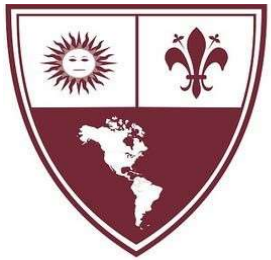


UAI

Universidad Abierta Interamericana

TEMA:

IMPACTO DEL GÉNERO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA.

AUTOR

MD. Luber Iván Pinargote Cedeño.

TUTOR

Dr. Ricardo Levin.

Trabajo final para optar por el título de Especialista en Cardiología

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud.

Octubre 2020.

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA, FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD, ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA.

Este Trabajo de Graduación cuya autoría corresponde al MEDICO LUBER IVAN PINARGOTE CEDEÑO, ha sido aprobado luego de su defensa pública, en la forma presente por el Tribunal Examinador de Grado Nominado por la Escuela de Medicina como requisito parcial para optar por el título de Especialista en Cardiología

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL **MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

MIEMBRO DEL TRIBUNAL **SECRETARIO**

CERTIFICADO DEL TUTOR

EN MI CALIDAD DE TUTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN PARA OPTAR AL TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD.

CERTIFICO QUE:

HE DIRIGIDO Y REVISADO EL TRABAJO DE TITULACIÓN DE POSGRADO PRESENTADO POR EL MEDICO LUBER IVAN PINARGOTE CEDEÑO CON DNI 95566529, CUYO TEMA DE TRABAJO DE TITULACIÓN ES “IMPACTO DEL GÉNERO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA”.

REVISADA Y CORREGIDA QUE FUE EL TRABAJO DE TITULACIÓN, SE APROBÓ EN SU TOTALIDAD, LO CERTIFICO:

DR. RICARDO LEVIN.

CARDIOLOGO

TUTOR

AGRADECIMIENTO.

Primero a Dios por darme la valentía y fuerza para seguir construyendo un camino para mi vida profesional.

A mi esposa Lorena y a mis hijas Luana y Luna por siempre permanecer a mi lado, compartiendo de igual manera el sacrificio para ayudarme a cumplir este objetivo, siendo el empuje que necesito para seguir cosechando éxitos.

A mis Padres quienes desde el primer momento me han apoyado en mis decisiones para seguir triunfando en mi vida profesional, con el apoyo de ellos todo esto lo he podido hacer posible.

A todo el STAFF de Cardiólogos que formaron parte del Hospital Universitario de la UAI, que siempre dieron lo mejor para transmitirme sus conocimientos y experiencias dentro de las aulas, así como también en la practica asistencial durante el transcurso de todo el proceso de formación. Mi agradecimiento de manera especial al Doctor Ricardo Levin por ayudarme con la tutoría de este proyecto final.

A la Argentina por abrirme sus puertas y hacerme sentir como en casa, aquí nació mi segunda hija así que este país va a estar siempre ocupando un lugar importante en nuestros corazones, de igual manera agradezco a toda mi familia en general que siempre estuvo con una palabra de aliento para

ÍNDICE

RESUMEN..... 6

SUMMARY. 8

INTRODUCCIÓN. 10
JUSTIFICACIÓN. 13
OBJETIVOS:..... 14
OBJETIVO GENERAL: 14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS...... 14
METODOLOGÍA. 15
TIPO DE INVESTIGACIÓN. 15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN...... 15
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN...... 16
POBLACIÓN EN ESTUDIO...... 16
VARIABLES DEMOGRÁFICAS...... 16
VARIABLES CLÍNICAS. 17

MARCO TEÓRICO..... 18

EPIDEMIOLOGÍA. 19
FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA. 22
DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA. 24
DIFERENCIAS DE GÉNERO EN INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA. 26
COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES Y NO CARDIOVASCULARES EN ICFEP.... 29
HIPERTENSIÓN ARTERIAL. 29
ENFERMEDAD CORONARIA. 33
FIBRILACIÓN AURICULAR...... 38
DIABETES MELLITUS...... 39
OBESIDAD...... 39
EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLAMACIÓN...... 41
ANEMIA. 42
OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUALES PARA LA ICFEP. 42

RESULTADOS. 48

EN EL PERIODO DE ESTUDIO FUERON INGRESADOS 137 PACIENTES CON IC, DE LOS CUALES 63 (46%) PRESENTABAN UNA FEY PRESERVADA, 41 PACIENTES ERAN DE GÉNERO FEMENINO Y 22 PACIENTES DE GÉNERO MASCULINO. 48

CONCLUSIONES. 51

LISTADO DE ABREVIATURAS.

IC: Insuficiencia Cardiaca.

Fey: Fracción de eyección.

ICFEr: Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida.

ICFEp: Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

PASp: Presión arterial sistólica periférica.

PASc: Presión arterial sistólica central.

HTA: Hipertensión arterial.

IAM: Infarto Agudo del Miocardio.

FA: Fibrilación Auricular.

DM: Diabetes Mellitus.

HVI: Hipertrofia Ventricular Izquierda.

HP: Hipertensión Pulmonar.

RESUMEN.

Introducción: La Insuficiencia cardiaca es una enfermedad global con prevalencia creciente, representando una carga importante para los sistemas de salud pública. En los últimos años la Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada ha despertado gran interés al encontrar en grandes registros que la mayoría de los pacientes internados por esta enfermedad presentaban una función sistólica del ventrículo izquierdo conservada, así como por las escasas opciones terapéuticas disponibles, encontrando que los resultados favorables observados en los pacientes con función sistólica reducida no tuvieron el mismo impacto en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar el impacto del género en los pacientes con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

Metodología: El presente trabajo es un estudio de tipo observacional, descriptivo, ambispectivo, se basó en la obtención de datos procedentes de las historias clínicas, los datos de los tres primeros meses se obtuvieron retrospectivamente y los datos siguientes se fueron recolectando prospectivamente durante el periodo de investigación que abarcó desde agosto del 2018 hasta diciembre del 2019.

Resultados: Durante el tiempo de estudio se internaron 137 pacientes con Insuficiencia Cardiaca, de los cuales 63 pacientes presentaban una fracción de eyección preservada, se observó que la mayoría eran pacientes de género femenino (41versus 22). Al compararlos con los pacientes de género masculino, la mortalidad fue mayor en este género (6; [14.63%]versus 3;[13,64%]), no hubo diferencias significativas en la gran mayoría de las variables comparadas

en ambos géneros, con excepción de la hiponatremia al ingreso y la diabetes mellitus las cuales se encontraron en mayor porcentaje en el género masculino.

Conclusiones: El género femenino representa la mayoría de pacientes con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada, encontrando que la mayoría de internaciones y muertes se dan en este grupo, datos que son concordantes con la evidencia actual.

Palabras claves: Insuficiencia Cardiaca, fracción de eyección, ICFEp, mortalidad, género

SUMMARY.

Introduction: The Heart Failure is a global disease with an increasing prevalence that represents an important burden in the healthcare systems. In recent years, heart failure with preserved ejection fraction has aroused great interest finding in large records that the vast majority of hospitalized patients presented preserved systolic function, as well as the few therapeutic options finding that the favorable results observed in the patients with reduced systolic function did not have a favorable impact on these patients.

Objective: to assess how gender impacts in patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Methodology: The present research work is an observational, descriptive, ambispective study, based on obtaining data from medical records, data from the first three months were obtained retrospectively, and the following data were collected prospectively during the investigation period spanning from August 2018 to December 2019.

Results: During the study time 137 patients with Heart Failure were hospitalized, of which 63 patients had preserved ejection fraction, we saw that the majority of hospitalization were female patients (41; [65%]versus22;[35%]). When compared with male patients, mortality was higher in this gender (6;[14,63%] versus 3;[13,64%]), in the vast majority of the other variables studied, no significant differences were found in both genders, whit the exception of hyponatremia on admission and diabetes mellitus, which were found in the highest percentage in males.

Conclusion: Female gender is overrepresented in this phenotype of heart failure, finding that the majority of hospitalizations, and deaths occur in this group of patients, data that are consistent with current evidence.

Keywords: Heart failure, ejection fraction, HFpEF, mortality, gender.

INTRODUCCIÓN.

La Insuficiencia Cardiaca (IC) es un síndrome clínico de gran importancia dentro de la cardiología, siendo la causa más común de hospitalización en pacientes mayores de 65 años, contribuyendo a 1 de cada 9 muertes producidas en esta población etaria, y afectando tanto la calidad como su expectativa de vida, teniendo los pacientes diagnosticados con esta enfermedad una expectativa de mortalidad de 50 % a los cinco años. [1] Esta heterogénea condición es categorizada dentro de tres grupos basados en su fracción de eyección (Fey), tenemos aquellos con:

1. Insuficiencia Cardiaca con Fey reducida, cuya fracción de eyección es menor de 40%.
2. Insuficiencia Cardiaca con Fey en rango medio, cuya fracción de eyección se encuentra entre 41 – 49%.
3. Insuficiencia Cardiaca con Fey preservada, cuya fracción de eyección es mayor o igual al 50%.

El presente trabajo esta enfocado en la IC con Fey preservada la cual representa un grupo de condiciones unificadas por la presencia de una Fey del ventrículo izquierdo mayor de 50%, más evidencia de función diastólica deteriorada y elevación de péptidos natriuréticos, todo en el contexto de signos y síntomas de Insuficiencia Cardiaca.

En lo que respecta a la epidemiología obtenida de estudios de población y varios registros se reporta que el 30 al 70 % de la población con IC tienen una Fey preservada, esta larga variación observada es relatada por diferentes definiciones de Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

Un estudio reciente del Reino Unido mostro que el 20% de los pacientes que se hospitalizaron por Insuficiencia Cardiaca tenían una fracción de eyección mayor del 50% [2].

Este fenotipo de la IC es más común en pacientes mayores, en mujeres y en aquellos con mayores comorbilidades, siendo las más prevalentes la hipertensión, la isquemia cardiaca, la fibrilación auricular y la diabetes.

En muchos ensayos clínicos, diversas opciones terapéuticas a lo largo de la historia han demostrado efectos beneficiosos en cuanto a reducción de mortalidad, disminución de hospitalizaciones en pacientes con IC con Fey reducida, sin embargo, en pacientes con IC con Fey preservada no tuvieron los resultados esperados, entre los ensayos más conocidos están el DIG – Ancillary, el Charm- Preserve, el PEO-CHF, el I-Preserve, el TOPCAT.

Las más profundas diferencias de género, en la medicina cardiovascular son encontradas en la Insuficiencia Cardiaca. A pesar de compartir factores de riesgo en común, los hombres predisponen más a la Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr), mientras que las mujeres presentan más Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEp).

Este riesgo incrementado de los hombres a padecer la ICFEr ha sido atribuido a su predisposición a la enfermedad arterial coronaria macrovascular y al infarto del miocardio (IAM). Por el contrario, en las mujeres la disfunción microvascular juega un papel clave en la ICFEp y puede ser el enlace común para que las pacientes de género femenino predispongan a la cardiomiopatía de Takotsubo y cardiomiopatía peripartum. [3]

Actualmente este fenotipo de la IC genera un interés continuo por su alta prevalencia, en este trabajo evaluaremos el impacto del género en estos pacientes, así como también, evaluaremos diferencias entre comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares en ambos géneros.

JUSTIFICACIÓN.

La IC es una enfermedad con una prevalencia estimada del 2% en la población Occidental y una incidencia de 5 a 10 casos por cada 1000 personas cada año, la cual ya sea desde el momento del diagnostico o desde la primera hospitalización, tiene una mortalidad del 30% en el primer año, 50% a los 5 años y de 99% a los 10 años.

Este fenotipo de la IC con función sistólica conservada es uno de los más importantes retos de la cardiología contemporánea debido a su creciente prevalencia, su alta morbilidad y mortalidad, así como la falta de terapias probadas. [4]

Estudios epidemiológicos han establecido que las mujeres constituyen la mayoría de los pacientes con ICFEp, y el género femenino es una de las características distintivas de este fenotipo, en comparación con la ICFEr, donde predomina una tendencia a favor del género masculino.[5]

En nuestro trabajo evaluaremos como impacta el género en los pacientes internados con ICFEp, observando diferencias entre las variables en ambos géneros, como internaciones, tiempo de internación, comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares, del mismo modo observar si nuestra población investigada muestra las mismas tendencias que la descrita en la bibliografía actual.

OBJETIVOS:

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar el impacto del género en los pacientes con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Determinar en ambos géneros, la mortalidad total intrahospitalaria.
- Establecer el tiempo de internación en ambos géneros.
- Comparar diferencias en ambos géneros, entre las comorbilidades no cardiovasculares y cardiovasculares más frecuentes.

METODOLOGÍA.

TIPO DE INVESTIGACIÓN.

El presente trabajo es un estudio de tipo observacional, descriptivo, ambispectivo, se basó en la obtención de datos procedentes de las historias clínicas, los datos de los tres primeros meses se obtuvieron retrospectivamente y los datos siguientes se fueron recolectando prospectivamente durante el periodo de investigación que abarcó desde agosto del 2018 hasta diciembre del 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años que se internaron con Insuficiencia Cardiaca y que presentaban fracción de eyección preservada. La ICFEp se definió, por la presencia de signos y síntomas de Insuficiencia Cardiaca, con fracción de eyección mayor o igual al 50%, más evidencia de alteración estructural en el ecocardiograma como Hipertrofia Ventricular Izquierda y agrandamiento auricular Izquierdo. No contamos con los valores de péptidos natriuréticos.
- Pacientes con internación mayor o igual a 24 horas.
- Pacientes con ecocardiograma realizado durante la internación.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Edad menor a 18 años.
- Pacientes cuyo diagnóstico principal de internación no fuera Insuficiencia Cardiaca.
- Pacientes con internación menor a 24 horas.
- Paciente sin ecocardiograma realizado durante su internación.

POBLACIÓN EN ESTUDIO.

Pacientes internados con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada, en el periodo comprendido entre agosto del 2018 y diciembre del 2019.

VARIABLES DEMOGRÁFICAS.

- Edad.
- Sexo.

VARIABLES CLÍNICAS.

- Hipertensión arterial.
- Enfermedad Coronaria.
- Fibrilación Auricular.
- Diabetes.
- Anemia.
- Hiponatremia.

MARCO TEÓRICO.

La Insuficiencia Cardiaca es una enfermedad que afecta aproximadamente al 2% de la población Occidental, con una prevalencia que se incrementa bruscamente desde 1% en individuos de 40 años hasta 40% en aquellos de 75 años.[6]

A pesar que la Insuficiencia Cardiaca fue inicialmente denominada fallo de bomba o se pensaba que afectaba solo a pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, se ha reconocido que puede ocurrir en pacientes con FEVI relativamente normal, condición a la que se denomino Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada. [7]

En las dos últimas décadas se han hecho avances significativos para el entendimiento de la epidemiología y fisiopatología de la ICFEp basados en registros y ensayos randomizados y controlados. En estos se han encontrado factores de riesgo que son prevalentes en esta población, entre los que destacan la obesidad en un 41 a 46 %, la enfermedad coronaria en un 20 a 76%, la diabetes mellitus en un 13 a 70%, la fibrilación auricular en un 15 a 41%, la hiperlipidemia en un 16 a 77%, los cuales son similares en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida.

Sin embargo, las drogas que han demostrado efectos beneficiosos en reducción de mortalidad e internaciones en la ICFEr no mostraron estos efectos en la ICFEp.

Los potenciales contribuyentes para el fracaso de estos tratamientos pueden incluir la participación de múltiples órganos y sistemas en la ICFEp, en lugar de solo el sistema cardiovascular.

EPIDEMIOLOGÍA.

Estudios y registros de población alrededor del mundo han reportado que el 13 al 75% de la población con IC tiene una FEY preservada, esta larga variación en los porcentajes puede ser explicada parcialmente por los diferentes criterios de inclusión empleados, incluso la elección del punto de corte de la fracción de eyección normal.[8]

Entre las razones que limitan estas estimaciones se encuentran las dificultades inherentes a hacer un adecuado diagnóstico, el retraso de la estandarización de criterios diagnósticos y los potenciales errores de diagnóstico a menudo en pacientes adultos mayores y aquellos con sobrepeso.[9]

Sin embargo, la prevalencia estimada de ICFEp en la población general es de 1.5 a 5.5%, la cual avanza con la edad avanzada, y es mayor en mujeres. La prevalencia específica de edad y sexo informada aumenta de o% en hombres a 1% en mujeres en el grupo de edad entre 25 a 49 años a alrededor de 4 a 6% en hombres y 8 a 10 % en mujeres para individuos de 80 años y mayores.[10]

Además, la prevalencia relativa de ICFEp entre todos los pacientes con IC, en un gran estudio en Olmsted, aumento de 38 a 54%, entre 1987 y 2001. Esta tendencia temporal para aumentar la ICFEp se produjo en asociación con aumentos en la prevalencia de hipertensión, diabetes y fibrilación auricular, pero sin aumento correspondiente en la prevalencia de Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección reducida.

En el mismo periodo de tiempo se observó que la supervivencia mejoró en pacientes con Insuficiencia Cardiaca con FEY reducida pero no en aquellos con FEY preservada. Estas tendencias secuelares subrayan la importancia de la ICFEp como un importante y creciente problema de salud publica.

En el condado de Olmsted [11], la incidencia de Insuficiencia Cardiaca no cambio entre 1979 y 2000 entre hombres y mujeres. En ambas muestras la supervivencia después del inicio de la IC mejoró con el tiempo en ambos géneros. Con el envejecimiento de la población y la mejoría de la supervivencia después del inicio de la IC podemos esperar un incremento dramático en los casos a pesar de las tasas de incidencia estable.

De hecho, datos estadísticos recientes de la American Heart Association [12], indican que la carga de trabajo anual de Insuficiencia Cardiaca puede haber excedido esta epidemia proyectada (Figura 1). Hasta la fecha ningún estudio ha analizado específicamente las tendencias en la incidencia de la ICFEp en la comunidad.

Sin embargo, extrapolando desde las observaciones de todos los pacientes con IC y asumiendo que la mitad de trabajo de la Insuficiencia Cardiaca consiste en ICFEp, uno puede proyectar una mayor carga de ICFEp en el futuro.

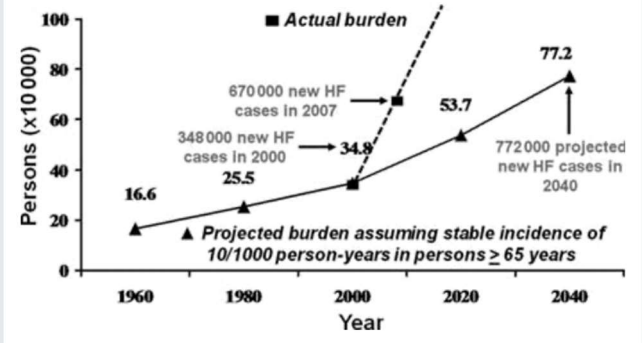
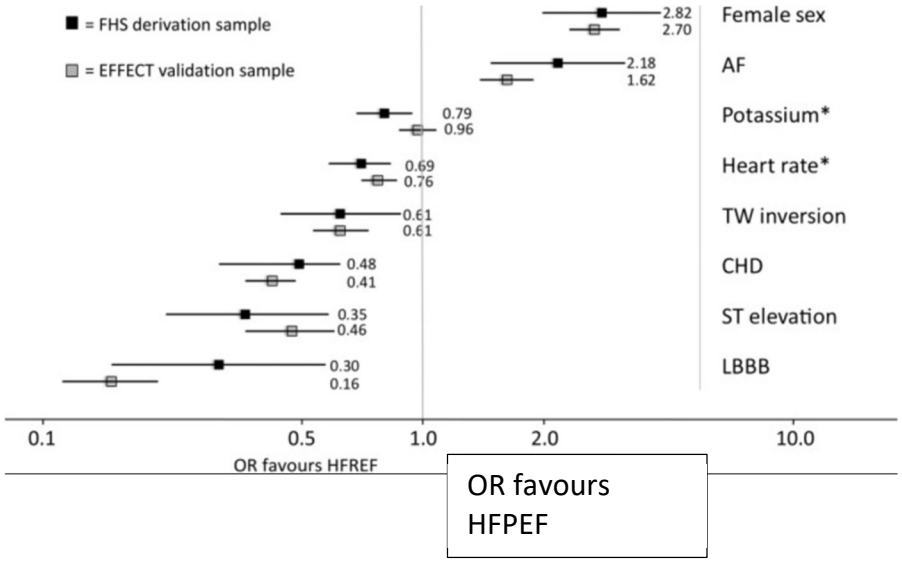


Figure 1 Burden of heart failure. The actual annual incidence of heart failure reported in the USA (squares and dotted line) exceeded the projected annual incidence (triangles and solid line) calculated based on a stable incidence of 10 per 1000 person-years in persons aged ≥65 years. Reproduced from reference[16] with permission from Elsevier. 13

En el Framingham Heart Study 712 participantes hospitalizados por Insuficiencia Cardiaca de nuevo inicio entre 1981 y el 2008 cuya edad media fue de 81 años con el 53% de los participantes de género femenino, el 46% tenia ICFEp y el 54% tenia ICFEr.[14]

En la regresión logística multivariable, la enfermedad arterial coronaria, la frecuencia cardiaca elevada, el potasio elevado, el bloqueo completo de rama izquierda, los cambios isquémicos en el electrocardiograma aumentaron el odds de la ICFEr, mientras la fibrilación auricular y el género femenino incrementaron el odds de la ICFEp (Figura 2).



FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA.

La ICFEp representa un conjunto de condiciones que pueden elevar suficientemente la presión de la aurícula izquierda y precipitar las características clínicas de la IC en el contexto

de una fracción de eyección mayor del 50%. Hay varias características comunes, pero el crecimiento de los estudios científicos en esta población de pacientes ha mostrado que no son un grupo unificado.

Este fenotipo de la IC fue inicialmente llamado “Insuficiencia Cardiaca Diastólica”, actualmente esta reconocido que este término es inadecuado debido a que las anormalidades en la ICFEp no están limitadas a la función diastólica.[15]

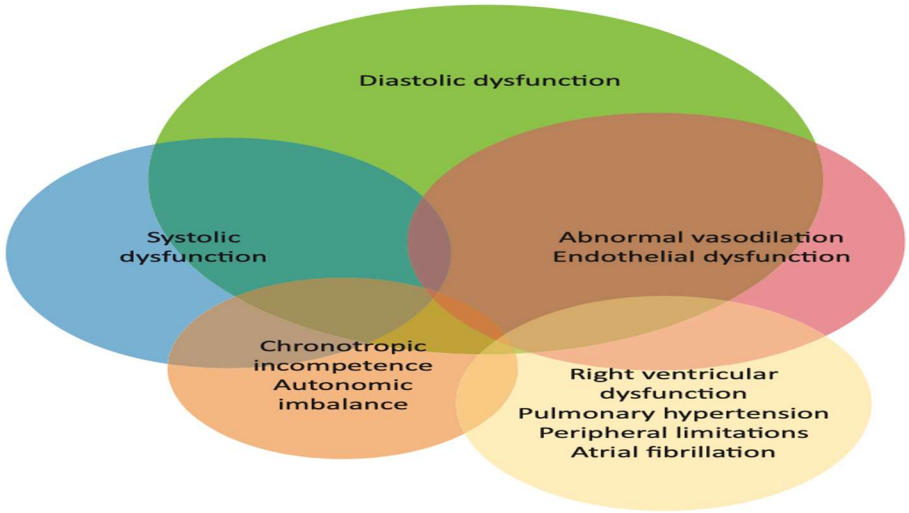


Fig 1. Multiple cardiovascular abnormalities observed in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Reproduced with permission from Borlaug (2013).[4]

Previamente este fenotipo se consideró que emergió como consecuencia de una sobrecarga de presión progresiva con la subsecuente hipertrofia ventricular izquierda (HVI),

disfunción diastólica y remodelado miocárdico. Este mecanismo descrito podría explicar la disfunción diastólica en pacientes con ICFEp más hipertensión coexistente, sin embargo, la existencia de una importante población de pacientes normotensivos cambio esta teoría.

Actualmente la teoría contemporánea explica que la rigidez miocárdica puede resultar de mecanismos fisiopatológicos diferentes, que incluyen la inflamación microvascular, la fibrosis intersticial, la ruptura de la matriz extracelular, la alteración del ciclo del calcio intracelular en los cardiomiocitos, propiedades bioquímicas alteradas en el miofilamento, que incrementan el engrosamiento.

Muchas de las descritas previamente son conducidas por comorbilidades comunes en la ICFEp como son la hipertensión, diabetes mellitus, la obesidad. Las alteraciones moleculares disparadas por la inflamación microvascular van a resultar en un incremento del estrés oxidativo, incompetencia cronotrópica y una insuficiente vasodilatación de reserva.

Estos procesos llevan a el desarrollo de fibrosis intersticial y remodelado miocárdico, contribuyendo a la alteración de la relajación ventricular y la disfunción diastólica.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.

Es conocido el riesgo incrementado de los hombres para la ICFEr, en comparación con las mujeres. Como describimos previamente esto se ha atribuido a la predisposición masculina

a la enfermedad arterial coronaria macrovascular y al IAM. Por el contrario, la disfunción coronaria microvascular propia de las mujeres ha sido postulada para jugar un papel clave en la ICFEp.

Un estudio prospectivo multinacional de ICFEp mostró que la disfunción microvascular coronaria estuvo presente en el 75% de los casos y estaba relacionada con la severidad de la Insuficiencia Cardiaca, la elevación de biomarcadores (NT- proBNP) y marcadores de disfunción endotelial sistémica.[16]

La angina microvascular caracterizada por síntomas de isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica, con evidencia de isquemia en pruebas de estrés no invasivas y de función microvascular coronaria alterada, es una enfermedad que afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas, como la ICFEp.

A nivel celular la inflamación endotelial microvascular se caracteriza por alteración de la señalización del oxido nítrico (ON), el cual es producido por la oxido nítrico sintetasa. En la ICFEp, un estado microvascular proinflamatorio conducido por las comorbilidades se ha postulado que reduce la actividad de la oxido nítrico sintetasa en las células endoteliales coronarias, limitando la disponibilidad del oxido nítrico en el cardiomiocito llevando a disfunción diastólica y fibrosis.

DIFERENCIAS DE GÉNERO EN INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA.

En pacientes con ICFEp establecida, se han descrito diferencias de género. Estudios ecocardiográficos han mostrado que las mujeres con este fenotipo de la IC tienen mayor probabilidad de tener remodelado ventricular de tipo concéntrico, así como disfunción diastólica más severa, incluyendo mayor deterioro de la relajación del ventrículo izquierdo, mayor rigidez diastólica, mayores presiones de llenado del ventrículo izquierdo en comparación con los hombres.[17]

Hombres y mujeres sanos presentan diferencias distintivas en cuanto a función y dimensión del ventrículo izquierdo. Las mujeres tienen cámaras ventriculares más pequeñas y en consecuencia menor volumen sistólico, sin embargo, su mayor frecuencia cardiaca en reposo les permite mantener un gasto cardiaco similar al de los hombres.[18]

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo se incrementa con la edad en ambos géneros, a pesar de que esto es observado en mayor grado en mujeres.[19] Sin embargo a pesar de su mayor FEVI las mujeres muestran una mayor reducción en la velocidad de contracción sistólica del eje largo con el envejecimiento.[20] A nivel celular el número de cardiomiocitos es similar entre ambos géneros al momento del nacimiento, pero con el envejecimiento las mujeres tienen una atenuada disminución del número y masa de cardiomiocitos, con menor tendencia a

la hipertrofia de los cardiomiocitos y al remodelado excéntrico del ventrículo izquierdo comparado con los hombres.[21]

En particular, una cámara de ventrículo izquierda más pequeña en mujeres se traduce en una mayor dependencia al incremento de la frecuencia cardiaca para alcanzar un gasto cardiaco que pueda satisfacer las demandas del ejercicio físico, así la incompetencia cronotrópica puede ser un crítico contribuidor en la reducción del consumo pico de oxígeno en mujeres más que en hombres con ICFEp.[22]

A pesar que se ha postulado que la disfunción de la aurícula izquierda es conocida por su contribución a la fisiopatología de la ICFEp, existe evidencia que las diferencias en el género no tienen un efecto significativo en la anatomía y función de la aurícula izquierda.[23]

Los mecanismos celulares y moleculares subyacentes en la predisposición de la mujer a la disfunción diastólica con el envejecimiento permanecen pobremente entendidos. Los mecanismos postulados incluyen una mayor activación del sistema renina angiotensina aldosterona en respuesta al bajo estrógeno, con incremento de las especies reactivas de oxigeno, y junto con una caída en el oxido nítrico con la menopausia, incrementa la síntesis de colágeno y la disfunción diastólica.[24]

La disfunción diastólica es también determinada por la rigidez de los cardiomiocitos bajo la influencia de un proteína estructural, llamada titina. Las propiedades mecánicas de la titina están influenciadas por un estado de fosforilación que puede estar modulado

favorablemente por la proteincinasa A y G. Curiosamente la proteincinasa A es regulada a la baja “downregulated” por los estrógenos.[25]

La Quinasa 2 regulada por señal extracelular es activada por la progesterona, que induce hipertrofia cardiaca en el contexto del embarazo y podría influenciar en la fosforilación de la titina.[26] Las diferencias de género en el manejo del calcio también pueden contribuir, debido a que las mujeres tienen corrientes de calcio más pequeñas y menor ganancia de acoplamiento excitación - contracción que los hombres.[27]

Finalmente, las diferencias de género en el metabolismo del sustrato miocárdico también pueden desempeñar un papel importante. [28] Las mujeres tienen una menor absorción de glucosa y una mayor absorción de ácidos grasos e ineficiencia metabólica en comparación con los hombres.[29]

La hipertensión pulmonar (HP) es una clave fisiopatológica y característica clínica de la ICFEp. A pesar de que las elevadas presiones de llenado ventricular izquierdo y presión de aurícula izquierda son fundamentales para la causa de la HP en la ICFEp, es probable que otros factores afecten la circulación pulmonar, particularmente en mujeres.

El desarrollo de HP precapilar y postcapilar en pacientes con ICFEp esta dado por la edad avanzada y la enfermedad valvular, particularmente la insuficiencia mitral que es más prevalente entre las mujeres.[30] Las mujeres son también más susceptibles a la hipertensión pulmonar idiopática con vasoconstricción pulmonar y remodelado pulmonar arterial intrínseco, afectando cuatro veces más a la mujer que al hombre.[31]

COMORBILIDADES CARDIOVASCULARES Y NO CARDIOVASCULARES EN ICFEp.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL.

La hipertensión arterial (HTA) es más prevalente en las mujeres que en los hombres con IC, representando el 50% al 40% respectivamente. La hipertensión incrementa tres veces el riesgo de desarrollar IC en las mujeres, comparado con las mujeres no hipertensas, y dos veces el riesgo en hombres hipertensos, respecto a los no hipertensos.[32] Esto puede ser explicado por el mayor índice de aumentación entre la presión arterial central y periférica en mujeres comparado con hombres, lo cual puede contribuir a mayor daño orgánico incluyendo la hipertrofia ventricular izquierda. [33]

Las mujeres tienen más hipertrofia ventricular izquierda observada en ecocardiograma que los hombres y el género femenino es un predictor independiente de microalbuminuria. Tanto los hombres como las mujeres desarrollan HVI que incrementa con la edad, sin embargo, el impacto de la HVI en los eventos adversos cardiovasculares puede ser mayores en mujeres que en hombres.[34]

Las mujeres además han mostrado un riesgo incrementado de muerte por stroke en especial las mujeres jóvenes y tienen mayor riesgo de mortalidad después de un IAM que los hombres.[35]. Las observaciones anteriormente descritas están basadas en la medición de la

presión arterial sistémica en la arteria braquial, mientras conocemos que la medición de la presión arterial periférica es un importante predictor de eventos cardiovasculares, esta reportado que la medición no invasiva de la presión arterial central predice más precisamente eventos adversos cardiovasculares y la elevación de la presión arterial central esta más estrechamente vinculado con lesión de órgano diana que las mediciones periféricas.[36]

Se ha sugerido que las diferencias de género en la lesiones de órgano diana pueden ser debidas por diferencias en la carga vascular pulsátil. Hasta alrededor de los 50 años las mujeres tienden a tener una menor presión arterial periférica que los hombres, sin embargo, en este mismo grupo de edad las mujeres mostraron mayor daño de órgano diana que los hombres.[37] Con estos datos se especuló que puede haber diferencias entre hombres y mujeres en las medidas de la presión arterial central versus la periférica. En el Bogalusa Heart Study se analizaron datos para describir diferencias entre la presión arterial central y la presión arterial periférica en hombres y mujeres. Este estudio enroló adultos en una encuesta transversal realizada entre el 2007 al 2010, la presión arterial fue medida con un brazalete estándar y un tonómetro de aplanación de Omrom. Los datos fueron disponibles de 876 participantes, el 57.9% fueron mujeres y el 42.1% fueron hombres, la edad media fue de (43.5 ± 4.4 años). Los resultados mostraron que las mujeres tenían una menor presión arterial sistólica periférica en comparación con los hombres (PASp, hombres 123.3± 14.7mmhg versus mujeres 115.9 ± 15.1 mmhg; $P < 0.1$) y presión arterial diastólica (hombres 78.4 ± 10.6 mmhg versus mujeres 73.6±

11.1 mmhg; p <0.01). A pesar de las diferencias en la presión arterial periférica, no hubo diferencias en la presión arterial central (hombres 124,4 ± 16.3 mmhg versus mujeres 123,4 ±17.5mmhg, p < 0.05). El índice de aumentación fue mayor en mujeres (hombres 70.8 ± 14 versus mujeres 85.5± 13; p< 0.01).

En este estudio las mujeres mostraron mayor diferencia entre la presión arterial central versus la presión arterial periférica que los hombres (mujeres 7.4 ± 5.2, versus hombres 1.0 ± 6.9; p < 0.01) Figura 4. Esto muestra que el género es un factor determinante en las diferencias entre la presión arterial central y la presión arterial periférica, por lo tanto, parece que la medición de la presión arterial periférica en las mujeres subestima a la presión arterial central comparada con los hombres.

Mientras las mujeres en este estudio tenían una presión arterial sistólica periférica de (115.9 ± 15.1) que podría categorizarse como ideal, su presión arterial sistólica central estaba en un rango de (123± 16.6) que podría categorizarse en un rango de prehipertensión. Esto contrasta con los hombres que tenían valores casi idénticos de presión arterial central y periférica. Estos hallazgos muestran un escenario en donde la presión arterial periférica subestima a la presión arterial central y es un potente predictor de daño de órgano diana en mujeres, pero no en hombres.

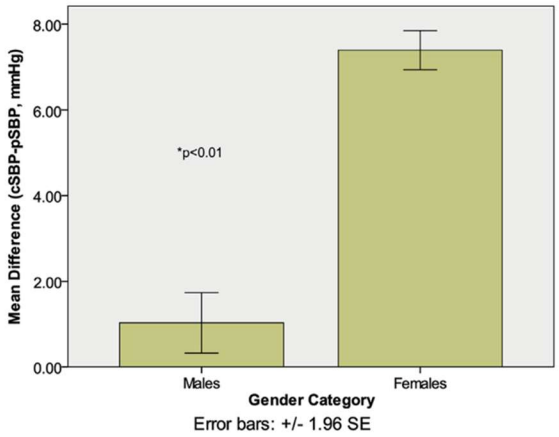


Figura 4.

Diferencia entre la presión arterial sistólica periférica y la presión arterial sistólica central por género.

Los hallazgos de un índice de aumentación mayor en mujeres, podría explicar las diferencias entre la presión arterial central y periférica, lo que podría explicar porque las mujeres tienen más hipertrofia ventricular izquierda relacionada con la edad y peor pronostico después del infarto del miocardio en comparación con los hombres.

El índice de aumentación es una medida de las ondas reflejas y es considerado un determinante de la rigidez arterial.[38] Típicamente la presión arterial central es afectada por una onda de pulso hacia adelante que se genera con la contracción ventricular y una onda refleja generada en puntos de ramificación arterial. En arterias normales la onda refleja llega centralmente durante la diástole y por lo tanto no aumenta significativamente la presión arterial

central sistólica. Sin embargo, cuando las arterias están rígidas, la onda refleja llega más temprano aumentando la onda delantera y aumentando la presión arterial sistólica.[39]

En esta conducta un incremento de el índice de aumentación debido a incremento en la rigidez vascular, puede ser un factor en el aumento de la presión arterial sistólica central. Un índice de aumentación elevado ha mostrado predecir eventos cardiovasculares adversos y está asociado a el daño de órgano diana hipertensivo.[40]

Una correlación directa entre el índice de aumentación carotideo y disfunción diastólica ha sido observado en mujeres, pero no en hombres.[41] Las mujeres se adaptan a la sobrecarga de presión diferentemente que los hombres, con una tendencia a el remodelado de tipo concéntrico en lugar de excéntrico y una más profunda respuesta a la hipertensión y la obesidad que los hombres.[42]

ENFERMEDAD CORONARIA.

A pesar que los hombres tienen más probabilidad de presentar lesiones coronarias obstructivas, las mujeres tienden a manifestar disfunción microvascular y endotelial, mayor grosor de paredes arteriales con enfermedad coronaria no obstructiva y espasmo vascular.[43]

Un creciente número de estudios han demostrado que la disfunción microvascular juega un rol importante en varias enfermedades cardiovasculares. En particular, la evidencia reciente

sugiere que la disfunción coronaria microvascular es el principal contribuyente de la isquemia miocárdica en pacientes con angina crónica estable. En efecto la enfermedad ateroesclerótica no obstructiva es observada en hasta 50% de los pacientes con angina y resultados de pruebas de estrés positivas sometidos a angiografía coronaria.[44] Así la prevalencia de angina microvascular es más alta que la pensada anteriormente y esta asociada con peores resultados clínicos que aquellos observados en sujetos asintomáticos con similar carga de factores de riesgo.[45]

El diagnóstico de angina microvascular se basa en los siguientes criterios: (1) síntomas de isquemia miocárdica, (2) ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva epicárdica, (3) evidencia de isquemia en pruebas de estrés no invasiva (4), evidencia de función microvascular coronaria deteriorada. La relevancia clínica de la angina microvascular ha sido históricamente pasada por alto, la herramientas diagnósticas requeridas para la evaluación de la microcirculación coronaria son utilizadas con poca frecuencia.

Un mito paralelo puede ser propuesto para la ICFEp, que en efecto es observada en aproximadamente 50% de los pacientes presentando síntomas típicos de IC y caracterizada por ausencia de reducción de la FEVI. Así como con la angina microvascular, los pacientes con ICFEp tienen peores resultados clínicos que los sujetos con similar carga de factores de riesgo. Tanto en la ICFEp como en la angina microvascular, hasta ahora no hay intervenciones terapéuticas con resultados óptimos de mejoría clínica. Un rol compartido de ambas

condiciones es la alta prevalencia de mujeres postmenopáusicas. Esto es ampliamente sostenido para ser relacionado con las hormonas sexuales como son los estrógenos, a pesar de que los efectos moleculares de los estrógenos en las células endoteliales, células musculares lisas y miocitos están incompletamente entendidos.

En base a las consideraciones anteriores, surge la pregunta de si estos mitos paralelos de angina microvascular y la ICFEp representan dos presentaciones clínicas extremas de una enfermedad continua.

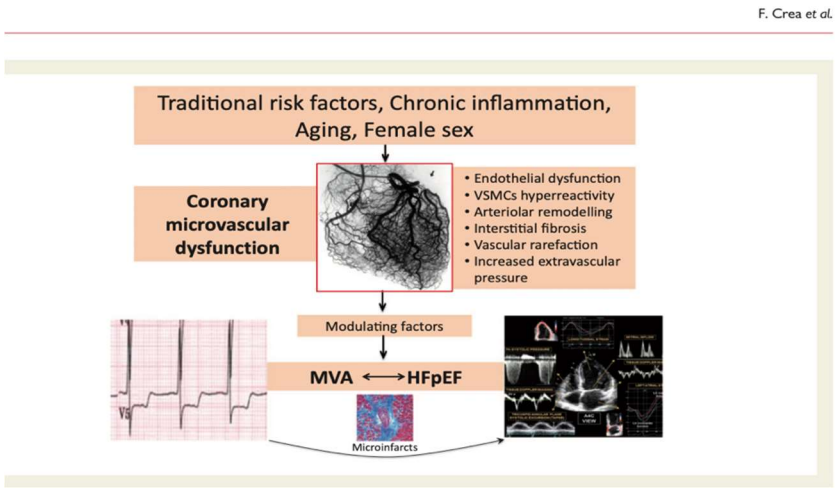


Figura 5.

La figura anterior resume la hipótesis común de la relación entre la angina microvascular y la ICFEp, representada por la disfunción coronaria microvascular que puede

ser causada por factores de riesgo tradicionales, inflamación crónica y envejecimiento, mientras el género femenino es un factor predisponente. La disfunción coronaria microvascular esta determinada por una variable combinación de disfunción endotelial, hiperreactividad de las células vasculares musculares lisas, el remodelado vascular, fibrosis vascular y el incremento de la presión extravascular.

La hipótesis de una relación para estas dos condiciones parece ser respaldado por la observación clínica de que la disnea esta presente en una gran proporción de pacientes con angina microvascular y viceversa, síntomas de angina están reportados en aproximadamente el 50% de aquellos con ICFEp. [46]

Varios factores han sido reportados para predisponer a la enfermedad coronaria microvascular, incluyendo factores de riesgo tradicional como el tabaquismo, la hipertensión la diabetes, así como la inflamación crónica.

Estudios recientes sugieren que la enfermedad coronaria microvascular juega un rol en la ICFEp. En efecto la disfunción endotelial, reduce la disponibilidad de oxido nítrico, el guanosin monofosfato cíclico contenido y la proteinkinasa G en los cardiomiocitos.[47] Estos cambios son conocidos para favorecer la hipertrofia y la fibrosis, contribuyendo a la disfunción diastólica sobre todo en mujeres. En un reciente estudio llamado ARIC (Atheroesclerosis Risk in Comunities), se mostró que la caracterización de la microvasculatura retiniana mediante fotografía retiniana proporciono un valor incremental a las guias de practica clínica en la predicción de eventos de enfermedad coronaria en mujeres, pero no en hombres.[48] Las tasas de

todos los resultados fueron mayores en aquellos con vénulas retinianas más anchas y arteriolas retinianas más angostas, los cuales tuvieron un mayor riesgo de muerte y stroke en ambos géneros y una incidencia de enfermedad coronaria en mujeres, pero no en hombres después del ajuste por el Pooled Cohort Equation risk score (Figura 6).

Combined cohort (N=10,470)						
Event	**Adjustment**	**No. Events**	**HR (95% CI) per SD Decrease in CRAE**	**P-value**	**HR (95% CI) per SD Increase in CRVE**	**P-value**
Ischemic Stroke	Unadjusted	548	1.36 (1.23-1.50)	P<0.001	1.34 (1.21-1.47)	P<0.001
	Multivariate		1.14 (1.03-1.26)	P=0.013	1.18 (1.07-1.31)	P=0.001
Death	Unadjusted	2793	1.19 (1.14-1.25)	P<0.001	1.24 (1.18-1.29)	P<0.001
	Multivariate		1.06 (1.01-1.11)	P=0.020	1.13 (1.08-1.18)	P<0.001
HF	Unadjusted	1395	1.17 (1.10-1.24)	P<0.001	1.19 (1.11-1.26)	P<0.001
	Multivariate		1.00 (0.94-1.07)	P=0.908	1.05 (0.99-1.12)	P=0.10
Women (N=5,952)						
CHD	Unadjusted	655	1.23 (1.13-1.35)	P<0.001	1.26 (1.15-1.38)	P<0.001
	Multivariate		1.13 (1.03-1.24)	P=0.012	1.10 (1.00-1.20)	P=0.04
ASCVE	Unadjusted	862	1.26 (1.17-1.37)	P<0.001	1.27 (1.17-1.38)	P<0.001
	Multivariate		1.14 (1.05-1.24)	P=0.002	1.12 (1.03-1.21)	P=0.005
Men (N=4,518)						
CHD	Unadjusted	1,124	1.07 (1.00-1.15)	P=0.058	1.09 (1.02-1.17)	P=0.014
	Multivariate		0.98 (0.91-1.06)	P=0.63	1.02 (0.95-1.10)	P=0.60
ASCVE	Unadjusted	1294	1.11 (1.04-1.18)	P=0.002	1.12 (1.05-1.20)	P=0.001
	Multivariate		1.00 (0.93-1.07)	P=0.93	1.04 (0.97-1.11)	P=0.27

* Multivariate model including age, race, SBP, cigarette use, TChol, HDL, DM, and HTN meds.

Figura 6.

Este estudio mostró que las arteriolas retinianas angostas y vénulas retinianas ensanchadas confieren a largo plazo mayor riesgo de mortalidad y stroke en ambos géneros y enfermedad coronaria en la mujer, siendo estas medidas un biomarcador económico y reproducible que agrega un valor incremental a las guias de practica actuales en la predicción de riesgo de eventos de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica en mujeres de bajo riesgo.

FIBRILACIÓN AURICULAR.

Las mujeres tienen un mayor índice de volumen de aurícula izquierda y menor fracción de eyección de aurícula izquierda que los hombres en el contexto de fibrilación auricular (FA).[49] La FA parece incrementar el riesgo de Insuficiencia Cardiaca en mujeres, pero posiblemente no en hombres.[50]

En un estudio de la incidencia específica del género y el riesgo de Insuficiencia Cardiaca de nueva aparición en 8592 sujetos, se observó que la FA tenia una asociación diferente con la incidencia de ICFEp en ambos géneros, prediciendo una ICFEp de nuevo inicio en mujeres, pero no en hombres.

Una posible explicación para esta diferencia podría ser que los sujetos con FA pueden tener una carga subyacente más alta de disfunción diastólica y remodelación adversa de la aurícula y ventrículo izquierdo. Las mujeres generalmente muestran un patrón típico de remodelación concéntrica en comparación con la remodelación excéntrica de los hombres. En la FA las mujeres presentan frecuencias cardiacas más altas que los hombres lo que limita aun más el tiempo de llenado diastólico y puede empeorar los síntomas en las mujeres.

En un análisis del ensayo TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function HF with an Aldosterone Antagonist Trial), la fibrilación auricular estuvo asociada con un mayor riesgo

de hospitalizaciones en mujeres comparada con hombres con ICFEp, sugiriendo un rol prominente de fibrilación auricular en mujeres con ICFEp.[51]

DIABETES MELLITUS.

La importancia de la Diabetes Mellitus (DM) en el contexto de la Insuficiencia Cardiaca se ha reconocido desde hace tiempo en las mujeres.[52] En el Framingham Heart Study, la diabetes fue un factor de riesgo potente para el desarrollo de IC en mujeres más que en los hombres, las mujeres diabéticas tienen 5 veces más el riesgo de desarrollar Insuficiencia cardiaca con respecto a las mujeres no diabéticas, mientras en los hombres diabéticos el riesgo de desarrollar Insuficiencia Cardiaca es 2 veces mayor que en los no diabéticos. La resistencia a la insulina conduce a disfunción diastólica, contribuyendo a inflamación sistémica, así como a mayor evidencia de remodelado del ventrículo izquierdo con incremento del grosor de la pared. [53]

OBESIDAD.

La obesidad es un fuerte factor de riesgo para el desarrollo de ICFEp más que para ICFEr, y es más pronunciada en mujeres que en hombres. La prevalencia de obesidad alrededor

del mundo es mayor entre mujeres, con el riesgo de ICFEp ascendiendo en 34% por cada incremento en la desviación estándar en el índice de masa corporal. [54]

Esta relación es modificada por el género donde las mujeres tienen más probabilidades de desarrollar ICFEp en lugar de ICFEr si son obesas, en comparación con los hombres. Del mismo modo la relación entre la resistencia a la insulina y la ICFEp incidente parece más fuerte en mujeres que en hombres.

La obesidad central es más prevalente entre mujeres después de la menopausia,[55] esta forma de obesidad esta asociada con el deterioro de la función cardiaca incluso entre personas con IMC normal.[56] Estas asociaciones epidemiológicas de diabetes y obesidad con ICFEp especialmente en mujeres, corrobora el paradigma inflamatorio de la ICFEp en contraste con la ICFEr.

La inflamación sistémica microvascular es un concepto central relevante para el desarrollo de la ICFEp.[57] La respuesta inflamatoria sistémica es conducida por comorbilidades como la obesidad y la diabetes. Más allá de la inflamación sistémica, el exceso de tejido adiposo puede contribuir a la fisiopatología de la ICFEp a través de la restricción pericárdica, la ateroesclerosis coronaria acelerada inducida por grasa epicárdica, la disfunción renal acelerada asociada a fatiga y vasoconstrictores derivados de tejido adiposo que causan alteración de la perfusión tisular tanto en el miocardio como en los músculos esqueléticos.[58]

EL SISTEMA INMUNE Y LA INFLAMACIÓN.

La inflamación se piensa que es particularmente central en el desarrollo de la ICFEp. Un ejemplo de la interacción entre respuesta autoinmune aumentada y una predisposición a la ICFEp es observada en enfermedades autoinmunes, que son de lejos más prevalentes en mujeres y están asociadas a disfunción diastólica, como la demostrada en la artritis reumatoide.[59]

Además, existen diferencias de género en la biología del sistema inmune. Las mujeres presentan respuestas inmunes más fuertes que los hombres, lo que se traduce en una recuperación más rápida de enfermedades infecciosas, una mayor eficacia a las vacunas y una mejor supervivencia al cáncer. Las desventajas del sistema inmune más fuerte es que las mujeres tienen mayor expresión de genes proinflamatorios, mayores niveles de citoquinas inflamatorias, mayor activación de células T CD4 y CD8, y sobre todo una inflamación sistémica aumentada.[60]

En consecuencia, las mujeres tienen mayores niveles de proteína C reactiva que los hombres.[61] La inflamación es también conducida por comorbilidades prevalentes en mujeres que incluyen la hipertensión, diabetes obesidad, enfermedad renal crónica.[62]

ANEMIA.

La anemia es otra comorbilidad común en ICFEp, la anemia fue un hallazgo común entre pacientes con FEVI < 35% y aquellos con FEVI >35% (19.0 vs 18.7%, p=0.89) en el estudio SENIORS.[63]Los pacientes eran ancianos, tenían baja presión arterial diastólica y peor función renal. Después del ajuste multivariable, la hemoglobina se mantuvo como un predictor independiente de todas las causas de mortalidad y admisiones hospitalarias en este cohorte de pacientes.

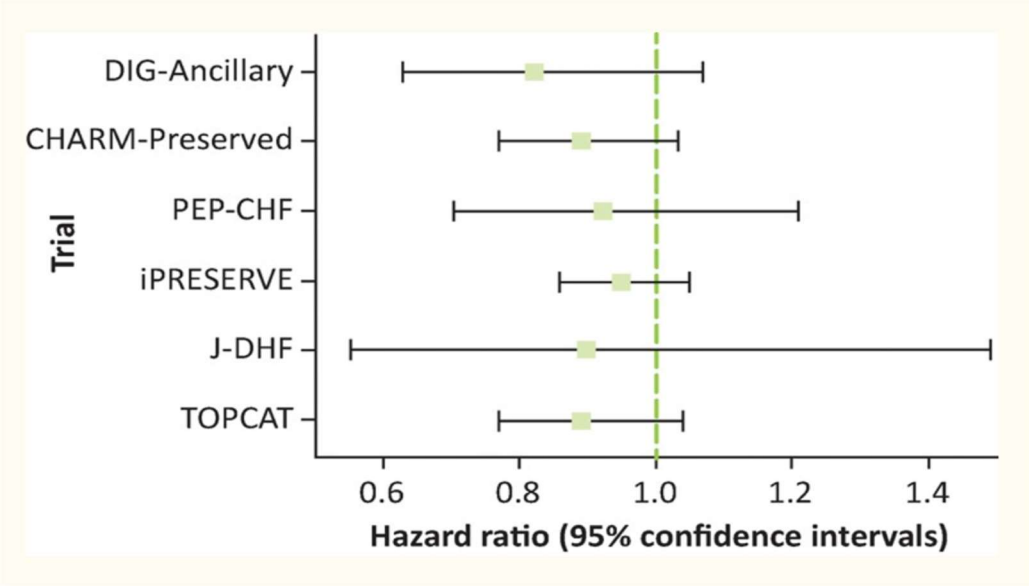
Los factores de riesgo como el género femenino, la edad avanzada, la enfermedad renal crónica y el pobre estado nutricional, que previamente se reportaron en la ICFEr para el desarrollo de anemia en el curso de la enfermedad, son también mecanismos de anemia en pacientes con ICFEp.

OPCIONES DE TRATAMIENTO ACTUALES PARA LA ICFEp.

A diferencia de la ICFEr, en la actualidad no existen terapias farmacológicas disponibles para la ICFEp. Varios ensayos controlados randomizados que evaluaron la eficacia de terapias rutinariamente utilizadas en pacientes con ICFEr, han fallado en demostrar beneficios en pacientes con ICFEp.

Las guias de la Sociedad Europea de Cardiología aconsejan el tratamiento de cualquier comorbilidad subyacente y la resolución de la congestión con diuréticos cuando la misma esta presente.[64]

Ensayos previos en ICFEp.



En el gráfico de Forrest Plot se encuentra un resumen de riesgos relativos con Intervalo de confianza 95%, de los resultados del punto final primario de ensayos en Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

En el estudio TOPCAT(Treatment of preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial), se randomizaron 3445 participantes a recibir ya sea una dosis baja de espironolactona (30mg una vez al día) versus placebo, los resultados del punto final primario de un compuesto de mortalidad cardiovascular, paro cardiaco, y hospitalizaciones por IC fue neutral, aunque hubo evidencia que sugirió que bajas dosis de espironolactona fueron capaces de reducir las hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca (espironolactona 12% versus placebo 14%: hazard ratio = 0.83(IC95%) 0.69 – 0.99; P= 0.04).[65]

Sin embargo, los pacientes incluidos en el TOPCAT fueron altamente heterogéneos con un tercio de ellos en los cuales hubo falla para demostrar disfunción diastólica en el ecocardiograma.

Otro ensayo realizado para evaluar el rol de agentes terapéuticos que habían demostrado previamente beneficios en pacientes con ICFEr en pacientes con ICFEp fue el PEP-CHF (The perindropil in elderly people with cronic heart failure), que ha pesar de mostrar un resultado primario neutral, pudo demostrar resultados secundarios de beneficio con respecto a hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca (HR 0.62 , IC 95% 0.408- 0.966; p 0.033), mejoría en la clase funcional de la NYHA ($p < 0.030$) y en la distancia recorrida en el test de marcha a los 6 minutos.[66]

El ensayo DIG, el cual evaluó la utilidad de la digoxina en la ICFEr, en el que no se logró demostrar reducir la mortalidad, pero disminuyó las hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca, en el ensayo auxiliar que se realizó paralelo a este, pero con pacientes con IC con

FEY > 45%, tampoco demostró reducir mortalidad y hubo una tendencia a la disminución de hospitalizaciones, pero no fue estadísticamente significativo (RR 0.82 IC95% 0,63 – 1.07) como lo fue en el ensayo principal.

El ensayo CHARM preserved, se diseñó para evaluar si el Candesartan se asociaba a reducción en el punto final primario de muerte cardiovascular o hospitalizaciones por IC en pacientes con IC sintomática y FEY> 45%. Se enrolaron 3025 pacientes con un seguimiento de 37 meses. El resultado del punto final primario en ambos grupos no mostro diferencias (candesartan 22%, placebo 24%, RR 0.89 IC 95%, 0.77- 1.03, P 0,018). No hubo diferencia de muerte cardiovascular en ambos grupos, pero en el grupo candesartan hubo menor hospitalización por IC comparado con el grupo placebo (p 0.017). En este ensayo el candesartan tuvo un moderado impacto en prevenir hospitalizaciones por IC entre los pacientes con FEVI> 40%.

En el PARAGON- HF, un ensayo randomizado controlado doble ciego, que se diseñó para evaluar en pacientes con ICFEp los efectos de la inhibición del receptor de neprilisina y angiotensina sacubitril valsartán, que en pacientes con ICFEr lograron reducir el riesgo de muerte y hospitalización. Para esto se randomizaron 4822 pacientes con IC en CF II a IV con FEY de 45% o mayor, con elevación de péptidos natriuréticos, a recibir en un grupo sacubitril valsartán 97/103 mg dos veces al día versus valsartán 160 mg dos veces al día.

El resultado final primario resulto uno compuesto de hospitalización por Insuficiencia Cardiaca y muerte cardiovascular y los resultados secundarios incluyeron cambios en la clase funcional de la NYHA, empeoramiento de la función renal, y cambios en el cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City. El seguimiento fue por 4 años, los resultados del punto primario compuesto no presentaron diferencia estadísticamente significativa, (609 hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca y 204 muertes por causa cardiovascular en 526 pacientes en el grupo sacubitril – valsartán y 790 hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca y 212 muertes de causa cardiovascular en el grupo valsartán), RR 0.87; IC 95%, 0.75 a 1.01; p=0.06.

En los resultados secundarios hubo mejoría en la clase funcional en el grupo sacubitril valsartán comparado con el valsartán (odds ratio para mejoría 1.45; 95% IC 1.13 a 1.86), menor empeoramiento de función renal en grupo sacubitril valsartán (RR 0.50; 95%IC, 0.33 a 0.77), no hubo diferencias en muerte por cualquier causa en ambos grupos (RR 0.97; 95% IC, 0.84 a 1.13).

En el estudio PARAGON HF, se realizaron 12 análisis de subgrupos específicos, de estos en uno se examino los resultados primarios de acuerdo con el género, tomando en cuenta que el fenotipo de la ICFEp es mayor en mujeres que en hombres. En general se randomizaron 2479 mujeres (51.7) y 2317 hombres (48.3%), las mujeres fueron de mayor edad, más obesas, mantenían menos enfermedad coronaria, menor tasa de filtración glomerular y niveles de NT-

proBNP que los hombres. El resultado del punto final primario para sacubitril valsartán versus valsartán fue 0.73 (IC 95%, 0.59- 0.90) en mujeres y de 1.03 (IC 95%, 0.84 – 1.25) en hombres con una p = 0.017. El beneficio del sacubitril valsartán fue atribuido a la disminución de hospitalizaciones por Insuficiencia Cardiaca. La mejoría en la función renal y la clase funcional fue similar en hombres y mujeres.

RESULTADOS.

En el periodo de estudio fueron ingresados 137 pacientes con IC, de los cuales 63 (46%) presentaban una Fey preservada, 41 pacientes eran de género femenino y 22 pacientes de género masculino.

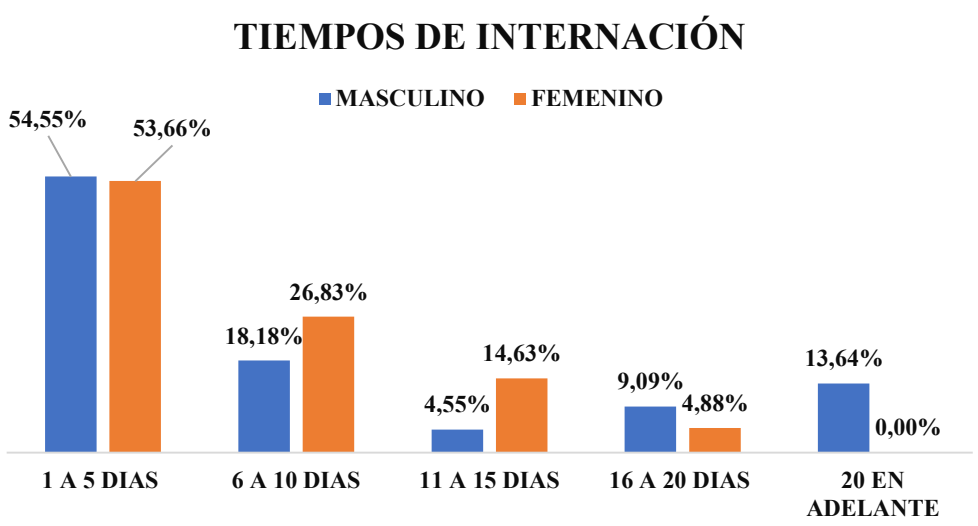
Tabla 1.- Caracteristicas de la población

	Hombres	**Mujeres**	**Total**
Internaciones por Insuficiencia Cardiaca			137
Pacientes con FEY preservada	22 (35%)	41 (65%)	63 (46%)
Promedio de edad	76	82	
Tiempos de internación.			
1 - 5 días	12 (54,55%)	22 (53,66%)	
6 - 10 días	4 (18,18%)	11 (26,83%)	
11 - 15 días	1 (4,55%)	6 (14,63%)	
16 - 20 días	2 (9,09%)	2 (4,88%)	
20 en adelante	3 (13,64%)	0 (0,00%)	
Mortalidad Intrahospitalaria.	3(13,6%)	6 (14,63%)	
VARIABLES			
HTA	17 (77%)	32 (78%)	
Enfermedad Coronaria.	3 (13,64%)	9 (21,95%)	
DM	5 (22,73%)	5 (17,20 %)	
FA	11 (50%)	20 (48,78%)	
Anemia	50%	51%	
11 - 11.9	1 (4,55%)	7 (17,07%)	
8 - 10.9	7 (31,82%)	11 (26,83%)	
< 8g	3 (13,64%)	3 (7,32%)	
Hiponatremia	10 (45,45%)	4 (9,76%)	
130 – 134	6	3	

129 – 124	4	0
< 125	0	1

El promedio de edad de pacientes de género femenino fue 82 años y de 76 años en los pacientes de género masculino, la mayoría fueron pacientes de edad avanzada, que se encontraron en el rango de más de 80 años. En este rango de edad tuvimos 22 pacientes de género femenino que representaron el 73% de las mujeres con ICFEp, mientras en los pacientes de género masculino tuvimos 8 pacientes que representaban el 44% de todos los hombres con ICFEp.

La mayoría de los pacientes internados con ICFEp tuvieron un tiempo de internación comprendido entre 1 a 5 días, los resultados son similares en ambos géneros. En los rangos de internación de 6 a 10 días y de 11 a 15 días se observó una tendencia a favor del género femenino.



Durante el periodo de investigación hubo 3(13,6%) fallecidos entre los pacientes de género masculino, mientras que entre las mujeres hubo 6 (14,63%) óbitos.

La HTA, fue una comorbilidad cardiovascular que se observó en la mayoría de los pacientes manteniendo igual tendencia en ambos géneros, se encontró en 32 de género femenino y en 17 pacientes de género masculino.

La Enfermedad coronaria (APP de IAM, ATC, CRM), se encontró en 3 pacientes de género masculino y 9 pacientes de género femenino.

La mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de DM, se encontró solo en 5 pacientes de género femenino y 5 pacientes de género masculino.

La FA se observó en aproximadamente la mitad de todos los pacientes internados con ICFEp, manteniendo esta tendencia en ambos géneros. Se observó en 11 hombres y el 20 mujeres.

La presencia de anemia fue similar en ambos géneros, se encontró en el 50% de los hombre y 51 % de las mujeres con ICFEp, la mayoría se encontraban en el rango de anemia entre 8 – 10.9gr/dl.

Se observó mayor hiponatremia en el género masculino, (45,45% versus 9,76%), comparado con el género femenino.

CONCLUSIONES.

El género femenino representó la mayoría de los pacientes internados por Insuficiencia Cardiaca con fracción de eyección preservada.

La mortalidad resulto mayor en esta población.

En ambos géneros este fenotipo se presento en personas añosas, datos que son concordantes con la bibliografía actual.

BIBLIOGRAFÍA.

[1]*Health related quality of life in patients with congestive heart failure: comparison with other chronic diseases and relation to functional variables.*
Juenger J, Schellberg D, Kraemer S, Haunstetter A, Zugck C, Herzog W, Haass M
Heart. 2002 Mar; 87(3):235-41.

[2] *Heart failure with preserved ejection fraction: the impact of stricter definitions. Patel HC, Hayward C, di Mario C, Cowie MR, Lyon AR, Rosen SD*
Eur J Heart Fail. 2014 Jul; 16(7):767-71.

[3] *Stolfo D, Uijl A, Vedin O, Stromberg A, Faxen UL, Rosano GMC, Sinagra G, Dahlstrom U, Savarese G. Sex-based differences in heart failure across the ejection fraction spectrum: phenotyping, and prognostic* and *therapeutic implications. JACC Heart Fail 2019;7:505–515.*

[4] *Weinberg EO, Thienelt CD, Katz SE, Bartunek J, Tajima M, Rohrbach S, Douglas PS and Lorell BH. Gender differences in molecular remodeling in pressure overload hypertrophy. J Am Coll Cardiol. 1999;34:264-273.*

[5] *Ho JE, Gona P, Pencina MJ, Tu JV, Austin PC, Vasan RS, Kannel WB, D'Agostino RB, Lee DS, Levy D. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. Eur Heart J. 2012;33:1734–1741. doi: 10.1093/eurheartj/ehs070*

[6] *Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail 2011;* ***13:*** *18 – 28.*

[7] *Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: A call for stan- dardized diagnostic criteria. Circulation 2000;* ***101:*** *2118 – 2121.*

[8] *Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1565 – 1574.*

[9] *Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. 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: 215 – 218.*

[10] *Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, Oliveira A. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. Eur J Heart Fail 2002;4:531 – 539.*

[11] *Roger VL, Weston SA, Redfield MM, Hellermann-Homan JP, Killian J, Yawn BP, Jacobsen SJ. Trends in heart failure incidence and survival in a community-based population. JAMA 2004;292:344–350.*

[12] *Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, Greenlund K, Daniels S, Nichol G, Tomaselli GF, Arnett DK, Fonarow GC, Ho PM, Lauer MS, Masoudi FA, Robertson RM, Roger V, Schwamm LH, Sorlie P, Yancy CW, Rosamond WD. Defining and setting national goals for car- diovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Associ- ation's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. Circu*

[13] *Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. Prog Cardiovasc Dis 2005;47:320 – 332.*

[14] *Ho JE, Gona P, Pencina MJ, Tu JV, Austin PC, Vasan RS, Kannel WB, D'Agostino RB, Lee DS, Levy D. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. Eur Heart J. 2012;33:1734–1741. doi: 10.1093/eurheartj/ehs070.*

[15] *Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. Nat Rev Cardiol 2014;11:507–15.*

[16] *Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S, Beussink-Nelson L, Ljung Faxe ́n U, Fermer ML, Broberg MA, Gan L-M, Lund LH. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. Eur Heart J 2018;39:3439–3450.*

[17] *Lund Orff IJ, Sengeløv M, Jørgensen PG, Pedersen S, Modin D, Bruun NE, Fritz- Hansen T, Jensen JS, Biering-Sørensen T. Echocardiographic predictors of mor- tality in women with heart failure with reduced ejection fraction. Circ Cardiovasc Imaging 2018;11:e008031.*

[18] Redfield MM, Jacobsen SJ, Borlaug BA, Rodeheffer RJ, Kass DA. Age-and gender-related ventricular-vascular stiffening: a community-based study. *Circulation*. 2005;112:2254–2262. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.541078.

[19] *Chung AK, Das SR, Leonard D, Peshock RM, Kazi F, Abdullah SM, Can- ham RM, Levine BD, Drazner MH. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. Circulation. 2006;113:1597–1604. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.574400.*

[20] *Föll D, Jung B, Schilli E, Staehle F, Geibel A, Hennig J, Bode C, Markl M. Magnetic resonance tissue phase mapping of myocardial motion: new insight in age and gender. Circ Cardiovasc Imaging. 2010;3:54–64. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.108.813857*

[21] *Kajstura J, Gurusamy N, Ogórek B, Goichberg P, Clavo-Rondon C, Hosoda T, D'Amario D, Bardelli S, Beltrami AP, Cesselli D, Bussani R, del Monte F, Quaini F, Rota M, Beltrami CA, Buchholz BA, Leri A, Anversa P. Myocyte turnover in the aging human heart. Circ Res. 2010;107:1374–1386. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.110.231498.*

[22] Houstis NE, Lewis GD. Causes of exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: searching for consensus. *J Card Fail*. 2014;20:762–778. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.07.010.

[23] *Nikitin NP, Witte KK, Thackray SD, Goodge LJ, Clark AL, Cleland JG. Effect of age and sex on left atrial morphology and function. Eur J Echocardiogr. 2003;4:36–4*

[24] Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306:H628–H640. doi: 10.1152/ajpheart.00859.2013.

[25] Kravstov GM, Lam KWL, Liu J, Wu S and Wong TM. Altered Ca2+ han- dling by ryanodine receptor and Na+-Ca2+ exchange in the heart from ovariectomized rats: role of protein kinase A. Am J Physiol Cell Physiol. 2007;292:C1625–C1635. doi: 10.1152/ajpcell.00368.2006.

[26] Chung E, Yeung F, Leinwand LA. Akt and MAPK signaling mediate preg- nancy-induced cardiac adaptation. J Appl Physiol (1985). 2012;112:1564– 1575. doi: 10.1152/japplphysiol.00027.2012.

[27] Parks RJ, Ray G, Bienvenu LA, Rose RA, Howlett SE. Sex differences in SR Ca(2+) release in murine ventricular myocytes are regulated by the cAMP/PKA pathway. J Mol Cell Cardiol. 2014;75:162–173. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.07.006

[29] Peterson LR, Soto PF, Herrero P, Mohammed BS, Avidan MS, Schechtman KB, Dence C, Gropler RJ. Impact of gender on the myocardial metabolic response to obesity. J Am Coll Cardiol. Cardiovasc Imaging. 2008;1:424–433. doi: 10.1016/j.jcmg.2008.05.004.

[30] Dixon DD, Trivedi A, Shah SJ. Combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction. Heart Fail Rev. 2016;21:285–297. doi: 10.1007/s10741-015-9523-6.

[31] Badesch DB, Raskob GE, Elliott CG, Krichman AM, Farber HW, Frost AE, Barst RJ, Benza RL, Liou TG, Turner M, Giles S, Feldkircher K, Mill- er DP, McGoon MD. Pulmonary arterial hypertension: baseline characteristics from the REVEAL Registry. Chest. 2010;137:376–387. doi: 10.1378/chest.09-1140.

[32] Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996;275:1557–1562.

[33] Chester R, Sander G, Fernandez C, Chen W, Berenson G, Giles T. Women have significantly greater difference between central and peripheral arte- rial pressure compared with men: the Bogalusa Heart Study. J Am Soc Hypertens. 2013;7:379–385. doi: 10.1016/j.jash.2013.05.007

[34] Schillaci G, Verdecchia P, Porcellati C, Cuccurullo O, Cosco C, Perticone F. Continuous relation between left ventricular mass and cardiovascular risk in essential hypertension. Hypertension 2000;35:580–6.

[35] Vaccarino V, Parsons L, Every N, Barron H, Krumholz H. Sex-based differences in early mortality after myocardial infarction. New Engl J Med 1999; 341:217–25.

[36] Roman MJ, Okin PM, Kizer JR, Lee ET, Howard BV, Devereux RB. Relations of central and brachial blood pressure to left ventricular hyper- trophy and geometry: the Strong Heart Study. J Hy- pertens 2010;28:384–8.

[37] *Burl VL, Whelton P, Roccela EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, et al. Prevalence of hypertension in the us adult population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. J Hypertens 1995; 25:305–13.*

[38] *Shimizu M, Kario K. Review: role of the augmentation index in hypertension. Ther Adv Cardiovasc Dis 2008; 2:25–35.*

[39] *Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker Boudier HAJ. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation 2001;104:735–40.*

[40] *Chirinos J, Zambrano J, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens H, et al. Aortic pressure augmenta- tion predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. Hypertension 2005;45:980–5.*

[41] *Higashi H, Okayama H, Saito M, Morioka H, Aono J, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Nishimura K, Inoue K, Ogimoto A, Higaki J. Relationship between augmentation index and left ventricular diastolic function in healthy women and men. Am J Hypertens. 2013;26:1280–1286. doi: 10.1093/ajh/hpt115.*

[42] *Kuch B, Muscholl M, Luchner A, Döring A, Riegger GA, Schunkert H, Hense HW. Gender specific differences in left ventricular adaptation to obesity and hypertension. J Hum Hypertens. 1998;12:685–691.*

[43] *Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. Heart. 2016;102:825–831. doi: 10.1136/heartjnl-2015-308769.*

[44] *Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan M, Redberg RF, Anderson V, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. N Engl J Med 2010;362:886–895.*

[45] *Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM,25.Zineh I, Kelsey SF, Arnsdorf MF, Black HR, Pepine CJ, Merz CN. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the women's ischemia syndrome evaluation study and the St James women take heart project. Arch Intern Med 2009;169:843–850.*

[46] *Shah AM, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, O'meara E, Desai AS, Heitner JF, Li G, Fang J, Rouleau J, Zile MR, Markov V, Ryabov V, Reis G, Assmann SF, McKinlay SM, Pitt B, Pfeffer MA, Solomon SD. 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;7:104–115.*

[47] *Schulz E, Jansen T, Wenzel P, Daiber A, Mu¨Nzel T. Nitric oxide, tetrahydrobiop- terin, oxidative stress and endothelial dysfunction in hypertension. Antioxid Redox Signal 2008;10:1115–1126.*

[48] *Seidelmann SB, Claggett B, Bravo PE, Gupta A, Farhad H, Klein BE, Klein R, Di Carli M, Solomon SD. Retinal vessel calibers in predicting long-term cardiovas- cular outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2016;134:1328–1338. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023425.*

[49] *Yoshida K, Obokata M, Kurosawa K, Sorimachi H, Kurabayashi M, Negishi K. Effect of sex differences on the association between stroke risk and left atrial anatomy or mechanics in patients with atrial fibrillation. Circ Cardio- vasc Imaging. 2016;9:e004999. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.116.004999*

[50] *Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT, van der Harst P, Rienstra M, van Gelder IC, van Veldhuisen DJ, van Gilst WH, van der Meer P. Sex differences in new-onset heart failure. Clin Res Cardiol. 2015;104:342–350. doi: 10.1007/s00392-014-0788-x.*

[51] *O'Neal WT, Sandesara P, Hammadah M, Venkatesh S, Samman-Tahhan A, Kelli HM, Soliman EZ. Gender differences in the risk of adverse out- comes in patients with atrial fibrillation and heart failure with pre- served ejection fraction. Am J Cardiol. 2017;119:1785–1790. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.02.045.*

[52] *Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974;34:29–34.*

[53] *Galderisi M, Anderson KM, Wilson PW, Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol 1991;68:85–89.*

[54] *Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Nayor M, Kizer JR, Sarma A, Blaha MJ, Gansevoort RT, Gardin JM, Hillege HL, Ji F, Kop WJ, Lau ES, Lee DS, Sadreyev R, van Gilst WH, Wang TJ, Zanni MV, Vasan RS, Allen NB, Psaty BM, van der Harst P, Levy D, Larson M, Shah SJ, de Boer RA, Gottdiener JS, Ho JE. The association of obesity and cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. JACC Heart Fail 2018;6:701–709.*

[55] *Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol 2019;221:393–409.e50.*

[56] *Selvaraj S, Martinez EE, Aguilar FG, Kim KY, Peng J, Sha J, Irvin MR, Lewis CE, Hunt SC, Arnett DK, Shah SJ. Association of central adiposity with adverse car- diac mechanics: findings from the Hypertension Genetic Epidemiology Network Study. Circ Cardiovasc Imaging 2016;9. pii: e004396.*

[57] *Paulus WJ, Tscho ̈pe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejec- tion fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol 2013;62:263–271.*

[58] *Kitzman DW, Lam C. Obese heart failure with preserved ejection fraction phenotype: from Pariah to Central Player. Circulation 2017;136:20–23.*

[59] *Aslam F, Bandeali SJ, Khan NA, Alam M. Diastolic dysfunction in rheumatoid arthritis: a meta-analysis and systematic review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65:534–543. doi: 10.1002/acr.21861.*

[60] *Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol. 2016;16:626–638. doi: 10.1038/nri.2016.90.*

[61] *Khera A, McGuire DK, Murphy SA, Stanek HG, Das SR, Vongpatanasin W, Wians FH Jr, Grundy SM, de Lemos JA. Race and gender differences in C-reactive protein levels. J Am Coll Cardiol. 2005;46:464–469. doi: 10.1016/j.jacc.2005.04.051.*

[62] Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remod- eling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271. doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.092.

[63] *von Haehling S, van Veldhuisen DJ, Roughton M, Babalis D, de Boer RA, Coats AJ, et al. Anaemia among patients with heart failure and preserved or reduced ejection fraction: Results from the SENIORS*

[64] *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD 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;18:891–975.*

[65] *Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med 2014;370:1383–92.*

[66] *Cleland JGF, Tendera M, Adamus J et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. Eur Heart J 2006;27:2338–45.*