

Persistencia de alteraciones humorales y hemodinámicas asociadas con mejoría de la función vascular en pacientes con insuficiencia cardíaca que normalizaron la función sistólica

Lucía Florio^{1,2,3}, Rodrigo Andrade¹, Daniel Bia², Santiago Acle¹, Yanina Zócalo², Marcelo Valverde¹, Pablo Álvarez^{1,3}, Gabriela Ormaechea¹

Resumen

Introducción. La insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica es considerada una enfermedad progresiva, es definida por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) disminuida. El tratamiento médico puede mejorar la función sistólica, pero desconocemos la incidencia de su normalización y si asocia normalización de otros parámetros alterados.

Objetivos. Valorar posibles criterios de remisión en pacientes con disfunción sistólica previa que normalizan la fracción de eyección y comparar parámetros clínicos, humorales, hemodinámicos y arteriales entre ellos y un grupo con disfunción sistólica persistente.

Materiales y métodos. De una cohorte de 395 pacientes con disfunción sistólica al ingreso a la unidad especializada en insuficiencia cardíaca, se identificaron aquellos (grupo 1: 7 pacientes) que normalizaron a una FEVI $\geq 55\%$; apareándose cada uno con 2 controles de igual década de vida y sexo con FEVI $< 55\%$ en el último control (Grupo 2). Fue criterio de exclusión el ritmo no sinusal. Se definió remisión a la asociación de FEVI $\geq 55\%$, clase funcional I, NT-proBNP < 135 pg/ml, índice cardíaco $\geq 2,2$ L/min/m² y resistencia vascular sistémica ≤ 1200 d.seg. cm⁻⁵. Se compararon entre ambos grupos éstos y otros parámetros.

Resultados. Ningún paciente tuvo criterios de remisión. Todo el grupo 1 estaba asintomático en el último control vs la mitad del grupo 2. La cardiopatía no isquémica predominó en el grupo 1. Diferencias estadísticamente significativas favorecieron al grupo 1 vs grupo 2 en: FEVI del último control y parámetros de función arterial obtenidos por reflexión de onda. La frecuencia cardíaca fue significativamente menor en el grupo 2; más pacientes recibían diuréticos en este grupo. No mostraron diferencias significativas en otros parámetros incluyendo NT-proBNP.

Conclusión. No se demostró remisión. La normalización de la función sistólica es más probable en la cardiopatía no isquémica, acompañándose de mejor clase funcional y función arterial por parámetros de reflexión de onda.

Insuf Card 2013;(Vol 8) 3: 103-111

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca - Disfunción sistólica - Remisión - Función arterial

¹ Médico Especialista en Medicina Interna. Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC). Departamento Clínico de Medicina. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

² Investigador. Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial (CUIiDARTE). Departamento de Fisiología. Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

³ Médico Cardiólogo. Centro Cardiovascular Universitario. Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". Facultad de Medicina. Universidad de la República (U de la R). Montevideo. República Oriental del Uruguay.

Correspondencia: Dra. Lucía Florio.
Gonzalo Ramírez 1869/1001. CP: 11200. Montevideo. República Oriental del Uruguay.
E-mail: lfloriol@adinet.com.uy - Tel: 59824133284

Recibido: 10/05/2013

Aceptado: 28/07/2013

Summary

Persistence of humoral and hemodynamic alterations associated with improved vascular function in heart failure patients with systolic function normalized

Background. Heart failure due to systolic dysfunction is defined by the reduction in left ventricular ejection fraction. Its treatment can lead to an improvement in left ventricular ejection fraction, but, if its normalization is associated with an improvement of altered parameters in heart failure or not, remains to be clarified.

Objectives. To evaluate the normalization of parameters that can define remission. To compare vascular, hemodynamic, humoral, echocardiographic and clinical parameters in patients with heart failure due to systolic dysfunction, among a group of patients who normalized left ventricular ejection fraction with those with left ventricular ejection fraction lower.

Materials and methods. A cohort of 395 patients with systolic dysfunction was studied. Group 1 was defined by patients with left ventricular ejection fraction $\geq 55\%$ in last clinical control. Group 2 was defined by randomized controls with persistent ejection fraction $< 55\%$. Remission was defined by the association of ejection fraction $\geq 55\%$, functional class I, NT-proBNP < 135 pg/ml, cardiac index ≥ 2.2 L/min/m² and vascular systemic resistance ≤ 1200 dynes.sec. cm⁻⁵. These indicators as well as others were measured and compared between the two groups.

Results. None of the patients achieved remission criteria. There was a predominance of ischemic cardiopathy in group 1 ($p=0.01$). Significant differences in favor of group 1 were detected in last control in: left ventricular ejection fraction, pulmonary artery pressure, functional class and hemodynamic parameters obtained by reflection wave. Heart rate was lower in group 1, a high number of patients were taking loop diuretics in group 2. The rest of the parameters did not show differences.

Conclusion. According to defined criteria, there was no remission in this cohort. Functional class and hemodynamic parameters obtained by reflection wave accompanied improvement. Non-ischemic cardiopathy associates with higher possibilities of ejection fraction normalization.

Keywords: Heart failure - Systolic dysfunction - Remission - Arterial function

Resumo

Persistência de alterações humorais e hemodinâmicas associadas com melhora da função vascular em pacientes com insuficiência cardíaca que normalizaram a função sistólica

Introdução. A insuficiência cardíaca com disfunção sistólica é considerada uma doença progressiva e é definida pela redução na fração de ejeção do ventrículo esquerdo. O tratamento médico pode melhorar a função sistólica, mas ignoramos a incidência de sua normalização e se associa normalização dos outros parâmetros alterados.

Objetivos. Avaliar possíveis critérios de remissão em pacientes com disfunção sistólica prévia que normalizam a fração de ejeção e comparar parâmetros clínicos, humorais, hemodinâmicos e arteriais entre eles e um grupo com disfunção sistólica persistente.

Materiais e métodos. Uma coorte de 395 pacientes com disfunção sistólica foi estudada. O grupo 1 foi definido por pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\geq 55\%$ no último controle clínico. O grupo 2 foi definido pelos controles randomizados com uma fração de ejeção persistente $< 55\%$. Foi critério de exclusão a ritmo não sinusal. A remissão foi definida pela associação da fração de ejeção $\geq 55\%$, classe funcional I, NT-proBNP < 135 pg/ml, índice cardíaco $\geq 2,2$ L/min/m² e resistência vascular sistêmica ≤ 1200 dynas.sec.cm⁻⁵. Compararam-se entre estes grupos e outros parâmetros.

Resultados. Nenhum dos pacientes alcançou os critérios de remissão. Todo o grupo 1 foi assintomático em último controle vs a metade do grupo 2. A cardiopatia isquêmica predominou no grupo 1. Diferenças estatisticamente significativas em favor do grupo 1 vs grupo 2 em: fração de ejeção do último controle e os parâmetros da função arterial obtido pela reflexão de onda. A frequência cardíaca foi significativamente menor no grupo 2, mais pacientes recebiam diuréticos nesse grupo. Não houve diferenças significativas em outros parâmetros, incluindo NT-proBNP.

Conclusão. Não se demonstrou remissão. A normalização da função sistólica é mais provável em doenças não-isquêmica, associando-se da melhor classe funcional e função arterial por parâmetros de reflexão de onda.

Palavras-chave: Insuficiência cardíaca - Disfunção sistólica - Remissão - Função arterial

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema de salud pública por su creciente prevalencia e incidencia y su alta morbimortalidad¹⁻³. Determina un alto costo sanitario con más del 70% de erogación en concepto de hospitalización. Representa la principal causa de ingresos hospitalarios en mayores de 65 años con alta frecuencia de reingresos/año^{4,5}.

Puede ser definida clínicamente, como el síndrome en el cual los pacientes tienen síntomas y signos típicos como resultado de una anomalía de la estructura y/o función cardíaca⁶. En la IC se ponen en marcha mecanismos neuro-hormonales que buscan compensar la disfunción cardíaca; su perpetuación termina siendo deletérea^{7,8}. Los tratamientos que tienen como objetivo bloquear el eje renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático con fármacos como los inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina I en II (IECA), beta bloqueantes y antagonistas de la aldosterona han demostrado mejorar la función ventricular y la supervivencia en pacientes con IC^{9,10}. También otras terapéuticas no farmacológicas (resincronización biventricular, cardiodesfibriladores implantables) han mejorado la sobrevida de estos pacientes¹¹. La disfunción sistólica (DS) ventricular evaluada por la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se reconoce como el mayor factor independiente de mal pronóstico¹²⁻¹⁴. Algunos biomarcadores se han mostrado útiles en la valoración de la IC, tanto en su diagnóstico, como en el manejo terapéutico y en la definición pronóstica¹⁵. Tal es el caso de los péptidos natriuréticos (PN) (dentro de ellos el NT-proBNP), los cuales son una familia de hormonas segregadas en respuesta a un aumento en la presión y/o volumen de las cavidades cardíacas^{16,17}.

También algunos estudios han marcado una posible relación entre el estado vascular periférico, con el compromiso de la función sistólico-diastólica del ventrículo izquierdo

(VI)^{18,19}. Recordamos que la presión aórtica central (PAC) difiere de la presión arterial periférica (PAP), tanto en condiciones fisiológicas como patológicas, y el registro de la PAC podría contribuir al manejo clínico y/o estratificación de riesgo en determinados pacientes. Asimismo, el análisis de la onda de presión central permite obtener índices de reflexión de ondas, rigidez arterial y carga ventricular.

Actualmente, se cuenta con varios métodos no invasivos que permiten estimar los niveles de PAC y obtener índices derivados de la onda de presión. Sin embargo, su registro aún es limitado en la práctica clínica. La onda de presión arterial generada periódicamente en el circuito arterial sistémico por la eyección ventricular izquierda se modifica a medida que se aleja del corazón (Figura 1). Generalmente, en posición decúbito, la presión arterial media (PAM) y la presión arterial diastólica (PAD) mínima varían poco desde la aorta a la arteria humeral, radial o cualquier otra arteria periférica por la ausencia de resistencia significativa a nivel de las arterias de conducción. En cambio, los niveles de presión arterial sistólica (PAS) y de pulso (PP) periféricos son mayores que los aórticos (Figura 1). Este fenómeno conocido como amplificación del pulso, se explica por el incremento en la rigidez e impedancia local arterial periférica y en la existencia de reflexiones de onda que se suman a la onda de presión generada por la eyección ventricular en diferentes momentos y/o con diferentes amplitudes en arterias centrales y periféricas (Figura 2). El fenómeno de aumentación puede cuantificarse mediante diferentes índices, siendo el más utilizado el "índice de aumentación" (*Augmentation index, Aix*), definido como el porcentaje de la presión de pulso (PP) aórtica que es atribuido a la onda reflejada (Figura 1). Un mayor Aix indica una mayor contribución de la onda reflejada a la determinación de la PP medida.

Si bien aún se encuentra en etapa de consolidación para aplicación clínica, se ha demostrado que el Aix está asociado con el riesgo cardiovascular, la predicción de

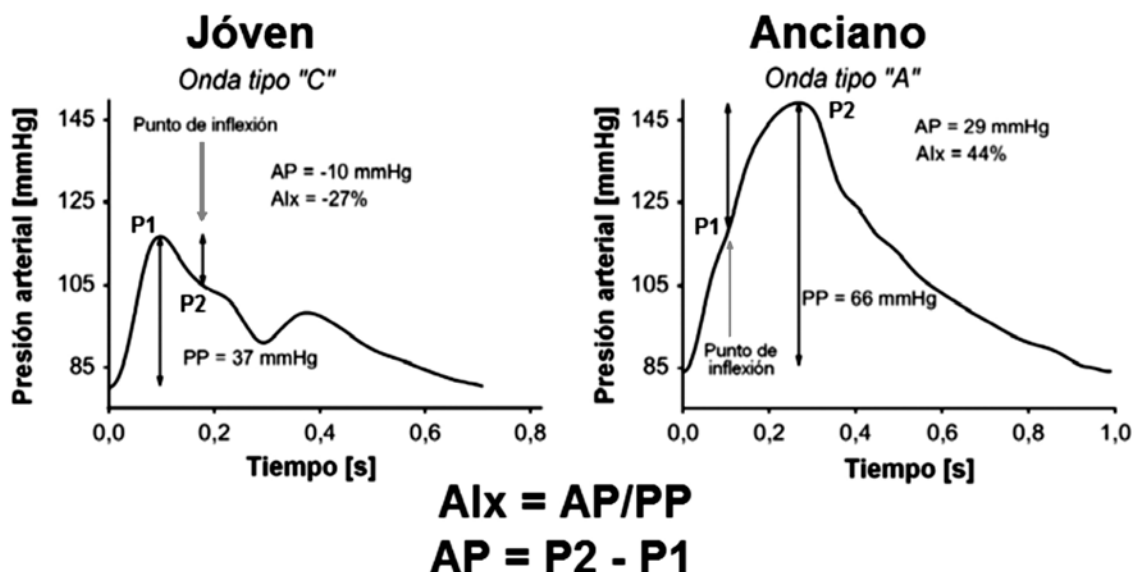
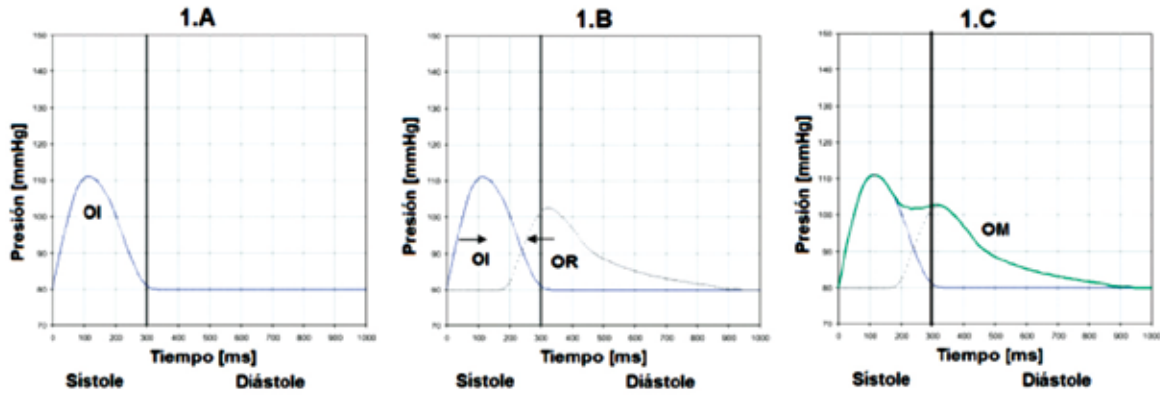


Figura 1. Esquema de la onda de presión aórtica registrada en joven y anciano. Nótese las diferencias en presión de aumento aórtica (AP) e índice de aumento aórtico (Aix).

1. Onda de presión aórtica medida en un sujeto joven y sano: contribución de la onda incidente y reflejada



2. Arribo temprano (en fase sistólica) de la onda reflejada (envejecimiento y/o ante aumento de rigidez arterial)

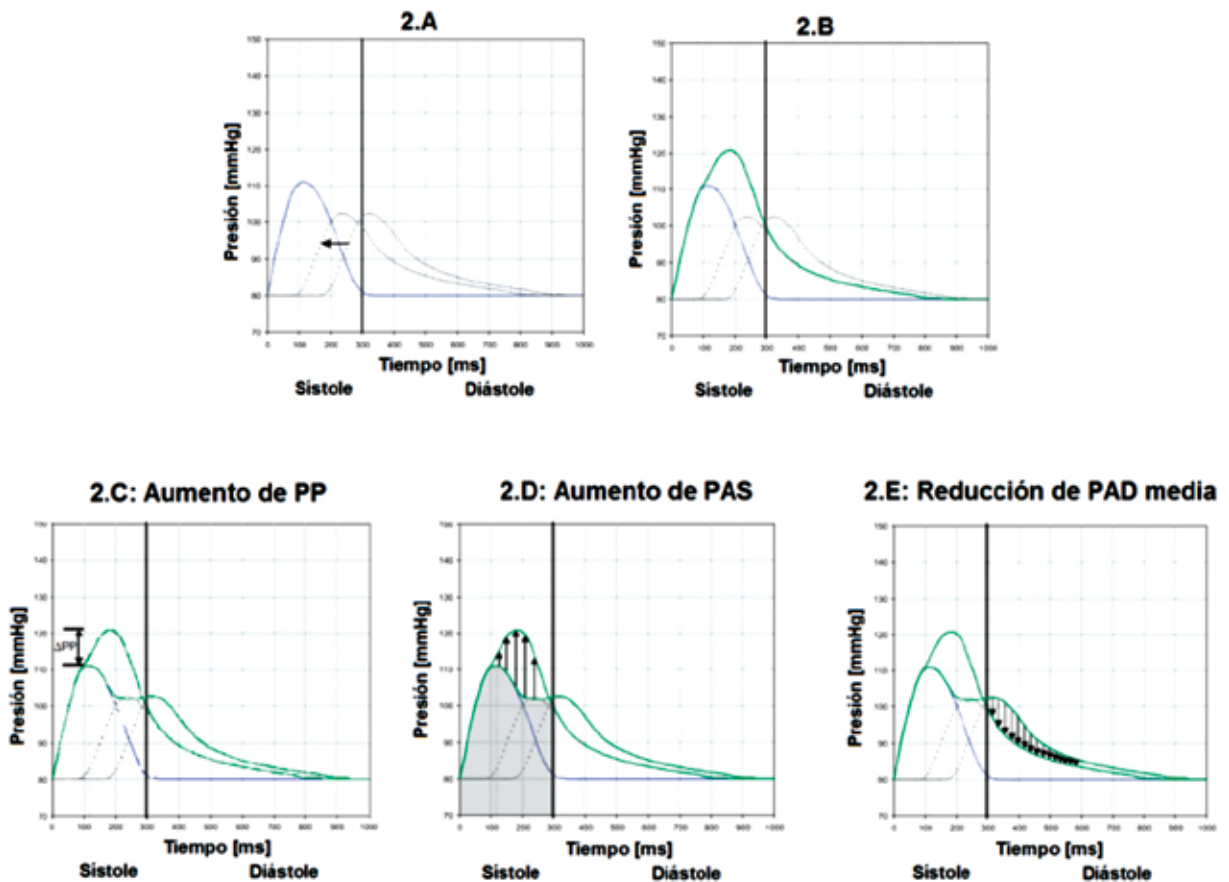


Figura 2. 1) Esquema de la contribución de la onda incidente y onda reflejada a la conformación de la onda de presión aórtica en joven sano. La onda reflejada arriba principalmente en la fase diastólica de la incidente, permitiendo que las presiones sistólicas máximas de la onda resultante (medida) no se incrementen y que la presión diastólica media se incremente (contribuyendo con la perfusión coronaria). **2)** Esquema de los cambios que el arribo temprano de las ondas reflejadas (ej. por aumento de rigidez arterial) provocan en la onda de presión aórtica (aumento de PP-, aumento de PAS máxima y reducción de la PAD media).

presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria, de eventos cardiovasculares y de toda causa de muerte cardiovascular^{20,21}.

Pese a que los avances terapéuticos en la IC han logrado mejorar e incluso normalizar la FEVI, ésta sigue considerándose una enfermedad progresiva. No está claro si

la normalización de la FEVI lleva aparejado el concepto de remisión completa o curación de la IC²²⁻²⁵. No existe bibliografía que sustente esta afirmación y desconocemos la asociación de normalización de la FEVI con normalización de parámetros hemodinámicos y humorales reconocidos como gatillo o perpetuadores de la IC.

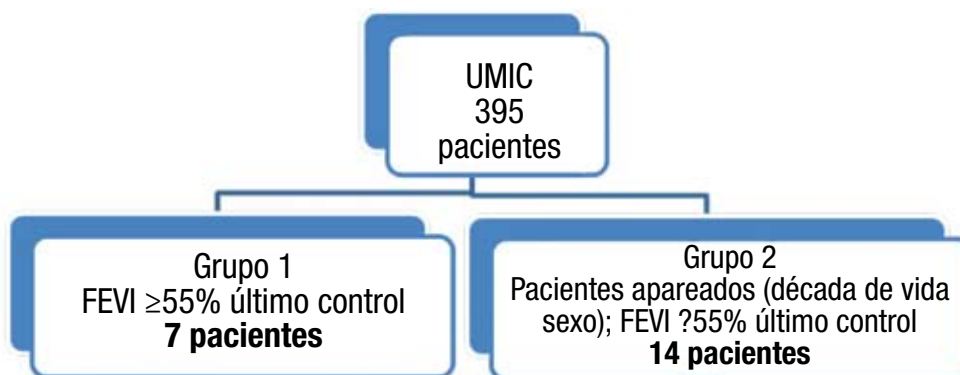


Figura 3. Flujo de selección de pacientes.

Objetivos

Valorar niveles de normalidad de algunos parámetros que pudieran definir remisión de IC en una cohorte de pacientes con IC por DS.

Comparar parámetros clínicos, humorales, arteriales y hemodinámicos entre un grupo que normalizó la FEVI en la evolución con pacientes que mantienen la FEVI descendida.

Materiales y métodos

El protocolo del estudio estuvo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y los pacientes firmaron consentimiento informado.

Se seleccionó del total de la cohorte activa (395 pacientes en Abril de 2012), de la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC), (unidad de tratamiento protocolizado de IC con DS al ingreso a la misma), aquellos que en el último control ecocardiográfico tuvieron una FEVI $\geq 55\%$ (considerada normal), confirmándose este dato con un nuevo ecocardiograma a los 6 meses.

Por cada paciente con FEVI normalizada (Grupo 1) se aleatorizaron 2 controles de la cohorte UMIC de igual sexo y década de vida, pero con una FEVI $< 55\%$ en el último control (Grupo 2) (Figura 3).

Fue criterio de exclusión la presencia de ritmo no sinusal o el no consentimiento a participar del estudio.

Se registraron: edad, sexo, índice de masa corporal (IMC), PAP, frecuencia cardíaca (FC), cardiopatía de base según historia clínica, análisis clínicos (hemograma, función renal calculándose *clearance* de creatinina, NT-proBNP), ecocardiograma completo (incluyendo valoración hemodinámica con cálculo de FEVI), índice cardíaco (Ic) y resistencia vascular sistémica (RVS), valoración de estructura y función arterial (velocidad onda de pulso, medida de espesor íntima media [EIM] y presencia de placas carotídeas, tonometría arterial con obtención de parámetros de reflexión de onda - presión de aumentación, PAC, Aix central y periférico).

El ecocardiograma se realizó según protocolo convencional, incluyendo medidas anatómicas, determinación de FEVI según método biplano de Simpson, valoración

de función diastólica según patrón de llenado del VI, determinación de la función sistólica del ventrículo derecho según pico de onda S tisular, cálculo de Ic según integral velocidad-tiempo obtenida por Doppler pulsado en tracto de salida del VI multiplicado por el área calculada del mismo y multiplicado por la FC al momento del estudio. La RVS se calculó a partir de la siguiente fórmula:

$$RVS \text{ (dinas.seg.cm}^{-5}\text{)} = \frac{PAM - PAD}{GC} \times 79,9$$

PAM: presión arterial media (obtenida por esfigmomanómetro).

PAd: presión de aurícula derecha (según Guía Europea de valoración ecocardiográfica de cavidades derechas 2010).

GC: gasto cardíaco.

Se calculó presión arterial pulmonar sistólica (PAPS) como la suma del gradiente pico de la regurgitación tricuspídea y la PAd.

Los estudios vasculares periféricos se realizaron de acuerdo con recomendaciones internacionales. Mayores detalles (Abordaje CUIiDARTE) pueden encontrarse en trabajos previos^{26,27}. Los registros se obtuvieron en ambiente tranquilo, luego de reposo en posición supina. La onda de presión arterial radial se obtuvo a partir del registro mediante tonometría de aplanamiento (*SphygmoCor 7.01*, *AtCor Medical*, Sydney, Australia), y la onda de presión aórtica se obtuvo a partir de la utilización de una función transferencia generalizada (*SphygmoCor 7.01*, *AtCor Medical*, Sydney, Australia). Para la calibración de las ondas de presión se utilizaron los valores de PAD y PAM, obtenidos mediante esfigmomanometría a nivel de la arteria humeral, registrados inmediatamente antes del registro radial²⁰.

A partir de la onda de presión aórtica calibrada se obtuvieron los niveles de PAS y PP aórtica y parámetros indicadores de rigidez arterial y de reflexiones de onda:

(a) Presión de aumento o aumentación absoluta (AP):

$$AP = P2 - P1$$

siendo P1 y P2 el primer y segundo pico sistólico de la onda de presión, respectivamente.

(b) Aix:

$$Aix \text{ (\%)} = (P2 - P1 / PAS - PAD) \times 100,$$

(c) Aix aórtico corregido para una FC de 75 latidos/mi-

nuto (Aix_Ao-HR75) (Figura 1).

La amplificación del pulso aorto-radial se cuantificó como $PP \text{ radial}/PP \text{ aórtica}^* \times 100^{28}$.

Se compararon todos los parámetros descriptos entre ambos grupos, utilizando prueba de Chi cuadrado para parámetros cualitativos y *test* de T para muestras independientes para los parámetros cuantitativos.

Se consideró curación a la asociación de:

- Clase funcional (CF) I.
- FEVI $\geq 55\%$.
- Ic $\geq 2,2 \text{ L/min/m}^2$.
- RVS $\leq 1200 \text{ dinas.seg.cm}^{-5}$.
- NT-proBNP $< 125 \text{ pg/ml}$.

Todos los autores poseen acceso completo a los datos y toman la responsabilidad de su integridad. Todos los autores han leído y concuerdan con el manuscrito que a continuación se reporta.

Resultados

En el grupo 1 resultaron 7 pacientes y en el grupo 2 (control) 14 pacientes apareados por sexo y edad; sumando 18 hombres y 3 mujeres con un promedio de edad de 64,7

$\pm 7,5$ años.

Tiempo de seguimiento promedio en la UMIC de 50,5 $\pm 27,6$ meses, destacando diferencias significativas de tiempo de seguimiento 79,14 vs 36,14 meses ($p < 0,001$) entre los grupos 1 y 2.

Ningún paciente del grupo 1 cumplió criterios de remisión (asociación de 5 criterios preestablecidos), si bien todos en este grupo estaban en CF I y tenían la FEVI $\geq 55\%$.

Los resultados generales y los valores de significancia se expresan en la Tabla 1.

Ambos grupos mostraron diferencias significativas a favor del grupo 1, en la CF, la FEVI, la PAPS y en parámetros de reflexión de onda. También en la FC, siendo menor en el grupo 2.

Discusión

Este es un estudio con limitaciones vinculadas fundamentalmente al bajo número de pacientes ingresados, siendo su valor positivo el de la originalidad, integrando parámetros de valoración cardiovascular cuya aplicabilidad clínica está en etapa de experimentación. Intenta realizar una explicación integradora a los fenómenos mecánicos

Tabla 1. Resultados generales (*promedio y desvío estándar, ** frecuencia relativa)

Parámetros	Grupo1	Grupo 2	p
Cardiopatía isquémica**	0,14	0,71	0,01
Primera FEVI % *	29,4 \pm 0,10	30,2 \pm 0,09	0,42
Última FEVI %*	59,1 \pm 0,04	36,4 \pm 0,08	0,00
CF*	1 \pm 0,00	1,6 \pm 0,65	0,02
NT-proBNP pg/ml*	527,3 \pm 533,4	1934,8 \pm 2751,0	0,20
Índice cardíaco L/min/m ² *	2,7 \pm 0,8	2,3 \pm 0,9	0,15
Función VD normal **	0,86	0,86	1
PAPS mm Hg*	27,3 \pm 2,1	34,3 \pm 5,3	0,03
PA Sistólica mm Hg*	94,0 \pm 12,9	96,1 \pm 13,4	0,37
IMC*	30,3 \pm 6,4	31,4 \pm 4,1	0,38
FC lpm*	76,9 \pm 6,6	62,2 \pm 8,8	0,00
Hemoglobina gr% *	14,3 \pm 1,1	13,6 \pm 1,4	0,13
Filtrado glomerular ml/min*	81,5 \pm 23,7	67,2 \pm 23,2	0,12
IECA- Beta bloqueante **	1,0	1,0	1,00
Diurético**	0,43	0,79	0,05
VOP cm/seg*	9,8 \pm 1,8	9,8 \pm 3,0	0,98
Distensibilidad carotídea*	7,1 \pm 9,6	5,3 \pm 2,0	0,53
Presión de aumento central mm Hg*	5,3 \pm 3,7	15,7 \pm 7,7	0,05
Aix central*	118,4 \pm 13,2	139,5 \pm 20,2	0,02
Aix periférico*	74,0 \pm 13,1	100,4 \pm 26,2	0,03
PAC mm Hg*	14,7 \pm 10,1	27,2 \pm 10,1	0,00
EIM mm*	0,82 \pm 0,31	0,89 \pm 0,26	0,66
Placa de ateroma carotídea**	0,86	0,71	0,09

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. CF: clase funcional. RVS: resistencia vascular sistémica. VD: ventrículo derecho. PAPS: presión arterial pulmonar sistólica. PA: presión arterial. IMC: índice masa corporal. FC: frecuencia cardíaca. IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. VOP: velocidad onda de pulso. Aix: índice de aumentación aórtico. PAC: presión aórtica central. EIM: espesor íntima-media carotídeo.

cardíacos y eventos periféricos humorales y vasculares. Surge del trabajo la ausencia de remisión de la IC. Destacamos que el criterio de remisión utilizado es original sin referencias previas. Sabemos que los pacientes con IC con DS tienen muy frecuentemente los 5 parámetros testeados alterados y esto se explica por la propia fisiopatología de la IC. Reconocemos la multicausalidad de alteración de algunos de estos parámetros y que la asociación de su normalización para definir remisión sea exigente.

Sin embargo, todos los pacientes que normalizaron la FEVI estaban en CF I, lo cual no es un hecho menor; aunque la normalización de la CF no es infrecuente en pacientes con DS que inician tratamiento protocolizado para la IC²⁹. La mayoría de los pacientes con DS persistente de nuestra cohorte se encontraban en CF I-II (asintomáticos u oligosintomáticos); pero de una amplia cohorte inicial (395 pacientes), solamente 7 (1,8%) tenían FEVI normal mantenida. Según nuestros resultados, aunque la mejoría de la FEVI al iniciar el tratamiento para la IC es un hecho reconocido^{9,10,30-34}, la normalización de ella en forma mantenida es poco probable (en los tiempos de seguimiento testeados).

Según la evidencia actual, la IC es una enfermedad progresiva y no tenemos criterios que permitan definir curación. Esto tiene implicancias prácticas, pues significaría la necesidad de continuar tratamiento médico con bloqueadores/moduladores neurohormonales, así como controles médicos periódicos en pacientes con historia de IC por DS que normalicen la FEVI post tratamiento y se encuentren asintomáticos.

Pocas diferencias mostraron ambos grupo; sin embargo las encontradas son importantes. La CF mostró diferencias significativas lo que nos habla de calidad de vida; normalizar la FEVI significa además de prolongar la sobrevida, mejorar su calidad.

El grupo 1 tenía en forma estadísticamente significativa menos cardiopatía isquémica que apoya el hecho ya conocido de que la cardiopatía isquémica es un factor de peor pronóstico en la IC¹¹.

La FC mostró diferencias significativas a favor del grupo con FEVI disminuida. Esto se podría explicar por un tratamiento beta bloqueante más estricto y a la preocupación del equipo asistencial de obtener objetivos terapéuticos en pacientes con patología más severa; aunque también se pueda explicar por cambios hemodinámicos propios de la fisiología cardíaca (fenómeno de la escalera o efecto Bowditch).

El resto de los parámetros clínicos y de laboratorio no mostró diferencias significativas que quizás pueda explicarse por el bajo N del grupo. Es interesante destacar que si bien el NT-proBNP mostró niveles menores en el grupo con FEVI normal y asintomático, no fue significativo y éstos estaban elevados. Deducimos que en el grupo 1, un porcentaje importante de pacientes tienen aumento de presión o volumen intracavitario que estimularía la secreción de BNP³⁵⁻³⁸, lo cual sugiere ausencia de curación, necesidad de mantener el tratamiento médico y también sugiere mayor sensibilidad

de este parámetro para valorar disfunción cardíaca, que la clínica y la FEVI.

Múltiples son los puntos de corte que en la literatura se manejan para los PN, considerándose que valores normales en pacientes "sanos" oscilan para el NT-proBNP entre 68 y 112 pg/ml. En el último consenso de IC aguda y crónica, publicado por la Sociedad Europea de Cardiología, se reconsideraron los puntos de corte, y se estableció que para pacientes con IC aguda el valor de NT-proBNP es > 100 pg/dl y para pacientes con IC crónica descompensada es > 125 pg/dl⁶.

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos testeados, la FEVI mostró diferencias significativas (debido a la propia selección de grupos), pero también la PAPS. Este parámetro cuyo promedio se encontraba en rango de normalidad en ambos grupos es un marcador de mal pronóstico cuando se encuentra elevado y se eleva en presencia de edema pulmonar. La diferencia encontrada apoya trabajos que plantean la hipertensión arterial pulmonar como criterio de mal pronóstico en IC³⁹. El Ic y la RVS no mostraron diferencias significativas entre grupos con tendencia a estar mejor en el grupo con FEVI normal. Nuestro equipo ya había publicado como estos parámetros hemodinámicos caracterizan a la IC por DS, no se modifican significativamente en el tiempo y que la presencia de Ic bajo apoya el diagnóstico de IC en pacientes con dudas diagnósticas^{34,40,41}. Como comentamos, la integración de estos parámetros a los criterios de remisión hacen muy estrictos los mismos, pero sabemos que ambos (particularmente el aumento de la RVS), aunque no en forma exclusiva, son resultado de la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, entendiéndolo como ausencia de curación⁴¹.

Finalmente, los parámetros provenientes del estudio del árbol arterial periférico son acordes a la bibliografía reciente.

La diferencia significativa de los parámetros de reflexión de onda en los pacientes asintomáticos con FEVI normal, nos pone en evidencia la íntima relación del corazón como órgano central del sistema circulatorio y el resto del árbol vascular. Sabemos que tanto la PAC, como la PP y el Aix se asocian, cuando están aumentados, a aumento de la postcarga del VI y a peor *performance* del mismo; planteándose que su alteración estaría en la base de los procesos etiopatogénicos que llevan a la IC⁴². Creemos que éste y otros estudios publicados justifican la profundización de la investigación, intentando definir su valor clínico para diagnóstico, pronóstico y meta terapéutica en la IC.

Curiosamente, el EIM y la presencia de placas carotídeas no tuvieron diferencias entre ambos grupos cuando la mayoría de los pacientes del grupo 1 tenían cardiopatía no isquémica documentada por cineangiografía. Esto pone en evidencia la gran prevalencia de aterosclerosis en personas del grupo etario incluido; pero también magnifica los hallazgos relacionados con los parámetros de reflexión de onda, pues los mismos no podríamos

vincularlos a que el árbol vascular era más sano en el grupo 1, y sí a la mejor situación hemodinámica de este grupo. Descartamos que el mejor valor del Aix se deba a la menor presión arterial del grupo 1, pues la misma no mostró diferencias significativas entre grupos.

Conclusiones

En pacientes con IC con DS que normalizan la FEVI, no se comprobó remisión, encontrando valores patológicos de NT-proBNP, Ic y RVS. No se demostraron diferencias significativas de estos parámetros con pacientes que mantuvieron la FEVI descendida. La cardiopatía no isquémica se asocia a mayor posibilidad de normalización de la FEVI. La CF y parámetros obtenidos por reflexión de onda son significativamente mejores en los pacientes con FEVI normalizada.

Recursos financieros

El trabajo no contó con recursos especiales ni subsidios para la misma.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias bibliográficas

1. McMurray J, Petrie M, Murdoch D. Clinical epidemiology of heart failure: public and private health burden. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl P):9-16.
2. Hunt SA. ACC/AHA 2005 Guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46:e1-82.
3. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas J, Del Rey Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
4. Gerard J, Molloy, Derek W, Johnston, Miles D, Withman. Family care giving and congestive heart failure. Review and analysis. *Eur J Heart Fail* 2005;4:592-603.
5. Mosterd A, Reitsma JB, Grobbee DE. Angiotensin converting enzyme inhibition and hospitalization rates for heart failure in the Netherlands, 1980-1999: end of an epidemic? *Heart* 2002; 87: 75-6.
6. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitzer J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012;33:1787-1847.
7. Packer M. Pathophysiology of chronic heart failure. *Lancet* 1992;340 (8811):88-92.
8. Braunwald E, Bristow MD. Congestive Heart Failure: Fifty Years of Progress. *Circulation* 2000;102: Iv-14-Iv-23.
9. Garg R, Yusuf S, Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-1456
10. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001;344:1651-1658.
11. Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, Daubert JC, Linde C, McMurray J, Ponikowski P, Priori SG, Sutton R, van Veldhuisen DJ. 2010 focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC Guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association. *Eur J Heart Fail* 2010;12(11):1143-1153.
12. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, Ostergren J, Michelson EL, Pieper KS, Granger CB. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27:65-75.
13. Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54:86-96.
14. McMurray JJ, Stewart S. Heart failure: epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart* 2000;83:596-602.
15. Richards AM. Nuevos biomarcadores en la insuficiencia cardíaca: aplicaciones en el diagnóstico, pronóstico y pautas de tratamiento. *Rev Esp Cardiol* 2010;63(6):635-9.
16. Gustafsson F, Steensgaard-Hansen F, Badskjaer J, Poulsen AH, Corell P, Hildebrandt P. Diagnostic and prognostic performance of N-terminal proBNP in primary care patients with suspected heart failure. *J Card Fail* 2005;11(suppl 5):S15-S20.
17. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, Anker SD, Aspromonte N, Cleland JG, Cohen-Solal A, Dahlstrom U, DeMaria A, Di Somma S, Filippatos GS, Fonarow GC, Jourdain P, Komajda M, Liu PP, McDonagh T, McDonald K, Mebazaa A, Nieminen MS, Peacock WF, Tubaro M, Valle R, Vanderhyden M, Yancy CW, Zannad F, Braunwald E. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail* 2008;10:824-839.
18. Fernandes VR, Polak JF, Cheng S, Rosen BD, Carvalho B, Nasir K, McClelland R, Hundley G, Pearson G, O'Leary DH, Bluemke DA, Lima JA. Arterial stiffness is associated with regional ventricular systolic and diastolic dysfunction: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008;28(1):194-201.
19. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, Nasir K, O'Leary DH, Lima JA. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol* 2006 ;47(12):2420-8.
20. Pattvardhan E, Heffernan KS, Ruan J, Hession M, Warner P, Karas RH, et al. Augmentation index derived from peripheral arterial tonometry correlates with cardiovascular risk factors. *Cardiol Res Pract* 2011 (2011); ID:253758. <http://dx.doi.org/10.4061/2011/253758>
21. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, O'Rourke MF, Safarame, Baou K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with central haemodynamics: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31:1865-71.
22. Bristow M, Gilbert E, Abraham W, Adams K, Fowler M, Hersberger R, Kubo S, Narahara, Ingersoll H, Krueger S, Young S, Shusterman N for the MOCHA investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in Left Ventricular Function and Survival in Subjects with Chronic Heart Failure. *Circulation* 1996;94:2807-2816.
23. St. John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, De Lurgio DB, Leon AR, Loh E, Kovovic DZ, Fisher WG,

- Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch K, Hill MRS, for the Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of Cardiac Resynchronization Therapy on Left Ventricular Size and Function in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2003; 107:1985-1990.
24. Cintron G, Johnson G, Francis G, Cobb F, Cohn JN; The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. Affairs Medical Centers, Tampa, Fla. Prognostic significance of serial changes in left ventricular ejection fraction in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87(6 suppl): VII7-23.
 25. Samady H, Elefteriades JA, Abbott B, Mattera J, Mc Pherson CA, Wackers FJTh. Failure to Improve Left Ventricular Function After Coronary Revascularization for ischemic Cardiomyopathy in not associate with worse outcome. *Circulation* 1999;100:1298-1304.
 26. Bia D, Zócalo Y, Torrado J, Farro I, Florio L, Negreira C, et al. Estudio integral no invasivo de la estructura y función arterial: Discusión de aspectos teóricos y prácticos del abordaje implementado en CUiiDARTE (Centro Universitario de Investigación, Innovación y Diagnóstico Arterial). *Rev Urug Cardiol* 2010; 25(2): 105-138.
 27. Bia D, Zócalo YA, Armentano RL. Integrated e-Health approach based on vascular ultrasound and pulse wave analysis for asymptomatic atherosclerosis detection and cardiovascular risk stratification in the community. *IEEE Trans Inf Technol Biomed* 2012 Mar;16(2):287-94.
 28. Nicholls WW, O'Rourke M. Properties of the arterial wall: practice. In: WW Nicholls & M O'Rourke editors. *Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles*. London, UK. Edward Arnold Publishers 2005:49-93.
 29. Agustí A, Durán M, Arnau J, Rodríguez D, Diogene E, Casas J, Galve E, Manito N. Tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca basada en la evidencia. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:715-34.
 30. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. On behalf of the SAVE investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction: Results of the Survival and Ventricular Enlargement Trial. *N Engl J Med* 1992; 327:669-677.
 31. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive Heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316(23):1429-35.
 32. The SOLVD Trial Study Group. Effects of enalapril in survival with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325(5):293-302.
 33. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjekshtus J, et al. Effects of controlled -Release Metoprolol on Total Mortality , Hospitalizations, and Well-being in Patients with Heart failure: Randomized intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000;283:1295-302.
 34. Florio L, Vignolo G, Pouso J. Hemodinamia de la insuficiencia cardíaca y su evolución a un año. *Insuf Card* 2008;3(4):159-164.
 35. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* 1981; 28:89-94.
 36. Steg PG, Joubin L, McCord J, Abraham WT, Hollander JE, Omland T et al. B-type natriuretic peptide and echocardiographic determination of ejection fraction in the diagnosis of congestive heart failure in patients with acute dyspnea. *Chest* 2005;128(1):21-29.
 37. Thomas HD et al. Echocardiographic features and brain natriuretic peptides in patients presenting with Heart failure and preserved systolic function. *Heart* 2005;13:43-56.
 38. Wang TJ, Levy D, et al. Plasma Natriuretic Peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-662.
 39. Thohan V. Prognostic implications of echocardiography in advanced heart failure. *Curr Op Cardiol* 2004;19(3): 238-249.
 40. Florio L, Vignolo G, Centurion R, Pouso J. Utilidad de la estimación del índice cardíaco y la resistencia vascular sistémica por eco-Doppler cardíaco para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. *Insuf Card* 2009;4(3):123-129.
 41. Florio L, Vignolo G, Centurion R, Pouso J. Cálculo de la Resistencia Vascular Sistémica por ecocardiografía en la insuficiencia cardíaca crónica. Una herramienta para optimizar la dosis de IECA/ARAI. *Insuf Card* 2012;7(1):2-9.
 42. Marti C, Gheorghide M, Kalogeropoulos A, Georgiopoulou V, Quyyumi A, Butler J. Endothelial dysfunction, arterial stiffness and heart failure. State of the art paper. *J Am Coll Cardiol* 2012;60(16):1455-1469.