



TRABAJO DE FIN DE GRADO

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

CURSO 2023-2024

INSUFICIENCIA CARDÍACA
CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN
SUPRANORMAL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA
BIBLIOGRÁFICA

INSUFICIENCIA CARDIACA
CON FRACCIÓN DE EXECCIÓN
SUPRANORMAL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA
BIBLIOGRÁFICA.

HEART FAILURE WITH
SUPRANORMAL EJECTION
FRACTION.
SYSTEMATIC
BIBLIOGRAPHIC REVIEW.

Autor: Jacobo Caride Cid
Titor: Eduardo Barge Caballero
Departamento: Área de
Medicina

Trabajo de Fin de Grado presentado en la Facultad de Medicina y Odontología da Universidad de Santiago de Compostela para la obtención del Grado en Medicina

ÍNDICE

1. RESUMEN	9
1.1 INTRODUCCIÓN.....	9
1.2 OBJETIVOS.....	9
1.3 MATERIAL Y MÉTODOS	9
1.4 RESULTADOS	9
1.5 CONCLUSIONES.....	10
2. INTRODUCCIÓN	15
2.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	15
2.2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDIACA.....	15
2.3 DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA.....	15
2.4 CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN BASE A LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN.....	17
2.5 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN LOS FENOTIPOS DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN	18
2.6 CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL.....	19
2.6.1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal.....	19
2.6.2. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal.....	20
2.6.3. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal.....	21
2.6.4. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal.....	21
3. JUSTIFICACIÓN.....	26
4. OBJETIVOS	27
5. MATERIAL Y MÉTODOS	28
5.1 VARIABLES.....	28
5.2 MÉTODOS ESTADÍSTICOS.....	29
6. RESULTADOS	30
6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS	30
6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL	31

6.2.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y fracción de eyección supranormal.....	31
6.2.2. Pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal.....	32
6.2.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal.....	33
6.3 DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL CON RESPECTO A OTROS FENOTIPOS DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN	36
6.3.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con fracción de eyección supranormal.....	36
6.3.2. Pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal.....	36
6.3.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal.....	37
6.4 IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL.....	37
6.4.1. Pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y fracción de eyección supranormal.....	37
6.4.2. Pronóstico de los pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal.....	39
6.4.3. Pronóstico de los pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal	40
7. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES.....	42
7.1 DISCUSIÓN.....	42
7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	42
8. CONCLUSIONES	43
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	44

TABLA DE ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICION
ARA-II	Antagonistas de los Receptores de la Angiotensina II
ARM	Antagonistas de los Receptores de Mineralocorticoides
BNP	Péptido Natriurético Cerebral o Tipo B
CV	Cardiovascular
ECV	Enfermedad cardiovascular
FC	Frecuencia Cardiaca
FEVI	Fracción de Eyección del Ventriculo izquierdo
GRS	Puntuación de riesgo genético
GWAS	Genowide Association Study
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Insuficiencia Cardiaca
IC-FEr/lr/p/sn	Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección reducida/ligeramente reducida/preservada/supranormal
IECA	Inhibidores de la Encima Convertidora de la Angiotensina
INRA	Inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina
ISGLT2	Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa tipo 2
MACE	Evento adverso cardiovascular mayor
NT-proBNP	Propéptido Natriurético Cerebral N-Terminal tipo B
Q1	Cuartil 1 o Inferior
Q4	Cuartil 4 o superior
RMN	Resonancia magnética nuclear
SNPs	Polimorfismos de nucleótido único
PET-TAC	Tomografía axial computarizada por emisión de positrones

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios clínicos que definen el cuadro de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección supranormal. <i>Huang Z. et al. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):1019-1022.</i>	21
Tabla 2: Pregunta de investigación (PICO).....	28
Tabla 3: Características de los estudios de series de casos.....	30
Tabla 4: Características clínicas de los sujetos con fracción de eyección supranormal en los estudios que incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca aguda	32
Tabla 5: Fenotipo de los pacientes sanos con fracción de eyección supranormal sin enfermedad cardiovascular.....	33
Tabla 6: Fenotipo de los pacientes con fracción de eyección con enfermedad cardiovascular ni grave ni aguda.....	34
Tabla 7: Diferencias del perfil clínico en función del rango de la fracción de eyección.	36
Tabla 8: Diferencias del volumen final diastólico y sistólico según el rango de fracción de eyección	37
Tabla 9: Riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con fracción de eyección supranormal.	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca. <i>MacDonagh T et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2022; 75(6):523.</i>	16
Figura 2: Asociación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la reserva de flujo coronario en reposo. <i>Wu P et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(7):2193</i>	19
Figura 3: Asociación entre distintos rangos de fracción de eyección y reserva del flujo coronario. <i>Wu P et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(7):2195</i>	20
Figura 4: Riesgo de muerte (Hazard ratio) de los pacientes con insuficiencia cardiaca en función de su fracción de eyección ventricular izquierda. <i>Huang Z et al. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):1019-1022</i>	22
Figura 5: Asociación entre fracción de eyección ventricular izquierda y supervivencia; hazard ratio ajustados. <i>Wehner GJ et al. Eur Heart J 2020; 41:1252-1254</i>	23
Figura 6: Análisis con interacciones entre fracción de eyección ventricular izquierda y mortalidad en pacientes hospitalizados y ambulatorios. <i>Wehner GJ et al. Eur Heart J 2020; 41: 1254</i>	24
Figura 7: Proporción de pacientes con fracción de eyección supranormal en cada uno de los estudios de la revisión sistemática.....	35
Figura 8: Prevalencias (%) de género femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica en los pacientes con fracción de eyección supranormal	35
Figura 9: Proporción de muerte cardiovascular y no-cardiovascular según el rango de fracción de eyección. <i>Van Essen BJ et al. Eur Heart J 2023; 25:41</i>	38
Figura 10: Incidencia de muerte cardiovascular/rehospitalización por insuficiencia cardiaca en los distintos grupos de fracción de eyección. <i>Horiuchi Y et al. Eur Heart J 2023; 25:994</i>	38
Figura 11: Incidencia de muerte no-cardiovascular en los distintos grupos de fracción de eyección. <i>Horiuchi Y et al. Eur Heart J 2023; 25:994</i>	39
Figura 12: Incidencia de evento cardiovascular adverso mayor en cada uno de los cuartiles de la fracción de eyección por encima del rango normal. <i>Shah S et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022; 10(8):583-594.</i>	39

Figura 13: Fracción de eyección supranormal, índice de volumen sistólico y evento cardiovascular adverso mayor entre personas que viven en la comunidad. *Shah S et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022; 10(8):583-594.* 40

Figura 14: Supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores según la fracción de eyección. *Wu P et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(7):2195* 40

AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi profundo agradecimiento a mi familia y amigos que me han apoyado desinteresadamente y, especialmente, a mi tutor Eduardo, por su orientación y apoyo a lo largo de todo el proceso ya que sin su ayuda y dedicación no habría sido posible la elaboración de este trabajo de fin de grado. Muchas gracias a todos.

Aprovecho esta oportunidad para mencionar a mi abuelo, que pese a la insuficiencia cardiaca que padecía, siempre tenía buenas palabras de ánimo y nunca olvidaré una frase que me decía: “Jacobó, non morrerei ata que remates a carreira”. Por desgracia, no vivió para verlo.

1. RESUMEN

1.1 INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección (FEVI) supranormal $\geq 65\%$ es una entidad descrita recientemente cuyas características clínicas y pronóstico parecen diferir de otros fenotipos de pacientes con IC con FEVI preservada (IC-FEp) o reducida (IC-FEr).

1.2 OBJETIVOS

Se plantea la realización de una revisión bibliográfica sistemática sobre el tema con el objetivo de caracterizar el perfil clínico y describir la etiología patológica y el pronóstico de los pacientes con IC y FEVI supranormal (IC-FEsn). Por último, nos planteamos comparar los aspectos anteriores con los pacientes con IC-FEp que muestran una FEVI entre el 50 y el 64%.

1.3 MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron los artículos indexados en Pubmed que describen series de casos incluyendo pacientes adultos con FEVI_{sn} ya sea en IC aguda, sanos o con ECV no grave desde 2020 hasta agosto de 2023. Excluimos de la revisión las series de casos publicadas antes de 2020 o que no incluyan una caracterización específica de la FEVI_{sn}.

Las variables clínicas más relevantes del presente estudio se analizaron mediante una agregación simple de los datos de los trabajos analizados. Los resultados se presentan en forma de Tablas y Figuras.

1.4 RESULTADOS

La búsqueda bibliográfica comprendió 4 artículos que incluyeron pacientes con FEVI_{sn}. Dos de ellos incluyeron pacientes con IC aguda y FEVI_{sn}, otro estudio incluyó pacientes con enfermedad cardiovascular (ECV) no grave y el último de ellos, adultos sanos de la población general.

Las dos series de casos de IC aguda incluyeron 17.701 pacientes, de los cuales 2.098 (11,9%) presentaban una FEVI_{sn}. En este grupo, el 65% eran mujeres y la media de edad media era de 83 años. El factor de riesgo cardiovascular más prevalente fue la hipertensión arterial (HTA) (76%). Hasta el 88% de los fallecimientos fueron de causa cardiovascular, siendo más frecuente en mujeres.

Una serie de casos incluyó 210 pacientes con ECV no grave, entre los cuales 38 (18,1%) presentaban FEVI_{sn}. En este trabajo, la edad media de los pacientes con FEVI_{sn} fue de 55 años, sin diferencias en cuanto a género. Nuevamente, la HTA era el factor de riesgo CV más prevalente (65%). Los pacientes con FEVI_{sn} presentaron un mayor riesgo de eventos

cardiovasculares adversos maiores (MACE) y una reserva de flujo coronario más baja en comparación con adultos con una FEVI en rangos más bajos.

El último de los estudios analizados incluyó 6990 adultos sanos con una FEVI $\geq 57\%$. En esta cohorte, la edad media fue de 55 años y el 55,5% fueron mujeres. Los individuos con una FEVI más alta presentaron una mayor probabilidad de MACE, especialmente cuando su índice sistólico del ventrículo izquierdo estaba reducido.

1.5 CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática sugiere que los pacientes con IC y FEVI $\geq 65\%$ constituyen una población específica, con un perfil clínico distinto y un peor pronóstico que los pacientes con IC y FEVI preservada (50-64%). Estos resultados apoyan la consideración de la IC con FEVIsn como una entidad clínica diferenciada.

1. RESUMO

1.1 INTRODUCCIÓN

A insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FEVI) supranormal $\geq 65\%$ é unha entidade descrita recentemente, cuxas características clínicas e pronóstico parecen diferir doutros fenotipos de pacientes con IC con FEVI preservada ou reducida.

1.2 OBXECTIVOS

Prantéxase a realización dunha revisión bibliográfica sistemática sobre o tema co obxectivo de caracterizar o perfil clínico e describir a etioloxía patolóxica e o pronóstico dos pacientes con IC e FEVI supranormal (IC-FESn). Por último, prantexámonos comparar os aspectos anteriores cos pacientes con IC-FEp que amosan unha FEVI entre o 50 e o 64%.

1.3 MATERIAL E MÉTODOS

Seleccionáronse os artigos indexados en Pubmed que describen series de casos que inclúen pacientes adultos con FEVI_{sn} xa sexa en IC aguda, sans ou con ECV non grave dende 2020 ata agosto de 2023. Excluímos da revisión as series de casos publicadas antes de 2020 ou que non inclúan unha caracterización específica da FEVI_{sn}.

As variables clínicas máis relevantes do presente estudo analizáronse mediante unha agregación simple dos datos dos traballos analizados. Os resultados preséntanse en forma de Táboas e Figuras.

1.4 RESULTADOS

A busca bibliográfica comprendeu 4 artigos que incluíron pacientes con FEVI_{sn}. Dous deles incluíron pacientes con IC aguda e FEVI_{sn}, outro estudo incluíu pacientes con enfermidade cardiovascular (ECV) non grave e o último deles, adultos sans da poboación xeral.

As dúas series de casos de IC aguda incluíron 17.701 pacientes, dos cales 2.098 (11,9%) presentaban unha FEVI_{sn}. Neste grupo, o 65% eran mulleres e a media de idade era de 83 anos. O factor de risco cardiovascular máis prevalente foi a hipertensión arterial (HTA) (76%). Ata o 88% das mortes foron de causa cardiovascular, sendo máis frecuente nas mulleres.

Unha serie de casos incluíu 210 pacientes con ECV non grave, entre os cales 38 (18,1%) presentaban FEVI_{sn}. Neste traballo, a idade media dos pacientes con FEVI_{sn} foi de 55 anos, sen diferenzas en canto a xénero. Novamente, a HTA era o factor de risco CV máis prevalente (65%). Os pacientes con FEVI_{sn} presentaron un maior risco de eventos cardiovasculares adversos maiores (MACE) e unha reserva de fluxo coronario máis baixa en comparación con adultos cunha FEVI en rangos máis baixos. O último dos estudos analizados incluíu 6.990 adultos sans cunha FEVI $\geq 57\%$. Nesta cohorte, a idade media foi de 55 anos e o 55,5% foron

mulleres. Os individuos cunha FEVI máis alta presentaron unha maior probabilidade de MACE, especialmente cando o seu índice sistólico do ventrículo esquerdo estaba reducido.

1.5 CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática suxire que os pacientes con IC e FEVI $\geq 65\%$ constitúen unha poboación específica, cun perfil clínico distinto e un peor pronóstico que os pacientes con IC e FEVI preservada (50-64%). Estes resultados apoian a consideración da IC con FEVI_{sn} como unha entidade clínica diferenciada.

1. ABSTRACT

1.1 BACKGROUND

Heart failure (HF) with supranormal ejection fraction (LVEF) $\geq 65\%$ is a recently described entity whose clinical characteristics and prognosis appear to differ from other phenotypes of patients with HF with preserved or reduced LVEF.

1.2 OBJECTIVES

A systematic literature review is proposed on the topic with the aim of characterizing the clinical profile and describing the pathological etiology and prognosis of patients with HF and supranormal LVEF (HF-snLVEF). Finally, we aim to compare the above aspects with patients with HF-pLVEF who show an LVEF between 50 and 64%.

1.3 MATERIAL AND METHODS

We selected the articles indexed in Pubmed that describe case series including adult patients with snLVEF either in acute HF, healthy, or with non-severe CVD from 2020 to August 2023. We excluded from the review the case series published before 2020 or that do not include a specific characterization of snLVEF.

The most relevant clinical variables of the present study were analyzed through simple aggregation of the data from the analyzed studies. The results are presented in the form of Tables and Figures.

1.4 RESULTS

The literature search included 4 articles that included patients with snLVEF. Two of them included patients with acute HF and snLVEF, another study included patients with non-severe cardiovascular disease (CVD), and the last one included healthy adults from the general population.

The two acute HF case series included 17,701 patients, of whom 2,098 (11.9%) had snLVEF. In this group, 65% were women and the average age was 83 years. The most prevalent cardiovascular risk factor was hypertension (HTN) (76%). Up to 88% of the deaths were of cardiovascular cause, being more frequent in women.

One case series included 210 patients with non-severe CVD, among whom 38 (18.1%) had snLVEF. In this study, the average age of patients with snLVEF was 55 years, with no gender differences. Again, HTN was the most prevalent CV risk factor (65%). Patients with snLVEF had a higher risk of major adverse cardiovascular events (MACE) and a lower coronary flow reserve compared to adults with LVEF in lower ranges. The last of the analyzed

studies included 6,990 healthy adults with an LVEF $\geq 57\%$. In this cohort, the average age was 55 years and 55.5% were women. Individuals with a higher LVEF had a greater likelihood of MACE, especially when their left ventricular systolic index was reduced.

1.5 CONCLUSIONS

This systematic review suggests that patients with HF and LVEF $\geq 65\%$ constitute a specific population with a distinct clinical profile and a worse prognosis than patients with HF and preserved LVEF (50-64%). These results support considering HF with snLVEF as a distinct clinical entity.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DEFINICIÓN DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de síntomas (disnea, ortopnea, disnea paroxística nocturna, cansancio, inflamación de tobillos, sensación de plenitud...) y signos (crepitantes a la auscultación pulmonar, edemas periféricos, ingurgitación yugular...) producidos por una alteración estructural del corazón que provoca un gasto cardiaco inadecuado a las necesidades del organismo o una elevación inapropiada de las presiones de llenado, ya sea en reposo o al hacer ejercicio (1).

La IC es un síndrome que con frecuencia es causado por una alteración en la función ventricular, ya sea sistólica, diastólica o de ambos tipos. No obstante, la IC puede tener múltiples causas subyacentes (1).

2.2 CAUSAS DE INSUFICIENCIA CARDIACA

La IC no tiene una sola causa, sino múltiples. Existe un amplio abanico de posibilidades etiológicas, incluyendo cardiopatía isquémica, miocardiopatías, valvulopatías, arritmias, etc.

La identificación de la causa subyacente de IC tiene importancia en la práctica clínica, porque su tratamiento puede ayudar a mejorar la evolución clínica y el pronóstico vital del paciente (1).

2.3 DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología plantean un algoritmo diagnóstico que, partiendo de una sospecha clínica basada en síntomas, signos y alteraciones electrocardiográficas, permite descartar o confirmar el diagnóstico de IC por diferentes rutas, que incluyen la determinación de péptidos natriuréticos (BNP o NTproBNP) y la realización de un ecocardiograma (Figura 1).

El síntoma guía más frecuente en el paciente con IC es la disnea. En el primer paso del algoritmo diagnóstico (Figura 1), debe establecerse la sospecha clínica de IC mediante la información obtenida en una historia clínica detallada (incluyendo síntomas, factores de riesgo cardiovascular y antecedentes personales como la historia previa de infarto o la exposición a cardiotóxicos) una exploración física minuciosa para detectar posibles signos físicos de congestión y un electrocardiograma de 12 derivaciones.

Si en base a estos datos existe una sospecha razonable de IC, se recomienda determinar en primer lugar los péptidos natriuréticos. Si los niveles de BNP o NTproBNP son, respectivamente, <35 pg/ml o >125 pg/ml, esta determinación descarta con alta probabilidad el diagnóstico de IC. Si los niveles son superiores a estos puntos de corte, se recomienda la realización de un ecocardiograma para evaluar la estructura y función cardiaca y confirmar el

diagnóstico de IC. También se indicaría la realización de esta prueba diagnóstica en caso de no estar disponibles los péptidos natriuréticos o en casos en los que, aun siendo la determinación de péptidos inferior al nivel de corte para descartar IC, si existe una alta sospecha de este síndrome en base a los datos clínicos (1).

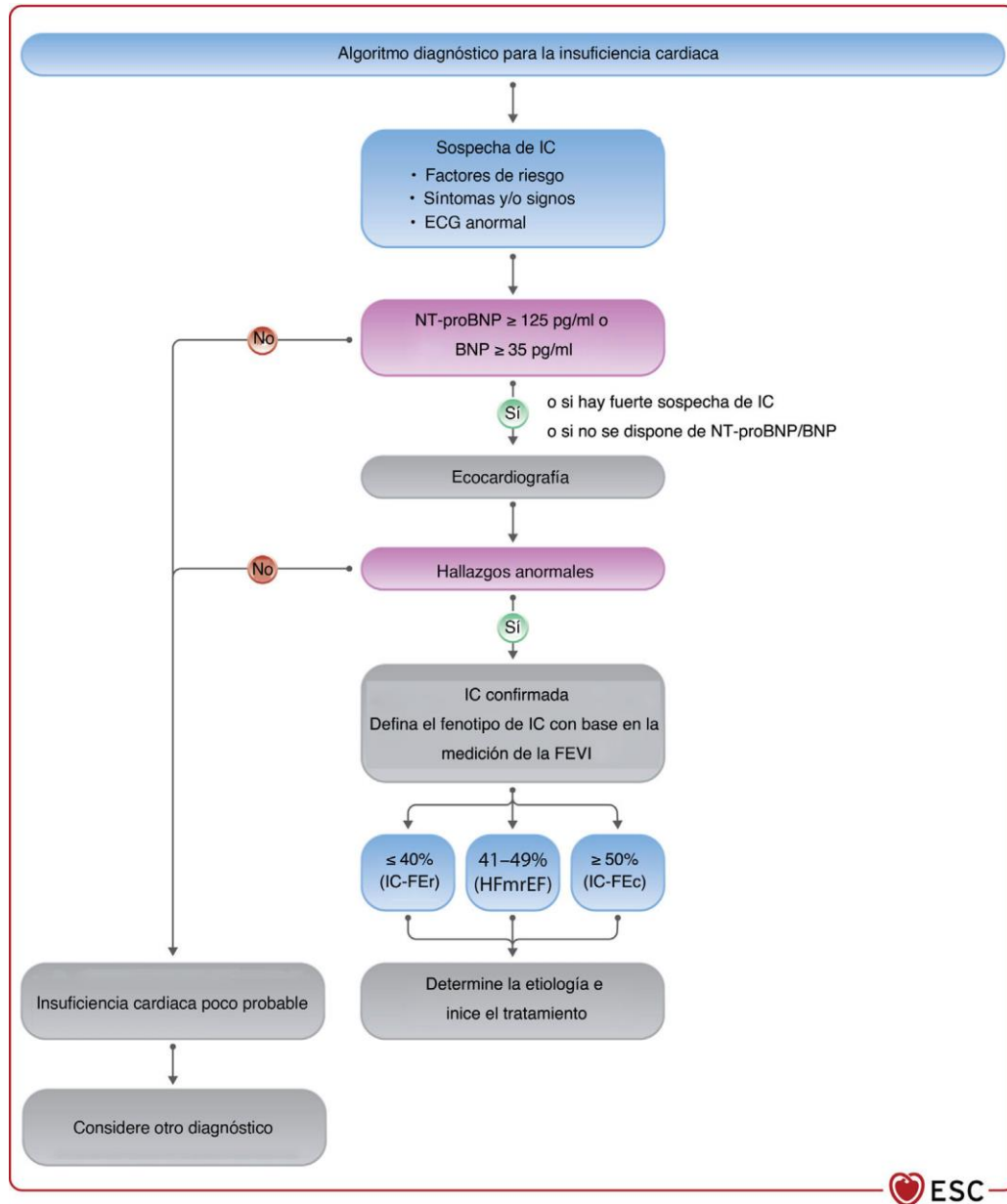


Figura 1: Algoritmo diagnóstico para la insuficiencia cardiaca. MacDonagh T et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2022;75(6):523.e1-523.e114. IC, insuficiencia cardiaca. IC-FEr, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. HFmrEF, heart failure with mid-range ejection fraction. IC-FEc, insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. ECG, electrocardiograma. BNP, péptido natriurético cerebral tipo B. NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-Terminal tipo B

En los pacientes en los que sospechamos IC, se recomienda además hacer un análisis sanguíneo determinando urea, electrolitos, función tiroidea y hepática, creatinina, recuento sanguíneo completo y, una radiografía de tórax para investigar otras posibles causas de disnea o para apoyar el diagnóstico.

2.4 CARACTERIZACIÓN FENOTÍPICA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA EN BASE A LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

La ecocardiografía transtorácica es una prueba esencial en el diagnóstico de la IC, ya que permite caracterizar la cardiopatía que subyace al cuadro clínico y, por tanto, confirmar la sospecha. Además, nos permite determinar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Este parámetro se ha utilizado tradicionalmente para clasificar a los pacientes con IC en tres fenotipos, que se definen de la siguiente manera:

- IC con FEVI reducida (IC-FEr) si la FEVI es $\leq 40\%$
- IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FElr) si la FEVI es 41-49%
- IC con FEVI preservada (IC-FEp) si la FEVI es $\geq 50\%$

Esta clasificación de la IC en fenotipos en función de la FEVI ha sido bastante criticada en los últimos años por su arbitrariedad y variabilidad de aplicación, pero en la actualidad sigue resultando útil porque permite guiar en líneas generales el tratamiento de los pacientes. De hecho, la mayoría de las medidas terapéuticas que han demostrado una mejoría del pronóstico de los pacientes con IC lo han hecho casi en exclusiva en el fenotipo de IC-FEr, mientras que las evidencias existentes en los pacientes con FEVI $>40\%$ son mucho menos consistentes.

Además de las evidentes diferencias en cuanto al tratamiento, existen ciertas distinciones en las características clínicas y al pronóstico de los pacientes con IC en función de su FEVI.

En la IC-FEr, la disfunción sistólica se acompaña habitualmente de un aumento de los diámetros y volúmenes ventriculares, como mecanismo compensador para mantener el gasto cardiaco (2).

Por otro lado, la IC-FEp incluye aquellos pacientes que no presentan disfunción sistólica. Los diámetros ventriculares se muestran igualmente conservados, encontrando entre las alteraciones más características un incremento del grosor miocárdico y del volumen auricular izquierdo (3, 4). Se trata de pacientes más añosos, y con una mayor proporción de mujeres y de obesidad (5, 6). Su prevalencia parece que está aumentando en las últimas décadas (7). Las comorbilidades como anemia, hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular, también son más frecuentes en este subgrupo en comparación con los pacientes con IC-FEr (8).

2.5 TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SEGÚN LOS FENOTIPOS DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN

- IC con FEVI reducida (IC-FEr):

En la actualidad disponemos de evidencia científica sólida que demuestra que el tratamiento modulador de la respuesta neurohormonal mediante el empleo de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), un inhibidor de la neprilisina y del receptor de la angiotensina (INRA), betabloqueantes y antagonistas del receptor de mineralocorticoides (ARM) conlleva una mejora de la supervivencia y una reducción del riesgo de hospitalización por IC, así como de los síntomas, en pacientes con IC-FEr. Estos medicamentos constituyen la base de la farmacoterapia en estos individuos. Se recomienda la combinación de un IECA/INRA/ antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), un betabloqueante y un ARM como el pilar fundamental del tratamiento para pacientes con IC-FEr, siempre y cuando no existan contraindicaciones o intolerancias (1).

Actualmente se recomienda sustituir el IECA por un INRA en aquellos pacientes con IC-FEr que a pesar de recibir tratamiento con IECA, betabloqueantes y ARM continúan con síntomas. Además, se puede considerar como tratamiento inicial el INRA en vez de un IECA, aunque la evidencia científica en este sentido resulta menos concluyente. Los ARA-II continúan siendo útiles para los pacientes que no toleran IECA o INRA.

Asimismo, añadir un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2) (dapagliflozina o empagliflozina), independientemente de si son diabéticos o no, ha demostrado reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular y el empeoramiento de la IC en pacientes con IC y FEVI reducida (1).

Por último, los diuréticos del asa están recomendados para reducir los signos y síntomas de congestión de los pacientes con IC y FEVI reducida, aunque no existe una evidencia a favor de su utilidad para mejorar el pronóstico de estos individuos (1).

- IC con FE ligeramente reducida (IC-FElr):

Al igual que en otros fenotipos de IC, las Guías de Práctica Clínica recomiendan el uso de diuréticos en estos pacientes en caso de síntomas o signos de congestión (1). Tras la publicación de los resultados de los estudios DELIVER (9) y EMPEROR-Preserved (10), en los protocolos terapéuticos más actuales ya se incluye la recomendación utilizar un ISGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular en todos los pacientes con IC independientemente de la FEVI lo que incluye, también, a los pacientes con IC-FElr e IC-FEp (11).

Más allá del uso de diuréticos e ISGLT2, no tenemos evidencias sólidas para recomendar la prescripción de otros fármacos en pacientes con IC-FElr. Si bien algunos subanálisis de ensayos clínicos han mostrado ciertos beneficios con el empleo de IECA, ARA-II, INRA, ARM y betabloqueantes en este subgrupo, se necesitarían resultados más concluyentes para recomendar su uso de forma generalizada (12).

- IC con FE preservada (IC-FEp):

Al igual que en el caso anterior, en los pacientes con IC-FEp se recomienda actualmente el uso de un ISGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) para reducir el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca o muerte cardiovascular junto al tratamiento de las comorbilidades cardiovasculares y no cardiovasculares (11). En caso de signos o síntomas de congestión o retención de líquidos también está indicado el uso de diuréticos (11). No existen pruebas sólidas para recomendar el tratamiento con otros grupos farmacológicos en esta población de pacientes con IC (12).

2.6 CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL

El concepto de IC con FEVI supranormal (IC-FEsn) hace referencia a pacientes con IC en los que la FEVI es $\geq 65\%$. Esta entidad ha sido definida recientemente, a raíz de la publicación de algunos trabajos (2, 10) que sugieren que sus características clínicas y pronóstico son distintas a las de otros fenotipos de pacientes con IC y que, por tanto, avalan la pertinencia de incluir a estos individuos en una categoría específica y diferente a la IC-FEp.

2.6.1. Fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal

Recientemente, se ha postulado que la disfunción de la microcirculación coronaria podría jugar un papel importante en la fisiopatología de la IC-FEsn. En algunos estudios se ha observado una alta prevalencia de disfunción microvascular en pacientes con IC-FEsn e incluso se ha sugerido la existencia de una asociación en forma de “U invertida” entre la FEVI y la probabilidad de presentar alteraciones de la reserva de flujo coronario, tal como se observó en el estudio de Wu P et al (13) (Figura 2).

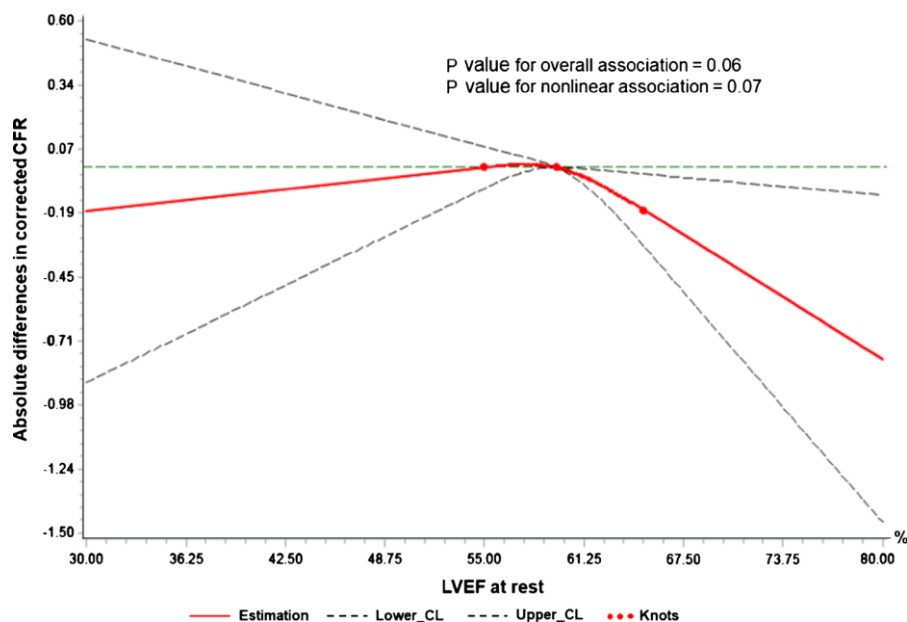


Figura 2: Asociación entre fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la reserva de flujo coronario en reposo. Wu P et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(7):2193. LVEF, left ventricular ejection fraction

En esta población, los pacientes con FEVI_{sn} mostraron una probabilidad casi doble de presentar una reducción de la reserva de flujo coronario que los pacientes con FEVI_r y una probabilidad casi cuádruple que la de los pacientes con FEVI_p. En el estudio mediante tomografía axial computarizada por emisión de positrones (PET-TAC), los pacientes con FEVI_{sn} presentaron una reducción significativa de diferentes parámetros de reserva de flujo coronario que se determinan con este método diagnóstico (Figura 3).

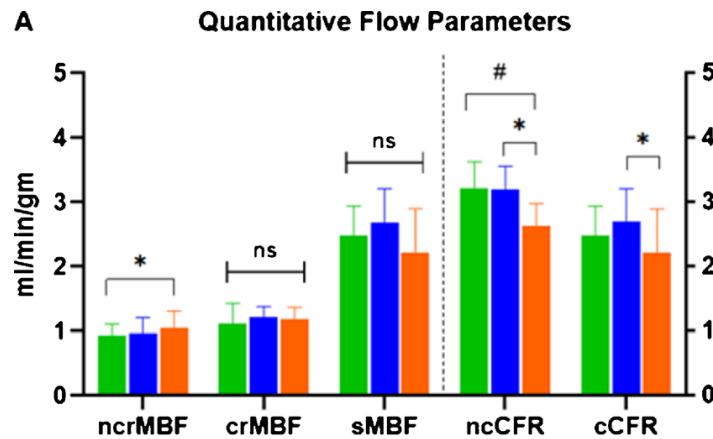


Figura 3: Asociación entre distintos rangos de fracción de eyección y la reserva del flujo coronario. Wu P et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(7):2195. Ns, no estadísticamente significativo; # $p < 0,001$; * $p < 0,05$, reducción estadísticamente significativa. ncCFR, reserva del flujo coronario no corregido. cCFR, reserva del flujo coronario corregido. ncrMBF, flujo sanguíneo miocárdico no corregido. crMBF, flujo sanguíneo miocárdico corregido. sMBF, flujo sanguíneo miocárdico en estrés.

Como posible explicación fisiopatológica a estos hallazgos, se ha propuesto que los pacientes con FEVI_{sn} presentarían una carga de trabajo cardíaco hiperdinámica que conlleva un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno, que como consecuencia provoca isquemia microvascular y favorece el desarrollo de lesión miocárdica, fibrosis y reducción de la reserva de flujo coronario. Es posible, además, que estos pacientes presenten un incremento de estrés oxidativo e inflamación sistémica de bajo grado como consecuencia de su mayor carga de comorbilidad y que estos factores favorezcan el desarrollo de remodelado adverso y disfunción miocárdica (13).

2.6.2. Diagnóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal

El diagnóstico de la IC-FE_{sn} se basa, al igual que el diagnóstico de la IC-FE_p, en la presencia de síntomas y signos característicos, elevación de los péptidos natriuréticos y detección de evidencia de cardiopatía estructural como dilatación auricular, hipertrofia ventricular o signos de disfunción diastólica de ventrículo izquierdo, en pacientes con una FEVI $\geq 65\%$ (12). El ecocardiograma y los péptidos natriuréticos son, por tanto, elementos centrales del diagnóstico. En la Tabla 1 se recoge un resumen de los criterios diagnósticos actuales de IC-FE_{sn}.

Categorías	Criterios
Síntomas o signos de insuficiencia cardíaca	Falta de aire, disnea paroxística nocturna, tolerancia al ejercicio disminuida, fatiga, cansancio, edemas periféricos, tiempo de recuperación tras ejercicio aumentado
	Presión venosa yugular aumentada, reflujo hepatoyugular, ritmo de galope, impulso apical desplazado lateralmente.
Fracción de eyección	Fracción de eyección $\geq 65\%$
Niveles elevados de BNP y/o NT-proBNP	BNP > 35 pg/ml y/o NT-proBNP > 125 pg/ml
Evidencia objetiva de otras alteraciones cardíacas funcionales y estructurales subyacentes a insuficiencia cardíaca	Índice de volumen auricular izquierdo, índice de masa ventricular izquierda, E/e', e' septal y pared lateral media, velocidad de regurgitación mitral
Test de estrés o presión de llenado elevada del ventrículo izquierdo medida invasivamente	Test de estrés diastólico realizado con ecocardiograma, presión diastólica final del ventrículo derecho, presión de enclavamiento pulmonar

Tabla 1: Criterios clínicos que definen el cuadro de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal. *Huang Z et al. Arq Bras Cardiol. 2021; 116(5):1019-1022. BNP, péptido natriurético cerebral tipo B. NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-Terminal tipo B*

2.6.3. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal

Tal y como hemos visto, los ISGLT2 son el único grupo farmacológico que ha demostrado un beneficio pronóstico significativo (reducción del riesgo de muerte cardiovascular o ingreso por IC) en pacientes con IC en todo el espectro de FEVI (12). Sin embargo, los datos relativos a su eficacia entre los pacientes con IC y FEVI en los tramos más altos, por encima del 60-65%, son menos consistentes, entre otras razones debido al escaso número de pacientes de estas características que se incluyeron en los ensayos clínicos (12, 14).

No existen evidencias científicas sólidas para recomendar el empleo de otros grupos farmacológicos en pacientes con IC-FESn, aunque el razonamiento fisiopatológico orienta a que algunos tratamientos sí podrían ser beneficiosos en estos pacientes. Así, los betabloqueantes, gracias a su efecto cronotrope negativo, aumentan el tiempo de llenado y reducen el consumo miocárdico de oxígeno, por lo que podrían reducir la susceptibilidad isquémica en estos individuos (12). Además, los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona podrían mejorar la evolución del remodelado patológico que caracteriza a los pacientes con IC-FESn (12).

En cuanto a las medidas no farmacológicas, se postula que el ejercicio físico y la reducción de peso en los pacientes obesos podrían ser pilares fundamentales para el tratamiento de los pacientes con IC-FESn, pero no existe una cuantificación exacta de los beneficios clínicos de estas terapias hasta el momento (12).

2.6.4. Pronóstico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección supranormal

En algunos estudios (15, 16, 17, 18, 19, 20) se ha sugerido que los pacientes con IC-FESn presentan un pronóstico vital peor que los pacientes con IC-FEp que muestran una FEVI

>50% pero en rangos más bajos. En este sentido, se ha observado la relación entre la FEVI y el riesgo de muerte en pacientes con IC sigue una distribución en “U”, con un incremento de la mortalidad en los tramos más bajos y altos de FEVI y con un punto de inflexión que se situaría en el tramo de FEVI 60-64% (Figura 4). Esta diferencia en el pronóstico es una de las principales razones por las que se ha propuesto definir IC-FEsn como una categoría diferenciada dentro de la IC-FEp. Es importante promover la investigación en esta población específica de pacientes con IC, que además de un pronóstico peor también parece presentar, tal y como se ha comentado anteriormente, manifestaciones clínicas diferentes y diferente respuesta a las medidas terapéuticas (2, 5).

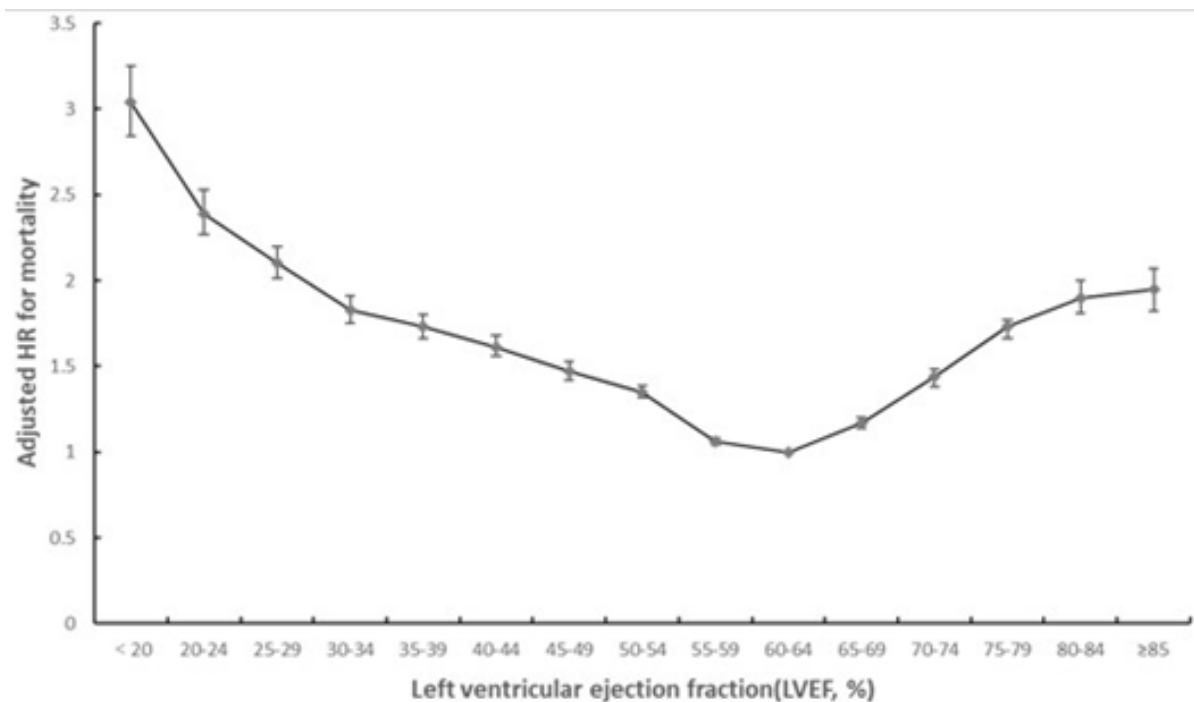


Figura 4: Riesgo de muerte (Hazard ratio) de los pacientes con insuficiencia cardiaca en función de su fracción de eyección ventricular izquierda. Huang Z et al. *Arq Bras Cardiol.* 2021; 116(5):1019-1022

Existen varias hipótesis que podrían explicar el peor pronóstico observado en pacientes con IC-FEsn. Se ha observado que los pacientes con IC-FEsn presentan un mayor grado de hipertrofia ventricular izquierda, por lo que tendrían una mayor susceptibilidad a la isquemia miocárdica (17). Además, estos pacientes parecen presentar una activación más intensa del sistema nervioso simpático y el eje renina-angiotensina-aldosterona, que favorecerían un remodelado ventricular patológico y un incremento del riesgo de arritmias ventriculares y muerte súbita en comparación con los pacientes con IC-FEp (17).

La mayor parte de la información disponible con respecto a las implicaciones que tiene la presencia de una FEVI supranormal proceden de estudios de pacientes que presentan IC, pero también existen algunos datos relativos a su impacto en individuos aparentemente sanos. Uno de los estudios más relevantes en este sentido fue el realizado por Wehner et al (20), que analizaron el valor pronóstico de la FEVI en una gran cohorte de individuos de la población general a los que se realizó un estudio ecocardiográfico por diferentes causas en un sistema de salud regional estadounidense (Geisinger).

En este trabajo, el subgrupo poblacional que presentó una menor mortalidad por todas las causas fue el de los individuos con una FEVI 60-65%, incrementándose de forma significativa con FEVI mayores a esos valores (Figura 5). Concretamente, los individuos con FEVI >70% presentaron un riesgo de muerte similar a los individuos con FEVI 35-40%, que marca la presencia de una reducción significativa de la contractilidad ventricular. La asociación en “U” entre FEVI y riesgo de muerte se observó en ambos sexos y en diferentes rangos de edad, siendo en general el riesgo de muerte mayor en varones que en mujeres, especialmente en los tramos con FEVI más alta (10).

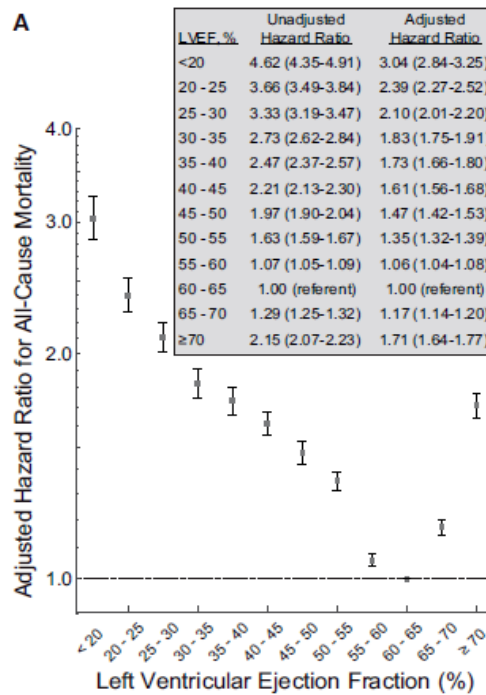


Figura 5: Asociación entre fracción de eyección ventricular izquierda y supervivencia; hazard ratio ajustados. *Wehner GJ et al. Eur Heart J 2020; 41, 1252*

Wehner et al (20) analizaron también las implicaciones pronósticas de la FEVI en pacientes con diagnóstico de IC, observando una relación similar con la mortalidad a la observada en la cohorte global, tanto en pacientes hospitalizados como seguidos ambulatoriamente, aunque los primeros tuvieron mayores tasas de riesgo (Figura 6). Cuando se realizó un ajuste adicional para las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP, la fuerza y la relación entre FEVI y mortalidad en forma de ‘U’ parecían atenuarse.

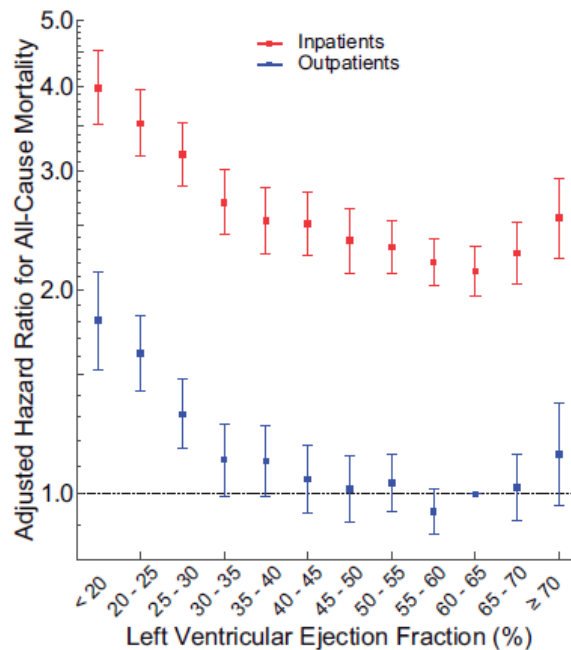


Figura 6: Análisis con interacciones entre fracción de eyección ventricular izquierda y mortalidad en pacientes hospitalizados y ambulatorios. *Wehner GJ et al. Eur Heart J 2020; 41: 1254.*

Otro estudio que destacar es el publicado por Shah et al (17), cuyo objetivo fue analizar la posible asociación existente entre la presencia de una FEVI supranormal, evaluada mediante resonancia nuclear magnética (RMN) cardiaca, y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares adversos en individuos sanos. La muestra analizada en este trabajo fue un conjunto de >4000 adultos sanos de entre 45 y 84 años pertenecientes a dos cohortes poblacionales norteamericanas (MESA y DHS) (21, 22). Los autores observaron que los individuos con una FEVI en el cuartil superior (Q4) presentaban mayores valores de presión arterial y uso de antihipertensivos, así como un score de calcio mayor, pero una frecuencia cardiaca (FC) más baja. En estos pacientes, el índice cardiaco y el índice de volumen de eyección del ventrículo izquierdo eran significativamente más altos, pero, por el contrario, los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo eran menores. Los participantes con FEVI en el Q4 presentaron un incremento significativo de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento, que se observó fundamentalmente a expensas de aquellos individuos con FEVI elevada y bajo volumen de eyección.

Hoy en día, no está claro si puede existir una predisposición genética para el desarrollo de IC-FEsn. El estudio más importante realizado en esta dirección es el publicado recientemente por Forrest et al (15), basado en dos grandes cohortes poblacionales del Reino Unido: BioBank (n=463513) y el BioMe BioBank (n=23241). Los autores realizaron análisis genómico de asociación (Genowide Association Study, GWAS) a más de 30.000 participantes, identificando 16 polimorfismos de nucleótido único (SNPs) relacionados con la enfermedad, permitiendo definir una puntuación de riesgo genético (GRS) para el desarrollo de IC-FEsn (15). Algunos de los SNPs identificados se encontraban en loci que albergan genes relacionados con IC y miocardiopatía (intrones BAG320 y TTN) y en genes que participan funcionalmente en el crecimiento cardíaco (intrón GATA4 y MITF22). Además, se identificaron variantes intrónicas

en SEC321P y XKR6 que nunca se habían informado previamente en enfermedades cardiacas. Globalmente, los investigadores concluyeron que la heredabilidad de la IC-FEsn basada en SNPs sería aproximadamente del 30% (15). Concluyeron que aquellas personas con un GRS más alto para FEVI_{sn} presentaban un aumento de mortalidad, sintomatología, marcadores BNP, infradiagnóstico y toma de medicamentos para IC respecto a los que tienen un GRS más bajo. Con todo, la repercusión del fenotipo es superior a la predisposición genética, a pesar de que ambas provoquen un aumento de lo mencionado anteriormente.

3. JUSTIFICACIÓN

La IC es un síndrome clínico muy prevalente en nuestro medio con múltiples retos en cuanto a su manejo y tratamiento. La clasificación fenotípica de los pacientes con IC en base a su FEVI muestra numerosas inconsistencias, pero aun así, sigue siendo de utilidad para diferenciar subgrupos de pacientes con IC que difieren en cuanto a las causas subyacentes, fisiopatología, perfil clínico y manejo terapéutico.

Recientemente, se ha propuesto que los pacientes con IC que presentan una FEVI $\geq 65\%$ deberían clasificarse en una categoría específica, denominada IC-FESn, que debe diferenciarse de las categorías clásicas IC-FEr, IC-FElr y IC-FEp. La razón principal que esgrimen los autores que proponen este cambio de nomenclatura es que los pacientes con IC y FEVI $\geq 65\%$ presentan causas subyacentes, perfil clínico, fisiopatología y pronóstico diferentes a las de los pacientes con IC-FEp y, por tanto, deben considerarse como un fenotipo distinto. Adicionalmente, el reconocimiento de la IC-FESn como una entidad diferenciada puede favorecer la investigación específica en esta población, que hasta ahora ha sido infrarrepresentada en los estudios previos.

En base a las razones expuestas en el párrafo anterior, es evidente que el estudio de la IC-FESn reviste interés desde un punto de vista clínico y científico. Por este motivo, nos propusimos realizar una revisión sistemática de los trabajos publicados en la literatura que han analizado de forma específica el perfil clínico y el pronóstico de los pacientes con IC-FESn.

4. OBJETIVOS

Los objetivos específicos de la presente revisión bibliográfica sistemática fueron:

- Caracterizar el perfil clínico de los pacientes con IC-FEsn.
- Describir las causas subyacentes de IC en la población de pacientes con IC-FEsn
- Describir el pronóstico de los pacientes con IC-FEsn.
- Establecer una comparación de los aspectos anteriores con los pacientes con IC-FEp que muestran una FEVI entre el 50 y el 64%.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Con el fin de cumplir los objetivos anteriormente expuestos, realizamos una revisión bibliográfica sistemática de los artículos indexados en Pubmed que describen series de casos que incluyen individuos adultos que presentan FEVIsn, tanto pacientes con IC como sujetos sanos o con ECV no grave, publicados entre enero de 2020 y agosto de 2023. Se excluyen de la revisión las series de casos publicadas antes del año 2020 o las que no incluyan información específica sobre la FEVIsn.

El motivo para considerar unicamente los artículos publicados desde el año 2020 es que previamente a esta fecha el concepto de FEVIsn apenas había sido mencionado en la literatura de forma muy esporádica. De hecho, el primer gran estudio de base poblacional que puso de manifiesto la necesidad de clasificar a los pacientes con IC y FEVI $\geq 65\%$ en un subgrupo diferenciado fue publicado en el año 2019 (10).

Los términos utilizados para la búsqueda bibliográfica en Pubmed fueron: “heart failure” AND “supranormal ejection fraction”.

En la Tabla 2, se representa de manera ilustrativa la pregunta de investigación (PICO) a partir de la que hemos planteado esta revisión sistemática:

	Componente	Descripción
P	Población	Pacientes con fracción de eyección supranormal con insuficiencia cardiaca aguda, con enfermedad cardiovascular no grave/aguda y sanos sin enfermedad cardiovascular
I	Intervención	-
C	Comparación	Pacientes con fracción de eyección preservada o reducida
O	Resultados (outcomes)	Mortalidad, ingresos por insuficiencia cardiaca, eventos cardiovasculares adversos mayores.

Tabla 2: Pregunta de investigación (PICO).

5.1 VARIABLES

Los resultados de esta revisión sistemática se presentan de forma narrativa y sintetizados en tablas y gráficos con la finalidad de facilitar la comprensión de los datos expuestos, así como su representación de una forma más clara y visual.

En la primera de las tablas incluidas en el capítulo de Resultados se describen las características principales de cada uno de los estudios, a los que se les ha asignado un número correlativo para que sea más fácil su identificación en el resto del trabajo. Dado que los estudios analizados son heterogéneos en cuanto al tipo de sujetos incluidos, hemos decidido presentar los resultados en tres subapartados diferentes: pacientes con IC aguda y FEVIsn (2 estudios), pacientes con ECV no grave o aguda (excluyendo síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca diagnosticada, estenosis coronaria conocida $\geq 50\%$, arritmias graves, miocardiopatía diagnosticada e historial previo de revascularización o accidente cerebrovascular) y FEVIsn (1 estudio) e individuos adultos sin ECV conocida (1 estudio).

Entre las variables clínicas analizadas en el presente estudio destacan variables demográficas (como edad y sexo) y variables relativas a factores de riesgo cardiovascular (como HTA, diabetes o dislipemia), síntomas, estudios diagnósticos y tratamiento prescrito a los individuos con FEVI_{sn}. Las variables seleccionadas se analizan de forma comparativa con otros fenotipos en función de la FEVI.

Los desenlaces clínicos evaluados en el presente estudio fueron la mortalidad, la incidencia de reingreso hospitalaria y la incidencia de eventos cardiovasculares mayores adversos.

5.2 MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Las variables clínicas más relevantes del presente estudio se analizaron mediante una agregación simple de los datos de los trabajos analizados. Se calcularon las medias de todas características fenotípicas y posibles de pacientes con FEVI_{sn} en contexto de IC aguda ya que había dos estudios publicados.

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

La búsqueda bibliográfica detectó 5 estudios de series de casos que cumplieran con los criterios definidos y fueron incluidos en la revisión sistemática realizada. Uno de ellos (15), se excluyó debido a que no se describían características clínicas de los pacientes con FEVIsn.

Entre los 4 estudios que finalmente fueron incluidos en la revisión sistemática, 2 de ellos incluían a pacientes con IC aguda y FEVIsn, 1 estudio incluía a pacientes con ECV no grave o aguda y 1 estudio incluía a pacientes con FEVIsn y ausencia de ECV conocida. Los estudios incluyeron poblaciones occidentales y orientales. Uno de los estudios fue un análisis post-hoc del ensayo clínico aleatorizado multicéntrico RELAX-AHF2 (16), en el que se evaluó la eficacia y seguridad de serelaxina para el tratamiento de la IC aguda. Los demás estudios incluidos en la revisión eran estudios observacionales de cohortes.

Los métodos diagnósticos utilizados para la evaluación de la FEVI en los estudios revisados fueron variables, incluyendo la ecocardiografía (n=3) y la RMN (n= 1). En un estudio, además se realizó PET-TAC para evaluación de la reserva de flujo coronario. En la Tabla 3 se presentan los 4 trabajos incluidos en esta revisión sistemática, así como sus características más relevantes.

El criterio utilizado para definir FEVIsn fue una FEVI >65% en los estudios (16,18), $\geq 65\%$ en el estudio (13) y $\geq 57\%$ en el estudio (17).

Número de estudio	Tipo de estudio	Año de publicación	Autor/es del estudio	Número de pacientes	Técnica diagnóstica	Tipo de pacientes	Criterio utilizado para definir FEVIsn
1	Análisis post-hoc de un ensayo clínico multicéntrico	2023	Van Essen BJ et al. (16)	6.128	Ecografía	Insuficiencia cardiaca aguda	>65%
2	Estudio de cohortes multicéntrico	2022	Shah S et al. (17)	6.990	Resonancia magnética cardiaca	Individuos sanos	$\geq 57\%$
3	Estudio retrospectivo multicéntrico	2023	Horiuchi Y et al. (18)	11.573	Ecografía	Insuficiencia cardiaca aguda	>65%
4	Estudio retrospectivo	2022	Wu P et al. (13)	210	PET-TAC* y Ecocardiografía	Enfermedad cardiovascular no grave o aguda	$\geq 65\%$

Tabla 3: Características de los estudios de series de casos. * PET-TAC con 13-N-Amoniac. FEVIsn, fracción de eyección supranormal.

6.2 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL

6.2.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y fracción de eyección supranormal

La Tabla 4 presenta las características clínicas de los individuos con FEVIsn en los estudios que incluyeron pacientes con IC aguda (16, 18).

En total, ambos estudios incluyeron 17.701 pacientes con IC aguda, y de ellos 2.098 tenían FEVIsn. En base a estos estudios, la prevalencia estimada de FEVIsn en la población de pacientes con IC aguda fue de 11,9% (intervalo de Confianza 95 % (11,4-12,3)).

La mayor parte de los pacientes con IC y FEVIsn eran mujeres (prevalencia = 65,2%, IC 95% 63,11- 67,19) y su edad media era de 83,5 años.

La prevalencia estimada de HTA, diabetes mellitus y dislipemia fue, respectivamente, de 75,9% (IC 95% 74,1- 77,8), 30,6% (IC 95% 28,5-32,5) y 24,7% (IC 95% 21,1- 24,7). En total, 9,1% (IC 95% 7,9-10,4) de los pacientes tenían cardiopatía isquémica. El NTproBNP medio fue de 2957 pg/ml.

Los diámetros ventriculares izquierdos telediastólico y telesistólico medios fueron de 44 y 26 mm respectivamente.

	Estudio 1 Van Essen BJ et al N = 6128	Estudio 3 Horiuchi Y et al N= 11573	Cohorte global agregada N= 17701	Observaciones
Fracción de eyección supranormal	155 (2,5%)	1943 (16,8%)	2098 (11,9 %)	
Edad (años)	76	84	83,5	
Mujeres	114 (73,5 %)	1253 (64,5 %)	1367 (65,2%)	
Cardiopatía isquémica	28 (26,7%)	164 (8,8%)	192 (9,1%)	
Hipertensión arterial	147 (94,8 %)	1447 (74,5 %)	1594 (75,9%)	
Diabetes mellitus	79 (51%)	561 (28,9%)	640 (30,6%)	
Dislipemia	-	480 (24,7%)	480 (24,7%)	Solo hay datos de un estudio
Síntomas	100 %	100 %	100%	Todos los pacientes presentaban IC
NT-proBNP (pg/ml)	3997	2883	2957	
Índice de masa corporal	32,1	22,5	23,3	
Frecuencia cardiaca (lpm)	76	80	79	
Diámetro telediastólico ventricular izquierdo (mm)	-	44	44	Solo hay datos de un estudio
Diámetro telesistólico ventricular izquierdo (mm)	-	26	26	Solo hay datos de un estudio

Tabla 4: Características clínicas de los sujetos con fracción de eyección supranormal en los estudios que incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca aguda. *IC*, insuficiencia cardiaca. *NT-proBNP*, péptido natriurético cerebral N-Terminal tipo B. *Lpm*, latidos por minuto. *Mm*, milímetros.

Las variables cualitativas se expresan como número (%) y las variables cuantitativas se expresan como medias.

6.2.2. Pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal

La Tabla 5 muestra las características clínicas de 6990 sujetos sin ECV y con FEVIsn que se analizaron en el estudio de Shah S et al. (17).

En esta población, también predominaba el sexo femenino aunque en menor medida que en el caso de los estudios que incluyeron pacientes con IC (prevalencia = 55,5%, IC 95% 54,3-56,6) y la edad media de los pacientes era claramente inferior (55,6 años).

En este trabajo, la prevalencia de diabetes mellitus e hipertensión arterial era de 10,5% (IC 95% 9,8-11,2) y 27,9% (IC 95% 26,8-28,9), respectivamente. Las cifras medias de NTproBNP eran muy bajas (50,2 pg/ml), tal y como corresponde a una población de individuos asintomáticos. El índice de volumen sistólico promedio fue 44 ml/mm².

	Estudio 2 Shah S et al N = 6990	Observaciones
Edad (años)	55,6	
Mujeres	3879 (55,5%)	
Hipertensión arterial	1950 (27,9 %)	
Presión arterial sistólica (mm Hg)	124	
Diabetes mellitus	734 (10,5 %)	
Síntomas	0	No tenían síntomas ya que eran adultos sanos sin ECV
NT-proBNP (pg/ml)	50,2	
Índice de masa corporal (kg/m²)	28,3	
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	67	
Índice de volumen sistólico (ml/mm²)	44	

Tabla 5: Fenotipo de los pacientes sanos con fracción de eyección supranormal sin enfermedad cardiovascular. *NT-proBNP*, péptido natriurético cerebral N-Terminal tipo B. mg/dl, miligramos decilitro. Pg/dl, picogramos decilitro. ml/mm², mililitro/metro cuadrado.

Las variables cualitativas se expresan como número (%) y las variables cuantitativas se expresan como medias.

6.2.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal

Por último, en la Tabla 6 se presentan las características clínicas basales de los pacientes con FEVI_{sn} con ECV conocida (no grave o aguda) y/o sospechada, que constituyeron la población analizada en el estudio de Wu P et al. (13).

En este trabajo, se incluyeron 210 sujetos, de los cuales 38 presentaban una FEVI_{sn} (prevalencia = 18,1%, IC 95% 12,8-23,3). La edad media era similar a la del estudio anterior (55 años), pero predominaban los varones (55,3%). En total, un 15,8% de los pacientes presentaban síntomas cardiovasculares.

La prevalencia de HTA, diabetes y dislipemia era, respectivamente, de 64,9% (IC 95% 47,8-78,5), 30,6% (IC 95% 14,5- 43,4) y 51,4% (IC 95% 34,1-65,9). Los diámetros telediastólico y telesistólico ventriculares medios fueron 83 y 26 mm respectivamente.

	Estudio 4 Wu P et al N= 210	Observaciones
Fracción de eyección supranormal	38 (18,1 %)	
Edad (años)	55	
Mujeres	17 (44,7 %)	
Hipertensión arterial	24 (64,9 %)	
Diabetes mellitus	11 (30,6%)	
Dislipemia	19 (51,4 %)	
Síntomas (angina y/o disnea)	6 (15,8 %)	
NT-proBNP (pg/ml)	-	No los describieron en el estudio
Índice de masa corporal (kg/m²)	26,7	
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	69	
Diámetro telediastólico ventricular izquierdo (mm)	83	
Diámetro telesistólico ventricular izquierdo (mm)	26	

Tabla 6: Fenotipo de los pacientes con fracción de eyección con enfermedad cardiovascular ni grave ni aguda. *NT-proBNP*, péptido natriurético cerebral N-Terminal tipo B. *pg/ml*, picogramos/mililitro. *Mm*, milímetros.

Las variables cualitativas se expresan como número (%) y las variables cuantitativas se expresan como medias.

En la Figura 7 se resume gráficamente la prevalencia de FEVI_{sn} que se ha descrito en cada uno de los 4 trabajos analizados en esta revisión sistemática. Globalmente, considerando los 4 estudios, la prevalencia de FEVI_{sn} fue del 36,7% (IC 95% 36,1 – 37,3).

Adicionalmente, en la Figura 8 se representa la prevalencia de sexo femenino, cardiopatía isquémica, hipertensión arterial y diabetes mellitus estimada, de forma agregada, con los datos de las 4 cohortes analizadas.

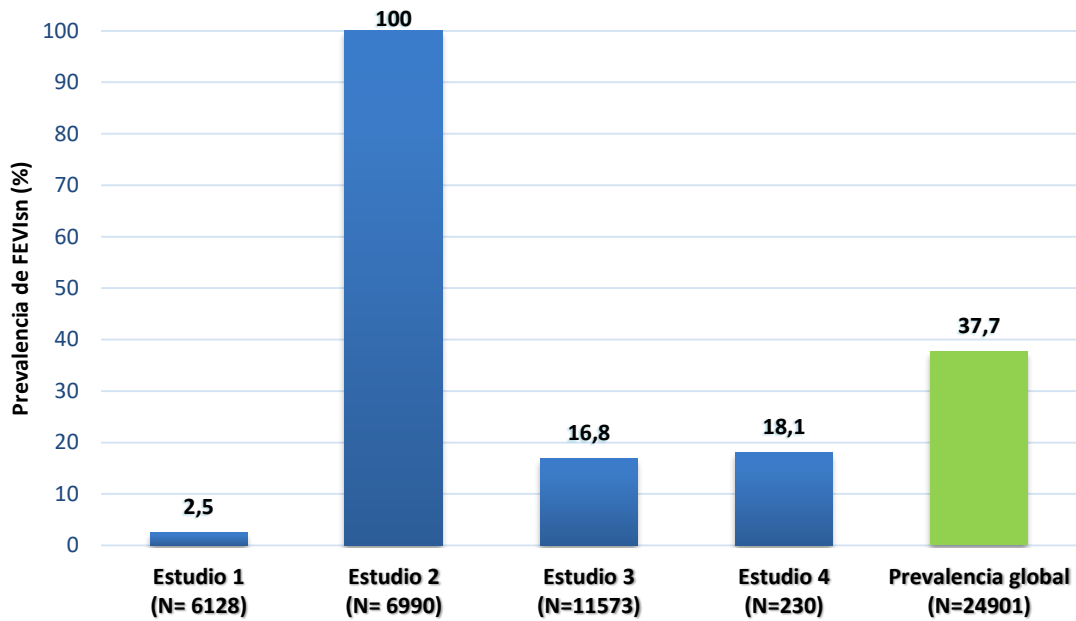


Figura 7: Proporción de pacientes con fracción de eyección supranormal en cada uno de los estudios de la revisión sistemática. Estudio 1, Van Essen BJ et al. Estudio 2, Shah S et al. Estudio 3, Hoiuchi Y et al. Estudio 4, Wu P et al. FEVIsn, fracción de eyección supranormal.

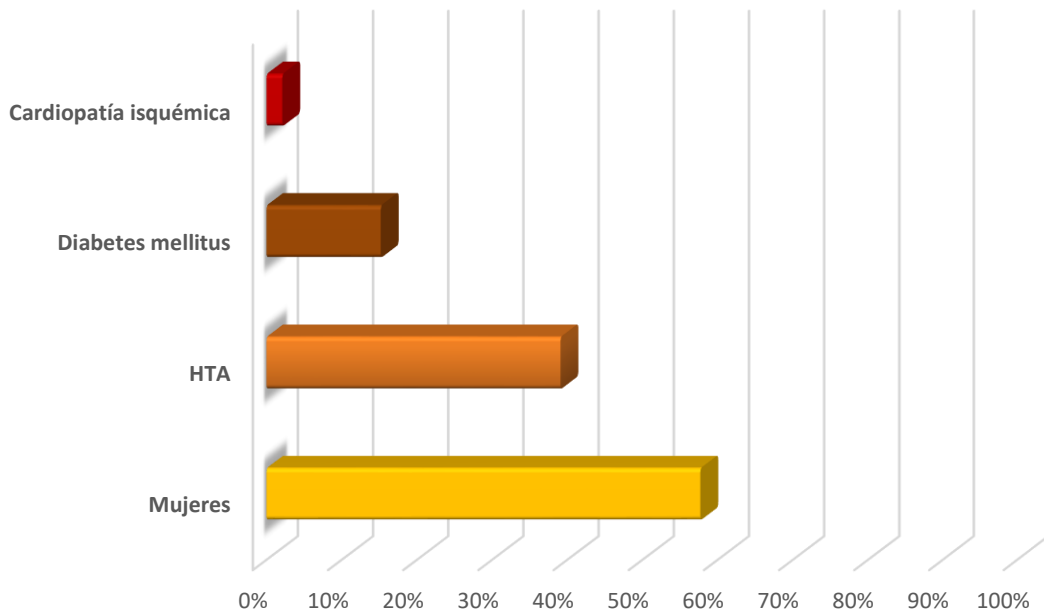


Figura 8: Prevalencias (%) de género femenino, hipertensión arterial, diabetes mellitus y cardiopatía isquémica en los pacientes con fracción de eyección supranormal (N= 9126). HTA, hipertensión arterial.

6.3 DIFERENCIAS EN EL PERFIL CLÍNICO DE LOS PACIENTES CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL CON RESPECTO A OTROS FENOTIPOS DE FRACCIÓN DE EYECCIÓN

6.3.1. Pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con fracción de eyección supranormal

La Tabla 7 resumen las diferencias observadas entre pacientes con IC y FEVI_{sn}, FEVI_p y FEVI_r en los estudios de Van Essen et al. y de Horiuchi Y et al.

Puede observarse como a medida que la FEVI se incrementa, los pacientes con IC son más añosos, existe una proporción mayor de mujeres y tiende a haber una menor prevalencia de cardiopatía isquémica y una mayor prevalencia de hipertensión arterial como factores etiológicos de la IC (16, 18).

Por el contrario, los niveles plasmáticos de NTproBNP, la frecuencia cardiaca en reposo y los diámetros ventriculares izquierdos tienden a ser menores.

	FEVI_{sn} N = 2098 (11,9%)	FEVI_p N= 4713 (26,8%)	FEVI_r N=7509 (43,5%)
Edad (años)	83	80	73
Mujeres (%)	65,2%	55,2%	31,5%
Cardiopatía isquémica (%)	9,1%	25,5%	46%
Hipertensión arterial (%)	76%	81%	75%
NT-proBNP (pg/ml)	2957	4378	7492
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	79	82	90
Diámetro telediastólico ventricular izquierdo (mm)	44	47	58
Diámetro telesistólico ventricular izquierdo (mm)	26	32	50

Tabla 7: Diferencias del perfil clínico en función del rango de la fracción de eyección. FEVI_{sn}, fracción de eyección supranormal. FEVI_p, fracción de eyección preservada. FEVI_r, fracción de eyección reducida. mm, milímetros. Pg/ml, picogramos/mililitro.

Las variables cualitativas se expresan como número (%) y las variables cuantitativas se expresan como medias.

6.3.2. Pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal

En el estudio de Shah et al (17) que se centró en individuos sanos de la población general, se observó un incremento de la edad media y del índice de volumen sistólico con mayores valores de FEVI, sin diferencias en otras características clínicas (17).

6.3.3. Pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal

En el estudio de Wu P et al (13), que incluyó pacientes con ECV no grave ni aguda, también se observó un incremento de la edad en los sujetos con mayores valores de FEVI. Sin embargo, los volúmenes ventriculares sistólico y diastólico son menores en los pacientes con FEVI más alta, tal y como se aprecia en la Tabla 8.

	FEVIsn N= 38 (18,1%)	FEVIp N= 106 (50,5%)	FEVIr N= 66 (31,4%)
Volumen telediastólico ventricular izquierdo (ml)	83	78	97
Volumen telesistólico ventricular izquierdo (ml)	26	32	46

Tabla 8: Diferencias del volumen final diastólico y sistólico según el rango de fracción de eyección. *FEVIsn*, fracción de eyección supranormal. *FEVIp*, fracción de eyección preservada. *FEVIr*, fracción de eyección reducida. ml, mililitros. Las variables cuantitativas se expresan como número (%) y las variables cuantitativas se expresan como medias.

6.4 IMPLICACIÓN PRONÓSTICA DE LA FRACCIÓN DE EYECCIÓN SUPRANORMAL

6.4.1. Pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección supranormal

El estudio de Van Essen et al (16) fue un subanálisis de la cohorte de pacientes incluidos en el ensayo clínico RELAX AHF-2, que evaluó la eficacia y seguridad de serelaxina vs. placebo en pacientes con IC aguda. En este trabajo, se observó un incremento de la mortalidad no cardiovascular conforme se incrementaba la FEVI, aunque no se encontraron diferencias en la mortalidad por cualquier causa.

Globalmente, los pacientes con FEVIsn mostraron un incremento del riesgo de muerte no cardiovascular (HR 2,65 IC 95% 1,29-5,43) y una menor tasa de hospitalizaciones por IC en el seguimiento a 180 días (HR 0,61; IC 95% 0,39-0,95) en comparación con los pacientes con IC aguda y FEVIr. No obstante, el 58,3% de las muertes en pacientes con IC-FEsn fueron de causa cardiovascular (Figura 9).

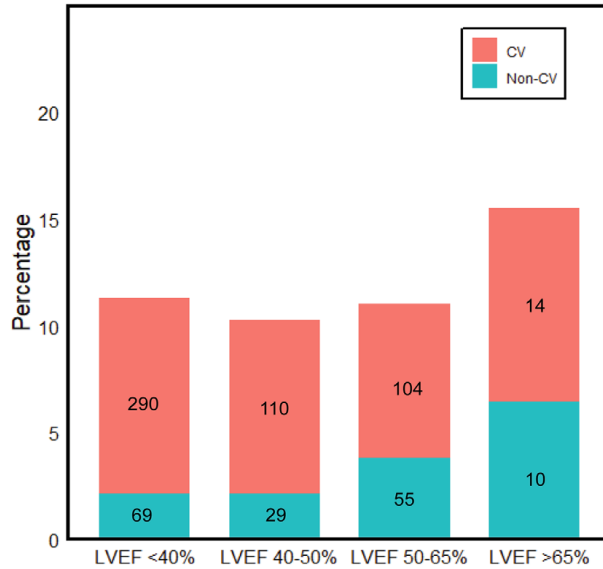


Figura 9: Proporción de muerte cardiovascular y no-cardiovascular según el rango de fracción de eyección. Van Essen BJ et al. *Eur Heart J* 2023; 25:41. CV, cardiovascular. Non-CV, no-cardiovascular. LVEF, left ventricular ejection fraction.

En el estudio observacional de Horiuchi Y et al. (18) no se observaron diferencias en el evento combinado principal muerte cardiovascular o incidencia de hospitalización por IC (Figura 10), ni tampoco en la incidencia de hospitalización por IC, en pacientes con FEsn en comparación con otros fenotipos de FEVI. No obstante, los pacientes con IC-FEsn mostraron mayor incidencia cruda de muerte por todas las causas y muerte no cardiovascular (Figura 11).

Tras el ajuste multivariante por potenciales factores de confusión, la tasa de hospitalización por IC en pacientes con FEVI_{sn} era significativamente menor a la observada en otros grupos de FEVI, sin diferencias en el evento combinado ni en la mortalidad total. Sin embargo, la presencia de una FEVI_{sn} se identificó como un factor asociado a mayor mortalidad en el subgrupo de mujeres y en el subgrupo de pacientes con insuficiencia renal.

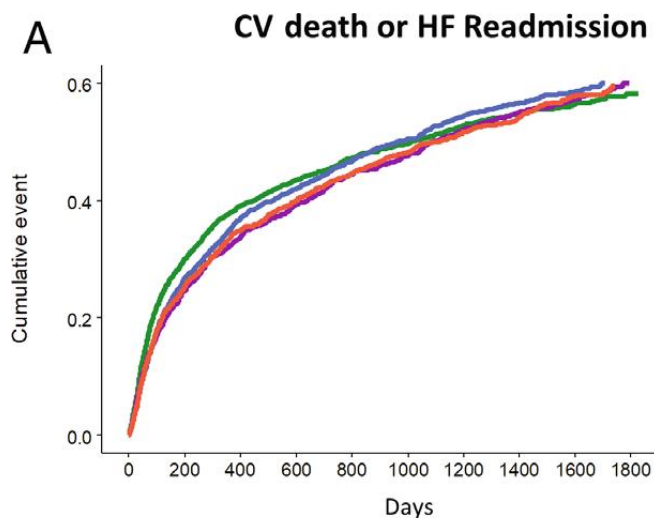


Figura 10: Incidencia de muerte cardiovascular/rehospitalización por insuficiencia cardiaca en los distintos grupos de fracción de eyección. Horiuchi Y et al. *Eur Heart J* 2023; 25:994. CV, cardiovascular. HR, heart failure.

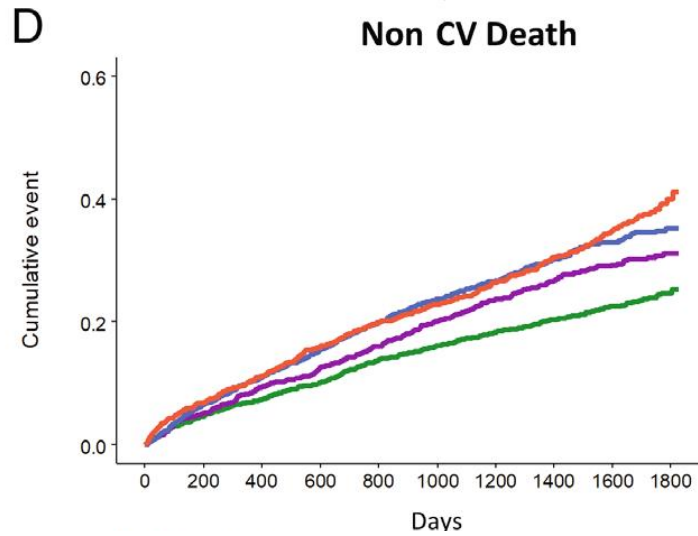


Figura 11: Incidencia de muerte no-cardiovascular en los distintos grupos de fracción de eyección. *Horiuchi Y et al. Eur Heart J 2023; 25:994. Non CV, no cardiovascular.*

6.4.2. Pronóstico de los pacientes sin enfermedad cardiovascular con fracción de eyección supranormal

En el estudio de Shah S et al (17) el desenlace principal fue una variable compuesta de eventos cardiovasculares adversos, incluyendo muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular, hospitalización por IC y fibrilación auricular.

En este trabajo, los pacientes con FEVI_{sn} (en el Q4 de la población de referencia) presentaron un incremento significativo del riesgo del desenlace adverso en comparación con los pacientes que presentaban una FEVI en el cuartil inferior (Q1) (HR = 1,34 IC 95% 1,09-1,64; p=0,006). Esta asociación se observó en las dos subcohortes que formaron la población del estudio (Figura 12).

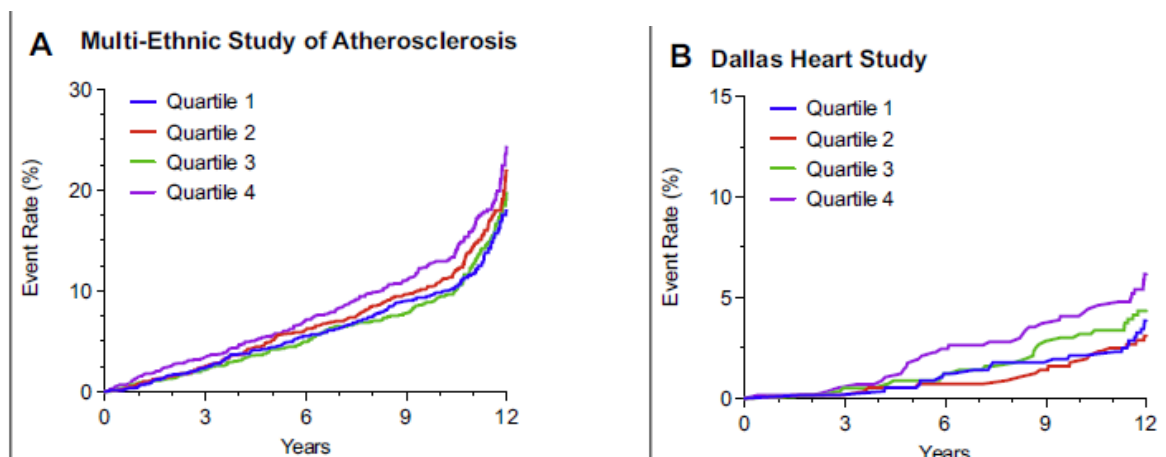


Figura 12: Incidencia de evento cardiovascular adverso mayor en cada uno de los cuartiles de la fracción de eyección por encima del rango normal. *Shah S et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022; 10(8):583-594.*

El riesgo incrementado de MACE en pacientes con FEVIsn se observó específicamente en pacientes con un reducido índice de volumen sistólico, pero no en pacientes con FEVIsn e índice de volumen sistólico normal (Figura 13).

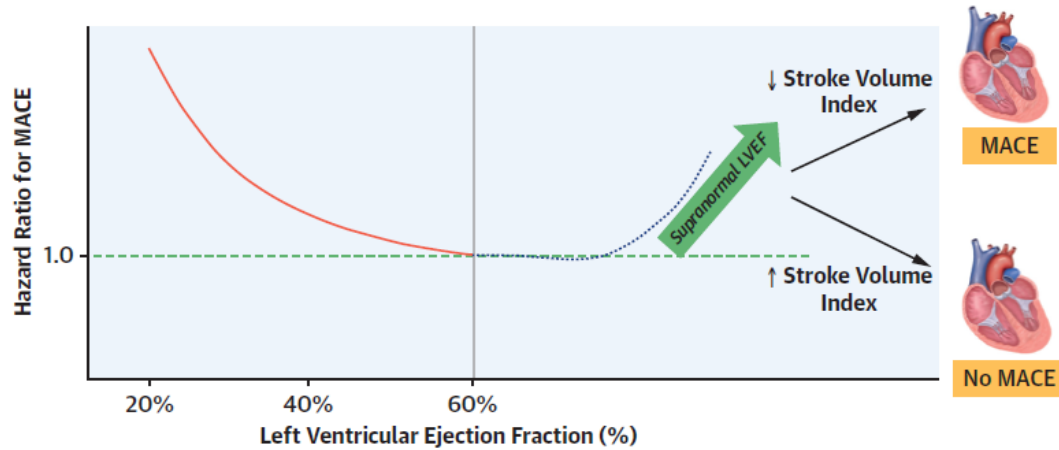


Figura 13: Fracción de eyección supranormal, índice de volumen sistólico y evento cardiovascular adverso mayor entre personas que viven en la comunidad. *Shah S et al. J Am Coll Cardiol HF. 2022; 10(8):583-594. MACE, evento cardiovascular adverso mayor*

6.4.3. Pronóstico de los pacientes con enfermedad cardiovascular no grave ni aguda con fracción de eyección supranormal

En el estudio de Wu P et al (13) los pacientes con FEVIsn presentaron una menor supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos que los pacientes con FEVIp o FEVIr (Figura 14). En este trabajo, se analizó además la reserva de flujo coronario mediante PET-TAC, concluyendo que la presencia de disfunción microvascular era especialmente frecuente en pacientes con FEVIsn y se asociaba a una mayor tasa de eventos cardiovasculares adversos en el seguimiento.

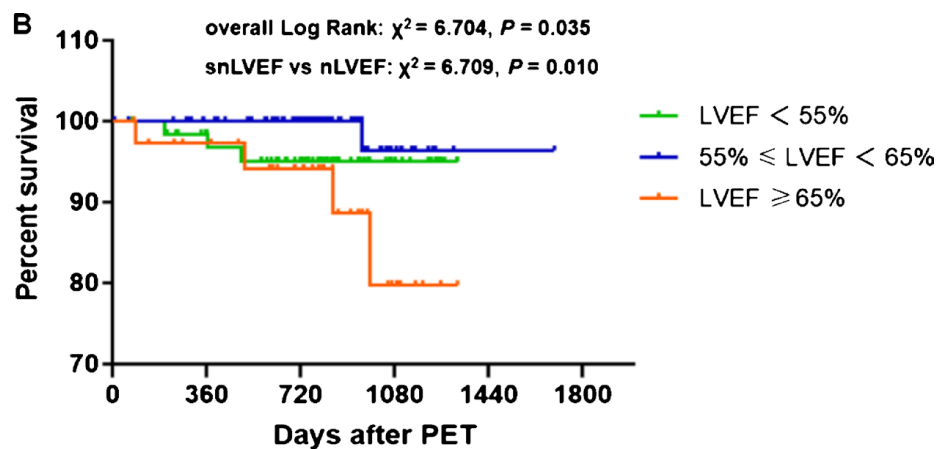


Figura 14: Supervivencia libre de eventos cardiovasculares adversos mayores según la fracción de eyección. *Wu P et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022; 49(7):2195. LVEF, left ventricular ejection fraction*

En la Tabla (9) presentamos un resumen del riesgo de los principales desenlaces clínicos adversos en pacientes con FEVI_{sn} en comparación con pacientes con otros fenotipos de FEVI_{sn} en los 4 estudios analizados en esta revisión sistemática.

	Estudio 1	Estudio 3	Estudio 2	Estudio 4
	Van Essen et al.	Horiuchi Y et al.	Shah S et al.	Wu P et al.
Categoría de pacientes utilizada como referencia para la comparación**	FEVI _r	FEVI _p	Cuartil 1 de FEVI	FEVI _p
Muerte por todas las causas	HR 1,45 IC* 95% (0,94-2,24)	HR 0,96 IC* 95% (0,88-1,05)	-	p<0,01***
Muerte cardiovascular	HR 1,11 IC* 95% (0,63-1,94)	HR 0,9 IC* 95% (0,79-1,03)	-	-
Muerte no cardiovascular	HR 2,65 IC* 95% (1,29-5,43)	HR 1,01 IC* 95% (0,9-1,14)	-	-
Muerte cardiovascular + rehospitalización por IC/IR	HR 0,81 IC* 95% (0,57-1,16)	-	-	-
Muerte cardiovascular + rehospitalización por IC	-	HR 0,97 IC* 95% (0,84-1,01)	-	-
Rehospitalización por IC/IR	HR 0,61 IC* 95% (0,39-0,95)	-	-	-
Rehospitalización por IC	-	HR 0,87 IC* 95% (0,78-0,97)	-	-
MACE	-	-	HR 1,34 IC* 95% (1,09-1,64)	p=0,01***

Tabla 9: Riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con fracción de eyección supranormal IC, insuficiencia cardiaca. IR, insuficiencia renal. MACE, evento adverso cardiovascular mayor. FEVI_r, fracción de eyección reducida. FEVI_p, fracción de eyección preservada. HR, hazard ratio. IC*, intervalo de confianza

**En cada estudio se utilizó un grupo diferente de individuos para la comparación pronóstica

***No se calcularon hazard ratio, solo se aporta la comparación de supervivencia con el test de log-rank.

7. DISCUSIÓN Y LIMITACIONES

7.1 DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan los resultados de una revisión bibliográfica sistemática cuyo objetivo fue analizar el perfil clínico y el pronóstico de los pacientes con FEVI_{sn}. De acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión definidos, finalmente fueron 4 los estudios incluidos en la revisión sistemática. Todos ellos fueron publicados entre los años 2020 y 2023. Tres estudios correspondieron a estudios observacionales de cohortes (17, 18, 13) y un estudio era un análisis post-hoc de una cohorte de pacientes con IC aguda incluidos en un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad de serelaxina vs. placebo (16).

La prevalencia de FEVI_{sn} en los estudios analizados fue del 11,9%. Globalmente, el hallazgo de una FEVI_{sn} fue más frecuente en mujeres que en varones, con una edad media muy variable, de en torno a los 55 años en las cohortes de individuos sin IC y superior a los 80 años en las cohortes de pacientes con IC. Este resultado es esperable, dado que el desarrollo de IC suele asociarse a una edad más avanzada y refleja en muchos casos una larga evolución de la cardiopatía subyacente.

En los pacientes con IC-FE_{sn}, observamos una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial (65-75%), diabetes (un tercio de los casos) o dislipemia. Sin embargo, la prevalencia de cardiopatía isquémica como causa subyacente del cuadro de IC fue baja, predominando otros tipos de miocardiopatía no isquémica.

En los estudios analizados resultan evidentes algunas diferencias en el perfil clínico de los pacientes con IC-FE_{sn} con respecto a los pacientes con IC-FE_p e IC-FE_r. En general, los pacientes con IC-FE_{sn} tienen a ser más añosos y más frecuentemente mujeres y a presentar una mayor prevalencia de HTA y una menor prevalencia de cardiopatía isquémica que los pacientes con IC y FEVI más baja, así como una menor elevación de péptidos natriuréticos y menores tamaños de la cavidad ventricular.

7.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El presente trabajo tiene algunas limitaciones que deben ser reconocidas. Las más importantes de ellas son la importante heterogeneidad existente entre los diferentes estudios incluidos en la revisión sistemática, los tamaños muestrales de cada estudio, el empleo de diferentes criterios de selección de pacientes (p.ej., con o sin IC), los distintos métodos de medición de la FEVI, el empleo de diferentes criterios de definición de la FEVI_{sn} y la propia variabilidad interpersonal de las personas seleccionadas.

Por otra parte, cabe reconocer que la información publicada hasta la fecha con respecto a esta nueva entidad clínica es, en sí misma, limitada, por lo que es pertinente continuar realizando nuevos estudios para profundizar en el conocimiento de los mecanismos subyacentes a la enfermedad, su presentación clínica, manejo terapéutico e implicaciones pronósticas.

8. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de la revisión sistemática bibliográfica que hemos realizado son:

1. La presencia de una FEVI_{sn} (> 65%) es un hallazgo relativamente poco frecuente, tanto en la población general como en pacientes con IC. La prevalencia global de FEVI_{sn} estimada en los cuatro estudios analizados fue del 11,9% (IC 95% 11,4-12,3).
2. Los sujetos con FEVI_{sn} son mayoritariamente mujeres y presentan una alta prevalencia de HTA y diabetes mellitus. La edad media de las personas con FEVI_{sn} es de en torno a 55 años en poblaciones sanas y supera los 80 años en cohortes de pacientes con IC.
3. Los pacientes con IC-FE_{sn} presentan cavidades ventriculares más pequeñas y menores niveles plasmáticos de NT-proBNP que los pacientes con IC-FE_r o IC-FE_p. Además, presentan una masa ventricular izquierda mayor, mayores índices de volumen sistólico y una mayor frecuencia de disfunción microvascular.
4. En pacientes con IC, la presencia de una FEVI_{sn} se asocia a una mayor incidencia de muerte por causas no cardiovasculares y una menor tasa de ingresos por IC que la presencia de una FEVI preservada o reducida.
5. En individuos sanos o con ECV no grave y sin IC, la presencia de una FEVI_{sn} se asocia a un incremento significativo del riesgo de eventos cardiovasculares adversos.
6. Las diferencias existentes en cuanto al perfil clínico, mecanismos biológicos subyacentes y pronóstico de los pacientes con IC-FE_{sn} y los pacientes con IC-FE_p o IC-FE_r justifican la consideración de la IC-FE_{sn} como una categoría fenotípica específica.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; 42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368.
2. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, Fonarow GC, Geraci SA, Horwich T, Januzzi JL, Johnson MR, Kasper EK, Levy WC, Masoudi FA, McBride PE, McMurray JJ, Mitchell JE, Peterson PN, Riegel B, Sam F, Stevenson LW, Tang WH, Tsai EJ, Wilkoff BL; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16):147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
3. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011; 32(6):670-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehq426.
4. Paulus WJ, Tschöpe C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, Marino P, Smiseth OA, De Keulenaer G, Leite-Moreira AF, Borbély A, Edes I, Handoko ML, Heymans S, Pezzali N, Pieske B, Dickstein K, Fraser AG, Brutsaert DL. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28(20):2539-2550. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037.
5. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 43(3):317-327. doi: 10.1016/j.jacc.2003.07.046.
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(1):18-28. doi: 10.1093/eurjhf/hfq121.
7. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
8. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, Tu JV, Levy D. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection

- fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation*. 2009; 119(24):3070-7. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.815944.
9. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozdz J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022; 387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286.
 10. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, Brunner-La Rocca HP, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure-Valenzuela E, Giannetti N, Gomez-Mesa JE, Janssens S, Januzzi JL, Gonzalez-Juanatey JR, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone SV, Piña IL, Ponikowski P, Senni M, Sim D, Spinar J, Squire I, Taddei S, Tsutsui H, Verma S, Vinereanu D, Zhang J, Carson P, Lam CSP, Marx N, Zeller C, Sattar N, Jamal W, Schnaidt S, Schnee JM, Brueckmann M, Pocock SJ, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; 385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
 11. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Čelutkienė J, Chioncel O, Cleland JGF, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023; 44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195.
 12. Huang Z, Jiang Y, Zhou Y. Heart Failure with Supra-normal Left Ventricular Ejection Fraction - State of the Art. *Arq Bras Cardiol*. 2021; 116(5):1019-1022. doi: 10.36660/abc.20190835.
 13. Wu P, Zhang X, Wu Z, Chen H, Guo X, Jin C, Qin G, Wang R, Wang H, Sun Q, Li L, Yan R, Li X, Hacker M, Li S. Impaired coronary flow reserve in patients with supra-normal left ventricular ejection fraction at rest. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2022; 49(7):2189-2198. doi: 10.1007/s00259-021-05566-y.
 14. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, Shah SJ, Ahmed A, Bonow RO, Cleland JG, Cody RJ, Chioncel O, Collins SP, Dunnmon P, Filippatos G, Lefkowitz MP, Marti CN, McMurray JJ, Misselwitz F, Nodari S, O'Connor C, Pfeffer MA, Pieske B, Pitt B, Rosano G, Sabbah HN, Senni M, Solomon SD, Stockbridge N, Teerlink JR, Georgiopoulou VV, Gheorghiade M. Developing therapies for heart failure with

- preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014; 2(2):97-112. doi: 10.1016/j.jchf.2013.10.006.
15. Forrest IS, Rocheleau G, Bafna S, Argulian E, Narula J, Natarajan P, Do R. Genetic and phenotypic profiling of supranormal ejection fraction reveals decreased survival and underdiagnosed heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022; 24(11):2118-2127. doi: 10.1002/ejhf.2482.
 16. van Essen BJ, Tromp J, Ter Maaten JM, Greenberg BH, Gimpelewicz C, Felker GM, Davison BA, Severin T, Pang PS, Cotter G, Teerlink JR, Metra M, Voors AA. Characteristics and clinical outcomes of patients with acute heart failure with a supranormal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25(1):35-42. doi: 10.1002/ejhf.2695.
 17. Shah S, Segar MW, Kondamudi N, Ayers C, Chandra A, Matulevicius S, Agusala K, Peshock R, Abbara S, Michos ED, Drazner MH, Lima JAC, Longstreth WT Jr, Pandey A. Supranormal Left Ventricular Ejection Fraction, Stroke Volume, and Cardiovascular Risk: Findings From Population-Based Cohort Studies. *JACC Heart Fail.* 2022; 10(8):583-594. doi: 10.1016/j.jchf.2022.05.007.
 18. Horiuchi Y, Asami M, Ide T, Yahagi K, Komiyama K, Yuzawa H, Tanaka J, Aoki J, Matsushima S, Tohyama T, Enzan N, Tsutsui H, Tanabe K. Prevalence, characteristics and cardiovascular and non-cardiovascular outcomes in patients with heart failure with supranormal ejection fraction: Insight from the JROADHF study. *Eur J Heart Fail.* 2023; 25(7):989-998. doi: 10.1002/ejhf.2895.
 19. Maredziak M, Bengs S, Portmann A, Haider A, Wijnen WJ, Warnock GI, Etter D, Froehlich S, Fiechter M, Meisel A, Treyer V, Fuchs TA, Pazhenkottil AP, Buechel RR, Kaufmann PA, Gebhard C. Microvascular dysfunction and sympathetic hyperactivity in women with supra-normal left ventricular ejection fraction (snLVEF). *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(13):3094-3106. doi: 10.1007/s00259-020-04892-x.
 20. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, Kirchner HL, Manus JNA, James N, Ayar Z, Gladding P, Good CW, Cleland JGF, Fornwalt BK. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020; 41(12):1249-1257. doi: 10.1093/eurheartj/ehz550.
 21. Bild DE, Bluemke DA, Burke GL, Detrano R, Diez Roux AV, Folsom AR, Greenland P, Jacob DR Jr, Kronmal R, Liu K, Nelson JC, O'Leary D, Saad MF, Shea S, Szklo M, Tracy RP. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis: objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2002; 156(9):871-881. doi: 10.1093/aje/kwf113.
 22. Victor RG, Haley RW, Willett DL, Peshock RM, Vaeth PC, Leonard D, Basit M, Cooper RS, Iannacchione VG, Visscher WA, Staab JM, Hobbs HH; Dallas Heart Study Investigators. The Dallas Heart Study: a population-based probability sample for the

multidisciplinary study of ethnic differences in cardiovascular health. *Am J Cardiol.* 2004; 93(12):1473-1480. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.02.058.