llenado auricular en pacientes que presentan de base presiones de llenado elevadas. Factores que se han asociado a bendopnea: clase funcional avanzada (NYHA III-IV), dilatación biauricular, aumento de presión sistólica de la arteria pulmonar y los clásicos síntomas congestivos de IC. Independiente de la FEVI. La bendopnea es un

síntoma novedoso que indica sobrecarga volumen y que condiciona la calidad de vida de los pacientes con IC. Este síntoma debe alertar de una situación más avanzada de IC (137). Cuarenta y uno por ciento de nuestros pacientes presentan bendopnea, de modo que no es una presentación infrecuente.

La bendopnea es uno de los síntomas que mejor predice una E/e' anormal (0.59).

FIGURA 11. Bendopnea**.** Paciente sentado en una silla en posición de flexión anterior del tronco tocando su pie relacionado con disnea, se considera bendopnea. Obtenido de: departamento de Investigación de HospiCor.

Fatigabilidad

La fatigabilidad es una expresión clínica de bajo gasto cardiaco, pero es un síntoma muy común e inespecífico y puede ser una manifestación de casi cualquier enfermedad (138). Existen muchos pacientes que presentan fatigabilidad post COVID-19 que estudiaremos en nuestro siguiente tomo.

Puede presentarse insuficiencia cardíaca avanzada o en etapa terminal con un patrón anormal de respiración caracterizada por un aumento de la frecuencia respiratoria durante un período breve [hiperpnea], seguido por un lapso corto de ausencia de respiración [apnea], tanto durante el día como durante la noche; la fase hiperpneica súbita puede despertar al paciente.

La respiración de Cheyne-Stokes difiere de la DPN en que la fase hiperpneica es corta (dura solo 10 a 15 s) pero el ciclo se repite regularmente y dura de 30 s a 2 min. La DPN se asocia con congestión pulmonar, mientras que la respiración de Cheyne-Stokes se asocia con una disminución del gasto cardíaco. De hecho, se encuentra presente (con índices de apnea-hipopnea superiores a 20) en el 45%-75% de las insuficiencias cardiacas (139).

Caquexia

La caquexia es un signo de muy mal pronóstico. Aunque no se conoce con certeza cómo un paciente con IC desarrolla CQ, sí se sabe los mecanismos por los que estos pacientes pueden presentar malnutrición. Entre otros pueden estar involucrados una ingesta deficiente, malabsorción intestinal, alteraciones metabólicas, pérdida de nutrientes por vía digestiva o renal y desajuste en el balance energético de las entradas respecto del gasto. De todos ellos es la presencia de un balance energético y nitrogenado negativo, mantenido en el tiempo, la principal causa de CQ. La anorexia también puede ser un efecto secundario de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, como la digital (140).

Cuatro signos son los que comúnmente se utilizan para predecir presiones de llenado elevadas: distensión venosa yugular, reflujo hepato-yugular, presencia de S_3 y/o $S_{4,}$ estertores y edema pedal.

Ingurgitación yugular, galope de S3, estertores pulmonares, reflujo hepatoyugular, ascitis y edema se relacionan con sobrecarga de volumen y presiones elevadas de llenado. Baja fracción de eyección se correlaciona con desplazamiento lateral del ápex, incremento en la presión de pulso, extremidades frías y taquicardia con pulso alternante (141).

Presión Venosa Yugular (PVY)

La presencia de la ingurgitación yugular precede el inicio de los síntomas en la insuficiencia cardiaca. El hallazgo de ingurgitación yugular (IY) ha sido considerado por los clínicos el signo más fiable de sobre carga de volumen, con notable mejoría su especificidad cuando coexiste con edema de miembros inferiores. El aumento de la PVY, expresada clínicamente con distensión venosa del cuello o IY ya sea en reposo o inducida, tiene la mejor combinación de sensibilidad (81%), especificidad (80%) y precisión predictiva (81%) por la elevación de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar (142).

La presión elevada de las venas yugulares refleja el incremento en la presión de la aurícula derecha, la cual se correlaciona con elevada presión de llenado en el lado izquierdo del corazón y efectos adversos en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Es una manifestación de la dinámica anormal del corazón derecho, que generalmente refleja una presión de enclavamiento

capilar pulmonar elevada por insuficiencia cardíaca izquierda (143). En nuestro estudio una IY > 8 cm estuvo asociada a la PLLVI calculada mediante el cociente E/e' obtenida por Eco/Doppler y también con una caída de FEVI (90).

La exploración física del paciente para determinar la IY debe realizarse en posición supino recostado, el ángulo correcto es el que lleva el menisco venoso a la ventana de visibilidad del cuello entre la clavícula y la mandíbula, aproximadamente 45°, girando la cabeza y elevando la mandíbula, ambos levemente; a menudo, esto se logra mejor presionando suavemente la palma de la mano del observador sobre la frente del paciente (144).

El SOLVD (Study of Left Ventricular Dysfunction) probó que los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomáticos cuando se acompañaban de DVY, de galope ventricular, o de ambos presentaron un significativo incremento en el riesgo de hospitalización por IC, muerte por IC, o muerte por fallo de bomba (145).

Setenta y un de nuestros pacientes presentan una distención yugular anormal. Una presión yugular >8 mmHg se asoció a una E/e' anormal, a una FE reducida y una contractilidad anormal (dp/dt <1200 mmHg/s).

Reflujo Hepato-Yugular (RHY)

La presión firme y constante sobre el abdomen a nivel de hipocondrio derecho a menudo dará como resultado un pequeño aumento de la presión venosa yugular. En personas sanas, la presión venosa permanece sin cambios o puede elevarse durante uno o dos latidos cardiacos. Es positivo cuando hay persistencia de la elevación de la presión venosa yugular derecha más allá de 3 cm por un tiempo mayor de 10 segundos luego de ser liberada la presión. Es un signo que refleja la presión atrial izquierda elevada y sobrecarga de volumen (146).

Solo 33% de nuestros pacientes presentaron RHY.

Presión arterial en Fase de Esfuerzo de Valsalva (PA VALSALVA)

Normalmente durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva, disminuye el retorno venoso y consecuentemente la PA disminuye.

En presencia de una PLLVI anormalmente elevada, la disminución del retorno venoso que ocurre durante la fase de esfuerzo de Valsalva no afecta la elevada PLLVI y por lo tanto la PA no disminuye mientras dure la fase de esfuerzo.

Este es un signo que revela Insuficiencia Ventricular Izquierda (147) (148), sobre todo una E/e' anormal y al igual que la bendopnea puede predecir un dp/dt anormal y usualmente se asocia con la distención venosa yugular como ocurrió en 55 de nuestros 77 pacientes (71%).

Tercer y cuarto ruido cardiaco

Los pacientes con insuficiencia cardíaca pueden tener un tercer ruido cardíaco como resultado de una distensibilidad ventricular baja, un aumento de las presiones de llenado o un aumento de las tasas de llenado diastólico temprano.

La presencia de un tercer ruido cardíaco es un hallazgo de importancia crucial y sugiere un aumento del volumen de llenado ventricular, es muy específico de la IC.

Alternativamente, la falta de un S3 no puede excluir un diagnóstico de IC, pero si está presente seguramente indica disfunción ventricular. El valor pronóstico de ruido de galope en IC fue establecido en el estudio de tratamiento y prevención SOLVD, los investigadores demostraron que la presencia de S3 predice morbilidad y mortalidad cardiovascular (149).

El S3 en pacientes menores de 40 años no se asocia a procesos patológicos. En pacientes mayores de 40 años indica una disfunción sistólica severa y está relacionado con sobrecarga de volumen (150).

La derivación de S4 puede ser el resultado de una contracción enérgica de la aurícula izquierda en un ventrículo izquierdo (VI) no compatible (151). Generalmente el S4 indica rigidez ventricular.

Estertores

La presión de llenado del lado izquierdo se evalúa por auscultación de tórax, y la presencia de estertores húmedos en los campos pulmonares suele ser indicativa de aumento de presión. La confirmación, la clasificación de la gravedad y el seguimiento clínico de la congestión pulmonar y de los derrames pleurales deben realizarse utilizando radiografía de tórax (152).

Durante la IC existe un incremento brusco en la presión hidrostática de los capilares del sistema circulatorio en relación a la presión oncótica, lo que resulta en un aumento de líquido en el tejido intersticial (conectivo), por encima de 22 mmHg se considera edema intersticial (IC se ve gracias a las líneas B de Kerley, pero no se oye, excepto que haya bronconstricción y produzca Asma Cardiaca), este líquido fluye hacia el sistema linfático que lo dirige hacia la vascularización sistémica.

Si se sobrepasa la capacidad de presión 28 mmHg, la presión hidrostática del intersticio aumenta, aparece trasudado alveolar.

El edema cardiaco se oye desde la mitad hasta el final de la inspiración. El edema pulmonar se oye mucho más en la mitad y desaparece o disminuye hacia el final de la inspiración.

Edema

Resultado del aumento de la PLLVI que produce regurgitación tricúspidea, aumenta la dimensión de la vena cava inferior que causa un retorno venoso disminuido.

El edema normalmente es de predominio vespertino y tiende a disminuir o desaparecer durante la noche. Se ubica en las zonas de decúbito: región pretibial en sujetos ambulatorios o región sacra en pacientes en cama. Su origen es multifactorial, siendo los más importantes los aumentos de la presión venosa, del sodio total y de la volemia. No es sensible ni específico para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca y tiene un valor predictivo bajo como variable aislada.

Score

La aplicación de una evaluación clínica simple puede ayudar a definir los perfiles hemodinámicos en pacientes con IC. La realización de un examen físico riguroso podría diagnosticar las primeras etapas de la IC y, por lo tanto, ofrecer una oportunidad para mejorar nuestra comprensión global de la epidemiología de esta patología facilitando el manejo más oportuno de la enfermedad (90).

El uso limitado de estrategias no invasivas para evaluar la presencia de IC ha prevenido su prevalencia real, por lo que el uso de un score tiene mejores resultados que el análisis individual de cada uno de los signos o síntomas, la hemodinamia correlaciona mejor con un score alto.

Los estudios realizados por Palacio et al, sugieren que una historia clínica y un examen físico estandarizados pueden identificar con precisión una gran proporción de pacientes con disfunción diastólica y sistólica incluso en ausencia de un ecocardiograma (90).

La forma más sencilla de aplicar el score es asignar el valor de 1 a cada uno de los seis signos, y el score resulta de la suma de ellos, el cual demostró una correlación superior a cada uno de los signos individuales cuando se compararon con el gold estándar ecocardiográfico.

La correlación del score con el cociente E/e' fue igualmente preciso en

los pacientes con NYHA I, II, III. En cambio, la correlación del score con la medición del dp/dt fue mucho más fuerte en aquellos pacientes con NYHA clase III que en I y II.

En nuestro estudio mencionado utilizamos la técnica de la distención de vena yugular que había sido reportado con una buena sensibilidad en pacientes isquémicos agudos y crónicos (153) (154).

Nosotros añadimos seis signos, bendopnea, ortopnea, presión arterial en maniobra de Valsalva, reflujo hepatoyugular, edema de extremidades inferiores.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO

Es necesario reconocer los dos fenotipos fundamentales que usualmente se reparten por igual (155) aunque en nuestro caso los números fueron diferentes (90) (ver clasificación fisiopatológica, pág. 50).

Una de las razones por las cuales no tenemos una epidemiología real de la IC es el subdiagnóstico ocasionado fundamentalmente por la insuficiente habilidad para reconocer los signos de la IC en sus fases iniciales (A, B, y aun C).

Como el lector ha podido constatar hasta ahora nuestro trabajo ha consistido en darle comprobación hemodinámica a cada uno de los signos clínicos estudiados en pacientes admitidos al hospital o atendidos en consulta externa con diagnóstico de IC (90).

En nuestra hoja de ruta se haya el siguiente estudio prospectivo en una población determinada en la provincia de Manabí donde empezaremos analizando factores de riesgo y signos clínicos tempranos y determinar en el seguimiento de cada uno de los pacientes el desarrollo de IC.

Tanto para el diagnóstico en el hospital y el establecimiento epidemiológico en la población seguiremos protocolos similares que consistirán básicamente en estos cuatro puntos:

1. Historia clínica y cuestionarios válidos y comprobables que nos permitan encuestas confiables, controladas y aleatorias.
2. Examen físico: síntomas y signos de hipoperfusión, congestión y de la respuesta neurohormonal.
3. Datos objetivos de imágenes no invasivas (Rx, eco/Doppler y cardioresonancia). Las imágenes deben ser mensurables, reproducibles y correspondientes a signos clínicos, hemodinámicos y angiográficos.
4. 4. Biomarcadores: enzima convertidora de la angiotensina, péptido natriurético, neprilisyn y otros. (ver nuestra sección de Dosaje neurohormonal, pág. 75).

Criterios de Framingham

Mayores

- Disnea paroxística nocturna
- Ortopnea
- Elevación de la presión yugular
- Estertores
- R3

- Cardiomegalia
- Edema pulmonar en Rx de Tórax
- Perdida de 4.5 kg de peso con el tratamiento para IC

Menores

- Edema bilateral
- Tos nocturna
- Disnea con mínimo esfuerzo
- Hepatomegalia
- Derrame pleural
- Taquicardia (>120 lpm)

Diagnostico

Dos criterios mayores o uno mayor y dos menores
100% sensibilidad
78% especificidad

Modelo de Seattle

Investigadores de diversas prestigiosas Universidades desarrollaron un modelo considerando algunas variables cada una de las cuales fue multiplicada por su coeficiente beta y los productos fueron sumados. Variables utilizadas (156):

Demographics
No.
Age, y
Percent male
Diabetes mellitus, %*
Heart failure characteristics
NYHA class II, %
NYHA class III, %
NYHA class IV, %
Ejection fraction, %
Ischemic, %
SBP (mm Hg)
Medications
ACE inhibitor, %
Angiotensin receptor blocker, %
β Blocker, %
K-Sparing diuretic, %*
Allopurinol, %†
Statin, %

Laboratory
Sodium, mEq/L
Creatinine, mg/dL
Cholesterol, mg/dL
Uric acid, g/dL
Hemoglobin, g/dL
Percent lymphoctyes

El coeficiente esta ingresado en la siguiente plataforma digital: https://qxmd.com/calculate/calculator_203/seattle-heart-failure-model que calcula el score final.

Radiografía de tórax

A pesar de los avances tecnológicos en el área de imagen, la radiografía simple de tórax resulta un componente muy útil para la evaluación del paciente, especialmente cuando la presentación clínica es ambigua.

El hallazgo de cardiomegalia con un índice cardiotorácico mayor a 0.50, signos de congestión venocapilar, como redistribución del flujo vascular pulmonar hacia los vértices y/o edema intersticial pulmonar, la aparición de las líneas B de Kerley (delgadas opacidades lineales horizontales que se extienden a la superficie pleural causada por la acumulación de fluido en el espacio intersticial), son signos de IC (157). El valor predictivo negativo es demasiado bajo para excluir definitivamente la IC. (Figura 12) (158).

FIGURA 12. Radiografía de Tórax, paciente con IC**.** Paciente con IC severa con ingurgitación venosa, aumento del diámetro cardiaco, edema alveolar y edema intersticial. Paciente de nuestro servicio que se presentó con IC severa. Obtenido de: departamento de Investigación HospiCor.

Electrocardiograma

El ECG es una parte estándar en la evaluación inicial de los pacientes con sospecha de IC.

Los pacientes portadores de una miocardiopatía dilatada, usualmente, presentan algún grado de bloqueo aurículo-ventricular (AV), bloqueo de rama izquierda, hemibloqueo anterior izquierdo o alteraciones inespecíficas de la conducción intraventricular. El diagnóstico etiológico de una miocardiopatía podrá sospecharse ante la presencia en el ECG de evidencias de isquemia miocárdica, hipertrófica ventricular izquierda o patrones de pseudo infarto con pérdida de onda R de V1 a V6 (amiloidosis). La presencia de una taquicardia persistente con un ritmo de FA puede justificar el diagnóstico de taquimiocardiopatía. La mayoría de los pacientes portadores de una disfunción ventricular sistólica presentan alteraciones en el ECG. Su valor predictivo negativo es del 98% (159).

Los intervalos del ECG pueden proporcionar información importante sobre las causas de la IC, así como información sobre la estrategia de tratamiento. La prolongación del intervalo PR es común en los pacientes de este entorno y puede ser debido a una enfermedad de conducción intrínseca, pero también se puede ver en pacientes con miocardiopatía infiltrativa. La evaluación del complejo QRS es una parte crítica sobre la evaluación clínica ya que provee información importante acerca de IC. El intervalo QT a menudo se encuentra prolongado en pacientes con IC. Un intervalo QT prolongado puede ser identificado en pacientes con riesgo de Torsade de pointes (160).

Ecocardiografía

El ecocardiograma Doppler es, sin duda, la prueba diagnóstica de mayor valor aislado en pacientes con IC y su utilización deber ser de rutina en la evaluación inicial y en el seguimiento. Permite la identificación de trastornos estructurales miocárdicos, valvulares y/o pericárdicos y define la presencia de disfunción sistólica y/o diastólica. La medición de la fracción de eyección (FE) y de los volúmenes ventriculares, preferentemente obtenida mediante cálculos biplanares, es un parámetro confiable en la evaluación de la función ventricular.

Disfunción Sistólica

Una FE < 45% define la disfunción sistólica (161) de acuerdo al consenso de la Sociedad Americana de ecocardiografía y la Sociedad Europea de ecocardiografía sin embargo se ha generalizado el uso del ACC/AHA mencionado en capítulos anteriores: ICrEF < 40%, ICmrEF entre 41-49%, ICpEF > 50% (162) aunque los números en nuestros estudios resultaron

diferentes como puede verse en el capítulo de Clasificación Fisiopatológica. Principales parámetros utilizados:

Fracción de Eyección

Volumen Diastólico (VD) – Volumen Sistólico (VS) / Volumen Diastólico (VD).

Disfunción diastólica: E/a >1

Se basa en la medición de la velocidad del llenado rápido diastólico (punto E) sobre el llenado presistólico por contracción de la aurícula izquierda (punto a). El esquema gradual fue leve o grado I (patente de relajación anormal), moderada o grado II (llenado pseudonormalizado) y severa (patente restrictivo) o grado III.(163)

PLLVI, PCCP: E/e'

Onda E del doppler del flujo transmitral sobre la onda e' del doppler tisular anillo mitral. El valor a partir del cual diagnosticamos congestión en nuestros pacientes fue >14mmHg, el valor normal de la PLLVI es hasta 12 mmHg. Consecuentemente consideramos una congestión insipiente un valor >14 mmhg diferente al nivel de 22mmHg de los trabajos anteriores porque intentamos reconocer pacientes estadios A y B de la clasificación ACC/AHA, en nuestro estudio 17 pacientes presentaron E/e'>14mmHg (132)

Indice Cardiaco

Indice cardiaco: Volumen Diastólico – Volumen Sistólico * (frecuencia cardiaca / superficie corporal)

Contractilidad dp/dt

Doppler de flujo de regurgitación mitral: dp= velocidad de 1 m/s (p1= 4mmHg) a 3 m/s (p2= 36mmHg) = 32 mmHg; dt= tiempo que toma en desarrollar los 32mmHg.

Medición Auricular

En el estudio PARAGON-HF (164) que enroló 4822 pacientes de 72 sitios en 43 países uno de los criterios de inclusión fue el crecimiento de la aurícula izquierda si existía uno de los cinco criterios que siguen

1. Diámetro de la AI >3.8cm
2. Longitud de la AI >5cm

3. Área de la AI >20cm^2
4. Volumen de AI >55ml o Índice del volumen de la AI >29ml/m^2
5. Espesor septal o de la pared posterior >1.1cm

En relación a la FE y en base a nuestras observaciones recientes (90) nos proponemos a cambiar a ICpFE >55% en hombres y 60% en mujeres; ICrFE <40%; la FE entre ambos valores la llamaremos FE medianamente reducida (ICmrFE) por razones que ya explicamos en clasificación fisiopatológica. La medición de la FEVI fue realizada utilizando el método biplanal modificado de Simpson usando el promedio obtenido de 3 latidos cardiacos (26).

La FE es el parámetro más aceptado para clasificar a los pacientes con ICrFE, ICpFE (26). Sin embargo, la FE por ecocardiografía solo es moderablemente reproducible con una variación interobservador de 21%, e intraobservador de 13% (165). Adicionalmente la ICFE cambia con cierta frecuencia en el mismo paciente con ICrFE y con ICpFE (166)

Un avance importante para mejorar la sensibilidad de la FE será el acortamiento longitudinal (strain).

La nueva técnica denominada STRAIN mide el grado de deformación de un segmento de la pared miocárdica en varias dimensiones, la imagen de strain promete apreciar y caracterizar la función diastólica con mayor exactitud.

En pacientes con enfermedad de arterias coronarias la determinación del strain puede identificar una estenosis coronaria severa con alta sensibilidad 95% y una regular especificidad 71.4% aun en ausencia de un anormal movimiento de la pared (167). A partir de esta observación strain promete ser de gran valor en pacientes con dolor al pecho y sin cambios electrocardiográficos ni enzimáticos (168) y puede ser muy útil en identificar el riesgo de los pacientes post intervención.

Sistemas modernos ahora nos revelan una imagen de strain que permite visualizar fundamentalmente la deformación longitudinal que identifica ciertos tipos de cardiomiopatías por procesos infiltrativos o inducidos por estrés como Takotsubo, aunque los cambios iniciales pueden ser muy sutiles (169) (170).

Probablemente la aplicación que ha generado mayor entusiasmo ha sido la predicción de disfunción subclínica en pacientes que van a recibir terapia anticancerosa cardiotóxica sobre todo después que quedó probado la baja sensibilidad de la FE frente a la biopsia endomiocardica para proteger a los pacientes recibiendo adriamicina (171) (172). Recientemente nosotros hemos empezado a estudiar esta técnica.

Aunque los pacientes con ICrFE y ICpFE presentan signos y síntomas clínicos similares ya existe un debate que no ha concluido si ambos presentan una entidad fisiopatológica diferente, sin embargo, nosotros estamos empeñados en tener una mayor información sobre la historia natural, la progresión y la respuesta terapéutica sobre todo de la ICpFE que parece tener varios subtipos (173) (107) (174) (175).

Biomarcadores

Dosajes Neurohumorales

La determinación de los péptidos natriuréticos es de mayor utilidad en el diagnóstico y el seguimiento de pacientes con IC crónica. El péptido natriurético cerebral (BNP) o el pro-BNP terminal son los más utilizados y estudiados. Valores normales o bajos en pacientes no tratados tienen un valor predictivo negativo alto y hacen muy poco probable que los síntomas puedan atribuirse a IC. Existen evidencias para utilizarlos en la identificación de pacientes con mayor afectación o riesgo; no existen evidencias que avalen su uso como marcador de respuesta al tratamiento (176). Los valores de los péptidos natriuréticos asociados a IC son, BNP mayor igual 100 pg/ml y NT-proBNP mayor igual 900 pg/ml. Investigadores del Estudio Internacional Colaborativos de NT-proBNP demostraron que la estratificación por edad mejoró el valor predictivo positivo del NT-proBNP en pacientes disneicos agudos, así que una concentración de NT-proBNP por debajo de 300 fue útil para excluir la IC agudamente descompensada (177).

BNP o NTproBNP tiene una Clasificación de Recomendación (CdR) IIa para prevención en pacientes con Factores de Riesgo, pero la CdR es Clase I en Diagnóstico y Pronóstico.

El dosaje de troponina I o T está justificado cuando existe sospecha de componente isquémico agudo en el marco de descompensación por IC (178).

Función renal

El Dr. Eugene Braunwald recoge varios trabajos que prueban que la disfunción renal es un predictor de riesgo cardiovascular, sobre todo las mediciones de urea, creatinina y Cistatina C

Acido úrico

En un trabajo del 2011 Leonardo Tamariz, Arash Harzand, Ana Palacio, et al, de la Universidad de Miami realizan un meta-análisis demostrando que un nivel sérico de ácido úrico > 7 mg/dl es un importante marcador pronóstico de mortalidad en IC. Pacientes con IC tiene un riesgo de muerte mayor si

presentan hiperuricemia comparado con los que no lo tienen (179). El ácido úrico sérico es un bioproducto del catabolismo de las purinas que debe ser catalizado por la xantina oxido reductasa (XOR) el catabolismo de las purinas puede aumentar con la hipoxia celular, apoptosis o un incremento en la actividad XOR. El valor pronóstico de la hiperuricemia en la IC es potencialmente independiente a los otros procedimientos diagnósticos ya establecidos en la práctica clínica con la posibilidad de presentarse en las etapas tempranas de la IC. Si embargo, debe señalarse que el ácido úrico como biomarcador del estrés oxidativo merece una mayor investigación en el metabolismo de las xantinas (180).

TRATAMIENTO

TRATAMIENTO

Luego de la época de oro del digital/diurético surgió hace dos o tres décadas el uso de los vasodilatadores liderado por el Enalapril que es un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina -IECA- y también por los antagonistas de los receptores de la angiotensina -ARA- como el Valsartan, cuando el IECA presentaba efectos colaterales como tos. De acuerdo a las guías clínicas del ACC la indicación de la terapia IECA/ARA en la ICrFE (FE <40%) es mandatorio porque tiene un efecto favorable en la supervivencia y no debe retardarse, aunque es recomendable iniciar tratamiento con dosis bajas seguidas de incrementos graduales clínicamente controlados.

Ambos IECA y ARA están contraindicados si el paciente presenta efectos adversos severos como angioedema. **CdR: III**

Un importante meta-análisis publicado el 2008 reportó el riesgo de desarrollo de angioedema tomando ARA (2% a 17% con un promedio de 2.5%) en pacientes que previamente habían presentado angioedema tomando IECA (9.4%) (181).

Más tarde cuando los resultados del *Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease trial* fueron publicados (182) el meta-análisis previo fue actualizado (183) el riesgo de angioedema con ARA fue solamente del 2.5% (95% IC 0%-6.6%), sin que exista una diferencia significativa en los cocientes impares entre angioedema por ARA o por placebo (odds ratio 1.1; 95% IC 0.07-17) (181) (183). Persisten algunos riesgos de insuficiencia renal aguda como de shock cardiógeno, o complicaciones en el embarazo.

Tratamiento por estadio ACC/AHA (Guias Clinicas ACC)

La combinación de medicamentos y coordinación de acuerdo a la evolución de la IC crónica se diseña para alcanzar una GDMT, disminución de ingresos hospitalarios y bajar mortalidad

- Tratamiento en estadio A: paciente debe recibir tratamiento específico, aún en ausencia de daño miocárdico en las siguientes condiciones:
- Hipertensión arterial, ateroesclerosis, Lípidos **CdR: I NdE: A**; Diabetes mellitus, obesidad, síndrome metabólico, uso de cardiotóxicos, **NdE: C** e historia familiar de cardiomiopatía.
- Tratamiento en estadio B: aunque no presente signos o síntomas de IC el paciente debe recibir tratamiento si ha sufrido un IAM previo, si presenta remodelación miocárdica sobre todo si se acompaña de fracción de eyección disminuida, o sufre una valvulopatía asintomática: IECA/ARA, Estatinas, Antihipertensivos en Hipertensos **CdR: I**
  IAM o IM remoto con FE reducido: Beta-Bloqueantes: **CdR: I ; NdE B**

FE reducida sin IAM: Beta-Bloqueantes: **CdR: I ; NdE: C**

PREVENCIÓN DE MUERTE SÚBITA: Implantablable cardio-defibrilador (ICD) : **CdR: II a ; NdE: B**

- Tratamiento en estadio C: paciente con daño estructural con síntomas actuales o previos de IC.
- Tratamiento en estadio D: pacientes con síntomas marcados de IC al reposo o con hospitalizaciones recurrentes deben recibir tratamiento con los siguientes objetivos:
  1. Control de síntomas
  2. Mejorar calidad de vida
  3. Reducir las readmisiones
  4. Prolongar la vida de los pacientes

Las opciones del cardiólogo son:

1. Medidas terapéuticas avanzadas. (ver PARADIGM / PARAGON)
2. Trasplante cardiaco; **CdR: I ; NdE: C**
3. Inotrópicos crónicos: **CdR: I ; NdE: C**
4. Drogas o cirugía experimental
5. Implantación de dispositivos intracardiacos (184)
6. Restringir líquidos: **CdR: IIa ; NdE: C**
7. Trasplante Cardiaco: **CdR: I ; NdE: C**

En el 2014 se iniciaron los estudios PARADIGM. Neprilysin es una sustancia endógena que inhibe los beneficios vasodilatadores y natriuréticos de los péptidos natriuréticos. El uso de Sacubitril, inhibidor del neprilysin favorece la presencia y acción de los vasodilatadores. El estudio PARADIGM comparó el Sacubitril vs el Enalapril comprobando la extraordinaria ventaja del Sacubitril (entre estos) en pacientes con ICrFE (96).

Pocos años después el estudio PARAGON comprobó el beneficio de la combinación Sacubitril/Valsartan vs Valsartan por si solo con beneficio de la primera combinación en pacientes con ICpFE cuando la FE <57% y particularmente en mujeres (185).

Otros aspectos del tratamiento pueden encontrarse en la lista de los estudios (pág. 89).

Lo más reciente ha sido la adición de un cuarto pilar básico en el tratamiento de ICrFE con los inhibidores del receptor 2 de co-transportación Sodio-Glucosa (inhibidores SGLT2) con la Dapagliflozin (186) y Empagliflozin (187) que siendo drogas inicialmente utilizadas tan solo para el tratamiento de

los pacientes diabéticos ahora han pasado al armamentario anti-Insuficiencia Cardiaca junto con los Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, Beta bloqueantes y Antagonistas de los Receptores de Aldosterona, ARNI, constituyentes integrales en el tratamiento de los pacientes con ICrFE. La razón es que SGLT2 es el único antidiabético que no produce IC, todos lo ensayos experimentales y la evidencia clínica sugieren que la diabetes puede promover el desarrollo de IC por deprivación de los nutrientes intracelulares y autofagia como resultado del intercambio de sodio-hidrógeno en el corazón y riñones y por efectos del deposito de grasa epicardica que actuando individualmente o en asociación con otros factores de riesgo puede producir ICrFE e ICpFE (188).

Antagonismo de estos mecanismos se puede conseguir con la habilidad de los inhibidores del SGLT2 para reducir el riesgo serio de IC.

De acuerdo a la reciente actualización (feb 2021) del consenso de expertos del ACC del 2017 (189).

Esta misma actualización del consenso recomienda 16 puntos capaces de optimizar el tratamiento de la Insuficiencia Cardiaca

Consenso 2017 Actualización 2021

1. Pacientes recientemente diagnosticados con ICrFE estadio C del ACC/AHA pueden ser tratados:
   a. Un betabloqueante más IECA, b. IECA o ARA más Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor (ARNI), indiferente al orden que el médico elija, aunque iniciar el tratamiento con un betabloqueante es mejor en pacientes secos; en cambio iniciar el tratamiento IECA/ ARA/ARNI es preferible en los pacientes congestivos.

2. Betabloqueantes recomendados en pacientes con ICrFE: carvedilol, metoprolol, bisoprolol, cuando se prefiera la utilización de IECA, ARA y ARNI, la función renal y el potasio debe ser chequeado cada una o dos semanas.

3. Los diuréticos deben ser añadidos para iniciar la descongestión. Si la dosis de furosemida excede los 80 mg dos veces al día, se debe añadir un diferente diurético de ASA o una Tiazida.

4. Luego de haber iniciador el betabloqueante y el antagonista de la angiotensina, debe considerarse la adición del antagonista de la aldosterona con chequeo estricto de los electrolitos. El inhibidor del cotransportador Sodio-Glucosa 2 (SGLT-2) debe ser considerado en pacientes con ICrFE con NYHA clase II-IV.

5. Para pacientes de etnia negra con síntomas persistentes a pesar de la terapia descrita hasta ahora deben considerarse añadir la combinación de Hidralazina con Dinitrato de Isosorbide. Además, si la dosis máxima tolerada de betabloqueante no logra bajar la frecuencia cardiaca por debajo de 70 latidos por minuto con ritmo sinusal, debe considerarse Ivabradina.

6. El tiempo ideal para alcanzar la terapia óptima en un paciente con ICrFE es durante su hospitalización. En consulta externa los ajustes terapéuticos deben ser considerados cada 2 semanas para alcanzar los niveles de la guía dirigida de la medicoterapia (GDMT) durante los primeros 6 meses del diagnóstico original. Un ecocardiograma debe ser repetido 3 a 6 meses después de haber alcanzado la mejor dosis, antes de considerar la posibilidad de un cardiovertor/defibrilador implantable (CDI) o de aplicar terapia de resincronización cardiaca (TRC).

7. Tratamiento quirúrgico es recomendado para pacientes con regurgitación mitral primaria crónica. Para reparación percutánea transcateter es necesario seguir las guías de terapia médica (GTM)

8. Hipercalemia y/o insuficiencia renal son barreras comunes para alcanzar las dosis terapéuticas. Pacientes con hipercalemia deben ser educados para dietas baja en potasio. Drogas adherentes al potasio, como Kayaxsalate.

9. Barreras socioeconómicas resultan infranqueables para el uso del ARNI, el inhibidor del cotransportador de Sodio-Glucosa 2, Ivabradina en pacientes pobres. En estos casos opciones financieramente posibles deben ser consideradas como: el cuidado virtual, visita domiciliaria, como se realizó durante la pandemia por coronavirus 2019 (COVID 2019).

10. Para pacientes con FEVI recuperada (>40%) las GTM deben reasumirse.

11. La repetición del ecocardiograma debe ser considerado en el contexto de cambios de estadios clínicos. La medición del péptido natriurético tipo B (BNP) o Nt-pro BNP es útil para evaluar toma de decisiones especializadas como estudio de imágenes. Niveles de BNP pueden subir con el uso terapéutico de ARNI, pero los niveles de NT-pro BNP no se alteran.

12. Cateterización del Corazón derecho debe considerarse en aquellos pacientes con síntomas persistentes a pesar de la dosis adecuada de

diurético, empeoramiento de la función renal, rehospitalizaciones por descompensaciones. En pacientes muy seleccionados con congestión recurrente puede considerarse la implantación de un sensor del llenado ventricular como CardioMEMS en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardiaca.

13. Pacientes con IC deben ser referidos al especialista:
    a. Necesidad de inotrópicos
    b. Péptidos natriuréticos elevados persistentemente
    c. Disfunción multiórgano
    d. FEVI <35%
    e. CDI con choques frecuentes
    f. Hospitalizaciones recurrentes
    g. Congestión a pesar de terapia diurética escalonada
    h. Presión baja / frecuencia cardiaca alta
    i. Progresiva intolerancia a las GTM

14. El cuidado actual de la IC requiere el abordaje de un equipo entrenado con suficiente infraestructura como dispositivos de monitorización *smartphones o* Historia Clínica.

15. La adherencia médica debe ser evaluada regularmente: educación del paciente, manejo de la medicación, compromiso del farmacéutico, terapia cognitiva de personalidad, recordatorios de toma de medicamentos e incentivos para mejorar la adherencia

16. El objetivo del cuidado debe establecerse durante el curso de la enfermedad con IC y las expectativas deben ser calibradas para la toma periódica de decisiones. El cuidado vital (end-of-life) exigen un manejo meticuloso de la terapia de la IC y el cuidado paliativo de consulta usual es útil en otros síntomas no cardiacos como el dolor.

Las más nuevas terapias farmacológicas en el manejo de ICrFE son: Vericiguat que es un activador soluble de la ciclasa de guanilato, aprobado por la FDA en enero 2021 basado en los resultados del estudio Victoria en el que mostro una disminución en la combinación de hospitalización por IC aguda y mortalidad cardiovascular con una reducción del riesgo absoluto del 4% y relativo del 10% en un periodo de menos de 11 meses en el estudio. Todavía no está claro donde en el esquema encajara este medicamento, pero es interesante que los pacientes del estudio estaban un poco más enfermos que los estudiados en los previos estudios (190).

Y Omecamtiv Mecarbil que es un miotrópico oral que activa la interacción actina-miosina y se muestra promisorio, particularmente en pacientes con fracción de eyección muy baja (<22%) (191) y FDA le ha conferido una vía acelerada para aprobación en un futuro cercano

Existen 2 drogas más que deben de ser mencionadas en el contexto del armamentario que estará o ya es disponible para la terapia farmacológica de la IC y estos son: Mavacamten que es un novedoso inhibidor directo de la miosina que mostro en el estudio Explorer-HCM una mejoría en la capacidad de ejercicio, disminuyendo la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo y también mejora la clase funcional NYHA así como el estado de salud. Esta será la primera droga a ser aprobada para el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica obstructiva, en agenda por la FDA para enero 28 2022 (192).

Y por último Tafamidis para el tratamiento de la amiloidosis cardiaca por transtiretina (TTR) que en el estudio ATTR-ACT mostro una reducción en mortalidad general, hospitalizaciones de causas cardiovasculares y una disminución en el declinar de la capacidad funcional y la calidad de vida (193).

Tratamiento intervencionista

Revascularización coronaria vía puentes coronarios o intervención percutánea está indicada en ICrFE, ICpFE en pacientes con angor pectoris especialmente si hay una lesión de tronco o lesión equivalente
CdR I NdE C.

Revascularización coronaria vía puentes coronarios en pacientes con ICiFE y estenosis multivasos >70%
CdR IIa NdE B

Revascularización coronaria vía puentes coronarios o terapia médica es razonable en pacientes con ICrFE y enfermedad coronaria significativa
CdR IIa NdE B

Reemplazo valvular aórtico es razonable en estenosis aortica crítica y ICrFE con enfermedad de arterias coronarias significativa.
CdR IIa NdE B

TAVE reemplazo de válvula aortica transcateter es razonable en una estenosis aortica crítica con una mortalidad predecible no >10%
CdR IIa NdE B

Revascularización coronaria vía puentes coronarios mejora la sobrevida en pacientes con cardiopatía isquémica operable y una ICrFE con miocardio viable o no.
CdR IIb NdE B

Un paciente con insuficiencia mitral tiene un beneficio incierto con una reparación mitral transcateter o quirúrgica. La decisión debe tomarse de

acuerdo a las Guías Clínicas.

CdR IIb NdE B

La remodelación reversa quirúrgica o la aneurismectomia de VI puede considerarse en pacientes con ICrFE o arritmia ventricular intratables

CdR IIb NdE B

LISTA DE GRANDES ESTUDIOS

LISTA DE GRANDES ESTUDIOS

FRAMINGHAM

- The Epidemiology Of Heart Failure: The Framingham Study

Ho Kk, Pinsky Jl, Kannel Wb, Levy D. The Epidemiology Of Heart Failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A): 6A-13A

- The Natural History Of Congestive Heart Failure: The Framingham Study

McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1971, 285 1441'6

- Contribution Of The Framingham Study To Preventive Cardiology

Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 1990;15:206–11.

- The Framingham Heart Study And The Epidemiology Of Cardiovascular Disease: A Historical Perspective

Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan and Thomas J. Wang. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. REVIEW| VOLUME 383, ISSUE 9921, P999-1008, MARCH 15, 2014.

- Long-Term Trends In The Incidence Of And Survival With Heart Failure

Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397-1402

- Factores De Riesgo Cardiovascular. Perspectivas Derivadas Del Framingham Heart Study (Figura De Framingham)

O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):299-310

HEALTH ABC

- Epidemiology Of Incident Heart Failure In A Contemporary Elderly Cohort

Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med. 2009;169:708-715

- Systolic Blood Pressure And Incident Heart Failure In The Elderly. The Cardiovascular Health Study And The Health, Ageing And Body Composition Study

Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, Harris TB, Kritchevsky SB, Lloyd-Jones DM, Newman AB, Psaty BM. Systolic Blood Pressure and Incident Heart Failure in the Elderly. The Cardiovascular Health Study and The Health, Aging and Body Composition Study. 2011 Aug;97(16):1304-11.

ARIC

- Heart Failure Incidence And Survival (From The Atherosclerosis Risk In Communities Study)

Loehr LR, Rosamong WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence and survival (from the atherosclerosis risk in communities study). Am J Cardiol. 2008;101:1016-1022

INTERHEART

- Risk Factors For Myocardial Infarction In Women And Men: Insights From The Interheart Study

Anand SS, Islam S, Rosengren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH, Keltai M, Diaz R, Rangarajan S, Yusuf S. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART Study. European Heart Journal (2008) 29, 932–940

- Effect Of Potentially Modifiable Risk Factors Associated With Myocardial Infarction In 52 Countries (The Interheart Study): Case-Control Study

Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifi-able risk factors associated with myocardial infartion in 52 contries the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;362(9438):937-52.

MEDICARE

- Incidence And Prevalence Of Heart Failure In Elderly Persons, 1994-2003

Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly y persons 1994-2003. Arch Intern Med. 2008;168:418-424.

MONICA

- Contribution Of Trends In Survival And Coronar Y-Event Rates To Changes In Coronary Heart Disease Mortality: 10-Year Results From 37 Who Monica Project Populations

Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary heart disease mortality:10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353(9164);1547-57

- Who Monica Project: Geographic Variation In Mortality From Cardiovascular Diseases

Jaakko Tuomilehto. Kari Kuulasmaa & Jorma Torppa, MONICA Data Centre, National Public Health Institute, Department of Epidemiology, Helsinki, Finland

NHANES

- Heart Disease And Stroke Statistics—2013 Update A Report From The American Heart Association

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6-e245.

- Forecasting The Impact Of Heart Failure In The United States A Policy Statement From The American Heart Association

Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the Impact of Heart Failure in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6:606-619.

OLMSTED

- Trends In Heart Failure Incidence And Survival In A Community-Based Population

Veronique L, Roger, Md, Mph, Susan A. Weston, Ms; Margaret M. Redfield, Md; Et Al. Trends In Heart Failure Incidence And Survival In Community-Based Population. Jama. 2004;292(3):344-350

- Heart Failure With Preserved Left Ventricular Systolic Function Epidemiology, Clinical Characteristics, And Prognosis

Hogg K, Swedberg K, Mcmurray J. Heart Failure With Preserved Left Ventricular Systolic Function; Epidemiology, Clinical Characteristics, And Prognosis. J Am Coll Cardiol 2004;43 (3): 317-27

- Congestive Heart Failure In The Community: Trends In Incidence And Survival In A 10-Years Period.

Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, Et Al. Congestive Heart Failure In The Community: Trends In Incidence And Survival In A 10-Years Period. Arch Intern Med 1999;159(1):29-34

- Prevalence And Prognostic Significance Of Heart Failure Stages: Application Of The American College Of Cardiology/American Heart Association Heart Failure Staging Criteria In The Community

Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al: Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College

of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation 115:1563, 2007

REGISTRO EUROPEO

- Myocardial Infarction Redefined — A Consensus Document Of The Joint European Society Of Cardiology/American College Of Cardiology Committee For The Redefinition Of Myocardial Infarction

Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. J Am Coll Cardiol. 2000 Sep, 36 (3) 959–969

ROTTERDAM

- Quantifying The Heart Failure Epidemic: Prevalence, Incidence Rate, Lifetime Risk And Prognosis Of Heart Failure The Rotterdam Study

Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eut Heart J. 2004;25:1614-1619.

SEVEN COUNTRIES

- The Diet And 15-Year Death Rate In The Seven Countries Study

Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986;124(6):903-15.

- The Seven Countries Study

Katherine D Pett, MS, MEd, RDN, Walter C Willett, MD, DrPH, Erkki Vartiainen, MD PhD, David L Katz, MD MPH, The Seven Countries Study, European Heart Journal, Volume 38, Issue 42, 07 November 2017, Pages 3119–3121, https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx603

SOLVD

- Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure.

SOLVD Investigators, Yusuf S, Pitt B, Davis CE, Hood WB, Cohn JN. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. N Engl J Med. 1991 Aug 1;325(5):293-302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501. PMID: 2057034.

COPERNICUS

- Effects of Initiating Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure

Krum H, Roecker E, Mohacsi P, Rouleau J, Tendera M, Coats A, Katus H, Fowler M, Packer M. Effects of Initiating Carvedilol in Patients With Severe Chronic Heart Failure. JAMA, February 12, 2003- Vol 289, NO. 6.

CHAMP

- Medical Therapy for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. The CHAMP-HF Registry

Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI, Hill CL, McCague K, Mi X, Patterson JH, Spertus JA, Thomas L, Williams FB, Hernandez AF, Fonarow GC. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. J Am Coll Cardiol. 2018 Jul 24;72(4):351-366. doi: 10.1016/j.jacc.2018.04.070. PMID: 30025570.

CONSENSUS

- 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure

Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, Amin VJ, Bozkurt B, Butler J, Davis LL, Drazner MH, Kirkpatrick JN, Peterson PN, Reed BN, Roy CL, Storrow AB. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2019 Oct 15;74(15):1966-2011. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.001. Epub 2019 Sep 13. Erratum in: J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 7;75(1):132. PMID: 31526538.

PARADIGM-HF

- Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure

John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371:993-1004

- B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan

The PARADIGM-HF Trial

Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Desai AS, Rouleau JL, Zile MR, Swedberg K, Lefkowitz M, Shi V, McMurray JJV, Solomon SD. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 2019 Mar 26;73(11):1264-1272. doi: 10.1016/j.jacc.2019.01.018. Epub 2019 Mar 4. PMID: 30846338; PMCID: PMC7955687.

PARAGON-HF

- The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction

Edoardo Gronda, Emilio Vanoli, Massimo Iacoviello, The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction, European Heart Journal Supplements, Volume 22, Issue Supplement_L, November 2020, Pages L77–L81

- Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrE

Zile MR, O'Meara E, Claggett B, Prescott MF, Solomon SD, Swedberg K, Packer M, McMurray JJV, Shi V, Lefkowitz M, Rouleau J. Effects of Sacubitril/Valsartan on Biomarkers of Extracellular Matrix Regulation in Patients With HFrEF. J Am Coll Cardiol. 2019 Feb 26;73(7):795-806. doi: 10.1016/j.jacc.2018.11.042. PMID: 30784673.

- Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF

Vaduganathan M, Claggett BL, Desai AS, Anker SD, Perrone SV, Janssens S, Milicic D, Arango JL, Packer M, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV, Solomon SD. Prior Heart Failure Hospitalization, Clinical Outcomes, and Response to Sacubitril/Valsartan Compared With Valsartan in HFpEF. J Am Coll Cardiol. 2020 Jan 28;75(3):245-254. doi: 10.1016/j.jacc.2019.11.003. Epub 2019 Nov 11. PMID: 31726194; PMCID: PMC7983315

PARAMOUNT

- The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial

Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ; Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectioN fracTion (PARAMOUNT) Investigators.

The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2012 Oct 20;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6. Epub 2012 Aug 26. PMID: 22932717

VICTORIA

- Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction

Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222134.

ATTR-ACT

- Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study

Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, Judge DP, Merlini G, Gundapaneni B, Patterson TA, Riley S, Schwartz JH, Sultan MB, Witteles R. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. Eur J Heart Fail. 2021 Feb;23(2):277-285. doi: 10.1002/ejhf.2027. Epub 2020 Nov 12. PMID: 33070419; PMCID: PMC8048553.

EXPLORER-HCM

- Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32871100.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

PREAMBULO

1. Khatibzadeh S, Farzadfar F, Oliver J, Ezzati M, Moran A. Worldwide risk factors for heart failure: a systematic review and pooled analysis. Int J Cardiol. 2013 Sep 30;168(2):1186-94. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.11.065. Epub 2012 Nov 30. PMID: 23201083; PMCID: PMC3594565
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Erratum in: Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]. PMID: 23245604
3. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012 Dec 15;380(9859):2163-96. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61729-2. Erratum in: Lancet. 2013 Feb 23;381(9867):628. AlMazroa, Mohammad A [added]; Memish, Ziad A [added]. PMID: 23245607; PMCID: PMC6350784
4. Felker GM, Mann DL. Global Burden of Heart Failure in the Developing World. In Heart Failure E-Book: a companion to Braunwald's heart disease. Pag 410-762
5. Bocchi EA. Heart Failure in South America. Curr Cardiol Rev. 2013;9:147-156

TEXTO

1. Silverman ME, Hollman A. Discovery of the sinus node by Keith and Flack: on the centennial of their 1907 publication. Heart. 2007;93(10):1184-1187. doi:10.1136/hrt.2006.105049.
2. Cavero I, Guillon JM, Holzgrefe HH. Reminiscing about Jan Evangelista Purkinje: a pioneer of modern experimental physiology. Adv Physiol Educ. 2017 Dec 1;41(4):528-538. doi: 10.1152/advan.00068.2017. PMID: 29066603.
3. Barold SS. Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago. Card Electrophysiol Rev. 2003 Jan;7(1):99-104. doi: 10.1023/a:1023667812925. PMID: 12766530.

4. Alfredo de Micheli Serra y Gustavo Pastelín Hernández. Breve historia de la digital y los digitálicos. Homenaje a la memoria del ilustre maestro y académico Dr. Rafael Méndez Martínez, pionero de los estudios farmacológicos sobre la digital y los glucósidos digitálicos Gac Med Mex. 2015;151:660-5. doi: https://www.anmm.org.mx/GMM/2015/n5/GMM_151_2015_5_660-665.pdf

5. Chalphin, BS, Alexander V.; Yeo, MD, Charles J.; Cowan, MD, Scott W.; and Milan, MD, Stacey, "Robert Edward Gross (1905-1988): ligation of a patent ductus arteriosus and the birth of a specialty." (2014). Department of Surgery, Gibbon Society Historical Profiles. Paper 25. Doi: http://jdc.jefferson.edu/gibbonsocietyprofiles/25

6. Hill JD. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. Ann Thorac Surg. 1982 Sep;34(3):337-41. doi: 10.1016/s0003-4975(10)62507-6. PMID: 7052001

7. Journal Article. “C. Walton Lillehei, the “Father of Open Heart Surgery”. Circulation. 1999;100:1364–1365. Doi: https://doi.org/10.1161/01.CIR.100.13.1364.

8. Brink JG, Hassoulas J. The first human heart transplant and further advances in cardiac transplantation at Groote Schuur Hospital and the University of Cape Town - with reference to: the operation. A human cardiac transplant: an interim report of a successful operation performed at Groote Schuur Hospital, Cape Town. Cardiovasc J Afr. 2009;20(1):31-35

9. Takatani, S., Shiono, M., Sasaki, T., Glueck, J., Noon, G.P., Nosé, Y. and DeBakey, M.E. Development of a Totally Implantable Electromechanical Total Artificial Heart: Baylor TAH. Artificial Organs, 1992;16: 398-406. https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.1992.tb00539.x

10. Chatterjee, Kanu. "The Swan-Ganz catheters: past, present, and future: a viewpoint." Circulation 119.1 (2009): 147-152.

11. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifi-able risk factors associated with myocardial infartion in 52 contries the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;362(9438):937-52.

12. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary heart disease mortality:10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet 1999;353(9164);1547-57
13. Keys A, Menotti A, Karvonen MJ et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. Am J Epidemiol 1986;124(6):903-15.
14. Kannel WB. Contribution of the Framingham Study to preventive cardiology. Journal of the American College of Cardiology. 1990;15:206–11.
15. Syed S. Mahmood, Daniel Levy, Ramachandran S. Vasan and Thomas J. Wang. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. REVIEW| VOLUME 383, ISSUE 9921, P999-1008, MARCH 15, 2014.
16. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008;61(3):299-310.
17. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined — A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J. 2000;21:1502–13
18. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction: The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. J Am Coll Cardiol. 2000 Sep, 36 (3) 959–969
19. Cohn, J. N., Archibald, D. G., Ziesche, S., Franciosa, J. A., Harston, W. E., Tristani, F. E., Dunkman, W. B., Jacobs, W., Francis, G. S., Flohr, K. H., Goldman, S., Cobb, F. R., Shah, P. M., Saunders, R., Fletcher, R. D., Loeb, H. S., Hughes, V. C., & Baker, B. (1986). Effect of Vasodilator Therapy on Mortality in Chronic Congestive Heart Failure. New England Journal of Medicine, 314(24), 1547-1552.

20. Evans RG, Barber ML, Marmor TR. Why are Some People Healthy and Others Not? The Determinants of Health of Populations. New York: A de Gruyter, 1994.

21. Marmot MG, Adelstein AM, Robinson N, Rose GA. Changing social-class distribution of heart disease. BMJ 1978;2(6145):1109-12.

22. Javier A. Balda-Canizares, Leonardo Tamariz, Daniel Moreno-Zambrano, Denisse Pareja, Esteban Ortiz-Prado, Alfredo Palacio, Ana Palacio. Increasing myocardial infarction mortality trends in a middle-income country. Cardiovascular Diagnosis and Therapy. Vol 8, No 4 (August 2018)

23. Chou TC. When is the vectorcardiogram superior to the scalar electrocardiogram? J Am Coll Cardiol. 1986 Oct;8(4):791-9. doi: 10.1016/s0735-1097(86)80419-3. PMID: 2944936.

24. Roberts R, Ambos H.D, Sobel B. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. International Journal of Cardiology 1983;2(5–6):479-489. Doi: https://doi.org/10.1016/0167-5273(83)90149-3.)

25. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, et al. Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. N Engl J Med. 2002;347:1397-1402.

26. Universal Definition and Classification of Heart Failure A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure CONSENSUS STAMENT, Journal of Cardiac Failure Vol 27,4,387-413. April 01 2021.

27. Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. Eur Heart J. 2012;33(14):1734-1741.

28. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST- Elevation Myocardial Infartion: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011;123(18): e426-e579.

29. Javier Segovia Cubero, Luis Alonso-Pulpón Rivera, Roberto Peraira Moral y Lorenzo Silva Melchor. Etiología y evaluación diagnóstica en la insuficiencia cardíaca. Rev Esp Cardiol 2004;57(3):250-9
30. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure. The Framingham Study. N Engl J Med 1971, 285 1441'6
31. Mihai Gheorghiade and Robert O. Bonow. Chronic Heart Failure in the United States A Manifestation of Coronary Artery Disease. Volume 97, Issue 3, 27 January 1998, Pages 282-289
32. Enrique Galve Basilio, Fernando Alfonso Manterola, Manuel Ballester Rodés, Alfonso Castro Beiras, Rafael Fernández de Soria Pantoja, Manuel Penas Lado, José Sánchez Domínguez. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology on Cardiomyopathy and Myocarditis. Vol. 53. Núm. 3. Páginas 360-393 (Marzo 2000)
33. Dr. F. Javier Martín-Sánchez. La insuficiencia cardíaca aguda. Causas y consecuencias. Libro de la salud cardiovascular. Capítulo 39. Páginas 351-358.
34. Dr. Pedro Becker R. Tratamiento quirúrgico del Ductus Arterioso Persistente. Revista chilena de cardiología. Rev Chil Cardiol v.28 n.4 Santiago dic. 2009.
35. Jerson Quitian Moreno, Carlos Alberto Luengas Luengas, María Juliana Rodríguez González, Robinson Sánchez García, Laura Milena Bermúdez López. Large intra-cardiac mass as a cause of dyspnoea and palpitations in a young woman seen in an emergency department. Revista colombiana de cardiologia. Vol. 27. Núm. 1. Páginas 41-43 (Enero - Febrero 2020)
36. A. Alcántara-Montero, C.-I. Sánchez-Carnerero. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure: new contributions. Revista de la Sociedad Española del dolor. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.25 no.5 Madrid sep./oct. 2018
37. Boyd B, Solh T. Takotsubo cardiomyopathy: Review of broken heart syndrome. JAAPA. 2020 Mar;33(3):24-29. doi: 10.1097/01.JAA.0000654368.35241.fc. PMID: 32039951.

38. Ruberg F, MD, Grogan M, MD, Hanna M, MD, Kelly J, PHD, Maurer M, MD. Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review J Am Coll Cardiol. 2019 Jun, 73 (22) 2872–2891

39. Davis M, MD, Arany Z, MD, PHD, McNamara D, MD, MS, Goland S, MD, Elkayam U, MD. Peripartum Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review J Am Coll Cardiol. 2020 Jan, 75 (2) 207–221

40. Havranek EP, Mujahid MS, Barr DA, Blair IV, Cohen MS, Cruz-Flores S, Davey-Smith G, Dennison-Himmelfarb CR, Lauer MS, Lockwood DW, Rosal M, Yancy CW; American Heart Association Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, and Stroke Council. Social Determinants of Risk and Outcomes for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2015 Sep 1;132(9):873-98. doi: 10.1161/CIR.0000000000000228. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26240271

41. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Blaha MJ, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Judd SE, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Mackey RH, Magid DJ, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER 3rd, Moy CS, Mussolino ME, Neumar RW, Nichol G, Pandey DK, Paynter NP, Reeves MJ, Sorlie PD, Stein J, Towfighi A, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2014;129:e28–e292. doi: 10.1161/01.cir.0000441139.02102.80

42. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, Bluemke DA, Butler J, Fonarow GC, Ikonomidis JS, Khavjou O, Konstam MA, Maddox TM, Nichol G, Pham M, Piña IL, Trogdon JG; American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail. 2013;6:606–619. doi: 10.1161/HHF.0b013e318291329a

43. Palmer RC, Ismond D, Rodriquez EJ, Kaufman JS. Social Determinants of Health: Future Directions for Health Disparities Research. Am J Public Health. 2019 Jan;109(S1):S70-S71. doi: 10.2105/AJPH.2019.304964. PMID: 30699027; PMCID: PMC6356128.)

44. Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA, et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. Circ Heart Fail.2013;6:606-619.

45. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. United States of America: ELSEVIER; 2015.

46. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2013;127:e6-e245.

47. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MCJM, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. Eut Heart J. 2004;25:1614-1619.

48. Curtis LH, Whellan DJ, Hammill BG, et al. Incidence and prevalence of heart failure in elderly y persons 1994-2003. Arch Intern Med. 2008;168:418-424.

49. Hogg K, Swedberg K, Mcmurray J. Heart Failure With Preserved Left Ventricular Systolic Function; Epidemiology, Clinical Characteristics, And Prognosis. J Am Coll Cardiol 2004;43 (3): 317-27

50. Bocchi EA, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P; Interamerican Society of Cardiology. The reality of heart failure in Latin America. J Am Coll Cardiol. 2013 Sep 10;62(11):949-58. doi: 10.1016/j.jacc.2013.06.013. Epub 2013 Jul 10. PMID: 23850910

51. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, et al. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin Amer- ican cities. Am J Med 2008;121:58–65

52. Bocchi EA, Cruz F, Guimarães G, et al. Long-term prospective, randomized, controlled study using repetitive education at six-month intervals and monitoring for adherence in heart failure outpatients: the REMADHE trial. Circ Heart Fail 2008;1:115–24

53. Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE). Available at: http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/projecao_da_populacao/2008/piramide/piramide.shtm. Accessed January 2013.)

54. Bocchi EA, Vilas-Boas F, Perrone S, et al. I Latin America guidelines for the assessment and management of decompensated heart failure. English, Portuguese. Arq Bras Cardiol 2005;85 Suppl 3:1–48

55. Vukasovic RJL, Castro GP, Sepúlveda ML, et al. [Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction: results of the Chilean national registry of heart failure, ICARO]. Spanish. Rev Med Chil 2006;134:539–48.).

56. Bocchi EA, Guimarães G, Tarasoutshi F, Spina G, Mangini S, Bacal F. Cardiomyopathy, adult valve disease and heart failure in South America. Heart 2008;95:181–9

57. Von AJ. Chagas disease. J Infect Dev Ctries 2007; 1:99–111.

58. World Health Organization. Chagas disease (American trypanosomiasis). Available at: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/. Accessed July 24, 2013

59. Reis G, Motta MS, Barbosa MM, Esteves WA, Souza SF, Bocchi EA. Dobutamine stress echocardiography for noninvasive assessment and risk stratification of patients with rheumatic mitral stenosis. J Am Coll Cardiol 2004;43:393–401

60. Magaña-Serrano JA, Almahmeed W, Gomez E, et al. Prevalence of heart failure with preserved ejection fraction in Latin American, Middle Eastern, and North African Regions in the I PREFER study (Identification of Patients With Heart Failure and PREserved Systolic Function: an epidemiological regional study). Am J Cardiol 2011;108: 1289–96.

61. Hawkins NM, Jhund PS, McMurray JJ, Capewell S. Heart failure and socioeconomic status: accumulating evidence of inequality. Eur J Heart Fail 2012;14:138–46

62. World Health Organization. Countries. Available at: http://www.who. int/countries/en/. Accessed December 18, 2012

63. Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Kritchevsky SB, et al. Epidemiology of incident heart failure in a contemporary elderly cohort: the health, aging, and body composition study. Arch Intern Med. 2009;169:708-715

64. Butler J, Kalogeropoulos AP, Georgiopoulou VV, Bibbins-Domingo K, Najjar SS, Sutton-Tyrrell KC, Harris TB, Kritchevsky SB, Lloyd-Jones DM, Newman AB, Psaty BM. Systolic Blood Pressure and Incident Heart Failure in the Elderly. The Cardiovascular Health Study and The Health, Aging and Body Composition Study. 2011 Aug;97(16):1304-11.

65. Ho Kk, Pinsky Jl, Kannel Wb, Levy D. The Epidemiology Of Heart Failure: The Framingham Study. J Am Coll Cardiol 1993;22(4 Suppl A): 6A-13A

66. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive Heart Failure In The Community: Trends In Incidence And Survival In A 10-years Period. Arch Intern Med 1999;159(1):29-34

67. Veronique L, Roger, Md, Mph, Susan A. Weston, Ms; Margaret M. Redfield, Md; Et Al. Trends In Heart Failure Incidence And Survival In Community-Based Population. Jama. 2004;292(3):344-350

68. Loehr LR, Rosamong WD, Chang PP, et al. Heart failure incidence and survival (from the atherosclerosis risk in communities study). Am J Cardiol. 2008;101:1016-1022

69. Teng T-HK, Finn J, Hobbs M, et al. Heart failure:incidence, case fatality, and hospitalization rates in Western Australia between 1990 and 2005. Circ Heart Fail. 2010;3:236-243

70. Gurwitz JH, Magid DJ, Smith DH, et al. Contemporary prevalence and correlates of incident heart failure with preserved ejection fraction. Am J Med. 2013;126:393-400.

71. Velagaleti RS, Pencina MJ, Murabito JM, et al. Long Term trends in the incidence of heart failure after myocardial infarction. Circulation 2008;118:2057-2062

72. Ezekowitz JA, kaul P, Bakal JA et al. Declining in-hospital mortality and increasing heart failure incidence in elderly patients with first myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2009;53:13-20.

73. Okin PM, Kjeldsen SE Dalof B, et al. Racial differences in incident heart failure during antihypertensive therapy. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2011;4:157-164.

74. Khan H, Kalogeropoulos AP, Zannad Faiez, et all. For the Health ABC Study. Incident heart failure in relation to vascular disease: Insights from

the Health, Aging, and Body Composition Study.European Journal of Failure 2014; 16,526-534

75. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. N Engl J Med. 1992; 327: 685–691

76. Rose EA, Moskowitz AJ, Packer M, Sollano JA, Williams DL, Tierney AR, Heitjan DF, Meier P, Ascheim DD, Levitan RG, Weinberg AD, Stevenson LW, Shapiro PA, Lazar RM, Watson JT, Goldstein DJ, Gelijns AC. The REMATCH trial: rationale, design, and end points. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure. Ann Thorac Surg. 1999; 67: 723–730

77. Maggioni AP. Dahlstrom U, Filippatos G, et al; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology (HFA). EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF PILOT). Eur J Heart Fail. 2013;15(7):808-817

78. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, de Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, Grobbee DE. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. Eur Heart J. 2001 Aug;22(15):1318-27. doi: 10.1053/euhj.2000.2533. PMID: 11465964

79. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. N Engl J Med. 1985 Jan 31;312(5):277-83. doi: 10.1056/NEJM198501313120504. PMID: 2857050

80. Isabel Coma-Canella, Alfonso Macías, Nerea Varo, Alfonso Sánchez Ibarrola. Neurohormones and Cytokines in Heart Failure. Correlation With Coronary Flow Reserve. Revista Española de cardiologia. Vol. 58. Núm. 11. Páginas 1273-1277 (Noviembre 2005)

81. Sevasti Zervou, Hannah J. Whittington, Angela J. Russell, and Craig A. Lygate. Augmentation of Creatine in the Heart. Mini Rev Med Chem. 2016 Jan; 16(1): 19–28.

82. Miguel Angel Imizcoz. Insuficiencia cardíaca. Definición, fisiopatología y cambios estructurales. Cir. Cardiov. 2008;15(1):15-20

83. de Bold, A.J., Borenstein, H.B., Veress, A.T. and Sonnenberg, H. (1981) A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial

myocardial extract in rats. Life Sci 28, 89–94 CrossRef PubMed

84. Abassia, Z., Karramb, T., Ellahamc, S., Winaver, J. and Hoffman, A. (2004) Implications of the natriuretic peptide system in the pathogenesis of heart failure: diagnostic and therapeutic importance. Pharmacol Therap. 102, 223–241 CrossRef) (Lerman, A., Gibbons, R.J., Rodeheffer, R.J., Bailey, K.R., McKinley, L.J., Heublein, D.M. and Burnett, Jr, J.C. (1993) Circulating N-terminal atrial natriuretic peptide as a marker for symptomless left-ventricular dysfunction. Lancet 341, 1105–1109 CrossRef PubMed

85. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. Clin Sci (Lond). 2016 Jan;130(2):57-77. doi: 10.1042/CS20150469. PMID: 26637405; PMCID: PMC5233571.

86. Novartis. Entresto (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use. Prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s018lbl.pdf. Accessed February 28, 2021.

87. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail 2021;23: 352–80.

88. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al: Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. Circulation 115:1563, 2007

89. Hursts. THE HEART. Vol2. 11th ed. United States of America: McGraw Hill; 2004.

90. Alfredo Palacio, Miguel Machuca, Leonardo Tamariz, Gabriela Team, Geraldine Ropero, Cristhian Vallejo, Leticia Rendon, and Ana Palacio, Cardiocentro, Manta, SK, Ecuador. Physical Sings And Symptoms

Predict Diastolic And Systolic Function In Heart Failure Patients. EN PRENSA.

91. NYHA The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. Boston: Little, Brown, and Co; 1979. p. 254-255.

92. Cowie M, Wood DA, Coats AJ, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V et al. Incidence and aetiology of heart failure; a population-bases study. Eur Heart J 1999;20(6):421-8

93. Weir RA, McMurray JJ, Velasquez EJ. Epidemiology of heart failure and left ventricular systolic dysfuntion after acute myocardial infartion: prevalence, clinical characteristics, and prognostic Importance. Am J Cardiol. 2006;97(10A):13F-25F.

94. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. Eur Heart J. 2011;32:(6):670-679

95. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Baicu CF, Massie BM, Carson PE; I-PRESERVE Investigators. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. Circulation. 2011 Dec 6;124(23):2491-501. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.011031. Epub 2011 Nov 7. PMID: 22064591

96. Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, Liu L, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. Prognostic Importance of Impaired Systolic Function in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and the Impact of Spironolactone. Circulation. 2015 Aug 4;132(5):402-14. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015884. Epub 2015 Jun 30. PMID: 26130119; PMCID: PMC4526442

97. John J.V. McMurray, M.D., Milton Packer, M.D., Akshay S. Desai, M.D., M.P.H., Jianjian Gong, Ph.D., Martin P. Lefkowitz, M.D., Adel R. Rizkala, Pharm.D., Jean L. Rouleau, M.D., Victor C. Shi, M.D., Scott D. Solomon, M.D., Karl Swedberg, M.D., Ph.D., and Michael R. Zile, M.D. for the PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. N Engl J Med 2014; 371:993-1004

98. Shah AM, Cikes M, Prasad N, Li G, Getchevski S, Claggett B, Rizkala A, Lukashevich I, O'Meara E, Ryan JJ, Shah SJ, Mullens W, Zile MR, Lam CSP, McMurray JJV, Solomon SD; PARAGON-HF Investigators. Echocardiographic Features of Patients With Heart Failure and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. 2019 Dec 10;74(23):2858-2873. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.063. PMID: 31806129

99. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 2009 Jul 28;54(5):410-8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.05.013. PMID: 19628115; PMCID: PMC2753478

100. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, Frenneaux M, Sanderson JE. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. J Am Coll Cardiol. 2009 Jun 30;54(1):36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037. PMID: 19555838

101. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. J Card Fail. 2009 Nov;15(9):782-9. doi: 10.1016/j.cardfail.2009.05.006. Epub 2009 Jun 24. PMID: 19879465

102. Spinale FG, Escobar GP, Mukherjee R, et al. Cardiac restricted over-expression of membrane type-1 matrix metalloproteinase in mice: effects on myocardial remodeling with aging. Circulation 2009;2(4):351-360.

103. Spinale FG. Matrix remodeling and the matrix metalloproteinases: influence on cardiac form and function. Physiol Rev. 207;87(4)1285-1342.

104. Tromp Jasper, Westenbrink BD, Ouwekerk W, et al. Identifying Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol 2018 Sep 4;72(10):1081-1090.

105. Chen CH, Fetics B, Nevo E, Rochitte CE, Chiou KR, Ding PA, Kawaguchi M, Kass DA. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. J Am Coll Cardiol. 2001 Dec;38(7):2028-34. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01651-5. PMID: 11738311

106. Kelly RP, Ting CT, Yang TM, Liu CP, Maughan WL, Chang MS, Kass DA. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. Circulation. 1992 Aug;86(2):513-21. doi: 10.1161/01.cir.86.2.513. PMID: 1638719

107. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. J Intern Med 1997;241:387–94.)(8. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. Circulation 1998;98:2282–9

108. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2006;355:251–9

109. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. J Am Coll Cardiol 1999;33:1948–55.

110. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. Am J Cardiol 2000;86:1090–6.

111. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or ¼ 65 years of age. CHS Research Group. Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol 2001;87:413–9.

112. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. Ann Intern Med 2002;137:631–9

113. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006;355:260–9

114. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. Lancet 2003;362:759–66.

115. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003 Sep 6;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7. PMID: 13678871.

116. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? Eur J Heart Fail 2017;19:1569–73.

117. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Eur Heart J 2016;37:455–62.

118. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. Eur J Heart Fail 2018;20:1230–9

119. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. Circulation 2020;141:352–61

120. Lam CSP, Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction: JACC Review Topic of the Week. J Am Coll Cardiol. 2021 Jun 29;77(25):3217-3225. doi: 10.1016/j.jacc.2021.04.070. PMID: 34167646.

121. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2014;16:535–42

122. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? Eur Heart J 2020;41:1249–57.

123. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. Eur J Heart Fail 2021;23:406–16.

124. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. J Am Soc Echocardiography 2015;28:1–39.

125. Swan H.J.C, Ganz W, Forrester J, et al, Catheterization of the heart in man with the use of a flow-directed balloon- Tipped Catheter. N Engl J Med 1970, 283. 447-451

126. Swans Jc, Forrester JS, Dancing R y Allen H. Power failure in Acute Myocardial Infraction. Progress in Cardiovascular Disease 1970; 6:598

127. Forrester JS, Diamon G MD, Chatterjee K, Swan H.J. C medical Therapcy of acute Myocardial Infarction of hemodynamics subjects, Nengl J met 1976; 295: 1356-1362

128. Forrester Diamond G Sawn H J C Correlative Clasificación of clinical and Hemodynamics Function After acute Myocardian Infraction. Am J Cardio 1977; 39: 137-145

129. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2003 May 21;41(10):1797-804. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00309-7. PMID: 12767667.

130. The Criteria Conmnuite of the New York a heart Association. Nomenclature and criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9 a ed . Little Brown CO 1994.p. 253-6

131. Jennifer T. Thibodeau, MD, MSCS, Mark H. Drainer, MD, MSc. The role of the clinical examination in Ptients With Heart Failure. JACC Heart Failure 2018,6: 544-551

132. Park JH, Marwic TH. Use and limitations of E/e' to assess ventricular filing pressure by echocardiography J Cardiovasc Ultrasound. 2011;19:169-173

133. Oh JK, Seward JB and Tajik AJ. Doppler Echocardiography and Color Flow Imaging; Comprehensive No invasive Hemodynamic Assesment. In The Echo Manual. pp 75-77

134. Umaña-Giraldo H, Jiménez-Salazar S, Buitrago-Toro K, Echeverry-Bolaños M. Semiología y diagnóstico diferencial de la insuficiencia cardíaca crónica. Rev. Méd. Risaralda 2018; 23 (1): 49 - 57

135. M. Gopal and B. Karnath, “Clinical diagnosis of heart failure,” Hospital Physician, vol. 45, pp. 9-15, 2009.

136. Thibodeau JT. Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. J am Coll Cardiol HF 2014;2;24-31

137. I. Salvador Salvador, S. Duce Tello, et al. BENDOPNEA: UN NUEVO SÍNTOMA A CONOCER EN INSUFICIENCIA CARDÍACA AVANZADA. Semergen. 2018;44(Espec Congr 3):241

138. Segovia Cubero J, Pulpón Rivera L, Peraira Moral R, Silva Melchor L. Heart Failure: Etiology and Approach to Diagnosis. Vol. 57. Núm. 3. páginas 250-259 (Marzo 2004).

139. Bové-Ribé A. Los síndromes de apnea central del sueño. La respiración de Cheyne Stokes. Vol. 17. Núm. 2. páginas 100-103 (Julio 2005).

140. Miján A, Martín E y Beatriz de Mateo. Cardiac cachexia. Nutr. Hosp. vol.21 supl.3 Madrid may. 2006.

141. A. Heart Failure Society of, "Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline," Journal of Cardiac Failure, vol. 16, pp. 475-539, 6// 2010.

142. James C, Fang and Patrick T. O' Gara. Evaluation of the Patient. The History and Physical Examination: An Evidence-Based Approach. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. Page: 107-108. United States of America: ELSEVIER; 2015

143. M. H. Drazner, J. E. Rame, L. W. Stevenson, and D. L. Dries, “Prognostic Importance of Elevated Jugular Venous Pressure and a Third Heart Sound in Patients with Heart Failure,” New England Journal of Medicine, vol. 345, pp. 574-581, 2001.

144. John Michael S. Chua Chiaco, Nisha I. Parikh, David J. Fergusson. The Jugular Venous Pressure Revisited. Cleve Clin J Med. 2013 Oct; 80(10): 638–644.

145. Cosín Aguilar J, Hernándiz Martínez A. Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca. Vol. 54. Issue S1. Problemas relevantes en Cardiología, 2000 pages 22-31 (July 2001) (Spanish Only)

146. Alfredo Pinzón-Junca. Hepatojugular reflux. Acta Med Colomb Vol. 44 Nº 3 ~ 2019 1 SECCION • Titulo resumido Acta Médica Colombiana Vol. 44 N°3 ~ Julio-Septiembre 2019.

147. Berbardi L, Saviolo R, Spodick DH, Do hemodynamic responses to the Valsalva maneuver reflect myocardial dysfunction? Chest 1989;95:986-91

148. Gilotra NA, Tedford RJ, Wittstein IS, et al. Usefulness of pulse amplitude changes during the Valsalva maneuver measured using finger photoplethysmography to identify elevated pulmonary capillary wedge pressure in patients with heart failure. Am J Cardiol 2017;120:966-72

149. James C, Fang and Patrick T. O' Gara. Evaluation of the Patient. The History and Physical Examination: An Evidence-Based Approach. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. Page: 108-109. United States of America: ELSEVIER; 2015

150. N. J. Mehta and I. A. Khan, "Third heart sound: genesis and clinical importance," International Journal of Cardiology, vol. 97, pp. 183-186, 11// 2004.

151. Yoshimi Sato, Tatsuya Kawasaki, Sakiko Honda, Kuniyasu Harimoto, Shigeyuki Miki, Tadaaki Kamitani, Hirokazu Shiraishi, Satoaki Matoba. Third and Fourth Heart Sounds and Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy. 2018 Volume 82 Issue 2 Pages 509-516

152. Markku S. Nieminen, Coordinadora (Finlandia), Michael Böhm (Alemania), Martin R. Cowie (Reino Unido), Helmut Drexler (Alemania), Gerasimos S. Filippatos (Grecia), Guillaume Jondeau (Francia), Yonathan Hasin (Israel), José López-Sendón (España), Alexandre Mebazaab (Francia), Marco Metra (Italia), Andrew Rhodesb (Reino Unido), Karl Swedberg (Suecia). Guías de Práctica Clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda. Versión resumida. Rev Esp Cardiol. 2005;58(4):389-429

153. Ewy GA The abdominal test technique and hemodynamic correlates Ann Iintern Med 1988;109(6):456-60

154. Aaron M. From, Carolyn S.P. Lam, Sridevi R. Pitta, Prasann Venkatseh Kumar, Kais A. Balbissi, Jeffrey D. Booker, Inder M. Singh, Paul Sorajja, Guy S. Reeder, Barry A. Borlaug, Bedside Assessment of Cardiac hemodinamics: The Impact of Noninvasive Testing and Examiner Experince, The American Journal of Medicine, Volumen 124, Issue 11, 2011, 1051-1057

155. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256. PMID: 16855265

156. Mozaffarian D, Anker SD, Anand I, Linker DT, Sullivan MD, Cleland JG, Carson PE, Maggioni AP, Mann DL, Pitt B, Poole-Wilson PA, Levy WC. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle Heart Failure Model. Circulation. 2007 Jul 24;116(4):392-8. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.687103. Epub 2007 Jul 9. PMID: 17620506

157. Barisani, José Luis Consenso de Diagnóstico y Tratamiento de la Insuficiencia Cardíaca Crónica Revista Argentina de Cardiología, vol. 78, núm. 2, marzo-abril, 2010, pp. 166-181 Sociedad Argentina de Cardiología Buenos Aires, Argentina.

158. James L, Januzzi Jr and Douglas L. Mann. Clinical assessment of Heart Failure. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. Page: 476 United States of America: ELSEVIER; 2015

159. Diego F. Echazarreta. Abordaje diagnóstico de la insuficiencia cardíaca. INSUFICIENCIA CARDIACA Vol. 3, Nº 4, 2008.

160. James L, Januzzi Jr and Douglas L. Mann. Clinical assessment of Heart Failure. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. Page: 477. United States of America: ELSEVIER; 2015

161. Nagueh S, Appleton C, Gillebert T, Marino P, Oh J, Smiseth O, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. J Am Soc Echocardiogr 2009; 22:107-33.

162. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. Eur Heart J 2018;39:26-35.

163. Mosterd, A., Hoes, A. W., De Bruyne, M. C., Deckers, J. W., Linker, D. T., Hofman, A., & Grobbee, D. E. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. European heart journal,1999; 20(6), 447-455

164. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, Martinez F, Packer M, Pfeffer MA, Pieske B, Redfield MM,

Rouleau JL, Van Veldhuisen DJ, Zannad F, Zile MR, Desai AS, Shi VC, Lefkowitz MP, McMurray JJV. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017 Jul;5(7):471-482. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.013. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28662936

165. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. Am Heart J. 2003 Sep;146(3):388-97. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00248-5. PMID: 12947354

166. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. Circ Heart Fail. 2012 Nov;5(6):720-6. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966366. Epub 2012 Aug 30. PMID: 22936826; PMCID: PMC3661289

167. Li L, Zhang PY, Ran H, Dong J, Fang LL, Ding QS. Evaluation of left ventricular myocardial mechanics by three-dimensional speckle tracking echocardiography in the patients with different graded coronary artery stenosis. Int J Cardiovasc Imaging. 2017 Oct;33(10):1513-1520. doi: 10.1007/s10554-017-1147-6. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28455633

168. Schroeder J, Hamada S, Gründlinger N, Rubeau T, Altiok E, Ulbrich K, Keszei A, Marx N, Becker M. Myocardial deformation by strain echocardiography identifies patients with acute coronary syndrome and non-diagnostic ECG presenting in a chest pain unit: a prospective study of diagnostic accuracy. Clin Res Cardiol. 2016 Mar;105(3):248-56. doi: 10.1007/s00392-015-0916-2. Epub 2015 Sep 8. PMID: 26349786

169. Sosa S, Banchs J. Early recognition of apical ballooning syndrome by global longitudinal strain using speckle tracking imaging--the evil eye pattern, a case series. Echocardiography. 2015 Jul;32(7):1184-92. doi: 10.1111/echo.12875. Epub 2015 Jan 2. PMID: 25556622

170. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, Popović ZB, Hanna M, Plana JC, Marwick TH, Thomas JD. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. Heart. 2012 Oct;98(19):1442-8. doi: 10.1136/heartjnl-2012-302353. Epub 2012 Aug 3. PMID: 22865865

171. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, Gosavi S, Carver JR, Wiegers SE, Martin RP, Picard MH, Gerszten RE, Halpern EF, Passeri J, Kuter I, Scherrer-Crosbie M. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. Am J Cardiol. 2011 May 1;107(9):1375-80. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.01.006. Epub 2011 Mar 2. PMID: 21371685; PMCID: PMC3703314

172. Ewer MS, Ali MK, Mackay B, Wallace S, Valdivieso M, Legha SS, Benjamin RS, Haynie TP. A comparison of cardiac biopsy grades and ejection fraction estimations in patients receiving Adriamycin. J Clin Oncol. 1984 Feb;2(2):112-7. doi: 10.1200/JCO.1984.2.2.112. PMID: 6699662

173. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, Meverden RA, Roger VL. Systolic and diastolic heart failure in the community. JAMA. 2006 Nov 8;296(18):2209-16. doi: 10.1001/jama.296.18.2209. PMID: 17090767

174. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001508.

175. Lee VC, Rhew DC, Dylan M, Badamgarav E, Braunstein GD, Weingarten SR. Meta-analysis: angiotensin-receptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. Ann Intern Med. 2004 Nov 2;141(9):693-704. doi: 10.7326/0003-4819-141-9-200411020-00011. Erratum in: Ann Intern Med. 2005 Mar 1;42(5):391. Dosage error in article text. PMID: 15520426.

176. Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, et al. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. Eur J Heart Fail 2007;9:776-86.

177. James L, Januzzi Jr and Douglas L. Mann. Clinical Assessment of Heart Failure. Braunwald´s. HEART DISEASE. Vol1. 10th ed. Page: 478 - 479. United States of America: ELSEVIER; 2015

178. Peacock WF 4th, De Marco T, Fonarow GC, Diercks D, Wynne J, Apple FS, et al; ADHERE Investigators. Cardiac troponin and outcome in acute heart failure. N Engl J Med 2008;358:2117-26.

179. Tamariz L, Harzand A, Palacio A, Verma S, Jones J, Hare J. Uric acid as a predictor of all-cause mortality in heart failure: a meta-analysis. Congest Heart Fail. 2011 Jan-Feb;17(1):25-30. doi: 10.1111/j.1751-7133.2011.00200.x. Epub 2011 Jan 27. PMID: 21272224

180. Tamariz L, Hare JM. Xanthine oxidase inhibitors in heart failure: where do we go from here? Circulation. 2015 May 19;131(20):1741-4. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.016379. Epub 2015 Apr 14. PMID: 25986446; PMCID: PMC4438774

181. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. Ann Allergy Asthma Immunol 2008; 101:495–499

182. Telmisartan Randomised Assessment Study in ACE Intolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. Lancet 2008; 372:1174–1183

183. Haymore BR, DeZee KJ. Use of angiotensin receptor blockers after angioedema with an angiotensin-converting enzyme inhibitor. Ann Allergy Asthma Immunol 2009; 103:83–84

184. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2055 guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2009;53:e1-90

185. Edoardo Gronda, Emilio Vanoli, Massimo Iacoviello, The PARAGON-HF trial: the sacubitril/valsartan in heart failure with preserved ejection fraction, European Heart Journal Supplements, Volume 22, Issue Supplement_L, November 2020, Pages L77–L81, https://doi.org/10.1093/eurheartj/suaa140

186. John J.V. McMurray, M.D.,Scott D. Solomon, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction for the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. N Engl J Med 2019; 381:1995-2008

187. Milton Packer, M.D., Stefan D. Anker, M.D., Ph.D., Javed Butler, M.D. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. N Engl J Med 2020; 383:1413-1424

188. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. Packer M. Differential Pathophysiological Mechanisms in Heart Failure With a Reduced or Preserved Ejection Fraction in Diabetes. J Am Coll Cardiol 2021;9:535-549

189. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. Expert Consensus Decision Pathway. Thomas M. Maddox, James L. Januzzi, Larry A. Allen, Khadijah Breathett, Javed Butler, Leslie L. Davis, Gregg C. Fonarow, et al. J Am Coll Cardiol. 2021 Feb, 77 (6) 772–810

190. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM; VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1883-1893. doi: 10.1056/NEJMoa1915928. Epub 2020 Mar 28. PMID: 32222134.

191. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, Tomcsanyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI,

Kurtz CE; GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. N Engl J Med. 2021 Jan 14;384(2):105-116. doi: 10.1056/NEJMoa2025797. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33185990.

192. Olivotto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, Abraham TP, Masri A, Garcia-Pavia P, Saberi S, Lakdawala NK, Wheeler MT, Owens A, Kubanek M, Wojakowski W, Jensen MK, Gimeno-Blanes J, Afshar K, Myers J, Hegde SM, Solomon SD, Sehnert AJ, Zhang D, Li W, Bhattacharya M, Edelberg JM, Waldman CB, Lester SJ, Wang A, Ho CY, Jacoby D; EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):759-769. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31792-X. Epub 2020 Aug 29. Erratum in: Lancet. 2020 Sep 12;396(10253):758. PMID: 32871100.

193. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, Elliott PM, Merlini G, Waddington-Cruz M, Kristen AV, Grogan M, Witteles R, Damy T, Drachman BM, Shah SJ, Hanna M, Judge DP, Barsdorf AI, Huber P, Patterson TA, Riley S, Schumacher J, Stewart M, Sultan MB, Rapezzi C; ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018 Sep 13;379(11):1007-1016. doi: 10.1056/NEJMoa1805689. Epub 2018 Aug 27. PMID: 30145929.

ÍNDICE ALFABÉTICO

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

ACC/AHA, V, 44, 77, 104
ACTA NACIONAL DEL CORAZON, 15
ARIC, VI, 33, 94
ARNI, VII, 56, 86, 87, 88, 99

B

bendopnea, 63, 64

C

aquexia, 65
cardiomegalia, 75
cardiopatía isquémica, 10, 13, 17, 21, 22, 23, 25, 34, 53
Causas Determinantes, 22
causas precipitantes, 24
Causas Predisponentes, 21, 22
CDI, VII, 88, 89
circulo vicioso, 22
comunicación interventricular, 23
concepto cardiorrenal, 38
congestión, 10, 48, 58, 65, 69, 75
Congestión, 40, 89
congestión venocapilar, 75

D

Dapagliflozin, 86, 122
Diabetes Mellitus (DM)., 21
digital, 65
digitálicos, 9
digoxina, 15
disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, 28
disnea, 48, 49, 62, 63, 64
distensión venosa yugular, 65
diuréticos, 15
dp/dt, 41, 59, 60, 62, 67, 70, 78

E

E/a, 53, 77
E/e', 53, 59, 60, 62, 63, 66, 67, 70, 78, 116
ECG, 76
ecocardiograma, 70, 77
edad, 14, 21, 27, 29, 30, 33, 81
edema, 65, 66, 69, 75
electrocardiograma, 9
Empagliflozin, 86, 122
Espiral viciosa, 25
Estadio A, 45
Estadio B, 46
Estadio C, 46
Estadio D, 46
estadíos asintomáticos, 46
estadios sintomáticos, 46
estenosis aortica, 23
estertores, 65, 68
estrofantina, 9

F

FACTORES DE RIESGO, 93
Fenómeno neurohormonal, 41
fenómenos hemodinámicos, 10, 48
FEVI, VI, 63
Framingham, 14, 15, 21, 22, 27, 32, 33, 73, 93, 103, 105, 109
FRAMINGHAM, 12, 15, 93

G

galope, 65, 66, 68

H

Herceptin, 23
hipertensión arterial (HTA), 21
hipertrofia ventricular, 24
Hipertrofia Ventricular Izquierda (HVI), 21
hipervolemia, 23
hipoperfusión, 10, 48, 58
Hipoperfusión, 40
HTA, VI, 20, 21, 23, 32

I

ICiFE, 54
ICmFE, 54
ICmrFE, 52, 56, 57, 79

ICpFE, 35, 53, 54
ICrFE, 34, 54
infarto agudo de miocardio, 11, 16, 17
Ingurgitación yugular, 65
insuficiencia mitral y aórtica, 23
insuficiencia tricúspide, 23
INTERHEART, 10, 11, 94, 103

L

líneas B de Kerley, 75

M

Mavacamten, 90, 123
MEC, VI, 54
mecanismo hemodinámico, 38
mecanismos compensadores, 38
mecanismos energéticos, 39
mecanismos neuroendocrinos, 38
Medicare, 30
miocardiopatía dilatada, 22, 76
miocardiopatía hipertrófica, 23
miocardiopatía infecciosa, 23
miocardiopatía restrictiva, 23
miocardiopatía tóxica, 23
miocardiopatías de origen inflamatorio, 23
miocardiopatías metabólicas, 23
MÓNICA, 11

N

neprilisyn, 73
NHANES, VI, 28, 29, 95
NYHA, VI, 46, 48, 49, 50, 53, 59, 60, 62, 63, 70, 87, 90, 111

O

obesidad, 10, 11, 21
Olmsted, 30, 33
Omecamtiv Mecarbil, 90, 123

P

PARADIGM, 97, 98, 112
PARAGON, 98, 122
pcpc, 60
péptido natriurético, 80
presión venosa yugular, 67

R

reflejo hepato-yugular, 65
REGISTRO EUROPEO DEL IAM, 16
ritmo cardíaco, 24
Rotterdam, 29, 34, 96, 107

S

Sacubitril/Valsartan, 52, 85, 98, 99
score, 70
SEVEN CONTRIES, 12
SGLT-2, 87
síndrome clínico complejo, 19
Síndrome Clínico Complejo, 21
síndrome de tipo congestivo, 38
sobrecarga de volumen, 23, 65, 67, 68
sobrecarga hemodinámica, 23
Stevenson, 10, 58, 117
strain, 79, 80, 120
Swan Ganz, 59
Swan, Ganz y Forrester, 10

T

Tafamidis, 90, 123
taquimiocardiopatía, 76
trasplante cardiaco, 9
TRC, VII, 88
troponina, 81

V

Valsalva, 67, 117
Vascular, 34, 35
vasodilatadores, 15
Vericiguat, 89, 122

REVISORES CIENTÍFICOS

1.-)
Dr. Freddy Pow Chon Long…
Medico Cardiólogo
Cardiólogo en Hospital Luis Vernaza

2.-)
Patricio Navarro D.,MD
Cardiólogo Intervencionista HDLV
Fundación Favaloro, Bs.As.Argentina.

3.-)
Dra. Carmen Patricia Delgado Cedeño
Cardióloga
Directora del Instituto Ecuatoriano del Corazón (IECOR)

4.-)
Dr. Harold Cedeño
Medico Cardiólogo
Docente de Medicina en la UTM
Gerente de Centro cardiólogo ACI
Gerente en Angiomanabí

5.-)
Dr. Fernando Espinoza
Doctor en Ciencias
Director General de Investigación de la UEES.
Editor

1.) Dr. Freddy Pow Chon Long..

Por qué el Libro?.... Hace una revisión elegantemente actualizada de la Insuficiencia Cardiaca: la clínica, la fisiopatología, la respuesta terapéutica a esta gran pandemia de nuestro tiempo, y la multitud de sus problemas no resueltos todavía mediante el método de medicina basada en la evidencia. Este libro será de gran utilidad, nos permite tener una aproximación inicial, asienta las bases del conocimiento sobre el tema y sirve a la vez de atalaya para otear el horizonte.

2.) Patricio Navarro D.,MD

Manual muy didáctico y científicamente actualizado por el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca contempla las actuales guías del Colegio Americano de Cardiología, amplia bibliografía e información de la importante población ecuatoriana y latino americana expuesta a esta devastadora enfermedad, Manual muy útil para nuestra práctica médica diaria.

3.) Dra. Carmen Patricia Delgado Cedeño

Con mucho orgullo he leído el manual de Insuficiencia Cardiaca editado por uno de mis más caros mentores Alfredo Palacio, quien ha plasmado con certera evidencia una de las pandemias de estirpe cardiovascular más prevalente de nuestra época (Siglo XX)... Sin lugar a dudas la publicación de este manual cierra con broche de oro la Medicina basada en evidencia este año y nos ayudará a encontrar soluciones a problemas no resueltos en nuestra práctica clínica diaria con la seguridad de estar soportado en Evidencia empírica y concreta.

4.) Dr. Harold Cedeño

Este manual será de mucha utilidad para los médicos de primera línea, los estudiantes de medicina y futuros médicos generales y por supuesto también para los cardiólogos. Estos médicos buscarán o podrán identificar los pacientes con factores de riesgo realizando una buena evaluación clínica y examen físico buscando los signos y síntomas de falla cardiaca expuestos, los cuales tienen una buena predicción de esta y así diagnosticar la insuficiencia cardiaca en sus primeras etapas para optar por el manejo temprano más oportuno y también poder tener datos epidemiológicos reales.

5.) Dr. Fernando Espinosa

Este libro recoge la erudición del doctor Alfredo Palacio, desde el científico de la anatomía y fisiología o del electrocardiograma y la resonancia magnética, hasta el gran médico que todavía conserva la sabiduría y humanidad de mirar los ojos del paciente para descubrir su enfermedad. Es una obra científica literaria que todo estudiante del área de salud humana debe leer.

UEES Centro de Investigaciones

ISBN: 978-9978-25-216-1

9 789978 252161

uees_ec
universidadespiritusanto
www.uees.edu.ec
Km. 2,5 La Puntilla, Samborondón

ceninv@uees.edu.ec
Teléfono: 5000950 Ext: 1319 - 1317

HOSPICOR Hospital de especialidades
INCAP CICCMA
Jackson South MEDICAL CENTER Miracles made daily.
UEES Universidad Espíritu Santo
MIAMI