

Universidad Nacional de La Plata

Facultad de Ciencias Médicas

Departamento de posgrado

Maestría en Ultrasonido en Cardiología



**Evaluación ecocardiográfica de la rigidez
arterial en la insuficiencia cardíaca con
fracción de eyección preservada en pacientes
mayores de 70 años. Un estudio casos-
controles**

Autor: Juan Renato Medaglia

Director: Prof. Dr. Eduardo Escudero

Promoción: 2016-2017

Año: 2019

“es el hombre el que engrandece a la verdad y no la verdad la que engrandece al hombre...”

Confucio

Dedicatorias

A mi esposa Florencia y a mis hijos Octavio y Antonio; por el apoyo incondicional, su acompañamiento constante, paciente y silencioso en cada etapa de mi vida profesional.

A mis padres, Juan José Medaglia y María Eva Luján.

Agradecimientos

Al Prof. Dr. Eduardo M. Escudero, director de tesis; por su consistente guía académica y científica, que han hecho posible la culminación de esta investigación.

A mis maestros de la ecocardiografía, especialmente a los Dres Ricardo Ronderos y Adrián Lamarque; por el estímulo permanente, generosidad y entrega con la docencia.

A mis compañeros de la décima promoción del Magister; por el espíritu crítico, calidez, compañía y momentos compartidos, que hicieron de esta carrera una experiencia única

Indice general

Introducción.....	Pág 5
<i>Fisiología.....</i>	<i>Pág 5</i>
<i>Dificultades diagnósticas.....</i>	<i>Pág 10</i>
<i>Planteo del problema.....</i>	<i>Pág 14</i>
Hipótesis.....	Pág 14
Objetivos.....	Pág 15
Materiales y métodos.....	Pág 15
<i>Tipo de estudio.....</i>	<i>Pág 15</i>
<i>Población estudiada.....</i>	<i>Pág 15</i>
<i>Medidas ecocardiográficas.....</i>	<i>Pág 17</i>
<i>Determinación de la distensibilidad arterial.....</i>	<i>Pág 20</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>Pág 20</i>
Resultados.....	Pág 21
<i>Características de la muestra estudiada.....</i>	<i>Pág 21</i>
<i>Ecocardiograma.....</i>	<i>Pág 23</i>
Discusión.....	Pág 27
Conclusión.....	Pág 32
Bibliografía.....	Pág 33

Indice de tablas y figuras

Figura 1. Curva de Presión-Volumen ventricular en condiciones normales y en disfunción diastólica.....	Pág 6
Figura 2. Efecto del stiffness arterial en la curva de Presión-Volumen ventricular.....	Pág 9
Figura 3. Gráfico de presión aórtica de un individuo joven comparado con un sujeto añoso.....	Pág 10
Figura 4. Flujograma mitral y su correlación con el Doppler tisular del anillo mitral en un individuo joven, comparado con el de un sujeto añoso.....	Pág 12
Figura 5. Criterios de Framingham.....	Pág 15
Figura 6. Criterios de Boston.....	Pág 16
Figura 7. Mediciones ecocardiográficas de los espesores parietales y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo.....	Pág 17
Figura 8. Mediciones ecocardiográficas del volumen de fin de sístole, volumen de fin de diástole y fracción de eyección del ventrículo izquierdo.....	Pág 18
Figura 9. Medición ecocardiográfica del volumen de aurícula izquierda...	Pág 18
Figura 10. Mediciones ecocardiográficas realizadas en el flujograma mitral.....	Pág 19
Figura 11. Mediciones ecocardiográficas realizadas en el espectro Doppler tisular del anillo lateral mitral.....	Pág 20
Tabla 1: características de la muestra estudiada.....	Pág 21
Figura 12a y 12b. Peso e índice de masa corporal de los grupos analizados.....	Pág 22
Tabla 2: hallazgos ecocardiográficos de la muestra estudiada.....	Pág 23
Figura 13. Media de pared posterior del ventrículo izquierdo de los grupos analizados.....	Pág 24
Figura 14: media de grosor parietal relativo en los grupos analizados.....	Pág 24
Figura 15: media de velocidad de onda S en los grupos analizados.....	Pág 26
Figura 16: compliance arterial total en los grupos analizados.....	Pág 26

Introducción

Según estadísticas de países desarrollados, aproximadamente el 1% de los pacientes mayores de 40 años presenta insuficiencia cardíaca (IC). A partir de esa edad su prevalencia se duplica por cada década de la vida, situándose en alrededor del 10% en pacientes mayores de 70 años, siendo la primera causa de internación en éste grupo etáreo [1]. Esta realidad hace de este síndrome, un significativo problema de salud pública, asociado a un incremento en la mortalidad, morbilidad y costos en cuidados de la salud[2].

Estudios de los últimos años indican que hasta un 50% de éstos pacientes presentan fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal o levemente disminuida[3, 4]. Esta entidad, denominada insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp), tiene un pobre pronóstico, con una supervivencia similar a los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), cuya mortalidad anual se estima en un 22 al 26%[5, 6]. Ya que predomina en pacientes añosos, su prevalencia se ha incrementado con el aumento de la expectativa de vida de la población[7]. En contraste con la mejoría que se ha observado en la supervivencia de los pacientes con ICFEr, la mortalidad de los pacientes con ICFEp se ha mantenido estable[4]. Este hecho se debe principalmente a la falta de probados tratamientos para este trastorno.

Es además llamativo que su prevalencia sea más alta en individuos hallados al azar, dentro de comunidades, que en pacientes referidos por IC [4, 5]. Esto sin duda, se debe a los importantes problemas que existen para su diagnóstico. Por un lado, los síntomas y signos de IC tienen una especificidad limitada, y por el otro los métodos no invasivos, hasta la fecha, producen un importante número de subdiagnósticos y sobrediagnósticos. Ya que predomina en ancianos, sus manifestaciones clínicas se superponen con el proceso fisiológico del envejecimiento, además de otros estados mórbidos propios de la edad[8].

Pero el obstáculo principal radica en la incertidumbre que aún existe respecto a sus mecanismos fisiopatológicos fundamentales. Empeoramiento en la relajación, incremento en la rigidez diastólica pasiva e incremento en el stiffness sistólico ventricular-vascular han sido los mecanismos propuestos, según distintos estudios[9-11], todos ellos unidos por un nexo fisiopatológico común, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo(DD)[12].

Fisiología

Factores miocárdicos

El desempeño óptimo del ventrículo izquierdo (VI) es el resultado de dos estados alternantes; 1) una cámara distensible, que permite el llenado diastólico manteniendo presiones bajas en la aurícula izquierda (AI); 2) una cámara capaz

de provocar un rápido incremento de la presión en sístole, que eyecta el volumen sistólico a presiones sistémicas [13]. Este ciclo de contracción-relajación determina una curva de presión-volumen (P-V) rectangular, con un ascenso instantáneo a su punto máximo y una caída a las bajas presiones diastólicas.

La diástole se define como el periodo de tiempo durante el cual el miocardio pierde la capacidad de generar fuerza y retorna a la longitud inicial de reposo, que en condiciones normales se completa a mínimas presiones del VI. La función diastólica normal implica la capacidad del VI de realizar un llenado diastólico que produzca un volumen latido (VL) adecuado, sin exceder ciertas presiones límite. Además el VL, ante un aumento de la demanda, debe poder incrementarse sin un aumento considerable de las presiones de llenado. Cuando el VI no puede llenarse sin un aumento compensador de la presión de la AI sobreviene la *falla diastólica*[14] (Figura 1). Esta situación puede ocurrir por alteración de la *relajación* ventricular, por alteración de la *complacencia*, o por ambos mecanismos[15].

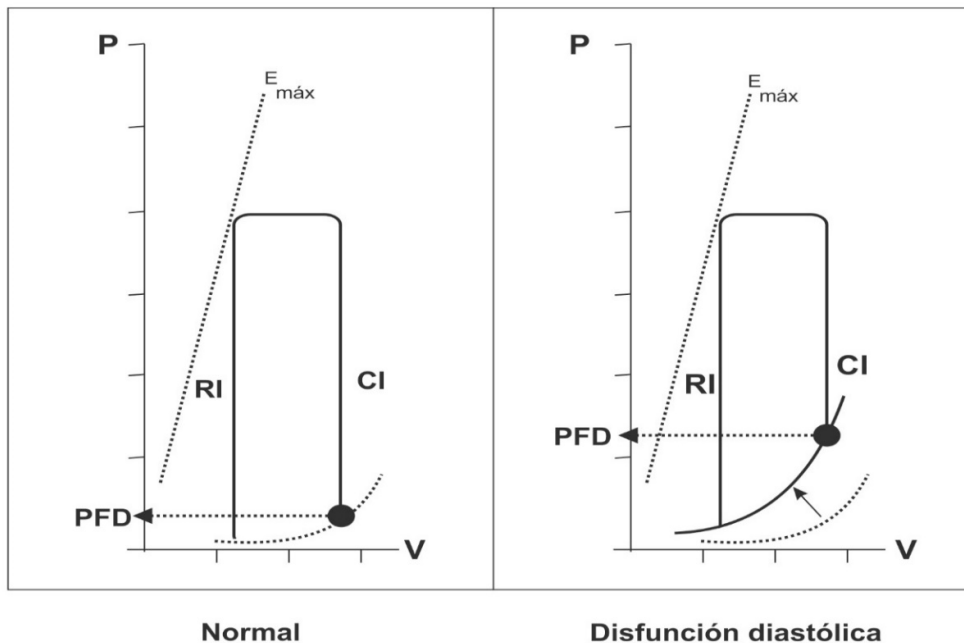


Figura 1. Representación del bucle de presión-volumen cardíaco. A la izquierda se representa una curva normal. A la derecha se observa como a igual volumen (V) hay un aumento de la presión de fin de diástole (PFD), determinando un desplazamiento de la curva diastólica hacia arriba y a la izquierda. RI: relajación isovolumétrica. CI: contracción isovolumétrica. Emáx: recta de fin de sístole

En condiciones normales, el VI pierde la capacidad de generar fuerza en la segunda mitad de la sístole con el comienzo de la relajación ventricular (periodo de relajación isovolumétrica), que se extiende hasta más allá de la apertura de la válvula mitral, durante el periodo de llenado rápido. Se trata de un proceso activo, que consume ATP y comparte similares mecanismos moleculares que la

contracción ventricular, por lo cual ambas etapas están estrechamente relacionadas[16].

La contracción-relajación es ejecutada por los miositos o cardiomiocitos, que se encuentran agrupados y envueltos por tejido colágeno (el mayor componente de la matriz extracelular) para formar las miofibras. En el citosol de los miositos se encuentran las proteínas contráctiles, actina y miosina, cuya interacción con el ion calcio y las troponinas C e I, inician el proceso de puentes cruzados que provoca el acortamiento de las fibras miocárdicas y la contracción. La relajación ocurre gracias a la captación del calcio en el citosol por la acción de SERCA, la bomba dependiente de ATP que almacena el calcio en el retículo sarcoplásmico. Esta acción provoca el desacople de los puentes cruzados, formados por las proteínas contráctiles durante la contracción, y con ello el inicio de la relajación[17].

Para este proceso, el corazón depende estrechamente de la energía oxidativa mitocondrial. Esto explica porque las mitocondrias son tan abundantes en el corazón, constituyendo un 20-40% del volumen celular. En su interior, diversas vías interactúan para llegar a la vía final común, la fosforilación oxidativa, que genera el 80-90% del ATP celular[18]. Por lo tanto, al depender el miocardio de un metabolismo estrictamente aerobio, aquellos mecanismos productores de hipoxia, como la isquemia, pueden alterar el proceso contracción-relajación.

Para que la relajación ocurra sin aumento de las presiones de llenado debe realizarse a una *velocidad* y en un intervalo de *tiempo* dado (*extensión de la relajación*). Estas variables son especialmente importantes durante la relajación isovolumétrica, periodo comprendido entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral, y en donde se produce la caída de la presión intraventricular sin modificaciones en el volumen. Este descenso de la presión durante la relajación, no es una función lineal sino exponencial, y según el modelo exponencial de Weiss, determina una constante de tiempo, la constante Tau. Cuanto más rápida es la caída, menor es el valor de Tau y viceversa[19].

Puede suceder que el miocardio tarde más de lo habitual en relajarse, o bien que no se termine de relajar aun habiéndose completado la diástole. En el primer caso la consecuencia es la disminución del gradiente de presión entre la AI y el VI, con la consecuente disminución de la velocidad del llenado rápido y el aumento compensador de la contribución auricular, pero sin modificaciones en la curva de P-V ni en la PFD (al menos en condiciones de carga normales). En el segundo caso en cambio, indefectiblemente hay un aumento de la PFD, por lo cual no es posible lograr un llenado diastólico adecuado sin un aumento de la presión en AI. Este último suceso completa el mecanismo de la DD[20].

A diferencia de la relajación, la complacencia (o su inversa, la rigidez), es un proceso pasivo que no requiere energía, y es producido por el retroceso elástico

del miocardio, que provoca que el VI vuelva a su posición de reposo. La complacencia es el incremento adecuado del volumen para un determinado incremento de presión. La rigidez, comunmente llamada stiffness por su denominación anglosajona, es la inversa de la complacencia, es decir el incremento adecuado de la presión para un determinado volumen. En otras palabras, un ventrículo más rígido produce mayor presión intracavitaria para un mismo volumen. Esta relación P-V (dP/dV) hace referencia a la *rigidez de cámara*, la cual se modifica instantaneamente a lo largo de la curva de P-V. Al ser el volumen una de las variables implicadas, la rigidez de cámara presenta estrecha relación con las condiciones de carga.

Si se analiza la rigidez en el músculo aislado nos referimos a *rigidez muscular*; en este caso la relación P-V es reemplazada por la relación estrés-estiramiento. La rigidez muscular está directamente influenciada por las propiedades intrínsecas del miocardio y la matriz de colágeno. La hipertrofia, el remodelado cardiaco, la geometría ventricular y el aumento de la matriz extracelular son sus principales condicionantes. La rigidez de cámara es directamente proporcional a la rigidez muscular, aunque esto no implica que ambas cambien siempre en la misma dirección[21].

Factores arteriales

Ya que el flujo sanguíneo es pulsátil, en el individuo normal los cambios en el gasto cardíaco son acompañados por cambios en la presión y en la amplitud del pulso arterial[22]. Durante la contracción, el trabajo del VI está vinculado a la complacencia del sistema arterial, a fin de permitir la transferencia de un rango amplio de volumen, con mínimos cambios en la presión que no provoquen daño en órganos blanco. Este concepto define el acoplamiento óptimo del corazón al sistema arterial, o acoplamiento ventrículo-arterial, donde se asegura un gasto cardíaco adecuado y a una eficiencia óptima, en términos de gasto de energía o trabajo cardíaco[23]. La complacencia del sistema arterial es regulada por 2 factores; 1) el tono de la aorta ascendente, determinando la impedancia aórtica (Z_c); 2) el tono de las arteriolas, que conforman la resistencia vascular sistémica (RVS). Estos dos componentes conforman la complacencia o compliance arterial total[24].

De acuerdo al concepto anterior, el acoplamiento ventrículo-arterial depende de dos componentes: 1) el stiffness sistólico ventricular o elastancia de fin de sístole (E_{es} =relación presión-volumen al final de la sístole), y 2) el stiffness arterial o elastancia arterial efectiva (E_a =presión de fin de sístole/volumen sistólico)[25]. El primero se encuentra principalmente condicionado por el estado contráctil del VI. El segundo en cambio, depende principalmente de la poscarga, relacionándose directamente con la RVS e inversamente con la complacencia arterial[26]. El acoplamiento ventrículo arterial es expresado en la relación

E_a/E_{es} [23, 27]. Esta relación, o índice de acoplamiento (IA), normalmente se mantiene alrededor de 1 (0,6-1,2), y se modifica cuando ocurre un desajuste entre ambas variables[28]. Con el ejercicio, el estado hiperdinámico del VI determina que la E_{es} exceda a la E_a , con el consiguiente aumento del gasto cardíaco y disminución del IA. En el caso de la HCFE_r, la función sistólica deprimida (baja E_{es}) es acoplada a una alta impedancia arterial (alta E_a), resultando en un IA más alto. De estos ejemplos, se puede deducir que el IA es inversamente proporcional a la Fracción de eyección[29].

El avance de la edad provoca un aumento del stiffness ventricular y arterial, cambios que son amplificados por otras comorbilidades como la Hipertensión arterial y diabetes. En este caso, el IA está disminuido, a pesar que tanto la E_a como el E_{es} se encuentran notablemente aumentadas (Figura 2)[9]. Este mecanismo podría explicar en parte la reducción de la capacidad aeróbica que sobreviene con el envejecimiento[30].

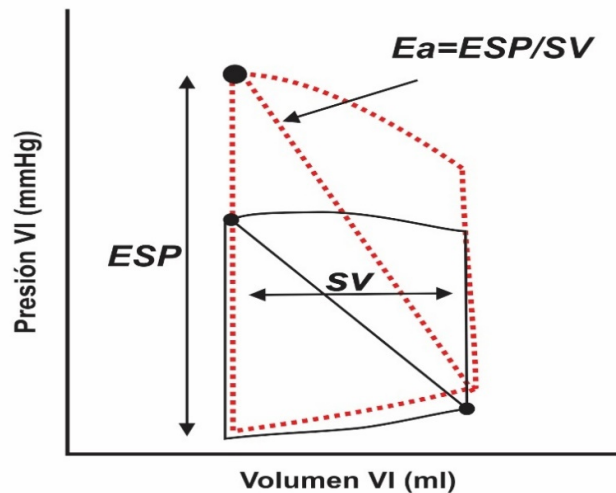


Figura 2. Representación gráfica del efecto del stiffnes arterial en el bucle de P-V cardíaco. La línea continua corresponde a un sujeto joven y la línea punteada a un sujeto añoso. Se observa como a un volumen sistólico similar (SV), la E_a aumenta a expensas de la presión de fin de sístole, a consecuencia del aumento de la RVP. ESP: presión de fin de sístole.

La pérdida de la complacencia arterial podría influir en el desarrollo de ICFE_p. El incremento del stiffnes arterial provoca aumento de la velocidad de transmisión de la onda de pulso generada por la sístole del VI. El rápido retorno de la onda de reflexión arterial, que vuelve durante la sístole temprana, puede aumentar la presión aórtica y así la poscarga del VI (Figura 3)[31]. Este incremento de la poscarga puede provocar aumento de la PFD, además de inducir la hipertrofia miocárdica, promover la fibrosis intersticial, reducir la compliance ventricular y provocar enlentecimiento de la relajación[32]. A su vez, todos estos mecanismos

pueden comprometer la perfusión miocárdica y desencadenar isquemia subendocárdica que afecte aún más el proceso de relajación[11].

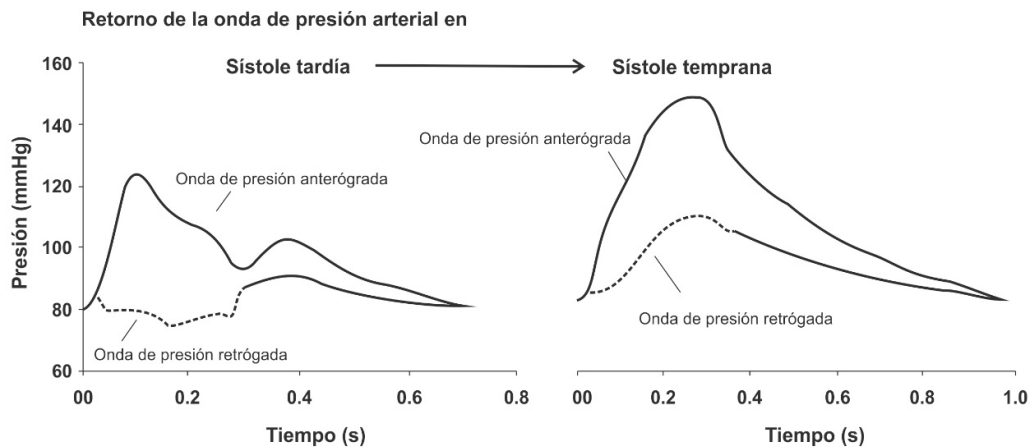


Figura 3. Gráfico de presión aórtica de un individuo joven a la izquierda y de un sujeto añoso a la derecha. En el primero, la onda de reflexión retorna al final de la sístole, contribuyendo al cierre de la válvula aórtica e incrementado la presión de perfusión coronaria. En el sujeto añoso, la mayor rigidez arterial y el consecuente aumento de la velocidad de onda de pulso, provoca que la onda de reflexión arterial alcance la aorta proximal en la sístole temprana, contribuyendo así al aumento de la poscarga y las presiones de llenado.

Un modelo comúnmente usado para evaluar el comportamiento del sistema vascular es el Windkessel, el cuál define la carga arterial mediante tres elementos; una resistencia proximal al flujo en la aorta ascendente (impedancia aórtica o Z_c), una resistencia distal determinada por el tono arteriolar (resistencia vascular sistémica o SVR) y la consecuencia de las dos (compliance arterial total o Ca)[24, 33].

Desde hace algunas décadas se sabe que la presión de pulso (PP), definida como la diferencia entre la presión arterial diastólica y la presión arterial sistólica medida a nivel de la arteria Humeral, es un índice de stiffness arterial [34, 35]. Como el stiffness, basado en el modelo Windkessel, es relación entre presión y volumen, se utiliza la PP y VL para estimar las propiedades de la pared arterial, en términos de Ca[36]. En estudios con cateterismo cardíaco, autores como Randall et al[37] y Chemla et al[38] han validado esta relación. Posteriormente Fagard et al, para aumentar su especificidad, propusieron indexar el VL a la superficie corporal, con resultados similares a los anteriores[39]

Dificultades diagnósticas

Como ya se comentó, parte de la complejidad en el manejo de este síndrome surge de las dificultades que existen para su diagnóstico. Para este fin, el método de referencia es el cateterismo cardíaco, donde las presiones de llenado del VI son medidas en forma directa y expresadas como PFD, o bien como Presión de enclavamiento capilar pulmonar (como expresión de la Presión media de AI).

Estas se consideran elevadas cuando superan los 12 mmHg y los 16 mmHg respectivamente. Este método, si bien realiza el diagnóstico de certeza, es invasivo y no está exento de complicaciones[40].

En cuanto a los métodos no invasivos, su utilidad en la ICFeP depende de la capacidad de estos para demostrar presiones de llenado elevadas[41]. En este sentido, la ecocardiografía Doppler permite, en forma indirecta y mediante ecuaciones matemáticas, el cálculo de presiones. Pero además, permite determinar características morfológicas de AI y VI, así como parámetros de función y de relajación del VI[42].

A través del efecto Doppler en modo pulsado, mediante el análisis del flujo a nivel de la válvula mitral, es posible determinar las variaciones de presión entre la AI y el VI, y de esta manera caracterizar la diástole[43]. Así, se obtiene un flujo bifásico con dos ondas positivas: la onda E, correspondiente al llenado rápido del VI, y la onda A, correspondiente a la sístole auricular[44].

Con respecto al análisis del flujograma mitral, se han descrito numerosos parámetros para caracterizar la diástole del VI. Sin embargo los que definen los patrones de relajación son: velocidad de la onda E, velocidad de la onda A, la relación E/A, el tiempo de relajación isovolumétrica y el tiempo de desaceleración de la onda E[45]. En un individuo joven y sano, el flujograma mitral presenta una onda E mayor que la onda A, con un tiempo de relajación isovolumétrica menor a 90-100 mseg, y un tiempo de desaceleración entre 150 y 220 mseg. Con el envejecimiento del individuo y como expresión de la pérdida de las propiedades elásticas del corazón, la relación E/A se invierte, y los tiempos de relajación isovolumétrica y de desaceleración de la onda E se prolongan. Este patrón, denominado relajación prolongada, es el hallazgo habitual en los pacientes adultos mayores (Figura 4)[46].

También se puede caracterizar la diástole mediante el registro de baja velocidad y alta amplitud del miocardio a nivel del anillo mitral; esta técnica es conocida como Doppler tisular (TDI)[47]. Se caracteriza por presentar una onda sistólica positiva (onda S) y dos ondas diastólicas negativas (onda e' y a'). Estas dos últimas guardan correlación con las ondas E y A del flujograma mitral. Desde el punto de vista de la función diastólica, cobra importancia la velocidad de la onda e'. Obtenida a nivel septal o lateral del anillo mitral, la onda e' es una expresión del alargamiento regional producido por las fuerzas de restauración de las fibras miocárdicas durante la diástole temprana[48].

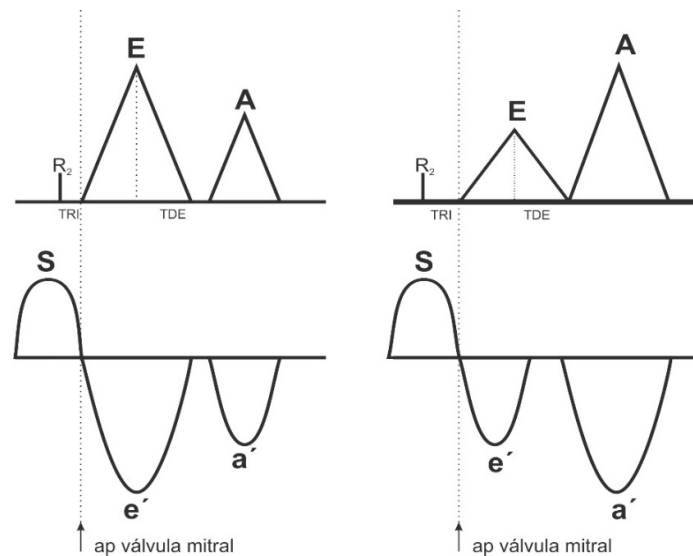


Figura 4. Gráfico que caracteriza el patrón de llenado mitral mediante Doppler pulsado en un individuo joven (arriba a la derecha) y en un adulto mayor (arriba a la izquierda). Abajo su correlación con el Doppler tisular del anillo mitral. La línea punteada marca la apertura de la válvula mitral (*ver explicación en el texto*). R2: segundo ruido. TRI: tiempo de relajación isovolumétrica. TDE: tiempo de desaceleración de la onda E

Actualmente, las mediciones ecocardiográficas recomendadas para estimar las presiones de llenado del VI son las siguientes: 1) relación E/e' ; 2) velocidad e' septal y lateral; 3) velocidad de regurgitación tricuspídea; 4) volumen de AI[41]. Sin embargo, la evidencia ha demostrado que estas tienen claras limitaciones. Algunos de estos parámetros son afectados por condiciones fisiológicas, o por factores hemodinámicos temporales. Otros son producto del remodelado cardíaco a causa de la elevación crónica de las presiones de llenado, por lo cuál, dependen del tiempo de evolución del trastorno. A consecuencia de esto, los valores hallados pueden caer en rango normal, a pesar de estar en presencia de DD.

Como se expresó anteriormente, la velocidad de la onda e' obtenida por TDI en el anillo mitral, es una expresión del alargamiento regional, producido por las fuerzas de restauración en el miocardio durante la diástole temprana[48]. El enlentecimiento de la relajación o caída de la tasa de relajación durante el periodo isovolumétrico (Tau prolongada), lleva a una disminución de la velocidad e' , de manera tal que valores $<7-10$, dependiendo de la localización septal o lateral son indicativos de empeoramiento de la relajación[49]. La velocidad e' es relativamente independiente de las condiciones de carga, pero tiene la desventaja que disminuye fisiológicamente con la edad, llegando a valores notablemente bajos en sujetos > 60 años [50]. Si bien la velocidad de la onda e' es usada como un parámetro global de función diastólica del VI, es medida

localmente, por lo cual afecciones localizadas tienden a subestimarla. Entre ellas se destaca la calcificación del anillo mitral, hallazgo muy frecuente en ancianos (33-70%), que si bien predomina en la zona posterior, en un 20% de los casos puede afectar a toda la circunferencia del anillo[51, 52]. Infartos localizados, ventrículos muy dilatados, marcapaseo ventricular y bloqueo de rama izquierda cuentan con la misma limitación. Ya que el valor de e' es más elevado en el anillo lateral, se recomienda promediar ambos, septal y lateral, aunque si alguno de éstos puede inducir a error, se sugiere utilizar sólo el que se considere más confiable[2].

La velocidad de la onda E del flujo transmitral, relacionada con el lleno rápido del VI durante la diástole temprana, está directamente influenciada por la presión en la AI, e inversamente por la constante tau. Sin embargo, se trata de una variable de compliance de cámara, marcadamente dependiente de las condiciones de carga. Un modo de relacionar la compliance de cámara con la compliance muscular es mediante la relación E/e' [48]. En el estudio original de Ommert, la relación $E/e' > 15$ mostró una buena correlación con PFD elevada en el cateterismo. Pero cuando la relación E/e' estuvo entre 8 y 15, se encontró un rango muy amplio de PFD del VI[53]. Si bien una relación E/e' promedio Septal-lateral $>$ de 14, o Septal >15 y Lateral $>$ 13 sugieren presiones de llenado aumentadas con una aceptable especificidad, estudios de peso de los últimos años señalan que su utilidad en forma aislada es limitada. La recomendación es no tomarla en cuenta si no se encuentra asociada a otros hallazgos sugestivos de DD[54, 55].

El aumento de volumen de la AI es un reflejo de presiones de llenado aumentadas en forma permanente y a lo largo del tiempo. Un valor indexado $>$ 34 ml/m² es compatible con este mecanismo[41]. Este no es un índice instantáneo de aumento de presiones ya que, como se ha dicho, el incremento del volumen de la AI toma tiempo. Además, es un hallazgo que puede observarse en otras situaciones, algunas frecuentes, como la obesidad, bradicardia, anemia crónica, arritmias supraventriculares y valvulopatía mitral. Por otra parte, si las presiones de llenado no están sustancialmente elevadas, el volumen de la AI puede ser normal, aún en condiciones crónicas de enfermedad[56].

Mediante el análisis del flujo de regurgitación tricuspídea se puede calcular el gradiente de presión transtricuspídeo y sumarle la presión de aurícula derecha estimada, y de esa manera obtener la presión arterial sistólica pulmonar[20]. El hallazgo de una velocidad de regurgitación tricuspídea $>$ 2,8 m/seg es altamente sugestivo de aumento de presión en AI, en ausencia de enfermedad arterial pulmonar primaria. Su presencia es marcador de enfermedad avanzada, frecuente en pacientes con pobre clase funcional, con presiones de llenado notablemente elevadas y signos estructurales de cardiopatía evidente[57]. En

este contexto, el hallazgo de regurgitación tricuspídea significativa es de gran utilidad para el diagnóstico.

Planteo del problema

De los cuatro criterios ecocardiográficos citados, son necesarios tres para el diagnóstico de ICFEp[41], lo cual nos da una idea de las limitaciones de este algoritmo.

La hipótesis fisiopatológica muestra como probable el rol de la distensibilidad arterial en la etiología de la ICFEp; pero los trabajos que se han realizado al respecto han presentado resultados dispares[58, 59]. Tal vez esto se pueda explicar con razones metodológicas. Por un lado, pocos estudios han analizado la rigidez/complacencia arterial como variable independiente de otros factores de riesgo, y esto no es un detalle menor, teniendo en cuenta que el grupo donde prevalece la ICFEp abunda en morbilidad. Por otro lado, las características de distensibilidad arterial han sido pesquisadas con fórmulas complejas o mediante velocidad de onda de pulso, métodos que si bien están validados, hacen a su estudio más dificultoso y con un alto costo-beneficio[60, 61].

De todo lo expuesto podemos concluir que existen evidentes dificultades en torno a este problema de salud pública. En consecuencia, creemos necesario seguir investigando elementos que puedan facilitar el diagnóstico de la ICFEp, en el afán de optimizar el tratamiento, la calidad de vida y el pronóstico de estos pacientes.

Ya que el rol de la distensibilidad arterial en este síndrome todavía no está bien aclarado, nos motiva investigar la misma en grupos apareados casos-contróles, en la población de mayor prevalencia, mediante un método reproducible, no invasivo y con aceptable costo-efectividad, como es la ecocardiografía. Para esta finalidad, y por tratarse de una propuesta simple y validada, creemos apropiado utilizar la Ca, calculada a través de la relación PP/IVL[39].

Hipótesis

Algunos pacientes añosos presentan IC y FEVI normal, a pesar de presentar presión arterial compensada, ausencia de síntomas y signos de isquemia y ausencia de otras enfermedades intercurrentes. Otros en cambio, de similar edad y condición clínica no presentan IC. Esto nos lleva a pensar que los pacientes con IC y FEVI preservada podrían presentar mayor rigidez arterial que aquellos sin IC, y que este factor podría ser la causa de sus manifestaciones clínicas.

Objetivos

Primario:

- establecer si existe diferencia en Ca entre pacientes con síndrome de ICFEp y pacientes sin insuficiencia cardíaca

Secundario:

- establecer puntos de corte cuantitativos en términos de Ca, que podrían predecir pronóstico en pacientes sin insuficiencia cardíaca

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Estudio casos-controles

Población estudiada

De un total de 970 pacientes que asistieron al consultorio externo de cardiología del Sanatorio de la Merced, de la ciudad de Villa Mercedes (San Luis), entre diciembre del 2016 y mayo del 2018, se seleccionaron pacientes ≥ 70 años con síntomas actuales o recientes de IC. Estos pacientes debían cumplimentar la puntuación de dos scores clínicos, el de Framingham (2 criterios mayores y 1 menor) y el de Boston (≥ 8 puntos)[62, 63] (Figuras 5 y 6).

<p><u>CRITERIOS MAYORES</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Disnea paroxística nocturna Ortopnea Ingurgitación yugular Crepitantes Tercer tono Cardiomegalia radiológica Edema pulmonar radiológico <p><u>CRITERIOS MENORES</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Edema en piernas Tos nocturna Disnea de esfuerzo Hepatomegalia Derrame pleural Frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos por minuto Pérdida de más de 4,5 kg en 5 días tras tratamiento diurético

Figura 5: criterios de Framingham

Historia clínica	
Disnea al subir escaleras	1
Disnea al caminar en llano	2
Disnea paroxística nocturna	3
Disnea de reposo	4
Ortopnea	4
Examen físico	
Estertores crepitantes basales	1
Estertores crepitantes > basales	2
Taquicardia >90 lpm o >100 lpm	1,2
Galope por R3	3
IY o IY más hepatomegalia o edemas	3
Rx Tx	
Redistribución vascular	2
Edema intersticial	3
Derrame pleural bilateral	3
Edema alveolar	4
Cardiomegalia (I.C.T. > 0,5)	3

Figura 6: score de Boston. lpm: latidos por minuto. IY: ingurgitación yugular. I.C.T: índice cardioráccico

Para la recolección de los datos se utilizó como guía un cuestionario escrito individual. Se excluyeron pacientes con hipertensión arterial descompensada, fibrilación auricular, angor inestable o enfermedad coronaria sintomática, valvulopatía moderada o severa, neumopatía crónica, hepatopatía crónica y nefropatía crónica.

Una vez realizada esta primera selección, se le realizó a cada individuo un ecocardiograma Doppler color con transductor transtoráccico. Previamente se registraron los datos de presión arterial, talla y peso, estos últimos para el cálculo de la superficie corporal (SC). Fueron enrolados aquellos con FEVI > 52%. En esta etapa se excluyeron sujetos que presentaban calcificación o trastornos de la motilidad regional a nivel del anillo mitral septal o lateral y aquellos con ventana acústica subóptima.

Finalmente se seleccionaron pacientes asintomáticos, con características clínicas y antropométricas similares a los pacientes sintomáticos, garantizando

así la semejanza entre todos los participantes. Con estos sujetos se realizó el mismo protocolo.

De esta manera quedaron conformados dos grupos:

- 1) *Grupo Casos*: pacientes con antecedentes de IC y FEVI > 52%
- 2) *Grupo Controles*: pacientes sin antecedentes de IC y FEVI > 52%

Medidas ecocardiográficas

Se utilizó un ecógrafo Sonoscape S6 siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y de la Asociación Europea de Imagen cardiovascular, en su último consenso [64]. Se utilizaron las vistas ultrasonográficas habituales, especialmente eje largo paraesternal izquierdo, eje corto paraesternal y cinco cámaras apical.

Ecocardiografía Bidimensional

Se realizaron las siguientes mediciones morfológicas del VI: espesor del septum interventricular en diástole (SIVD), espesor de pared posterior en diástole (PPD) y diámetro diastólico del VI (DDVI) (Figura 7), con cuyos datos se estimaron la masa del VI y el espesor parietal relativo mediante las siguientes fórmulas:

- Masa del VI: $0.8 \times \{1.04[(DDVI + PPD + SIVD)^3 - (DDVI)^3]\} + 0.6g$ [65]
- Índice de masa del VI: masa/SC
- Espesor parietal relativo: $2 \times PPD/DDVI$ [66]

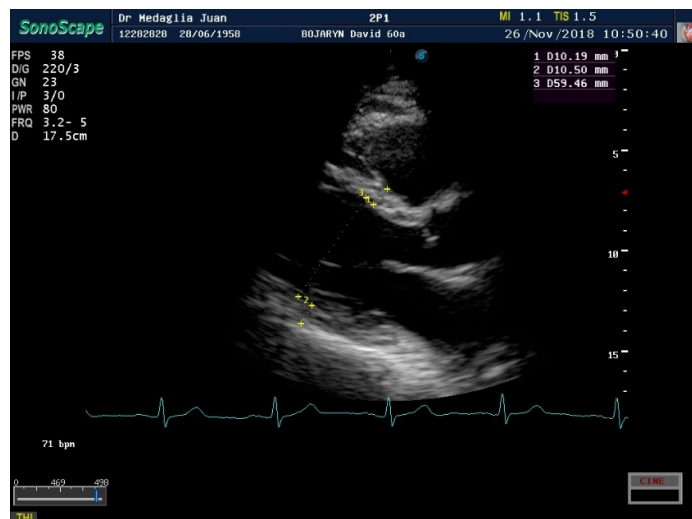


Figura 7: mediciones de los espesores parietales en diástole y diámetro diastólico del ventrículo izquierdo en el eje largo paraesternal izquierdo

Se realizó además el cálculo del volumen de fin de diástole (VFD) y volumen de fin de sístole (VFS) en la vista de cuatro cámaras apical, mediante el método de sumación de discos (regla de Simpson modificada)[20] e indexada a la SC (Figura 8). Con estos datos se estimaron los siguientes cálculos:

- Fracción de eyección del VI: $VFD - VFS / VFD$
- Volumen latido: VFD / VFS
- Índice Volumen latido: VL / SC [67]

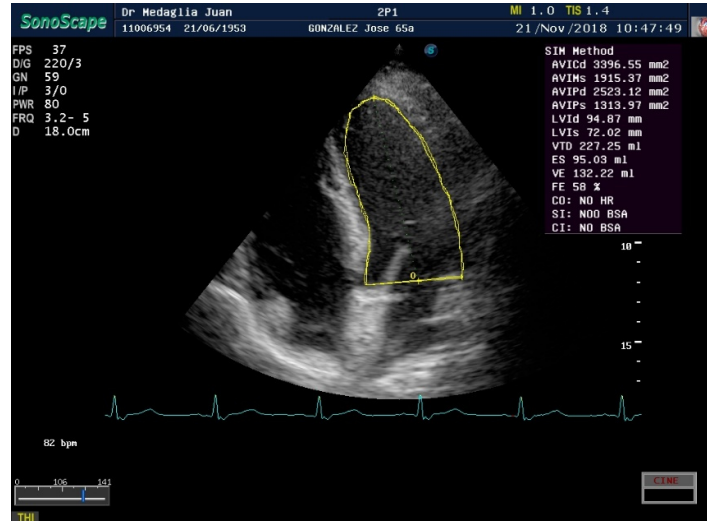


Figura 8: medición de los volúmenes de fin de sístole y fin de diástole y cálculo de la Fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la vista cuatro cámaras apical

También con el método de sumación de discos se realizó el cálculo del volumen de la AI en la vista cuatro cámaras apical, y se indexó a la SC (Figura 9).

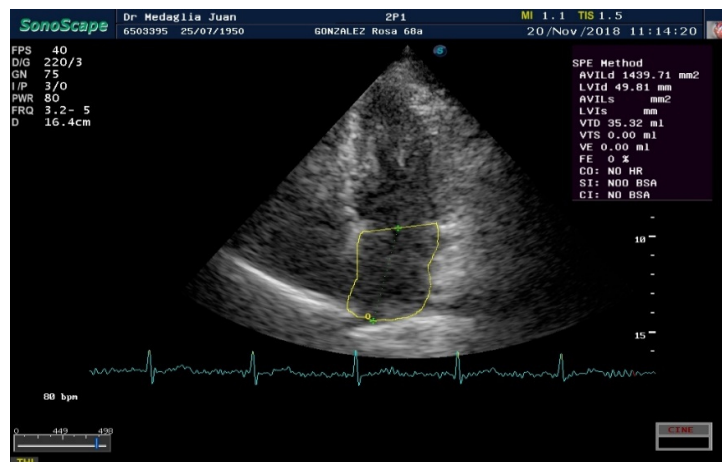


Figura 9: medición del volumen de aurícula izquierda en la vista cuatro cámaras apical

Ecocardiografía Doppler

El estudio de la función diastólica del VI se realizó mediante el análisis del flujograma mitral con Doppler pulsado y del anillo mitral con TDI, en la vista cuatro cámaras apical (Figuras 10 y 11) [45, 48]. Se realizaron las siguientes mediciones:

- Velocidad y duración de onda E
- Velocidad y duración de onda A
- Relación velocidad E/A
- Tiempo de desaceleración de onda E
- Tiempo de desaceleración de onda A
- Tiempo de Relajación isovolumétrica
- Velocidad S
- Velocidad e´ lateral y septal
- Velocidad a´ lateral y septal
- Relación E/e´ lateral y septal
- Promedio E/e´ lateral y septal

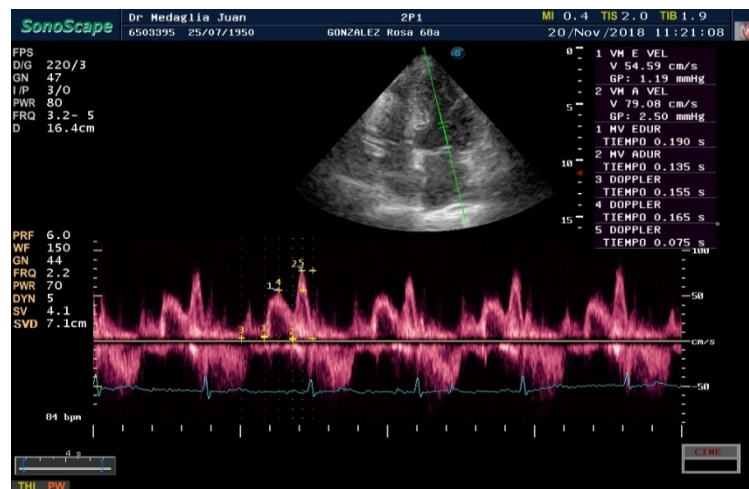


Figura 10: medición de velocidades y duración de los componentes del flujograma mitral; onda E, onda A, tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración de ondas E y A

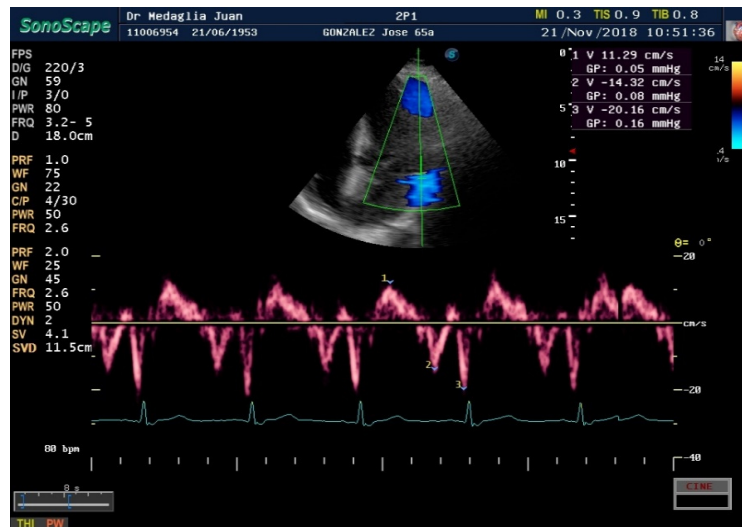


Figura 11: medición de las velocidades de las ondas S, e' y a' mediante Doppler tisular en el anillo mitral lateral

La detección de la velocidad de regurgitación tricuspídea se realizó mediante mapeo del tracto de entrada del ventrículo derecho mediante Doppler continuo, en la vista cuatro cámaras apical.

Determinación de la distensibilidad arterial

Se estimó la Ca de acuerdo a lo propuesto por Fagard et al, dividiendo la presión de pulso (PP) sobre el índice volumen latido (IVL)[39].

- PP/IVL

El cálculo de la PP se realizó mediante la diferencia entre la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica medida en la arteria humeral, en un promedio de ambos miembros superiores[68].

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de las variables se utilizaron tablas de distribución de frecuencias absolutas y porcentuales, tablas de contingencia, comparación de medias y dispersión por grupos en evaluación. Para el análisis de significación se utilizaron los métodos t-Student y Chi cuadrado. Se entendió como diferencia significativa un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Características de la muestra estudiada

Se seleccionaron 39 pacientes para el grupo casos, de los cuales 3 fueron excluidos por ventana acústica subóptima. De esta manera quedaron 36 pacientes en el grupo casos y 36 en el grupo controles. En la tabla 1 se presentan los datos de la muestra seleccionada.

Tabla 1. Características de la muestra

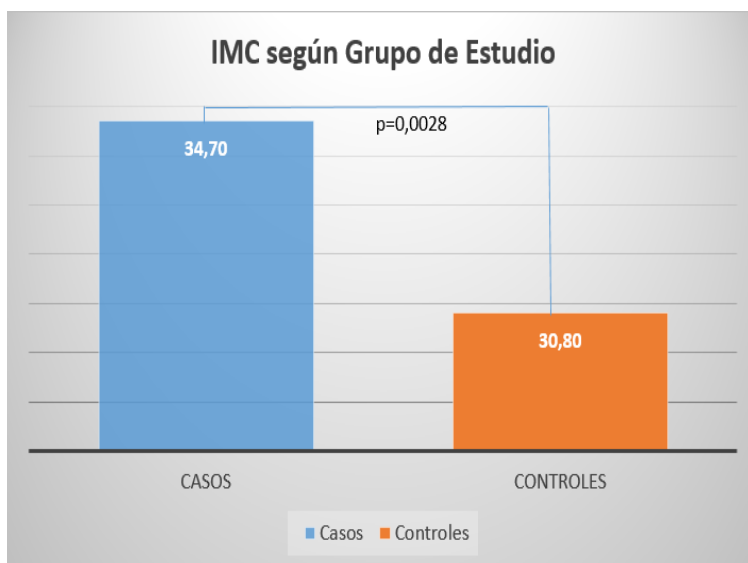
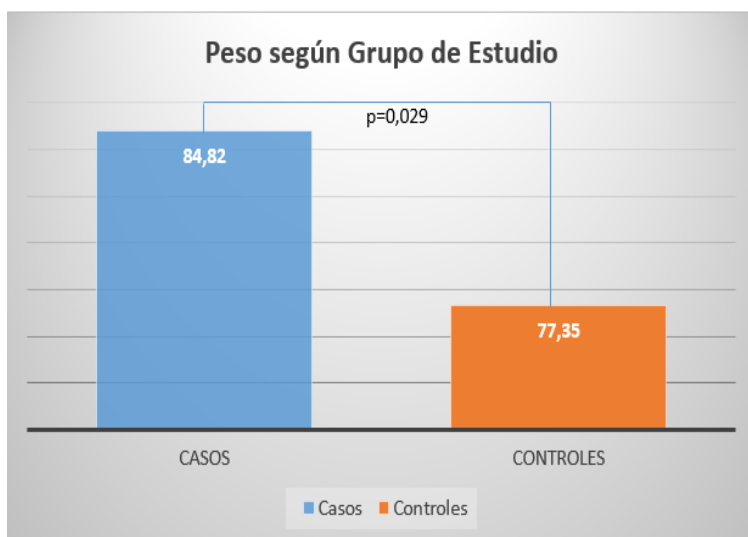
Variable	Casos	Controles	p
	n=36	n=36	
Edad	76,16 ± 3,97	74,64 ± 4,47	0,1290
Sexo	25,0%	22,2%	0,7810
Talla	156,33 ± 8,64	158,56 ± 9,49	0,3020
Peso	84,82 ± 15,43	77,35 ± 12,90	0,0290
IMC	34,70 ± 5,86	30,80 ± 4,78	0,0028
PAS	129,86 ± 8,66	128,89 ± 5,36	0,5690
PAD	75,56 ± 7,63	74,86 ± 7,70	0,7020
HTA	97,2%	100,0%	0,3140
Diabetes	16,7%	11,1%	0,4960
Enfermedad coronaria	5,6%	0,0%	0,1510
Antialdosterónicos	25,0%	2,8%	0,0060
ARA II	66,7%	69,4%	0,8000
IECA	30,6%	11,1%	0,0420
Diuréticos de asa	33,3%	0,0%	0,0010
Tiazidas	30,6%	36,1%	0,6170
Betabloqueantes	19,4%	25,0%	0,5710
Dihidropiridinas	16,7%	16,7%	1,0000
IMC, índice de masa corporal; PAS, presión arterial sistólica; PAD, presión arterial diastólica; HTA, hipertensión arterial; ARA II, antagonistas de receptores de angiotensina II			
IECA, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina			

El grupo casos estaba compuesto por 27 individuos del sexo femenino (75%) y 9 (25%) del sexo masculino. La media de edad en este grupo fue de 76,17 años. Del total de 36, 6 sujetos eran diabéticos tipo 2 (16,7%), 35 eran hipertensos (97,2%) y 2 tenían antecedentes de enfermedad coronaria crónica (5,6%). El peso promedio fue de 84,82 kg y el índice de masa corporal (IMC) fue de 34,7 g/m². El promedio de PA al momento del examen ecocardiográfico fue de 129,86±8,66 mmHg para la PAS y 75,56 ±7,63 mmHg para la PAD. Todos los pacientes estaban asintomáticos u oligosintomáticos al momento del examen, parte de ellos con diuréticos de asa (33,3%) y antialdosterónicos (25%).

El grupo controles estaba integrado por 28 sujetos del sexo femenino (77,8%) y 8 del sexo masculino (22,2%). La media de edad fue de 74,64%. Del total de 36, 4 padecían diabetes tipo 2 (11,1%), 36 tenían hipertensión arterial (100%). El

peso promedio en este grupo fue de 77,35 kg y el IMC fue de 30,8 g/m². El promedio de PA al momento del examen ecocardiográfico fue de 128,89±5,36 mmHg para la PAS y 74,86±7,70 mmHg para la PAD.

En el análisis de las características antropométricas de la muestra estudiada, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en las variables peso e IMC a favor del grupo casos ($p=0,029$ y $0,0028$ respectivamente) (Figuras 12a y 12b)



Figuras 12a y 12b: las variables peso e IMC fueron significativamente mayores en el grupo casos. La media para peso fue 84,82 vs 77,35 ($p=0,029$), determinando un IMC (*abajo*) de 34,7 vs 30,8 ($0,0028$)

Ecocardiograma

En la tabla 2 se muestran los hallazgos ecocardiográficos observados.

Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos

Variable	Casos	Controles	p
	n=36	n=36	
SIV en diástole	1,106 ± 0,15	1,048 ± 0,15	0,109
DDVI	4,406 ± 0,56	4,540 ± 0,34	0,224
DSVI	2,780 ± 0,55	2,720 ± 0,38	0,590
PP en diástole	1,122 ± 0,14	1,046 ± 0,13	0,021
EPR	0,516 ± 0,08	0,462 ± 0,07	0,003
VFD	73,281 ± 20,85	66,202 ± 15,96	0,111
Indice VFD	39,798 ± 10,51	37,148 ± 7,70	0,226
VFS	25,318 ± 9,49	21,288 ± 9,25	0,072
Indice VFS	13,879 ± 5,43	11,992 ± 4,95	0,128
VL	49,598 ± 14,3	45,166 ± 9,98	0,132
Indice VL	27,235 ± 11,44	24,786 ± 4,73	0,239
FEVI	65,543 ± 7,78	68,458 ± 7,99	0,122
Indice de masa	92,126 ± 25,14	91,673 ± 20,19	0,933
Indice Volumen AI	26,986 ± 6,59	25,024 ± 5,88	0,187
Ca	2,243 ± 0,80	2,261 ± 0,52	0,913
Velocidad onda E	64,237 ± 16,70	62,386 ± 14,52	0,617
Tiempo desaceleración E	193,083 ± 88,61	201,722 ± 66,42	0,641
Duración E	279,944 ± 90,88	283,472 ± 71,43	0,885
TRIV	132,028 ± 29,12	126,806 ± 23,30	0,404
Velocidad onda A	94,885 ± 19,41	90,856 ± 20,17	0,391
Tiempo desaceleración A	125,222 ± 43,51	125,972 ± 42,39	0,941
Duración A	201,444 ± 51,89	192,806 ± 50,80	0,478
Relación E/A	0,678 ± 0,12	0,694 ± 0,11	0,573
Velocidad S lateral	9,514 ± 1,19	10,274 ± 1,65	0,028
Velocidad e´ lateral	7,691 ± 2,08	7,806 ± 2,04	0,813
Velocidad a´ lateral	12,412 ± 2,67	13,406 ± 2,78	0,126
Relación E/e´ lateral	8,905 ± 3,23	8,508 ± 2,76	0,577
Velocidad Reg Tric	1,7 ± 0,75	1,87 ± 0	no aplicable

SIV, septum interventricular; DDVI, diámetro diastólico del ventrículo izquierdo; DSVI, diámetro sistólico del ventrículo izquierdo; PP, pared posterior; EPR, espesor parietal relativo; VFD volumen de fin de diástole; VFS, volumen de fin de sístole; VL, volumen latido; AI, aurícula izquierda; TRIV, tiempo de relajación isovolumétrica; Reg tric, regurgitación tricuspídea; FEVI, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo; Ca, complacencia arterial total

Como se observa en la tabla, no se encontró diferencia significativa en la FEVI entre ambos grupos.

Los pacientes del grupo casos tuvieron un espesor de pared posterior en diástole y un espesor parietal relativo significativamente más elevados que los del grupo controles (Figuras 13 y 14)



Figura 13: la pared posterior fue significativamente mayor en el grupo casos, con un valor medio de 1,12 vs 1,04 ($p=0,021$)

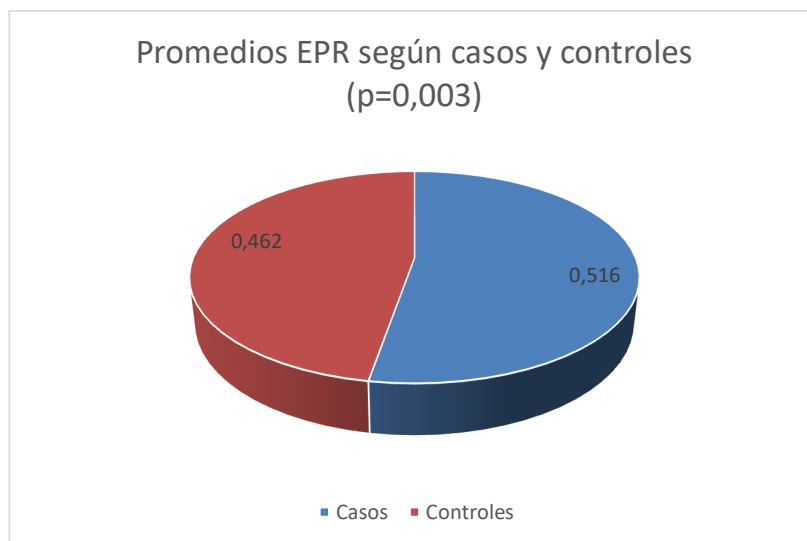


Figura 14: el espesor parietal relativo fue significativamente mayor en el grupo casos (0,51 vs 0,46; $p=0,003$)

Del grupo casos, 5 sujetos tuvieron índice volumen de AI ≥ 34 ml/m² vs 4 del grupo controles. Si bien el volumen de AI fue mayor en el grupo casos, no hubo una diferencia significativa con el grupo controles.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las variables; espesor del septum interventricular, índice de masa, volumen de fin de diástole, volumen de fin de sístole y volumen latido.

En los hallazgos Doppler obtenidos en el flujograma mitral se observó en el grupo casos con respecto a los controles: mayor velocidad de onda E, menor duración y menor tiempo de desaceleración de la onda E, aunque sin diferencia significativa en ninguna de las tres variables.

Debido a que la totalidad de la muestra estudiada presentaba obesidad, surgieron dificultades para obtener un adecuado ángulo de insonorización en la medición del TDI medial. Este hecho motivó a desestimar esta variable para evitar datos erróneos. Entonces para el análisis de los datos de TDI del anillo mitral, sólo se tuvieron en cuenta los obtenidos en el anillo lateral.

En 32 individuos del grupo casos se observó una velocidad $e' < 10$ cm/seg contra 33 el grupo controles. Si bien la media de velocidad e' fue menor en el grupo casos, no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En cuanto a la relación E/ e' lateral, se observó un valor levemente superior en el grupo casos, sin diferencia significativa con respecto a los controles. Un valor > 13 se observó en sólo 4 pacientes del grupo casos (11,1%) y en 1 del grupo controles (2,7%).

La velocidad de la onda a' fue más baja en el grupo casos, aunque sin diferencia significativa entre ambos grupos.

En el análisis de la onda S, se observó una velocidad significativamente más baja en el grupo casos, con respecto a los controles (Figura 15).

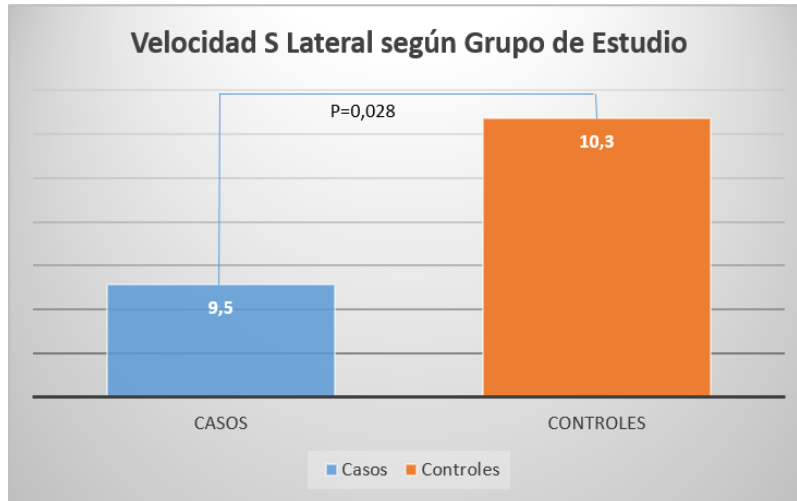


Figura 15: en el análisis de la onda S del TDI del anillo mitral lateral se encontró una diferencia significativamente más baja en el grupo casos

En nuestra población de 72 individuos, solo se observaron 5 con regurgitación tricuspídea mensurable, 4 en el grupo casos (11,1%) y 1 en el grupo control (2,7). Ninguno de ellos superó los 2,8 m/seg.

Análisis de la distensibilidad arterial

El índice de Fagard, propuesto para evaluar Ca, fue de $2,24 \pm 0,80$ ml/mmHg y $2,26 \pm 0,52$ ml/mmHg para casos-contróles respectivamente, siendo el valor de $p=0,91$ (Figura 16).

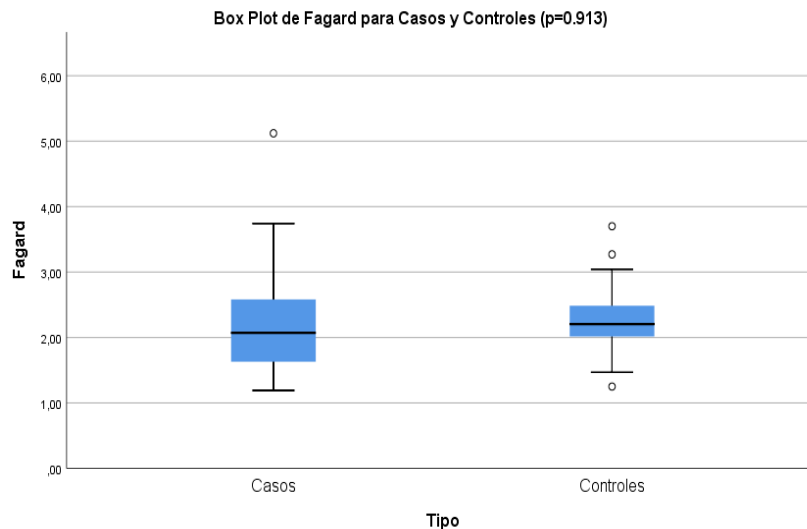


Figura 16: no se encontró diferencia significativa en Ca entre los dos grupos.

Discusión

En la presente investigación, a través del análisis comparativo de 36 individuos con IC y FEVI normal y 36 sin IC, no se observó diferencia estadísticamente significativa en complacencia arterial total.

Se ha demostrado en diversas investigaciones la asociación entre el aumento del stiffness aórtico con arterioesclerosis y eventos tales como enfermedad coronaria, stroke y muerte cardiovascular[69-71]. En cuanto a su relación con IC, los estudios realizados, la mayoría en comunidades, han dado resultados controversiales. En casi todos ellos, el stiffness arterial ha sido determinado mediante tonometría arterial, teniendo en cuenta la velocidad de onda de pulso (VOP) y la magnitud de la onda de reflexión aórtica. Este método es considerado desde hace algunos años, el método de referencia para evaluar el stiffness aórtico total[72]. Sin embargo tiene limitaciones, básicamente relacionadas con la medición de la distancia entre los puntos de referencia (ejm: carótida-femoral), que se cuantifica en forma lineal, sin tener en cuenta curvas o potenciales tortuosidades de los vasos[70, 73]. Así, la VOP registrada por tonometría es relativamente ciega para evaluar el arco aórtico, el cuál provee casi el 50% de la compliance arterial total[74]. Tsao et al, en un subanálisis del estudio Framingham, hallaron una relación significativa entre VOP aumentada y riesgo de IC (IC 95% 1,29 [102-1,64]; $p=0,04$)[75]. Pero los individuos estudiados eran, en su mayoría caucásicos, de menor edad y con mayor porcentaje de enfermos coronarios que nuestros pacientes. Otros estudios de diseño casos-controles, han hallado stiffness arterial elevado en pacientes con ICfEp[31, 76, 77]. Sin embargo, cuestiones metodológicas (débil análisis de confundidores potenciales), de población (menor edad de los sujetos, mayor porcentaje de enfermos coronarios, diferencias étnicas) podrían haber llevado a tales conclusiones.

En contraste con los anteriores, estudios en comunidades con importante número de individuos, no han demostrado esta relación. En una rama del Health ABC Study (n=2290), después de un ajuste estadístico con confundidores potenciales (factores de riesgo tradicionales), no se encontró asociación significativa entre estas dos variables[59]. Lam et al estudiaron residentes de la comunidad de Olmsted County (Minnesota) dividiéndolos en tres grupos; sin enfermedad cardiovascular (n=617), con HTA pero sin IC (n=719) y con ICfEp (n=244). Luego de un ajuste estadístico por edad, sexo y masa corporal, las mediciones de stiffness arterial fueron similares entre el grupo ICfEp e HTA sin IC[61]. Cabe destacar que en este último estudio, el stiffness arterial fue evaluado mediante ecocardiografía Doppler. En otro trabajo, y teniendo en cuenta las limitaciones de la tonometría arterial, se realizó la medición de VOP del arco aórtico por resonancia magnética a 3527 sujetos enrolados en el estudio

MESA (Multi Ethnic Study of Atherosclerosis) y se los estratificó según edad en 2 categorías: 45-54 años y > 54. En un seguimiento a 10 años, y en un análisis ajustado por edad, sexo, raza y factores de riesgo cardiovasculares, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre VOP y eventos cardiovasculares sólo en el grupo 45-54 años. Llamativamente se observó lo opuesto en el grupo > 54 años.

Mencionamos estudios de gran escala, donde la individualización de los grupos ha sido realizada mediante datos clínicos, ecocardiográficos y del cateterismo cardíaco. En este punto de la discusión, no se pueden obviar las limitaciones de estos en el contexto de este síndrome. La ecocardiografía, como toda modalidad de imagen, no es un método directo para medir presiones en el VI, sino que registra signos indirectos en un momento puntual del gráfico de P/V, en este caso durante la diástole. Comparado con un método directo como es el cateterismo, varias de sus mediciones tienen su correlación ecocardiográfica, aunque esta asociación no es perfecta. Asimismo, tanto los hallazgos de uno como de otro varían en relación a los cambios hemodinámicos que ocurren con el tratamiento del paciente descompensado. Esto implica que el rendimiento de ambos métodos diagnósticos depende, entre otras variables, del momento en que se realizan las mediciones [78]. Puntualmente, los índices ecocardiográficos de DD deben ser siempre interpretados en un contexto amplio, que incluya el estado clínico y parámetros del ecocardiograma bidimensional, además de los criterios Doppler sugeridos como diagnósticos. En este sentido, las características estructurales del VI y AI son elementos útiles para determinar si existe función diastólica normal o anormal. La guía de la Sociedad Americana de Ecocardiografía recomienda explícitamente considerar los hallazgos del ecocardiograma bidimensional, aún antes de aplicar el algoritmo Doppler[2]. Este pensamiento va en línea con la guía de la Sociedad Europea del 2007, la cual considera a la hipertrofia ventricular izquierda como un criterio diagnóstico de ICfEp, fundamentándose en la evidente mayor incidencia de IC en pacientes con cardiopatía estructural[40]. Cabe resaltar que, si bien la DD es considerada clave en la ICfEp, la mayoría de los pacientes con DD no tienen clínicamente insuficiencia cardíaca[79]. Por el contrario, en el estudio TOMCAT, que enroló 935 pacientes con probada ICfEp (con edad, morbilidad y hallazgos morfológicos similares a nuestra población), no se encontró evidencia ecocardiográfica de DD en un 30% de los individuos[80].

Nuestra muestra coincide con el grupo donde más prevalece la ICfEp[81]. Los sujetos eran añosos, obesos, mayoría mujeres, con HTA, diabetes y enfermedad coronaria, con hipertrofia o remodelado concéntrico del VI. Se seleccionaron pacientes ambulatorios, con antecedentes de insuficiencia cardíaca según criterios de los 2 scores clínicos utilizados en estudios de gran escala. Al momento de la evaluación ecocardiográfica los pacientes se encontraban en fase de compensación, asintomáticos u oligosintomáticos, todos ellos

normotensos y algunos con tratamiento diurético. Este hecho constituye una limitación, ya que como se dijo, la PFDVI cambia rápidamente con las condiciones hemodinámicas del paciente[82]. Todos los pacientes, tanto casos como controles, presentaron un patrón diastólico tipo relajación prolongada. Aunque no resultó un hallazgo de significación estadística, es llamativo el menor tiempo de desaceleración de la onda E encontrado en el grupo casos. Estudios clínicos han demostrado la asociación entre este signo ecocardiográfico con reducción de la compliance diastólica, síntomas de fallo cardíaco, hospitalización y muerte en pacientes con ICFEp[83, 84]. La velocidad de la onda A mayor en el grupo casos, podría explicarse porque en las fases tempranas de la DD, con una relativamente normal presión pre-A y una compliance reducida del VI, existe una vigorosa contracción auricular. A medida que se va reduciendo la compliance de cámara y aumentando las presiones de llenado, se produce un paulatino fallo de la mecánica auricular, con disminución progresiva de la velocidad A, llegando al extremo de una alta relación E/A que caracteriza al patrón restrictivo[85, 86].

En nuestro estudio, la pesquisa de presiones de llenado a través de la ecocardiografía Doppler fue realizada en condiciones de reposo. Cabe la aclaración ya que en algunos pacientes, la elevación de las presiones de llenado solo se observan durante el ejercicio[87]. De acuerdo a este concepto, el hallazgo de presiones normales en reposo no excluiría la presencia de HCFEp[88]. Por tal motivo resulta atractivo postular la prueba de esfuerzo para su diagnóstico, porque además daría la posibilidad de detectar isquemia mediante la aparición de trastornos de la motilidad regional. No obstante, en estudios en poblaciones seleccionadas, solo del 20 al 34% de los pacientes presentaron aumento de la PFDVI (expresados por relación E/e' y velocidad de regurgitación tricuspídea), de los cuales, alrededor del 10% presentó signos de isquemia durante el apremio[89, 90]. Hasta la fecha se ha puesto en duda la sensibilidad y el valor predictivo negativo de este método, pero es fundamentalmente por la falta de estándares independientes (ejm: valores validados con cateterismo) que aún no están del todo establecidos[91].

En coincidencia con otros estudios, más de la mitad de los pacientes del grupo casos presentaron una relación E/e' lateral entre 8 y 13; el mismo hallazgo se encontró en el grupo controles[55]. Si bien éste es uno de los cuatro criterios recomendados para estimar presiones de llenado elevadas, existe una pobre correlación entre la relación E/e' y los hallazgos del cateterismo, particularmente en el rango de 8-13. En este sentido, resultan interesantes los datos del único metaanálisis publicado hasta la fecha, con un total de 24 estudios que compararon ambos métodos, en un total de 2456 pacientes con FEy normal[55]. En el subgrupo de pacientes con alta prevalencia pretest de mayor PFDVI, solo entre 24 y 44% presentaron E/e' elevadas y más del 50% presentaron E/e' entre 8 y 14. Más importante aún, 10 al 26% de los pacientes con presiones de llenado elevadas en el cateterismo presentaron relación E/e' < 8. Una relación E/e'

elevada tiene una aceptable especificidad pero una clara baja sensibilidad. Por tal motivo es necesaria más evidencia que aporte a fortalecer este concepto, especialmente a través de estudios casos-controles y en poblaciones añosas, según concluyen los autores el citado metaanálisis.

La onda e' en el anillo lateral fue inferior a 10 cm/seg en todos nuestros pacientes, valor de corte para considerar alteración de la relajación. Esta cifra se observó tanto en casos como en controles. Y no sorprende, ya que como fue expuesto y descrito por un importante número de estudios, esta variable disminuye con la edad[50]. Estudios que han relacionado las condiciones de carga con las características del TDI del anillo mitral, han observado que la onda e' no presenta variación con la precarga (no en forma significativa) pero sí está marcadamente influenciada por la poscarga, con quién mantiene una relación inversa[60]. Por otra parte la poscarga, la onda de reflexión aórtica y el stiffness arterial se incrementan con la edad[92, 93]. En pacientes con HTA, casi el 100% de los sujetos de este estudio, este incremento es aún más exagerado[94, 95]. El incremento del stiffness arterial aumenta la impedancia al flujo pulsátil en la aorta proximal, la cuál es considerada determinante primario de la poscarga “temprana” del VI. En cambio, la velocidad de la onda e' está relacionada con la poscarga “tardía” del VI, cuyo determinante principal es la onda de reflexión aórtica[96].

A pesar de que la media de volumen de AI fue mayor en el grupo casos (26,8 vs 25,02 p=0,187), solo el 13,89% presentó volumen de AI ≥ 34 ml/m². Este hallazgo indicaría que la mayoría de los sujetos presentaban un problema de poco tiempo de evolución y no tan severo. Mientras que las velocidades Doppler intentan reflejar presiones de llenado al momento de su medición, el volumen de AI refleja el efecto acumulativo de la DD. No es un índice instantáneo, tal vez por eso la mayoría de los estudios, especialmente los de tratamiento, realizan el seguimiento de los pacientes con la relación E/ e' y la velocidad e' , a pesar de sus limitaciones[97-99]. Sin embargo, el volumen de AI es considerada por muchos como el más robusto de los marcadores de función diastólica. Estudios recientes han focalizado el estudio del tamaño de la AI, la cual al tener una estructura de pared fina y al estar continuamente expuesta a los cambios de presión y función del VI, podría expresar signos tempranos o preclínicos de empeoramiento, aun cuando la FEVI sea normal[100, 101].

La causa más común de hipertensión pulmonar (HP) es la enfermedad del corazón izquierdo; y ya que no es habitual que la HP primaria coexista con ICfEp, su presencia sugiere hipertensión venocapilar secundaria a aumento de las presiones de llenado del VI[102]. La ecocardiografía constituye un método validado, que permite estimar la HP a través del jet de regurgitación tricuspídea [103]. En el presente estudio, solo el 11,1% del grupo casos y el 2,7% de los controles presentó insuficiencia tricuspídea (IT) mensurable; en ninguno de ellos

superó los 2,8 m/seg sugeridos para el diagnóstico de ICfEp. En los estudios que existen al respecto, la HP, mayormente moderada a severa, estuvo asociada a estados avanzados de enfermedad, con presiones de llenado notablemente elevadas y con signos ecocardiográficos de mayor hipertrofia VI, agrandamiento de AI, modificaciones geométricas y disfunción del ventrículo derecho y del aparato valvular tricuspídeo[57, 104]. En dichos trabajos, los pacientes con ICfEp e HP fueron comparativamente más añosos, más obesos y con mayor prevalencia de disfunción renal[105]. En un porcentaje de casos también se acompañó de un componente precapilar, con remodelado arterial pulmonar y disminución de la compliance arterial pulmonar[106]. La presencia de IT > 2,8 m/seg sin una causa que la justifique, es un criterio robusto de ICfEp, inclusive relacionado con pronóstico adverso, que no suele estar sola sino acompañada de otros signos evidentes de DD. Es un marcador de ICfEp avanzada, cuyas características no coinciden con la población del presente estudio.

El stiffness arterial aumentado en pacientes con IC, tal como se observó en los estudios citados, podría ser consecuencia de la gran carga de factores de riesgo y morbilidad que suele estar presente en la ICfEp, sin necesariamente contribuir al desarrollo de la misma en forma independiente. Tal vez estos pacientes constituyan un fenotipo intermedio de individuos de riesgo. En el presente estudio, al no encontrar diferencias significativas entre los grupos, no pudieron establecerse valores que puedan servir de punto de partida para definir un pronóstico, tanto en unos como en otros. Pero índices altos de stiffness arterial podrían ser útiles para identificar pacientes con mayor riesgo de desarrollar IC, que podrían beneficiarse con tratamientos agresivos de factores de riesgo. Este concepto es compatible con lo propuesto por Paulus, donde los factores de riesgo y las comorbilidades serían determinantes primarios en la fisiopatología de la ICfEp, a través de sus efectos inflamatorios[107]. Si bien no encontramos relación significativa entre Ca e ICfEp, esto podría no ser generalizable a otros parámetros hemodinámicos de poscarga. Como ya se ha comentado, algunos estudios han demostrado relación entre la magnitud de la onda de reflexión aórtica e IC[108]. Estudios posteriores habrán de dilucidar su verdadero rol al respecto, y sus implicancias diagnósticas y pronósticas.

En nuestro estudio observamos una velocidad significativamente menor de la onda S en el TDI mitral del grupo casos, comparado con los controles. Al ser la onda S un sensible marcador de función sistólica[109, 110], este hallazgo sugiere una función longitudinal del VI deteriorada. Entonces podría deducirse que, aunque la FEVI está preservada en estos pacientes, a menudo estarían presentes anormalidades de la función sistólica. Varios estudios han hallado una disminución de la onda S en sujetos con ICfEP, comparado con sujetos sanos y con hipertensos asintomáticos[111-113]. Similarmente, otros han demostrado una disminución del strain longitudinal global en pacientes con ICfEp [114]. Esto ha llevado a la hipótesis de la ICfEp como una disfunción sistólica en su etapa

precoz, y su evolución natural sería la transición desde DD asintomática hacia la ICFEr[79, 115]. Si bien creemos que hace falta más evidencia al respecto, la disminución de la onda S medida por TDI en el anillo mitral podría aportar al diagnóstico de ICFEp, especialmente en pacientes con índices de DD no conclusivos[2].

Conclusión

En una muestra de 72 individuos, de edad igual o mayor a 70 años, no hubo diferencias de rigidez arterial entre 36 individuos con IC y FEy normal y 36 sin IC.

Es importante señalar como limitaciones del presente estudio, tres puntos fundamentales. Punto uno: si bien la prevalencia general de la ICFEp es estimativa, se acepta que se trata de una situación clínica muy frecuente; por lo tanto hay que considerar que nuestra muestra es pequeña. Punto dos: este estudio fue realizado en pacientes compensados, asintomáticos u oligosintomáticos. Si bien creemos que, a los fines de los objetivos propuestos, este hecho no constituye una limitación importante, lo contrario le hubiera agregado especificidad a la selección de los participantes y hubiese hecho más rico el análisis de los hallazgos. Punto tres: basados en el concepto de costo-efectividad, se utilizó la Ca para el estudio del stiffness arterial; esta no incorpora el análisis detallado de la onda de reflexión, que sin duda tiene un rol relevante en la carga arterial de los pacientes añosos.

Por otra parte, vemos como principal fortaleza de este estudio la homogeneidad de la muestra en cuanto a factores demográficos, antropométricos, factores de riesgo y morbilidad.

Como punto final, la velocidad de onda S en el TDI mitral, significativamente más baja en nuestros pacientes con IC, nos abre el interrogante sobre la ICFEp como probable transición hacia la ICFEr, hipótesis que el tiempo, a través de estudios prospectivos, nos habrá de aclarar.

Bibliografía

1. Go, A.S., et al., *Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association*. Circulation, 2013. **127**(1): p. 143-52.
2. Mozaffarian, D., et al., *Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association*. Circulation, 2016. **133**(4): p. 447-54.
3. Owan, T.E. and M.M. Redfield, *Epidemiology of diastolic heart failure*. Prog Cardiovasc Dis, 2005. **47**(5): p. 320-32.
4. Owan, T.E., et al., *Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 251-9.
5. Hogg, K., K. Swedberg, and J. McMurray, *Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis*. J Am Coll Cardiol, 2004. **43**(3): p. 317-27.
6. Bhatia, R.S., et al., *Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study*. N Engl J Med, 2006. **355**(3): p. 260-9.
7. Ponikowski, P., et al., *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur J Heart Fail, 2016. **18**(8): p. 891-975.
8. Caruana, L., et al., *Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study*. BMJ, 2000. **321**(7255): p. 215-8.
9. Zile, M.R., C.F. Baicu, and W.H. Gaasch, *Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle*. N Engl J Med, 2004. **350**(19): p. 1953-9.
10. Maurer, M.S., et al., *Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms*. J Card Fail, 2005. **11**(3): p. 177-87.
11. Kawaguchi, M., et al., *Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations*. Circulation, 2003. **107**(5): p. 714-20.
12. Alagiakrishnan, K., et al., *Update on diastolic heart failure or heart failure with preserved ejection fraction in the older adults*. Ann Med, 2013. **45**(1): p. 37-50.
13. Bonow, R.O. and J.E. Udelson, *Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. Mechanisms and management*. Ann Intern Med, 1992. **117**(6): p. 502-10.
14. Stauffer, J.C. and W.H. Gaasch, *Recognition and treatment of left ventricular diastolic dysfunction*. Prog Cardiovasc Dis, 1990. **32**(5): p. 319-32.
15. Gaasch, W.H., *Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction*. JAMA, 1994. **271**(16): p. 1276-80.
16. Morgan, J.P., *Abnormal intracellular modulation of calcium as a major cause of cardiac contractile dysfunction*. N Engl J Med, 1991. **325**(9): p. 625-32.
17. Bonow R, M.D., Zipes D, Libby P, ed. *BRAUNWALD'S HEART DISEASE: A TEXTBOOK OF CARDIOVASCULAR MEDICINE*. 9th ed. Vol. 1. 2012, Elsevier Saunders: Philadelphia. 459-465.
18. Marín-García J, G.M., *La mitocondria y el corazón*. Revista Española de Cardiología, 2002. **55**(12): p. 1293-1310.

19. Weiss, J.L., J.W. Frederiksen, and M.L. Weisfeldt, *Hemodynamic determinants of the time-course of fall in canine left ventricular pressure*. J Clin Invest, 1976. **58**(3): p. 751-60.
20. Piñeiro D, B.L.M., Migliore R, Guevara E, Roisinblit J, ed. *Ecocardiografía para la toma de decisiones clínicas*. 2005, Editorial Médica Panamericana: Buenos Aires. 255-261.
21. Tei, C., et al., *Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(3): p. 658-64.
22. Kass, D.A. and R.P. Kelly, *Ventriculo-arterial coupling: concepts, assumptions, and applications*. Ann Biomed Eng, 1992. **20**(1): p. 41-62.
23. Asanoi, H., S. Sasayama, and T. Kameyama, *Ventriculoarterial coupling in normal and failing heart in humans*. Circ Res, 1989. **65**(2): p. 483-93.
24. Segers, P., N. Stergiopoulos, and N. Westerhof, *Relation of effective arterial elastance to arterial system properties*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2002. **282**(3): p. H1041-6.
25. Sunagawa, K., W.L. Maughan, and K. Sagawa, *Optimal arterial resistance for the maximal stroke work studied in isolated canine left ventricle*. Circ Res, 1985. **56**(4): p. 586-95.
26. Suga, H. and K. Sagawa, *Instantaneous pressure-volume relationships and their ratio in the excised, supported canine left ventricle*. Circ Res, 1974. **35**(1): p. 117-26.
27. Sunagawa, K., K. Sagawa, and W.L. Maughan, *Ventricular interaction with the loading system*. Ann Biomed Eng, 1984. **12**(2): p. 163-89.
28. Burkhoff, D. and K. Sagawa, *Ventricular efficiency predicted by an analytical model*. Am J Physiol, 1986. **250**(6 Pt 2): p. R1021-7.
29. Chemla, D., et al., *Contribution of systemic vascular resistance and total arterial compliance to effective arterial elastance in humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2003. **285**(2): p. H614-20.
30. Najjar, S.S., et al., *Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise*. J Am Coll Cardiol, 2004. **44**(3): p. 611-7.
31. Hundley, W.G., et al., *Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(3): p. 796-802.
32. Leite-Moreira, A.F., J. Correia-Pinto, and T.C. Gillebert, *Afterload induced changes in myocardial relaxation: a mechanism for diastolic dysfunction*. Cardiovasc Res, 1999. **43**(2): p. 344-53.
33. Kelly, R.P., et al., *Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans*. Circulation, 1992. **86**(2): p. 513-21.
34. Khattar, R.S., et al., *Longitudinal association of ambulatory pulse pressure with left ventricular mass and vascular hypertrophy in essential hypertension*. J Hypertens, 1997. **15**(7): p. 737-43.
35. Verdecchia, P., et al., *Ambulatory pulse pressure: a potent predictor of total cardiovascular risk in hypertension*. Hypertension, 1998. **32**(6): p. 983-8.
36. Remington, J.W., C.R. Noback, and et al., *Volume elasticity characteristics of the human aorta and prediction of the stroke volume from the pressure pulse*. Am J Physiol, 1948. **153**(2): p. 298-308.
37. Randall, O.S., et al., *Reliability of stroke volume to pulse pressure ratio for estimating and detecting changes in arterial compliance*. J Hypertens Suppl, 1986. **4**(5): p. S293-6.
38. Chemla, D., et al., *Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans*. Am J Physiol, 1998. **274**(2 Pt 2): p. H500-5.
39. Fagard, R.H., et al., *The pulse pressure-to-stroke index ratio predicts cardiovascular events and death in uncomplicated hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2001. **38**(1): p. 227-31.
40. Paulus, W.J., et al., *How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart*

- Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology.* Eur Heart J, 2007. **28**(20): p. 2539-50.
41. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging.* J Am Soc Echocardiogr, 2016. **29**(4): p. 277-314.
 42. Kane, G.C., et al., *Progression of left ventricular diastolic dysfunction and risk of heart failure.* JAMA, 2011. **306**(8): p. 856-63.
 43. Fisher, D.C., et al., *The mitral valve orifice method for noninvasive two-dimensional echo Doppler determinations of cardiac output.* Circulation, 1983. **67**(4): p. 872-7.
 44. Pearson, A.C., et al., *Assessment of diastolic function in normal and hypertrophied hearts: comparison of Doppler echocardiography and M-mode echocardiography.* Am Heart J, 1987. **113**(6): p. 1417-25.
 45. Appleton, C.P., L.K. Hatle, and R.L. Popp, *Relation of transmitral flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study.* J Am Coll Cardiol, 1988. **12**(2): p. 426-40.
 46. Miyatake, K., et al., *Augmentation of atrial contribution to left ventricular inflow with aging as assessed by intracardiac Doppler flowmetry.* Am J Cardiol, 1984. **53**(4): p. 586-9.
 47. Isaz, K., et al., *Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall.* Am J Cardiol, 1989. **64**(1): p. 66-75.
 48. Nagueh, S.F., et al., *Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures.* J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(6): p. 1527-33.
 49. Bursi, F., et al., *Systolic and diastolic heart failure in the community.* JAMA, 2006. **296**(18): p. 2209-16.
 50. Dalen, H., et al., *Reference values and distribution of conventional echocardiographic Doppler measures and longitudinal tissue Doppler velocities in a population free from cardiovascular disease.* Circ Cardiovasc Imaging, 2010. **3**(5): p. 614-22.
 51. Pomerance, A., *Pathological and clinical study of calcification of the mitral valve ring.* J Clin Pathol, 1970. **23**(4): p. 354-61.
 52. Deluca, G., et al., *The incidence and clinical course of caseous calcification of the mitral annulus: a prospective echocardiographic study.* J Am Soc Echocardiogr, 2008. **21**(7): p. 828-33.
 53. Ommen, S.R., et al., *Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study.* Circulation, 2000. **102**(15): p. 1788-94.
 54. Kasner, M., et al., *Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study.* Circulation, 2007. **116**(6): p. 637-47.
 55. Sharifov, O.F., et al., *Diagnostic Accuracy of Tissue Doppler Index E/e' for Evaluating Left Ventricular Filling Pressure and Diastolic Dysfunction/Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Am Heart Assoc, 2016. **5**(1).
 56. Nagueh, S.F., et al., *Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography.* Eur J Echocardiogr, 2009. **10**(2): p. 165-93.
 57. Bar, N., et al., *Clinical Outcome of Isolated Tricuspid Regurgitation in Patients with Preserved Left Ventricular Ejection Fraction and Pulmonary Hypertension.* J Am Soc Echocardiogr, 2018. **31**(1): p. 34-41.

58. Chow, B. and S.W. Rabkin, *The relationship between arterial stiffness and heart failure with preserved ejection fraction: a systemic meta-analysis*. Heart Fail Rev, 2015. **20**(3): p. 291-303.
59. Pandey, A., et al., *Arterial Stiffness and Risk of Overall Heart Failure, Heart Failure With Preserved Ejection Fraction, and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The Health ABC Study (Health, Aging, and Body Composition)*. Hypertension, 2017. **69**(2): p. 267-274.
60. Borlaug, B.A., et al., *Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans*. J Am Coll Cardiol, 2007. **50**(16): p. 1570-7.
61. Lam, C.S., et al., *Cardiac structure and ventricular-vascular function in persons with heart failure and preserved ejection fraction from Olmsted County, Minnesota*. Circulation, 2007. **115**(15): p. 1982-90.
62. Carlson, K.J., et al., *An analysis of physicians' reasons for prescribing long-term digitalis therapy in outpatients*. J Chronic Dis, 1985. **38**(9): p. 733-9.
63. McKee, P.A., et al., *The natural history of congestive heart failure: the Framingham study*. N Engl J Med, 1971. **285**(26): p. 1441-6.
64. Lang, R.M., et al., *Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging*. J Am Soc Echocardiogr, 2015. **28**(1): p. 1-39 e14.
65. Devereux, R.B., et al., *Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings*. Am J Cardiol, 1986. **57**(6): p. 450-8.
66. Reichek, N. and R.B. Devereux, *Reliable estimation of peak left ventricular systolic pressure by M-mode echographic-determined end-diastolic relative wall thickness: identification of severe valvular aortic stenosis in adult patients*. Am Heart J, 1982. **103**(2): p. 202-3.
67. Kronik, G., J. Slany, and H. Mossbacher, *Comparative value of eight M-mode echocardiographic formulas for determining left ventricular stroke volume. A correlative study with thermodilution and left ventricular single-plane cineangiography*. Circulation, 1979. **60**(6): p. 1308-16.
68. Mancica, G. and C. Giannattasio, *Arterial distensibility and pulse pressure. Measurements and clinical significance in hypertension*. Clin Exp Hypertens, 1999. **21**(5-6): p. 615-33.
69. Mattace-Raso, F.U., et al., *Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study*. Circulation, 2006. **113**(5): p. 657-63.
70. Mitchell, G.F., et al., *Arterial stiffness and cardiovascular events: the Framingham Heart Study*. Circulation, 2010. **121**(4): p. 505-11.
71. Sutton-Tyrrell, K., et al., *Elevated aortic pulse wave velocity, a marker of arterial stiffness, predicts cardiovascular events in well-functioning older adults*. Circulation, 2005. **111**(25): p. 3384-90.
72. Laurent, S., et al., *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. Eur Heart J, 2006. **27**(21): p. 2588-605.
73. Chiu, Y.C., et al., *Determination of pulse wave velocities with computerized algorithms*. Am Heart J, 1991. **121**(5): p. 1460-70.
74. Mitchell, G.F., *Arterial Stiffness and Wave Reflection: Biomarkers of Cardiovascular Risk*. Artery Res, 2009. **3**(2): p. 56-64.
75. Tsao, C.W., et al., *Relation of Central Arterial Stiffness to Incident Heart Failure in the Community*. J Am Heart Assoc, 2015. **4**(11).
76. Kitzman, D.W., et al., *Carotid arterial stiffness and its relationship to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction*. Hypertension, 2013. **61**(1): p. 112-9.

77. Desai, A.S., et al., *Central aortic stiffness is increased in patients with heart failure and preserved ejection fraction*. J Card Fail, 2009. **15**(8): p. 658-64.
78. Mullens, W., et al., *Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure*. Circulation, 2009. **119**(1): p. 62-70.
79. Redfield, M.M., et al., *Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic*. JAMA, 2003. **289**(2): p. 194-202.
80. Shah, A.M., et al., *Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial*. Circ Heart Fail, 2014. **7**(1): p. 104-15.
81. Maeder, M.T. and D.M. Kaye, *Heart failure with normal left ventricular ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(11): p. 905-18.
82. Borlaug, B.A., et al., *Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction*. Circ Heart Fail, 2010. **3**(5): p. 588-95.
83. Giannuzzi, P., et al., *Independent and incremental prognostic value of Doppler-derived mitral deceleration time of early filling in both symptomatic and asymptomatic patients with left ventricular dysfunction*. J Am Coll Cardiol, 1996. **28**(2): p. 383-90.
84. Whalley, G.A., et al., *Pseudonormal mitral filling pattern predicts hospital re-admission in patients with congestive heart failure*. J Am Coll Cardiol, 2002. **39**(11): p. 1787-95.
85. Myreng, Y., O.A. Smiseth, and C. Risoe, *Left ventricular filling at elevated diastolic pressures: relationship between transmitral Doppler flow velocities and atrial contribution*. Am Heart J, 1990. **119**(3 Pt 1): p. 620-6.
86. Appleton, C.P., et al., *Estimation of left ventricular filling pressures using two-dimensional and Doppler echocardiography in adult patients with cardiac disease. Additional value of analyzing left atrial size, left atrial ejection fraction and the difference in duration of pulmonary venous and mitral flow velocity at atrial contraction*. J Am Coll Cardiol, 1993. **22**(7): p. 1972-82.
87. Miura, T., et al., *Heart rate and force-frequency effects on diastolic function of the left ventricle in exercising dogs*. Circulation, 1994. **89**(5): p. 2361-8.
88. Dorfs, S., et al., *Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction*. Eur Heart J, 2014. **35**(44): p. 3103-12.
89. Gibby, C., et al., *Quantitation of the diastolic stress test: filling pressure vs. diastolic reserve*. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2013. **14**(3): p. 223-7.
90. Burgess, M.I., et al., *Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise*. J Am Coll Cardiol, 2006. **47**(9): p. 1891-900.
91. Shim, C.Y., et al., *Clinical outcomes of exercise-induced pulmonary hypertension in subjects with preserved left ventricular ejection fraction: implication of an increase in left ventricular filling pressure during exercise*. Heart, 2011. **97**(17): p. 1417-24.
92. Redfield, M.M., et al., *Age- and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study*. Circulation, 2005. **112**(15): p. 2254-62.
93. Chen, C.H., et al., *Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly*. J Am Coll Cardiol, 1998. **32**(5): p. 1221-7.
94. Kass, D.A., *Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology*. Hypertension, 2005. **46**(1): p. 185-93.

95. Warner, J.G., Jr., et al., *Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise*. J Am Coll Cardiol, 1999. **33**(6): p. 1567-72.
96. Chirinos, J.A., et al., *Arterial properties as determinants of time-varying myocardial stress in humans*. Hypertension, 2012. **60**(1): p. 64-70.
97. Kosmala, W., et al., *Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(15): p. 1330-8.
98. Solomon, S.D., et al., *Effect of angiotensin receptor blockade and antihypertensive drugs on diastolic function in patients with hypertension and diastolic dysfunction: a randomised trial*. Lancet, 2007. **369**(9579): p. 2079-87.
99. Edelmann, F., et al., *Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial*. JAMA, 2013. **309**(8): p. 781-91.
100. Santos, A.B., et al., *Impaired left atrial function in heart failure with preserved ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2014. **16**(10): p. 1096-103.
101. Biering-Sorensen, T., et al., *LA emptying fraction improves diagnosis of paroxysmal AF after cryptogenic ischemic stroke: results from the SURPRISE study*. JACC Cardiovasc Imaging, 2014. **7**(9): p. 962-3.
102. McLaughlin, V.V., et al., *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association*. Circulation, 2009. **119**(16): p. 2250-94.
103. McGoon, M., et al., *Screening, early detection, and diagnosis of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidence-based clinical practice guidelines*. Chest, 2004. **126**(1 Suppl): p. 14S-34S.
104. Mascherbauer, J. and G. Maurer, *The forgotten valve: lessons to be learned in tricuspid regurgitation*. Eur Heart J, 2010. **31**(23): p. 2841-3.
105. Mascherbauer, J., et al., *Presence of isolated tricuspid regurgitation should prompt the suspicion of heart failure with preserved ejection fraction*. PLoS One, 2017. **12**(2): p. e0171542.
106. Lam, C.S., et al., *Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study*. J Am Coll Cardiol, 2009. **53**(13): p. 1119-26.
107. Paulus, W.J. and C. Tschope, *A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation*. J Am Coll Cardiol, 2013. **62**(4): p. 263-71.
108. Chirinos, J.A., et al., *Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis)*. J Am Coll Cardiol, 2012. **60**(21): p. 2170-7.
109. Vinereanu, D., et al., *Differentiation between pathologic and physiologic left ventricular hypertrophy by tissue Doppler assessment of long-axis function in patients with hypertrophic cardiomyopathy or systemic hypertension and in athletes*. Am J Cardiol, 2001. **88**(1): p. 53-8.
110. Takeda, S., et al., *Long axis excursion in aortic stenosis*. Heart, 2001. **86**(1): p. 52-6.
111. Yip, G.W., et al., *Left ventricular long-axis changes in early diastole and systole: impact of systolic function on diastole*. Clin Sci (Lond), 2002. **102**(5): p. 515-22.
112. Petrie, M.C., et al., *"Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction?* Heart, 2002. **87**(1): p. 29-31.

113. Bruch, C., et al., *Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure*. J Am Soc Echocardiogr, 2003. **16**(10): p. 1031-6.
114. Kraigher-Krainer, E., et al., *Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2014. **63**(5): p. 447-56.
115. Yu, C.M., et al., *Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction*. Circulation, 2002. **105**(10): p. 1195-201.