

Facultad de Medicina y Odontología

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina 3139



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

Valor pronóstico de los parámetros de deformación  
miocárdica en una cohorte de pacientes con Insuficiencia  
Cardíaca crónica estable.

Tesis Doctoral

PRESENTADA POR:

Jessika González D' Gregorio.

DIRIGIDA POR:

Prof. D. Julio Núñez Villota.

Prof. D. Javier Chorro Gascó.

Valencia, octubre 2022

INFORME DIRECTORS/AS, TUTOR/A PER A DIPÒSIT DE TESI

**Director (es)**

1.- Apellidos, Nombre: Núñez Villota, Julio. N.I.F: 21702071F, Departamento/Instituto: Medicina Centro: Universidad de Valencia

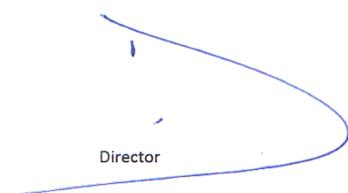
2.- Apellidos, Nombre: Chorro Gascó, F. Javier N.I.F: 21379992C , Departamento/Instituto: Medicina Centro: Universidad de Valencia

Directores, respectivamente de la tesis doctoral " Valor pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica en una cohorte de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica estable" de D<sup>a</sup> Jessika González D' Gregorio, estudiante del programa de doctorado 3139 Medicina (RD99/2011), de la Universitat de Valencia, emiten informe FAVORABLE para la realización del depósito y defensa de la tesis doctoral

Octubre de 2022

Fdo. Julio Núñez Villota

Director



Fdo. F. Javier Chorro Gascó

Director



ESCOLA DOCTORAL  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

## AGRADECIMIENTOS

Necesitaría unas cuantas líneas para agradecer a todos los que me  
han acompañado en este proyecto.

Es un pequeño fragmento de mi historia, que lleva impresas las  
huellas de cada persona que se ha cruzado en mi camino.

A Dios y al universo, infinitas gracias.

## ÍNDICE GENERAL

Listado de abreviaturas .....	1
Listado de tablas y figuras.....	3
<b>1. Introducción</b>	
1.1 La Insuficiencia cardíaca (IC).....	7
1.1.1 Definición. Un problema de salud pública....	7
1.1.2 Diagnóstico, etiología y clasificación de la IC.....	8
1.1.3 Predictores de mal pronóstico .....	11
1.2 Estudio de la deformación miocárdica .....	14
1.2.1 Valor pronóstico de la deformación miocárdica.....	16
<b>2. Justificación, Hipótesis y Objetivos del estudio</b>	
2.1 Justificación.....	22
2.2 Hipótesis.....	24
2.3 Objetivos.....	25

### **3. Metodología**

3.1	Diseño del estudio.....	28
3.2	Ámbito y población de estudio.....	29
3.2.1	Criterios de inclusión.....	29
3.2.2	Criterios de exclusión.....	31
3.3	Metodología de inclusión y tamaño muestral.....	33
3.4	Variables de evaluación y recogida de datos.....	34
3.4.1	Datos demográficos, clínicos y analíticos basales.....	34
3.4.2	Estudio ecocardiográfico basal.....	35
3.4.3	Cuantificación de la deformación miocárdica.....	38
3.5	Seguimiento y registro de eventos.....	39

### **4. Análisis Estadístico**

4.1	Estadística descriptiva .....	42
4.2	Predicción de episodios adversos clínicos y análisis de supervivencia.....	44

4.2.1 Tiempo hasta el primer episodio adverso.....	44
4.2.2 Episodios adversos recurrentes y muerte.....	45

## 5. Resultados

5.1 Población y muestra.....	49
5.2 Características basales .....	53
5.3 Estratificación de la muestra por cuartiles de DGL.....	69
5.4 Episodios adversos clínicos en el seguimiento.....	82
5.4.1 Mortalidad.....	83
5.4.2 Episodios adversos recurrentes.....	84
5.5 Deformación Global Longitudinal y eventos .....	87
5.5.1 DGL y mortalidad.....	87
5.5.2 DGL e ingresos por IC .....	92
5.5.3 DGL y descompensaciones ambulatorias de IC.....	96

5.5.4 DGL e ingresos de etiología cardiovascular.....	100
<b>6. Discusión .....</b>	<b>105</b>
6.1 Población estudiada.....	112
6.2 Definiendo subgrupos de riesgo Cuartiles de DGL.	115
6.3 Pronóstico de la muestra.....	118
6.4 DGL como herramienta pronóstica en IC crónica..	120
<b>7. Limitaciones.....</b>	<b>124</b>
<b>8. Conclusiones.....</b>	<b>129</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>133</b>
<b>10. Bibliografía.....</b>	<b>137</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

2D	2-Dimensiones
AHA	American Heart Association
AI	Aurícula izquierda
ARA 2	Antagonista del receptor de la angiotensina 2
BCRIHH	Bloqueo completo de rama izquierda del haz de Hiss
CW	Doppler continuo (continuous wave)
DAI	Desfibrilador automático implantable
DGC	Deformación global circunferencial
DGL	Deformación global longitudinal, también conocida como Strain global longitudinal (SGL)
DM	Diabetes Mellitus
PW	Doppler pulsado -DP- (pulsed wave)
DTDVI	Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo
DTSVI	Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo
ECG	Electrocardiograma
ERC	Enfermedad renal crónica
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA	Hipertensión arterial

IC	Insuficiencia cardíaca
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
IMC	Índice de masa corporal
IT	Insuficiencia tricúspide
MRA	Antagonista del receptor de mineralcorticoide
NYHA	New York Heart Asociación
NT-ProBNP	Propéptido natriurético cerebral, extremo N-terminal
PAPs	Presión arterial sistólica de la arteria pulmonar
PVC	Presión venosa central
ROI	<i>“Region of Interest”</i> en programas de ecografías. 0 Zona de interés.
SGL	Strain global longitudinal
TAPSE	Excursión sistólica del plano del anillo tricúspide
TFG	Tasa de filtrado glomerular
TDI	Tisular Doppler Imaging - Doppler tisular
VCI	Vena cava inferior
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VTDVI	Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

## LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tablas	Pág.
<b>Tabla 1</b> Tabla de características basales: Datos clínicos, demográficos, analíticos y etiología de la IC	51
<b>Tabla 2</b> Tratamiento médico basal	59
<b>Tabla 3</b> Tratamiento farmacológico basal por la FEVI	60
<b>Tabla 4</b> Datos ecocardiográficos	63
<b>Tabla 5</b> Parámetros de deformación miocárdica	67
<b>Tabla 6</b> Características basales de la población estratificadas por cuartiles de DGL	70
<b>Tabla 7</b> Tratamiento médico basal por cuartiles de DGL	73
<b>Tabla 8</b> Datos analíticos por cuartiles de DGL	75
<b>Tabla 9</b> Parámetros ecocardiográficos por cuartiles de DGL	78
<b>Tabla 10</b> Eventos registrados en la muestra de estudio con respecto a los pacientes excluidos	84
<b>Tabla 11</b> Distribución de los episodios ambulatorios recurrentes de IC descompensada según su frecuencia	85
<b>Tabla 12</b> Distribución de los ingresos recurrentes por IC descompensada según su frecuencia	86
<b>Tabla 13</b> Co-variables incluidas en Modelo de Cox para DGL y muerte	90
<b>Tabla 14</b> Covariables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL e ingresos por IC	94

<b>Tabla 15</b>	Covariables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL y descompensaciones ambulatorias de IC	98
<b>Tabla 16</b>	Co-variables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL e ingresos cardiovasculares	101

## Figuras

Pág.

<b>Figura 1</b>	Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio	50
<b>Figura 2</b>	Histograma de frecuencias. Distribución de la muestra por edad	53
<b>Figura 3</b>	Diagrama de sectores. Distribución de la muestra por género	53
<b>Figura 4</b>	Diagrama de sectores. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca	55
<b>Figura 5</b>	Histograma de frecuencias. Datos clínicos	57
<b>Figura 6</b>	Histograma de frecuencias. Tratamiento médico basal	58
<b>Figura 7</b>	Diagrama de cajas y bigotes: Datos analíticos	62
<b>Figura 8</b>	Diagrama de cajas y bigotes: Datos ecocardiográficos	65
<b>Figura 9</b>	Diagrama de cajas y bigotes: Parámetros de deformación miocárdica	67
<b>Figura 10</b>	Diagrama de cajas y bigotes e histograma de frecuencias: Datos demográficos por cuartiles de DGL	72

<b>Figura 11</b>	Histograma de frecuencias. Tratamiento médico basal por cuartiles de DGL	74
<b>Figura 12</b>	Diagrama de cajas y bigotes. Datos analíticos por cuartiles de DGL	77
<b>Figura 13</b>	Diagrama de cajas y bigotes, datos ecocardiográficos por cuartiles de DGL	81
<b>Figura 14</b>	Análisis de supervivencia: Curvas de Kaplan Meier	88
<b>Figura 15</b>	Mortalidad y DGL. Regresión de Cox	89
<b>Figura 16</b>	Relación entre DGL y mortalidad. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida	91
<b>Figura 17</b>	Relación entre DGL e ingresos recurrentes	93
<b>Figura 18</b>	DGL e ingresos recurrentes. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida	95
<b>Figura 19</b>	Relación entre DGL y descompensaciones ambulatorias recurrentes	97
<b>Figura 20</b>	DGL y descompensaciones ambulatorias recurrentes. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida	99
<b>Figura 21</b>	Relación entre DGL e ingresos de etiología cardiovascular	101
<b>Figura 22</b>	DGL e ingresos de etiología cardiovascular. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida	103



## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1 La Insuficiencia Cardíaca

#### 1.1.1 Definición. Un problema de salud pública

La insuficiencia cardíaca (IC) es una patología asociada a un espectro alteraciones estructurales y/o funcionales del corazón que se traducen en un desequilibrio de presiones y/o volúmenes, y secundariamente, alteraciones neurohumorales que conforman un síndrome clínico complejo, con diferentes fenotipos predominantes que estarán a su vez relacionados con el tipo de afectación estructural, etiología, y características de cada paciente (1)(2)(3).

Durante las últimas décadas se ha observado un incremento progresivo en la prevalencia e incidencia de la IC en la población mundial, estimándose unos 64,34 millones de casos (4), es decir, 8,52 por cada 1.000 habitantes (5), de los cuales entre un 11 % y un 41 % morirán en los siguientes 1 y 5 años tras el primer ingreso hospitalario, respectivamente (6).

Este incremento, de proporciones casi epidémicas, se debe en parte al aumento en la esperanza de vida (7), al incremento en la incidencia de cardiopatía isquémica (8), al uso de quimioterápicos cardiotóxicos para patología oncológica (9) y a la optimización de las terapéuticas disponibles que permiten a los pacientes prolongar su expectativa de vida (1)(10)(2). Se estima hacia el año 2030 una tendencia al incremento de su prevalencia (11), alcanzando hasta un 50% en las áreas demográficas más desfavorecidas, con una ligera disminución de la misma en regiones con índices sociodemográficos altos, asociado a un incremento, en ambos casos, en los años de salud perdidos como consecuencia de la discapacidad asociada a la enfermedad (5).

### 1.1.2 Diagnóstico, etiología y clasificación de la IC

Ante la sospecha diagnóstica de IC, se recomienda seguir algoritmos que permitan confirmar su presencia, clasificarla, identificar la etiología o factores precipitantes y comorbilidades que pueden afectar el curso

de la enfermedad, y así instaurar un tratamiento médico óptimo según el perfil de cada paciente.

Una historia clínica exhaustiva, que incluya antecedentes personales y familiares, síntomas y su cronología, asociado a un examen físico completo, son la base para el correcto diagnóstico y abordaje terapéutico (1)(2).

Tras esta primera aproximación, se recomienda completar el estudio con un electrocardiograma (ECG), una radiografía de tórax y la determinación de péptidos natriuréticos (ProBNP, NT-ProBNP), y, ante la persistencia del diagnóstico de sospecha citado, se deberá realizar una prueba de imagen en busca de alteraciones estructurales o funcionales del corazón (2).

La ecocardiografía tiene un papel cardinal en el estudio de estos pacientes(12). Esta técnica no invasiva basada en ultrasonidos, permite la identificación de diversas alteraciones y su severidad que orientan sobre la etiología de la IC, tales como valvulopatías, cardiopatías congénitas, flujos y presiones intracardiacas anormales o alteraciones sugestivas de enfermedad coronaria o pericárdica (1)(2)(12).

La función sistólica y diastólica puede ser evaluada mediante ecocardiografía por métodos cuantitativos y semi-

cuantitativos, que incluyen adquisiciones en 2 y 3 dimensiones durante todo el ciclo cardíaco para estimaciones de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI), el análisis de flujos trasmitrales, velocidades tisulares, el tamaño de la aurícula izquierda (AI) y velocidades de las venas pulmonares, lo que permite clasificar a los pacientes en diferentes fenotipos (13).

Con el objetivo de homogenizar y agrupar los diferentes fenotipos de IC, se aceptan diferentes clasificaciones, que incluyen: hallazgos estructurales y funcionales (FEVI, valvulopatías, disfunción diastólica) los síntomas predominantes (fallo derecho o izquierdo), la capacidad funcional (clasificación de la NYHA), el estadio evolutivo en el que se encuentre (clasificación AHA), y su cronología (aguda, crónica, y crónica reagudizada) (1)(2)(14).

Históricamente, los pacientes con IC han sido clasificados en dos grandes grupos en función de la FEVI: Los pacientes con FEVI reducida (menos del 50%) y aquellos con función sistólica preservada (mayor al 50%). La distribución de los pacientes en ambos espectros es bastante simétrica, con una distribución bimodal, con dos picos

centrados en torno a 35 y 55%. Las últimas guías de práctica clínica de la sociedad Europea de Cardiología añaden un tercer grupo, el de FEVI ligeramente reducida, que comprende un rango de fracción de eyección del 41 al 49% (1)(2).

La FEVI se calcula a partir del cociente de la diferencia entre los volúmenes al final de la diástole y la sístole de ventrículo izquierdo (VI) partida por el volumen diastólico.  $FEVI = \left[ \frac{Vol. Diastólico - Vol. Sistólico}{Vol Diastólico} \right]$ . La determinación de este parámetro puede realizarse mediante ecocardiografía, resonancia magnética, tomografía computarizada, imagen nuclear, o cualquier otra técnica que permita cuantificar con precisión dichos volúmenes. Su valor normal se sitúa por encima de 50%, y constituye una de las mediciones más robustas para el diagnóstico, el tratamiento y la evaluación pronóstica de la insuficiencia cardíaca (1)(12).

### 1.1.3 Predictores de mal pronóstico en IC

La ecocardiografía es una herramienta diagnóstica obligatoria, ya que nos permite intensificar y optimizar el tratamiento médico, orientar la etiología, y programar el

seguimiento clínico ajustado a cada paciente (2)(15). A pesar de que existe una relación demostrada entre la FEVI y el pronóstico de pacientes con IC, la relación entre la mortalidad y eventos cardiovasculares en todo el espectro de rangos de fracción de eyección no presenta una relación lineal (16).

Diversos metanálisis y estudios epidemiológicos comunitarios demuestran que los pacientes con FEVI preservada presentan un pronóstico similar al de los pacientes con FEVI reducida (17)(18)(19), por lo que la capacidad discriminatoria de la fracción de eyección del VI para predecir eventos y seleccionar los pacientes de riesgo, no es del todo precisa. En todo caso, hoy en día, la FEVI continúa siendo el único parámetro de función miocárdica globalmente aceptado que permite la toma de decisiones clínicas en los diferentes escenarios etiopatológicos de la IC, a pesar de que presenta importantes limitaciones como las asunciones geométricas en las fórmulas empleadas para su cálculo, el efecto de la precarga y postcarga más acusada en las situaciones de descompensación aguda, la reproducibilidad y variabilidad interobservador (2)(18)(20)(21).

Además de la información pronóstica que ofrece el estudio morfológico y funcional del corazón, los péptidos natriuréticos -hormonas secretadas por los miocardiocitos en respuesta al estiramiento por la sobrecarga de volumen (22)- han demostrado de manera consistente su asociación con eventos adversos en pacientes con IC, por lo que su empleo en el diagnóstico y estratificación de riesgo está bastante sistematizada y recomendada por las guías de práctica clínica (1)(2)(10).

Se han desarrollado múltiples modelos y escalas predictoras de riesgo en pacientes ingresados y ambulatorios cuyos factores asociados a mortalidad se repiten sistemáticamente, como son: la hipotensión arterial, la enfermedad renal crónica (ERC), presencia de fibrilación auricular, anemia, hipoalbuminemia, clase funcional mayor a NYHA 2 e ingresos previos por IC (1)(10).

Sin embargo, algunos estudios defienden que la mayoría de éstos factores inflamatorios, hemodinámicos y nutricionales, al ser ajustados por los valores de NT-proBNP, reducen su grado de significación estadística, lo que podría sugerir que actúan como marcadores de riesgo o “*by-standers*” que están presentes en pacientes más deteriorados (23).

## 1.2 Estudio de la Deformación miocárdica. Rastreo de patrones o “*Speckle Tracking*”

La función sistólica del ventrículo izquierdo comprende una acción compleja y coordinada de fibras musculares dispuestas oblicua y circunferencialmente, lo que da lugar a una contracción longitudinal, acortamiento circunferencial y engrosamiento con torsión radial (1)(18).

El estudio de la deformación o “*strain*” miocárdico permite una aproximación cuantitativa a dichos fenómenos, y se ha convertido en una herramienta sensible para la valoración de la función cardíaca. Ésta puede ser cuantificada a partir de la diferencia en los patrones de doppler tisular (DT) en varios puntos del miocardio durante el ciclo cardíaco, o más recientemente, mediante ecocardiografía bidimensional basada en el rastreo de patrones, o “*Speckle Tracking*” (24).

El “*Speckle Tracking*” es un algoritmo de postprocesado de imagen que utiliza la escala de grises de la adquisición digitalizada. Se basa en el principio de que cada segmento miocárdico tiene un patrón de moteado (o

“*Speckle*” ) único, y, tras seleccionar la zona de interés, el algoritmo automáticamente divide a la región en segmentos trazables (bloques de píxeles) cuyo movimiento es cuantificado a partir de la identificación de dichos bloques en las siguientes secuencias o “*frames*” , usando criterios de correlación y calculando la diferencia absoluta entre ambos registros (24).

El “*strain*” o deformación miocárdica se refiere al porcentaje de acortamiento o elongación (expresada en números negativos o positivos, respectivamente) que sufre un segmento miocárdico en sístole o diástole con respecto a su situación basal (21).

El estudio de la deformación miocárdica mediante rastreo de patrones ha demostrado ser una técnica robusta, reproducible (25), con la capacidad de discriminar los segmentos que se acortan activamente de aquellos que presentan un movimiento pasivo a partir de las fibras musculares contiguas, pudiendo ser cuantificada en sentido radial, longitudinal y circunferencial, según el plano de adquisición (1)(21).

Una imagen de buena calidad es un requisito necesario para la adecuada cuantificación de la deformación miocárdica, recomendándose una tasa de adquisición de al

menos 40 “frames” por segundo (fps). Los valores normales de la Deformación Global Longitudinal (DGL) oscilan entre un -18% a -22% en observaciones realizadas de individuos sanos (26)(13). Dichas variaciones se explican por ciertas diferencias en el sexo, la raza y el programa o “software” utilizado por cada equipo de ecocardiografía (27).

### 1.2.1 Valor pronóstico de los parámetros de deformación miocárdica

La deformación global longitudinal emerge como un parámetro de estudio de la función miocárdica complementaria a la cuantificación de la FEVI, y actualmente, esta siendo objeto de estudio en múltiples campos de la cardiología.

La evaluación de la deformación miocárdica mediante “*Speckle tracking*” ha demostrado su utilidad pronóstica en diferentes escenarios, y se ha consolidado como un parámetro robusto para identificar la disfunción ventricular subclínica con mayor sensibilidad que la FEVI en diversas cardiopatías, incluyendo la enfermedad miocárdica y valvular (20)(28)(29).

Se ha demostrado de que los pacientes con FEVI preservada y disfunción diastólica o cardiopatía hipertensiva presentan una DGL significativamente más positiva que los controles sanos (30), y de la misma manera se ha determinado su utilidad en la detección precoz de cardiotoxicidad por quimioterápicos, en pacientes asintomáticos y con FEVI en rango normal (31)(32).

Durante los últimos años se ha acrecentado la evidencia disponible en torno al estudio de los parámetros de deformación miocárdica, empleándose en diversos contextos clínicos, donde ha demostrado de manera fehaciente su valor pronóstico.

Un metanálisis publicado en 2014 a partir de una revisión sistemática que comparaba la FEVI y la deformación global longitudinal de VI como predictores de eventos adversos en pacientes con disfunción sistólica de diversas etiologías (isquémica, valvular, amiloidosis, y cardiopatías congénitas), demostró que existe evidencia respecto al valor pronóstico de la DGL, que podría incluso ser superior a la FEVI para predecir eventos cardíacos mayores (20).

Múltiples trabajos de investigación coinciden en que el estudio de la DGL, resulta de utilidad para la

estratificación de riesgo, seguimiento y optimización del tratamiento.

Existe evidencia de que la cuantificación de la DGL en el contexto de un infarto agudo de miocardio es capaz de predecir muerte y reingresos de forma independiente a los predictores tradicionales de riesgo, incluida la fracción de eyección (33). En la misma línea, se han descritos patrones de acortamiento característicos presentes en segmentos con isquemia miocárdica, como es la presencia del pico post-sistólico, lo cual aporta valor diagnóstico a los parámetros ecocardiográficos clásicos (15), además, también se ha demostrado, mediante análisis retrospectivos, relación entre la DGL y eventos adversos en pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable.

Desde que la disponibilidad del *software* de análisis de DGL se ha extendido en los equipos de post-procesado de imágenes, ha surgido mayor inquietud por determinar su valor diagnóstico y pronóstico en el contexto de la insuficiencia cardíaca. Múltiples estudios observacionales, en su mayoría retrospectivos, han centrado su investigación en determinar

el valor pronóstico añadido de la DGL con respecto a la FEVI en este contexto.

En el año 2009 se realizó la primera publicación cuyos resultados sugerían valor pronóstico del estudio de los parámetros de deformación miocárdica mediante *Speckle tracking* en pacientes ingresados por IC (18). Posteriormente, estudios centrados en el subgrupo de pacientes con descompensaciones agudas, mostraron que aquellos con una DGL más positiva durante el ingreso hospitalario tenían significativamente más mortalidad, de manera independiente a la FEVI (34)(35), lo que coincide con los hallazgos de estudios retrospectivos de pacientes ingresados por IC con FEVI preservada (36), cuyos pacientes con DGL más patológicos presentaban además, mayor riesgo de reingresos hospitalarios (37).

En el grupo de pacientes con IC crónica estable, la evidencia disponible parte en su mayoría de estudios retrospectivos (15)(38), y con características concretas de selección de los pacientes, como rangos de fracción de eyección(39) o etiologías específicas (40)(41)(42). En todo caso, los hallazgos sugieren que la DGL presenta un valor predictivo similar al observado en pacientes con IC

descompensada, actuando como un parámetro capaz de identificar aquellos con mayor riesgo de mortalidad y reingresos hospitalarios.

Un estudio prospectivo publicado en abril 2021, que incluyó 2186 pacientes ambulatorios e ingresados con diagnóstico de IC crónica y diferentes estadios funcionales (incluyendo asintomáticos) demostró relación significativa entre la DGL y mortalidad por todas las causas y de causa cardiovascular de manera independiente a la situación clínica, síntomas y alteración cardíaca, siendo el mayor estudio prospectivo publicado hasta la fecha que incluyó todo el espectro de pacientes con IC, logrando demostrar la relevancia del estudio de la deformación miocárdica en éste grupo de pacientes (43).



## 2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

### 2.1 Justificación

La insuficiencia cardíaca constituye una de las principales causas de morbilidad e incapacidad a nivel mundial (6). Una adecuada estratificación de riesgo que permita estimar la probabilidad de eventos en pacientes estables con diagnóstico de IC, permitiría ajustar el seguimiento clínico en función del perfil del paciente, optimizando el tiempo de visitas, tratamientos, y estrechando la vigilancia en los casos que así lo requieran.

A pesar de la evidencia disponible, la evaluación sistemática de la deformación miocárdica como un parámetro más a cuantificar dentro del estudio ecocardiográfico estándar de los pacientes con IC, no está aún aceptada ni protocolizada en la práctica clínica habitual.

No existe evidencia sobre el valor pronóstico de la deformación miocárdica para predecir descompensaciones recurrentes de insuficiencia cardíaca (ni ambulatorias ni hospitalarias), y la evidencia sobre su valor predictivo de

eventos en pacientes con IC crónica estable, es escasa. La mayoría de publicaciones disponibles están basadas en análisis retrospectivos de ecocardiografías realizadas durante la fase aguda de un evento cardíaco, con la influencia que supone ésta situación hemodinámica en la cuantificación de las distintas variables ecocardiográficas (20)(33)(36)(44).

Por otra parte, los parámetros ecocardiográficos tradicionales no permiten estratificar el riesgo de descompensaciones en el subgrupo de pacientes con FEVI preservada y ligeramente reducida, y la evidencia disponible sugiere que el estudio de la deformación miocárdica podría tener un valor pronóstico superior a la FEVI en este perfil de pacientes.

La posibilidad de contar con un marcador cuantitativo y objetivo que permita estratificar el riesgo de eventos cardíacos en pacientes con IC independientemente de la FEVI resulta muy atractiva, y permitiría al clínico prever la evolución que podrá tener el paciente, con el consecuente impacto en el tratamiento y seguimiento de los mismos.

Por todo ello, el presente trabajo de investigación plantea determinar el valor pronóstico de este parámetro en una cohorte no seleccionada de pacientes con IC estable, evaluando la relación entre la DGL y las descompensaciones recurrentes de IC (ambulatorias y hospitalarias), ingresos cardiovasculares y mortalidad.

## 2.2 Hipótesis

Hipótesis 1: El estudio de la deformación global longitudinal del ventrículo izquierdo en pacientes ambulatorios con diagnóstico de IC crónica estable tendrá implicaciones a nivel pronóstico en la predicción de eventos clínicos (riesgo de muerte y descompensaciones) en el seguimiento.

Hipótesis 2: La relación existente entre la DGL del ventrículo izquierdo y los eventos clínicos de interés es independiente de la FEVI.

## 2.3 Objetivos

### 2.3.1 Objetivo primario

Evaluar la relación entre la deformación global longitudinal del ventrículo izquierdo (DGL) y el riesgo de mortalidad y descompensaciones por IC en el seguimiento, y determinar si esta relación es independiente de las variables clínicas y ecocardiográficas con valor pronóstico reconocido.

### 2.3.2 Objetivos secundarios

- 1) Evaluar la relación existente entre la DGL y el riesgo de un primer episodio clínico de interés (tiempo hasta el primer evento adverso: descompensación por IC, muerte, ingresos de causa cardiovascular), ajustado por las principales co-variables de índole pronóstico conocido.
- 2) Estimar el valor pronóstico de la DGL para predecir eventos clínicos recurrentes

- 3) Evaluar si existe evidencia que sugiera que el poder pronóstico de la DGL presente un comportamiento diferencial en función de la fracción de eyección.
- 4) Describir las características clínicas, demográficas y ecocardiográficas de la población de estudio, así como los eventos clínicos de interés registrados en el seguimiento.
- 5) Comparar las características basales de la población de estudio en los diferentes cuartiles de DGL.
- 6) Determinar la relación existente entre los valores de DGL y los parámetros clínicos y bioquímicos relacionados con la gravedad de la insuficiencia cardíaca: valores plasmáticos de péptidos natriuréticos (NT-ProBNP), clase funcional NYHA, descompensaciones durante el año previo, así como otros parámetros ecocardiográficos evaluados en la práctica clínica habitual.



### 3. METODOLOGÍA

#### 3.1 Diseño del estudio

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, prospectivo, y uni- céntrico sobre una cohorte de pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca crónica estable reclutados desde la unidad de insuficiencia cardíaca del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Se recogieron de forma sistemática datos clínicos, demográficos, y analíticos de todos los pacientes y se realizó a cada uno una valoración ecocardiográfica completa basal, donde además de los parámetros tradicionales, se cuantificó la DGL. Posteriormente se llevó a cabo un seguimiento con registro de eventos de interés a través de contacto telefónico o consulta de la historia clínica informatizada.

El presente estudio es congruente con los supuestos de la declaración de Helsinki, y ha sido aprobado por el comité ético de investigación clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia, preservando los principios éticos de investigación, así como la confidencialidad y protección de datos de los pacientes implicados.

## 3.2 Ámbito y población de estudio

Se incluyeron pacientes no seleccionados que acudieron de forma programada a la consulta de seguimiento en la Unidad de insuficiencia cardíaca del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia en el periodo comprendido entre febrero de 2017 y noviembre de 2019.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron una descompensación con ingreso hospitalario el mes previo a su selección, o con criterios de reagudización el día de la visita.

### 3.2.1 Criterios de Inclusión

- Diagnóstico previo de insuficiencia cardíaca:

Se consideró como principal criterio de inclusión el diagnóstico previo de IC que debía constar en los antecedentes del paciente en la historia clínica informatizada. Los criterios diagnósticos considerados fueron los clínicos y ecocardiográficos de acuerdo con las guías de práctica clínica de la ESC que son consistentes con el último reporte de definición universal de la Sociedad Europea de Insuficiencia Cardíaca:

- Presencia de al menos uno de los síntomas cardinales típicos de la IC: Disnea, fatiga o disminución de la capacidad funcional, asociado a signos objetivos relacionados con la insuficiencia cardíaca, como la retención de líquidos, elevación de la presión venosa central, cardiomegalia, ritmo de galope, entre otros (2)(3).
  
- Presencia de una alteración estructural o funcional del corazón, que podría incluir disfunción sistólica o diastólica, patología valvular, miocárdica, pericárdica o coronaria. En pacientes con FEVI preservada se aplicaron criterios diagnósticos reconocidos para disfunción diastólica: hipertrofia ventricular izquierda, volumen auricular izquierdo > 34 ml/m<sup>2</sup>, E/e' >9 o PAPs > 35mmHg (2)(3).

- Descompensación previa

Historia de al menos un episodio de descompensación de IC aguda que hubiere requerido ingreso hospitalario o ajuste

del tratamiento diurético por parte de servicio de urgencias médicas o la unidad de IC, constando al menos una determinación de NT-proBNP en su historial clínico cuyo resultado sea compatible con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca.

- Estabilidad clínica

Los pacientes incluidos debían acudir a revisión programada en la unidad de IC y no presentar ningún criterio de descompensación aguda que requiriese la administración endovenosa de diuréticos o inotrópicos el mismo día de su inclusión. Debía tratarse de pacientes estables, sin episodios de descompensación aguda en los 30 días previos a la visita basal.

### 3.2.2 Criterios de Exclusión

- Imposibilidad técnica de cuantificar la DGL

Se excluyeron los pacientes en los que, por razones técnicas o anatómicas, no fue cuantificada la DGL de manera reproducible. Este criterio estuvo determinado por:

- Discordancias en las mediciones sucesivas de más de dos segmentos miocárdicos.

- Fallos en el seguimiento automático de patrones detectados durante la reproducción en bucle de los latidos estudiados, no subsidiarios a corrección manual y que afecten a más de dos segmentos.

- Mala ventana ecogénica que impida la adquisición de los 3 planos básicos (paraesternal largo, apical de 2 cámaras y apical de 4 cámaras con suficiente resolución para el seguimiento automático de patrones de manera reproducible. Por ejemplo, pacientes con obesidad mórbida, radioterapia torácica paracardiaca, severo atrapamiento aéreo por EPOC tipo enfisema, entre otros.

- Pacientes no adscritos al sistema nacional de salud o en los que fuera muy probable la pérdida de seguimiento

Se excluyeron aquellos pacientes que no tenían su domicilio habitual dentro del área sanitaria de la Comunidad Valenciana, así como aquellos en los que, por no estar adscritos al sistema nacional de salud, no fue posible acceder a la historia clínica electrónica para seguimiento y registro de episodios clínicos, y análisis de laboratorio en su centro de referencia.

### 3.3 Metodología de la inclusión y tamaño muestral

Los pacientes fueron incluidos mediante un muestreo no probabilístico discrecional tras aceptar mediante consentimiento informado su participación, y fueron reclutados desde la consulta de La Unidad de insuficiencia cardíaca.

Estudios previos publicados que relacionan la DGL con eventos adversos en subgrupos de pacientes, alcanzaron significación estadística con tamaños muestrales desde  $n=289$  hasta  $n=79$  (41)(45). Dado que la relación entre la deformación miocárdica y los eventos cardíacos recurrentes se desconoce, y no hay trabajos previos donde se haya hecho

esta estimación, se considera que un número en torno a 300 pacientes durante 2 años de seguimiento permitiría registrar suficientes eventos para evaluar la hipótesis planteada.

### 3.4 Variables de evaluación y recogida de datos

Tras la valoración en la consulta específica de insuficiencia cardíaca los pacientes se remitían a la unidad de Ecocardiografías del Hospital Clínico Universitario de Valencia, donde se proponía y consentía la participación en el estudio. Tras su aceptación se procedía de manera inmediata al registro de datos clínicos (incluyendo constantes vitales), demográficos, analíticos y antecedentes, y se realizaba la ecocardiografía basal.

#### 3.4.1 Datos demográficos, clínicos y analíticos basales

- Variables demográficas: Las variables demográficas recogidas fueron: edad, sexo, peso y talla.
- Variables clínicas: Dentro de las variables clínicas se incluyó antecedentes de diabetes mellitus (DM) o

enfermedad renal crónica (ERC), etiología de la IC, clasificación según estadio funcional de la NYHA, ritmo cardiaco (FA/sinusal), presencia de bloqueo de rama, tratamiento cardiológico en el momento de la inclusión, y se cuantificó la presión arterial y frecuencia cardíaca antes de realizar la ecocardiografía.

- VARIABLES ANALÍTICAS: Se realizó un registro de parámetros analíticos de interés a partir de analíticas de control solicitadas para el día de la consulta con una antigüedad máxima de 4 semanas con respecto al momento de la inclusión. En caso de que el paciente no tuviese analítica reciente, se cursaba una solicitud en un periodo máximo de 4 semanas desde la fecha del estudio basal. Los parámetros registrados fueron: creatinina, electrolitos, hemoglobina, NTproBNP, CA 125, y perfil férrico.

### 3.4.2 Estudio ecocardiográfico basal

La obtención e interpretación del estudio basal se realizó de acuerdo a los protocolos y recomendaciones

internacionales de cuantificación ecocardiográfica (26). Ésta se realizó en el laboratorio de ecocardiografía del Hospital Clínico Universitario de Valencia, con el ecocardiógrafo Phillips EPIC 7 del Servicio de Cardiología.

Para el estudio del ventrículo izquierdo se realizó el cálculo de la FEVI mediante el método Simpson Biplano, en ventana apical de 2 y 4 cámaras. Los diámetros tele-diastólicos (DTDVI) y tele-sistólicos (DTSVI), así como el grosor parietal del ventrículo izquierdo se midieron en el eje paraesternal largo en 2 dimensiones (2D) a nivel del extremo distal de la válvula mitral, con mediciones lineares internas.

La medición del área de la aurícula izquierda (AI) se realizó mediante planimetría en tele-sístole en el plano apical 4 cámaras en 2D, excluyendo el área por debajo del anillo mitral y los ostium de las venas pulmonares. La excursión sistólica del anillo tricúspide (TAPSE), fue cuantificada en modo M desde el plano apical 4 cámaras.

El patrón de flujo transmitral fue obtenido desde el plano apical 4 cámaras mediante doppler pulsado (PW), con el volumen de muestra a nivel del extremo distal de los velos mitrales en diástole, desde donde se cuantificaron las ondas

de llenado E y A, su relación y el tiempo de desaceleración de la onda E.

La Presión Arterial sistólica de la Arteria Pulmonar (PAPs) fue determinada en los pacientes que presentaron insuficiencia tricúspide (IT) mediante la medición de la velocidad del flujo de regurgitación con el doppler continuo (CW), en el plano apical de 4 cámaras con la dirección del haz de ultrasonidos lo más paralela posible a la del flujo, añadiéndose 10 mmHg cuando existían signos de elevación de la presión venosa central (PVC), o 5 mmHg en ausencia de los mismos.

Mediante el doppler tisular (TDI) se cuantificó el pico de las ondas e' diastólicas, ubicando el volumen de muestra a 1 cm del plano del anillo mitral en la pared septal y lateral del VI, respectivamente. El valor medio se calculó con el promedio de las velocidades septales y laterales, y luego se calculó la ratio E/e' para estimar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo.

### 3.4.3 Cuantificación de la deformación miocárdica

El estudio de la deformación miocárdica mediante rastreo de patrones o “*Speckle Tracking*” - 2D se realizó a partir de las adquisiciones en el plano apical de 2 cámaras, 3 cámaras y 4 cámaras. Se garantizó en todos los casos una velocidad de adquisición de al menos 50 “*frames*” por segundo.

El post-procesado de imágenes se realizó mediante el software de cuantificación de Phillips CMQ 9. Q-LAB (10.3.1, Philips Healthcare, Andover, MA) de acuerdo con las instrucciones del vendedor. La región de interés para el análisis (ROI) se definió mediante una función semiautomática que traza el borde endocárdico en telediástole tras colocar tres puntos de referencia en la base (septo y pared lateral) y el ápex del ventrículo izquierdo.

Tras la detección automática de bordes, se confirmó visualmente que el seguimiento de los mismos fuera adecuado, modificándose manualmente el ROI en caso de ser necesario para garantizar el rastreo correcto de los patrones en todo

el espesor del miocardio durante el ciclo cardíaco. Los segmentos en los que no se cumplieran estos criterios adecuadamente, (por artefactos o sombras) fueron excluidos del análisis, hasta un máximo de 2 segmentos. En caso de un número mayor de segmentos miocárdicos no valorables, el paciente debía ser excluido del estudio.

Finalmente, el valor de la DGL del VI se obtuvo mediante el cálculo automático del promedio de la deformación miocárdica en todos los segmentos de éstos tres planos apicales.

### 3.5 Seguimiento y registro de episodios adversos clínicos

Se realizó un seguimiento clínico y registro de eventos mediante consulta de la historia clínica electrónica hospitalaria y ambulatoria y mediante contacto telefónico en casos seleccionados. (Si no se disponía de información completa en la historia clínica).

Los siguientes episodios adversos clínicos se consideraron de interés para su registro:

- Muerte por todas las causas .
- Episodios recurrentes de descompensación de IC, incluyendo ingresos hospitalarios y episodios ambulatorios que requiriesen administración de diuréticos endovenosos o inotrópicos en La Unidad de IC.
- Hospitalizaciones recurrentes de etiología cardiovascular.

Se procedió a la revisión de historias clínicas electrónicas y registro de eventos en el tiempo máximo posible previo a la realización del análisis estadístico.



## 3.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el *software* Stata 14.1 (StataCorp. 2015, Stata Statistical Software: Release 14.1 College Station, TX, USA: StataCorp LP) y el *software* de análisis estadístico “R” version 4.1.3.

### 3.6.1 Estadística descriptiva

Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias y porcentajes, las variables numéricas fueron expresadas en media y desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos (p25–p75), en función de la distribución de la variable en cuestión. El estudio de la distribución simétrica o asimétrica de las variables se realizó mediante el test de Kolmogorov–Smirnov (con la corrección de Lilliefors) para  $N > 50$ .

Se realizó una tabla comparativa con las características basales de la muestra y de los pacientes excluidos, cuyas diferencias se analizaron mediante los

estadísticos  $\text{Chi}^2$  y T de Student (en distribuciones normales), con un nivel de confianza del 0,95, y el Test de Wilcoxon-Mann-Whitney para muestras independientes en aquellas variables que no cumplieran con la normalidad.

Los episodios adversos de interés (primer episodio) se registraron como tasa de evento por paciente/100 años ( $\frac{\text{Número de episodios}}{\text{n}^\circ \text{pacientes/ año}} * 100$ ). Las diferencias entre la mortalidad de los pacientes incluidos y excluidos se evaluaron mediante comparación de modelos de supervivencia con curvas de Kaplan Meier y el G-rho test.

Las características basales de la población incluida en el estudio fueron estratificadas de acuerdo a los cuartiles de DGL y se compararon mediante el test de Chi cuadrado para variables categóricas, el test de ANOVA para variables continuas con distribución simétrica y el test Kruskal-Wallis para variables continuas de distribución no paramétrica. La significación estadística se definió en todos los casos con un valor de  $p < 0,05$ .

## 4.2 Predicción de episodios adversos clínicos y Análisis de supervivencia

### 4.2.1 Tiempo hasta el primer episodio adverso

La fecha del estudio ecocardiográfico basal dio inicio al seguimiento clínico, registrándose los episodios adversos de interés al final del estudio. Para el análisis de supervivencia, se tuvo en cuenta la fecha del éxitus registrada en la historia clínica electrónica.

La relación entre los cuartiles de DGL y mortalidad fue evaluada usando las curvas de Kaplan Meier y el test de Log-Rank. La asociación entre la DGL y la mortalidad ajustado por los predictores de mortalidad clásicos en IC se evaluó mediante un análisis de regresión de Cox. Las covariables elegidas para el modelo se basaron en conocimientos médicos previos de los principales predictores de mortalidad en insuficiencia cardíaca, de forma independiente a su valor de p (edad, sexo, cardiopatía isquémica, NT-proBNP, hemoglobina, filtrado glomerular, ingreso previo, NYHA>2,

presión arterial, fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda y CA 125) Las estimaciones de riesgo obtenidas se expresaron como Hazard ratio (HR).

#### 4.2.2 Episodios adversos recurrentes y muerte

La asociación independiente entre la DGL y los eventos recurrentes se analizó mediante regresión binomial negativa multivariable ajustado por la mortalidad. Partiendo de la misma metodología, se obtuvieron estimaciones de riesgo para mortalidad, teniendo en cuenta su efecto sobre el riesgo de los eventos recurrentes. La forma funcional de la DGL se analizó utilizando polinomios fraccionados. El modelo multivariante final se ajustó por co-variables con impacto pronóstico reconocido en la insuficiencia cardíaca, independientemente de su significación estadística (edad, sexo, cardiopatía isquémica, NT-proBNP, hemoglobina, filtrado glomerular, ingreso previo, NYHA>2, presión arterial, fibrilación auricular, bloqueo de rama izquierda y CA 125). Las estimaciones de riesgo obtenidas se expresaron como razón de tasas de incidencia (IRR).

La utilización de ésta metodología de análisis se justifica en los principios teóricos que rigen dichos estadísticos: La regresión binomial negativa es un estadístico utilizado para el cálculo de riesgo cuando el fenómeno estudiado es recurrente, y su empleo es adecuado en situaciones en las que la probabilidad de aparición de un evento depende de los episodios previos producidos para cada individuo (un episodio modifica la probabilidad de presentar uno nuevo) o el riesgo no es el mismo para cada sujeto (modelo de propensión), con algunos más propensos a padecer el evento.

A diferencia de la regresión de Poisson, la regresión binomial negativa es capaz de captar parte de la varianza que ésta no identifica, evitando subestimar los errores estándares de los coeficientes que podrían generar significación estadística de factores que realmente no están asociados con el fenómeno (46).

Por otra parte, uno de los principales obstáculos en los modelos de regresión con variables continuas es la asunción de linealidad (47). La categorización de las variables continuas se traduce en pérdida de eficiencia y dificultades para la selección de puntos de corte. Una de

las estrategias para estos casos se basa en la elección de la forma funcional de la variable en cuestión mediante la utilización de polinomios fraccionados, usando la ecuación  $X^p$ , en la que una, dos o más formas polinomiales ( $\hat{p}$ ) se prueban con el modelo multivariable, y a partir de un pequeño número de exponentes preseleccionados, se elije mediante una medida de bondad de ajuste (el criterio de información bayesiano- BIC) aquel que más se adapte al modelo, a partir del cual se transforma la variable de exposición ( $X$ ) (47)(48).



## 5. RESULTADOS

### 5.1 Población y muestra

Durante el periodo de reclutamiento, comprendido entre febrero de 2017 y noviembre de 2019, tras comprobar el cumplimiento de los criterios de inclusión, se seleccionaron un total de 306 pacientes que dieron su consentimiento a participar en el estudio.

De todos ellos, un total de 44 pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos:

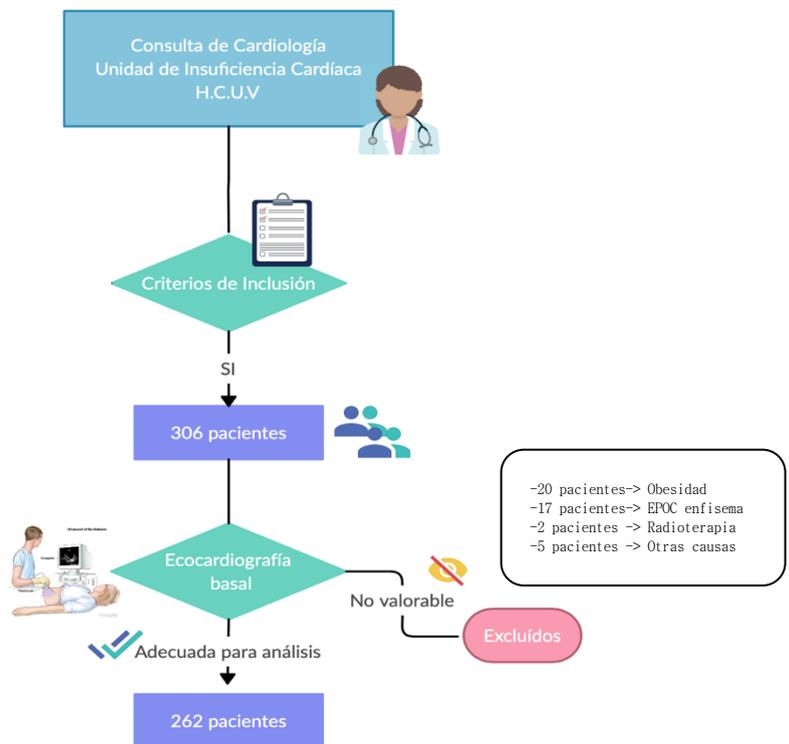
- 20 pacientes presentaban obesidad (índice de Masa corporal-IMC  $>30$ ) que imposibilitó una adecuada adquisición de planos ecocardiográficos en todas las aproximaciones necesarias para el cálculo de la DGL.
- 17 pacientes con antecedentes de patología pulmonar y patrón de atrapamiento aéreo que originaba una pérdida del rastreo de patrones en más de dos segmentos.
- 5 pacientes en los que no se consiguió una adquisición satisfactoria y reproducible de los planos ecocardiográficos, por causas varias (prótesis mamarias, deformidades torácicas del tipo

pectus carinatum o excavatum, fibrosis torácica, ente otros.)

- 2 pacientes con mala ventana ecogénica en probable relación con radioterapia mediastínica previa, que impidió un adecuado postprocesado de las imágenes.

Fueron incluidos finalmente 262 pacientes con DGL interpretable, tal y como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 1:

**Figura 1:** Diagrama de flujo de pacientes incluidos en el estudio.



EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

En la tabla 1 se muestran las características basales de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en las características más relevantes.

**Tabla 1:** Tabla de características basales: Datos clínicos, demográficos y etiología de la IC de los pacientes con y sin determinación de la DGL

Características basales	Pacientes con DGL n= 262	Pacientes sin DGL n=44	p valor
<b>Datos Demográficos</b>			
Edad, años	72 [65-79]	72 [63-80]	0,88
PAS, mmHg	123,6 ± 19,9	126,1 ±18,6	0,21
Talla, cm	165 [160-170]	164 [159-170]	0,72
Peso, kg	76 [68-85,7]	77 [68-91]	0,55
Mujeres, n (%)	89 (34%)	18 (40,9%)	0,31
<b>Datos clínicos</b>			
Diabéticos, n (%)	107 (40,84%)	22 (50%)	0,20
Ingreso previo, n(%)	122 (46,56%)	20 (45,45%)	0,99
ERC, n (%)	215 (82,06%)	17 (38%)	0,87
TFG (ml/min/m <sup>2</sup> SC)	62,4 [44,17-28,5]	62 [46-85]	0,86
NYHA, n (%)			0,96
I	24 (9,1%)	4 (9,1%)	
II	176 (67,2%)	30 (68,18%)	
III	61 (23,3%)	9 (20,45%)	
IV	1 (0,4%)	-	

Bloqueo de rama izquierda, n (%)	77 (29,4%)	11 (25%)	0,60
Marcapasos, n (%)	34 (12,9%)	4 (9,09%)	0,49
DAI, n (%)	38 (14,5%)	3 (6,8%)	0,17
TRC, n (%)	19 (7,25%)	3 (6,9%)	0,94
FA/flutter n (%)	104 (39,69%)	17 (38%)	0,98
<b>Etiología IC</b>			<b>0,79</b>
Isquémica, n (%)	90 (34,4%)	13 (29,54%)	
MCDNI, n (%)	54 (20,6%)	6 (13,6%)	
Hipertensiva, n (%)	45(17,18%)	14 (31,8%)	
<b>Biomarcadores</b>			
Creatinina mg/dL(media ± ds)	1,34 ± 0,90	1,21 ± 0,90	0,81
Hemoglobina g/dL (media ± ds)	13,5 ±1,85	13,5 ±1,85	0,60
NT-ProBNP pg/mL	1.462 [570-3.102]	2718 [338-2.622]	<b>0,06</b>
CA 125 U/mL	18 [11-36]	14 [10-27]	0,19
Sodio, mmol/L	140,7 [139-143]	141,5 [140-143]	0,29
Potasio, mmol /L	4,3[4,0-4,60]	4,4 [4,05-4,65]	0,47
Ferritina mg/dL(media ± ds)	229 ± 186	228 ± 216,15	0,99
IST %	22,7 [17-31]	21,45 [15,28,5]	0,36
<b>Ecocardiografía</b>			
FEVI Simpson, %	46 [33-59]	49 [38-60]	0,19
TAPSE, mm	18 [14-20]	19 [14-22]	0,43

**Abreviaturas:** PAS: Presión arterial Sistólica. DAI: Desfibrilador automático Implantable. ERC: Enfermedad renal crónica (TFG<90ml/1/m<sup>2</sup>SC) FA: Fibrilación auricular. HTP: Hipertensión pulmonar. MCDNI: Miocardiopatía dilatada no

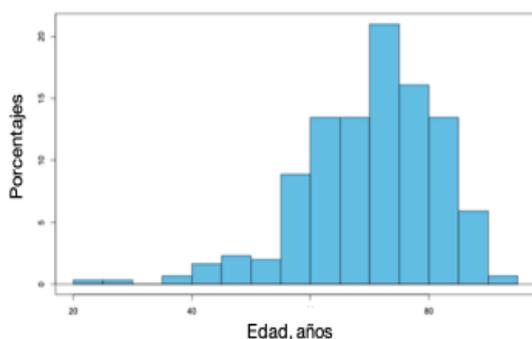
isquémica. TFG: Tasa de filtrado glomerular TRC: Terapia de resincronización Cardíaca. NYHA: Estadio funcional según la New York Heart Association. \*\*Los datos con distribución normal se reflejan con media  $\pm$  ds y los que no cumplen con normalidad, mediante mediana y rangos intercuartílicos. IC 95%: Intervalo de confianza al 95% \*Se consideran diferencias significativas asumiendo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05

## 5.2. Características basales

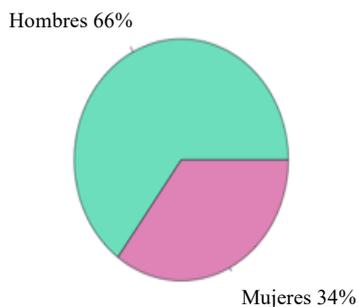
- Datos demográficos y etiología de la IC

Se incluyeron un total de 262 pacientes, con una mediana de edad de 72 años [65a-79a], y edades comprendidas entre los 22 y los 92 años. Un 66% de los pacientes (n=173) eran hombres y 155 (59,16%) tenían FEVI reducida (menor del 50%).

**Figura 2:** Histograma de frecuencias. Distribución de la muestra por edad



**Figura 3:** Histograma de frecuencias. Distribución de la muestra por género



90 pacientes (34,4%) padecían IC de etiología isquémica, mientras que el 66% restante se distribuía según las siguientes etiologías (Figura 4):

-Miocardiopatía dilatada no isquémica con FEVI reducida (incluyendo cardiopatías no isquémicas evolucionadas, taquicardiomiopatías, quimioterápicos, asincronía): 54 pacientes (20,6%).

-Hipertensiva con FEVI preservada: 45 pacientes (17,18%).

-Valvular FEVI con preservada: 38 pacientes (14,5%).

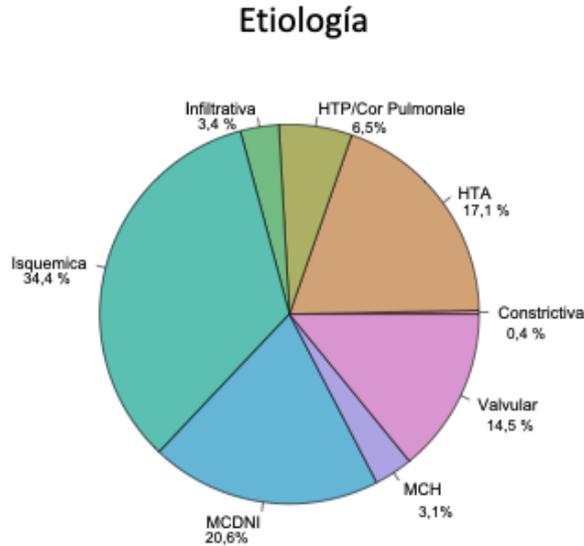
-HTP/cor pulmonale con FEVI preservada: 17 pacientes (6,5%).

-Miocardiopatía Infiltrativa con FEVI preservada: 9 pacientes (3,4%).

-Miocardiopatía hipertrófica con FEVI preservada: 8 pacientes (3,1%).

-Constrictiva con FEVI preservada: 1 paciente (0,4%).

**Figura 4:** Diagrama de sectores. Etiología de la Insuficiencia Cardíaca



**Abreviaturas:** HTA: Hipertensiva, HTP: Hipertensión pulmonar ,  
MCDNI: Miocardiopatía dilatada no isquémica MCH: Miocardiopatía hipertrófica

Un 90,8 % de los pacientes (n=238) presentaban una clase funcional NYHA igual o superior a II y un 46,56% de ellos (n=122), había ingresado previamente por insuficiencia cardíaca. La presión arterial sistólica media al momento de realizar la ecocardiografía basal fue de  $123,6 \pm 19,9$  mmHg.

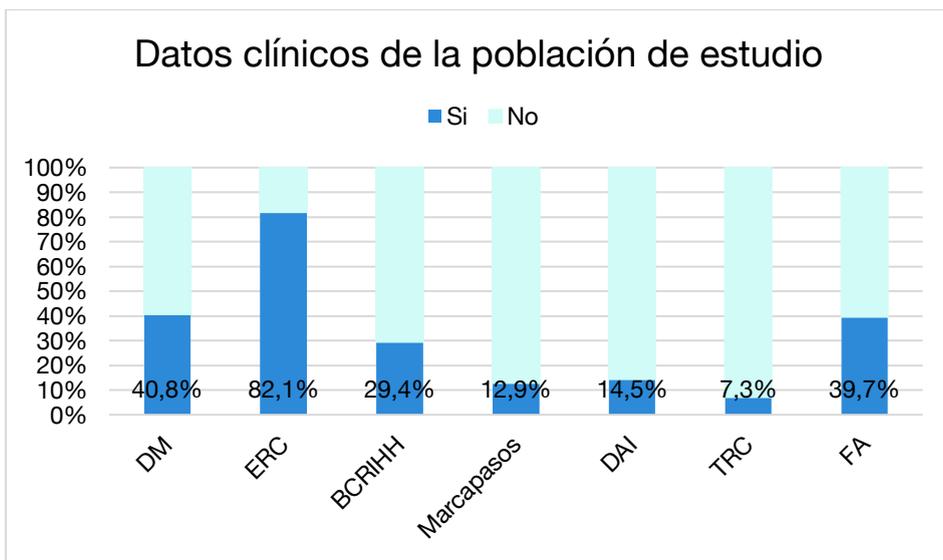
- Antecedentes médicos

Con respecto a los antecedentes y comorbilidad de la muestra, 40,84% (n=107) eran diabéticos, un 82,06% (n=215 pacientes) tenían un filtrado glomerular menor o igual a 90 ml/min/m<sup>2</sup>SC, -considerado enfermedad renal crónica según las guías de práctica clínica-(49). 34 pacientes (12,9%) eran portadores de marcapasos, y 38 pacientes (14,5%) eran portadores de un desfibrilador automático Implantable (DAI).

En cuanto al ritmo y alteraciones electrocardiográficas basales, un 39,69% estaban en fibrilación auricular (FA), 77 pacientes (29,4%) tenían un bloqueo de rama izquierda (BCRIHH), y un 7,25% (n=19) estaban resincronizados.

Los antecedentes y comorbilidad de los pacientes del estudio están representados gráficamente en la Figura 5, y los datos demográficos y clínicos están recogidos en la Tabla 1.

**Figura 5:** Histograma de frecuencias. Datos Clínicos de la población estudiada (n=262)



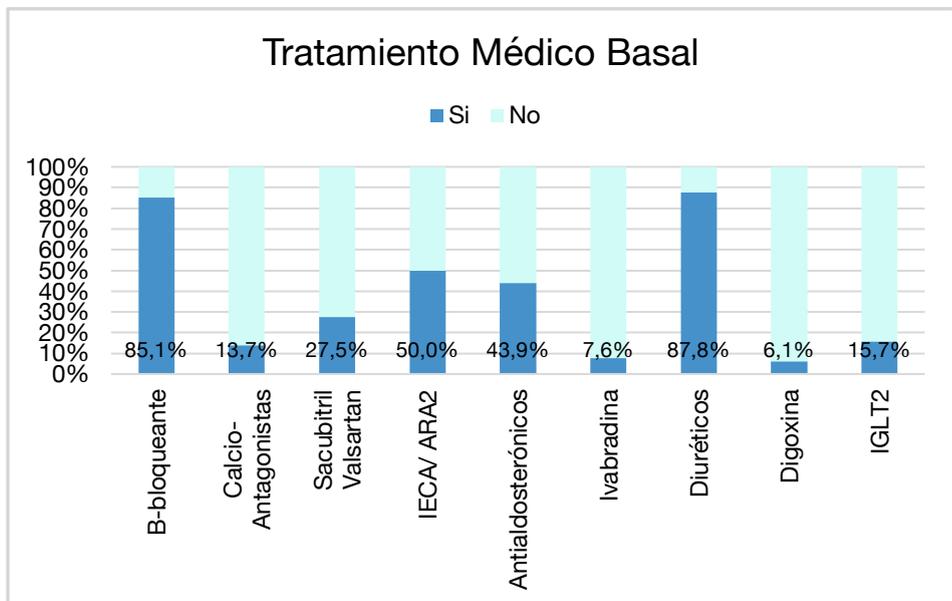
**Abreviaturas:** BCRIHH: Bloqueo completo de Rama izquierda del Haz de His. DAI: Desfibrilador automático Implantable. FA: Fibrilación Auricular. ERC: Entendida como una tasa del filtrado glomerular menor a 90/ml/min/m<sup>2</sup>SC. TRC: Terapia de Resincronización

- Tratamiento médico basal

En cuanto al tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca en el momento de la inclusión, de los 262 pacientes, un 85% (n=223) estaban en tratamiento con b-bloqueantes de manera crónica, un 13,74% (n=36) con calcio-antagonistas y un 7,63% (n=20) con ivabradina.

Con respecto al bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona, la mitad de los pacientes estaban en tratamiento con IECAS o ARA2 (n=131 pacientes), 72 pacientes (27,48%) en tratamiento con bloqueante de la neprilisina (sacubitril/valsartán) y 115 pacientes (43,9%) con antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MRA). El tratamiento médico cardiológico de los pacientes del estudio está recogido en la Tabla 2 y Figura 6.

**Figura 6:** Histograma de Frecuencias. Tratamiento médico basal de la población del estudio (n=262)



**Abreviaturas:** ARA2: Antagonista del receptor de Aldosterona tipo 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina 2 IGLT2: Inhibidor del co-transportador de sodio- glucosa tipo 2.

**Tabla 2:** Tratamiento médico basal

	Pacientes con DGL n= 262	Pacientes sin DGL n= 44	P valor
<b>Tratamiento médico basal</b>			
BBloqueantes, n (%)	223(85,11%)	34(77,3%)	0,31
Calcio-antagonistas, n (%)	36(13,74%)	5(11,3%)	0,70
IECA/ARA 2, n (%)	131(50%)	21(48,8%)	0,88
Sacubitrilo/valsartán, n (%)	72(27,48%)	11(25%)	0,79
MRA, n (%)	115 (43,8%)	21(47,7%)	0,55
Diuréticos, n (%)	230 (87,8%)	37(84,1%)	0,74
Digoxina, n (%)	16 (6,10%)	3(6,8%)	0,90
Ivabradina, n (%)	20 (7,63%)	3(6,8%)	0,87
ISGLT2, n (%)	41(15,65%)	8(18,18%)	0,62

**Abreviaturas:** ARA2: Antagonista del receptor de aldosterona tipo 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina 2. MRA: Antagonista del receptor de Mineralo-corticoides. IGLT2: Inhibidor del co-transportador de sodio- glucosa tipo 2. Se consideran diferencias significativas asumiendo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

Al comparar el tratamiento médico basal de los pacientes de acuerdo a la FEVI, se observaron diferencias significativas en la distribución de los pilares farmacológicos de la IC, evidenciándose un uso más

generalizado de los B-bloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MRA), y sacubitrilo/valsartán en los pacientes con FEVI reducida, y una mayor tendencia a uso de calcio-antagonistas y IECAS/ARA 2 en el grupo de pacientes con FEVI preservada.

Se observó también mayor prescripción de ivabradina e IGLT2 en los pacientes con FEVI reducida, sin evidenciarse diferencias significativas en la prescripción de digoxina en ambos grupos, siendo la digoxina el fármaco con el menor porcentaje de prescripción global, de todos los fármacos recogidos en el estudio.

Los datos comparativos del tratamiento farmacológico según la FEVI se encuentran recogidos en detalle en la Tabla 3:

**Tabla 3:** Tratamiento farmacológico basal por la FEVI

	Pacientes con FEVI >50% n= 107	Pacientes con FEVI <50% n= 155	P valor
<b>Tratamiento médico basal</b>			
B-Bloqueantes, n (%)	78(72,9%)	145(93,5%)	0,000
Calcio-antagonistas, n (%)	25 (23,4%)	11 (7,1%)	0,000
IECA/ARA 2, n (%)	65(60,7%)	66 (42,6%)	0,003
Sacubitril/Valsartan, n (%)	9(8,4%)	63 (40,6%)	0,000

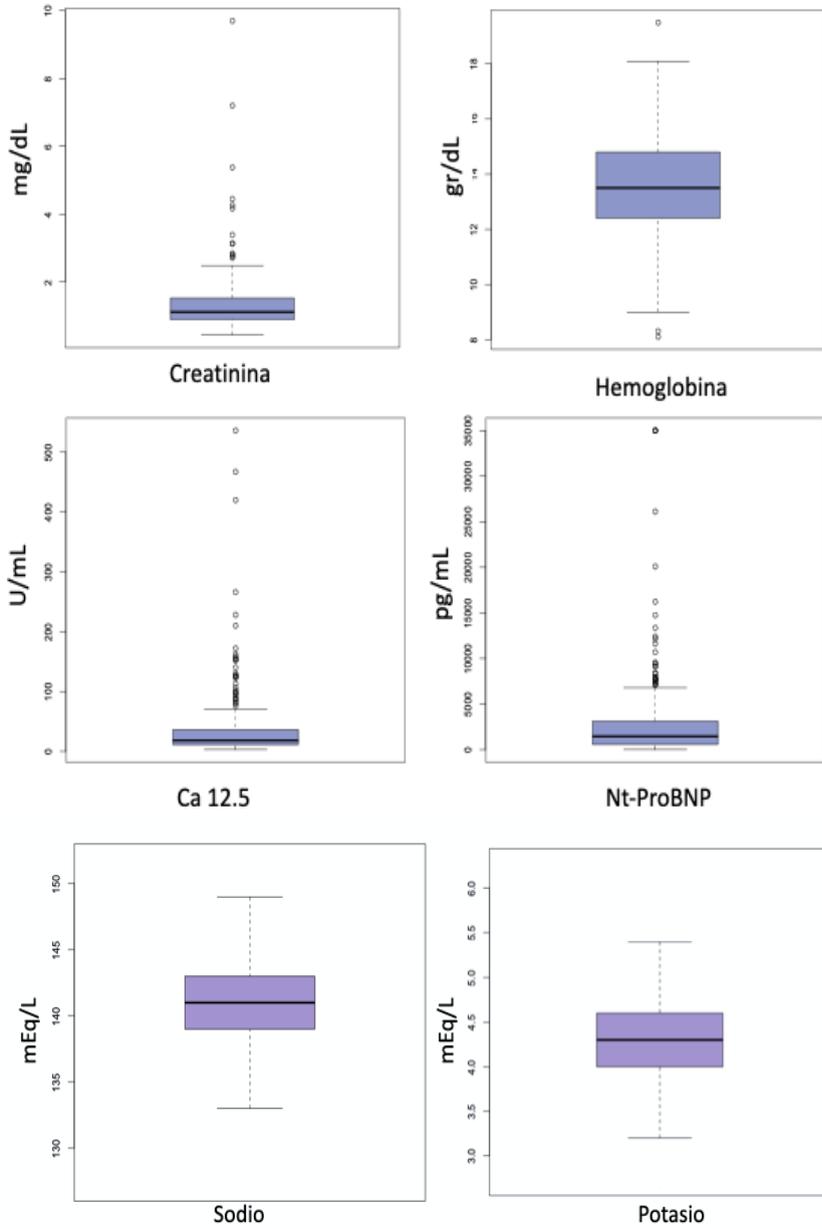
MRA, n (%)	32 (30,2%)	83 (53,5%)	<b>0,001</b>
Diuréticos, n (%)	87 (81,3%)	143(92,3%)	<b>0,007</b>
Digoxina, n (%)	6 (5,6%)	11 (7,1%)	0,630
Ivabradina, n (%)	2 (1,9%)	18 (11,6%)	<b>0,003</b>
ISGLT2, n (%)	9 (8,4%)	32 (20,6%)	<b>0,007</b>

**Abreviaturas:** ARA2: Antagonista del receptor de Aldosterona tipo 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina 2. MRA: Antagonista del receptor de Mineralo-corticoides. IGLT2: Inhibidor del co-transportador de sodio- glucosa tipo 2. Se consideran diferencias significativas asumiendo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

- Datos analíticos

En cuanto a los datos analíticos, se registró una hemoglobina media de  $13,57 \pm 1,85$  g/dL, un valor medio de creatinina de  $1,34 \pm 0,90$  mg/dL, una ferritina media de  $229 \pm 186$  ng/mL, una mediana de NT-ProBNP de 1.462 pg/mL [570 - 3.102] y de CA 125 de 18 U/mL [11-36]. Los datos analíticos se encuentran recogidos en la Tabla 1 y Figura 7:

**Figura 7 :** Diagrama de cajas y bigotes: Datos analíticos de la población del estudio n= 262



- Datos Ecocardiográficos

En cuanto a las características ecocardiográficas, se observó una mediana de FEVI de 46% [33-59%], un diámetro telediastólico medio en límites altos la normalidad: 52,4 mm [46mm - 59mm] un diámetro basal de VD en límites altos 40,7 mm [35mm - 45mm] con una contractilidad límite por parámetros longitudinales (TAPSE 18mm [14mm - 20 mm]). Se observó en general, aurículas izquierdas moderadamente dilatadas (área media  $41,6 \pm 14,30$  cm<sup>2</sup>) con una mediana de PAPs elevada, de 39,8 mmHg [30 mmHg - 45 mmHg]. La mediana del diámetro de la vena cava inferior fue de 19 mm [16mm - 20mm]. Los datos ecocardiográficos se recogen en la Tabla 4 y la Figura 8:

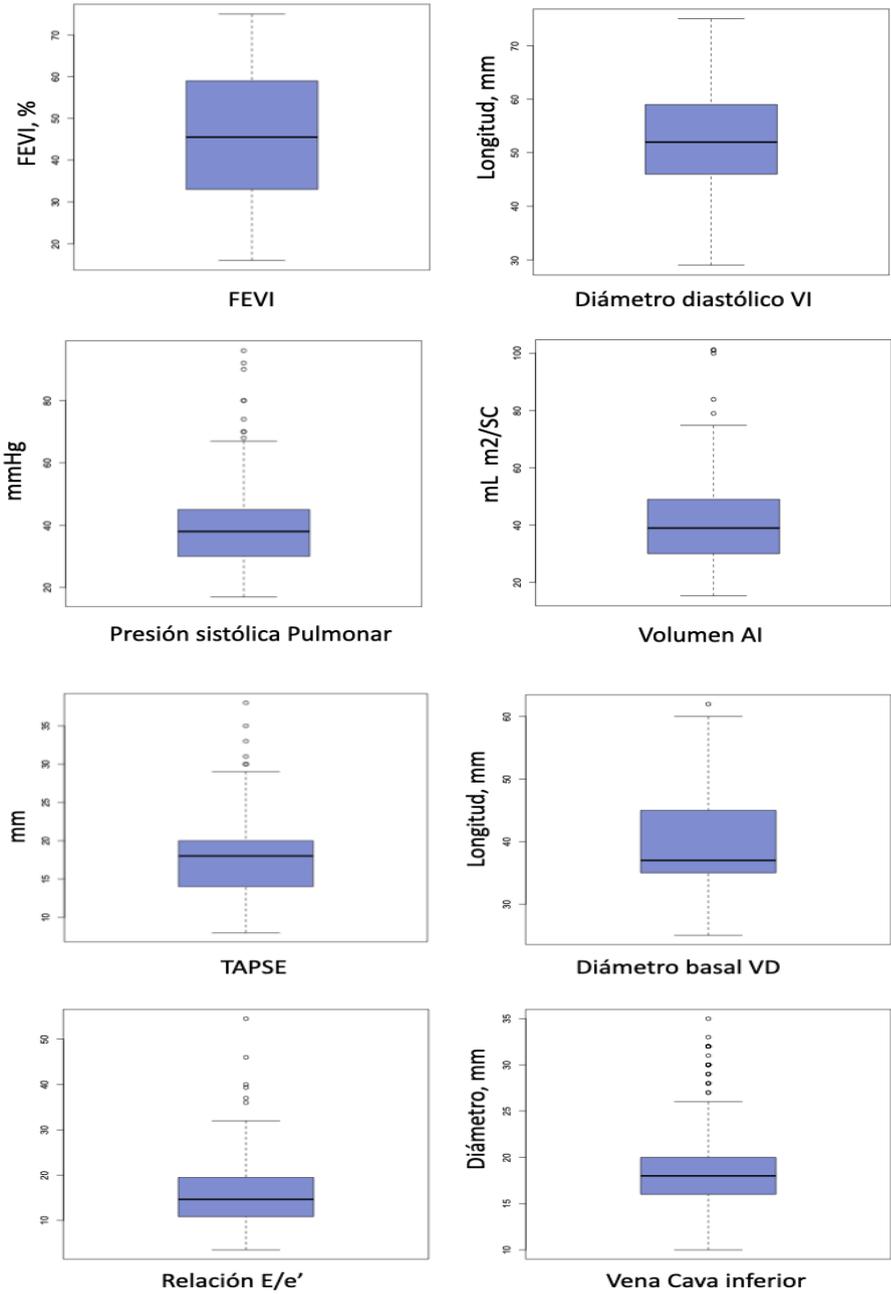
**Tabla 4:** Datos ecocardiográficos

Datos Ecocardiográficos	Pacientes con DGL n= 262	Pacientes sin DGL n= 44	p valor
FEVI Simpson, %	46 [33-59]	49 [38-60]	0,19
DTDVI, mm	52,4 [46-59]	48 [43-54]	<b>0,01</b>
Masa, gr	208 [176-216]* *n=254	220 [175-259]* *n=30	0,94
AI mL/m <sup>2</sup> SC	41,67 ± 14,30* *n=213	38,8 ± 20,3* *n=26	<b>0,04</b>

Relación E/e'	16,14 ± 7,97* *n=224	13,8 ± 9,6* *n=34	0,05
Grado de IM n (%)			0,49
0	33 (12,6%)	5 (11,36%)	
I	118 (45,03%)	21 (47,72%)	
II	68 (25,95%)	14 (31,81%)	
III	33 (12,60%)	3 (6,8%)	
IV	10 (3,82%)	-	
Grado de IT n (%)			0,25
0	40 (15,27%)	12 (27,2%)	
I	111 (42,37%)	17 (38,63%)	
II	56 (21,37%)	5 (11,36%)	
III	27 (10,31%)	4 (9,09%)	
IV	28 (10,69%)	5 (11,36%)	
PAPs, mmHg	39,9 [30-45] * *n=211	35 [30-43] * *n=27	0,48
VD Diam, diastólico 4C, mm	40,7 [35-45]	37 [35-46]	0,57
TAPSE, mm	18 [14-20]	19 [14-22]	0,43
VCI, mm	17 [15-22]	18 [16-20]	0,87

**Abreviaturas:** AI: Aurícula izquierda. DTDVI: Diámetro telediastólico de VI. FEVI; Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IM: Insuficiencia mitral. IT: Insuficiencia tricúspide. PAPs: Presión arterial sistólica de la arteria pulmonar. TAPSE: Tricúspide anular plane systolic excursion VD: Ventrículo derecho. VCI: Vena cava inferior. \*\*Los datos con distribución normal se reflejan con Media ± DS y los asimétricos, mediante mediana y rangos intercuartílicos. \*Indica el número de pacientes al que se ha realizado la medición. En caso de no especificarse, n= al indicado para cada grupo.

**Figura 8:** Diagrama de cajas y bigotes: Datos ecocardiográficos de la población de estudio (n= 262)



- Parámetros de deformación miocárdica

Con respecto al estudio de la deformación miocárdica mediante el rastreo de patrones, se observó una DGL media del ventrículo izquierdo de  $-14,13\% \pm 4,67$ , con una mediana de tiempo de dispersión de 39 ms [18,6–65,7]. En 133 pacientes fue posible determinar la deformación global circunferencial (DGC) obteniéndose una mediana de  $-15,6\%$  [22,5–11,95].

En 84 pacientes se cuantificó la deformación de la aurícula izquierda, con una mediana de 11% [7,5–17,2] y en los 88 pacientes en los que se estudió la deformación de la pared libre del ventrículo derecho, se obtuvo una media de  $-16,6\% \pm 7,01$ .

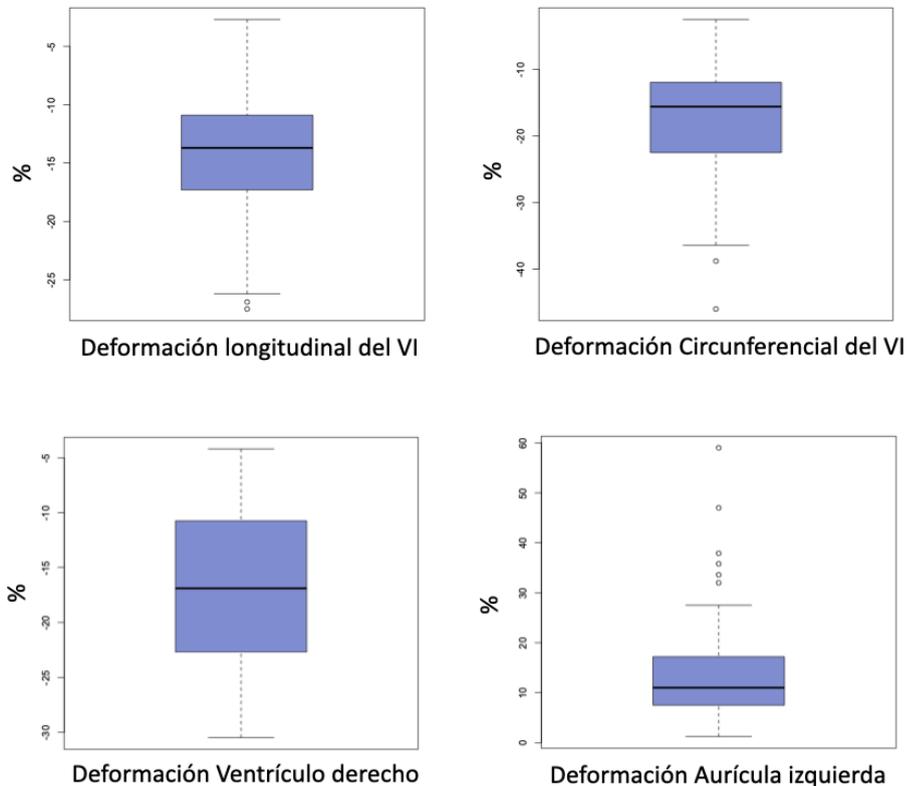
Los datos ecocardiográficos y de deformación global longitudinal de los pacientes del estudio se encuentran recogidos en la Tabla 5 y Figura 9:

**Tabla 5:** Parámetros de deformación miocárdica

Parámetros de Deformación Miocárdica	n= 262
DGL (media ± ds) %	-14,13 ± 4,67
TD ds, (ms)	39 [18,6-65,7]
DGL, %	-15,6% [22,5 -11,95]
DAI, %	11 [7,5-17,2]
DVD, (media ± ds)%	-16,6 ± 7,01

**Abreviaturas:** DGL: Deformación Global Longitudinal TD: Tiempo de dispersión, desviación estándar. DAI: Deformación Aurícula izquierda. DVD: Deformación ventrículo derecho.

**Figura 9:** Diagrama de cajas y bigotes: Parámetros de deformación miocárdica.



- Comparación de las características basales de los pacientes incluidos y excluidos del estudio

Al comparar las características basales de la población de estudio con las de los pacientes excluidos, se observó que ambos grupos eran comparables en cuanto a antecedentes, etiología de la IC, variables clínicas y analíticas. Únicamente, se evidenció una tendencia a mayor tamaño en las cavidades izquierdas de los pacientes incluidos (DTDVI: 52,4 mm [46-59] Vs 48 mm [43-54]; AI 41,67 mm  $\pm$ 14,30 vs 38,8 mm  $\pm$  20,3) y una ligera tendencia a mayores valores de NTproBNP en los pacientes excluidos (2718 [338-2.622] Vs 1.462 [570-3.102]) siendo esta diferencia clínicamente irrelevante.

Se observó también, aunque con un valor de p en el límite de la significación estadística, (p=0,05) una tendencia a mayor cociente E/e' en los pacientes incluidos (16,14  $\pm$  7,97 Vs 13,8  $\pm$  9,6).

En general, no se evidenciaron diferencias significativas ni clínicamente relevantes en ambos grupos en

cuanto a las variables de índole pronóstica conocidas en la IC, tal y como se puede observarse en las tablas 1, 2, y 4

### 5.3 Estratificación de la muestra según cuartiles de DGL

Se realizó una estratificación de la muestra a partir de la variable de exposición distribuyéndola en 4 cuartiles, constituidos el primer y último cuartil por 65 pacientes y los cuartiles segundo y tercero por 66 pacientes.

El rango de DGL para cada cuartil fue el siguiente:

- Primer cuartil, n= 65 (Q1): [-27,5; -17,4]
- Segundo cuartil, n= 66 (Q2): [-17,3; -13,7]
- Tercer cuartil, n= 66 (Q3): [-13,6; -10,9]
- Cuarto cuartil, n= 65 (Q4): [-10,8; -2,7]

En cuanto a los datos demográficos, se observó una tendencia significativa a valores más patológicos DGL en hombres, y en aquellos de mayor talla.

Los pacientes diabéticos, con cardiopatía isquémica, BCRIHH y portadores de DAI, mostraron valores de DGL más positivos (p valor= 0,004; 0,011; 0,004, respectivamente).

Se observó también una mayor tendencia a ingresos previos y a una presión arterial sistólica más baja en pacientes con deformación miocárdica más patológica, aunque con una significación estadística borderline (p valor= 0,054 y 0,055 respectivamente)

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad, peso, tasa de filtrado glomerular (TFG), ni ritmo cardiaco, tal y como puede observarse en la Tabla 6. Los datos demográficos más representativos y aquellos con diferencias en los subgrupos se encuentran representadas en la Figura 10.

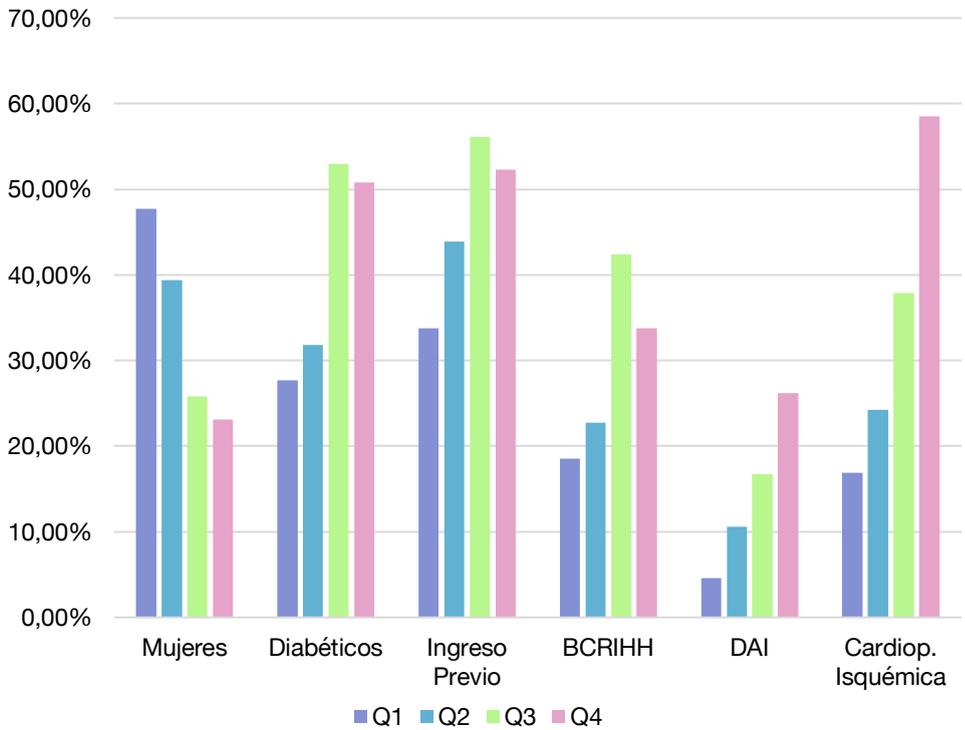
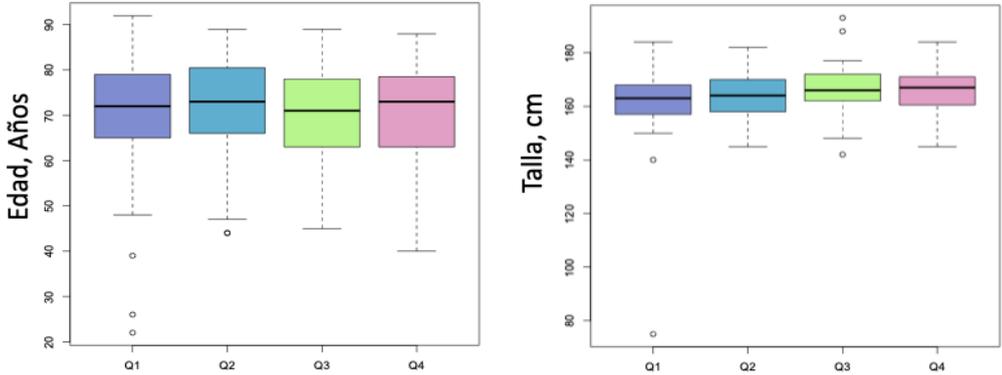
**Tabla 6:** Características basales de la población estratificadas por cuartiles de DGL

	<b>Q1 (n=65)</b> DGL [-27,5;-17,4]	<b>Q2 (n=66)</b> DGL [-17,3;-13,7]	<b>Q3 (n=66)</b> DGL [-13,6;-10,9]	<b>Q4 (n=65)</b> DGL [-10,8; -2,7]	<b>p Valor</b>
<b>Datos demográficos</b>					
Edad, años	72,0 [65,0-79,0]	73,0 [66,0-81,0]	71,0 [63,0-78,0]	73,0 [63,0-79,0]	0,922
PAS, mmHg	130,6 ± 20,0	127,8 ± 19,1	120,7 ± 18,2)	115,3 ± 19,5	0,055

Talla, cm	163[157,0-168,0]	164[158,0-170,0]	165,5[160,0-172,0]	167[161,0-171,0]	<b>0,016</b>
Peso, kg	73,0 [63,0-82,0]	73,5 [67,0-86,0]	78,5 [70,0-88,0]	78,0 [70,0-86,0]	0,439
Mujeres, n (%)	31 (47,7%)	26 (39,4%)	17 (25,8%)	15 (23,1%)	<b>0,008</b>
Diabéticos, n (%)	18 (27,7%)	21 (31,8%)	35 (53,0%)	33 (50,8%)	<b>0,004</b>
Ingreso previo n(%)	22 (33,8%)	29 (43,9%)	37 (56,1%)	34 (52,3%)	<b>0,054</b>
TFG	65,5 [47,0-80,4]	70,0 [47,6-88,3]	54,1 [38,9-76,4]	61,5 [41,3-82,4]	0,108
BCRIHH n (%)	12 (18,5%)	15 (22,7%)	28 (42,4%)	22 (33,8%)	<b>0,011</b>
MCP, n(%)	6 (9,2%)	9 (13,6%)	8 (12,1%)	11 (16,9%)	0,621
TRC, n (%)	0 (0,0%)	5 (7,6%)	7 (10,6%)	7 (10,8%)	0,060
DAI, n (%)	3 (4,6%)	7 (10,6%)	11 (16,7%)	17 (26,2%)	<b>0,004</b>
FA/flut, n (%)	22 (33,8%)	25 (37,9%)	30 (45,5%)	27 (41,5%)	0,564
Cardiop. Isq, n(%)	11 (16,9%)	16 (24,2%)	25 (37,9%)	38 (58,5%)	<b>&lt;0,001</b>

**Abreviaturas:** PAS: Presión arterial Sistólica. Cardiop. Isqu: Cardiopatía isquémica. DAI: Desfibrilador automático Implantable. FA/Flutt: Fibrilación auricular o flutter. MCP: Marcapasos TFG: Tasa de filtrado glomerular (ml/min/m<sup>2</sup>SC) TRC: Terapia de resincronización \*\*Los datos con distribución normal se reflejan con Media ± ds y los que no cumplen con normalidad mediante mediana y rangos intercuartílicos.\*Se considera significativo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

**Figura 10:** Diagrama de cajas y bigotes e histograma de frecuencia de los datos demográficos y clínicos más representativos, por cuartiles de DGL



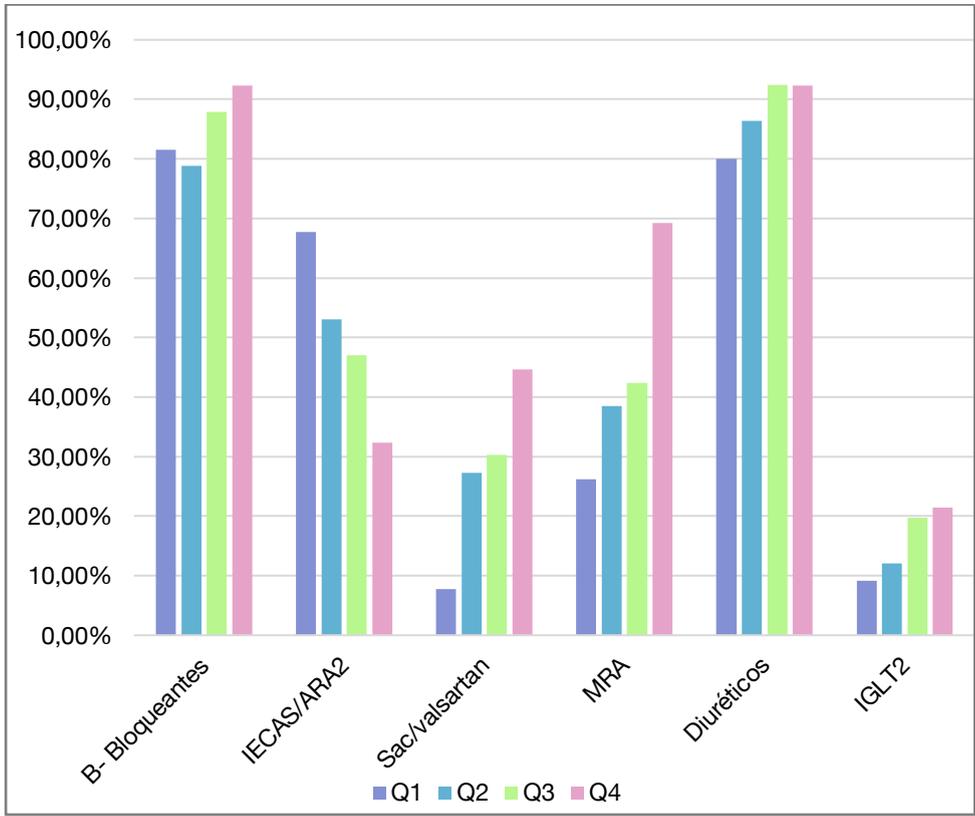
En lo que respecta al tratamiento médico basal, se observó una tendencia significativa a mayor prescripción de sacubitrilo/valsartán y anti-aldosterónicos en los pacientes con DGL más patológica, y mayor prescripción de IECAS/ARA2 en los pacientes con DGL más negativa, sin evidenciarse diferencias en el resto del tratamiento, tal y como puede observarse en la Tabla 7 y en la Figura 11.

**Tabla 7:** Tratamiento médico basal por cuartiles de DGL

	Q1(n=65) DGL[-27,5;-17,4]	Q2 (n=66) DGL[-17,3; -13,7]	Q3 (n=66) DGL [-13,6; -10,8]	Q4 (n = 65) DGL [-10,8; -2,7]	P Valor
<b>Tratamiento médico basal</b>					
BBloqueantes, n(%)	53(81,5%)	52(78,8%)	58(87,9%)	60(92,3%)	0,122
IECA/ARA 2, n(%)	44(67,7%)	35(53,0%)	31(47,0%)	21(32,3%)	<b>0,001</b>
Sac/Vals, n(%)	5 (7,7%)	18(27,3%)	20(30,3%)	29(44,6%)	<b>&lt;0,001</b>
MRA, n(%)	17(26,2%)	25(38,5%)	28(42,4%)	45(69,2%)	<b>&lt;0,001</b>
Diuréticos, n(%)	52(80,0%)	57(86,4%)	61(92,4%)	60(92,3%)	0,095
ISGLT2, n(%)	6(9,2%)	8(12,1%)	13(19,7%)	14(21,5%)	0,159

**Figura 11:** Histograma de frecuencias.

Tratamiento médico basal, cuartiles de DGL



**Abreviaturas:** ARA2: Antagonista del receptor de Aldosterona tipo 2. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina 2. MRA: Antagonista del receptor de Mineralo-corticoides. IGLT2: Inhibidor del co-transportador de sodio- glucosa tipo 2. Las variables categóricas se representan con frecuencias absolutas y relativas . \*Se considera significativo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

En relación con los datos analíticos, se observó que los pacientes con DGL más deprimido, mostraron una tendencia significativa a peores valores de creatinina sérica, y también valores más altos de péptidos natriuréticos y CA 125. No se observaron diferencias en la distribución de los valores de hemoglobina, ni en el perfil férrico.

La distribución de los valores analíticos según los cuartiles de DGL se encuentran recogidos en la Tabla 8, y la representación gráfica de los hallazgos más relevantes en la Figura 12

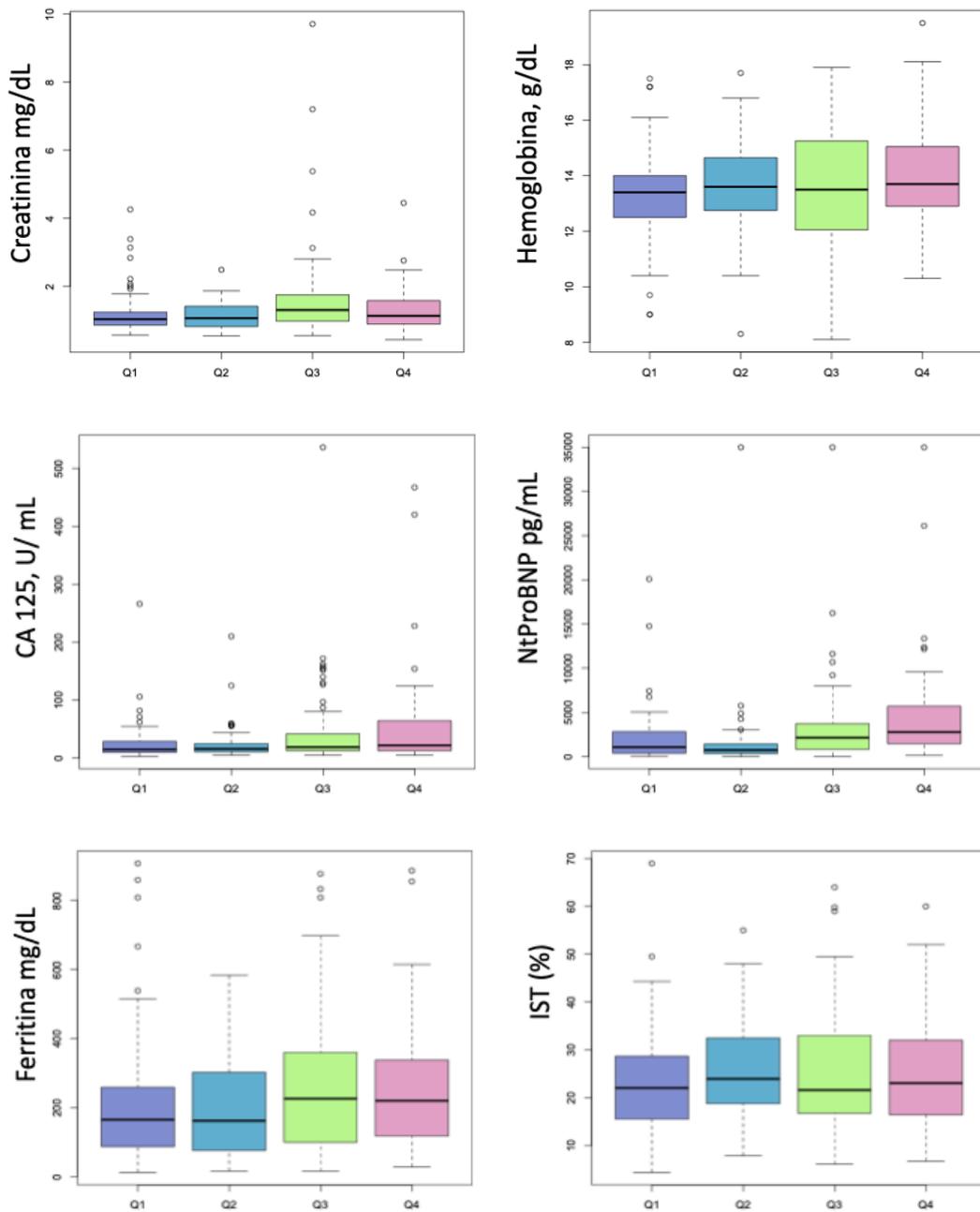
**Tabla 8:** Datos analíticos por cuartiles de DGL.

	Q1(n= 65) DGL [-27,5; - 17,4]	Q2(n= 66) DGL [-17,3; - 13,7]	Q3(n= 66) DGL [-13,6; - 10,9]	Q4(n= 65) DGL [-10,8; - 2,7]	P Valor
<b>Datos analíticos</b>					
Creatinina mg/dL	1,2 ±0,7	1,1 ± 0,4	1,6± 1,4	1,4± 0,7	<b>0,008</b>
Sodio mmol/L	141 [140- 142]	141[139- 143]	142[139,5- 143,5]	141[138- 142]	0,33

Potasio mmol/L	4,4 [4,0- 4,6]	4,4[4,1- 4,6]	4,3[4,0- 4,6]	4,3[4,1- 4,6]	0,94
Ferritina mg/dL	209,8 ±195,6	194,8 ±143,5	261,2± 212,9	249,7± 182,7	0,128
IST %	22,0 [14,9- 28,8]	23,8 [18,6- 32,1]	22,0 [16,7- 33,0]	22,0 [16,4- 32,0]	0,622
Hb gr/dL	13,3±1,7	13,6 ±1,6	13,4±2,1	14,0 ±1,9	0,131
CA 125 U/mL	15,0 [10,0- 29,0]	16,0 [11,0- 25,0]	19,0 [12,0- 42,0]	22,0 [13,0- 65,0]	<b>0,009</b>
NT-ProBNP pg/mL	1059,0 [379,0- 2818,0]	735,5 [360,0- 1427,0]	2088,5 [810,0- 3657,0]	2755,0 [1448,0- 6208,0]	<b>0,001</b>

**Abreviaturas:** IST: Índice de saturación de la transferrina. NT-ProBNP: Propéptido Natriurético Cerebral, Extremo N-terminal . CA125: Antígeno CA 125, marcador tumoral y de congestión venosa central. Hb: Hemoglobina \*\*Los datos con distribución normal se reflejan con media ± DS y los que no cumplen con normalidad, mediante mediana y rangos intercuartílicos. Se consideran diferencias significativas asumiendo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

**Figura 12:** Diagrama de cajas y bigotes. Datos analíticos, cuartiles de DGL



Con respecto a los datos ecocardiográficos, se observó que los valores más patológicos de DGL se relacionaron con ventrículos más dilatados, con mayor masa ventricular y valores de FEVI y TAPSE más deprimidos ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,019$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$  respectivamente). Igualmente, aquellos pacientes con una deformación más patológica presentaron tendencia a presiones intracavitarias más elevadas estimadas mediante la relación  $E/e'$  ( $p < 0,001$ ). Los datos ecocardiográficos más representativos se encuentran recogidos en la Figura 13.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al grado de valvulopatías, presión pulmonar ni dimensiones del ventrículo derecho, tal y como puede observarse en la Tabla 9:

**Tabla 9:** Parámetros ecocardiográficos por cuartiles de DGL

	Q1(n=65)	Q2 (n=66)	Q3 (n=66)	Q4 (n=65)	P
	DGL [-27,5; -17,4]	DGL [-17,3;-13,7]	DGL [-13,6; -10,9]	DGL [-10,8; -2,7]	<b>Valor</b>
<b>Datos Ecocardiográficos</b>					

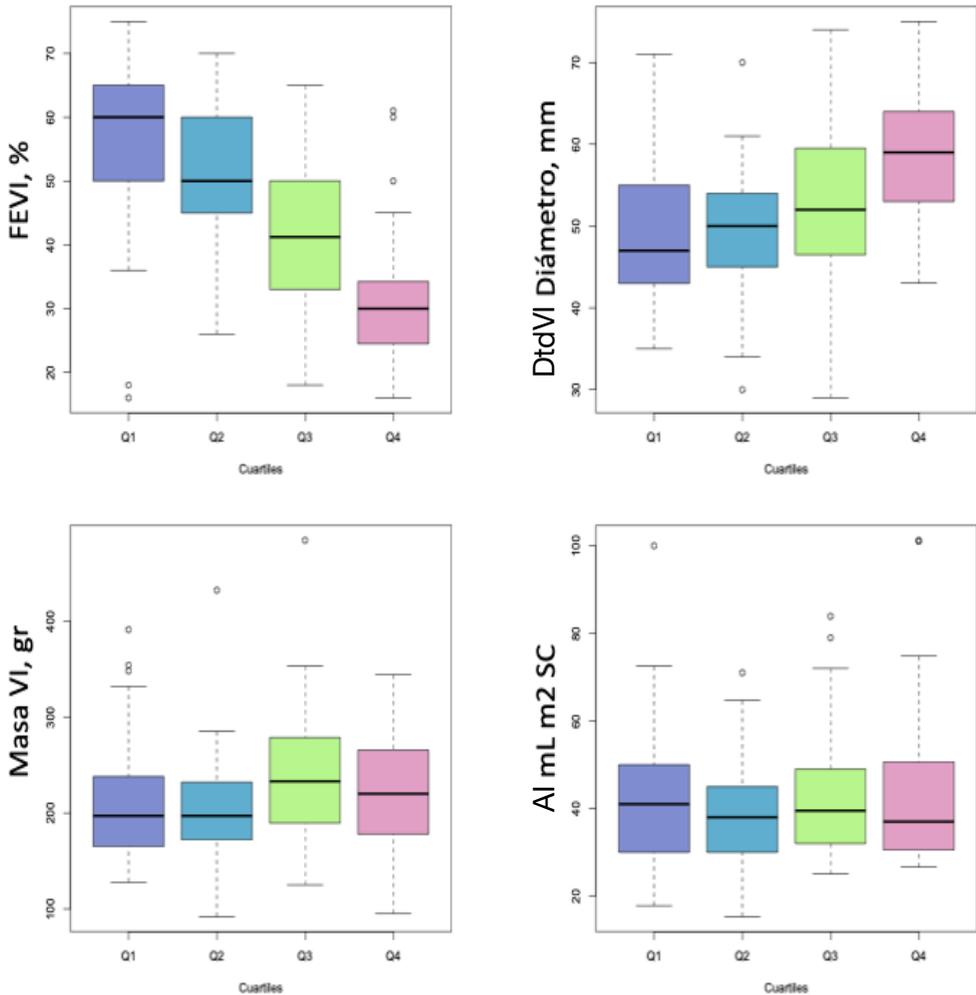
FEVI Simpson, %	56,5 ± 11,8	50,7 ± 9,8	42,3 ± 12,2	31,2 ± 9,4	<b>&lt;0,001</b>
DTDVI, mm	49,1 ± 8,6	49,6 ± 7,2	52,5 ± 8,9	58,8 ± 8,1	<b>&lt;0,001</b>
Masa, gr	197,0 [165,0- 238,0] * *n=63	197,0 [173,0- 233,0] * *n=63	233,0 [188,0- 273,0] * *n=64	220,0 [182,0- 267,0] * *n=60	<b>0,019</b>
AI mL/m <sup>2</sup> SC	42,2 ± 15,6* *n=50	39,8 ± 11,8* *n=57	41,8 ± 13,3* *n=58	43,1 ± 16,7* *n=48	0,668
Relación E/e	14,4 ± 6,8* *n=56	15,4 ± 8,4* *n=52	14,8 ± 6,2* *n=59	19,9 ± 9* *n=57	<b>&lt;0,001</b>
Grado de IM, n(%)					0,504
0	11 (16,9%)	10 (15,2%)	5 (7,6%)	7 (10,8%)	
I	29 (44,6%)	30 (45,5%)	35 (53,0%)	24 (36,9%)	
II	17 (26,2%)	18 (27,3%)	15 (22,7%)	18 (27,7%)	
III	6 (9,2%)	6 (9,1%)	10 (15,2%)	11 (16,9%)	
IV	2 (3,1%)	2 (3,0%)	1 (1,5%)	5 (7,7%)	
Grado de IT n, (%)					0,106
0	8 (12,3%)	14 (21,2%)	10 (15,2%)	8 (12,3%)	
I	34 (52,3%)	27 (40,9%)	30 (45,5%)	20 (30,8%)	
II	9 (13,8%)	14 (21,2%)	12 (18,2%)	21 (32,3%)	

III	9 (13,8%)	4 (6,1%)	4 (6,1%)	10 (15,4%)	
IV	5 (7,7%)	7 (10,6%)	10 (15,2%)	6 (9,2%)	
PAPs, mmHg	35,5 [30,0- 52,5] * *n= 56	35,0 [28,0- 45,0] * *n=50	37,0 [30,0- 45,0] * *n=51	40,0 [35,0- 48,0] * *n= 54	0,14
VD Diam. 4C, mm.	37,0 [35,0- 46,0]	37,0 [35,0- 45,0]	37,0 [35,0- 48,0]	39,0 [36,0- 46,0]	0,65
TAPSE, mm.	20,0 [17,0- 22,0]	20,0 [16,0- 22,0]	16,0 [13,0- 20,0]	15,0 [12,0- 17,0]	<b>&lt;0,001</b>
VCI, mm.	18,0 [16,0- 20,0]	18,0 [16,0- 20,0]	18,0 [16,0- 23,0]	18,0 [16,0- 21,0]	0,42

**Abreviaturas:** AI: Aurícula Izquierda DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo Izquierdo. FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo. IM: Insuficiencia Mitral. IT. Insuficiencia Tricúspide. PAPs: Presión arterial sistólica de la arteria pulmonar. TAPSE: Tricuspid anular plane systolic Excursion VD: Ventrículo derecho. VCI: Vena cava inferior. Los datos con distribución normal se reflejan con Media  $\pm$  DS y los que no cumplen con normalidad, mediante mediana y rangos intercuartílicos. Las variables categóricas se reflejan mediante frecuencias absolutas y relativas. Se consideran diferencias significativas asumiendo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05. \* n= Numero de pacientes al que se realizó la medición. En caso de no reflejarse, n= al número de pacientes especificado en cada estrato.

**Figura 13:** Diagrama de cajas y bigotes.

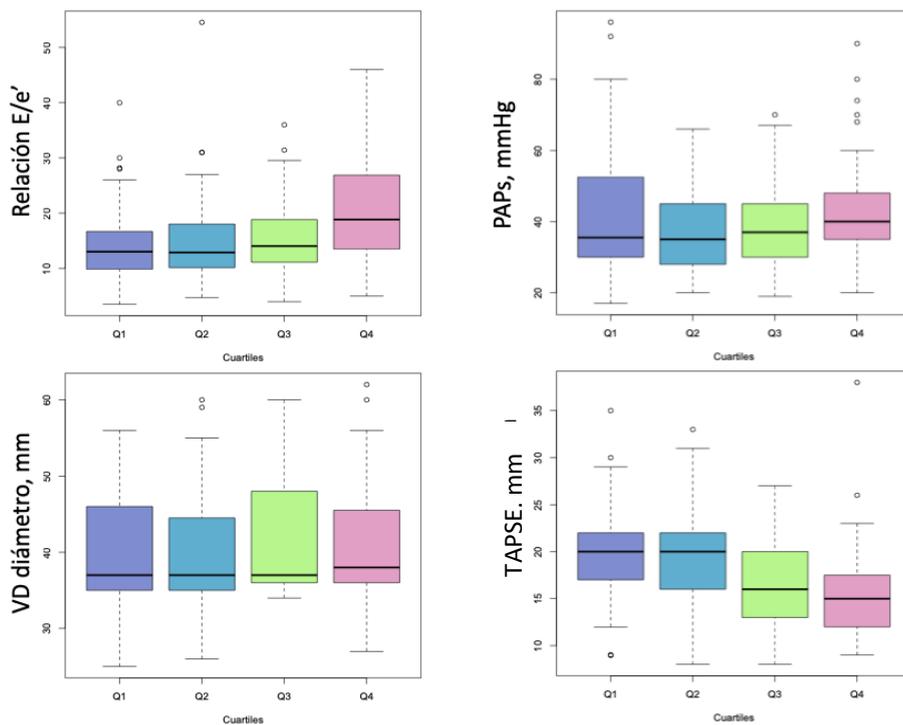
Datos ecocardiográficos por cuartiles de DGL



**Abreviaturas:** AI mL/m<sup>2</sup> SC: Aurícula Izquierda, ml por metros cuadrados de superficie corporal DTDVI: Diámetro telediastólico del ventrículo Izquierdo.

FEVI: Fracción de Eyección del Ventrículo izquierdo.

**Figura 13:** (continuación) Datos ecocardiográficos por cuartiles de DGL,



**Abreviaturas:** PAPS: Presión arterial sistólica de la arteria pulmonar. TAPSE: Tricuspid anular plane systolic Excursion VD: Ventrículo derecho.

#### 5.4 Episodios adversos clínicos en el seguimiento

La mediana de seguimiento fue de 2,86 años [2,43-3,96], con un mínimo de 0,98 años y un máximo de 4,94 años.

### 5.4.1 Mortalidad

Se registró un total de 78 éxitus a lo largo del seguimiento, representando una mortalidad total en la muestra de estudio del 29,77%, de los cuales 35 episodios se clasificaron como de causa primaria cardíaca:

- Muerte súbita cardíaca: 15 pacientes
- Insuficiencia cardíaca terminal: 12 pacientes
- Shock cardiogénico: 5 pacientes
- Tormenta arrítmica: 2 pacientes
- Taponamiento cardíaco: 1 paciente

No se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad, ingresos ni descompensaciones en los pacientes del estudio con respecto al grupo de pacientes excluidos, como se puede apreciar en la Tabla 10:

**Tabla 10:** Tasa de eventos por paciente/año en la muestra de estudio con respecto a los pacientes excluidos

	Con DGL: n= 262	Sin DGL: n= 44	p Valor
Evento	N= (Personas/100años)	N= Personas/100años	
Muerte	78 (10,37)	8 (6,48)	0,1
Ingreso IC, 1er episodio	57 (7,58)	6 (4,86)	0,3
Ingreso CV, 1er episodio	60 (7,97)	9 (7,28)	0,8
Descompensación ambulatoria de IC	69 (9,15)	12 (9,69)	0,9

**Abreviaturas:** IC: Insuficiencia cardíaca. CV: Cardiovascular .

#### 5.4.2 Episodios adversos recurrentes

- Descompensaciones de IC e ingresos cardiovasculares

En cuanto a las descompensaciones ambulatorias de insuficiencia cardíaca de los pacientes incluidos un total de 69 pacientes (26,33%) presentaron al menos un episodio de descompensación que requirió de la administración endovenosa de inotrópicos o diuréticos por parte del servicio de urgencias médicas o el hospital de día de insuficiencia cardíaca, registrándose un total de 142 episodios ambulatorios durante el seguimiento. La

distribución de dichos episodios se recoge en detalle en la Tabla 11.

**Tabla 11:** Distribución de los episodios ambulatorios recurrentes de IC descompensada según su frecuencia.

Descompensaciones ambulatorias recurrentes de insuficiencia cardíaca	N pacientes(% del total de pacientes)
Un episodio	33 (12,59%)
Dos episodios	17 (6,48%)
Tres episodios	10 (3,81%)
Cuatro episodios	5 (0,88%)
Cinco episodios	1 (0,38%)
Seis episodios	1 (0,38%)
Siete episodios	2 (0,76%)

En lo que respecta a los ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca descompensada, un total de 57 pacientes (21,75%) presentaron al menos un episodio de insuficiencia cardíaca congestiva que no pudo ser manejado ambulatoriamente, requiriendo ingreso hospitalario durante al menos 24 horas, contabilizándose un total de 77 ingresos por IC durante el seguimiento. Dichos episodios estuvieron distribuidos de la siguiente manera (Tabla 12):

**Tabla 12:** Distribución de los Ingresos hospitalarios recurrentes por IC descompensada según su frecuencia

Ingresos Hospitalarios recurrentes por insuficiencia cardíaca	N (% del total de pacientes)
Un Ingreso	43 (16,41%)
Dos Ingresos	8 (3,05%)
Tres Ingresos	6 (2,29%)

Teniendo en cuenta todos los episodios de descompensaciones, (con y sin ingreso hospitalario) se observó que un total de 87 pacientes (33,20%) presentaron al menos un episodio de insuficiencia cardíaca con repercusión clínica significativa a lo largo del seguimiento, con un registro total de 219 episodios.

Finalmente, 60 pacientes (22,9%) presentaron al menos un ingreso hospitalario de etiología cardiovascular diferente a la insuficiencia cardíaca, observándose en su mayoría causa isquémica, (IAM, Ictus, isquemia periférica) aunque también figuraban el síncope, implantes de dispositivos de estimulación DAI/marcapasos y arritmias auriculares o ventriculares, como diagnósticos predominantes al alta.

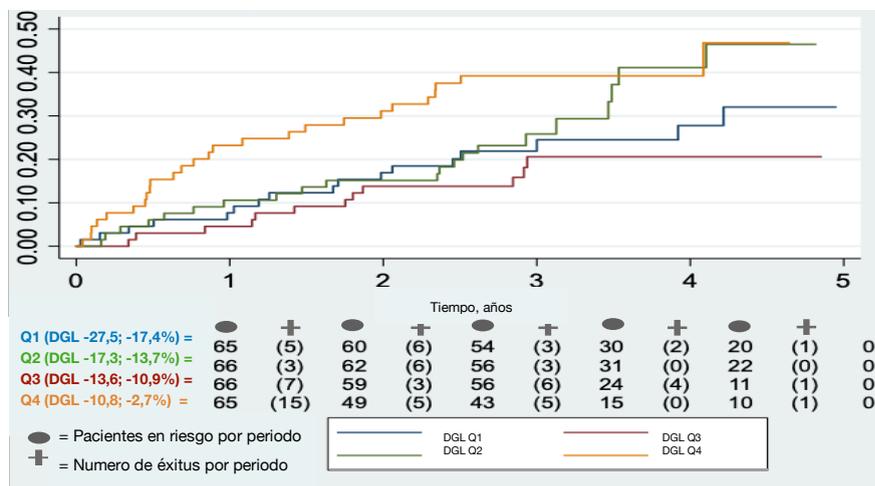
## 5.5 Deformación Global Longitudinal y episodios adversos clínicos

### 5.5.1 DGL y mortalidad.

- Tiempo hasta la muerte

Se observaron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes en los distintos cuartiles de DGL mediante las curvas de Kaplan Meier, (Log-Rank= 0,027, Figura 14), evidenciándose una separación de las curvas que se origina desde el inicio del seguimiento, siendo más evidente en el cuartil con DGL más patológico (Q4) y que se mantiene, al menos, durante los 3 primeros años, representando un mayor riesgo de mortalidad en estos pacientes. La presencia de valores de DGL más negativos se asoció a menor riesgo en el seguimiento.

**Figura 14:** Análisis de supervivencia, Curvas de Kaplan Meier por cuartiles de DGL



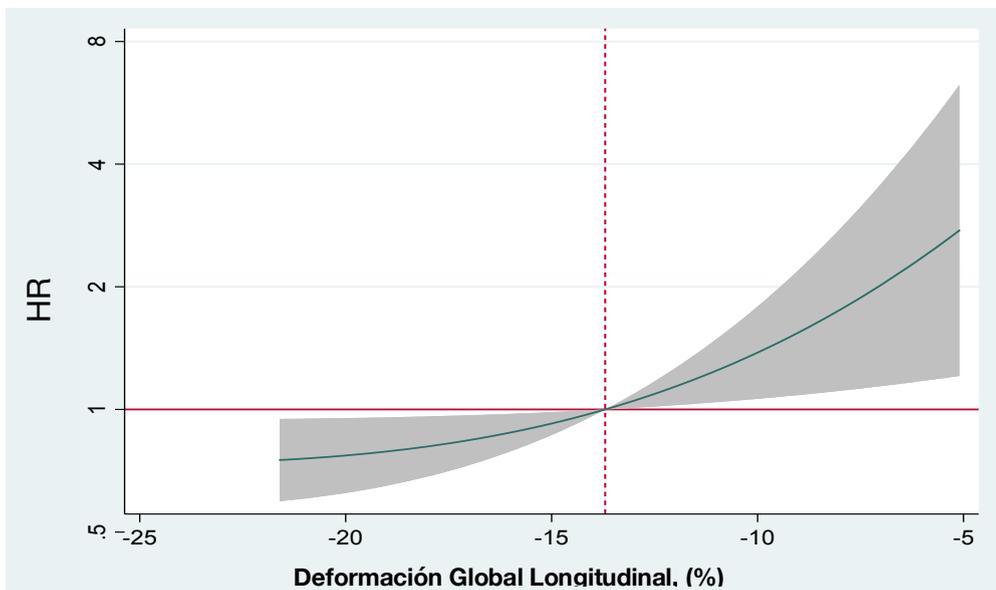
- Relación entre DGL y mortalidad.

Para evaluar la relación entre la DLG y mortalidad se construyó un modelo de COX multi-variante, ajustado por diversas co-variables con índole pronóstico reconocido, - edad, sexo, ingreso previo, NYHA >II, cardiopatía isquémica, presión arterial sistólica, fibrilación auricular, BCRIHH, fracción de eyección, filtrado glomerular y valores de NT-ProBNP y CA 125-, observándose una asociación no lineal entre DGL y mortalidad, lo que traduce que, a valores más negativos de DGL, menor riesgo

de muerte, y valores más próximos al 0% suponen un mayor riesgo ( $p < 0,000$ ), (Figura 15).

Tomando como referencia un valor de DGL de -14%, se observa que valores de -10% y -5 incrementaron el riesgo en torno al 50 y 100% respectivamente, tal y como se observa en la Figura 15:

**Figura 15:** Mortalidad y DGL. Regresión de Cox. (HR= Hazard Ratio)



En cuanto a las covariables incluidas en el modelo, la edad, el CA 125 y la hemoglobina mostraron una asociación independiente con el riesgo de muerte. Las variables

incluidas en el modelo con su respectivo nivel de significancia y cociente de riesgo se encuentran recogidas en la Tabla 13.

**Tabla 13:** Co-variables incluidas en Modelo de Cox para DGL y muerte

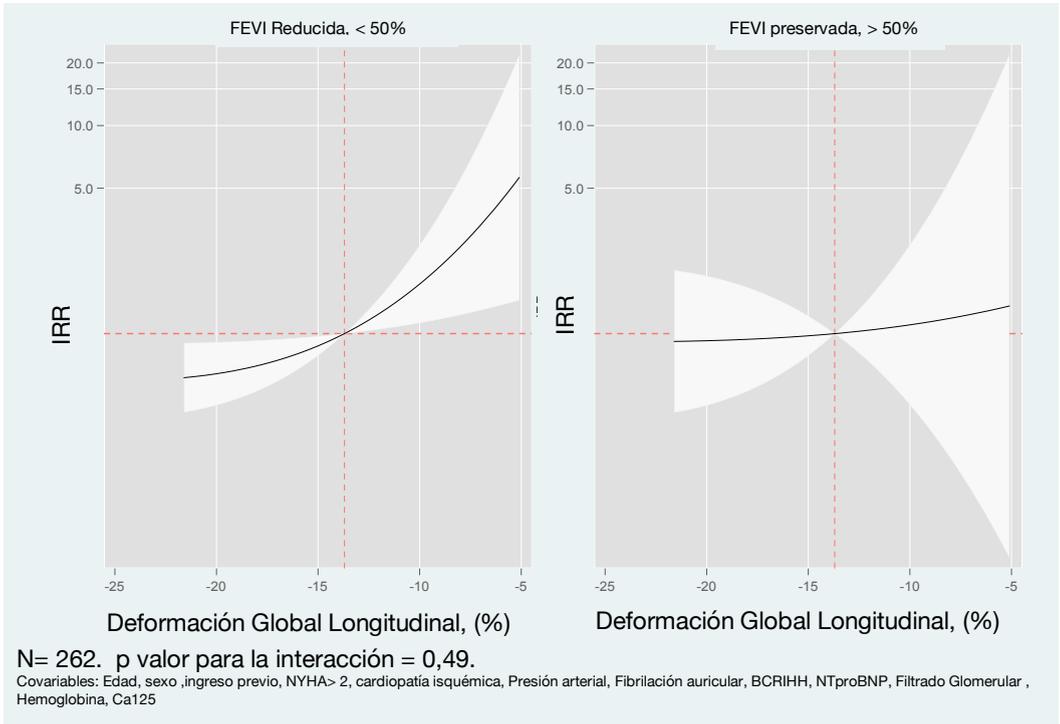
Co-variables incluidas en el Modelo Cox	HR [IC al 95%]	p Valor
Edad	1,07 [1,03 -1,112]	<b>0,000</b>
Sexo	0,79[0,46 - 1,33]	0,379
Ingreso previo	1,26 [0,78 - 2,04]	0,340
NYHA > 2	1,11 [0,65-1,88]	0,697
Cardiopatía isquémica	0,79 [0,44-1,42]	0,442
PAS	0,99 [0,97-1,00]	0,172
Fibrilación auricular	0,91 [0,53-1,55]	0,749
BCRIHH	1,11 [0,66-1,88]	0,679
FEVI	0,99 [0,96-1,02]	0,617
TFG	0,99 [0,98 -1,00]	0,349
NTproBNP	1,00 [0,99-1,00]	0,669
Hemoglobina	0,79 [0,68-0,91]	<b>0,002</b>
Ca 125	1,005 [1,003-1,008]	<b>0,000</b>

**Abreviaturas:** NYHA: Estadio funcional según la New York Heart Association. PAS: Presión arterial Sistólica. BCRIHH: Bloqueo completo de Rama izquierda del Haz de Hiss. FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo. TFG: Tasa de filtrado glomerular NT-ProBNP Péptido natriurético cerebral. HR:Hazard Ratio. IC 95%: Intervalo de confianza al 95%

\*Se considera significativo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

Con el objetivo de evaluar si el poder predictivo de la DGL para mortalidad mostraba un comportamiento diferencial en pacientes con FEVI preservada y reducida, se realizó un análisis de subgrupos con FEVI > 50 % y < 50%, no observándose evidencia objetiva de heterogeneidad (valor de p para la interacción). Sin embargo, la variable predictora parece tener mejor comportamiento en los pacientes con FEVI reducida, tal y como puede apreciarse en la Figura 16.

**Figura 16:** Relación entre DGL y mortalidad. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida.



### 5.5.2 DGL e ingresos por insuficiencia cardíaca

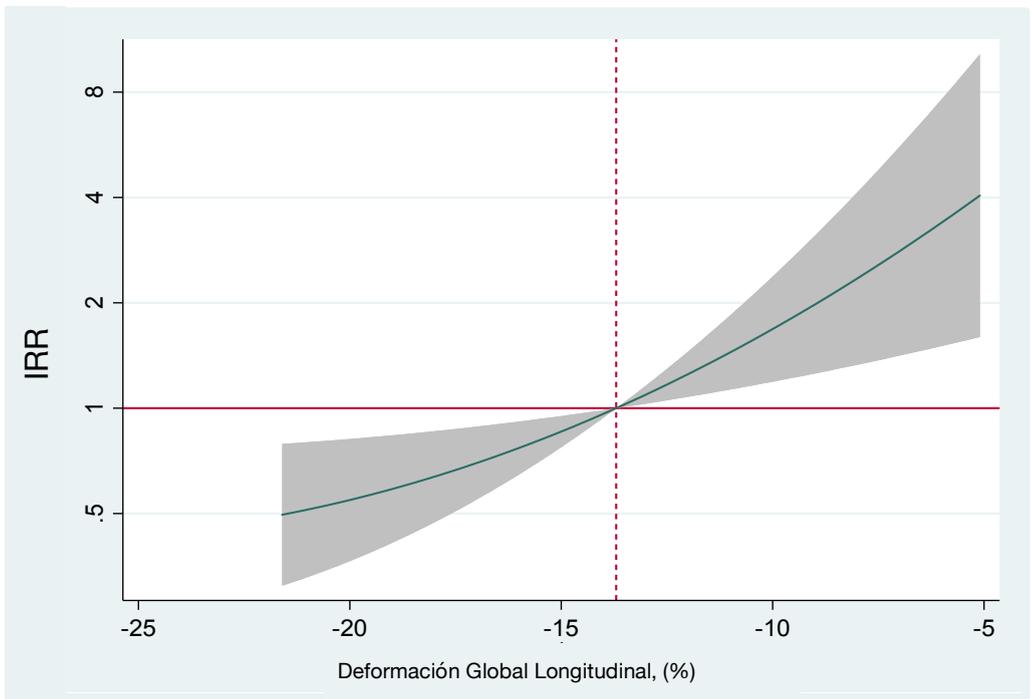
Para evaluar la relación existente entre la DGL y los ingresos por IC, se realizó un análisis de regresión binomial negativa bivariante (con las variables DGL, e ingresos recurrentes por IC ajustadas por la mortalidad) que permitió evaluar los eventos recurrentes teniendo en cuenta la propensión y excluyendo del análisis los éxitos que se producían durante el seguimiento.

En dicho modelo, se observó que la deformación global longitudinal (DGL) del ventrículo izquierdo se asoció de manera significativa a los ingresos recurrentes por IC ( $p < 0,001$ ), con una relación no lineal. Tomando como referencia una DGL en torno a  $-14\%$ , se observa un incremento del riesgo en valores más próximos al  $0\%$  y una reducción del mismo para valores más negativos (Figura 17).

Comparado con los pacientes en los primeros cuartiles (Q1 Y Q2), el tercer cuartil mostró un mayor riesgo de reingresos (IRR de 5,20 IC 95% [1,55 - 17,47]) Por el

contrario, el primer cuartil mostró un IRR de 0,19 IC 95% [0,05 - 0,64], actuando como factor “ protector” .

**Figura 17:** Relación entre DGL e ingresos recurrentes por insuficiencia cardíaca.



Las covariables con sus estimaciones de riesgo incluidas en el modelo multivariante final, se presentan en la Tabla 14.

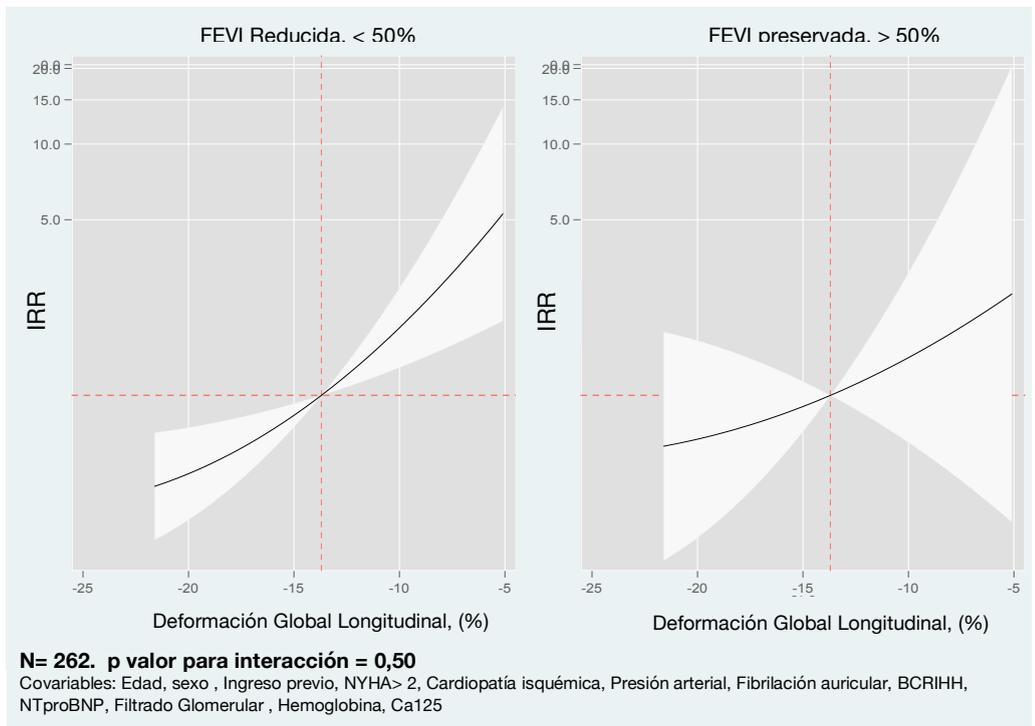
**Tabla 14:** Covariables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL e ingresos por IC

Co-variables incluidas en el Modelo DGL e ingresos por IC	IRR [IC al 95%]	p valor
Edad	1,02 [0,99 -1,05]	0,132
Sexo	0,79[0,38 - 1,61]	0,522
Ingreso previo	1,15 [0,62 - 2,14]	0,641
NYHA > II	1,06 [0,54 - 2,09]	0,853
Cardiopatía isquémica	1,08 [0,54-2,18]	0,817
PAS	1,00 [0,99-1,02]	0,457
Fibrilación auricular	1,33 [0,71- 2,52]	0,368
BCRIHH	1,26 [0,66-2,52]	0,471
FEVI	0,99 [0,99-1,00]	0,608
TFG	0,98 [0,98 -1,00]	0,364
NT-ProBNP	1,00 [0,99-1,00]	0,266
Hemoglobina	0,85 [0,72-1,02]	0,087
CA125	1,006 [1,002-1,011]	<b>0,003</b>

**Abreviaturas:** NYHA>II: Estadio funcional según la New York Heart Association superior a II. PAS: Presión arterial Sistólica. BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de Hiss. FEVI: Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo. TFG: Tasa de filtrado Glomerular. NT-ProBNP: Péptido Natriurético cerebral tipo B, extremo N terminal. IRR: Incidence rate ratio/Razón de tasas de incidencia. IC 95%: Intervalo de confianza al 95% \*Se considera significativo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

Se realizó un análisis secundario, estratificando a los pacientes en FEVI preservada (mayor al 50%) o reducida (menor al 50%) para evaluar si había un comportamiento diferencial en ambos grupos, sin observarse evidencia de heterogeneidad (valor de p para la interacción  $p=0,50$ ) tal y como puede observarse en la Figura 18.

**Figura 18:** Relación entre DGL e ingresos recurrentes por IC. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida.

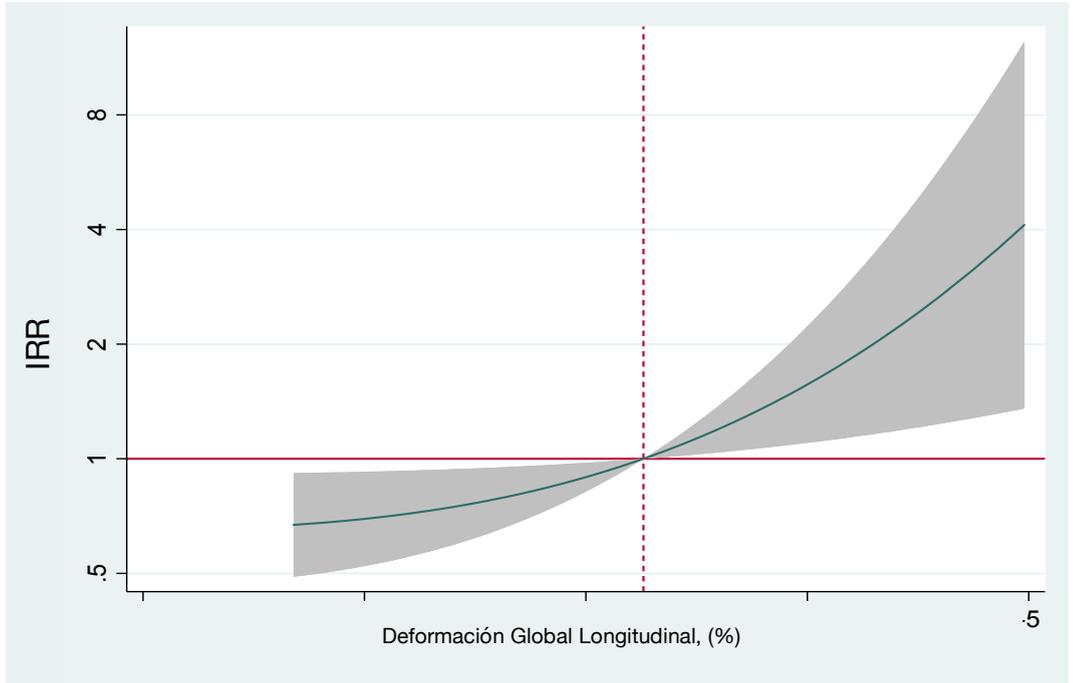


### 5.5.3 DGL y descompensaciones ambulatorias de IC

Para evaluar el poder predictivo de la deformación global longitudinal del VI y los episodios de descompensación ambulatoria de IC, se realizó un análisis similar al previo, mediante regresión binomial negativa, ajustado por las mismas co-variables antes mencionadas. Se utilizó la forma funcional de la variable DGL que mejor se ajustaba al modelo, a partir del criterio de información bayesiano (BIC).

En dicho modelo, se observó que la Deformación Global Longitudinal (DGL) del Ventrículo izquierdo se asoció de manera significativa a los episodios ambulatorios de descompensación de insuficiencia cardíaca ( $p = <0,001$ ) mostrando un comportamiento no lineal con un aumento exponencial del riesgo en valores de DGL más positivos, tal y como se observa en la Figura 19.

**Figura 19:** Relación entre DGL y descompensaciones ambulatorias recurrentes.



Dentro de las co-variables incluidas, la edad, la clase funcional NYHA superior a II, la presencia de fibrilación auricular, y el CA 125 mostraron una interacción significativa con los ingresos por IC, y la hemoglobina presentó una relación “borderline” ( $p=0,058$ ) actuando como factor protector. Ni el NT-proBNP, ni los ingresos previos o la FEVI mostraron interacción significativa con las descompensaciones de IC en este modelo, tal y como puede observarse en la [Tabla 15](#).

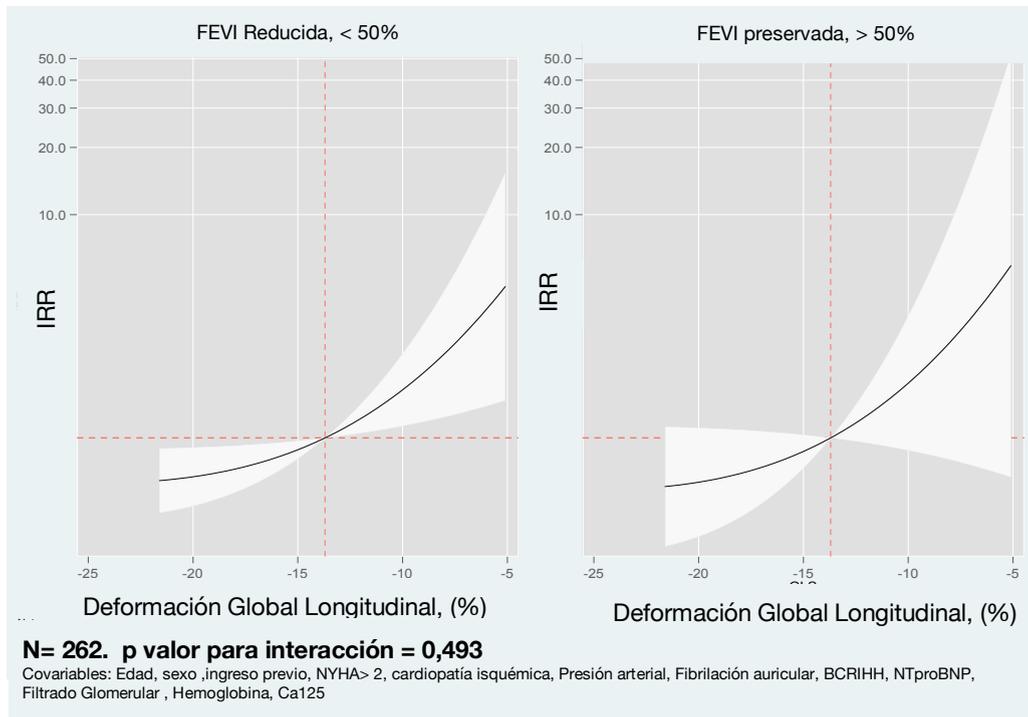
**Tabla 15:** Covariables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL y descompensaciones ambulatorias de IC

Co-variables incluidas en el Modelo	IRR [IC al 95%]	p valor
Edad	1,06 [1,03 -1,10]	<b>0,000</b>
Sexo	0,78[0,41 - 1,49]	0,459
Ingreso previo	0,78 [0,43 - 1,42]	0,430
NYHA > II	2,02 [1,07 - 3,80]	<b>0,028</b>
Cardiopatía isquémica	0,82 [0,41-1,6]	0,571
PAS	0,99 [0,97-1,00]	0,459
Fibrilación auricular	2,04 [1,13- 3,67]	<b>0,018</b>
BCRIHH	1,69 [0,92-3,07]	0,085
FEVI	0,99 [0,99-1,00]	0,724
TFG	0,98 [0,98 -1,00]	0,068
NT-ProBNP	1,00 [0,99-1,00]	0,436
Hemoglobina	0,85 [0,73-1,05]	<b>0,058</b>
Ca 125	1,008 [1,003-1,01]	<b>0,001</b>

**Abreviaturas:** NYHA>II: Estadio funcional según la New York Heart Association superior a II. PAS: Presión arterial Sistólica. BCRIHH: Bloqueo completo de rama izquierda del Haz de Hiss. FEVI: Fracción de Eyección del ventrículo izquierdo. TFG: Tasa de filtrado Glomerular. NT-ProBNP: Péptido Natriurético cerebral tipo B, extremo N terminal. IRR: Incidence rate ratio/Razón de tasas de incidencia. IC 95%: Intervalo de confianza al 95% \*Se considera significativo un error  $\alpha < 5\%$ , p valor inferior a 0,05.

Finalmente, se analizó si la relación de la DGL con los episodios ambulatorios de insuficiencia cardíaca, mostraba un comportamiento diferencial en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, sin observarse criterios de heterogeneidad (valor de p para interacción =0,493) tal y como puede observarse en la Figura 20.

**Figura 20:** Relación entre DGL y episodios de descompensaciones ambulatorias recurrentes de IC. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida.

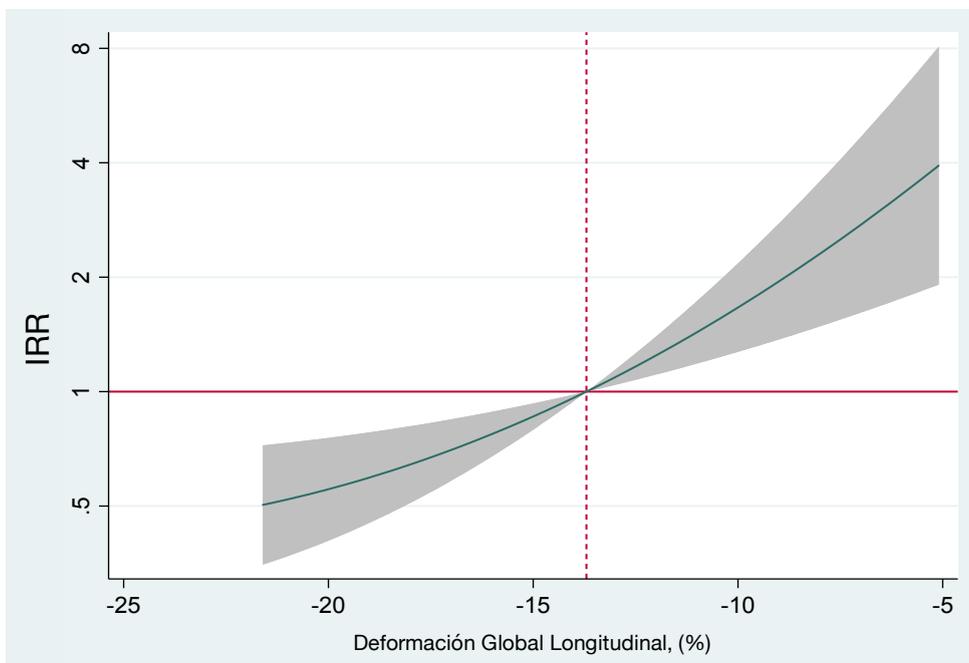


#### 5.5.4 DGL e ingresos de causa cardiovascular

Para determinar la relación entre el estudio de la deformación Global longitudinal del ventrículo izquierdo y los ingresos de etiología cardiovascular, se realizó un análisis mediante regresión binomial negativa, usando el mismo modelo y covariables de los análisis previos, observando que la DGL presenta también relación positiva y no lineal con los ingresos de etiología CV diferentes a la IC, -donde predomina la causa arrítmica e isquemia cardíaca y no cardíaca- con un nivel de significación  $p < 0,001$  (Figura 21).

De las distintas co-variables incluidas en el modelo, únicamente el CA 125 (IRR 1.00 IC95%: 1,00-1,009  $p=0,022$ ) y la hemoglobina (IRR 0,86 IC95%: 0,76-0,98  $p=0,033$ ) mostraron interacción con el evento evaluado (Tabla 16).

**Figura 21:** Relación entre DGL e ingresos de etiología cardiovascular.



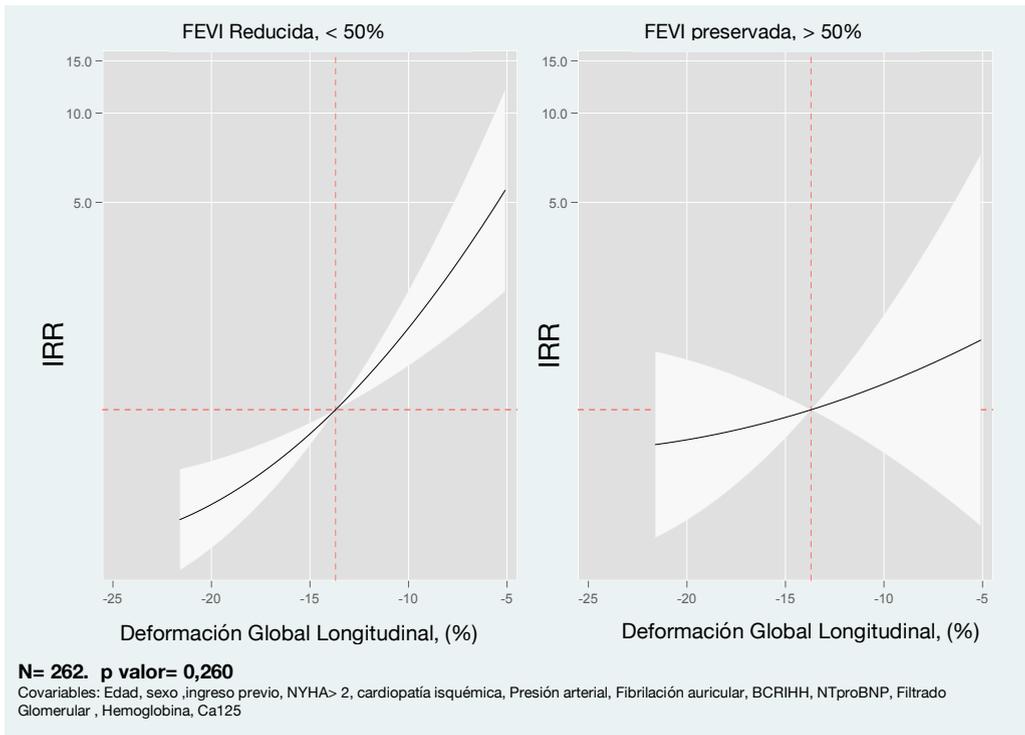
**Tabla 16:** Co-variables incluidas en el modelo de Regresión binomial negativa para DGL e ingresos cardiovasculares:

Co-variables incluidas en el Modelo	IRR [IC al 95%]	p valor
Edad	1,01 [0,99 - 1,04]	0,128
Sexo	0,74[0,43 - 1,26]	0,271
Ingreso previo	0,88 [0,55 - 1,39]	0,591
NYHA > II	1,01 [0,59 - 1,73]	0,945

Cardiopatía isquémica	1,3 [0,78-2,17]	0,308
PAS	0,99 [0,98-1,01]	0,825
Fibrilación auricular	1,27[ 0,78- 2,06]	0,330
BCRIHH	1,15 [0,71-1,8]	0,560
FEVI	0,99 [0,99-1,00]	0,808
TFG	1,00 [0,99 -1,01]	0,609
NT-ProBNP	1,00 [0,76-1,00]	0,206
Hemoglobina	0,86 [0,76-0,98]	<b>0,033</b>
Ca 125	1,004 [1,003-1,009]	<b>0,022</b>

Al comparar los pacientes con FEVI preservada y reducida, no se observan criterios de heterogeneidad ( $p=0,260$ ), por lo que el comportamiento de la variable DGL para ingresos cardiovasculares parece mantenerse, independientemente del valor de la FEVI, aunque se evidencian intervalos de confianza más amplios en el grupo de pacientes con FEVI preservada, tal y como se observa en la Figura 22.

**Figura 22:** Relación entre DGL e Ingresos de etiología cardiovascular. Comparación de pacientes con FEVI preservada y reducida.





## 7. DISCUSIÓN

Durante las últimas décadas se han producido importantes avances y descubrimientos que han permitido mejorar los pilares del tratamiento de la insuficiencia cardiaca; transformando su historia natural, prolongando la supervivencia y mejorando la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, las tendencias observadas en su prevalencia son incrementales, y la IC continúa siendo uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial.

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es el marcador pronóstico más robusto para predecir episodios adversos en pacientes con IC, sin embargo, el aumento progresivo de la proporción de pacientes con FEVI preservada limita su valor pronóstico.

La cuantificación de la deformación miocárdica proporciona información complementaria que podría optimizar la estimación de riesgo total, pudiendo generar un impacto en la toma de decisiones e implementación precoz de tratamientos que podrían tener un efecto positivo en la supervivencia de estos pacientes.

Las guías de práctica clínica recomiendan el uso de la FEVI y los péptidos natriuréticos como principales

predictores de riesgo de eventos adversos, permitiendo optimizar el tratamiento médico y ajustar el seguimiento clínico para disminuir descompensaciones leves y evitar o postergar la aparición de eventos mayores como la muerte y los ingresos hospitalarios.

Sin embargo, aunque dichos parámetros han demostrado su relación con la severidad de la enfermedad y la aparición de eventos, esta relación no es lineal, y, en el subgrupo de pacientes con FEVI preservada, no se dispone de ningún indicador que, en el momento de la evaluación, permita estratificar el riesgo y actuar en consecuencia, a pesar de que la morbimortalidad e incapacidad de estos pacientes es similar a la que presentan los pacientes con FEVI reducida (50).

Éste último fenómeno, aunque ha intentado explicarse por la comorbilidad que presentan los pacientes con FEVI preservada, también puede ser debida a que la cuantificación de la fracción de eyección, como un subrogado de cambios de volúmenes intracavitarios, es incapaz de detectar alteraciones sutiles en la eficiencia de la motilidad miocárdica (35).

Algunas de las limitaciones previamente comentadas del cálculo de la FEVI mediante ecocardiografía pueden ser subsanadas con el uso de la DGL. El estudio de la deformación miocárdica mediante “Speckel Tracking” 2D permite obtener mayor información cuantitativa sobre la mecánica contráctil del miocardio, y de manera más reproducible que el cálculo por planimetría de la FEVI, por lo que emerge como un método no invasivo para el estudio de la función longitudinal del VI, un marcador sensible de la función subendocárdica, que ha demostrado afectarse de manera sutil y precoz en diferentes contextos, incluida la IC con FEVI preservada. (51).

El estudio de la deformación mediante el rastreo de patrones ha demostrado a lo largo de los últimos años, ser un parámetro sólido, reproducible, con poca variabilidad interobservador y de fácil cuantificación, lo que ha facilitado su integración en los laboratorios de ecocardiografía, y a pesar de no estar formalmente indicada su medición de forma sistemática, la evidencia a favor de su utilización rutinaria cada vez es más robusta y justifica conocer la técnica para generalizar cada vez más su aplicación en beneficio de los pacientes.

El presente trabajo de investigación ha demostrado el valor pronóstico del estudio de un parámetro de deformación miocárdica del ventrículo izquierdo: la deformación global longitudinal, para predecir episodios adversos en una cohorte no seleccionada de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable.

Los resultados son consistentes con la bibliografía disponible, y respaldan la utilidad del estudio de la DGL en pacientes con IC (52)(53)(39), aunque la mayoría de estos estudios no abordan la importancia que implica el ajuste por predictores de mortalidad en IC independientemente de su valor de p, pudiendo haber sobredimensionado el papel pronóstico de la DLG en este contexto.

Como se comentó previamente, la sensibilidad de la deformación miocárdica determinada mediante “*Speckle Tracking*” permite incluso detectar casos de disfunción sistólica incipiente, cuando los parámetros ecocardiográficos tradicionales aún se mantienen inalterados, aportando información diagnóstica y pronóstica que va más allá de la cuantificación tradicional del cambio de volúmenes que supone el estudio de la FEVI.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura más reciente publicada al respecto, se considera que los resultados aportan información novedosa, reforzando la asociación entre DGL y la carga de morbilidad en pacientes con IC, y, contrariamente a la evidencia disponible hasta el momento, se trata del primer estudio que evalúa la asociación entre DGL y todos los episodios (hospitalizaciones y descompensaciones) que ocurren en el seguimiento, con un abordaje metodológico diferente, que contribuye a complementar la información disponible en este campo:

-En estudios retrospectivos que incluían pacientes ingresados por IC aguda, y asintomáticos (AHA A) se demostró que la DGL aporta información pronóstica valiosa para escalas de riesgo de mortalidad (35)(43).

-Estudios prospectivos en pacientes ambulatorios y con FEVI reducida de origen isquémico, (n<200) demostraron asociación de la DGL con hospitalizaciones por descompensaciones de IC (39)(54) o mortalidad (55).

Como se puede observar, la bibliografía actualmente disponible recopila datos en su mayoría retrospectivos, que incluyen pacientes durante una descompensación aguda (con la

consecuente variabilidad en las condiciones hemodinámicas y ecocardiográficas), con una etiología o rango de FEVI determinados, y cuyo evento clínico final es predominantemente la mortalidad o un primer ingreso por descompensación.

La insuficiencia cardíaca es una patología crónica, con un rico espectro etiológico y clínico, pero comúnmente caracterizada por episodios recurrentes de descompensación que van degenerando en un empeoramiento progresivo del estado basal que persiste hasta el final de la vida.

El presente trabajo de investigación tiene la característica de tratarse de un estudio prospectivo, que incluye únicamente pacientes estables, con diagnóstico previo de IC clínicamente manifiesta, y con todo el espectro etiológico y rangos de FEVI que pueden encontrarse en la práctica clínica real. Dentro de los eventos registrados en el seguimiento, se ha incluido además de la mortalidad, las descompensaciones de IC hospitalarias y ambulatorias y los ingresos de etiología cardiovascular.

Este último punto, con muy poca presencia dentro de la bibliografía disponible y que se relaciona igualmente con morbilidad, incapacidad, y disminución de la calidad de vida, no es abordado de manera específica en los estudios publicados que evalúan el valor pronóstico de la DGL en pacientes con IC.

Por otra parte, se han analizado los eventos *recurrentes*; un abordaje poco habitual en este campo, siendo el primero, desde nuestro conocimiento, que evalúa de manera prospectiva la relación entre la DGL y los eventos recurrentes hospitalarios y ambulatorios.

Éste último matiz, es una aportación relevante en una patología crónica como la IC, cuya evolución natural, es la presencia de descompensaciones periódicas, en muchos casos manejadas desde la unidad de insuficiencia cardíaca, que, aunque no sean registradas como ingreso hospitalario, se asocian con un peor pronóstico a corto y medio plazo, por lo que el registro y análisis de un único evento acarrearía una importante pérdida de información.

A la vista de estos resultados, se considera que la presente tesis doctoral contribuye al esclarecimiento de técnicas diagnósticas y pronósticas disponibles, aplicables en el espectro general de pacientes con IC estable, con

resultados extrapolables a grupos de pacientes en los que las técnicas tradicionales tienen importantes limitaciones, centrándonos ya no solo en predicción de eventos relevantes como la muerte, sino también las descompensaciones con y sin ingreso hospitalario que generan gran merma en la calidad de vida, incapacidad y un importante gasto sanitario.

En los siguientes apartados se discutirán en detalle los resultados obtenidos.

## 6.1 Población estudiada

La población analizada es el reflejo real de la heterogeneidad de pacientes que se encuentran en una unidad especializada en insuficiencia cardíaca, y cuyas características coinciden en su mayoría con las descritas para esta población (56). Con una mediana de edad de 72 años y una mayor representación del sexo masculino, (Figuras 2 y 3) no resulta inesperado que la principal etiología de la IC estuviese relacionada con la cardiopatía isquémica. Más de la mitad de los pacientes (n= 155, 59,16%) presentaron FEVI reducida, con diabetes y enfermedad renal crónica como principales comorbilidades, factores de riesgo cardiovascular ampliamente relacionados con la enfermedad coronaria (57).

La presencia asociada de cardiopatía hipertensiva y valvular en un porcentaje significativo de los pacientes, describe una población longeva, pluripatológica y compleja, que coincide con los datos descritos en la población real (56)(58) y que justifican el hallazgo de una deformación global longitudinal patológica en la mayoría de los pacientes evaluados (82%, n=215 con DGL superior a -18%), de manera independiente a la fracción de eyección (59).

El seguimiento clínico por una unidad especializada en insuficiencia cardíaca se ha hecho notar en la optimización del tratamiento cardiológico basal observada en los pacientes del estudio: en su mayoría tomaban B-bloqueantes, y aquellos en los que estaba contraindicado o no toleraban dicho tratamiento, estaban tratados con ivabradina o calcio-antagonistas. Más del 80% de los mismos llevaban algún bloqueante del sistema renina angiotensina aldosterona - SRAA- (incluidos ARA2, IECAS o Sacubitril/Valsartan) y más del 40% llevaban también antialdosterónicos (Tabla 2 y Figura 6).

Es una realidad que, aunque los diuréticos de asa no han demostrado mejoría de la supervivencia de los pacientes

con IC, generan un alivio sintomático y son de uso obligatorio para mantener al margen los signos congestivos (60). En la población de estudio, teniendo en cuenta que un 90% de los pacientes presentaban una NYHA >2, y un 46,56% había presentado al menos un ingreso por IC, es de esperar que en su mayoría (un 87,8%) los tenían prescritos.

Al analizar las diferencias en el tratamiento médico basal de los pacientes en función de la FEVI, se observó que, de acuerdo con las recomendaciones de las guías de práctica clínica (2)(10), los pacientes con FEVI reducida tenían mayor tendencia a prescripción de bloqueantes de la Neprilisina, IGLT2, y antialdosterónicos. Por su parte, los pacientes con FEVI preservada mostraron mayor tendencia a recibir IECAS/ARA2 y calcio-antagonistas como parte del tratamiento médico habitual.

Llama la atención la poca presencia de los inhibidores del co-transportador de glucosa tipo 2 (IGLT2) en el subgrupo de pacientes con FEVI reducida, actualmente considerados uno de los pilares básicos de su tratamiento. Dicho hallazgo se explica ya que los datos del tratamiento médico basal fueron recogidos al momento del reclutamiento (2017–2019), cuando aún los resultados de los ensayos clínicos DELIVER y DAPA-

HF no habían sido publicados ni generado el cambio de paradigma que conocemos actualmente (61)(62).

Es importante acotar que el análisis comparativo de las características de la población de estudio, con respecto a los pacientes excluidos no mostró diferencias significativas en las variables con interés pronóstico lo que demuestra que son grupos comparables y con resultados extrapolables. Únicamente se evidenció un NT-ProBNP discretamente más bajo en la muestra, aunque las diferencias no son clínicamente relevantes (1.462 pg/mL [570-3.102] contra 2.718 pg/mL [338-2.622]).

## 6.2 Definiendo los subgrupos de riesgo: Cuartiles de DGL

De acuerdo con los resultados obtenidos, el estudio de la DGL nos permite la estratificación de riesgo de eventos cardiovasculares mayores, incluida la muerte y descompensaciones, con un incremento progresivo del riesgo relativo conforme los valores de deformación global longitudinal se hacen más cercanos al 0%, de manera

independiente a la fracción de eyección y a los predictores tradicionales de riesgo.

Al analizar las curvas de supervivencia Kaplan Meier por cuartiles (Figura 14), se observa una evolución diferencial, con un aumento claro del riesgo de mortalidad en los pacientes en el Q4, correspondiente a valores de DGL entre -10,9% y -2,7% (muy patológicos), cuya separación empieza a observarse prácticamente desde el inicio del seguimiento y se hace más patente en los siguientes 2-3 años. Por su parte, los pacientes en los tres cuartiles restantes presentan curvas que discurren casi en paralelo durante el seguimiento del estudio, con una mortalidad claramente inferior a los pacientes en el cuartil 4 (Q4).

Al analizar los datos demográficos de los pacientes distribuidos por cuartiles (Figura 10), se observa que existe una tendencia a mayor representación del sexo femenino y FEVI preservada en los subgrupos con DGL más negativo, hecho que coincide con lo descrito en la literatura disponible, donde las mujeres con insuficiencia cardíaca suelen presentar una mejor contractilidad del ventrículo

izquierdo en comparación con su homólogos del sexo masculino (63)(64).

Por otra parte, se observó una tendencia a mayor estatura (probablemente por mayor representación masculina) en los cuartiles de DGL más patológicos, y una tendencia a presiones arteriales más bajas en el cuartil más positivo, pudiendo estar relacionado con una hemodinámica más deteriorada, aunque estas diferencias se encontraron en el límite de la significación estadística ( $p=0,05$ )

Se observó también, un gradiente progresivo de incremento de la prevalencia de cardiopatía isquémica, presencia de BCRIHH, portadores de DAI y antecedente de ingresos previos, conforme se avanza hacia cuartiles con DGL más patológicos, probablemente debido a mayor presencia de una cardiopatía estructural avanzada y a una enfermedad más evolucionada.

En este sentido, estos mismos subgrupos de pacientes con DGL más patológico tenían unos ventrículos más dilatados, con mayor disfunción, y signos de elevación de presiones telediastólica (Tabla 9, Figura 13), dato que se corresponde con valores más elevados de péptidos natriuréticos, CA 125, y mayor deterioro de la función renal, expresado en creatininas séricas más elevadas que podría

estar relacionado por la mayor presencia de síndrome cardiorenal en cardiopatías crónicas más evolucionadas (65).

En cuanto al tratamiento médico basal, se evidenció un gradiente incremental de mayor prescripción de antialdosterónicos e inhibidores de la Neprilisina en los pacientes con DGL más patológicos, que contrasta con una mayor prescripción de IECAS/ARA2 en los pacientes con DGL más negativo (Tabla 7, Figura 11). Dichas observaciones son esperables, teniendo en cuenta que la DGL más patológica se asocia también a mayor disfunción sistólica, dilatación ventricular, e ingresos previos.

Así pues, aunque no era objeto del presente trabajo, se puede apreciar que el análisis de la DGL parece ser capaz de identificar de manera automatizada ciertos “fenogrupos” de pacientes, que difieren significativamente en ciertas características clínicas, analíticas, ecocardiográficas y de tratamiento, por lo que parece ser capaz de identificar un fenotipo de pacientes con una enfermedad miocárdica más avanzada.

### **6.3 Pronóstico de la muestra**

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una mortalidad del 29,77% durante una media de seguimiento de 2,87 años, de los cuales, en un 45%, se identificó una causa

primaria cardíaca del éxitus. Éstos datos, concordantes con estudios previos (50)(19), vienen a demostrar que la IC es una patología cuya tasa de mortalidad tras el primer diagnóstico puede llegar a exceder la de muchos tipos de cáncer en unos pocos años de evolución, y eso, sumado a su creciente prevalencia le convierten en un importante problema de salud pública.

Coincidiendo con la literatura,(19)(66) se observó una tasa de descompensaciones ambulatorias de IC del 26,33%, y un 21,37% de la población de estudio requirió al menos un ingreso hospitalario, con el consecuente coste socio-sanitario asociado. Es por ello que la prevención de las descompensaciones, basada en la optimización del tratamiento médico y en la estratificación de riesgo, debe ser uno de los objetivos más importantes del cardiólogo clínico.

Al comparar los episodios adversos registrados de los pacientes incluidos en el estudio con respecto a los excluidos, no se observaron diferencias significativas en las tasas de mortalidad, episodios de descompensaciones hospitalarias y ambulatorias de IC, ni ingresos de etiología cardiovascular en ambos grupos de pacientes, por lo que los

resultados obtenidos parecen ser extrapolables a la población general.

#### 6.4 La DGL como herramienta pronóstica y para la toma de decisiones en IC crónica estable

Los resultados obtenidos muestran que la deformación global longitudinal del ventrículo izquierdo presenta una relación positiva con el riesgo de mortalidad, descompensaciones recurrentes de IC e ingresos de causa cardiovascular, pudiendo ser utilizada como herramienta complementaria de información pronóstica, que puede suponer cambios en las estrategias terapéuticas, toma de decisiones y de seguimiento clínico.

Al analizar la relación entre DGL y los diferentes episodios adversos estudiados, se observó que el incremento del riesgo se produce a partir de valores en torno a -14%, manteniendo un comportamiento exponencial en valores más positivos, donde se concentran la mayoría de eventos.

Esta relación, parece ser independiente a la fracción de eyección, no cumpliéndose criterios objetivos de

heterogeneidad a favor de un comportamiento diferencial en los distintos subgrupos de FEVI. Sin embargo, la variable predictora parece comportarse mejor en los pacientes con FEVI reducida, donde se observan intervalos de confianza más estrechos para los 4 eventos clínicos evaluados (Figuras 16, 18, 20 y 22).

Así pues, se observó que peores valores de DGL en el estudio basal, se asociaron a un escenario clínico, analítico y ecocardiográfico más desfavorable, observándose también diferencias significativas en la mortalidad de los distintos cuartiles de manera independiente a los predictores tradicionales de riesgo, incluida la fracción de eyección.

Optar por una estrategia de planificación y tratamiento más “personalizado”, como el que podría permitir una nueva clasificación de los pacientes con IC en función del valor de DGL, podría disminuir los reingresos a partir de la planificación de revisiones más periódicas, tratamientos más agresivos, e incluso favorecer un abordaje educativo más completo en el subgrupo de pacientes de mayor riesgo, que les permita ser partícipes de su patología y ajustes de su propio tratamiento.

Así mismo, la información que nos ofrece esta herramienta complementaria, podría ser de utilidad para seleccionar un umbral más bajo de indicación de terapéuticas más avanzadas, como implantes de DAI en FEVI límites, indicación de TRC en caso de respuestas parciales al tratamiento médico óptimo o incluso valorar remitir a una unidad de IC avanzada en pacientes con un mayor coeficiente de riesgo.



## 7. LIMITACIONES:

A pesar de que la reproducibilidad del estudio de la deformación miocárdica mediante “*Speckle Tracking*” es bastante buena y, en ocasiones, superior a la de la FEVI, se considera que el uso de la DLG presenta ciertas limitaciones que obligan a su revisión:

1) Se ha descrito una variabilidad de la DGL en función del *software* de cuantificación utilizado(67).

Investigaciones recientes en torno a la estandarización de la cuantificación de la deformación miocárdica, demostraron una pequeña pero significativa variabilidad entre las diferentes casas comerciales (67), lo que implica que, actualmente, cuando se realiza cuantificación de la DGL, debe tenerse en cuenta el equipo utilizado para la obtención y procesamiento de imágenes para definir los valores de referencia, y si se realizan mediciones consecutivas de un mismo paciente, deben realizarse siempre con el mismo ecocardiógrafo y *software* de cuantificación. Por tanto, se hace necesario disponer de unos valores de referencia universalmente aceptados, sin diferencias entre las casas comerciales y preferiblemente, estableciendo con claridad los distintos rangos de normalidad y disfunción.

En la presente investigación, todas las imágenes fueron obtenidas con el mismo equipo, y analizadas con el mismo software de cuantificación con el objetivo de subsanar esta limitación.

2) Una ventana ecogénica deficiente (usualmente por EPOC, obesidad, cirugías previas) genera imágenes de poca calidad, cuyo patrón de deformación puede no ser rastreado de forma reproducible. En estos casos, clásicamente se ha optado por cuantificación de FEVI y volúmenes mediante otra técnica de imagen (i.e. la resonancia magnética cardíaca, RMC) que permita una valoración anatómica y funcional más exacta de las diferentes cámaras cardíacas. 44 pacientes fueron excluidos del estudio por dicho motivo, al no poder cuantificarse de manera exacta y reproducible la mayoría de sus segmentos miocárdicos, lo que podría suponer un sesgo de selección, en el que se excluyó a pacientes con patología pulmonar avanzada u obesidad mórbida, pudiendo estar infra-representados en nuestros resultados, y por tanto no ser extrapolables a pacientes con estas características.

3) En cuanto a la metodología, se trata de un estudio prospectivo y observacional con una población limitada de

pacientes (n=262) donde se incluyó todo el espectro clínico y etiológico de la IC, por lo que los resultados obtenidos, permiten plantear nuevas líneas de trabajo y, aunque pueda demostrarse relación entre la DGL y los eventos, no permite establecer causalidad, pudiendo comportarse como un mero fenómeno subrogado de una mecánica miocárdica patológica en una enfermedad cardíaca más avanzada y consecuentemente con mayor riesgo de eventos.

4) El número limitado de pacientes incluidos no permite realizar un amplio análisis de subgrupos que permita dilucidar el valor pronóstico de la DGL en pacientes con un perfil clínico seleccionado, por ejemplo, diabetes, enfermedad renal crónica, trastornos de la conducción, entre otros.

En todo caso, la aportación científica en este campo contribuye a plantear hipótesis sobre mecanismos de disfunción miocárdica no evaluables mediante la fracción de eyección, ampliar conocimientos disponibles sobre la etiopatogenia, diagnóstico y pronóstico de la insuficiencia cardíaca y permite también aplicar tales conocimientos en la práctica clínica en beneficio de los pacientes.





## 8. CONCLUSIONES:

1. En una cohorte no seleccionada de pacientes con IC estable del Hospital Clínico Universitario de Valencia, se observó una FEVI deprimida (menor al 50%) en más de la mitad (59%) de la población estudiada, mayor representación del sexo masculino con respecto al femenino (66% vs 34%) y la causa isquémica como etiología más prevalente.

2. La mayoría de los pacientes, en el momento de su inclusión, llevaban prescrito los pilares fundamentales del tratamiento médico óptimo de la insuficiencia cardíaca [B Bloqueantes (86,11%), IECA/ARA2 (50%) Sacubitrilo/Valsartan (27,48%), Bloqueantes la aldosterona (43,8%) y diuréticos (87,8%)]. Los pacientes con DGL más patológico mostraron mayor tendencia a recibir tratamiento con MRA, y sacubitrilo/Valsartan.

3. La estratificación de los pacientes en cuartiles de acuerdo con la variable de exposición (DGL) demostró mayor representación del sexo masculino, BCRIHH, DAI, y marcadores bioquímicos de congestión más elevados en los cuartiles de DGL más patológicos. También se observaron signos ecocardiográficos de patología miocárdica más avanzada

(ventrículos más dilatados, mayor disfunción, mayores presiones telediastólica estimadas) en dichos cuartiles, por lo que parece posible definir un perfil epidemiológico, ecocardiográfico y analítico común a los pacientes con deformación miocárdica más patológica.

4. Aproximadamente un tercio de los pacientes del estudio fallecieron durante el seguimiento, mientras que un 21% requirieron al menos un ingreso por descompensación de IC. Más de una cuarta parte de los pacientes presentaron al menos un episodio de descompensación ambulatorio que requirió tratamiento diurético o inotrópico endovenoso desde la unidad de insuficiencia cardíaca a lo largo del estudio.

5. El análisis de supervivencia por cuartiles mediante las curvas de Kaplan Meier mostró un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes con DGL más patológico (Q4). La presencia de valores de DGL cercanos a la normalidad se asoció a mejor pronóstico en el seguimiento a largo plazo, con una separación de las curvas de mortalidad desde el inicio de estudio.

6. La DGL del ventrículo izquierdo mostró una relación positiva y no lineal con la mortalidad, ingresos recurrentes

por IC y de etiología cardiovascular y episodios ambulatorios recurrentes de descompensación de insuficiencia cardíaca.

7. La relación observada entre la variable de exposición (DGL) y los eventos clínicos se mantuvo tras ajustar en el modelo multi-variante por los principales predictores de riesgo conocidos para insuficiencia cardíaca independientemente de su nivel de significancia.

8. No hay evidencia de heterogeneidad al evaluar el comportamiento de la variable predictora (DGL) en los subgrupos de pacientes con FEVI preservada o reducida para ninguno de los 4 eventos clínicos evaluados; sin embargo, la DGL parece comportarse mejor en pacientes con FEVI reducida, con intervalos de confianza más estrechos.



## 9. ANEXOS:

- 1) Dictamen favorable Comité Ético de investigación clínica



Hospital Clínic Universitari



### INFORME DEL COMITE ETICO DE INVESTIGACION CLINICA DEL HOSPITAL CLINIC UNIVERSITARI DE VALENCIA

Don Diego V. Cano Blanquer, Secretario del Comité Ético de Investigación del Hospital Clínic Universitari de Valencia

CERTIFICA

Que en este Comité, en su reunión de fecha 27 de febrero de 2018, y según consta en el acta de la misma, se han analizado los aspectos éticos y científicos relacionados al proyecto de investigación que lleva por título:

***Valor pronóstico del estudio de parámetros de deformación miocárdica en una cohorte de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Estable.***

Mismo que será llevado a cabo en el Servicio de Cardiología y cuyo investigador principal es el Dr. Julio Nuñez Villota, acordando que reúne las características adecuadas referentes a información a los pacientes y cumplimiento de los criterios éticos para la investigación médica y biomédica establecidos en la ***Declaración de Helsinki*** (Junio 1964, Helsinki, Finlandia) de la Asamblea Médica Mundial, y sus revisiones (Octubre 1975, Tokio, Japón), (Octubre 1983, Venecia, Italia), (Septiembre 1989, Hong Kong), (Octubre 1996, Somerset West, Sudáfrica), (Octubre 2000, Edimburgo), (Octubre 2008 Seúl, Corea) y (Octubre 2013 Fortaleza, Brasil) y en la ***Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos del Hombre de la UNESCO*** y los acuerdos del ***Protocolo Adicional del Consejo de Europa para la protección de los Derechos del Hombre y de la dignidad del ser humano frente a la aplicaciones de la biología y de la medicina*** (París 12-1-1998, ratificado el 23-7-1999).

Lo que certifico a efectos oportunos del desarrollo de la Tesis Doctoral de Doña Jessika A. González D'Gregorio.

Valencia, 27 de febrero de 2018.

Fdo. : Don Diego V. Cano Blanquer  
Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica

## 2) Hoja de información al paciente y consentimiento informado:



Hospital Clínic Universitari



### HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Se le ofrece la posibilidad de participar en el proyecto de investigación titulado "Valor pronóstico del estudio de parámetros de deformación miocárdica en una cohorte de pacientes con insuficiencia Cardíaca Crónica Estable" que está siendo realizado por el Dr. Julio Núñez Vilota en colaboración con la Dra. Jessica González D' Gregorio del Servicio de Cardiología y que ha sido ya evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

#### **Antecedentes**

La deformación miocárdica, ha permitido cuantificar con objetividad la función cardíaca de forma mucho más sensible que los métodos tradicionales. Se ha demostrado que es posible tener buena contractilidad del corazón, a pesar de una deformación miocárdica disminuida, por lo que su cuantificación se presenta como un atractivo método para diagnóstico y seguimiento de cardiopatías con función sistólica normal o en fases iniciales.

La utilidad del estudio de la deformación longitudinal global (DLG) parece bastante clara en la detección precoz de cardiotoxicidad inducida por quimioterapia y se ha ensayado su aplicación en el estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca, cardiopatías valvulares, miocardiopatías y cardiopatía isquémica. Su aplicación en el contexto de la insuficiencia Cardíaca, aunque no está validado aún en la práctica clínica habitual, está demostrando resultados esperanzadores en cuanto a su capacidad de predecir eventos, con mayor sensibilidad que los parámetros ecocardiográficos tradicionales.

Los estudios publicados que relacionan la DLG con riesgo de eventos cardíacos mayores están basados en ecocardiografías realizadas en su mayoría en fase aguda durante un Ingreso hospitalario, y en grupos seleccionados de pacientes, la mayoría tras un infarto agudo de miocardio, sin embargo, el papel de la DLG para predecir eventos, en pacientes estables, con diagnóstico previo de IC, independientemente de la etiología y la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo, no ha sido completamente esclarecido.

#### **¿Cuál es el objetivo de este estudio?**

El objetivo del estudio es determinar el valor pronóstico de parámetros de deformación miocárdica en una serie de pacientes con insuficiencia Cardíaca crónica estable.

#### **¿Por qué se le ha pedido que participe?**

Se le invita a tomar parte en este estudio en base a su historial médico, ya que ha sido diagnosticado de insuficiencia Cardíaca Crónica. El propósito de este estudio es obtener información acerca de la utilidad de una técnica ecocardiográfica, para predecir eventos cardíacos durante el seguimiento de pacientes que comparten sus características clínicas. Ya que esta técnica ha demostrado utilidad en predicción de eventos en ciertos grupos seleccionados de pacientes, demostrar la misma utilidad el paciente con su perfil clínico nos permitiría un manejo más individualizado de la enfermedad, estrechando controles en los casos que así lo precisen u optimizando el tratamiento para evitar ingresos y reagudizaciones.

#### **¿En qué consiste su participación? ¿Qué tipo de pruebas o procedimientos se le realizarán?**

Se le solicita permiso para utilizar con fines científicos la información obtenida a partir de las ecocardiografías rutinarias que se realizan como parte del control cardiológico y de la práctica clínica habitual. Adicionalmente, se solicita permiso para acceder a datos clínicos, analíticos y epidemiológicos de

su historia electrónica con la finalidad de registrar los eventos adversos u hospitalizaciones relacionadas con la insuficiencia cardíaca, que pueda presentar durante el seguimiento.

La participación en el presente proyecto no supone ninguna alteración del tratamiento que esté llevando (si lo tiene) y todo tratamiento que se le pueda poner a partir de los estudios clínico-bioquímicos que se le realicen será siempre bajo criterio médico.

**¿Cuáles son los riesgos generales de participar en este estudio?**

No se prevé ningún riesgo para usted ya que el estudio ecocardiográfico, es un procedimiento inocuo, que no utiliza radiación, no doloroso, y que forma parte del estudio complementario y seguimiento clínico habitual de todos los pacientes con Insuficiencia Cardíaca.

**¿Cuáles son los beneficios de la participación en este estudio?**

Es muy posible que los resultados obtenidos en esta investigación puedan ayudar a conocer mejor su enfermedad y mejorar el pronóstico y el tratamiento de futuros pacientes.

**¿Qué pasará si decido no participar en este estudio?**

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. En caso de que decida no participar en el estudio, esto no modificará el tratamiento ni seguimiento que de su enfermedad realicen ni su médico ni el resto del personal sanitario que se ocupa de su enfermedad. Así mismo, podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin tener que dar explicaciones.

**¿A quién puedo preguntar en caso de duda?**

Es importante que comente con el investigador de este proyecto los pormenores o dudas que surjan antes de firmar el consentimiento para su participación. Así mismo, podrá solicitar cualquier explicación que desee sobre cualquier aspecto del estudio y sus implicaciones a lo largo del mismo contactando con los investigadores del proyecto, la Dra. Jessika González, y el Dr. Julio Núñez en los teléfonos 666230088 y 963973853.

**Confidencialidad:**

Todos sus datos, así como toda la información médica relacionada con su enfermedad será tratada con absoluta confidencialidad por parte del personal encargada de la investigación. Así mismo, si los resultados del estudio fueran susceptibles de publicación en revistas científicas, en ningún momento se proporcionarán datos personales de los pacientes que han colaborado en esta investigación.

Tal y como contempla la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal, podrá ejercer su derecho a acceder, rectificar, cancelar u oponerse al tratamiento de sus datos contactando con el investigador principal de este estudio.

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del Proyecto titulado:** Valor pronóstico del estudio de parámetros de deformación miocárdica en una cohorte de pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica Estable.

**Investigador principal:** Julio Núñez Villota, en colaboración con la Dra. Jessika González D' Gregorio.

**Servicio:** Cardiología.

Yo, \_\_\_\_\_ he sido informado por el Dr. \_\_\_\_\_, colaborador del proyecto de investigación arriba mencionado, y declaro que:

- He leído la Hoja de Información que se me ha entregado
- He podido hacer preguntas sobre el estudio
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas
- He recibido suficiente información sobre el estudio

Comprendo que mi participación es voluntaria

Comprendo que todos mis datos serán tratados confidencialmente

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Con esto doy mi conformidad para participar en este estudio,

Firma del paciente:

Firma del Investigador:

Fecha:

Fecha

## 10. BIBLIOGRAFÍA:

1. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF. BRAUNWALD´S HEART DISEASE. A textbook of Cardiovascular Medicine. Eleventh Edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 2350 p.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599–726.
3. Bozkurt B, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure - PubMed. European Journal of Heart Failure. Marzo de 2021;23(3):352–80.
4. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Lond Engl. 10 de noviembre de 2018;392(10159):1789–858.
5. Lippi G, Sanchis-Gomar F. Global epidemiology and future trends of heart failure. AME Med J 25 de junio de 2020;5(0). Disponible en: <https://amj.amegroups.com/article/view/5475>
6. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. Nat Rev Cardiol. Enero de 2011;8(1):30–41.

7. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet Lond Engl*. 1 de abril de 2017;389(10076):1323-35.
8. Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 12(7):e9349.
9. Totzeck M, Schuler M, Stuschke M, Heusch G, Rassaf T. Cardio-oncology - strategies for management of cancer-therapy related cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 1 de abril de 2019;280:163-75.
10. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Byun JJ, Colvin MM, Deswal, A, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epdf/10.1161/CIR.0000000000001063>
11. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. 14 de mayo de 2021;128(10):1421-34.
12. Francisco Javier Chorro Chorro Gascó. *ECOCARDIOGRAFIA - DOPPLER*. Univ de Valencia; 2011.
13. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J - Cardiovasc Imaging*. Diciembre de 2016;17(12):1321-60.

14. Nuñez Villota J, Gascó FJC, Peris VB, Forés JS. INSUFICIENCIA CARDIACA. Universitat de València; 2020. 418 p.
15. Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, Bruun NE, Olsen FJ, Fritz-Hansen T, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 de diciembre de 2015;8(12):1351-9.
16. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 20 de agosto de 2003;42(4):736-42.
17. Chan MMY, Lam CSP. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail*. 2013;15(6):604-13.
18. Cho GY, Marwick TH, Kim HS, Kim MK, Hong KS, Oh DJ. Global 2-Dimensional Strain as a New Prognosticator in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 11 de agosto de 2009;54(7):618-24.
19. Cho DH, Yoo BS. Current Prevalence, Incidence, and Outcomes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Heart Fail Clin*. Julio de 2021;17(3):315-26.
20. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart Br Card Soc*. noviembre de 2014;100(21):1673-80.
21. Abou R, Bijl P van der, Bax JJ, Delgado V. Global

longitudinal strain: clinical use and prognostic implications in contemporary practice. *Heart*. 1 de septiembre de 2020;106(18):1438-44.

22. Yoo BS. Clinical Significance of B-type Natriuretic Peptide in Heart Failure. *J Lifestyle Med*. Marzo de 2014;4(1):34-8.

23. Lourenço P, Ribeiro A, Pintalhão M, Silva S, Bettencourt P. Predictors of Six-Month Mortality in BNP-Matched Acute Heart Failure Patients. *Am J Cardiol*. septiembre de 2015;116(5):744-8.

24. Gorcsan J, Tanaka H. Echocardiographic Assessment of Myocardial Strain. *J Am Coll Cardiol*. 27 de septiembre de 2011;58(14):1401-13.

25. Negishi T, Negishi K, Thavendiranathan P, Cho GY, Popescu BA, Vinereanu D, et al. Effect of Experience and Training on the Concordance and Precision of Strain Measurements. *JACC Cardiovasc Imaging*. Mayo de 2017;10(5):518-22.

26. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 de diciembre de 2017;18(12):1301-10.

27. Yingchoncharoen T, Agarwal S, Popović ZB, Marwick TH. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. febrero de 2013;26(2):185-91.

28. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J*. 14 de abril de 2016;37(15):1196-207.
29. DeVore AD, McNulty S, Alenezi F, Ersboll M, Vader JM, Oh JK, et al. Impaired left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: insights from the RELAX trial. *Eur J Heart Fail*. Julio de 2017;19(7):893-900.
30. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 11 de febrero de 2014;63(5):447-56.
31. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, Amir EA, Marwick TH, Gupta D, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity. *JAMA Cardiol*. Octubre de 2019;4(10):1007-18.
32. Portugal G, Moura Branco L, Galrinho A, Mota Carmo M, Timóteo AT, Feliciano J, et al. Global and regional patterns of longitudinal strain in screening for chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. Enero de 2017;36(1):9-15.
33. Ersbøll M, Valeur N, Mogensen UM, Andersen MJ, Møller JE, Velazquez EJ, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 11 de junio de

2013;61(23):2365-73.

34. Park JJ, Park JB, Park JH, Cho GY. Global Longitudinal Strain to Predict Mortality in Patients With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 8 de mayo de 2018;71(18):1947-57.

35. Hwang IC, Cho GY, Choi HM, Yoon YE, Park JJ, Park JB, et al. Derivation and validation of a mortality risk prediction model using global longitudinal strain in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 1 de diciembre de 2020;21(12):1412-20.

36. Buggey J, Alenezi F, Yoon HJ, Phelan M, DeVore AD, Khouri MG, et al. Left ventricular global longitudinal strain in patients with heart failure with preserved ejection fraction: outcomes following an acute heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail*. Noviembre de 2017;4(4):432-9.

37. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 15 de marzo de 2017;15(1):6.

38. Hansen S, Brainin P, Sengel ø v M, J ø rgensen PG, Bruun NE, Olsen FJ, et al. Prognostic utility of diastolic dysfunction and speckle tracking echocardiography in heart failure with reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail*. Febrero de 2020;7(1):147-57.

39. Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc*

Echocardiogr. Octubre de 2010;23(10):1019-24.

40. Witkowski TG, Thomas JD, Debonnaire PJMR, Delgado V, Hoke U, Ewe SH, et al. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. Enero de 2013;14(1):69-76.

41. Yingchoncharoen T, Gibby C, Rodriguez LL, Grimm RA, Marwick TH. Association of myocardial deformation with outcome in asymptomatic aortic stenosis with normal ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. Noviembre de 2012;5(6):719-25.

42. Kažukauskienė I, Balčiūnaitė G, Baltrūnienė V, Čelutkienė J, Maneikienė VV, Čibiras S, et al. Left ventricular global longitudinal strain predicts elevated cardiac pressures and poor clinical outcomes in patients with non-ischemic dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc Ultrasound*. 5 de junio de 2021;19:21.

43. Tröbs SO, Prochaska JH, Schwuchow-Thonke S, Schulz A, Müller F, Heidorn MW, et al. Association of Global Longitudinal Strain With Clinical Status and Mortality in Patients With Chronic Heart Failure. *JAMA Cardiol*. 1 de abril de 2021;6(4):448-56.

44. Romano S, Mansour IN, Kansal M, Gheith H, Dowdy Z, Dickens CA, et al. Left Ventricular global longitudinal strain predicts heart failure readmission in acute decompensated heart failure. *Cardiovasc Ultrasound*. 15 de marzo de 2017;15(1):6.

45. Satit Janwanishstaporn MD, Jae Yeong Cho MD, Siting Feng MD, Alison Brann MD, Jeong-Sook Seo MD, Anna Narezkina MD, et al. Prognostic Value of Global Longitudinal Strain in Patients With Heart Failure With Improved Ejection Fraction.

Heart Fail. 1 de enero de 2022. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jchf.2021.08.007>

46. Navarro A, Utzet F, Puig P, Caminal J, Martín M. La distribución binomial negativa frente a la de Poisson en el análisis de fenómenos recurrentes. *Gac Sanit.* 1 de enero de 2001;15(5):447-52.

47. Antonio VVJ, Julio GA, Francisco PR, Mauricio BP. *Métodos de Data Science aplicados a la Economía y a la Dirección y Administración de Empresas.* Editorial UNED; 2019. 442 p.

48. Royston P, Sauerbrei W. *Multivariable Model - Building: A Pragmatic Approach to Regression Analysis based on Fractional Polynomials for Modelling Continuous Variables.* John Wiley & Sons; 2008. 324 p.

49. Inker LA, Astor BC, Fox CH, Isakova T, Lash JP, Peralta CA, et al. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 1 de mayo de 2014;63(5):713-35.

50. Dharmarajan K, Rich MW. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in Older Adults. *Heart Fail Clin.* Julio de 2017;13(3):417-26.

51. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* Febrero de 2018;11(2 Pt 1):260-74.

52. Motoki H, Borowski AG, Shrestha K, Troughton RW, Tang WHW, Thomas JD, et al. Incremental prognostic value of assessing left ventricular myocardial mechanics in patients with chronic systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 13

de noviembre de 2012;60(20):2074-81.

53. Nahum J, Bensaid A, Dussault C, Macron L, Clémence D, Bouhemad B, et al. Impact of longitudinal myocardial deformation on the prognosis of chronic heart failure patients. *Circ Cardiovasc Imaging*. Mayo de 2010;3(3):249-56.

54. Kaufmann D, Szwoch M, Kwiatkowska J, Raczak G, Daniłowicz-Szymanowicz L. Global longitudinal strain can predict heart failure exacerbation in stable outpatients with ischemic left ventricular systolic dysfunction. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225829.

55. Carluccio E, Pugliese NR, Biagioli P, Zuchi C, Lauciello R, Mengoni A, et al. Global longitudinal strain in heart failure with reduced ejection fraction: Prognostic relevance across disease severity as assessed by automated cluster analysis. *Int J Cardiol*. 1 de junio de 2021;332:91-8.

56. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail*. Agosto de 2020;22(8):1342-56.

57. Malakar AK, Choudhury D, Halder B, Paul P, Uddin A, Chakraborty S. A review on coronary artery disease, its risk factors, and therapeutics. *J Cell Physiol*. Agosto de 2019;234(10):16812-23.

58. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 30 de diciembre de 2020;21(4):531-40.

59. Bshiebish HAH, Al-Musawi AH, Khudeir SA. Role of global longitudinal strain in assessment of left ventricular

systolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *J Saudi Heart Assoc.* Abril de 2019;31(2):100-5.

60. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-La Rocca HP, Martens P, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(2):137-55.

61. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 8 de octubre de 2020;383(15):1413-24.

62. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.

63. Bozkurt B, Khalaf S. Heart Failure in Women. *Methodist DeBakey Cardiovasc J.* 2017;13(4):216-23.

64. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 4 de febrero de 2004;43(3):317-27.

65. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JEA, Chang TI, Costa S, Lentine KL, et al. Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 16 de abril de 2019;139(16):e840-78.

66. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 24 de octubre de 2019;381(17):1609-20.

67. Farsalinos KE, Daraban AM, Ünlü S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* Octubre de 2015;28(10):1171-81, e2.