

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

**LA ALTURA Y SU EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LOS  
PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SOBRE Y POR DEBAJO DE LOS  
2800 METROS DE ALTURA, EN LAS CIUDADES DE QUITO Y GUAYAQUIL,  
ECUADOR AÑO 2015.**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

CÉSAR AUGUSTO SÁENZ TINOCO

DRA. VALERIA ARAUJO

DIRECTORA

DR. LUIS ESCOBAR

DIRECTOR METODOLÓGICO

## **DEDICATORIA**

A mí amada familia, porque nunca me han abandonado a pesar de todas las dificultades que se han presentado. Son lo más importante de mi vida.

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mi padre, César Sáenz Aráuz, quien con su esfuerzo y constancia, junto a sus valiosos consejos, me ayudaron superar diversos obstáculos y me permitieron llegar a cumplir esta meta, aunque a veces parezca no escucharle, siempre lo tengo presente.

A mi madre, Elsy Tinoco Sánchez, quien ha derramado todo su amor en sus hijos, y que sin ella y su determinación para convertirnos en grandes seres humanos, seguramente no sería quien soy hoy, pues ha sido infatigable en su labor que va más allá de lo que ella misma imagina, siendo una gran mujer y de un valor incalculable para este mundo.

A mi hermano, Diego Sáenz Tinoco, que supo poner varias ocasiones una sonrisa en mi rostro, mostrándome que no importa si las cosas son malas, hay que seguir siendo alegres y esperar que todo vaya mejor, sin rendirse para cumplir sus proyectos.

A mi hermana, Coralía Sáenz Tinoco, por ser una mujer convencida de que sus principios y su fortaleza cambiarán el mundo, pues nunca se puede comenzar con muy poco, lo importante es siempre tomar el primer paso hacia un futuro más justo e igualitario.

A mi hermana Luisana Sáenz Tinoco, quien ha sido una gran inspiración por su inteligencia y su perseverancia, pues nunca es suficiente alcanzar un solo objetivo, siempre tienen que existir las ganas de comerse el mundo, alcanzar nuevas metas y crecer como seres humanos.

A mi tía, Dayse Tinoco Sánchez quien se ha preocupado siempre por nosotros, sus sobrinos, como si fuera nuestra madre, brindándonos amor y comprensión, riéndose y alegrándonos el día.

A mi mejor amigo, quien me acompañó en mis noches de estudio, en mis desvelos, en mi frustración, en mis alegrías. Fuiste uno de los seres más importantes de mi vida y lo serás siempre. Nunca dejaré de amarte y tenerte presente, porque tú indudablemente me sigues dando ánimos y me haces un mejor ser humano.

A mis amigos, los que están cerca, los que están lejos, pues no es la cantidad lo que importa, sino su presencia, su apoyo, su buen ánimo, que me permiten ser mejor, reírme y disfrutar un poco de la vida.

A la doctora Verónica Araujo, al doctor Bolívar Sáenz y al doctor Luis Escobar por su colaboración en este trabajo, deseando que su tiempo invertido en mi esfuerzo no sea en vano.

A los doctores Jorge Proaño, Mónica Valle y Achig que, aunque probablemente no tengan la oportunidad de leer estas palabras, les agradezco haber sido tan exigentes y espero que nunca dejen de serlo, por los médicos que debemos aspirar a convertirnos.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>CAPÍTULO 1 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>3</b>
<b>CAPÍTULO 2 MARCO TEÓRICO. ....</b>	<b>7</b>
2.1 INSUFICIENCIA CARDÍACA .....	7
2.1.1 Definición .....	7
2.1.2 Antecedente histórico. ....	7
2.1.3 Epidemiología.....	8
2.1.4 Etiología.....	9
2.1.5 Fisiopatología.....	12
2.1.6 Clasificación.....	18
2.1.7 Signos y Síntomas.....	21
2.1.8 Diagnóstico.....	22
2.1.9 Tratamiento.....	26
2.1.10 Comorbilidades.....	33
2.2 ENFERMEDADES CARDÍACAS EN LA ALTURA.....	35
2.2.1 Respuestas fisiológicas del sistema circulatorio a la altura.....	35
2.2.2 La altura y las enfermedades cardíacas.....	38
2.3 PRUEBAS FUNCIONALES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA.....	40
2.3.1 Prueba de estrés.....	40
2.3.2 Prueba de estrés por ejercicio cardiopulmonar.....	42
2.3.3 Prueba de estrés farmacológica.....	42
2.3.4 Prueba de eco-estrés.....	43
2.3.5 Prueba de estrés nuclear.....	43
2.3.6 Prueba de los seis minutos.....	44

<b>CAPÍTULO 3 METODOLOGÍA.....</b>	<b>47</b>
3.1 Justificación.....	47
3.2 Problema de investigación .....	48
3.3 Objetivos.....	49
3.4 Hipótesis.....	50
3.5 Tipo de Estudio.....	50
3.6 Población.....	50
3.7 Trabajo de campo.....	51
3.8 Variables.....	52
3.9 Criterios de inclusión y exclusión.....	52
3.10 Cálculo de la muestra.....	55
3.11 Procedimiento de recolección de información.....	57
3.12 Análisis de datos.....	58
3.13 Aspectos bioéticos.....	58
3.14 Aspectos administrativos.....	59
<b>CAPÍTULO 4 RESULTADOS.....</b>	<b>60</b>
4.1 Descripción de la muestra.....	60
4.1.1 Características de los pacientes.....	60
4.1.2 Antecedentes patológicos.....	62
4.1.3 Estadio funcional.....	64
4.1.4 Medicamentos utilizados.....	65
4.2 Cálculos estadísticos.....	67
4.2.1 Género y altura.....	67

4.2.2 Edad y comparación entre ciudades.....	68
4.2.3 Antecedentes patológicos y altura.....	68
4.2.4 Comparación de medias.....	68
4.2.5 Comparación de medias entre clases funcionales.....	69
4.2.6 Medias de tensión arterial y frecuencia cardíaca.....	70
4.2.7 Medias por edades.....	71
4.2.8 Medias por género.....	72
<b>CAPÍTULO 5 DISCUSIÓN.....</b>	<b>73</b>
<b>CAPÍTULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>82</b>
6.1 Conclusiones.....	82
6.2 Fortalezas del estudio.....	83
6.3 Debilidades del estudio.....	84
6.4 Recomendaciones.....	84
<b>ANEXOS.....</b>	<b>87</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>93</b>

## **ABREVIATURAS**

**mmol:** mili mol

**ANP:** Péptido atrial

**BNP:** Péptido cerebral

**NO:** Óxido nítrico

**ROS:** Especies reactivas de oxígeno

**NYHA:** New York Heart Association (hace referencia a su escala funcional).

**AHA:** American Heart Association (Asociación Americana del Corazón)

**IECA:** Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

**ARA:** Antagonista de los receptores de angiotensina

**BCC:** Bloqueador de los canales de calcio

**IMC:** Índice de masa corporal

## LISTA DE TABLAS

Tabla N°1: Etiología de la insuficiencia cardíaca.....	10
Tabla N°2: Clasificación funcional de la New York Heart Association para Insuficiencia Cardíaca.....	18
Tabla N°3: Estimación objetiva de la American Heart Association para Insuficiencia Cardíaca.....	19
Tabla N°4: Clasificación de Killip-Kimball.....	19
Tabla N°5: Signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca.....	21
Tabla N°6: Criterios de Framingham para la insuficiencia cardíaca.....	22
Tabla N°7: Manejo farmacológico de los pacientes en estadio C.....	31
Tabla N°8: Definición diagnóstica de la Insuficiencia Cardíaca Avanzada.....	32
Tabla N°9: Operacionalización de las variables.....	53
Tabla N°10: Pacientes distribuidos por edades y por ciudad.....	61
Tabla N°11: Medias de la prueba de seis minutos recorridas por edades.....	72

## **LISTA DE GRÁFICOS**

Gráfico N° 1: Causas principales de mortalidad en las Américas.....	8
Gráfico N° 2: Distribución de pacientes con insuficiencia cardíaca por género.....	61
Gráfico N° 3: Porcentaje de enfermedades cardíacas en Quito y Guayaquil.....	63
Gráfico N° 4: Casos de enfermedades no cardíacas en Quito y Guayaquil.....	63
Gráfico N° 5: Proporción de estadios NYHA en ciudades de Quito y Guayaquil.....	64
Gráfico N° 6: Tratamiento administrado en los pacientes con insuficiencia cardíaca cada ciudad (Quito y Guayaquil).....	65

## **LISTA DE ANEXOS**

ANEXO 1: Fotografías.....	87
ANEXO 2: Consentimiento Informado.....	88
ANEXO 3: Formulario de Consentimiento informado.....	90
ANEXO 4: Formulario de los seis minutos.....	91



## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una patología de creciente importancia, catalogada incluso como una epidemia, que afecta la calidad de vida de la persona que la padece. A pesar de que esto es bien conocido, poco se sabe sobre el efecto que tiene la altura sobre la capacidad funcional de un paciente insuficiente. El objetivo del estudio fue comparar la capacidad funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable sobre y por debajo de los 2800 metros de altura con el fin de aportar evidencia que sustente la creación de guías de tratamiento y manejo aplicadas a nuestro medio. Los métodos aplicados fueron la prueba de los seis minutos a pacientes con insuficiencia cardíaca que residen a nivel del mar (Guayaquil) y en la altura (Quito), comparando posteriormente las medias de los resultados y estableciendo diferencias entre ellos. Como resultados se obtuvo que los pacientes residentes en la altura recorrieron una mayor distancia (355 metros) que aquellos residentes al nivel del mar (278 metros), cuando no se diferencian clases funcionales, con diferencias estadísticamente significativas (t de student con  $p=0,014$ ). Al comparar entre clases funcionales NYHA II y III (pacientes sintomáticos) de las dos ciudades no existieron diferencias significativas (t de student con  $p=0,302$ ). Se concluyó entonces que los pacientes con insuficiencia cardíaca que residen en Quito abarcaron mayores distancias que los pacientes en Guayaquil, cuando no se distinguieron entre clases funcionales, a pesar de que los últimos tendrían mayores ventajas, como mayor disponibilidad de oxígeno, existiendo diferencias significativas, aunque entre pacientes sintomáticos no existen disimilitudes, implicando que cada grupo se adaptó al ambiente en el que se desenvuelve, a pesar de la patología de base.

## **ABSTRACT**

Heart failure is a disease of increasing importance that alters the quality of life of the person affected by it. Its incidence has increased to the point that is now been classified as a epidemic. Although this is acknowledged, little is known about the effect of altitude on the functional capacity of the patient suffering from this disease. The objective was to compare the functional capacity of patients with stable chronic heart between sea level and 2800 meters of altitude in order to provide evidence that supports the establishment of treatment guidelines and disease management applied to our environment. The methodology consisted on the six minutes walk test being applied to patients with heart failure who live at sea level (Guayaquil) and high altitude (Quito). The means of the results were then compared to establish the difference between both locations. The results found were that the patients at high altitude walked a greater distance (355 meters) than residents at sea level (278 meters), when functional classes weren't distinguished, with statistically significant differences (Student t test with  $p = 0.014$ ). Comparing between NYHA functional classes II and III (symptomatic patients) of both cities didn't reveal significant differences (Student t test with  $p = 0.302$ ). It was concluded then that the patients with heart failure who reside in Quito covered greater distances than patients in Guayaquil, when all functional classes were included, this occurred even though the sea level residents have more advantages, such as increased availability of oxygen, with statistically significant differences, although between symptomatic patients there were no dissimilarities, implying that each group adapted to the environment in which they live.

## **CAPÍTULO I – INTRODUCCIÓN**

Las enfermedades cardiovasculares son un espectro de patologías que han cobrado creciente importancia en la práctica médica, pues suponen una carga sustancial sobre la mortalidad y morbilidad de la población general, muchas de ellas prevenibles y manejables. La insuficiencia cardíaca es una enfermedad crónica no transmisible que se define tanto como un daño estructural del corazón cuya verdadera repercusión se evidencia en otros sistemas<sup>1</sup>, o como un síndrome clínico que lleva a hospitalizaciones, menor expectativa de vida y calidad de vida deteriorada<sup>2</sup>.

La etiología de la enfermedad es variada y cada una responde diferente a los tratamientos e intervenciones que se realicen, los que intentan manejar un espectro clínico de signos y síntomas que le otorgan a la patología una gravedad de tal magnitud, que resulta incapacitante y deteriora enormemente al paciente, no sólo física, sino emocionalmente.

La enfermedad ha comenzado a tomar proporciones tan grandes en comparación al pasado, que incluso existen autores que califican el aumento de casos como si fueran una epidemia, debida a la mayor supervivencia por los tratamientos aplicados en la patología y sus causas<sup>3</sup>.

La prevalencia e incidencia de la patología se han establecido entre el 4 al 6% y de 0.2 a 3 personas por 1000 habitantes respectivamente, en la población general en países como Estados Unidos o España<sup>4</sup>; a nivel de América Latina no se han realizado estudios que permitan determinarlos con exactitud.

Debido a la falta de recursos científicos sobre un tema que va cobrando vital importancia en la vida de los pacientes y la consulta de los profesionales de salud,

no se puede estimar el impacto poblacional que tiene la insuficiencia cardíaca sobre nuestro país y por ende no se le puede asignar la importancia que merece; sin embargo, se sabe que en el 2013 esta enfermedad fue la causa de 4882 egresos hospitalarios, y 674 motivos de consulta externa, con 1564 muertes en total a nivel de Ecuador (2.48% del total de defunciones), según el Ministerio de Salud<sup>5</sup>.

Aun cuando no se disponen de datos confiables, es evidente que una patología como la insuficiencia cardíaca causa un impacto en la vida del paciente que la padece, y que su capacidad funcional es uno de los puntos clave que se ven afectados. Un individuo insuficiente debe realizar cambios de su estilo de vida para mejorar su calidad de vida, además de que su cuerpo responde automáticamente a la enfermedad, realizando adaptaciones fisiológicas para mantener al paciente funcional. Dichos cambios pueden pasar inadvertidos en la mayoría de los casos, pero suceden, tomando en cuenta también que cada persona debe responder a una necesidad distinta, además de que se debe considerar su grado de afectación por la enfermedad, hasta incluso en donde resida.

Entonces: ¿Cómo responden los pacientes con insuficiencia cardíaca en diferentes ambientes? Ecuador cuenta con distintas regiones, cada una con su particularidad, y entre las características que las vuelven únicas la altura es sin duda una de las más destacables. Justamente por este factor, la temperatura, la humedad y la disponibilidad de oxígeno varían en cada ambiente y con ello existen diferentes adaptaciones fisiológicas en cada entorno. En un paciente sano, dichas respuestas funcionan de una manera efectiva, a tal punto que la persona puede ir de una altura a otra sin demasiada preparación o cuidado. Un paciente cardiópata, por otro lado, debe tener presentes estos cambios, y prever situaciones que puedan ponerle en riesgo.

Pero, ¿Cómo es que la capacidad para realizar actividades de la vida diaria de un paciente con insuficiencia cardíaca varía con la altura? La evidencia científica que busca esta respuesta es escasa, no es concluyente o arroja comparaciones que no son aplicables a nuestro medio. Evidentemente en toda región independientemente de su ubicación existen pacientes que padecen la enfermedad, y para valorar la repercusión de la patología y hasta en cierta medida las respuestas orgánicas subyacentes, hay desde pruebas sanguíneas hasta exámenes más avanzados como la prueba de esfuerzo o la ecocardiografía que determinan parámetros ya sean estructurales para esclarecer las causas etiológicas o funcionales, de gran importancia para estimar la resistencia y capacidad funcional del paciente, a fin de evaluar su adaptación a las situaciones de esfuerzo o de la vida diaria y direccionando el tratamiento para que sea lo más acertado posible, mejorando la calidad de vida de quien lo use.

Entre tantas herramientas de las que se dispone, la prueba de los seis minutos, de fácil realización, permite valorar la capacidad funcional sub máxima (es decir, la capacidad del paciente para realizar actividades de la vida diaria) del insuficiente, estimando la cantidad de metros recorrida por el mismo, en un período de seis minutos, que actualmente es aplicada incluso para verificar si la respuesta al tratamiento sometido es adecuada o no. La prueba comenzó como una forma para establecer la resistencia al ejercicio de sujetos sanos, y terminó siendo aplicada en sujetos con enfermedades cardiopulmonares crónicas, por lo que su utilidad ha sido comprobada.

Teniendo un instrumento fácilmente reproducible, y que cuantifica el estado funcional del paciente, este valor se puede someter a comparación para indagar sobre las disparidades que existen entre pacientes que viven a altitudes distintas. La

importancia de este cotejo radica en que un individuo que responde a diferentes necesidades, requiere diferentes recomendaciones para un mejor tratamiento. Por eso es que este trabajo busca comparar la capacidad funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable sobre y por debajo de los 2800 metros de altura con el fin de aportar evidencia que sustente la creación de guías de tratamiento y manejo aplicadas a nuestro medio.

Para lograr tal objetivo se requirió determinar la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable que viven sobre los 2800 metros de altura (Quito) con la de aquellos que viven por debajo de esta altura (Guayaquil) mediante la prueba de los 6 minutos, lo que permitirá comparar la capacidad funcional de dichos pacientes con la altura en la que residen (Quito – 2850 metros sobre el nivel del mar y Guayaquil con 4 metros sobre el nivel del mar), y así establecer diferencias o similitudes entre su capacidad funcional.

¿Existen diferencias? ¿Son significativas? ¿Acaso cada región debería ajustarse a un modelo diferente de tratamiento para lograr mejores resultados y un mayor impacto sobre la vida del paciente? Este trabajo brinda algunas respuestas y abre las puertas a nuevas investigaciones, para tener más conocimiento sobre una patología que cada día adquiere más importancia y es más común en nuestra población.

## **CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 INSUFICIENCIA CARDÍACA**

#### 2.1.1 Definición

La insuficiencia cardíaca representa la incapacidad del corazón para cumplir con las demandas metabólicas del organismo, teniendo una repercusión en los demás sistemas del cuerpo<sup>1</sup>, y se debe a una falla estructural adquirida o heredada, que conlleva a un síndrome clínico.<sup>2</sup>

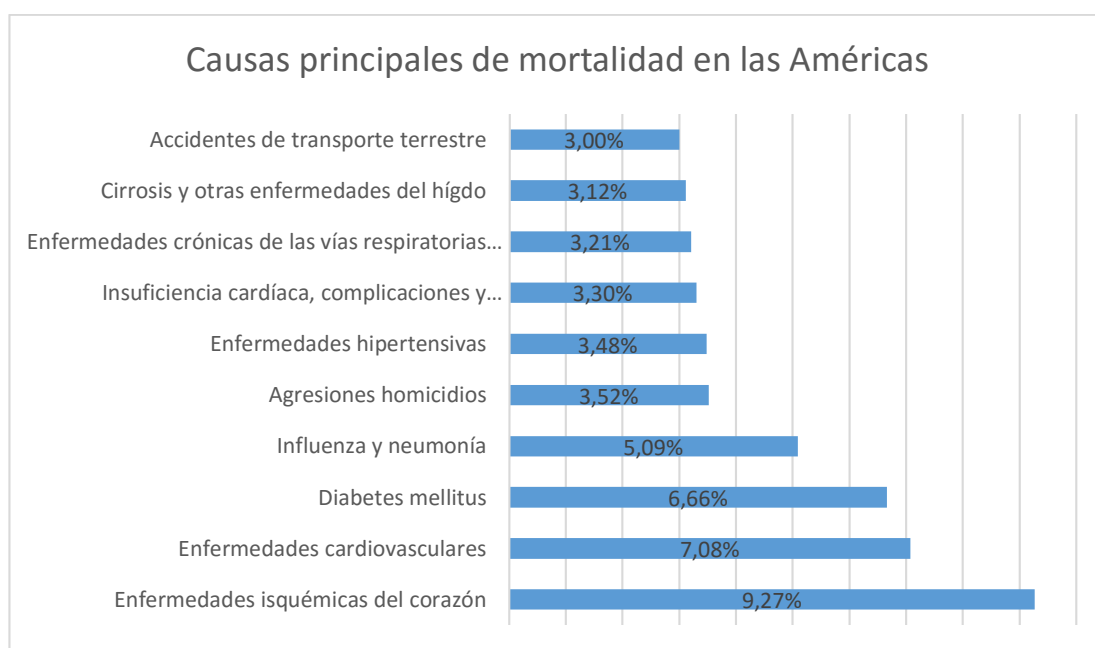
#### 2.1.2 Antecedente histórico

La insuficiencia cardíaca fue reconocida desde la época egipcia, greca, romana e india antigua. La obtención de los conocimientos necesarios para su estudio llevó a diversos individuos a pensar desde que se originaba por un desequilibrio de humores, hasta que para su manejo era necesario tomar brebajes cuando la luna se encontraba menguante. La descripción de la circulación por William Harvey en 1628, época en la que se realizaban autopsias, permitió su mejor entendimiento y condujo a observar los cambios estructurales del músculo cardíaco así como a Starling a establecer la ley que llevaría su nombre.<sup>6</sup> Cuando se desarrollaron los rayos x y la electrocardiografía se esclarecieron y cambiaron algunas teorías de la enfermedad, madurando aún más con el posterior apareamiento de la ecocardiografía y la medicina nuclear. Más adelante se introducirían los diuréticos a base de mercurio, reemplazados 30 años después por las tiazidas sustancialmente menos tóxicas y más eficaces; el desarrollo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en 1970 ofreció un tratamiento más amplio, que seguiría extendiéndose con los inotrópicos y beta bloqueadores. En 1995 finalmente se establecieron guías de diagnóstico por la Sociedad Europea de Cardiología aplicadas a la enfermedad.<sup>7</sup>

### 2.1.3 Epidemiología

Las enfermedades no transmisibles son la principal causa de mortalidad a nivel mundial y entre ellas, las patologías cardiovasculares son responsables de 17,512,520 muertes en el año 2012<sup>8</sup> y en la región de las Américas se les atribuye 2,224,216 millones de defunciones, de las que el 11% son por insuficiencia cardíaca<sup>9</sup>, hallándose también entre las diez principales causas de mortalidad en el mismo año<sup>10</sup>.

**Gráfico N° 1: Causas principales de mortalidad en las Américas**



Fuente: Sistema Regional de Mortalidad, 2012. Organización Panamericana de la Salud (OPS). <http://www.paho.org>

A nivel de Ecuador, el 67% de las muertes se deben a enfermedades no transmisibles, y de ellas el 25% se deben a enfermedades cardiovasculares.<sup>11</sup> La insuficiencia cardíaca aporta un 11% a la mortalidad por patologías cardíacas<sup>12</sup>, con 1564 muertes en total; este valor representa un 2.48% del total de defunciones. Es el diagnóstico de 4882 egresos hospitalarios, y 674 motivos de consulta externa.<sup>4</sup>

En cuanto a prevalencia e incidencia no existen estudios sobre dichos parámetros en Ecuador o América Latina, y aquellos que intentan estimarla no son representativos para la población<sup>13</sup>, lo cual dificulta determinar la verdadera magnitud de la enfermedad, siendo complejo además por la variabilidad según la población y el grupo étnico, ya que se presenta con mayor frecuencia a medida que transcurren los años, como lo explican Sayago-Silva et al, en un estudio sobre la epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España con referencias sobre la población europea en general, donde se cita una incidencia que puede ir desde las 1,4 personas hasta las 11,7 personas por 1000 habitantes, dependiendo de la edad, con prevalencias que oscilan entre el 5% para la población general, hasta 17% para poblaciones mayores a los 85 años, e incluso se establece que aunque los hombres tienen mayor tendencia a presentar la enfermedad, las mujeres son más proclives a padecerla en edades extremas<sup>14</sup>. En cuanto a Estados Unidos, Roger<sup>15</sup> establece que la prevalencia total podría ir desde el 1 hasta el 12%, dependiendo del estudio y los criterios utilizados para catalogar a la insuficiencia cardíaca como tal, y la incidencia entre 2 a 32 personas por 1000 habitantes, recalando que el tamaño poblacional es taxativo; puntualiza además que el riesgo de presentar insuficiencia cardíaca se ve afectado por la edad, el sexo y la raza, con valores que varían entre 29% a 49%, según el grupo estudiado. En términos generales, en Europa se describen prevalencias desde el 0,4% hasta el 4% en la población general, e incidencias desde 0.2 personas hasta 11.6 personas por mil habitantes, mientras que en Estados Unidos, la prevalencia va del 2% al 6%, con una incidencia de 1 a 3 casos por 1000 habitantes al año<sup>3</sup>.

#### 2.1.4 Etiología

La insuficiencia cardíaca tiene diversas etiologías, con diferentes clasificaciones que responden principalmente al tipo de insuficiencia cardíaca que generan o a que fase de la contracción cardíaca afectan, y que difieren en importancia según la población

estudiada, algunas de ellas generando disparidades por el verdadero rol que tienen en esta patología.

**Tabla N°1: Etiología de la insuficiencia cardíaca** <sup>16</sup>

<b>Etiología de la Insuficiencia Cardíaca</b>	
<b>Sistólica/diastólica</b>	Enfermedad coronaria, diabetes mellitus, hipertensión, enfermedades valvulares.
<b>Sistólica</b>	Arritmias (ventricular, supraventricular), miocarditis, cardiomiopatía periparto, congénitas, drogas (alcohol, tabaco), cardiomiopatía idiopática.
<b>Diastólica</b>	Cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva, pericarditis constrictiva.
<b>Aguda</b>	Infarto de miocardio, miocarditis, arritmia, drogas (cocaína, bloqueadores de canales de calcio), sepsis.
<b>Alto gasto</b>	Anemia, fístulas sistémicas arterio-venosas, hipertiroidismo, embarazo, glomerulonefritis, policitemia vera, síndrome carcinoide, mieloma múltiple.
<b>Derecha</b>	Falla izquierda, enfermedad coronaria, hipertensión pulmonar, estenosis valvular pulmonar, embolismo pulmonar, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad neuromuscular.
<b>Factores precipitantes</b>	Anemia severa, tirotoxicosis, mixedema, glomerulonefritis, cor pulmonare, obesidad, embarazo, deficiencias nutricionales, síndrome carcinoide, ingesta excesiva de sal y agua, estrés emocional.

Fuente: Dumitru, I. "Heart Failure". Julio 2015. <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview#a4>

Entre las causas más comunes se encuentran la enfermedad coronaria, la cardiomiopatía dilatada, la enfermedad valvular y la hipertensión arterial sistémica<sup>17</sup>, que a pesar de que en el pasado se hallaba como la causa primaria y como cofactor de otros procesos, debido a la terapia anti hipertensiva su prevalencia como etiología ha disminuido<sup>18</sup>, aunque dicha afirmación es aún motivo de controversia<sup>19</sup>.

La diabetes, una enfermedad de importancia reconocida en la época actual, se relaciona con la insuficiencia cardíaca como un factor predisponente, independiente de otras enfermedades<sup>20</sup>, o causal, ocasionando cambios estructurales y alterando respuestas químicas celulares<sup>21</sup>.

El alcohol es motivo de debate. Se ha demostrado que el consumo moderado de alcohol disminuye el riesgo de insuficiencia cardíaca, pero el consumo excesivo aumenta la mortalidad general<sup>22</sup>, independiente de otras comorbilidades, sin que se conozca el mecanismo exacto por el que esto ocurre.

Se ha evidenciado que diversos genes (como el ACTC1, o el MYH7 para la cardiomiopatía dilatada, o el MYL2 y 3 para la cardiopatía hipertrófica) y estructuras proteicas alteradas por la disfunción de los primeros (como por ejemplo la actina, la miosina, la troponina, el fosfolambán, la titina, entre otras), pueden predisponer a grupos familiares a padecer de insuficiencia cardíaca; variaciones de una misma proteína se encuentran en tipos diferentes de esta patología, probando que la alteración funcional de los componentes celulares de una célula son etiológica y fenotípicamente relevantes para cardiopatías que pueden ser totalmente diferentes y llevar a diferentes enfoques de manejo<sup>23</sup>.

La cardiopatía periparto es un tipo de insuficiencia cardíaca (miocardiopatía dilatada) que se presenta en el último mes de embarazo o dentro de los últimos cinco meses de haber dado a luz, con una fracción de eyección ventricular menor al 45% sin otras causas reconocibles, (a pesar de que existan teorías en las que la sobrecarga de sal, la miocarditis, respuestas autoinmunes inadecuadas, y alteraciones hemodinámicas puedan ser etiologías de la cardiopatía periparto, ninguna se ha aceptado como una causa definitiva); la falla cardíaca puede persistir hasta en un 50% de las pacientes, por lo que su reconocimiento y manejo temprano son esenciales<sup>24</sup>

La cardiopatía por sobrecarga de hierro es una miocardiopatía dilatada que se presenta sobre todo en personas con alteraciones genéticas vistas en la hemocromatosis o la talasemia, en las que los mecanismos de regulación del hierro se ven alterados, con el desarrollo de un corazón insuficiente que puede aparecer tan temprano como a los 20 años de edad y que se expande por el mundo debido a la inmigración<sup>25</sup>.

En cuanto a América Latina, a las cuatro principales causas de insuficiencia cardíaca se les suma la enfermedad de Chagas, una zoonosis parasitaria que provoca hasta

un 20% de fallas cardíacas, según el área estudiada<sup>26</sup>, importante en Ecuador pues se le considera un área endémica donde aún no se ha interrumpido la transmisión.

La privación socioeconómica es un tema de gran relevancia en países en vías de desarrollo, pues se afirma que es un factor predictor independiente de falla cardíaca cuando no existen recursos para tratar las enfermedades etiológicas manejables que la causan<sup>27</sup>.

#### 2.1.5 Fisiopatología

A medida que la persona envejece hay pérdida de miocitos e hipertrofia de aquellos que quedan, además de que el ventrículo izquierdo comienza a ponerse rígido, con lo que disminuye el llenado ventricular, junto al aumento de la presión sistémica y la disminución de la respuesta vasodilatadora al ejercicio<sup>28</sup>. Así, la insuficiencia cardíaca puede tener una aparición lenta y progresiva, que es común con la edad y comorbilidades, o instaurarse de manera súbita, dependiendo de la etiología.

Este factor causal y su efecto sobre el corazón es de donde nace el concepto del evento índice que desencadena o precipita la enfermedad, el cual puede ser silencioso y paulatino o de rápida instauración, generando una respuesta inicial inflamatoria seguida de depósitos de colágeno e hipertrofia de los miocitos, incluso hasta replicación celular<sup>29</sup>.

Esta respuesta se ve además afectada por factores hormonales que buscan en primera instancia permitir que el corazón se mantenga funcionando adecuadamente. Por ejemplo, a nivel cardíaco, existen terminaciones nerviosas que liberan catecolaminas (norepinefrina, epinefrina) que actúan sobre receptores  $\beta$  adrenérgicos, en respuesta probablemente a la disminución del gasto cardíaco, los cuales causan inotropismo y cronotropismo positivo; si se mantienen estimulados por demasiado tiempo dichos receptores se internalizan por una desensibilización funcional, lo que disminuye su acción y eleva la producción hormonal, causando

fibrosis intersticial, promoviendo la apoptosis, dilatación ventricular izquierda y sobre carga de calcio, que altera la contractibilidad<sup>30</sup>.

A medida que el flujo sanguíneo es redireccionado al corazón y cerebro por la dificultad para generar un gasto cardíaco eficiente, el flujo renal comienza a disminuir, lo que activa el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, con efectos deletéreos: la renina excretada por las células yuxtaglomerulares y de la mácula densa cataliza angiotensina, ulteriormente convertida a angiotensina II que promueve vasoconstricción y absorción de agua y sodio; este último efecto es potenciado por la posterior secreción de aldosterona. En un corazón insuficiente el aumento del volumen supone una mayor carga de trabajo y posterior deterioro, aunque esa no sea la consecuencia más llamativa, sino que los niveles aumentados de aldosterona provocan disfunción endotelial, fibrosis miocárdica, necrosis miocárdica, disrritmias y cicatrices en el músculo cardíaco<sup>31</sup>.

La hormona arginina vasopresina liberada por la glándula pituitaria responde a estímulos tanto osmóticos (cambios tan mínimos como 1 mmol de la presión osmótica promueven su secreción) como no osmóticos (mediante barorreceptores ubicados en sitios de alto flujo). Tiene la función de promover la retención de agua a nivel de los túbulos colectores renales mediante la expresión de la acuaporina 2, así como la vasoconstricción arterial. Un aumento desmedido de la vasopresina genera aumento del volumen circulante, que en un paciente insuficiente resulta perjudicial por la carga que soportará el músculo, con expresión continua de acuaporinas que a la larga permite el paso continuo de agua libre, generando entonces hiponatremia dilucional, la misma que se ha correlacionado con la supervivencia pues mientras el estado funcional decae, menores son los niveles de sodio plasmático<sup>32</sup>.

La endotelina, un potente vasoconstrictor, es considerado como parte de la respuesta hormonal de la falla cardíaca; aumenta ante estímulos hormonales, estrés e

hipoxemia y su nivel se eleva conforme la enfermedad empeora, incrementando la resistencia vascular e interfiriendo con la función del óxido nítrico<sup>33</sup>, aparte de que parece tener un papel en el remodelamiento cardíaco pues altera la función simpática<sup>34</sup>, siendo un enfoque terapéutico sobre el que aún no se encuentran buenos resultados<sup>35</sup>.

La falla cardíaca es considerada como un síndrome de deficiencia hormonal, pues existen niveles disminuidos de testosterona, T3, hormona de crecimiento y factor de crecimiento insulinosímil tipo 1, así como resistencia a la insulina, que afectan directamente la función y contractibilidad cardíacas, el consumo de oxígeno, la replicación celular e incluso se relacionan con un peor pronóstico<sup>36</sup>.

La respuesta hormonal anómala va de la mano con la progresiva falla del mecanismo regulador de Frank-Starling, que en corazones sanos, cuando la distensión del músculo en la diástole aumenta, la contracción es más eficiente; en la falla cardíaca dicho mecanismo comienza a decaer puesto que las fibras musculares a pesar de tener una respuesta aumentada al calcio no se contraen o lo hacen levemente, sobre todo cuando la cardiopatía es dilatada debido a la respuesta miofibrilar alterada, por lo tanto el mecanismo se deteriora<sup>37</sup>.

El corazón también pasa por un proceso inflamatorio con citoquinas que se elevan a medida que la enfermedad avanza, como el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, activina a, resistina, adiponectina, y otros agentes como la mieloperoxidasa, pentraxina 3 y moléculas de adhesión, agravando procesos como la caquexia cardíaca, anemia, lesiones endoteliales y creando una respuesta inflamatoria y una cascada de activación celular que agrava aún más el daño percibido por el músculo cardíaco, disminuyendo la función sistólica y diastólica, y aumentando el remodelamiento cardíaco<sup>38</sup> sobre la que aún no se han establecido terapias satisfactorias<sup>39</sup>.

El músculo cardíaco frente a cambios de volumen, presión o incluso a muerte celular comienza con un proceso que se conoce como remodelamiento ventricular, permitiendo que el músculo envíe la misma cantidad de sangre en fases tempranas de la insuficiencia cardíaca mediante elongación y formación de cicatrices en el tejido necrótico e hipertrofia miocitaria en el tejido sano que a la larga sufrirá de fibrosis intersticial con un alargamiento de la cámara ventricular y un cambio de su estructura, desde una forma elíptica a una forma esférica, proceso que avanza indefinidamente, lo que disminuye la función cardíaca<sup>40</sup>. En pacientes infartados el remodelamiento tiene un curso más oscuro: a pesar de que los miocitos atraviesan por fases de división celular y renovación conforme transcurre el tiempo, el momento en que el tejido muere, las células sufren autofagia y apoptosis, la primera como sustrato energético para otras células en el momento en que el flujo sanguíneo se interrumpe y la segunda para evitar el daño de otras células sanas, controlados inicialmente para evitar mayores lesiones; sin embargo a medida que avanzan los años el equilibrio de muerte y renovación es tan frágil, que una persona con infarto que cursa un remodelamiento ventricular no puede generar nuevas células cuando la pérdida supera la reposición, facilitando la presencia de citoquinas y desechos celulares que los lisosomas no procesan, ya que su función igualmente decae, causando un daño local de gran importancia y acelerando precipitadamente la injuria celular<sup>41</sup>.

Es importante la relación existente entre el sistema arterial y el ventrículo izquierdo, pues se ha demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, las arterias y sus características como elasticidad, resistencia y compliancia se ven alteradas, a diferencia de los pacientes con fracciones conservadas, en donde aparentemente el sistema funciona mejor<sup>42</sup>, aunque en dichos individuos, en el momento del ejercicio el gasto cardíaco no aumenta

conforme lo requiere la actividad física, ni la relajación vascular periférica respondería adecuadamente<sup>43</sup>.

Las altas presiones de llenado en el ventrículo izquierdo incitan a una hipertensión pulmonar con acumulación de líquido entre los alvéolos, que predispone a las dificultades para la respiración, incluso atrapamiento de aire y alteración de la mecánica pulmonar, con posterior deterioro del ventrículo derecho que conducirá a congestión e hipertensión hepática, con aumento del líquido a nivel venoso y, por medio de fuerzas hidrostáticas que superan a las fuerzas oncóticas del espacio intersticial, acumulación de líquidos en abdomen y miembros inferiores<sup>44</sup>. Cuando una enfermedad pulmonar, por hipertensión de los vasos pulmonares, genera dichos cambios en el lado derecho del corazón, la falla cardíaca resultante se le conoce como cor pulmonare<sup>45</sup>.

A medida que el corazón recibe estos insultos su capacidad para adquirir energía también se ve alterada, con un consumo más veloz de la fosfocreatina y disminución de la sintetasa de creatina (causados por el exceso de catecolaminas), combustible que permite el transporte del ATP dentro del miocito, por lo que el sustrato energético disminuye rápidamente; además, genes que se expresan para la utilización de ácidos grasos disminuyen cuando existe hipertrofia muscular, dejando al músculo con menos energía<sup>46</sup>.

Existen medios por los que el corazón responde al ciclo continuo de lesiones provocado por los sistemas hormonales y el volumen aumentado, como la secreción de los péptidos natriuréticos. Se han identificado varias clases, pero entre los más importantes destacan el péptido atrial (ANP) y el péptido cerebral (BNP). Los péptidos son secretados cuando existen presiones altas de llenado ventricular y dilatación auricular<sup>47</sup>; ambos actúan sobre receptores de péptidos natriuréticos tipo A, y tienen como efectos la natriuresis, diuresis, inhibición de la síntesis y excreción de renina e

incluso vasodilatación<sup>48</sup>. Ha existido controversia sobre la función del ANP en la insuficiencia cardíaca, pues sus niveles aumentados se han relacionado con la retención de sodio, sin embargo, en experimentos con ratones, la ausencia de este péptido promueve la hipertrofia cardíaca, empeoramiento de la cardiomiopatía dilatada y mayor remodelamiento cardíaco<sup>49</sup>. El BNP proviene de un precursor (pro-BNP), que después de un procesamiento resulta en un fragmento inerte (NT-proBNP) y otro activo, con una vida media de 120 y 20 minutos respectivamente, que además de las acciones en común con el ANP, mejora la relajación cardíaca e inhibe la fibrosis<sup>50</sup>.

El óxido nítrico (NO) es un agente que permite la relajación muscular y vasodilatación cuando las células se encuentran bajo estrés y estiramiento, incluso se le ha adjudicado un rol moderador en la secreción de otras hormonas como la aldosterona. Se ha comprobado que hay varias sintetasas de este elemento a nivel cardíaco (NOS1, NOS2 y NOS3) y su comportamiento puede ser beneficioso o perjudicial, ya que niveles aumentados de NO van de la mano con ciertas especies reactivas de oxígeno que son nocivas para la función cardíaca; la disfunción del NO se presenta desde la propia sintetasa hasta en los procesos que el mismo agente genera<sup>51</sup>. Han encontrado variaciones raciales al estudiar polimorfismos genéticos de la sintetasa endotelial, que hacen menos susceptibles a las personas para padecer insuficiencia cardíaca<sup>52</sup>, comprobando su importante rol en esta enfermedad.

Las especies reactivas de oxígeno (ROS), generándose a nivel mitocondrial y por vías enzimáticas diversas se encuentran elevadas en los pacientes con insuficiencia cardíaca y suelen superar los mecanismos reguladores que controlan su acción, activando diversas vías celulares que causan hipertrofia miocitaria, muerte celular, promueven el remodelamiento ventricular y disfunción de los lípidos<sup>53</sup>; sin embargo, a pesar de que la inhibición de las enzimas que los producen resulta tentadora, se

ha determinado que aunque los ROS promueven la síntesis de sarcómeros y el aumento de niveles de calcio excesivos; estos efectos mantenidos bajo control pudieran mantener la fisiología normal del miocito, por lo que frenar de lleno su producción no sea lo más adecuado<sup>54</sup>.

#### 2.1.6 Clasificación

##### Clasificación funcional:

La clasificación funcional de la New York Heart Association (NYHA) fue creada en 1964 por el comité de criterios de esta entidad, y revisada varias ocasiones<sup>55</sup>. Se designan 4 clases que son:

**Tabla N°2: Clasificación funcional de la New York Heart Association para Insuficiencia Cardíaca**

<b>Clase funcional NYHA</b>	
<i>Clase I</i>	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<i>Clase II</i>	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<i>Clase III</i>	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. Actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
<i>Clase IV</i>	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

Fuente: Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 6th ed." The Criteria Committee of the New York Heart Association. Boston, Mass: Little Brown, 1964

Pero debido a que la clasificación se sometía a interpretaciones subjetivas, la Asociación Americana del Corazón (AHA) decidió utilizar además una escala objetiva relacionada con la evidencia de enfermedad cardiovascular<sup>56</sup>.

**Tabla N°3: Estimación objetiva de la American Heart Association para  
Insuficiencia Cardíaca**

<b>Estimación objetiva AHA</b>	
<i>A</i>	No hay evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular. No hay síntomas ni limitación en la actividad física ordinaria.
<i>B</i>	Evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular mínima. Síntomas leves y ligera limitación durante la actividad normal. No hay molestias en el reposo.
<i>C</i>	Evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular moderada. Marcada limitación durante la actividad debido a la sintomatología, incluso en actividades menos exigentes que las ordinarias. No hay molestias en el reposo.
<i>D</i>	Evidencia objetiva de enfermedad cardiovascular severa. Limitaciones severas. Hay síntomas en el reposo.

Fuente: Asociación Americana de Cardiología. Clases de la insuficiencia cardíaca. 2015. [www.heart.org](http://www.heart.org)

#### Clasificación de Killip-Kimball

La clasificación de Killip Kimball se realiza examinando al paciente y se utiliza en presencia o ausencia de signos de falla ventricular cuando se presume de un infarto agudo de miocardio, utilizada para identificar el riesgo de muerte y los beneficios potenciales del cuidado en una unidad de coronarios, con un rol pronóstico en la mortalidad intrahospitalaria de dichos individuos<sup>57</sup>, que ha sido validada además para la muerte tardía<sup>58</sup>.

**Tabla N°4: Clasificación de Killip-Kimball**

<b>Clasificación de Killip-Kimball</b>		
<i>Clase</i>	<i>Descripción</i>	<i>Mortalidad</i>
Clase I	Infarto no complicado	6%
Clase II	Insuficiencia cardíaca moderada, estertores en bases pulmonares, galope por tercer ruido cardíaco, taquicardia	17%
Clase III	Insuficiencia cardíaca grave con edema agudo de pulmón	38%
Clase IV	Shock cardiogénico	81%

Fuente: Infarto agudo de miocardio. Clasificación de Kilip. <http://www.meiga.info/>

#### Clasificación por sitio del corazón afectado:

Según la etiología de la insuficiencia cardíaca, el corazón puede presentar<sup>59</sup>:

Falla ventricular izquierda: el corazón no tiene la capacidad para bombear sangre al resto del cuerpo. Existe acumulación pulmonar de líquidos.

Falla ventricular derecha: Genera hipertensión venosa sistémica que dificulta el retorno venoso, con acumulación de líquido abdominal y en las extremidades inferiores.

Falla cardíaca congestiva: se afectan ambos ventrículos. Puede originarse de la falla de un ventrículo y afectar al otro, o depende de si la etiología afectó a ambos por igual.

#### Por la etapa de la contracción:

La insuficiencia cardíaca izquierda al ser la más común, puede ser dividida según:

Falla izquierda sistólica: Se presenta con dilatación y contractibilidad alterada por los cambios que acarrea el remodelamiento cardíaco, aunque la masa cardíaca se encuentre aumentada; usualmente la fracción de eyección está disminuida<sup>60</sup>.

Falla izquierda diastólica: Es una anomalía de la distensibilidad cardíaca, o del llenado y la relajación ventricular; hay aumento del grosor de la pared cardíaca, y usualmente la fracción de eyección está conservada<sup>61</sup>.

Aunque ha habido cierto debate en que estas dos formas de la patología son iguales, se ha demostrado que ambas responden a mecanismos fisiopatológicos, tratamientos, incluso grupos poblacionales distintos<sup>62</sup>, aunque hay ciertos grupos de pacientes catalogados como intermediarios en quienes aún existe cierta confusión sobre donde corresponden<sup>63</sup>.

#### Por la temporalidad:

Falla cardíaca aguda: Cuando los cambios en el corazón se presentan de forma gradual o rápida, pero se necesita de una atención urgente por la congestión

pulmonar severa que se presenta, debido a elevadas presiones de llenado del ventrículo izquierdo. Puede ser la primera presentación del síndrome, puede ser parte de una insuficiencia cardíaca crónica agudizada, o considerarse una como el progreso de una enfermedad ya avanzada<sup>64</sup>.

Falla cardíaca crónica: Cuando el corazón presenta una degeneración gradual, con la que el paciente se muestra sintomático a medida que el daño se extiende. Es estable cuando no ha habido cambios en la patología por al menos un mes<sup>65</sup>, pero dicha definición no es generalizada, al también considerar una falla cardíaca estable cuando no se está cursando por una reagudización.

#### 2.1.7 Signos y Síntomas:

**Tabla N°5: Signos y síntomas de la insuficiencia cardíaca**

<b>Signos y Síntomas de la insuficiencia Cardíaca</b>	
<i>Síntomas</i>	<i>Signos</i>
Disnea	Edema
Intolerancia al ejercicio	Edema de tobillo
Ortopnea	Palpitaciones
Fatiga / Debilidad generalizada	Edema de abdomen
Náusea, vómito, diarrea	Pulso irregular
Disnea Paroxística Nocturna	Ganancia de peso
Desmayo, confusión, inquietud	Cambio en la cantidad de orina
Sensación de plenitud abdominal, disconfort o dolor	Pérdida de peso
Tos severa	Baja tensión arterial
Dolor de pecho	Frecuencia cardíaca < a 60 lpm o > a 120 lpm
Sibilancias	Piel pálida, moteada, fría
	Edema generalizado
	Presión venosa yugular elevada
	Reflujo hepático
	Tercer ruido cardíaco

Fuente: Signs and Symptoms of Heart Failure: Are you asking the right questions? American Journal of Critical Care. September 2010.

Los síntomas como la tos, la disnea, la fatiga, la anorexia, la elevación del ritmo cardíaco y signos como el edema son explicados por el exceso de fluidos debido a la hipertensión pulmonar y el aumento de la presión hidrostática a nivel venoso, así como a los cambios en los niveles de sodio<sup>66</sup>.

En un estudio sobre la sintomatología de la insuficiencia cardíaca, las personas afirmaban que no revelaban algunos síntomas pues no creían que se relacionaban con enfermedades cardíacas; se quejaban más del edema y la falta de aire y cuando aparecía la disnea paroxística nocturna, con confusión, desmayo e inquietud sugerían un empeoramiento de la enfermedad<sup>67</sup>.

Los síntomas de depresión aparecen en los pacientes a medida que avanza la enfermedad y esta se vuelve cada vez más debilitante, junto al dolor y la fatiga, que aumentan la carga del individuo conforme se añaden otras patologías y comorbilidades<sup>68</sup>.

La caquexia cardíaca se considera cuando se pierde el 5-6% del peso normal, sin contar el edema, por un período de cuatro a seis meses, habiendo descartado otras patologías que puedan incrementar la pérdida. La caquexia cardíaca es un signo de mal pronóstico, raramente reversible, con diferentes etiologías, que aún no tiene un tratamiento eficaz<sup>69</sup>.

#### 2.1.8 Diagnóstico

El paso inicial para la valoración de una persona con insuficiencia cardíaca es, indudablemente, una historia clínica que recoja antecedentes familiares, factores de riesgo, actividad física, duración de la enfermedad, comorbilidades, pérdida o ganancia de peso, evolución sintomática, signos vitales, manejo y tratamiento, así como una valoración física para la evaluación del sistema cardiopulmonar y edema<sup>70</sup>. Existen los criterios de Framingham para el diagnóstico de falla cardíaca, que son 100% sensibles y 78% específicos y se requieren al menos dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores para hacer el diagnóstico de la enfermedad<sup>71</sup>.

**Tabla N°6: Criterios de Framingham para la insuficiencia cardíaca**

<i>Criterios Mayores</i>	<i>Criterios Menores</i>
Disnea paroxística nocturna Distensión de las venas del cuello	Edema bilateral de tobillo Tos nocturna

<b>Rales</b> Cardiomegalia (vista en radiografía) Edema agudo de pulmón Tercer ruido cardíaco Presión venosa central incrementada Pérdida de peso mayor a 4.5 kg en cinco días en respuesta al tratamiento	Disnea en actividad física ordinaria Hepatomegalia Efusión pleural Disminución de la capacidad vital en un tercio del máximo registrado Taquicardia (>120 lpm)
---	--

Fuente: Falla cardíaca en Adultos. Guía de cuidado de la salud. Institute for Clinical Systems Improvement. 2013.

[www.icsi.org](http://www.icsi.org)

Las pruebas sanguíneas con las que debe iniciar la evaluación del paciente son una biometría hemática, análisis de orina, urea y creatinina séricas, perfil lipídico, pruebas de función hepática y hormona estimulante de la tiroides, seguidas de un electrocardiograma<sup>66</sup>, pues cambios como el aumento progresivo de la suma del voltaje del complejo QRS conforme el paciente se estabiliza, pueden determinar un buen o mal pronóstico, este último en el caso de que dicha sumatoria no cambiase o disminuyera<sup>72</sup>. En cuanto a la hormona tiroidea, diversos efectos de la misma se han evidenciado en pacientes con enfermedades cardiovasculares, pues el exceso o deficiencia de la misma puede alterar el ritmo cardíaco, predisponer a prolapso de la válvula mitral, alterar la presión sanguínea y por ende predisponer a una falla cardíaca<sup>73</sup>, sin embargo, a pesar de ello, aún no se logra correlacionar el nivel de hormonas tiroideas con el progreso de la enfermedad y que este nivel sea independiente de otros elementos, como los péptidos natriuréticos<sup>74</sup>.

El péptido BNP o su porción inerte NT-proBNP se usan como marcadores de falla cardíaca, con sensibilidad, especificidad y precisión muy similares (sensibilidad de 96%, especificidad del 61% y precisión del 80% para el primero, sensibilidad de 95%, especificidad del 53% y precisión del 76% para el segundo)<sup>75</sup>, y sirven para la evaluación de pacientes ambulatorios, hospitalizados<sup>66</sup> y quienes sufren de insuficiencia cardíaca aguda<sup>76</sup> con valores que sugieren la presencia de la enfermedad de >400 pg/ml para el BNP y para el NT proBNP de >450 pg/ml, >900

pg/ml, y >1800 pg/ml, para las edades de 50, 40-75 y más de 75 años respectivamente, siempre y cuando se relacionen con la sintomatología<sup>77</sup>, pues el hipertiroidismo, la sepsis, el shock, patologías intracraneales, la amiloidosis, la miocarditis, la endocarditis, la pericarditis, la enfermedad de Kawasaki la falla renal, el síndrome coronario, enfermedades valvulares del corazón, el embolismo pulmonar, la hipertensión pulmonar y otras enfermedades e incluso procedimientos como el trasplante cardíaco pueden elevar la concentración de péptidos independientemente de la falla cardíaca, pero con importancia pronóstica<sup>78</sup>. Los valores de los péptidos, aunque diagnósticos, no deben usarse para tomar decisiones sobre el tratamiento, y medidas repetidas no se recomiendan para dicho fin, pues no son aplicables a todos los pacientes<sup>79</sup>.

Existen marcadores como la copeptina, la pro adrenomedulina y el proANP que se espera puedan usarse para determinar la supervivencia de un paciente insuficiente cuando sufre una descompensación aguda, a diferencia del BNP y NT-proBNP que se relacionan más con la supervivencia a largo plazo<sup>80</sup>.

Se han investigado nuevos marcadores como la galectina 3, el ST2 soluble y el factor de crecimiento y diferenciación 15 que se relacionan con el empeoramiento de la insuficiencia, generados como parte de un mecanismo compensatorio, y además tienen valor pronóstico. Las troponinas cardíacas también aumentan, sobre todo en eventos agudos relacionados con isquemia y necrosis<sup>81</sup>.

Entre las modalidades de imagen, la radiografía de tórax es el paso inicial para la valoración de un paciente insuficiente, siendo catalogada como la prueba más apropiada para el diagnóstico inicial<sup>82</sup>, en la que se pueden evidenciar signos de redistribución del flujo pulmonar, corazón con ventrículo izquierdo alargado (por el cálculo del índice cardiorácico), alteraciones de la relación entre el diámetro bronquial y arterial, líneas B de Kerley, vena ácigos prominente, etc<sup>83</sup>.

La ecocardiografía de dos dimensiones con flujometría Doppler es la herramienta más útil para una evaluación más completa de la falla cardíaca, (además de no generar radiación ionizante), identificando anomalías del miocardio, de las válvulas, del pericardio, permitiendo la determinación de la fracción de eyección ventricular, y la revaloración del paciente para verificar el avance de la enfermedad<sup>66</sup>; también permite investigar sobre la función del ventrículo derecho, la regurgitación tricuspídea, el estado de la vena cava inferior que son de interés en la disfunción del corazón derecho. La aplicación otras formas de ecocardiografía como la tranesofágica o la ecocardiografía por estrés son útiles según las circunstancias clínicas y etiológicas<sup>61</sup>, por ejemplo la primera es útil en pacientes obesos, o donde se sospecha una patología valvular, mientras que la segunda se utiliza en pacientes donde es difícil para el mismo realizar un esfuerzo físico y se sospecha de etiologías isquémicas, entre otras circunstancias que se detallarán más adelante.

La resonancia magnética es una modalidad de imagen no ionizante que puede ser aplicada cuando la ecocardiografía no es una opción<sup>66</sup> (por ejemplo, cuando el paciente es obeso, cuando existen interferencias en el resultado de la ecografía)<sup>61</sup>, o cuando el estudio no ha revelado datos diagnósticos, teniendo como limitantes el costo, el tiempo de realización, que algunas personas no toleran el estudio por padecer de claustrofobia, o que no se lo pueden realizar por tener implantes o marcapasos, así como ciertos tipos de arritmias<sup>61</sup>; este estudio permite develar las características del miocardio, diferenciar una injuria aguda de una crónica, descubrir etiologías e incluso valorar el grado de necrosis o de reperfusión del músculo, por lo que se prevee tome un rol más importante en el diagnóstico de la falla cardíaca<sup>84</sup>.

La tomografía por emisión de un protón puede ser usada para valorar la enfermedad de arterias coronarias en el contexto de una insuficiencia cardíaca<sup>61</sup>, siendo además útil para predecir el apareamiento de la enfermedad en pacientes con insuficiencia

renal<sup>85</sup>. En cuanto al uso de la tomografía por emisión de positrones, se ha demostrado que es una herramienta bastante útil para delimitar la viabilidad de un músculo isquémico o mal perfundido<sup>86</sup>, pero el costo, la radiación y la disponibilidad limitan su uso<sup>61</sup>.

La angiografía coronaria es recomendada en el contexto de una etiología isquémica, cuando hay posibilidades de reperfusión<sup>61,66</sup>, habiéndose demostrado la disminución de la mortalidad y de la progresión de la falla cardíaca<sup>87</sup>.

La cateterización cardíaca se recomienda en pacientes que sufren de distrés respiratorio, en quienes hay evidencia de mala perfusión sin que se pueda determinar las presiones de llenado<sup>66</sup>, en quienes se realizarán cirugías como transplantes cardíacos, cirugías valvulares riesgosas, cardiopatías congénitas para corrección de defectos, anomalías aórticas o de las arterias coronarias<sup>88</sup>. Existen artefactos que permiten monitorizar a los pacientes de forma ambulatoria, como dispositivos implantables con sensores electrónicos que incluso pueden monitorizarse desde el hogar del paciente, los cuales han demostrado mejorar el tratamiento de los pacientes insuficientes sin necesidad de tomar acciones invasivas con frecuencia, permitiendo el manejo temprano y la prevención de complicaciones<sup>89</sup>.

#### 2.1.9 Tratamiento

##### *Insuficiencia cardíaca estadio A:*

En este estadio las recomendaciones se basan en manejar los factores de riesgo asociados con la insuficiencia cardíaca, para alcanzar las metas que establecen las guías para cada problema.

Hipertensión: Se ha demostrado que el manejo de la hipertensión previene el desarrollo de falla cardíaca, incluso ante un infarto de miocardio, con la terapia antihipertensiva que aporta mayores resultados, seguida de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de

angiotensina (ARAs) y los beta bloqueadores<sup>66</sup>. Según las recomendaciones, el objetivo de la terapia antihipertensiva para mayores de 60 años es alcanzar valores de tensión arterial menores a 150/90, mientras que para personas más jóvenes, diabéticos, y personas con enfermedad renal crónica es de 140/90. La terapia debe ser iniciada en la población general con diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales de calcio (BCC), IECAs o ARAs, excepto la población de raza negra y los diabéticos en quienes se debe iniciar con diuréticos y BCC, y los pacientes con enfermedad renal crónica, quienes deben iniciar con IECAs y ARAs<sup>90</sup>.

Dislipidemia: El tratamiento de la hiperlipidemia reduciría el riesgo de padecer insuficiencia cardíaca, para la prevención de aterosclerosis<sup>66</sup>. Cada recomendación varía con la edad, con las comorbilidades, y el nivel de LDL y triglicéridos; en general se recomienda un estilo de vida saludable, actividad física, y el inicio de estatinas en personas con clínica de enfermedad aterosclerótica o sin ella pero con un riesgo de desarrollarla a futuro, además de que se debe considerar las interacciones que pueden tener dichos medicamentos con otros fármacos, así como manejar la intensidad del tratamiento según la tolerancia y las necesidades<sup>91</sup>.

Diabetes mellitus: Es un factor de riesgo importante, sobre todo en mujeres. El manejo que comprende la diabetes, como el uso de IECAs, o ARAs reduciría las complicaciones renales y disminuiría aún más el riesgo de desarrollar falla cardíaca<sup>66</sup>. Las guías para su control recomiendan llegar a niveles de glucosa dependiendo del estado glicémico actual y de las pruebas del A1C que reflejan la calidad del control de los últimos tres meses, ajustando medicamentos y dosis según la tolerancia y las comorbilidades de cada paciente; la prevención de la enfermedad se basa en ejercicio, dieta y controles glicémicos para aquellos que se encuentran en riesgo dependiendo de si se los califica como prediabéticos, si hay historia familiar de diabetes, si existe obesidad, entre otros factores de riesgo<sup>92</sup>.

A los pacientes en este estadio (como en el resto) se les debe recomendar suspender el uso de tabaco, de drogas como la cocaína y disminuir el consumo de alcohol para disminuir la probabilidad de terminar como insuficiente cardíaco<sup>66</sup>.

*Insuficiencia cardíaca estadio B:*

Se recomienda el uso de IECAs y de medicamentos beta bloqueadores, en menor medida, para prevenir la progresión hacia la insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes que ya tienen un daño estructural, como un infarto previo o reciente, así como el implante de un desfibrilador en los pacientes con cardiopatía isquémica asintomática y una fracción de eyección del 30% o menos<sup>61</sup>. Se debe tener en cuenta que las recomendaciones del estadio A se aplican también al estadio B, recalcando la importancia del control antihipertensivo.

*Insuficiencia cardíaca estadio C:*

El paciente con insuficiencia cardíaca evidente necesita ser educado para que pueda reconocer los signos y síntomas de la enfermedad, recomendarle que cese de fumar, de beber en exceso si es que lo hace, comentar sobre su actividad sexual y aconsejarle sobre el tema, prevenir infecciones con la vacunación contra el neumococo, así como preguntar sobre su empleo y las actividades que podrían ponerle en peligro<sup>93</sup>.

El consumo de sodio es motivo de discusión, pues aparentemente la restricción excesiva de su ingesta puede provocar que el sistema neurohormonal se active en respuesta a su disminución, pero los estudios realizados que analizan dicha posibilidad tienen varias debilidades, en contraste con aquellos que proponen que la restricción de sodio mejora la calidad de vida y previene el avance de la falla cardíaca<sup>94</sup>, aunque se están realizando nuevas investigaciones sobre el tema<sup>95</sup>.

El índice de masa corporal (IMC) ideal para un insuficiente cardíaco no está bien establecido, pues aunque generalmente se pensaría que a menor índice de masa

menor probabilidad de enfermedades cardiovasculares (que es cierto), en la falla cardíaca se ha relacionado con peor pronóstico, debido a la llamada “paradoja de la obesidad”, sobre la que hay evidencia, incluso en grupos multirraciales, que un IMC alto disminuye la mortalidad tanto en insuficientes cardíacos agudos<sup>96</sup>, como en crónicos<sup>97</sup>, donde la adiponectina tendría un papel, tal vez como un factor protector<sup>98</sup>, aunque ello aún no está claro.

El ejercicio en los pacientes debe ser alentado pues parece mostrar efectos positivos sobre el remodelamiento cardíaco, la tolerancia a la actividad física, en los mecanismos energéticos del músculo cardíaco y en el pronóstico de la enfermedad<sup>99</sup>, incluso puede promover la redistribución de fibras musculares aumentando la resistencia, masa y fuerza muscular<sup>100</sup>; aunque aún no hay un protocolo de ejercicio generalizado, existen algunas guías con protocolos de actividad física que combinan ejercicio aeróbicos y anaeróbicos<sup>101</sup>.

El tratamiento farmacológico en los pacientes en estadio C combina diuréticos, beta bloqueadores, IECAs y ARAs, cuyas principales funciones son el alivio sintomático y disminuir y revertir en lo posible el remodelamiento cardíaco (Ver tabla N° 7). Las recomendaciones de estos tratamientos usualmente son dirigidas hacia los pacientes con fracción de eyección reducida, pues el manejo de pacientes con fracción de eyección disminuida se basa en el control de la presión, el uso de diuréticos, ARAs y en la revascularización en casos de angina e isquemia miocárdica<sup>66</sup>, sumándose el uso de BCCs que están contraindicados en los primeros<sup>61</sup>.

Existen drogas con evidencia menos potente, como la digoxina, que se emplea a dosis de 0.125 a 0.25 md diarios y sirven para reducir el riesgo de muerte y hospitalización, si es que no hay razón para contraindicarse<sup>66</sup>.

Los anticoagulantes deben usarse solamente en presencia de fibrilación auricular o de factores de riesgo para un evento cerebrovascular<sup>61</sup>; entre las diversas opciones existentes, hay que tomar en cuenta el costo y la eficacia del medicamento<sup>66</sup>.

Las estatinas, la aspirina, las tiazolidinedionas y los BCCs no se recomiendan pues no presentan ningún beneficio, e incluso pueden llegar a ser nocivos<sup>66</sup>, mientras que el uso de ácidos grasos poli insaturados (omega 3) podría tener cierto beneficio<sup>66</sup>, pero aún se requiere más investigación.

El uso de dispositivos implantables y la resincronización cardíaca se usan en pacientes con alteraciones electrocardiográficas, eyecciones ventriculares disminuidas, con clases funcionales NYHA II-IV para la prevención de muerte súbita y reducción de hospitalizaciones<sup>66</sup>, así como en fibrilación auricular aunque solo queda como una posibilidad en este caso por la falta de evidencia que sustente su uso<sup>61</sup>.

**Tabla N°7: Manejo farmacológico de los pacientes en estadio C**

Fármacos para el manejo de la Insuficiencia Cardíaca estadio C					
Familia	Medicamento	Dosis	Utilidad	Precauciones	Efectos adversos
Diuréticos de asa	Furosemida	20-40 mg qd o bid. Máx. 600 mg	Disminución de la retención de líquidos.	Se debe tener en cuenta la función renal. Las dosis se deben ajustar según la pérdida de peso y el aumento del volumen urinario.	Deshidratación Falla renal
	Torsemida	10-20 mg qd. Máx. 200 mg			
	Bumetanida	0.5 a 1 mg qd o bid. Máx. 10 mg			
Diuréticos tiazídicos	Hidroclorotiazida	25 mg qd o bid Máx. 200 mg	Reducen la mortalidad y morbilidad. Deben ser usados con beta bloqueadores y diuréticos.	No se debe administrar cuando el paciente presenta antecedentes de angioedema, en embarazo, debe ser manejado con cuidado en alteraciones renales, presión sistémica baja, en hiperkalemia.	Tos Rash
	Clorotiazida	250 a 500 mg qd o bid Máx. 1000 mg			
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	Captopril	6.25 mg tid Máx. 50 mg tid	Sustitutos de los IECAs cuando el paciente es intolerante. Reduce la morbimortalidad. Pueden ser agregados a una terapia de IECA/beta bloqueador en pacientes que no toleran los antagonistas de la aldosterona.	Se debe controlar la función renal, niveles de sodio y la tensión arterial	Hipotensión Disfunción renal Hiperkalemia
	Enalapril	2.5 mg bid Máx. 10-20 mg bid			
	Lisinopril	2.5-5 mg qd Máx. 20-40 mg qd			
Antagonistas de los receptores de angiotensina	Candesartán	4-8 mg qd. Máx. 32 mg qd	Mejoran los síntomas incluso a dosis bajas. Previenen el avance de la enfermedad.	Debe iniciarse con dosis bajas y con un diurético. Cuando los efectos adversos se vuelvan tolerables, se puede aumentar la dosis.	Retención de fluidos Fatiga Bradicardia Bloqueo cardíaco
	Losartán	25-50 mg qd. Máx. 50-150 mg qd.			
	Valsartán	20-40 mg bid. Máx. 160 mg bid.			
Beta Bloqueadores	Bisoprolol	1.25 mg qd Máx. 10 mg qd.	Útiles en pacientes NYHA II-IV con fracción de eyección <35% para reducir morbimortalidad.	No se debe administrar a pacientes con valores de creatinina altos. Si los valores de potasio suben más allá de 5.5 mEq/L, se debe reducir o suspender la dosis.	Hiperkalemia Insuficiencia renal Ginecomastia
	Carvedilol	3.125 mg bid. Máx. 50 Mg bid.			
	Metoprolol succinato	12.5-25 mg qd. Máx. 200 mg qd.			
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona	12.5-25 mg qd. Máx. 25 mg qd o bid.	Reduce la mortalidad en pacientes afrodescendientes. Opción en intolerantes a ARAs.	El paciente debe ser responsable con el tratamiento por la cantidad de tabletas que debe ingerir.	Cefalea Mareos Molestias abdominales
	Eplerenona	25 mg qd. Máx. 50 mg qd.			
Hidralazina/isosorbide	Combinación	37.5/20 mg tid. Máx. 75/40mg tid.			
	Dosis separadas	25-50 mg tid/20-30 mg tid. Máx. 300mg al día/120mg al día			

Fuente: Guía para el manejo de insuficiencia cardíaca. Asociación Americana de Cardiología. 2013. Siglas: qd una vez al día, bid dos veces al día, tid tres veces al día, IECA: inhibidor

de la enzima convertidora de angiotensina, ARA antagonista del receptor de angiotensina, NYHA clasificación funcional de la New York Heart Association.

*Insuficiencia cardíaca estadio D*

**Tabla N°8: Definición diagnóstica de la Insuficiencia Cardíaca Avanzada**

Síntomas severos de falla cardíaca, con disnea y/o fatiga al reposo o realizando poco esfuerzo (NYHA III-IV)
Episodios de retención de fluidos (congestión pulmonar y/o sistémica, edema periférico) y/o reducción del gasto cardíaco en el reposo (hipoperfusión periférica)
Evidencia objetiva de disfunción cardíaca severa, demostrada por uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Fracción de eyección ventricular &lt;30%</li><li>2. Patrón del flujo mitral restrictivo o pseudo normal</li><li>3. Media de la presión capilar pulmonar pico mayor a 16 mmHg y/o presión de la aurícula derecha mayor a 12 mmHg por cateterización de la arteria pulmonar</li></ol>
Discapacidad funcional severa demostrada por uno de los siguientes: <ol style="list-style-type: none"><li>1. Inhabilidad para ejercitarse</li><li>2. Prueba de los seis minutos menor o igual a 300 metros</li><li>3. Pico de VO<sub>2</sub> menor a 12-14 ml/kg/minuto</li></ol>
Historia de una o más hospitalizaciones en los pasados seis meses
Presencia de todas la características citadas a pesar de una terapia óptima

Fuente: Guía para el manejo de insuficiencia cardíaca. Asociación Americana de Cardiología. 2013.

En este estadio, que se conoce con varios nombres (insuficiencia cardíaca refractaria, insuficiencia cardíaca avanzada, insuficiencia cardíaca terminal), las opciones de tratamiento van desde la restricción de fluidos (a 1,5 a 2 litros/día) inotrópicos intravenosos, soporte mecánico de la circulación y trasplante cardíaco, dependiendo del avance de la enfermedad y de la respuesta a la terapia médica que se haya instaurado<sup>66</sup>.

#### Insuficiencia cardíaca aguda

La valoración inicial de un paciente que acude con insuficiencia cardíaca aguda se centra principalmente en determinar la necesidad de cuidados intensivos, que tipo de oxigenoterapia requiere, cuales son los primeros exámenes diagnósticos a realizarse (usualmente BNP, NT-proBNP, función renal, glucosa, biometría hemática, con métodos de imagen como rayos x de tórax, ecocardiografía), la terapia a instaurarse (bolos e infusiones de furosemida u otro diurético, evitar opiáceos, determinar la necesidad de vasodilatadores o vasopresores en personas que los necesiten), así

como otro tipo de intervenciones (cateterizaciones centrales, ultrafiltrado) y el seguimiento posterior a la estabilización (inicio del tratamiento farmacológico, seguimiento médico)<sup>102, 103</sup>.

#### 2.1.10 Comorbilidades

Anemia: La anemia (<12 mg/dl de hemoglobina en hombres, menos de 13 mg/dl en mujeres al nivel del mar, y en la altura <12,3 mg/dl y 13.3 mg/dl para hombres y mujeres respectivamente, a los 2500 metros de altura) se asocia con retención de fluidos, reducción del flujo renal y filtración glomerular, activación neurohormonal, reducción en la resistencia al ejercicio y se ha asociado con el incremento de masa del ventrículo izquierdo<sup>104</sup> que puede deberse a la presencia de diversas sustancias inflamatorias que regulan procesos apoptóticos<sup>105</sup>.

Angina: Las personas que cursan o han tenido una historia de angina en el contexto de una insuficiencia cardíaca son más propensas a hospitalizaciones y tener eventos coronarios<sup>106</sup>, por lo que se debe optar por la revascularización para disminuir dichos sucesos<sup>61</sup>.

Cáncer: El tratamiento de esta enfermedad puede derivar en insuficiencia cardíaca o agravarla, causando dificultades en el manejo de ambas enfermedades<sup>61</sup>, además de que su coexistencia empeora el pronóstico del paciente, a cualquier edad<sup>107</sup>.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC): Esta enfermedad supone un reto para el profesional al momento de realizar un diagnóstico de insuficiencia cardíaca, pues no sólo comparten signos y síntomas parecidos, sino que en muchos exámenes pueden oscurecer la presencia de una u otra patología, además de que el manejo de ambas llama al médico a tomar consideraciones especiales, haciendo notar además que si las dos coexisten, el riesgo de mortalidad incrementa<sup>108</sup>.

Gota: Se ha relacionado a la gota con un peor pronóstico en las enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, por reducción del óxido nítrico. Es

interesante también la relación que tiene alopurinol, tratamiento de esta patología, con un menor daño endotelial y reducción de radicales libres de oxígeno<sup>109</sup>, comprobando que los efectos de esta patología y su manejo afectan el curso de la insuficiencia cardíaca.

El tratamiento de la falla cardíaca promueve la acumulación de cristales de urato monosódico (principalmente por los diuréticos de asa), por lo que se debe ejercer especial cuidado en los pacientes que padecen también de gota al momento de instaurar la terapia farmacológica<sup>61</sup>.

Obstrucción prostática: El uso de algunos medicamentos para el manejo de esta enfermedad (bloqueadores de los receptores alfa adrenérgicos) pueden causar retención de líquidos, por lo que se debe optar por otros fármacos<sup>61</sup>.

Desórdenes del sueño: Comprenden desde el insomnio hasta el apnea, que se divide en dos tipos: una obstructiva, predominante en personas obesas, por el cierre de la laringe debido a edema, acumulación grasa, entre otros, lo que causa que el paciente hipoventile y sufra períodos de hipoxia tisular, con posible necrosis miocitaria y activación del sistema simpático que deriva en elevación de la presión arterial y aumento de la postcarga, empeorando la patología cardíaca<sup>110</sup>; el apnea central, relacionada con la irritación de receptores a nivel pulmonar por el líquido que se acumula en este nivel, tiene las mismas repercusiones pero se acompaña de un mayor riesgo de muerte súbita<sup>111</sup>. El tratamiento para el apnea obstructiva es la presión positiva continua<sup>112</sup>, mientras que para el apnea central los beta bloqueadores usados en la falla cardíaca parecen prevenir su desarrollo hasta cierto punto<sup>61</sup>.

Enfermedad renal crónica: Los pacientes con insuficiencia cardíaca y renal se enfrentan a diversos retos, pues la medicación debe ser manejada de forma diferente, cuidando que las dosis se reduzcan conforme lo hace el índice de filtrado glomerular,

además la restricción de líquidos y sodio debe ser monitorizada de manera constante, y el control nutricional debe ser exhaustivo (sobre todo para el control del déficit de vitamina D y el control de la anemia)<sup>113</sup>.

## **2.2 ENFERMEDADES CARDÍACAS EN LA ALTURA**

Desde 1786, fecha en la que se vislumbró la necesidad de entender la fisiología del cuerpo humano en la altura, se han ido describiendo las diversas adaptaciones que son necesarias para sobrevivir a determinadas alturas; el entendimiento sobre el corazón y la altura tuvo sus inicios en base a meras suposiciones, en una época donde realizar una simple radiografía era muy difícil, y sólo se podía valorar retrospectivamente en las culturas que vivían en estos sitios y se adaptaron a lo que parecía imposible<sup>114</sup>.

### 2.2.1 Respuestas fisiológicas del sistema circulatorio a la altura

Se ha dilucidado que el efecto de la altura sobre el consumo del oxígeno no sólo depende de cuantos metros sobre el nivel del mar se encuentre una persona, sino además la estación en la que se encuentre, cuanto tiempo ha transcurrido desde que se encontraba a determinada altitud, cuán rápido ha alcanzado la misma y si las respuestas fisiológicas a este ambiente han sido adecuadas o no<sup>115</sup>, significando entonces que varios mecanismos alteran la función circulatoria y cardiopulmonar en respuesta a la disminución del oxígeno.

La hipoxia propia de la altura afecta el tono vascular de las venas sistémicas y pulmonares debido al incremento de la ventilación y la actividad simpática que responden a los estímulos de quimiorreceptores conforme se da el proceso de climatización; la influencia de la actividad simpática aumenta progresivamente y sustituye el efecto vasodilatador de la ventilación, aumentando la tensión arterial<sup>116</sup>,

que se eleva sobre todo en las noches y continúa ascendiendo si la persona sube a mayores altitudes<sup>117</sup>.

También se presentan cambios intracelulares como la activación del factor inducible por hipoxia (HIF) que funciona como un activador transcripcional de eritropoyetina para incrementar la masa eritrocitaria, estimulando además al factor de crecimiento endotelial vascular para el desarrollo de vasos sanguíneos e incrementando el transporte de glucosa para la glicólisis como sustrato energético<sup>118</sup>.

A pesar de que se puede inferir que la saturación de oxígeno disminuirá conforme exista menos oxígeno disponible, la respuesta del organismo es incrementar la hemoglobina por aumento en la eritropoyetina circulante y compensar la alcalosis respiratoria mediante la regulación del bicarbonato; debido a que este sistema no es suficiente para mantener un pH adecuado, la producción de 2,3 difosfoglicerato aumenta y su unión a la hemoglobina aumenta, permitiendo que la afinidad de esta última al oxígeno se vuelva lábil y se entregue más oxígeno, lo que normalmente regula la respuesta hiperventilatoria<sup>119</sup>.

En personas que nacen en la altura existe hipertrofia del ventrículo derecho que no se corrige a los 4 a 6 meses como lo hace en quienes nacen a nivel del mar, con aumento del grosor de la pared de los vasos pulmonares, y la presencia de hipertensión pulmonar persistente hasta la vida adulta, así como disminución progresiva de la saturación de oxígeno conforme se asciende. Dichas adaptaciones son más bien fenotipos de poblaciones que se asentaron y se adaptaron a este elevado ambiente, teoría ratificada cuando los individuos descienden al nivel del mar y estas aparentes alteraciones se corrigen a lo largo del tiempo, aunque no completamente; los cambios adaptativos citados no se presentan en modelos animales nativos de estas zonas, donde la vasculatura y la cámara derecha cardíaca mantienen dimensiones “normales”, por un trasfondo genotípico<sup>120</sup>, no obstante

solamente se aplican cuando son endémicos de la región, pues en animales que viajan con las estaciones y se someten a diversos ambientes, la plasticidad genética permite su rápida adaptación con cambios parecidos a los que se someten los seres humanos, pero puede que sean mal direccionados al volverse nocivos cuando se exponen a una hipoxia severa<sup>121</sup>.

El corazón muestra incrementos en el ritmo cardíaco a medida que se asciende tanto en el reposo como en la actividad sub máxima, al igual que el gasto cardíaco (transitoriamente), y se debe al aumento de la actividad del sistema nervioso autónomo en el que la influencia simpática adquiere un papel más protagónico que su contraparte parasimpática, sincronizándose con el sistema respiratorio y aumentando la frecuencia respiratoria conforme la altura aumenta de manera aguda<sup>122</sup>. Cuando ocurre la climatización, el ritmo cardíaco desciende dos a tres semanas después, aunque se mantiene elevado en comparación al nivel del mar, mientras que el gasto cardíaco no suele mantener esta elevación debido a la disminución del volumen cardíaco por el descenso del plasma sanguíneo que altera el llenado ventricular en la fase final de la diástole<sup>123</sup>, así como el aumento de la diuresis y del tamaño del ventrículo derecho por la hipertensión pulmonar que cambia la configuración de la cámara izquierda y disminuye su capacidad, aunque no altera su contracción<sup>116</sup>. Cuando la ascensión es aguda, pueden aparecer extrasístoles que aumentan en frecuencia proporcionalmente a la altitud, mediada por actividad de receptores beta<sup>124</sup>.

A pesar de estos cambios, en personas sanas no existe isquemia miocárdica durante los primeros diez días pues el flujo coronario compensa la falta de oxígeno por la dilatación arterial a este nivel, y luego, con la posterior climatización, aumenta la extracción de oxígeno por parte del músculo cardíaco asegurando su disponibilidad<sup>116</sup>.

### 2.2.2 La altura y las enfermedades cardíacas

La evidencia sobre la patología cardíaca y la altura se centra mayormente en su presentación aguda en las personas que ascienden sin someterse a climatización previa, por lo que aunque no se ajustan a la realidad de todos quienes padecen de afecciones cardíacas, es importante tomarlas en cuenta.

Arritmias: Se ha demostrado que pueden aparecer extrasístoles, variaciones del segmento ST y cambios en la amplitud de la onda P en V1 en una persona sana y en forma conforme se asciende<sup>125</sup>, debido a la activación simpática. En personas con enfermedad coronaria, hipertensión e infarto de miocardio previo, hay un riesgo incrementado de generar arritmias ventriculares<sup>126</sup>, así como en personas con fibrilación auricular o fluter auricular en quienes la frecuencia cardíaca puede elevarse<sup>127</sup>.

Enfermedad coronaria: Los pacientes que desconocen de su enfermedad coronaria pueden estar en riesgo de desarrollar síntomas si es que previamente al ascenso no se han tomado precauciones<sup>128</sup>, sin embargo el ejercicio moderado en la misma intensidad que cuando se lo realiza al nivel del mar es bien tolerado, en pacientes con angina estable<sup>129</sup>, aunque siempre se debe individualizar cada caso, pues los síntomas de la enfermedad pueden presentarse más rápidamente por lo que se debe evaluar el riesgo-beneficio de cada situación<sup>130</sup>.

Enfermedades congénitas: Los defectos como el ductus arterioso persistente y defectos septales auriculares suelen presentarse más frecuentemente en niños conforme vivan a mayores altitudes<sup>131</sup>, enfermedades que pueden generar hipertensión pulmonar, de manera que existe un riesgo aumentado de edema pulmonar, sobre todo cuando se asciende rápidamente<sup>132</sup>. En un grupo de pacientes adultos con enfermedad cardíaca congénita cianotizante, simulaciones de vuelo y viajes reales permitieron demostrar que los cambios en la saturación de oxígeno de

estos individuos disminuyen comparablemente, más no excesivamente, con los controles, por el aumento de la 2,3 difosfoglicerato que permite el uso óptimo del oxígeno<sup>133</sup>.

Infarto de miocardio: Los pacientes que cursaron un infarto de miocardio suelen tener cierto riesgo de hemorragia por las medidas de revascularización que se tomen dependiendo el caso, por lo que se debe estratificar el riesgo en cada ocasión. Usualmente a los diez días del suceso el individuo puede ascender sin mayores problemas, siempre y cuando no existan signos de insuficiencia cardíaca o aún no se hayan realizado procedimientos como la revascularización o implantación de dispositivos<sup>134</sup>.

Muerte súbita: Las personas que ascienden a mayores alturas y realizan actividades extenuantes tienen riesgo de padecer muerte súbita por la rotura de una placa aterosclerótica, sufrir de isquemia miocárdica o por un espasmo coronario, sucesos para los que aún no hay métodos eficaces de prevención en pacientes aparentemente sanos y asintomáticos<sup>135</sup>.

Insuficiencia cardíaca: La información que corresponde a la insuficiencia cardíaca y la altura es limitada, así como los estudios que la abarcan: La actividad simpática aumentada conforme se da el ascenso promueve la taquicardia, la vasoconstricción y la aparición de sustancias vasoactivas, con incremento de la resistencia vascular, presión sanguínea y frecuencia cardíaca en un ambiente donde la disposición de oxígeno es menor, determinando que los individuos insuficientes que viajan a la altura presenten menor tolerancia al ejercicio<sup>126</sup>, mostrando entonces una respuesta respiratoria exacerbada a la actividad física incluso en normoxia, e hipertensión pulmonar desproporcionada, que limita aún más la resistencia al esfuerzo<sup>136</sup>. Las personas con insuficiencia cardíaca tienden a sufrir descompensaciones más fácilmente si es que padecen de mal agudo de montaña, debido a la retención de

fluidos que se presenta en esta enfermedad, por lo que el control de fluidos y el manejo adecuado de diuréticos en esta población son importantes<sup>137</sup>. En un vuelo los insuficientes pueden mostrar deshidratación, disminución de la saturación de oxígeno, descompensación, ansiedad y trombosis venosa profunda, haciendo de la preparación previa al viaje indispensable<sup>138</sup>; se debe tener en cuenta que las cabinas de aviones se presurizan para imitar una altura de hasta 2500 metros en promedio, con lo que la saturación de oxígeno puede disminuir hasta en un 15 %, aunque si el paciente se encuentra estable y bien controlado volar no supone un mayor problema<sup>139</sup>.

### **2.3 PRUEBAS FUNCIONALES EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

Si bien es cierto, las pruebas funcionales no son completamente necesarias para establecer el diagnóstico de insuficiencia cardíaca, son una parte importante para conocer el estado funcional del paciente, y permiten tomar medidas para mejorar la calidad de vida de este.

Existen diferentes métodos para estimar la capacidad funcional de un paciente con insuficiencia cardíaca ya sea mediante las diferentes pruebas de estrés o la prueba de seis minutos, que deben ser aplicadas correctamente, pues si bien muchos entenderían que todos sirven para establecer cuanta actividad física son capaces de resistir, hay diferentes niveles de actividad que todos realizamos según nuestro estilo de vida, y por ende hay varias pruebas que se ajustan mejor a cada tipo de esfuerzo físico.

#### **2.3.1 Prueba de estrés**

Tiene diversos nombres, como test de la tolerancia al ejercicio, electrocardiograma de ejercicio (en inglés exercise electrocardiogram) o prueba de esfuerzo, diseñada para determinar la respuesta del corazón ante el ejercicio, demostrando si hay algún nivel de isquemia cardíaca (o cuan afecto el individuo se encuentra por este hecho

en el contexto de un infarto de miocardio preexistente), pudiendo entonces comprobar que nivel de actividad física es el adecuado para cada paciente<sup>140</sup>, así como también investigar sobre una angina atípica, arritmias cardíacas, respuesta de marcapasos, monitorizar si un tratamiento o terapia es el adecuado, e incluso puede servir para evaluar el estado de salud de pacientes asintomáticos pero con factores de riesgo para enfermedad coronaria<sup>141</sup>. El test consiste en que el paciente camine sobre una banda o pedalee en una bicicleta mientras la dificultad e intensidad de la actividad aumenta progresivamente (generalmente cada 3 minutos) determinando en cada fase los cambios electrocardiográficos y de presión que se presenten<sup>142</sup>. Las personas que realizarán el test deben estar instruidos no solamente en cómo realizarlo, sino poseer además equipos de resucitación, tener un equipo preparado para tal fin (desfibrilador, oxígeno, medicamentos), educar constantemente a quienes apoyen en la realización del examen acerca de los procedimientos a realizarse en todo momento y asegurarse de que las condiciones ambientales, las máquinas (ya sea una bicicleta o una cinta para correr) y el acceso a sitios donde se pueda brindar atención de emergencia estén disponibles y funcionen adecuadamente<sup>140</sup>. Después de que se haya realizado un electrocardiograma en reposo, y de asegurarse que no existan contraindicaciones para realizar el examen, se debe facilitar al paciente una hoja informativa<sup>142</sup>, así como el consentimiento informado para ser firmado, además de citarle las recomendaciones para realizar el test (como por ejemplo vestir cómodamente, tener una comida ligera, no haber realizado ejercicio extenuante dentro de las 4 horas previas al examen, etc.). Una vez que todo esté en su lugar, y después de colocar los electrodos correctamente y asegurarse de que la piel sobre las que irán los mismos tenga una preparación adecuada, se inicia el examen, siempre atendiendo a las indicaciones para terminar el procedimiento que van desde técnicas hasta sintomáticas<sup>143</sup>. Posteriormente el paciente se recuperará de la

actividad realizada, podrá retomar su actividad diaria y se le indicarán los resultados del examen ya sea en ese momento o en una cita posterior<sup>140</sup>.

### 2.3.2 Prueba de estrés por ejercicio cardiopulmonar

Esta prueba toma un paso más allá que la prueba de estrés por ejercicio, considerando el sistema pulmonar dentro del estudio, midiendo el intercambio de oxígeno y dióxido de carbono mediante una máscara que monitoriza el oxígeno utilizado, así como el patrón respiratorio, además de que el paciente debe llevar un oxímetro de pulso que mide la saturación de oxígeno. Se puede establecer la captación de oxígeno máxima, comparando dichos resultados con valores pre establecidos, así como cambios electrocardiográficos, del ritmo cardíaco y su respuesta ante el ejercicio. Las consideraciones a tomarse son las mismas que en una prueba de estrés por ejercicio, con los mismos cuidados y las precauciones a considerarse<sup>144</sup>

### 2.3.3 Prueba de estrés farmacológica

La prueba de estrés farmacológica se ha diseñado para pacientes que no pueden realizar actividades físicas ya sea por una disminución de la capacidad funcional o por algún tipo de impedimento físico. Se usan sustancias como la adenosina, el dipiridamol, el regadenoson o la dobutamina, junto a ecocardiografía o imagen nuclear, funcionando los tres primeros como vasodilatadores y el último como inotrópico y cronotrópico, simulando de esta manera el efecto que el ejercicio tiene sobre el músculo cardíaco. Cada uno puede ser utilizado tomando en cuenta las contraindicaciones de cada sustancia (por ejemplo, no debe usarse adenosina ni dipiridamol en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica o asma severo, o que la adenosina y el regadenoson se han relacionado con infarto de miocardio al ser usados en estudios nucleares) y previa obtención del consentimiento informado, así como la preparación adecuada del paciente. Los resultados se

establecen en base a si el flujo es normal, hay algún tipo de bloqueo o existe un daño previo con isquemia evidente, así como los cambios que puedan existir en el registro electrocardiográfico<sup>145</sup>. Siempre se debe tener en cuenta que pueden existir efectos secundarios por el uso de estas sustancias, y que hasta el 80% de los pacientes pueden experimentar dolor de pecho, disnea, mareo, náusea, hipotensión y ruborización<sup>146</sup>.

#### 2.3.4 Prueba del eco-estrés

La prueba del ecocardiograma por estrés utiliza sustancias como la dobutamina o la adenosina y al ejercicio como actividad para causar aumento del trabajo cardíaco o vasodilatación, y proporciona patrones de movimiento del miocardio que responde según sea el estado del tejido muscular: cuando existe isquemia, el músculo disminuye su función presentado hipoquinesis, o se altera completamente exhibiendo aquinesia o disquinesia; cuando las fibras musculares sufren necrosis, el segmento presenta la misma disfunción que durante el estrés, y si se restablece la función donde el segmento es viable, el miocardio recupera cierto grado de su función con el estrés y puede mantenerse en ese nivel o empeorar según aumente el agente estresor (respuesta bifásica). Se deben monitorizar los signos vitales y las respuestas electrocardiográficas. El estudio está indicado para diagnosticar enfermedad coronaria, estratificar el riesgo en pacientes con un diagnóstico previamente establecido, evaluar la etiología de la disnea de esfuerzo, evaluar los efectos de una revascularización, localizar el sitio de isquemia y evaluar la severidad de una válvula cardíaca estenosada y resulta menos costoso que otras técnicas, por lo que siempre debería preferirse por sobre métodos que usen agentes ionizantes<sup>147</sup>.

#### 2.3.5 Prueba de estrés nuclear

La prueba de estrés nuclear utiliza sustancias como el tecnecio, el talio, el sestamibi, la tetrofosmina y la teboroxima (sustancias radioactivas llamadas radionúclidos) que

se inyectan a través de una vena del paciente para tomar imágenes del corazón en dos dimensiones que posteriormente serán reconstruidas a tres dimensiones por una computadora. El equipo usado es una radio cámara capaz de captar las señales emitidas por los radionúclidos. El test se divide en dos momentos: el primero cuando se obtienen imágenes del corazón en reposo y el siguiente al realizar ejercicio o con el uso de sustancias que aumente la vasodilatación o el trabajo cardíaco cuando la actividad física no es una opción. Ambos momentos pueden realizarse en un día o en dos días consecutivos<sup>148</sup>. Previamente deben tomarse precauciones (como saber si existen reacciones alérgicas, evitar el consumo de cafeína y de otros alimentos al menos cuatro horas antes del procedimiento, si el paciente usa marcapasos, retirar objetos metálicos, etc.) sin olvidar además el consentimiento informado<sup>149</sup>. Los resultados se interpretan según el flujo que llegue al corazón, como se captó la sustancia, y las respuestas anormales de los segmentos del miocardio. Las indicaciones para el examen son las mismas que en otros estudios (investigar sobre la enfermedad coronaria, determinar la funcionalidad del miocardio, etc), y la prueba de estrés nuclear se realiza cuando otros exámenes previos no arrojaron resultados definitivos o son de difícil interpretación, así como en personas obesas y en mujeres donde la masa mamaria creará interferencias (en un tejido muy denso, o calcificado)<sup>146</sup>.

#### 2.3.6 Prueba de los seis minutos

La prueba de los seis minutos es un test fácilmente aplicable, el cual solamente necesita un espacio cubierto, con un pasillo que mida no menos de 15 metros, señalizaciones para que las personas que caminen esta distancia sepan desde donde empieza y en donde termina, un tensiómetro para medir la presión del paciente al principio y al final del examen y un cronómetro para contabilizar los seis minutos adecuadamente.

La prueba se desarrolló a partir de varios estudios previos, que iniciaron con Balke<sup>150</sup> que propuso un test para medir la aptitud física, utilizando a sujetos sanos quienes recibieron un acondicionamiento físico previo, o eran sanos y sedentarios, así como estudiantes de colegio, de los cuales estableció que entre los 12 a 15 minutos de correr como mínimo, se tendría un resultado fiable sobre la condición física de la persona. Cooper realizó una prueba modificada de 12 minutos, que permitía la valoración de la aptitud física, encontrando que el consumo máximo de oxígeno era alcanzado al correr durante este período de tiempo, en intervalos de tres o cuatro minutos<sup>151</sup>. McGavin et al utilizaron el test para evaluar la capacidad funcional de pacientes con bronquitis crónica, adecuando la prueba a pacientes con dicha patología<sup>152</sup>, mientras que Butland et al sugieren que el tiempo de realización del examen disminuyera, debido a que cuando el test se extendía por doce minutos, después de una aceleración inicial, la velocidad de las personas que lo practicaban terminaban manteniéndose constantes, y por ende el resultado final no diferiría si el tiempo se acortaba, fundando la base para que la prueba durara seis minutos<sup>153</sup>.

Desde entonces, la prueba de seis minutos se acepta como un test para medir la capacidad sub máxima de la actividad física de un individuo, es decir, valora la respuesta funcional del individuo a las labores diarias, pudiendo ser aplicada para determinar tanto la respuesta al tratamiento instaurado ya sea en enfermedades respiratorias o cardíacas moderadas a severas, así como para valorar la capacidad funcional de un individuo.<sup>154</sup>

La aplicabilidad de la prueba en pacientes insuficientes cardíacos ha sido comprobada, y su utilidad en dicho grupo se ha estudiado y validado para estimar la capacidad funcional, sin diferencias estadísticas con otros exámenes<sup>155</sup>, aunque, a pesar de que se han querido establecer valores referenciales para las distancias

caminadas, ya sea obteniendo valores promedio<sup>156</sup> o mediante fórmulas de cálculo<sup>157</sup>, no hay un número o ecuación que determine exactamente que distancia debe ser recorrida para determinar un mejor o peor resultado, (aunque se acepta que mientras mayor sea la distancia, mejor estado funcional tiene el paciente).

## **CAPÍTULO III: METODOLOGÍA**

### **3.1 JUSTIFICACIÓN:**

Las enfermedades cardiovasculares contribuyen de forma sustancial a la morbilidad y mortalidad del país, tanto por los cambios de estilo de vida como la falta de prevención de las mismas. La insuficiencia cardíaca supone para el paciente una patología, que si no se maneja adecuadamente, conlleva a una disminución progresiva del estado funcional, y por ende, de su calidad de vida.

En Ecuador, las diferencias geográficas establecen distintos niveles de altura para los que el corazón, así como el resto del cuerpo, requiere adaptarse. En un paciente con insuficiencia cardíaca, sobre todo en quienes ascienden por períodos cortos de tiempo, dichas adaptaciones no son óptimas, y limitan la aptitud física del individuo sobre todo en el ejercicio, aunque le permiten tolerar las actividades diarias, en la mayor parte de los casos, sin que se conozca claramente cuál es el panorama para quienes residen por largo tiempo a diferentes altitudes.

Conociendo el efecto de la altura sobre el sistema cardíaco, y sus repercusiones sobre un insuficiente cardíaco, se realizan diversas pruebas para determinar la capacidad funcional de los pacientes, y entre ellas, la prueba de los seis minutos permite valorar la capacidad funcional submáxima que se ajusta de mejor manera a las actividades de la vida diaria.

Existe evidencia limitada sobre la prueba de los seis minutos y sus variaciones con respecto a la altura. La importancia de esta medición radica en que un tratamiento que es aplicado sobre una población puede no ser el mejor para otra ubicada a diferente altura, donde la disponibilidad de oxígeno, la humedad ambiental, y la respuesta del organismo ante tales circunstancias sea diferente, hecho que abriría

las puertas a un mejor entendimiento de la fisiopatología de la enfermedad. Sin embargo, si no se encontrara una diferencia significativa, se aportaría evidencia sobre la que se puedan generalizar resultados en estudios posteriores, así como guías de tratamiento aplicables a la población en general.

Por estos antecedentes se consideró importante el analizar las diferencias que existen entre poblaciones de insuficientes cardíacos que viven a diferentes niveles de altura en cuanto a su capacidad funcional, de modo que esta investigación sea una base para guías de tratamiento aplicadas a nuestro medio, así como para conocer la capacidad funcional de los sujetos que se han adaptado de manera diferente a un ambiente establecido.

### **3.2 PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN:**

Las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el mundo, y a nivel de Ecuador representan una tasa de mortalidad del 149.3 por cada 100000 habitantes.<sup>158</sup> La insuficiencia cardíaca es una patología que representa una carga para la vida del paciente, disminuyendo su calidad de vida; en nuestro país, según datos del año 2013 del Ministerio de Salud Pública, 674 consultas externas son por insuficiencia cardíaca, así como 2882 egresos hospitalarios y 1564 defunciones.

En Ecuador, (y Latinoamérica en general), además de que no existen cifras de prevalencia e incidencia de la insuficiencia cardíaca, no se disponen de guías de manejo que puedan ser aplicables al medio, y por ende se instauran tratamientos basados en estudios que no representan la realidad de nuestra población.

Para generar guías de tratamiento que puedan ser destinadas a una población en particular, se requiere de estudios que permitan establecer bases sobre las cuales

generalizar resultados o diferenciar entre las necesidades de cada grupo, como también reflejen la condición de la salud ecuatoriana, que no se encuentran disponibles, o si lo están, no se hallan actualizados. La necesidad de evidencia científica es palpable, por lo que realizar investigaciones que plasmen el estado de salud correspondiente a nuestro país de una patología de creciente importancia como la insuficiencia cardíaca toma una importancia trascendental.

### **3.3 OBJETIVOS:**

**Objetivo general:** Comparar la capacidad funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable sobre y por debajo de los 2800 metros de altura con el fin de aportar evidencia que sustente la creación de guías de tratamiento y manejo aplicadas a nuestro medio.

#### **Objetivos específicos:**

- a. Determinar la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable que viven sobre los 2800 metros de altura (Quito) con la de aquellos que viven por debajo de esta altura (Guayaquil) mediante la prueba de los 6 minutos.
- b. Comparar la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable con la altura en la que residen (Quito – 2850 metros sobre el nivel del mar y Guayaquil con 4 metros sobre el nivel del mar).
- c. Establecer diferencias o similitudes entre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable que viven sobre y por debajo de los 2800 metros de altura.

**3.4 HIPÓTESIS: Hipótesis Nula:** No hay diferencia significativa entre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable que viven sobre y por debajo de los 2800 metros de altura.

### **3.5 TIPO DE ESTUDIO**

Para determinar la diferencia que existe entre la capacidad funcional de pacientes con insuficiencia cardíaca que viven a diferentes alturas, se desarrolló un estudio transversal, en el que se realiza una única medición de la capacidad sub máxima del paciente mediante la aplicación del test de 6 minutos en un período establecido (año 2015) por una sola vez y es un estudio analítico porque se compararon los resultados entre dos poblaciones (Quito y Guayaquil).

### **3.6 POBLACIÓN**

#### 3.6.1 Identificación de la población

Para escoger a los sujetos con insuficiencia cardíaca que se integraría en el estudio y la toma de muestra, debían cumplir el requisito de residir en ambientes que se ubicaran a diferentes altitudes y que tuvieran un número de pacientes representativos para la población en general. El Ministerio de Salud Pública tiene datos estadísticos de diversos ámbitos del perfil sanitario del país, entre los cuales cuenta con perfiles de morbilidad por consulta externa y hospitalización de todas las provincias, actualizado hasta el año 2013. La provincia del Guayas y la provincia de Pichincha tienen el mayor número de individuos con insuficiencia cardíaca en sus respectivas regiones (es decir, Costa y Sierra) con números representativos tanto en hospitalización<sup>159</sup> como en consulta externa<sup>160</sup> y en ellas se encuentran las ciudades más pobladas del Ecuador, que son Quito y Guayaquil, cuyas alturas son de 2850 metros y 4 metros sobre el nivel del mar, respectivamente, por lo que existe una

diferencia claramente definida entre ambas ciudades y por ello fueron escogidas para este trabajo.

### **3.7 TRABAJO DE CAMPO**

El procedimiento para evaluar a los pacientes con insuficiencia cardíaca y estimar su capacidad funcional sub máxima (capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria) es la prueba de los seis minutos.

Lo primero fue contar con un ambiente adecuado, en el que no existan factores ambientales que puedan intervenir en la actividad ni puedan causar en el paciente alguna molestia (cambios de clima, contaminación, estrés, etc.) por lo que se optó por un lugar cerrado, a temperatura ambiente.

El test de los seis minutos consiste en establecer una distancia de 15 metros (preferiblemente) sobre una superficie plana y dura, con dos señales en ambos extremos, colocando cada 3 metros señales para determinar la distancia recorrida con exactitud y una silla en la mitad del recorrido, por si el paciente requiere descansar.

Se explicó previamente al paciente de lo que trata el test, diciéndole que debe caminar lo más rápido posible y cubrir la mayor distancia, pero podía disminuir la velocidad e incluso detenerse, sin correr o trotar, que debía advertir y dar aviso si aparecían síntomas como disnea, fatiga, palpitaciones, dolor torácico, mareo, diaforesis, palidez, razones por las que el test sería interrumpido. Después se tomó la frecuencia cardíaca base y la tensión arterial, permitiendo que el paciente esté sentado por diez minutos antes de que comience el examen. Se recalcó que no hay que realizar un calentamiento previo.

El examinador se situó a un lado del paciente al inicio de la prueba. Se le pidió que empiece y se inició el cronómetro. Cada vez que el paciente recorría una distancia

de 30 metros, se anotaba en el formulario, y si el paciente no había terminado de recorrerlos (por ejemplo, al final del test o si el paciente se había detenido), se anotaba la distancia contabilizando las señales dispuestas previamente. Si el paciente se detenía por sentirse cansado, no se paraba el cronómetro, permitiéndole al individuo reanudar la caminata cuando se sentía apto.

Al finalizar el test, se tomó la presión arterial y frecuencia cardíaca. Posteriormente se multiplicó el total de vueltas por 30 y se sumó la distancia restante que recorrió según las señales cuando no se abarcó la totalidad de los treinta metros por las razones explicadas previamente, obteniendo la distancia total. Se permitió al paciente descansar y recuperarse, terminando así el examen.

Los datos obtenidos que se han registrado en un formulario se analizaron posteriormente mediante programas como Epi Info y Excel, por lo que se transcribieron a un formato digital para tal fin.

### **3.8 VARIABLES**

Las variables pueden ser cualitativas y cuantitativas, que responden a diferentes características y se detallan la tabla N° 9.

### **3.9 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

Los criterios de inclusión permitieron incluir a las personas que debían participar en el estudio para que el resultado cumpla con los objetivos establecidos. Los criterios de exclusión establecieron los límites para la no idoneidad de un paciente para este trabajo investigativo.

*Criterios de inclusión:*

- Insuficiencia cardíaca crónica estable
- Residencia fija (ya sea en Quito o Guayaquil)

**Tabla N°9: Operacionalización de las variables**

<b>VARIABLE</b>	<b>DIMENSIÓN</b>	<b>TIPO</b>	<b>DESCRIPCIÓN</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
Características del ambiente de residencia	Altura	Cuantitativa	Metros sobre el nivel del mar	Sobre los 2800 metros Por debajo de los 2800 metros	Porcentaje
Características del paciente	Edad	Cuantitativa	Número de años cumplidos	Número de años cumplidos	Promedio Porcentajes
	Sexo	Cualitativa	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Hombre o mujer	Porcentaje
	Comorbilidades	Cualitativa	Enfermedades que el paciente padece además de la insuficiencia cardíaca	Sin patologías Con patologías	Porcentajes
	Medicamentos	Cualitativa	Fármacos que consume por sus patologías	Tipo de fármaco	Porcentajes
	Diagnóstico de Insuficiencia Cardíaca	Cuantitativa	Tiempo desde que se diagnosticó la insuficiencia cardíaca	1 mes a X número de años	Criterio de inclusión
	Estadio Funcional	Cualitativa	Apreciación subjetiva de la limitación para la actividad física del paciente	NYHA I NYHA II NYHA III NYHA IV	Frecuencias Porcentajes Promedio
	Insuficiencia Cardíaca Aguda	Cualitativa	Presencia de síntomas y signos	Si No	Criterio de exclusión si la

			de insuficiencia cardíaca aguda / reagudizada que hayan requerido hospitalización		respuesta es positiva
	Infarto agudo de miocardio	Cualitativa	Diagnóstico de infarto de miocardio de menos de un mes	Si No	Criterio de exclusión si la respuesta es positiva
	Angina inestable	Cualitativa	Dolor de pecho que no cede con el reposo, dura más de 10 minutos y no responde a medicamentos como la nitroglicerina, presentado hace menos de un mes	Si No	Criterio de exclusión si la respuesta es positiva
Prueba de los seis minutos	Tensión arterial	Cuantitativa	Fuerza ejercida por la sangre contra las paredes de las arterias	Milímetros de mercurio (mmHg)	Promedio Porcentajes
	Frecuencia cardíaca	Cuantitativa	Número de veces que se contra el corazón en un inuto	Número de latidos cardíacos por minuto	Promedio Porcentajes
	Distancia recorrida	Cuantitativa	Longitud que el paciente ha recorrido durante seis minutos	Metros recorridos en seis minutos	Promedio Porcentajes

- Personas que hayan entendido el objetivo del estudio y firmen el consentimiento informado.

Para incluir a pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se utilizó la base de datos de los hospitales Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil y del Hospital Militar en Quito, en la que hay números telefónicos de cada persona que haya sido diagnosticada con insuficiencia cardíaca; se localizó a los pacientes y se les convocó a cada establecimiento para la realización del examen. Para confirmar el diagnóstico, se realizó un interrogatorio sobre los síntomas y signos que presentan con esta enfermedad, además de ingresar a la historia clínica de cada uno y verificar que de hecho el individuo haya sido tratado o revisado por la enfermedad.

*Criterios de exclusión:*

- Enfermedades físicas o mentales discapacitantes.
- Historia de infarto o angina inestable en el último mes.
- Taquicardia mayor a 120 lpm.
- Tensión arterial mayor a 180/100.
- Residencia transitoria.
- Insuficiencia cardíaca crónica reagudizada.
- Insuficiencia cardíaca aguda.

### **3.10 CÁLCULO DE LA MUESTRA**

Un estudio transversal permite la comparación de datos cuantitativos expresados en medias, por lo que la muestra se calculó en base a promedios. Se tomó una muestra piloto y se aplicó la prueba de los seis minutos para determinar una media esperada,

que en el caso de los pacientes de Guayaquil resultó en 289 metros, y en los pacientes que viven en Quito en 250 metros.

Se utilizó la fórmula:

$$n = 2 \left[ \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta}) * D.E}{\mu_e - \mu_c} \right]^2$$

Donde:

n: Es el tamaño de la muestra

$Z_{\alpha}$ : Valor de la desviación normal. Se utilizó un valor de 1.96 que corresponde a un nivel de significancia del 95%.

$z_{\beta}$ : Valor Z de la potencia de la prueba. Con una potencia del 80%, el valor Z se establece en 0.84.

D.E: Desviación estándar. Se asignó la desviación estándar del estudio de Squassoni et al<sup>161</sup>, en el que se realiza una comparación entre la capacidad funcional en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, al no haber evidencia que haga una comparación parecida a la que se desea realizar en esta investigación, pues al menos se relaciona a una enfermedad crónica que afecta el sistema cardiopulmonar; el estudio determinó dos tipos de desviación estándar y se usó la de mayor valor.

$\mu_e$ : Media esperada del grupo de pacientes residentes en Quito.

$\mu_c$ : Media esperada del grupo de pacientes residentes en Guayaquil.

$$n = 2 \left[ \frac{(1.96 + 0.84) * 60}{250 - 289} \right]^2 = 37,11$$

Esto implica que para estimar cada media se debe aplicar la prueba a 37 pacientes de cada ciudad. Se aplicó a 37 pacientes de la ciudad de Guayaquil y a 37 pacientes de la ciudad de Quito.

### **3.11 PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN**

En el Hospital Militar existe una base con los datos citados, que fueron facilitados por el Dr. Bolívar Sáenz, cardiólogo del hospital, quien ha realizado el examen a pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable, en consulta externa.

Para el resto de la muestra, se realizó la prueba de los seis minutos. Los resultados se anotaron en un formulario que cuenta con los siguientes apartados:

- Nombre del paciente, que posteriormente será reemplazado con un número cuando se transcriba la información al formato digital.
- Edad y sexo del paciente.
- Estadio funcional NYHA
- Comorbilidades.
- Medicamentos que consume.
- Si ha sufrido un infarto o angina inestable en el último mes.
- Distancia recorrida en el tiempo establecido, contabilizando en cada minuto el número de vueltas que realice el paciente, trazando una línea por cada vuelta, o la distancia recorrida en metros si no se completa una de las vueltas.
- Presión arterial tomada al inicio del test y posterior al mismo.
- Frecuencia cardíaca tomada al inicio del test y posterior al mismo.

El formulario que utilizado se encuentra en el apartado de anexos.

Se contó además con tensiómetro, fonendoscopio y cronómetro para la realización de la prueba de seis minutos.

### **3.12 ANÁLISIS DE DATOS**

#### 3.12.1 Recolección de información – Fase pre analítica

A los pacientes se les facilitó el consentimiento informado, el cual detalla las características del estudio y el procedimiento que se realizó, y se pidió su firma para proseguir con el examen. Los datos obtenidos se registraron en el formulario y se transcribieron a un formato digital usando el programa de Excel. A cada paciente se asignó un número al momento de la transcripción, para prevenir que los datos registrados puedan ser obtenidos y usados por otras personas ajenas al estudio, guardando el mayor nivel de confidencialidad posible.

#### 3.12.2 Fase analítica y recopilación de resultados

Ya transcritos los datos al programa Excel, se procedió a realizar el análisis descriptivo de las variables, estableciendo frecuencias para los grupos estudiados para la edad, el sexo, comorbilidades y medicamentos utilizados. Se calculó la media de los resultados de la prueba de esfuerzo, y con el programa Epi Info versión 7 y SPSS versión 22.0 se hicieron las relaciones pertinentes, utilizando la prueba t de student y el factor ANOVA para la comparación de promedios, diferenciando además a los grupos en clases funcionales según NYHA. Se usaron gráficos y tablas para expresar los hallazgos.

### **3.13 ASPECTOS BIOÉTICOS:**

Esta investigación fue aprobada por los comités de bioética del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en Guayaquil y del Hospital Militar N°1 en Quito.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca que participaron en este estudio fueron informados acerca del mismo, como fue su derecho, y su participación fue totalmente voluntaria.

Se informó a los pacientes sobre la importancia de determinar su capacidad funcional para establecer diferencias o similitudes entre los grupos estudiados, que el estudio no tiene repercusión individual, sino poblacional.

A los pacientes que aceptaron formar parte del estudio se les notificó que los datos obtenidos serían manejados con total confidencialidad, y a los que no desearon formar parte del estudio, no se realizó la prueba.

Aquellos pacientes que otorgaron su consentimiento para formar parte de la investigación, se llenó el formulario y se corroboró la información otorgada con los datos en la historia clínica de cada persona. Aunque en el formulario consta el nombre de la persona, se les recordó que, al momento de procesarse, sus nombres no serían transcritos al formato digital, y se les otorgaría un número para mantener su información personal confidencial.

Se entregó una copia de la información obtenida en la investigación al servicio de docencia e investigación de cada hospital.

Se adjunta una copia del consentimiento informado en el apartado de anexos.

### **3.14 ASPECTOS ADMINISTRATIVOS**

El presente trabajo de investigación contó con el apoyo de los servicios de cardiología y docencia de cada hospital. Los fondos necesarios para culminar el trabajo provinieron de una fuente personal, deslindada de cualquier institución. Se contó con los materiales necesarios para la realización del test (tensiómetro, cronómetro, fonendoscopio).

## **CAPÍTULO IV: RESULTADOS**

Para la muestra de Guayaquil se contó con una base de datos de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardíaca, atendidos en diversos departamentos (consulta externa, hospitalización, emergencia, cirugía cardiorácica, etc.) que detallaba el número de historia clínica y el número telefónico, aunque en varios de los casos los registros se repetían, se hallaban incompletos o desactualizados. A pesar de dichos inconvenientes, se pudo citar a 42 pacientes de los cuales 5 no cumplían los requisitos para aplicar el examen, no tenían un diagnóstico adecuado o decidieron no participar en el estudio, por lo que se aplicó el test y se llenó el formulario de 37 personas. En cuanto a Quito se contó con un registro de 47 pacientes con insuficiencia cardíaca confirmada y se pudo aplicar el test a 34 personas, pues para 9 personas el test no era aplicable y 4 decidieron no participar en el estudio.

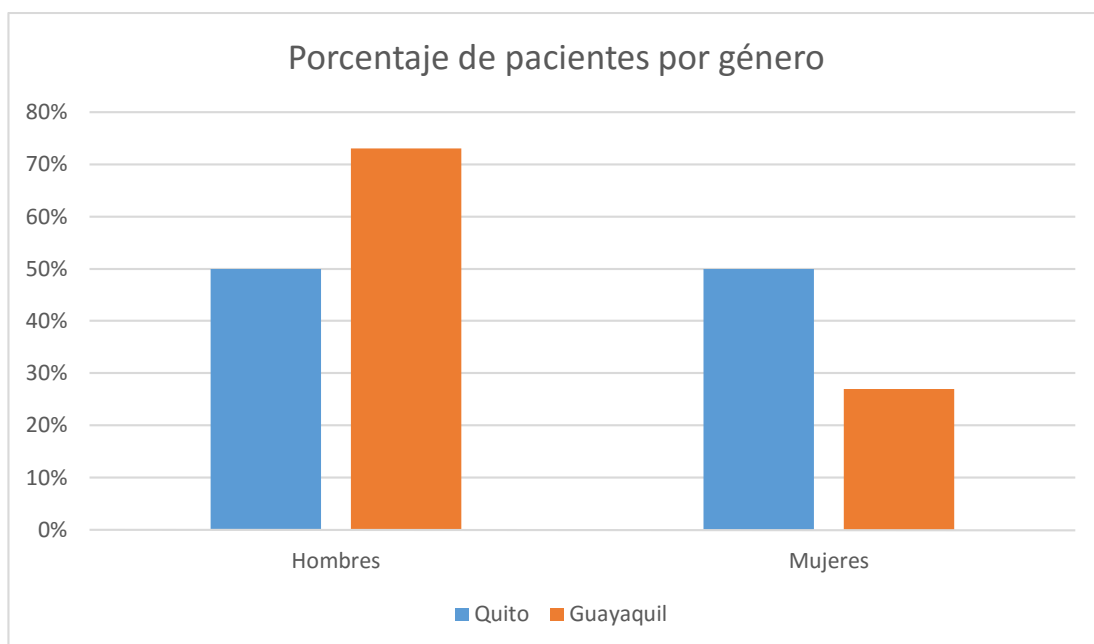
### **4.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **4.1.1 Características de los pacientes**

En Guayaquil hubo 10 pacientes de género femenino (27% de la muestra) y 27 pacientes de género masculino (73% de la muestra), mientras que en Quito se registraron 17 pacientes por cada género (50% de cada grupo componía el total de la muestra).

La edad promedio de los pacientes que habitan en Guayaquil es de 68 años (68,14) con valores que van entre los 51 años hasta los 82 años, mientras que en Quito la edad promedio fue de 77 años (76,97), con valores que van desde los 27 años hasta los 93 años.

**Gráfico # 2: Distribución de pacientes con insuficiencia cardíaca por género**



Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015. 0= Mujer 1= Hombre

Las frecuencias por edad muestran que en Guayaquil la mayoría de los pacientes se ubican entre los 61 y 80 años, mientras que en Quito los pacientes se distribuyen mayoritariamente entre los 71 y 90 años e incluso comprende valores extremos con pacientes bastante jóvenes (entre los 20 y 30 años) y pacientes que superan los 90 años.

**Tabla N°10: Pacientes distribuidos por edades y por ciudad**

CIUDAD	EDADES (agrupadas por décadas y expresadas en años)					
	20-30	51-60	61-70	71-80	81-90	>90
QUITO	1	2	5	11	12	3
GUAYAQUIL	0	9	10	17	1	0

Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015.

#### 4.1.2 Antecedentes patológicos

En Guayaquil el 65,57% de los pacientes con insuficiencia cardíaca (25 de 37) sufren de hipertensión arterial sistémica, mientras que en Quito el 58,82% (20 de 34) de pacientes la padecen.

En cuanto al antecedente patológico de arritmias, el 32,43% de pacientes con insuficiencia cardíaca que viven a nivel del mar (12 de 37) lo han padecido, mientras que en la altura 26,47% de los pacientes (9 de 34) lo presentaron.

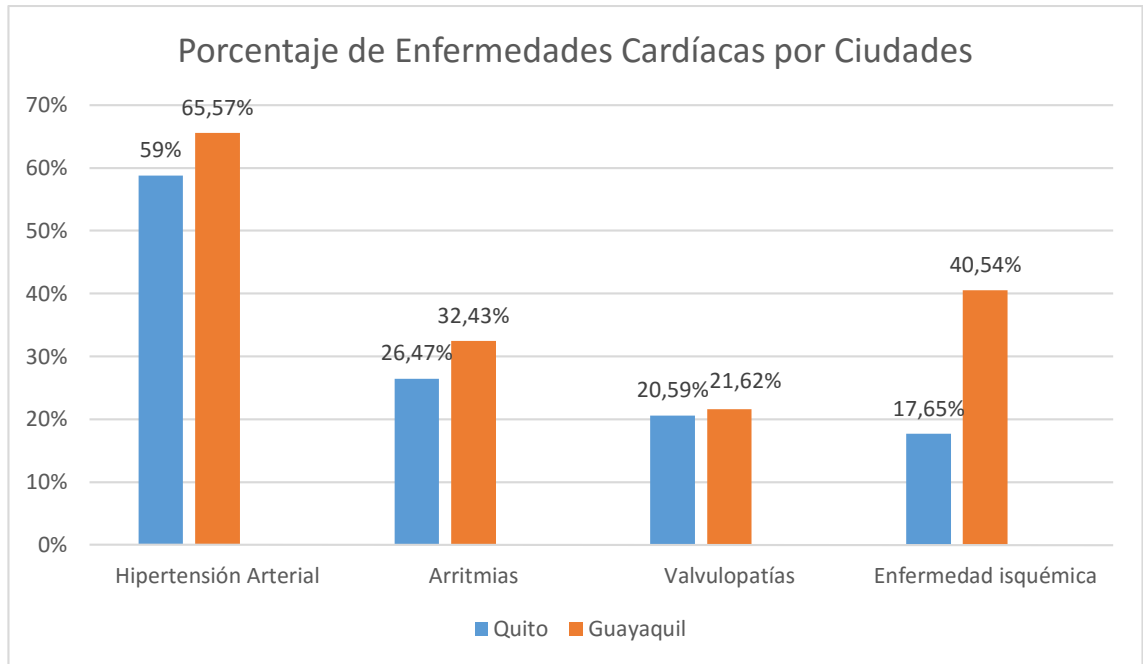
Las valvulopatías se presentaron en el 21,62% de los pacientes que residen en Guayaquil (8 de 37), mientras que en Quito se presentaron en un 20,59% (7 de 34).

En cuanto a la enfermedad isquémica, el 40,54% de los pacientes en Guayaquil (15 de 37) cursó algún evento de este tipo, mientras que en Quito la frecuencia fue del 17,65% (6 de 34).

En ambos grupos se reportaron patologías que no se presentaron en ambas poblaciones. Así, en Guayaquil hubo un caso de situs inversus, seis casos de aterosclerosis, dos casos de accidentes cerebro vasculares, un caso de hipertensión pulmonar y un paciente con antecedente de paro cardíaco. En Quito se presentaron un caso de mixoma y uno de alteraciones coronarias.

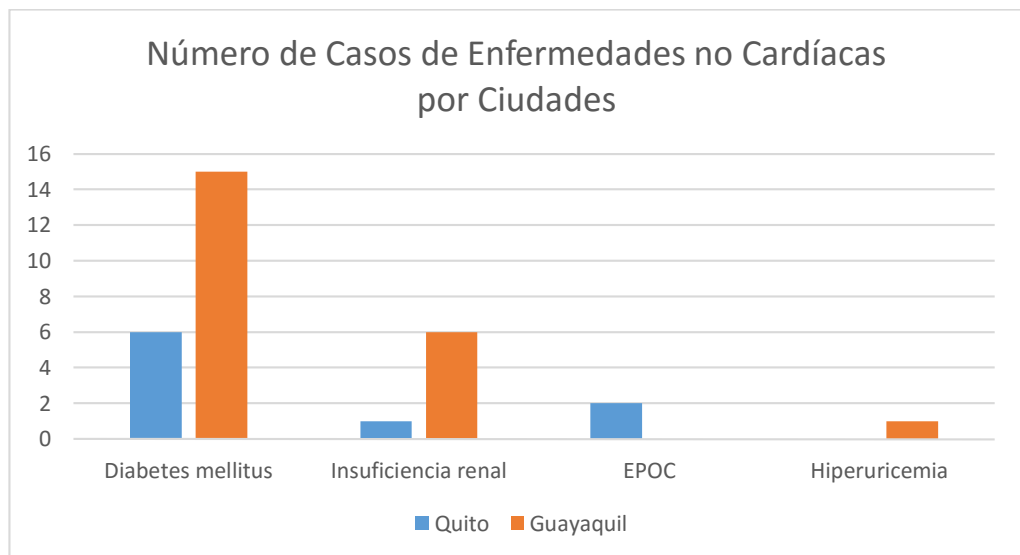
En cuanto a enfermedades no cardíacas, los grupos presentaron características bastante heterogéneas, que se muestran en el gráfico 3. En general se reportaron más comorbilidades no cardíacas en Guayaquil que en Quito; en Guayaquil hubo mayor número de casos de diabetes mellitus, así como en la altura se presentaron casos de EPOC, que no existieron al nivel del mar.

**Gráfico N° 3: Porcentaje de enfermedades cardíacas en ambas ciudades**



Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015.

**Gráfico N° 4: Casos de enfermedades no cardíacas por ciudades**



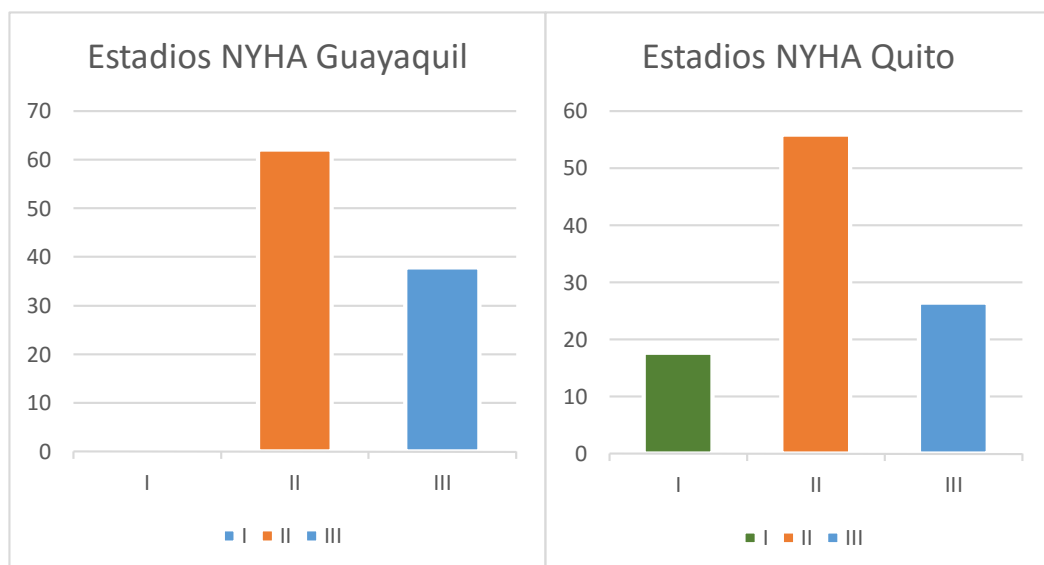
Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015

### 4.1.3 Estadio funcional

Como se había citado, para asegurar que el diagnóstico de cada paciente fuera en realidad insuficiencia cardíaca, se analizaron síntomas y signos, y se comprobó el diagnóstico con los registros de las historias clínicas de cada individuo. La clasificación de NYHA, aunque es un método subjetivo, permite establecer también que siente el paciente al realizar cierto grado de actividad física, y su clasificación dentro de estadios, explicados ya en el marco teórico. De esta manera se registró en los formularios con los siguientes resultados:

En Guayaquil no hubo pacientes clasificados dentro del estadio I, con el 62,16% de la muestra clasificada dentro del estadio II (23 de 37) y el 37,84% clasificada dentro del estadio III (14 de 37). En cuanto a Quito, el 17,65% de los pacientes se clasificó dentro del estadio I (6 de 34) con 55,88% (19 de 34) en el estadio II y 26,47% (9 de 34) en el estadio III. No se presentaron casos de estadio IV en ninguna ciudad.

**Gráfico N°5: Proporción de estadios NYHA en ciudades de Quito y Guayaquil**

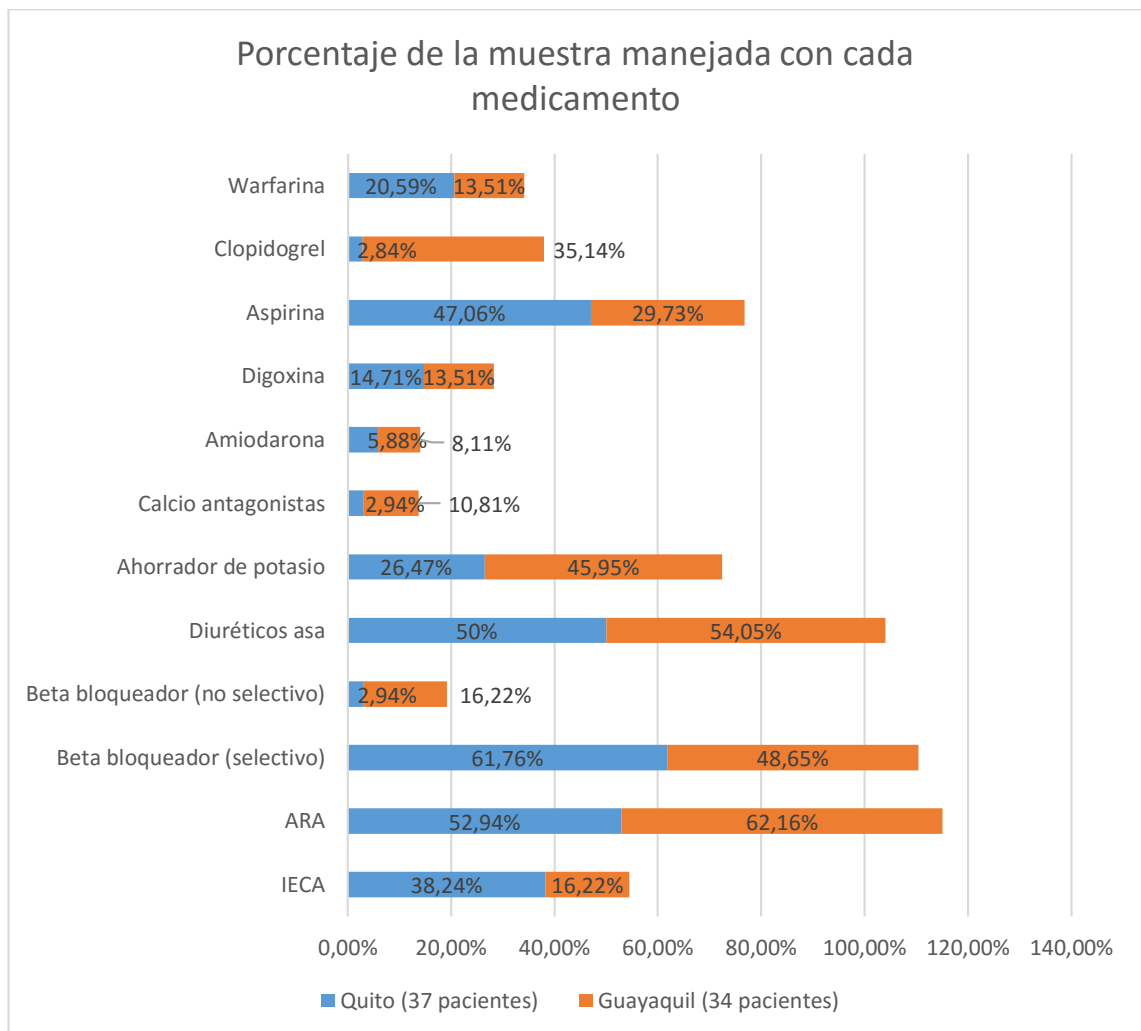


Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015

#### 4.1.4 Medicamentos utilizados

Entre los diversos medicamentos utilizados por los pacientes, existen aquellos destinados al manejo de la insuficiencia cardíaca y su causa etiológica, por lo que es posible dividirlos por familias para facilitar su análisis:

**Gráfico N° 6: Tratamiento administrado en los pacientes con insuficiencia cardíaca por ciudades**



Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015

#### *4.1.4.1 Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs)*

En Guayaquil el 16,22% (6 de 37) se encontraba siendo manejado con un IECA (enalapril) al momento de la realización del examen, mientras que en Quito lo usaban el 38,24% (13 de 34).

#### *4.1.4.2 Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARAs)*

A nivel del mar 62,16% de pacientes (23 de 37) se encontraban siendo manejados con un ARA (losartán, candesartán), mientras que en Quito el 52,94% (18 de 34) usaba dicho fármaco en su tratamiento.

#### *4.1.4.3 Beta bloqueadores*

Se puede establecer que existen beta bloqueadores selectivos (aquellos que detienen el avance del remodelamiento cardíaco, como el carvedilol) y no selectivo (para manejo sintomático). En Guayaquil el 48,65% de los pacientes (18 de 37) se les proporcionó un beta bloqueador selectivo mientras que en Quito el porcentaje fue del 61,76% (21 de 34). El uso de beta bloqueadores no selectivos se presentó en el 16,22% (6 de 37) de los pacientes a nivel del mar y en el 2,94% (1 de 34) de aquellos que residen en la altura.

#### *4.1.4.4 Diuréticos*

Los diuréticos más usados en ambas poblaciones fueron los diuréticos de asa (furosemida) y los ahorradores de potasio (espironolactona). En Guayaquil el 54,05% (20 de 37) se manejaba con los primeros, y en Quito lo hacían el 50% (17 de 34). Los ahorradores de potasio eran usados en el 45,95% (17 de 37) de los pacientes a nivel del mar y en el 26,47% (9 de 34) de los pacientes en la altura.

#### *4.1.4.5 Calcio antagonistas:*

Estos fármacos fueron usados para el manejo del 10,81% de los pacientes de Guayaquil (4 de 37) y para el 2,94% de los pacientes en Quito (1 de 37).

#### *4.1.4.6 Anti arrítmicos*

En Guayaquil, 8,11% de los pacientes (3 de 37) usaron amiodarona y el 13,51% (5 de 37), digoxina. En Quito el primero se incluyó en el manejo de 5,88% de los pacientes (2 de 34) y el segundo en el 14,71% (5 de 34) de ellos.

#### *4.1.4.7 Anti coagulantes*

Los medicamentos que integran esta categoría (aspirina, clopidogrel, warfarina) se distribuyeron heterogéneamente entre los grupos. Así la aspirina se administró en el 29,73% de los pacientes en Guayaquil (11 de 37), mientras que en Quito la usaban el 47,06% (16 de 34). El clopidrogel se incluyó en el manejo del 35,14% de pacientes a nivel del mar (13 de 37) y en solamente el 2,84% de pacientes en la altura (1 de 34). La warfarina se instauró como parte del tratamiento del 13,51% (5 de 37) de guayaquileños y del 20,59% (7 de 34) de quiteños de esta muestra.

## **4.2 CÁLCULOS ESTADÍSTICOS**

### 4.2.1 Género y altura

Se aplicó la prueba de chi cuadrado para establecer si la relación de la altura y el sexo de los pacientes eran independientes o no, creando tablas de contingencia (tablas 2x2) tomando como el factor de exposición la altura y la característica de género masculino y femenino. Mediante la herramienta de Stat Calc de Epi Info versión 7, se obtuvo un valor de chi cuadrado de 3.9679 con p de 0.046, por lo que

en esta muestra existe una relación significativa entre el género y la altura, con más hombres radicados a nivel del mar y más mujeres en la altura.

#### 4.2.2 Edad y comparación entre ciudades

Para comparar si las edades de los pacientes mostraban diferencias significativas se decidió utilizar la prueba T de student para muestras independientes y analizar los promedios de ambos grupos. Mediante la prueba de Levene se establecieron que las varianzas son iguales, y por ende la aplicabilidad del test es respaldada, resultando en un valor p de 0,001, lo que establece que la diferencia entre las edades es significativa.

#### 4.2.3 Antecedentes patológicos y la altura

##### *Hipertensión arterial*

El test de chi cuadrado resultó en 0.5837 y reveló un valor p de 0.45 lo que significa que no existe relación entre la altura en la que habitan los pacientes y el antecedente de hipertensión arterial.

##### *Arritmias*

El valor del test de chi cuadrado en esta relación fue de 0.3024 con una p de 0.5824, por lo que no existe una relación entre la altura y la presencia de arritmias.

##### *Valvulopatías*

Para esta relación el valor del chi cuadrado resultó en 0.0114 con un valor p de 0.92 por lo que no existió una relación significativa entre la altitud y las valvulopatías.

### *Enfermedad isquémica*

La relación y aplicación del chi cuadrado resultó en 4.4583 con un valor p de 0.034, lo que nos indica que existe una relación entre el antecedente de una enfermedad isquémica y la altura, con mayor número de pacientes residiendo a nivel del mar.

#### 4.2.4 Comparación de medias

Al aplicarse la prueba de los seis minutos a los pacientes de Guayaquil, las 37 personas que conforman la muestra caminaron un promedio de 278,05 metros (desviación estándar de 87,516), mientras que en Quito a las 34 personas que se les aplicó el test recorrieron una distancia de 354,94 metros (desviación estándar de 98,717). La prueba T se aplicó para la comparación de dichos valores, obteniendo una p de 0,014, lo que implica que existe diferencia significativa entre ambos grupos.

#### 4.2.5 Comparación de medias entre clases funcionales

Se decidió analizar la diferencia entre distancias recorridas expresadas en medias de ambas muestras por clase funcional. Debido a que en Guayaquil no se presentaron casos de NYHA estadio I, se decidió analizar los casos de los estadios II y III.

##### *4.2.5.1 Estadios II y III*

Se obtuvieron 37 pacientes de Guayaquil y 28 pacientes de Quito clasificados dentro de estos estadios. El promedio de metros recorridos a nivel del mar fue de 278,05 (desviación estándar de 85,516 metros) y en la altura fue de 302,18 metros (desviación estándar de 98,717 metros) Se analizó distribución de normalidad con Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk, con valores p mayores a 0,05, por lo que ambos resultaron normales. La prueba de Levene reveló varianzas iguales, y el valor de la prueba T de student fue de 0,302 por lo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

#### *4.2.5.2 Estadio II*

En Guayaquil hubo 23 casos de pacientes con NYHA clase funcional II, mientras que en Quito 19 pacientes entraron dentro de esta categoría. La media de metros recorridos a nivel del mar fue de 327,13 (desviación estándar de 63,802 metros), mientras que en Quito fue de 292,21 (desviación estándar de 86,388 metros). Mediante la prueba de Levene las varianzas resultaron iguales, por lo que se realizó la prueba T de Student que reveló una p de 0,204, por lo que no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

#### *4.2.5.3 Estadio III*

En Guayaquil los 14 pacientes catalogados dentro del estadio funcional III caminaron en promedio 197,43 metros (desviación estándar de 55,31 metros), mientras que en Quito recorrieron 312,67 metros en promedio (desviación estándar de 126,158 metros). Las pruebas de normalidad resultaron en p mayores a 0,05 y la prueba de Levene resultó en varianzas iguales. Se aplicó posteriormente la prueba T de student con una p de 0,006, por lo que en estos grupos existieron diferencias estadísticamente significativas.

#### 4.2.6 Medias de tensión arterial y frecuencia cardíaca finales

Después de realizar la prueba de los seis minutos, se tomaron la presión arterial y la frecuencia cardíaca. La media de la presión sistólica para Quito fue de 136,62 mmHg (desviación estándar de 21,558), mientras que para Guayaquil fue de 130,35 (desviación estándar de 22,299). La presión diastólica de la primera ciudad fue en promedio de 77,15 mmHg (desviación estándar de 6,858), mientras que para la segunda fue de 75,03 (desviación estándar de 15,190). Se aplicó la prueba t de Student para ambos valores y se hallaron p de 0,234 para la presión sistólica y p de

0,446 para la presión diastólica, es decir, no existieron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto a la frecuencia cardíaca, a nivel del mar se presentó una media de 82,73 latidos por minuto (desviación estándar de 16,512), mientras que en la altura se presentó un valor promedio de 94,12 latidos por minuto (desviación estándar de 16,908). Al aplicar la t de Student se obtuvo una p de 0,005 por lo que existieron diferencias significativas entre las dos ciudades.

#### 4.2.7 Medias por edades

Debido a que hubo diferencias significativas en la edad de los grupos comparados, se decidió comparar las medias de los metros recorridos entre los mismos grupos de edad en los que los pacientes se distribuyeron mayoritariamente, para establecer un punto de comparación entre individuos que compartieron esta característica. Los pacientes de Guayaquil se encontraban mayormente distribuidos en las décadas de 61-70 años (10 pacientes) y 71-80 años (17 pacientes). La distancia recorrida por el primer grupo fue de 290,5 metros (desviación estándar de 23,927 metros), mientras que en el segundo grupo recorrieron 268,47 metros (desviación estándar de 22,446 metros). En cuanto a Quito hubo 11 pacientes entre los 71 a 80 años y 12 entre los 81 a 90 años. El primer grupo recorrió 293,18 metros (desviación estándar de 22,5 metros), mientras que el siguiente recorrió 304,58 metros (desviación estándar de 32,123 metros). Se compararon las medias de los grupos de las dos ciudades que correspondieron a la misma década (71-80 años), que se distribuyeron normalmente y con varianzas iguales según la prueba de Levene, encontrando por medio de la t de Student un valor p de 0,349 por lo que no existieron diferencias significativas entre ellos.

**Tabla N° 11: Medias de la prueba de seis minutos recorridas por edades**

	<b>METROS RECORRIDOS POR GRUPOS DE EDAD</b>					
<b>CIUDAD</b>	20-30	51-60	61-70	71-80	81-90	>90
<i>QUITO</i>	798	513,5	498,6	293,18	304,58	261
<i>GUAYAQUIL</i>	-	283,77	290,5	268,47	265	-

Fuente: Sáenz CA. La altura y su efecto sobre la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca sobre y por debajo de los 2800 metros de altura, en las ciudades de Quito y Guayaquil, Ecuador Año 2015

#### 4.2.8 Medias por género

En Quito las mujeres caminaron un promedio de 348,06 metros (desviación estándar de 38,119), mientras que los hombres recorrieron 361,82 metros (desviación estándar de 37,830). En Guayaquil las mujeres recorrieron una distancia de 248,70 metros (desviación estándar de 21,248), mientras que los hombres abarcaron 288,93 metros (desviación estándar de 17,834). Al aplicar el factor ANOVA, no muestran diferencias significativas entre los residentes de una misma ciudad y de diferente género (valores p mayores a 0,05).

## **CAPÍTULO V: DISCUSIÓN**

La insuficiencia cardíaca es una patología en la que un paciente sufre una disminución progresiva y continua de su capacidad funcional, lo que a la larga deteriora su calidad de vida. Con el aumento de la esperanza de vida, las enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, la aterosclerosis, entre otras, así como con las nuevas intervenciones médicas, la enfermedad ha aumentado su prevalencia e incidencia, por lo que se le considera una verdadera epidemia.

Las formas en las que el cuerpo responde a la enfermedad son diversas, y dependen no solamente del estado del paciente, sino del ambiente en el que habita, es decir, los cambios de estación, de temperatura, de humedad y de entre otros, la altura.

Existen diferentes maneras de establecer un diagnóstico de insuficiencia cardíaca, valiéndose de síntomas y signos diversos, así como de exámenes de imagen y de laboratorio; sin embargo, existen otras formas de valorar a un paciente como escalas de calidad de vida y pruebas funcionales.

La prueba de seis minutos es un test que mide la capacidad sub máxima de una persona, que se acerca a las actividades de la vida diaria de dicha, siendo una herramienta fácilmente aplicable y de bajo costo. Debido a su utilidad, este estudio buscó establecer diferencias o similitudes entre pacientes con insuficiencia cardíaca y los diversos ambientes en los que habitan, específicamente en alturas distintas; ya que es un tema que no se ha estudiado a fondo, no existe suficiente evidencia científica para realizar varias comparaciones, pero al menos se pueden establecer algunas.

En este trabajo investigativo la distribución de la edad y el sexo fueron bastante diferentes entre ambos grupos: en Guayaquil la muestra se conformó por más

hombres y la mayor parte de los pacientes se encontraba entre los 61 y 80 años de edad, mientras que en Quito se presentaron igual número de hombres y de mujeres, y las edades en la que mayormente se encontraban distribuidos eran entre los 71 y 90 años. La relación del género y la altura fue positiva y genera una cuestión realmente interesante y es que, si la insuficiencia cardíaca y el género se relacionan además con el ambiente, pudiese entonces existir una predisposición por ello a padecer la patología según la altitud en la que se habita. Aunque no existen estudios sobre la relación de un género y la insuficiencia cardíaca a diferentes alturas, si existen investigaciones que describen como los factores de riesgo para patologías cardíacas varían según la altitud, como se discute brevemente en el artículo de Assiri<sup>162</sup> quien, al investigar las diferencias que existen entre los géneros y la presentación clínica del síndrome coronario agudo en un área que iba desde los 3200 metros de altura hasta el nivel del mar, determinó que la hipertensión, diabetes e hiperlipidemia (dos de las cuales son causas etiológicas de insuficiencia cardíaca) se habían presentado más en hombres que en mujeres, hallazgo que contrastaba con otras investigaciones, atribuyéndose dicho descubrimiento presuntamente a la diferencia en la altura; Al-Hhuthi et al<sup>163</sup> analizaron la prevalencia de factores de riesgo coronario y demás complicaciones cardíacas en dos ciudades a diferentes alturas (ubicadas a 2200 metros y al nivel del mar), destacando que la insuficiencia cardíaca se distribuía de forma similar sin establecer diferencias entre géneros, aunque puntualizaba que ciertos factores de riesgo cardiovasculares prevalecían ya sea en la altura o al nivel del mar. Cuando se buscan diferencias entre los géneros y la capacidad funcional, en un estudio sobre los factores predictores de limitación de la misma, Bajraktari et al<sup>164</sup> no encontraron diferencias en las distancias recorridas por hombres o mujeres cuando realizaron la prueba de los seis minutos, por lo que dicho factor no juega un rol importante en el resultado del test y se comprobó

nuevamente en este estudio, pues en cada ciudad entre los géneros y al compararse las medias de metros recorridos, no existieron diferencias significativas.

En la presente investigación se determinó que existen diferencias significativas entre los pacientes que residen en la altura y al nivel del mar, cuando se incluyó a todas las clases funcionales. La presencia de seis casos de NYHA I en Quito a diferencia de Guayaquil en la que no se encontró ninguno, resalta la necesidad de investigar si esta realidad es también la de todo Guayaquil, o sólo se aplica a la institución estudiada, pues genera un motivo de investigación realmente interesante; cuando se compararon las clases funcionales II y III de cada ciudad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, lo que permitiría establecer que cada individuo se ajustó al ambiente y la altura en el que se desenvuelve. No existieron casos de clase funcional NYHA IV, posiblemente porque son pacientes que se les considera como terminales, y conlleva un gran esfuerzo acudir regularmente a una consulta, por lo tanto puede que las bases de datos no contengan información para comunicarse con estos individuos, además de que usualmente este grupo de pacientes se descompensan fácilmente y es donde se ubica el mayor número de fallecimientos por la patología, resultando difícil el poder ubicarlos y más aún congregarlos para este tipo de exámenes.

En un estudio que compara la distancia recorrida en el test de 6 minutos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, Squassoni et al<sup>161</sup> aplica la prueba a 29 pacientes, 17 con enfermedad moderada y 12 con enfermedad severa, al nivel del mar y a los 760 metros sobre el mismo, sin encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Aunque es una patología que responde a mecanismos y manejo completamente diferentes, existe cierta similitud con este trabajo investigativo en que los pacientes NYHA II y III tampoco mostraron diferencias en los resultados, desde

un punto de vista estadístico. Sin embargo, esta semejanza entre ambos estudios debe ser interpretada con cuidado, puesto que Quito se considera ubicado a alta altitud y por ende los mecanismos compensadores y adaptativos funcionan de manera diferente.

Mazzuero et al<sup>165</sup> realizó el examen de los seis minutos a 24 personas sanas y a 45 personas con disfunción ventricular izquierda en diferentes alturas (500 metros, 2000 metros y 2900 metros), obteniendo distancias que aparentemente disminuían progresivamente conforme aumentaba la altitud (517, 520 y 261 metros recorridos en promedio por los pacientes con enfermedad cardíaca), hecho que no se percibe en esta investigación, aun cuando se notaron diferencias en los metros recorridos entre los pacientes NYHA II de ambas ciudades, donde la mayor distancia fue recorrida por los individuos a nivel del mar, pero es importante recalcar que no hubieron diferencias significativas; aunque Mazzuero no analizó que a 2000 metros la distancia recorrida fue un poco mayor que a 500 metros, ni realiza comparaciones entre los resultados de las diferentes alturas y sus diferencias entre clases funcionales, se puede entender a simple vista que la capacidad funcional en este grupo de pacientes se vio afectada por el ascenso.

En un estudio realizado en individuos sanos que vivían a diferentes alturas en diferentes ciudades de Perú, Caffrey et al<sup>166</sup> determinaron que existieron diferencias significativas en la distancia recorrida entre los participantes que vivían al nivel del mar (Lima) y los que vivían en la altura (Puno a 3825 metros). Aunque son personas sin patología alguna, dicha comparación se explica por un posible mecanismo protector contra la activación adrenérgica (fundamentada en las variaciones de los latidos cardíacos entre ambas ciudades) y destaca mecanismos adaptativos diferentes para cada ambiente. Ello resulta bastante interesante pues en este trabajo

de investigación, al menos en pacientes sintomáticos, no existieron diferencias significativas, y talvez el hecho de estar a una menor altura en comparación a Puno permita que los mecanismos adaptativos de los pacientes residentes en Quito aún sean competentes a este nivel.

Gabizon et al<sup>167</sup> tomaron a 19 personas con insuficiencia cardíaca y los trasladaron hacia el Mar Muerto que se ubica a 415 metros por debajo del nivel del mar, por un tiempo de tres días. Este grupo, además de sentirse mejor en general, aumentó la distancia recorrida cuando se aplicó la prueba de 6 minutos al descender a esta altura hasta por 63 metros, sin haber determinado si dicha diferencia fue significativa o no. En este trabajo investigativo, sin distinguir entre clases funcionales, las personas que habitan en la altura caminaron una mayor distancia que aquellas al nivel del mar, hecho que contradice lo que se esperaría y demuestra la investigación en el Mar Muerto, donde factores como la mayor disposición de oxígeno, el aumento del retorno venoso aumentado por la presión barométrica incrementada y otros mejoran enormemente la capacidad funcional.

Cuando los datos se analizaron y compararon entre pacientes que pertenecían a una clase funcional en específico, la comparación entre los NYHA II de cada ciudad no reveló diferencias, aunque los NYHA III de las mismas si lo hicieron. Al estudiar los datos es importante notar que, en el último grupo, aparte de ser conformado por un número reducido de personas, en Quito las desviaciones estándar de los metros recorridos fueron extensas, pero a pesar de ello se distribuyeron normalmente. Resulta bastante llamativo que en la altura los pacientes con NYHA III caminaran mucho más que aquellos residentes a nivel del mar, donde supuestamente existen más ventajas para que los valores sean más altos, pero siempre hay que tener en cuenta que la percepción de una escala subjetiva como lo es el NYHA puede implicar

que dicha no refleje la realidad de la persona que categoriza al paciente ni del mismo cuando responde a una de las clasificaciones.

Resultan interesantes los resultados encontrados por Lipkin et al<sup>168</sup>, en un estudio sobre la capacidad funcional y la aplicación de la prueba de seis minutos comparada con el test de la caminadora donde se compararon los metros recorridos entre 26 pacientes con insuficiencia cardíaca y 10 pacientes sanos; aparte de avalar el test de 6 minutos como una herramienta útil y accesible, encontraron que los pacientes NYHA III habían recorrido menores distancias que los NYHA II y los sujetos sanos, y que los metros transcurridos en este grupo de pacientes variaban extensamente (con valores que iban desde los 144 metros hasta los 558 metros), lo que implica que en estos individuos pueden encontrarse grandes diferencias, como sucedió en la presente investigación.

En un estudio sobre la prueba de los seis minutos y la clase funcional, Lee et al<sup>169</sup> aplicaron el examen a 1013 pacientes con insuficiencia cardíaca estadios II-IV y se analizó si los cambios en la percepción de la sintomatología de cada individuo se relacionaban con un menor desempeño en el test, concluyendo que cuando los síntomas empeoran, la distancia que recorren los pacientes disminuye. Esta investigación realizó un seguimiento a un año, por lo que, aunque no es comparable con este estudio no desmiente la afirmación de que en un punto dado los pacientes no hayan sido objetivos con sus síntomas o que por otro lado los investigadores no hayan catalogado adecuadamente a los pacientes.

Forman et al<sup>170</sup> en un estudio en el que comparaban la prueba de los seis minutos con la prueba de ejercicio cardiopulmonar, contaron con un grupo de 2054 pacientes, en los que la clase funcional NYHA II caminó una distancia de 396 metros, mientras que los NYHA III recorrieron 319 metros, existiendo diferencias entre ambos grupos

y concluyendo además de que la prueba de los 6 minutos es un método útil para el pronóstico de la insuficiencia cardíaca. En este trabajo investigativo se evidencian diferencias en cuanto a las clases funcionales con menor distancia recorrida por parte de los individuos clasificados en el estadio III de ambas ciudades, por lo tanto dichas clasificaciones subjetivas se correlacionan, al menos en este caso, con el resultado final del examen.

En cuanto a los signos vitales al finalizar el examen, no se demostraron diferencias significativas entre las presiones sanguíneas de las dos ciudades, pero cuando se analizaron las medias de frecuencia cardíaca, los pacientes de Quito mostraron más latidos por minuto que los habitantes de Guayaquil. Este hecho demuestra que al aumentar la altura, las personas presentan un aumento de las pulsaciones a pesar de los mecanismos adaptativos pertinentes<sup>123</sup>.

Las enfermedades etiológicas más probables en los grupos de pacientes se presentaron en proporciones similares, aunque hubo un número incrementado de casos de enfermedad isquémica en pacientes que residen a nivel del mar, teniendo una relación estadísticamente significativa con la altura. Ello levanta inquietudes sobre porque el grupo presentó dicha patología en mayor proporción y si el ambiente tiene que ver con su aparición, a pesar de que no existen estudios similares que respondan a ello. Se arroja cierta luz sobre el tema cuando se establece que además se hallaron más casos de diabetes mellitus en este nivel y se puede inferir que el problema de fondo probablemente provenga de factores como la alimentación, el ejercicio, entre otros, aunque es solamente un supuesto. También resulta de gran interés analizar el hecho que en Guayaquil existieron menos mujeres que hombres, sabiendo que la enfermedad isquémica suele presentarse con mayor frecuencia en el sexo masculino<sup>171</sup>.

Los medicamentos recibidos por los pacientes de cada grupo comprendidos en el manejo de la insuficiencia cardíaca revelan que su uso es más o menos equiparable entre ambos grupos, aunque los IECA se asignaron a una mayor cantidad de pacientes en Quito y los ahorradores de potasio en cambio, en Guayaquil. Como este estudio no se trata de un análisis de la capacidad funcional y la relación con el consumo de un medicamento en particular, no se puede establecer que por su ingesta determinado grupo hubiera caminado más que el otro, ya que para controlar ese resultado las personas deberían someterse a regímenes similares de manejo (existe evidencia sobre el uso de medicamentos y la capacidad funcional, aunque no se realizan comparaciones con la altura como en los estudios de, Conraads et al<sup>172</sup>, Kitzman et al<sup>173</sup> y Holland et al<sup>174</sup>, entre varios otros autores, que detallan el efecto de un fármaco sobre la aptitud física de un pacientes, realizando comparaciones entre regímenes de tratamiento similares o comparándolos con un placebo), pero si genera incógnitas sobre si la preferencia de un fármaco en particular actúa de manera diferente en la capacidad funcional de los pacientes con insuficiencia cardíaca y si dicho efecto se relaciona con la altura.

Al momento de analizar las variables edad y distancia recorrida, surgió un interesante hallazgo: en Guayaquil las personas más jóvenes recorrieron una mayor distancia que las personas de más edad, como se esperaría en este tipo de exámenes, mientras que en Quito sucedió lo contrario, al menos cuando se compararon las dos décadas con mayor distribución de pacientes. Ello implica que, posiblemente, las personas que alcanzaron una mayor edad hayan desarrollado más tardíamente la enfermedad, y por ende su deterioro no sea tan acentuado; sin embargo, se debe considerar que el corazón no es el único órgano que se desgasta y hay otros sistemas que conjuntamente disminuyen su funcionalidad (el musculoesquelético, poniendo un ejemplo), por lo que esto resulta bastante inusual, además de que las distancias que

recorren pacientes con fracción de eyección preservada o reducida difieren, y dicho factor no se diferenció en los individuos que conformaron este estudio.

## CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

### 6.1 Conclusiones

Este estudio no tiene precedentes con cualquier investigación realizada respecto a la capacidad funcional y la insuficiencia cardíaca a diferentes alturas. El propósito del mismo fue colaborar con evidencia científica actualizada, abriendo las puertas a nuevas investigaciones sobre el tema, así como servir de base para guías de manejo que puedan ser aplicadas según las necesidades de cada región, o en todo caso, poder generalizarse a todo el país.

- ☞ La prueba de los seis minutos es un método accesible y fácilmente reproducible que permite valorar la capacidad funcional de los pacientes con enfermedades crónicas, bastante útil en la insuficiencia cardíaca.
- ☞ Los pacientes con insuficiencia cardíaca que residen en Quito abarcaron mayores distancias que los pacientes en Guayaquil, cuando no se distinguieron entre clases funcionales, a pesar de que los últimos tendrían mayores ventajas, como mayor disponibilidad de oxígeno, existiendo diferencias significativas.
- ☞ Los pacientes NYHA II y III (pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca) recorrieron distancias similares, sin diferencias estadísticamente significativas, denotando que existe una respuesta fisiológica al ambiente en el que se desenvuelven.
- ☞ No existen diferencias entre los pacientes de las dos ciudades catalogados como NYHA II, pero sí entre aquellos dentro del estadio NYHA III, con grandes variaciones en cuanto a los metros recorridos.

- ☞ No existen diferencias entre el género masculino y femenino y el resultado de la prueba de seis minutos y, por ende, de su capacidad funcional.
- ☞ La enfermedad isquémica se mostró como una de las etiologías predominantes al nivel del mar, y es una de las causas etiológicas más frecuentes de la insuficiencia cardíaca en general. La hipertensión arterial se distribuyó en proporciones similares en ambas ciudades.

## 6.2 Fortalezas del estudio

- ☞ Es el primer estudio que establece diferencias entre la capacidad funcional de los pacientes residentes al nivel del mar con aquellos residentes en la altura, pues a pesar de que otra evidencia haya calculado la distancia recorrida por pacientes en diversas situaciones, no se establecieron diferencias desde el punto de vista estadístico y se realizaron en situaciones de ascensos y/o descensos que no duraban largos intervalos de tiempo, lo que sólo permite inferir sobre adaptaciones momentáneas.
- ☞ Crea interrogantes sobre el manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca entre instituciones y ambientes distintos.
- ☞ Establece diferencias en la etiología de dos ciudades diferentes, y su posible implicación con el ambiente en el que aparecen, lo que abre paso a otros estudios y a generar nueva evidencia científica.
- ☞ Se utilizaron criterios de inclusión y exclusión para obtener un resultado en la prueba de los seis minutos confiable.

### *6.3 Debilidades y limitaciones del estudio*

- ☞ Las bases de datos de los hospitales no cuentan con un registro claro sobre los pacientes que han fallecido o siguen en tratamiento, por lo que la información se encuentra desactualizada.
- ☞ La respuesta de las personas con insuficiencia cardíaca al estudio, aunque en su mayor parte positiva, presentó algunas negativas debido en gran parte al desconocimiento del examen o a no querer acudir a realizarlo.
- ☞ Al momento de realizar la discusión, debido a la escasa evidencia científica sobre la materia, no hubo abundantes estudios para contrastar los resultados obtenidos.
- ☞ Es un estudio transversal, por lo que no es posible determinar si el resultado del examen mejoraría o empeoraría con una intervención subsecuente.
- ☞ Aunque es una muestra con un número estadísticamente relevante, aborda solamente la realidad de los pacientes manejados en dos instituciones.

### *6.4 Recomendaciones*

- ☞ Se necesita urgentemente realizar investigación científica activamente en nuestro medio, y es deber de quienes imparten la medicina y quienes están a cargo de futuros doctores promover la realización de este tipo de trabajos investigativos, que sean novedosos y aporten al desarrollo de la medicina ecuatoriana.

- ✎ Es importante educar a los pacientes sobre las opciones que tienen para investigar a fondo su enfermedad, así como de las diferentes formas de manejo a las que pueden optar, ya que no sólo existen fármacos, sino también planes de ejercicio, y consultas con especialistas que pueden apoyar a la persona y darle herramientas emocionales para afrontar su enfermedad.
- ✎ A los pacientes se les debe hacer conocer que, aunque la insuficiencia cardíaca es una enfermedad que cambia radicalmente el estilo de vida de quien la padece, el ejercicio permite retomar hasta cierto grado las actividades que previamente se realizaban, por lo que se les debe recomendar siempre que realicen ejercicio.
- ✎ En la práctica de prevención, y debido a la creciente importancia de la enfermedad, deben abordarse temas como el consumo de tabaco y el sedentarismo con mayor interés.
- ✎ Las bases de datos de las instituciones deberían actualizarse y contar con herramientas que permitan clasificar a los pacientes con mayor facilidad.
- ✎ Se recomienda realizar más estudios que apliquen la prueba de los seis minutos en un mayor número de pacientes y en más instituciones, para contrastar diversos resultados y que los mismos posean mayor poder estadístico.



## ANEXOS

### ANEXO 1: FOTOGRAFÍAS



Aplicación de la prueba de seis minutos a los pacientes con insuficiencia cardíaca

## ANEXO 2:

**CÉSAR AUGUSTO SÁENZ TINOCO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR**

**NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN**

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN LA ALTURA Y SU EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD FUNCIONAL DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA SOBRE Y POR DEBAJO DE LOS 2800 METROS DE ALTURA, EN LA CIUDADES DE QUITO Y GUAYAQUIL, ECUADOR AÑO 2015.**

Yo soy César Sáenz, estudiante de medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Estoy investigando sobre la capacidad funcional de los pacientes que sufren de insuficiencia cardíaca crónica. Le voy a proporcionar información sobre el proyecto de investigación. Puede que no entienda algunas palabras y en tal caso, me daré el tiempo de explicarle. Si tiene preguntas más tarde, puede realizármelas.

**Propósito:** El propósito de mi investigación consiste en determinar la capacidad funcional de pacientes que viven en Quito y Guayaquil, para luego compararlas y establecer si existen o no diferencias entre dichos grupos, resultados que servirán para desarrollar guías de tratamiento que puedan utilizarse a nivel de Ecuador, y por ende, beneficiarle a usted y a quienes padecen de esta enfermedad en nuestro país, aportando además nueva información de carácter científico que sirva de base para otros estudios a futuro.

**Tipo de Intervención de Investigación:** Se realizará la prueba de los 6 minutos, que permite medir la distancia recorrida en el tiempo descrito, para medir su capacidad funcional, es decir, la resistencia que usted posee para realizar actividades de la vida diaria.

**Selección de participantes:** Estamos invitando a personas que padezcan de insuficiencia cardíaca crónica, que se encuentren estables, atendidos en esta institución de salud, para participar en la prueba de los seis minutos y medir su capacidad funcional mediante este método.

**Participación voluntaria:** Su participación en esta investigación es totalmente voluntaria. Usted puede elegir participar o no hacerlo. Tanto si elige participar o no, continuarán todos los servicios que reciba en esta institución de salud y nada cambiará. Usted puede cambiar de idea más tarde y dejar de participar aún cuando haya aceptado antes.

### **Procedimientos y protocolo:**

Necesitamos estimar la capacidad funcional (la capacidad que usted tiene para realizar actividades de la vida diaria) de pacientes que hayan sido diagnosticados con insuficiencia cardíaca crónica, y que se encuentren estables (es decir, con un control adecuado de su enfermedad), a diferentes alturas, por lo que trabajaremos con participantes que vivan en Quito y en Guayaquil para comparar los resultados del test que hoy realizaremos. Estas comparaciones servirán para desarrollar guías de tratamiento ajustadas a nuestro país, por lo que serán de gran beneficio para usted y las personas que padecen su enfermedad.

La prueba/test que hoy realizaremos tiene el nombre de la prueba de los seis minutos. La forma en la que se tomará consiste en que usted deberá caminar una distancia que está señalada en el piso. Cada vez que dé una vuelta se contarán 30 metros. Yo anotaré en una hoja cual ha sido la distancia que usted ha recorrido. Antes de comenzar le tomaré la presión arterial y los latidos del corazón. No necesita calentar antes de la prueba y es preferible que antes de comenzar, se haya sentado por al menos diez minutos. Me pararé a su lado y le indicaré cuando comenzar. Cuando este caminando, debe hacerlo lo más rápido posible,

aunque evite trotar o correr. Usted puede disminuir la velocidad con la que camina o detenerse a descansar cuando guste. En el suelo estarán señales que usted debe rodear (darles la vuelta) como si estuviera caminando en círculos alrededor de esas señales. Si siente que le duele el pecho, le falta el aire, suda en exceso, se le entumecen o hinchan las piernas, o se pone pálido y frío, el examen se detendrá y le ofreceremos la ayuda que usted requiera. Cuando el examen termine, le volveremos a tomar la presión arterial y los latidos del corazón. Con esto el examen habrá finalizado.

**Duración:**

La duración de la investigación se ha estimado de 3 meses. Usted no tendrá que volver a repetir el examen.

**Riesgos y Molestias:**

Existe el riesgo de que al realizar este ejercicio, usted presente falta de aire, dolor de pecho, palidez, sudoración excesiva, fatiga, mareo, hinchazón de piernas, y en ese momento el examen se detendrá y recibirá la ayuda que necesite. Para evitar estas molestias, debe avisarnos con anticipación sobre lo que está sintiendo, sin vergüenza alguna.

**Beneficios:**

Aunque usted no reciba nada a cambio por participar en esta investigación, está contribuyendo a resolver un problema investigativo, que gracias a usted y su colaboración, nos permitirá responder interrogantes con una base científica. Estos hallazgos podrían beneficiarlo a usted y a futuras generaciones.

**Confidencialidad:**

La información que recojamos por este proyecto de investigación se mantendrá confidencial. La información acerca de usted que se recogerá durante la investigación será puesta fuera de alcance y nadie sino los investigadores tendrán acceso a verla.

**Negarse a participar:**

Como le dije anteriormente, usted no tiene porque participar en esta investigación si no desea hacerlo y el negarse a participar no le afectara en ninguna forma a que sea tratado en esta institución. Usted todavía tendrá todos los beneficios que de otra forma tendría en esta institución. Puede dejar de participar en la investigación en cualquier momento que desee sin perder sus derechos como paciente aquí. Su tratamiento en esta clínica no será afectado en ninguna forma.

**A quien contactar:**

Si tiene alguna duda con respecto al estudio, incluso después de finalizado, puede contactarse con César Sáenz al 0982424592.

ANEXO 3:

## **Formulario de Consentimiento**

He sido invitado/a a participar en la investigación sobre la capacidad funcional de los pacientes insuficientes cardíacos crónicos estables. Entiendo que realizaré una prueba llamada la prueba de los seis minutos, la que se me ha explicado satisfactoriamente. He sido informado/a de los riesgos y molestias que puedo percibir, por los que recibiré ayuda oportuna. Sé que puede que no haya beneficios para mi persona en este momento. Se me ha proporcionado el nombre de un investigador que puede ser fácilmente contactado usando el nombre y el número de teléfono de esa persona.

He leído la información proporcionada o me ha sido leída, si es que no puedo leer. He tenido la oportunidad de preguntar sobre ella y se me ha contestado satisfactoriamente las preguntas que he realizado.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación como participante y entiendo que tengo el derecho de retirarme de la investigación en cualquier momento sin que me afecte en ninguna manera mi cuidado médico.

**Nombre del Participante** \_\_\_\_\_

**Firma del Participante** \_\_\_\_\_

**Fecha** \_\_\_\_\_

**ANEXO 4:**

## **PRUEBA DE LOS SEIS MINUTOS**

*IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE:*

\_\_\_\_\_

SEXO: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA DESDE  
HACE \_\_\_\_\_

ESTADIO FUNCIONAL: \_\_\_\_\_

COMORBILIDADES:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

MEDICAMENTOS QUE CONSUME:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

INFARTO DE MIOCARDIO O ANGINA INESTABLE EN EL ÚLTIMO MES: \_\_\_\_\_

<b>Minuto</b>	<b>Vueltas recorridas (30 metros por vuelta) / Distancia recorrida (en metros)</b>	<b>T/A</b>	<b>FC</b>
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
<i>Total</i>			

¿EL PACIENTE PUDO COMPLETAR LA PRUEBA? \_\_\_\_\_

SI LA RESPUESTA ES NEGATIVA, ¿POR QUÉ RAZÓN? (PRESENCIA DE DISNEA, FATIGA, PALPITACIONES, DOLOR TORÁCICO, MAREO, DIAFORESIS, PALIDEZ) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



## BIBLIOGRAFÍA

---

- <sup>1</sup> Roig E. Insuficiencia cardíaca. En: Rozman C, Cardellach F, Agustí A, et al, editores. Medicina Interna. Vol 1. 17ª ed. España: Elsevier; 2012. p. 414-423.
- <sup>2</sup> Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. Harrison's principles of internal medicine. Vol 1. 18th ed. New York: McGraw Hill; 2012.
- <sup>3</sup> De la Fuente, R, Ameijeiras A, Pazo, M, Lado, F. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. Proporciones de epidemia. An. Med. Interna [Internet]. 2007. [citado 02 noviembre 2015];24(10):500-504. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007001000009&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S0212-71992007001000009&script=sci_arttext)
- <sup>4</sup> Serna F. Insuficiencia Cardíaca Crónica. [Internet]. 3era Edición. Federación Argentina de Cardiología; 2009. [Actualizado agosto del 2010; citado 02 noviembre 2015]
- <sup>5</sup> Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Información estadística. Información estadística de producción de salud. [Internet]. 2013. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en <http://www.salud.gob.ec/informacion-estadistica-de-produccion-de-salud/>
- <sup>6</sup> Katz, M. The "Modern" View of Heart Failure. How Did We Get Here?. Circ. Heart Fail. [Internet]. 2008. [citado 02 noviembre 2015];1:63-71. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/1/1/63.full.pdf+html>
- <sup>7</sup> Davis, R, Hobbs, F, Lip, G. ABC of heart failure. History and epidemiology. BMJ. [Internet]. 2000. [citado 02 noviembre 2015];320:39-42. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117316/pdf/39.pdf>
- <sup>8</sup> Organización Mundial de la Salud. Datos. Enfermedades no transmisibles. [Internet]. 2012. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en <http://www.who.int/gho/ncd/en/>

---

<sup>9</sup> Organización Panamericana de la Salud. Temas de salud. Enfermedades cardiovasculares. [Internet]. 2012. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6682&Itemid=2391&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6682&Itemid=2391&lang=es)

<sup>10</sup> Sistema Regional de Mortalidad. [Internet]. 2012. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en <http://www.paho.org>

<sup>11</sup> Organización Mundial de la Salud. Datos. Enfermedades no transmisibles. Perfiles de países. Ecuador. [Internet]. 2012. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en [http://www.who.int/nmh/countries/ecu\\_en.pdf?ua=1](http://www.who.int/nmh/countries/ecu_en.pdf?ua=1)

<sup>12</sup> Organización Panamericana de la Salud. Temas de salud. Mortalidad de las enfermedades cardiovasculares por causas principales. [Internet]. 2012. [Citado 02 noviembre 2015] Disponible en [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=6683&Itemid=2391&lang=es](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=6683&Itemid=2391&lang=es)

<sup>13</sup> Bocchi, E. Heart failure in South America. *Current Cardiology Reviews* [Internet]. 2013. [Citado 03 de noviembre 2015]; 9:147-156. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3682398/>.

<sup>14</sup> Sayago—Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2013. [Citado 03 de noviembre 2015]; 66(8):649–656. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/epidemiologia-insuficiencia-cardiaca-espana-los/articulo/90210675/>

<sup>15</sup> Roger V. Epidemiology of Heart Failure. *Circ Res*. [Internet]. 2013. [Citado 03 de noviembre 2015]; 113:646–659. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/113/6/646.full.pdf+html>

- 
- <sup>16</sup> Dumitru, I, Baker, M. Heart Failure. Medscape. [Internet]. 2015. [Citado 03 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/163062-overview#a4>
- <sup>17</sup> King M, Kingery J, Casey B. Diagnosis and Evaluation of Heart Failure. Am Fam Physician. [Internet]. 2012. [Citado 03 de noviembre 2015];85(12):1161–1168. Disponible en: <http://www.aafp.org/afp/2012/0615/p1161.pdf>
- <sup>18</sup> McMurray J, Stewart S. Epidemiology, aetiology and prognosis of heart failure. Heart. [Internet]. 2000. [Citado 03 de noviembre 2015]; 83:596–602. Disponible en: <http://heart.bmj.com/content/83/5/596.full.pdf+html>
- <sup>19</sup> Roger V. The Heart Failure Epidemic. Int J Environ Res Public Health. [Internet]. 2010. [Citado 03 de noviembre 2015]; 7(4):1807–1830. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2872337/>
- <sup>20</sup> Boudina S, Dale E. Diabetic cardiomyopathy, causes and effects. Rev Endocr Metab Disord. [Internet]. 2010. [Citado 03 de noviembre 2015]; 11(1):31–39. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2914514/pdf/nihms222484.pdf>
- <sup>21</sup> Miki T, Yuda S, Kouzu H, Miura T. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. Heart Fail Rev. [Internet]. 2013. [Citado 03 de noviembre 2015]; 18:149–166. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593009/pdf/10741\\_2012\\_Article\\_9313.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3593009/pdf/10741_2012_Article_9313.pdf)
- <sup>22</sup> Goncalves A, Claggett B, Jhund P, Rosamond W, Deswal A, Aguilar A, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. European Heart Journal. [Internet]. 2015. [Citado 03 de noviembre 2015]; 36:939–945. Disponible en:

---

[http://www.researchgate.net/publication/271220211\\_Alcohol\\_consumption\\_and\\_risk\\_of\\_heart\\_failure\\_The\\_Atherosclerosis\\_Risk\\_in\\_Communities\\_Study](http://www.researchgate.net/publication/271220211_Alcohol_consumption_and_risk_of_heart_failure_The_Atherosclerosis_Risk_in_Communities_Study)

<sup>23</sup> Cahill T, Ashrafian H, Watkins H. Genetic Cardiomyopathies Causing Heart Failure. *Circ Res*. [Internet]. 2013. [Citado 04 de noviembre 2015]; 113:660–675. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/113/6/660.full.pdf+html>

<sup>24</sup> Givertz M. Peripartum Cardiomyopathy. *Circulation*. [Internet]. 2013. [Citado 04 de noviembre 2015]; 127:e622–e626. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/127/20/e622.full.pdf+html>

<sup>25</sup> Kremastinos D, Farmakis D. Iron Overload Cardiomyopathy in Clinical Practice. *Circulation*. [Internet]. 2011. [Citado 04 de noviembre 2015]; 124:2253–2263. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/124/20/2253.full.pdf+html>

<sup>26</sup> Hernandez-Leiva E. Epidemiología del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca en Latinoamérica. *Rev Esp Cardiol*. [Internet]. 2011. [Citado 04 de noviembre 2015]; 64(Supl 2):34–43. Disponible en: <http://www.revespcardiol.org/es/epidemiologia-del-sindrome-coronario-agudo/articulo/90024977/>

<sup>27</sup> Bocchi E, Arias A, Verdejo H, Diez M, Gómez E, Castro P. The Reality of Heart Failure in Latin America. *JACC*. [Internet]. 2013. [Citado 04 de noviembre 2015]; 62(11):949–958. Disponible en: [http://ac.els-cdn.com/S0735109713025278/1-s2.0-S0735109713025278-main.pdf?\\_tid=fabbeab6-8379-11e5-bf7a-00000aab0f02&acdnat=1446699742\\_b3f6546ed65d836ff3a43c888fbff570](http://ac.els-cdn.com/S0735109713025278/1-s2.0-S0735109713025278-main.pdf?_tid=fabbeab6-8379-11e5-bf7a-00000aab0f02&acdnat=1446699742_b3f6546ed65d836ff3a43c888fbff570)

<sup>28</sup> Aronow W. Epidemiology, Pathophysiology, Prognosis, and Treatment of Systolic and Diastolic Heart Failure. *Cardiology in Review*. [Internet]. 2006. [Citado 04 de noviembre 2015]; 14(3):108–124. Disponible en: <http://www.grg->

---

[bs.it/usr\\_files/eventi/journal\\_club/programma/cardiol\\_rev06\\_heart%20failure%20review.pdf](http://bs.it/usr_files/eventi/journal_club/programma/cardiol_rev06_heart%20failure%20review.pdf)

<sup>29</sup> Francis G, Tang W. Pathophysiology of Congestive Heart Failure. *Rec Cardiovas Med. Internet*. 2003. [Citado 04 de noviembre 2015]; 4(2):S14–S20. Disponible en: <http://sihgcontent.s3.amazonaws.com/wp-content/uploads/2014/10/pathphys.pdf>

<sup>30</sup> Lympelopoulos A, Rengo G, Koch W. Adrenergic Nervous System in Heart Failure Pathophysiology and Therapy. *CIRCRESAHA*. [Internet]. 2013. [Citado 04 de noviembre 2015]; 113:739–753. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/113/6/739.full.pdf+html>

<sup>31</sup> Odedra K, Ferro A. Neurohormones and Heart Failure: The Importance of Aldosterone. *Int J Clin Pract. Internet*. 2006. [Citado 04 de noviembre 2015]; 60(7):835–846. Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/537424\\_3](http://www.medscape.com/viewarticle/537424_3)

<sup>32</sup> Ishikawa S. Hyponatremia Associated with Heart Failure: Pathological Role of Vasopressin-Dependent Impaired Water Excretion. *J Clin Med. Internet*. 2015. [Citado 04 de noviembre 2015]; 4(5):933–947. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4470207/>

<sup>33</sup> Sütsch G, Barton M. Endothelin in Heart Failure. *Current Hypertension Reports. Internet*. 1999. [Citado 04 de noviembre 2015]; 1(1):62–68. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/12341320\\_Endothelin\\_in\\_heart\\_failure](http://www.researchgate.net/publication/12341320_Endothelin_in_heart_failure)

<sup>34</sup> Lehmann L, Rostovsky J, Buss S, Kreusser M, Krebs J, Mier W, et al. Essential role of sympathetic endothelin A receptors for adverse cardiac remodeling. *PNAS. Internet*. 2014. [Citado 05 de noviembre 2015]; 111(37):13499–13504. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/111/37/13499.full.pdf>

- 
- <sup>35</sup> Handoko M, Man F, Vonk-Noordegraaf A. The rise and fall of endothelin receptor antagonists in congestive heart failure. *Eur Respir J.* [Internet]. 2011. [Citado 05 de noviembre 2015]; 37:484–485. Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/erj/37/3/484.full.pdf>
- <sup>36</sup> Sacca L. Heart Failure as a Multiple Hormonal Deficiency Syndrome. *Circ Heart Fail.* [Internet]. 2009. [Citado 05 de noviembre 2015]; 2:151–156. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/2/2/151.full.pdf+html>
- <sup>37</sup> Schwinger R, Böhm M, Koch A, Schmidt U, Morano I, Überfuhr P, et al. The Failing Human Heart Is Unable to Use the Frank-Starling Mechanism. *Circ Res.* [Internet]. 1994. [Citado 05 de noviembre 2015]; 74:959–969. Disponible en: <http://circres.ahajournals.org/content/74/5/959.full.pdf>
- <sup>38</sup> Oikonomou E, Tousoulis D, Siasos G, Zaromitidou M, Papavassiliou A, Stefanadis C. The Role of Inflammation in Heart Failure: New Therapeutic Approaches. *HJC.* [Internet]. 2011. [Citado 06 de noviembre 2015]; 52:30–40. Disponible en: [http://www.helleniccardiol.com/archive/full\\_text/2011/1/2011\\_1\\_30.pdf](http://www.helleniccardiol.com/archive/full_text/2011/1/2011_1_30.pdf)
- <sup>39</sup> Hofmann U, Frantz S. How can we cure a heart “in flame”? A translational view on inflammation in heart failure. *Basic Res Cardiol.* [Internet]. 2013. [Citado 06 de noviembre 2015]; 108:356. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709073/pdf/395\\_2013\\_Article\\_356.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709073/pdf/395_2013_Article_356.pdf)
- <sup>40</sup> Konstman M, Kramer D, Patel A, Maron M, Udelson J. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure: Current Concepts in Clinical Significance and Assessment. *JACC.* [Internet]. 2011. [Citado 06 de noviembre 2015]; 4(1):98-108. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X10007369>

---

<sup>41</sup> Shih H, Lee B, Lee R, Boyle A. The Aging Heart and Post-Infarction Left Ventricular Remodeling. JACC. [Internet]. 2011. [Citado 06 de noviembre 2015]; 57(1):9-17. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109710042373>

<sup>42</sup> Li J, Atlas G. Left Ventricle–Arterial System Interaction in Heart Failure. CMC. [Internet]. 2011. [Citado 07 de noviembre 2015]; 9(S1):93-99. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479180/pdf/cmc-suppl.1-2015-093.pdf>

<sup>43</sup> Gladden J, Linke W, Redfield M. Heart failure with preserved ejection fraction. Plugers Arch. [Internet]. 2014. [Citado 07 de noviembre 2015]; 466(6):1037-1053. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4075067/>

<sup>44</sup> GehBach B, Geppert E. The Pulmonary Manifestations of Left Heart Failure. CHEST. [Internet]. 2004. [Citado 07 de noviembre 2015]; 125(6):669-682. Disponible en: [http://ether.stanford.edu/library/cardiac\\_anesthesia/Drugs/Pulmonary%20Manifestations%20of%20Left%20Heart%20Failure.pdf](http://ether.stanford.edu/library/cardiac_anesthesia/Drugs/Pulmonary%20Manifestations%20of%20Left%20Heart%20Failure.pdf)

<sup>45</sup> Jarne E, Sánchez-Elvira G. Cor pulmonale. Concepto. Epidemiología. Etiopatogenia. Clasificación. Manifestaciones clínicas. Criterios de sospecha. Estrategias terapéuticas. Medicine. [Internet]. 2009. [Citado 08 de noviembre 2015]; 10(44):2905-2911. Disponible en: <http://www.elsevierinstituciones.com/ficheros/pdf/62/62v10n44a13145311pdf001.pdf>

<sup>46</sup> Neubauer S. The Failing Heart — An Engine Out of Fuel. N Eng J Med. [Internet]. 2007. [Citado 08 de noviembre 2015]; 356:1140-1151. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra063052>

- 
- <sup>47</sup> Schreiber D, Nix D. Natriuretic Peptides in Congestive Heart Failure. Medscape. [Internet]. 2015. [Citado 08 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/761722-overview#a2>
- <sup>48</sup> Nishikimi T, Maeda N, Matsuoka H. The role of natriuretic peptides in cardioprotection. Cardiovascular Research. [Internet]. 2006. [Citado 09 de noviembre 2015]; 69:318-328. Disponible en: <http://cardiovascres.oxfordjournals.org/content/cardiovascres/69/2/318.full.pdf>
- <sup>49</sup> Wang D, Gladysheva I, Fan T, Sullivan R, Houg A, Reed G. ANP AFFECTS CARDIAC REMODELING, FUNCTION, HEART FAILURE AND SURVIVAL IN A MOUSE MODEL OF DILATED CARDIOMYOPATHY. Hypertension. [Internet]. 2014. [Citado 09 de noviembre 2015]; 63(3):514-519. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4015109/>
- <sup>50</sup> Kim H, Januzzi J. Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure. Circulation. [Internet]. 2011. [Citado 09 de noviembre 2015]; 123:2015-2019. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/123/18/2015.full.pdf+html>
- <sup>51</sup> Carnicer R, Crabtree M, Sivakumaran V, Casadei B, Kass D. Nitric Oxide Synthases in Heart Failure. Antioxid. Redox Signal. [Internet]. 2013. [Citado 09 de noviembre 2015]; 18(9):1078-1099. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3567782/pdf/ars.2012.4824.pdf>
- <sup>52</sup> Martinelli N, Santos K, Biolo A, la Porta V, Cohen C, Silvello D, et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: An haplotype analysis. NIOX. [Internet]. 2012. [Citado 09 de noviembre 2015]; 26(3):141-147. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1089860312000146>

- 
- <sup>53</sup> Tsutsui H, Kinugawa S, Matsushima S. Oxidative stress and heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. [Internet]. 2011. [Citado 10 de noviembre 2015]; 301:H2181-H2190. Disponible en: <http://ajpheart.physiology.org/content/ajpheart/301/6/H2181.full.pdf>
- <sup>54</sup> Sawyer D. Oxidative Stress in Heart Failure: What are we missing? *Am J Med Sci*. [Internet]. 2011. [Citado 10 de noviembre 2015]; 342(2):120-124. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3145812/pdf/nihms-305073.pdf>
- <sup>55</sup> Villar R. Escala NYHA (New York Heart Association) Valoración funcional de Insuficiencia cardíaca. [Citado 10 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.meiga.info/escalas/nyha.pdf>
- <sup>56</sup> Heart.org American Heart Association. [Internet]. 2015. [Actualizado septiembre 30, 2015, citado 11 de noviembre 2015]; Disponible en: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure\\_UCM\\_306328\\_Article.jsp#.VkOMa7crKM8](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Classes-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp#.VkOMa7crKM8)
- <sup>57</sup> Villar R. infarto agudo de miocardio. Clasificación de Killip. [Citado 11 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.meiga.info/escalas/nyha.pdf><http://www.meiga.info/escalas/InfartoAgudoDeMiocardio.pdf>
- <sup>58</sup> Gallindo B, Bernardes G, Ramos, R, Lopes B, Barros C, Carvalho E, et al. Validation of the Killip–Kimball Classification and Late Mortality after Acute Myocardial Infarction. *Arq Bras Cardiol*. [Internet]. 2014. [Citado 11 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/abc/2014nahead/0066-782X-abc-20140091.pdf>
- <sup>59</sup> MayoClinic.org Mayo Clinic. [Internet]. 2015. [Actualizado agosto 18, 2015, citado 11 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/heart-failure/basics/causes/con-20029801>

- 
- <sup>60</sup> McMurray J. Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. [Internet]. 2010. [Citado 12 de noviembre 2015]; 362:228-238. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp0909392>
- <sup>61</sup> Aurigemma G, Gaasch W. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med*. [Internet]. 2004. [Citado 12 de noviembre 2015]; 351:1097-1105. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcp022709>
- <sup>62</sup> Chatterjee K, Massie B. Systolic and Diastolic Heart Failure: Differences and Similarities. *J Cardiac Fail*. [Internet]. 2007. [Citado 12 de noviembre 2015]; 13:569-576. Disponible en: <http://www.phys.mcw.edu/documents/paper9diastolicandsystolicheartfailure.pdf>
- <sup>63</sup> Borlaug B, Redfield M. Are Systolic and Diastolic Heart Failure Overlapping or Distinct Phenotypes Within the Heart Failure Spectrum? *Circulation*. [Internet]. 2011. [Citado 12 de noviembre 2015]; 123:2006-2014. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/123/18/2006.full.pdf>
- <sup>64</sup> Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña I, Konstam M, et al. Acute Heart Failure Syndromes Current State and Framework for Future Research. *Circulation*. [Internet]. 2005. [Citado 13 de noviembre 2015]; 112:3958-3968. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/112/25/3958.full.pdf+html>
- <sup>65</sup> McMurray J, Admopoulos S, Anker S, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *ESC*. [Internet]. 2012. [Citado 13 de noviembre 2015]; 33:1787-1847. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/33/14/1787.full.pdf>

---

<sup>66</sup> Heart.org American Heart Association. [Internet]. 2015. [Actualizado septiembre 30, 2015, citado 13 de noviembre 2015]; Disponible en: [http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/WarningSignsforHeartFailure/Warning-Signs-for-Heart-Failure\\_UCM\\_002045\\_Article.jsp#.VkYM1nYrKM9](http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/WarningSignsforHeartFailure/Warning-Signs-for-Heart-Failure_UCM_002045_Article.jsp#.VkYM1nYrKM9)

<sup>67</sup> Albert N, Trochelman K, Li j; Lin S. SIGNS AND SYMPTOMS OF HEART FAILURE: ARE YOU ASKING THE RIGHT QUESTIONS? AJCC. [Internet]. 2009. [Citado 14 de noviembre 2015]; 19 (5):443-452. Disponible en: <https://em.osumc.edu/education/journalClub/SignsandSymptomsofHeartFailure.pdf>

<sup>68</sup> Walke L, Byers A, Tinetti M, Dubin J, McCorkle R, Fried T. Range and Severity of Symptoms Over Time Among Older Adults With Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Heart Failure. Arch Intern Med. [Internet]. 2007. [Citado 14 de noviembre 2015]; 167(22):2503-2508. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2196402/pdf/nihms36803.pdf>

<sup>69</sup> Okoshi M, Romeiro F, Paiva S, Okoshi K. Heart Failure-Induced Cachexia. Arq. Bras Cardiol. [Internet]. 2013. [Citado 14 de noviembre 2015]; 100(5):476-482. Disponible en: [http://www.scielo.br/pdf/abc/v100n5/en\\_aop5041.pdf](http://www.scielo.br/pdf/abc/v100n5/en_aop5041.pdf)

<sup>70</sup> Yancy C, Jessup M, Butler J, Drazner M, Geraci S, Januzzi J, et al. 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. Circulation. [Internet]. 2013. [Citado 15 de noviembre 2015]; 128:e240-e327. Disponible en: <https://circ.ahajournals.org/content/128/16/e240.full.pdf+html>

<sup>71</sup> Pinkerman C, Sander P, Breeding JE, Brink D, Curtis R, Hayes R, et al. Heart Failure in Adults. ICSI. [Internet]. 2013. [Citado 15 de noviembre 2015]. Disponible en: <https://www.icsi.org/asset/50qb52/HeartFailure.pdf>

- 
- <sup>72</sup> Sadaka M, Aboelela A, Arab S, Nawar M. Electrocardiogram as prognostic and diagnostic parameter in follow up of patients with heart failure. AJME. [Internet]. 2013. [Citado 16 de noviembre 2015]. 49(2):145-152. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090506812000875>
- <sup>73</sup> Klein I, Danzi S. Thyroid Disease and the Heart. Circulation. [Internet]. 2007. [Citado 16 de noviembre 2015]. 116:1725-1735. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/116/15/1725.full.pdf+html>
- <sup>74</sup> Mitchell J, Hellkamp A, Mark D, Anderson J, Johnson G, Poole J, et al. Thyroid Function in Heart Failure and Impact on Mortality. JACC. [Internet]. 2013. [Citado 16 de noviembre 2015]. 1(1):48-55. Disponible en: <https://heartfailure.onlinejacc.org>
- <sup>75</sup> Mueller T, Gegenhuber A, Poelz W, Haltmayer M. Diagnostic accuracy of B type natriuretic peptide and amino terminal proBNP in the emergency diagnosis of heart failure. Heart. [Internet]. 2013. [Citado 17 de noviembre 2015]. 91:606-612. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1768863/pdf/hrt09100606.pdf>
- <sup>76</sup> Roberts E, Ludman A, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie M, McMurray J, et al. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. BMJ. [Internet]. 2015. [Citado 17 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/bmj/350/bmj.h910.full.pdf>
- <sup>77</sup> Mangla A, Gupta S. Brain-Type Natriuretic Peptide (BNP). Medscape. [Internet]. 2014. [actualizado 23 de mayo 2014, citado 17 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/2087425-overview>
- <sup>78</sup> Tsai S, Lin Y, Chu S, Hsu C, Cheng S. Interpretation and Use of Natriuretic Peptides in Non-Congestive Heart Failure Settings. Yonsei Med J. [Internet]. 2010. [Citado 17

---

de noviembre 2015]. 51(2):151-163 Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2824858/pdf/ymj-51-151.pdf>

<sup>79</sup> Desai A. Are Serial BNP Measurements Useful in Heart Failure Management? Circulation. [Internet]. 2013. [Citado 17 de noviembre 2015]. 127:509-516 Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/127/4/509.full.pdf+html>

<sup>80</sup> Peacock F. Heart Failure: Biomarkers of Diagnosis and Prognosis. EMCREG. [Internet]. 2010. [Citado 17 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.emcreg.org/pdf/monographs/2010/hf2010.pdf>

<sup>81</sup> Gaggin H, Januzzi J. Biomarkers and diagnosis in heart failure. BBA. [Internet]. 2013. [Citado 17 de noviembre 2015]. 1832(12):2442-2450 Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0925443913000094>

<sup>82</sup> White C, Aquino S, Batra P, Goodman S, Haramati L, Khan A, et al. Congestive Heart Failure. ACR. [Internet]. 2006. [Citado 17 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.dccmedical.com/webdocuments/appropriateness-criteria-congestive-heart-failure.pdf>

<sup>83</sup> Radiology Assistant. [Internet]. Netherlands: Smithuis; 2010. [Citado 18 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://www.radiologyassistant.nl/en/p4c132f36513d4/chest-x-ray-heart-failure.html>

<sup>84</sup> Karamitsos T, Francis J, Myerson S, Selvanayagam J, Neubauer S. The Role of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Heart Failure. J Am Coll Cardiol. [Internet]. 2009. [Citado 18 de noviembre 2015]. 54(15):1407-1424 Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1140100>

<sup>85</sup> Soman P, Udelson J. Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging for the Prediction of Incident heart Failure. J Am Coll Cardiol. [Internet]. 2009. [Citado 18 de noviembre 2015]. 2(12):1401-1403 Disponible en: <http://imaging.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1109515>

- 
- <sup>86</sup> Ghosh N, Rimoldi O, Beanlands R, Camici P. Assessment of myocardial ischaemia and viability: role of positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2010. [Citado 19 de noviembre 2015]. 31:2984-2995 Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/31/24/2984.full.pdf>
- <sup>87</sup> Poon K, Walters D. Indications for Coronary Angiography. *Advances in the Diagnosis of Coronary Atherosclerosis*, Prof. Suna Kirac (Ed.) [Internet]. 2011. [Citado 19 de noviembre 2015]. Disponible en: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/23195.pdf>
- <sup>88</sup> Singh V. Congestive Heart Failure Imaging. *Medscape*. [Internet]. 2015. [citado 19 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/354666-overview#a7>
- <sup>89</sup> Badie N, Adamson P. Ambulatory Hemodynamic Monitoring of Pulmonary Hypertension. *Arrhythmia*. [Internet]. 2015. [citado 19 de noviembre 2015]; 16(3):154-164 Disponible en: <http://e-arrhythmia.org/upload/pdf/arrhythmia-16-3-154.pdf>
- <sup>90</sup> James P, Oparil S, Carter B, Cushman W, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults Report From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. [Internet]. 2014. [citado 20 de noviembre 2015]; 311(5):507-520. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1791497>
- <sup>91</sup> Stone J, Blum C, Eckel R, Goldberg A, Gordon D, Levy D, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *Circulation*. [Internet]. 2013. [citado 20 de noviembre 2015]; Disponible en: <https://circ.ahajournals.org/content/early/2013/11/11/01.cir.0000437738.63853.7a.full.pdf>

- 
- <sup>92</sup> Grant R, Donner T, Fradkin J, Hayes C, Herman W, Hsu W, Kim E, et al. Standards of Medical Care in Diabetes—2015. ADA. [Internet]. 2015. [citado 20 de noviembre 2015]; 38(1):S1-S93 Disponible en: [http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement\\_1.DC1/January\\_Supplement\\_Combined\\_Final.6-99.pdf](http://care.diabetesjournals.org/content/suppl/2014/12/23/38.Supplement_1.DC1/January_Supplement_Combined_Final.6-99.pdf)
- <sup>93</sup> Mant J, Al-Mohammad A, Davis M, Dawda P, Foley P, Fuat A, et al. Chronic heart failure in adults: management. NICE. [Internet]. 2010. [citado 21 de noviembre 2015]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg108/resources/chronic-heart-failure-in-adults-management-35109335688901>
- <sup>94</sup> Konerman M, Hummel S. Sodium Restriction in Heart Failure: Benefit or Harm? Curr Treat Options Cardiovasc Med. [Internet]. 2014. [citado 21 de noviembre 2015]; 16(2):286. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3947770/pdf/nihms-554061.pdf>
- <sup>95</sup> Colin-Ramirez E, McAlister F, Zheng Y, Sharma S, Armstrong P, Ezekowitz J. The long-term effects of dietary sodium restriction on clinical outcomes in patients with heart failure. The SODIUM-HF (Study of Dietary Intervention Under 100 mmol in Heart Failure): A pilot study. Am Heart J. [Internet]. 2015. [citado 21 de noviembre 2015]; 169:274-281. Disponible en: [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(14\)00721-2/pdf](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(14)00721-2/pdf)
- <sup>96</sup> Shah R, Gayat E, Januzzi J, Sato N, Cohen-Solal A, diSomma S, et al. Body Mass Index and Mortality in Acutely Decompensated Heart Failure Across the World. J Am Coll Cardiol. [Internet]. 2014. [citado 22 de noviembre 2015]; 63(8):778-785. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1787878>
- <sup>97</sup> Narumi T, Watanabe T, Kadowaki S, Otaki Y, Honda Y, Nishiyama S, et al. THE OBESITY PARADOX IS NOT OBSERVED IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME. EXCLI. [Internet]. 2014. [citado 22 de

---

noviembre 2015]; 13:516-525. Disponible en:

[http://www.excli.de/vol13/Watanabe\\_12052014\\_proof.pdf](http://www.excli.de/vol13/Watanabe_12052014_proof.pdf)

<sup>98</sup> Djoussé L, Wilk J, Hanson N, Glynn R, Tsai M, Gaziano M. Association between adiponectin and heart failure risk in the Physicians' Health Study. *Obesity* (Silver Spring). [Internet]. 2013. [citado 22 de noviembre 2015]; 21(4):831-834. Disponible en:

<https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/11878831/3479315.pdf?sequence=1>

<sup>99</sup> Dubach P, Sixt S, Myers J. Exercise training in chronic heart failure: why, when and how. *SWISS MED WKLY*. [Internet]. 2013. [citado 23 de noviembre 2015]; 131:510-514. Disponible en:

<http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.566.4145&rep=rep1&type=pdf>

<sup>100</sup> Tzanis G, Dimopoulos S, Karatzanos E, Tasoulis A, Terrovitis J, Rontogianni D, et al. Effects of exercise training on skeletal muscle fiber type distribution in chronic heart failure patients. *Health Science Journal*. [Internet]. 2014. [citado 23 de noviembre 2015]; 8(1):116-125. Disponible en: <http://www.hsj.gr/medicine/effects-of-exercise-training-on-skeletal-muscle-fiber-type-distribution-in-chronic-heart-failure-patients.pdf>

<sup>101</sup> Achttien R, Staal J, van der Voort S, Kemps H, Koers H, Jongert M, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with chronic heart failure: a Dutch practice guideline. *Netherlands heart Journal*. [Internet]. 2015. [citado 23 de noviembre 2015]; 23(1):6-17. Disponible en: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12471-014-0612-2#page-2>

<sup>102</sup> Mant J, Al-Mohammad A, Bolton P, Butler J, Cowie M, et al. Acute heart failure: diagnosis and management. NICE. [Internet]. 2014. [citado 23 de noviembre 2015]; Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg187>

- 
- <sup>103</sup> Mebazaa A, Yilmaz B, Levy P, Ponikowski P, Peacock W, Laribi S, et al. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine – short versión. *European Heart J* [Internet]. 2015. [citado 24 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2015/05/14/eurheartj.ehv066>
- <sup>104</sup> Tang Y, Katz S. Anemia in Chronic Heart Failure Prevalence, Etiology, Clinical Correlates, and Treatment Options. *Circulation*. [Internet]. 2006. [citado 24 de noviembre 2015]; 113:2454-2461. Disponible en: <https://circ.ahajournals.org/content/113/20/2454.full.pdf+html>
- <sup>105</sup> O'Meara E, Rouleau J, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, et al. Heart Failure With Anemia Novel Findings on the Roles of Renal Disease, Interleukins, and Specific Left Ventricular Remodeling Processes. *Circ Heart Fail*. [Internet]. 2014. [citado 25 de noviembre 2015]; 7:773-781. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/7/5/773.full.pdf+html>
- <sup>106</sup> Badar A, Perez-Moreno A, Jhundi P, Wong C, Hawkins N, Cleland J, et al. Relationship between angina pectoris and outcomes in patients with heart failure and reduced ejection fraction: an analysis of the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA). *Eur Heart J*. [Internet]. 2014. [citado 25 de noviembre 2015]; 35:3426-3433. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/48/3426.full.pdf>
- <sup>107</sup> Secher A, Schou M, Videbaek L, Moller J, Gustafsson F, Dahl J, et al. PRGONOSIS AFTER A DIAGNOSIS OF CANCER IN CHRONIC HEART FAILURE PATIENTS: A LONG TERM FOLLOW-UP STUDY. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2015.

---

[citado 25 de noviembre 2015]; 65(10\_S):1113-1210. Disponible en:

<http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=2198442>

<sup>108</sup> Chhabra S, Gupta M. Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease-Heart Failure: Mechanisms, Diagnostic and Therapeutic Dilemmas. The Ind J of Chest Dise & A Sciences. [Internet]. 2010. [citado 26 de noviembre 2015]; 52:225-238. Disponible en: <http://medind.nic.in/iae/t10/i4/iaet10i4p225.pdf>

<sup>109</sup> Kienhorst LB, Janssens HJ, Janssen M. Gout: A clinical overview and its association with cardiovascular diseases. World J Rheumatol. [Internet]. 2014. [citado 26 de noviembre 2015]; 4(3):62-71. Disponible en: <http://www.wignet.com/2220-3214/full/v4/i3/62.htm>

<sup>110</sup> Bradley D, Floras J. Sleep Apnea and Heart Failure. Part I: Obstructive Sleep Apnea. Circulation. [Internet]. 2003. [citado 26 de noviembre 2015]; 107:1671-1678. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/107/12/1671.full.pdf+html>

<sup>111</sup> Bradley D, Floras J. Sleep Apnea and Heart Failure. Part II: Central Sleep Apnea. Circulation. [Internet]. 2003. [citado 26 de noviembre 2015]; 107:1822-1826. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/107/13/1822.full.pdf+html>

<sup>112</sup> Magalang U, Pack, A. Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing — The Plot Thickens. N Engl J Med. [Internet]. 2015. [citado 26 de noviembre 2015]; 373:1166-1167. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMe1510397>

<sup>113</sup> Segall L, Nistor I, Covic A. Heart Failure in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Integrative Review. BioMed Research International. [Internet]. 2014. [citado 27 de noviembre 2015]; Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/937398/>

<sup>114</sup> Jakson F. The Heart ar High Altitude. Brit Heart. [Internet]. 1968. [citado 27 de noviembre 2015]; 30:291-294. Disponible en: <http://heart.bmj.com/content/30/3/291.full.pdf>

- 
- <sup>115</sup> Mason N. The physiology of high altitude: an introduction to the cardio-respiratory changes occurring on ascent to altitude. *Current Anaesthesia and Critical Care*. [Internet]. 2000. [citado 28 de noviembre 2015]; 11:34-41. Disponible en: <http://umdberg.pbworks.com/w/file/etch/44138408/The%20Physiology%20of%20High%20Altitude.pdf>
- <sup>116</sup> Bärtsch P, Gibbs S. Effect of Altitude on the Heart and the Lungs. *Circulation*. [Internet]. 2007. [citado 28 de noviembre 2015]; 116:2191-2202. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/116/19/2191.full.pdf+html>
- <sup>117</sup> Parati G, Bilo G, Faini A, Bilo B, Revera M, Giuliano A, et al. Changes in 24 h ambulatory blood pressure and effects of angiotensin II receptor blockade during acute and prolonged high-altitude exposure: a randomized clinical trial. *Eur Heart J*. [Internet]. 2014. [citado 28 de noviembre 2015]; 35:3113-3121. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/ehj/35/44/3113.full.pdf>
- <sup>118</sup> Donegani E. Effects of High Altitude: Physiological Adaptations of the Heart and Lungs. *J Cardiol Curr Res*. [Internet]. 2014. [citado 29 de noviembre 2015]; 1(6):00035. Disponible en: <http://medcraveonline.com/JCCR/JCCR-01-00035.pdf>
- <sup>119</sup> Samaja M. Blood gas transport at high altitude, [Internet]. 1996. [citado 29 de noviembre 2015]; Disponible en: [https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/181279/185849/69-97Resp\\_Gas\\_transport\\_altitude.pdf](https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/181279/185849/69-97Resp_Gas_transport_altitude.pdf)
- <sup>120</sup> Penalzoza D, Arias-Stella J. The Heart and Pulmonary Circulation at High Altitudes Healthy Highlanders and Chronic Mountain Sickness. *Circulation*. [Internet]. 2007. [citado 29 de noviembre 2015]; 115:1132-1146. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/115/9/1132.full.pdf>

---

<sup>121</sup> Storz J, Scott G, Cheviron Z. Phenotypic plasticity and genetic adaptation to high-altitude hypoxia in vertebrates. *J Exp Biol.* [Internet]. 2010. [citado 29 de noviembre 2015]; 213(24):4125-4136. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2992463/>

<sup>122</sup> Zhang D, She J, Zhang Z, Yu M. Effects of acute hypoxia on heart rate variability, sample entropy and cardiorespiratory phase synchronization. *BioMedical Engineering OnLine.* [Internet]. 2014. [citado 30 de noviembre 2015]; 13(1):73. Disponible en: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/pdf/1475-925X-13-73.pdf>

<sup>123</sup> Swenson E, Bärtsch P. *High Altitude: Human Adaptation to Hypoxia.* New York: Springer. 2014.

<sup>124</sup> Kujaník S, Snincak M, Galajdova K, Rackova K. Cardiovascular Changes During Sudden Ascent in a Cable Cabin to the Moderate Altitude. *Physiol Res.* [Internet]. 2000. [citado 01 de diciembre 2015]; 49:729-731. Disponible en: [http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49/49\\_729.pdf](http://www.biomed.cas.cz/physiolres/pdf/49/49_729.pdf)

<sup>125</sup> Alexander J. Cardiac Arrhythmia at High Altitude. *Tex Heart Inst J.* [Internet]. 1999. [citado 01 de diciembre 2015]; 26:258-263. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC325660/pdf/thij00019-0024.pdf>

<sup>126</sup> Woods D, Boos C, Roberts P. Cardiac Arrhythmias at High Altitude. *J R Army Med Corps.* [Internet]. 2011. [citado 02 de diciembre 2015]; 157(1):59-62. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/51018819\\_Cardiac\\_Arrhythmias\\_at\\_High\\_Altitude](http://www.researchgate.net/publication/51018819_Cardiac_Arrhythmias_at_High_Altitude)

- 
- <sup>127</sup> Higgins J, Tuttle T, Higgins J. Altitude and the Heart: Is Going High Safe for Your Cardiac Patient?. *Am Heart J*. [Internet]. 2010. [citado 03 de diciembre 2015]; Disponible en: [http://www.medscape.com/viewarticle/716176\\_7](http://www.medscape.com/viewarticle/716176_7)
- <sup>128</sup> Vizzardì E, Sciatti E, Berlendis M, Bonadei I, Quinzani F, Tassi G, et al. Risk assessment for a high-altitude alpinist with coronary artery disease. *Heart, Lung and Vessels*. [Internet]. 2015. [citado 03 de diciembre 2015]; 7:268-270 Disponible en: <http://www.heartlungandvessels.org/allegati/numeri/hlv-07-268.pdf>
- <sup>129</sup> Alexander J. Coronary Heart Disease at Altitude. *Tex Heart Inst J*. [Internet]. 1994. [citado 03 de diciembre 2015]; 21:261-266. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC325187/pdf/thij00039-0023.pdf>
- <sup>130</sup> Hultgren H. Coronary heart disease and trekking. *J of Wilderness Medicine*. [Internet]. 1990. [citado 03 de diciembre 2015]; 1:154-161. Disponible en: [http://www.wemjournal.org/article/S0953-9859\(90\)71327-7/pdf](http://www.wemjournal.org/article/S0953-9859(90)71327-7/pdf)
- <sup>131</sup> Miao C, Zuberbuhler J, Zuberbuhler J. Prevalence of congenital cardiac anomalies at high altitude. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 1988. [citado 03 de diciembre 2015]; 12(1):224-228. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109788903786>
- <sup>132</sup> Das B, Wolfe R, Chan K, Larsen G, Reeves J, Ivy D. High-Altitude Pulmonary Edema in Children With Underlying Cardiopulmonary Disorders and Pulmonary Hypertension Living at Altitude. *JAMA Pediatrics*. [Internet]. 2004. [citado 04 de diciembre 2015]; 158(12):1170-1176. Disponible en: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485883>

- 
- <sup>133</sup> Harinck E, Hutter P, Hoorntje T, Simons M, Benatar A, Fischer J, et al. Air Travel and Adults With Cyanotic Congenital Heart Disease. *Circulation*. [Internet]. 1996. [citado 04 de diciembre 2015]; 93:272-276. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/93/2/272.full>
- <sup>134</sup> Smith D, Toff W, Joy M, Dowdall N, Johnston R, Clark L, et al. Fitness to fly for passengers with cardiovascular disease. *Heart*. [Internet]. 2010. [citado 05 de diciembre 2015]; 96:ii1-ii16. Disponible en: <https://www.asma.org/asma/media/asma/Travel-Publications/Medical%20Guidelines/BCS-FITNESS-TO-FLY-REPORT.pdf>
- <sup>135</sup> Windsor J, Van Der Kaaij J, Rodway G, Mukherjee R, Montgomery H. SUDDEN CARDIAC DEATH IN THE MOUNTAIN ENVIROMENT. *Med Sport*. [Internet]. 2009. [citado 05 de diciembre 2015]; 13(4):197-202. Disponible en: [http://www.researchgate.net/publication/244936900\\_Sudden\\_Cardiac\\_Death\\_in\\_the\\_Mountain\\_Environment](http://www.researchgate.net/publication/244936900_Sudden_Cardiac_Death_in_the_Mountain_Environment)
- <sup>136</sup> Brunner-La Rocca H. High altitude in the heart of healthy and sick. *Cardiovascular Medicine*. [Internet]. 2012. [citado 06 de diciembre 2015]; 15(2):41-47. Disponible en: <http://www.cardiovascmed.ch/docs/2012/2012-02/2012-02-005.PDF>
- <sup>137</sup> Mieske K, Flaherty G, O'Brien T. Journeys to High Altitude—Risks and Recommendations for Travelers with Preexisting Medical Conditions. *J Travel Med*. [Internet]. 2012. [citado 06 de diciembre 2015]; 17:48-62. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1708-8305.2009.00369.x/pdf>
- <sup>138</sup> Izadi M, Alemzadeh-Ansari M, Kazemisaleh D, Moshkani-Farahani M. Air Travel Considerations for the Patients With Heart Failure. *Iran Red Crescent Med*. [Internet]. 2014. [Citado 08 de diciembre 2015]; 16(6):e17213. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4102980/pdf/ircmj-16-17213.pdf>

---

<sup>139</sup> Ingle L, Hobkirk J, Damy T, Nabb S, Clark A, Cleland J. Experiences of air travel in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* [Internet]. 2012. [Citado 08 de diciembre 2015]; 158-334(1):66-70. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3387374/>

<sup>140</sup> American Heart Association. What is a Stress Test? [Internet]. 2015. [Citado 08 de diciembre 2015]; Disponible en: [https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm\\_300453.pdf](https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@hcm/documents/downloadable/ucm_300453.pdf)

<sup>141</sup> Lewis P, Brown C, Campbell B, Eggett C, Forster J, Mcnair W, et al. The Society for Cardiological Science and Technology. Recommendations for Clinical Exercise Tolerance Testing. [Internet]. 2008. [revisado en marzo 2011, citado 08 de diciembre 2015]; Disponible en: [http://www.scst.org.uk/resources/ETT\\_consensus\\_March\\_2008.pdf](http://www.scst.org.uk/resources/ETT_consensus_March_2008.pdf)

<sup>142</sup> KRAMES Patient Education. Exercise Stress Test. [Internet]. 2010. [Citado 08 de diciembre 2015]; Disponible en: [http://www.veteranshealthlibrary.org/resources/flipbooks/cardiology/2291929\\_VA.pdf](http://www.veteranshealthlibrary.org/resources/flipbooks/cardiology/2291929_VA.pdf)

<sup>143</sup> Queensland Health. Exercise Stress Testing Cardiac Sciences. [Internet]. 2012. [Citado 08 de diciembre 2015]; Disponible en: <https://www.health.qld.gov.au/ghpolicy/docs/gdl/gh-gdl-392.pdf>

<sup>144</sup> Balady G, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher G, et al. Clinician's Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* [Internet]. 2010. [Citado 08 de diciembre 2015]; 122:191-225. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/122/2/191.full.pdf+html>

- 
- <sup>145</sup> Akinpelu D, Pearlman J. Pharmacologic Stress Testing. Medscape. [Internet]. 2015. [Citado 08 de diciembre 2015]; Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1827166-overview#showall>
- <sup>146</sup> American Society of Nuclear Cardiology. Pharmacologic and Exercise Stress Tests. [Internet]. 2011. [Citado 09 de diciembre 2015]; Disponible en: [http://www.asnc.org/files/Practice%20Resources/Practice%20Points/PPStressTests081511\[1\].pdf](http://www.asnc.org/files/Practice%20Resources/Practice%20Points/PPStressTests081511[1].pdf)
- <sup>147</sup> Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress echocardiography expert consensus statement. Eur J of Echo. [Internet]. 2008. [Citado 09 de diciembre 2015]; 9:415-437. Disponible en: [https://www.escardio.org/static\\_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/position-papers/eae-sicari-stress-echo.pdf](https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACVI/position-papers/eae-sicari-stress-echo.pdf)
- <sup>148</sup> Carlisle R, Fitzpatrick K, Oreskovich J, Fredrick G. Cardiac Stress Testing for Diagnosis of Coronary Artery Disease in Adults with Acute Chest Pain. Hospital Physician. [Internet]. 2008. [Citado 09 de diciembre 2015]; 1:21-29. Disponible en: [http://www.turner-white.com/memberfile.php?PubCode=hp\\_nov08\\_stress.pdf](http://www.turner-white.com/memberfile.php?PubCode=hp_nov08_stress.pdf)
- <sup>149</sup> Cornell Cardiology. Guide to Nuclear Stress Test. Disponible en: [http://www.cornellcardiology.com/sites/default/files/downloads/Guide%20to%20Nuclear%20Stress%20Test\\_1.pdf](http://www.cornellcardiology.com/sites/default/files/downloads/Guide%20to%20Nuclear%20Stress%20Test_1.pdf)
- <sup>150</sup> Balke B. A simple field test for the assessment of physical fitness. E.R.A.U. Library. [Internet]. 1963. [Citado 10 de diciembre 2015]. Disponible en: [https://www.faa.gov/data\\_research/research/med\\_humanfacs/oamtechreports/1960s/media/AM63-06.pdf](https://www.faa.gov/data_research/research/med_humanfacs/oamtechreports/1960s/media/AM63-06.pdf)
- <sup>151</sup> Cooper, K. A means of assessing maximal oxygen intake. JAMA. [Internet]. 1968. [Citado 10 de diciembre 2015]. 203(3):135-138. Disponible en:

---

<https://bootcampmilitaryfitnessinstitute.files.wordpress.com/2013/07/a-means-of-assessing-maximal-oxygen-intake-cooper-1968.pdf>

<sup>152</sup> Mcgavin C, Gupta S, McHardy G. Twelve-minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. British Medical Journal. [Internet]. 1976. [Citado 10 de diciembre 2015]. 1:822-823. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1639415/>

<sup>153</sup> Butland R, Pang J, Gross, E, Woodcock A, Geddes D. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. British Medical Journal. [Internet]. 1982. [Citado 10 de diciembre 2015]. 284:1607-1608. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1498516/>

<sup>154</sup> ATS Board Of Directors. ATS Statement: Guidelines for the Six-Minute Walk Test. Am J Respir Crit Care Med. [Internet]. 2002. [Citado 10 de diciembre 2015]; 166:111-117. Disponible en: <https://www.thoracic.org/statements/resources/pfet/sixminute.pdf>

<sup>155</sup> Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, Ross A. 6 Minute Walk Test and Cardiopulmonary Exercise Testing in Chronic Heart Failure: a Comparative Analysis on Clinical and Prognostic Insights. Circulation: Heart Failure. [Internet]. 2009. [Citado 10 de diciembre 2015]; Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/early/2009/09/28/CIRCHEARTFAILURE.109.881326>

<sup>156</sup> Casanova C, Celli B, Casas A, Cote C, Torres J, Jardim J, Lopez M et al. The 6-min walk distance in healthy subjects: reference standards from seven countries. Eur Respir J. [Internet]. 2011. [Citado 10 de diciembre 2015]; 37:150-156 Disponible en: <http://erj.ersjournals.com/content/37/1/150.full.pdf+html>

<sup>157</sup> Enright P, Sherril D. Reference Equations for the Six-Minute Walk in Healthy Adults. Am J Respir Crit Care Med. [Internet]. 1998. [Citado 10 de diciembre 2015];

---

158:1384-1387. Disponible en:

<http://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>

<sup>158</sup> Organización Panamericana de la Salud. Datos y Estadísticas. Por categoría. Enfermedades no transmisibles. Mortalidad. [Internet]. 2012. [Citado 10 diciembre 2015] Disponible en:

<http://apps.who.int/gho/data/node.main.A865CARDIOVASCULAR?lang=en>.

<sup>159</sup> Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Egresos Hospitalarios. [Internet]. 2013. [Citado 11 diciembre 2015] Disponible en:

[https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/EGRESOS\\_HOSPITALARIOS\\_MSP\\_2013/Presentacin](https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/EGRESOS_HOSPITALARIOS_MSP_2013/Presentacin)

<sup>160</sup> Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Perfil De Morbilidad. [Internet]. 2013. [Citado 11 diciembre 2015] Disponible en:

[https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/MORBILIDAD\\_RDACAA\\_2013\\_0/Presentacin](https://public.tableau.com/profile/javier.gaona#!/vizhome/MORBILIDAD_RDACAA_2013_0/Presentacin)

<sup>161</sup> Squassoni S, Machado N, Lapa M, Cordoni P, Bortolassi L, Rosa C et al. Comparison between the 6-minute walk tests performed in patients with chronic obstructive pulmonary disease at different altitudes. Einstein (Sao Paulo). [Internet]. 2014. [Citado 11 de diciembre 2015]; 12 Disponible en:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000400447&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1679-45082014000400447&script=sci_arttext)

<sup>162</sup> Assiri A. Gender differences in clinical presentation and management of patients with acute coronary syndrome in Southwest of Saudi Arabia. Journal of the Saudi Heart Association. [Internet]. 2011. [Citado 17 de enero 2016]; 23:135-141. Disponible en:

[http://www.journalofthesaudiheart.com/article/S1016-7315\(11\)00009-1/pdf](http://www.journalofthesaudiheart.com/article/S1016-7315(11)00009-1/pdf)

---

<sup>163</sup> Al-Huthi M, Ahmed Y, Al-Noami M, Abdul A. Prevalence of Coronary Risk Factors, Clinical Presentation, and Complications in Acute Coronary Syndrome Patients Living at High vs Low Altitudes in Yemen. *MedGenMed*. [Internet]. 2011. [Citado 17 de enero 2016]; 8(4):28. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1868344/>

<sup>164</sup> Bajraktari G, Kurtishi I, Rexhepaj N, Tafarshiku R, Ibrahim P, Jashari F, et al. Gender related predictors of limited exercise capacity in heart failure. *IJC Heart & Vessels*. [Internet]. 2013. [Citado 4 de enero 2016]; 1:11-16. Disponible en:

[http://ijchv-journal.com.marlin-prod.literatumonline.com/article/S2214-7632\(13\)00002-3/fulltext](http://ijchv-journal.com.marlin-prod.literatumonline.com/article/S2214-7632(13)00002-3/fulltext)

<sup>165</sup> Mazzuero G, Vona M, Lupi A, Vettorato C, Bosso P, Cohen-Solal A. Effects of altitude on effort tolerance in non-acclimatized patients with ischemic left ventricular dysfunction. *Eur J of Card Prev and Rehab*. [Internet]. 2013. [Citado 4 de enero 2016]; 13(4):617-624. Disponible en:

[https://www.researchgate.net/publication/6912656\\_Effects\\_of\\_altitude\\_on\\_effort\\_tolerance\\_in\\_non-acclimatized\\_patients\\_with\\_ischemic\\_left\\_ventricular\\_dysfunction](https://www.researchgate.net/publication/6912656_Effects_of_altitude_on_effort_tolerance_in_non-acclimatized_patients_with_ischemic_left_ventricular_dysfunction)

<sup>166</sup> Caffrey D, Miranda J, Gilman R, Davila-Roman V, Cabrera L, Dowling R. A cross-sectional study of differences in 6-min walk distance in healthy adults residing at high altitude versus sea level. *Ext Phy & Med*. [Internet]. 2014. [Citado 4 de enero 2016]; 3:3. Disponible en: <http://www.extremephysiolmed.com/content/3/1/3>

<sup>167</sup> Gabizon I, Shiyovich A, Novack V, Khalameizer V, Yosefy C, Moses S, et al. Impact of Descent and Stay at a Dead Sea Resort (Low Altitude) on Patients with Systolic Congestive Heart Failure and an Implantable Cardioverter Defibrillator. *IMAJ*.

---

[Internet]. 2011. [Citado 4 de enero 2016]; 13:402-407. Disponible en: <http://www.ima.org.il/FilesUpload/IMAJ/0/39/19932.pdf>

<sup>168</sup> Lipkin D, Scriven A, Crake T, Poole-Wilson P. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *British J Med*. [Internet]. 1986. [Citado 5 de enero 2016]; 292:653-655. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1339640/pdf/bmjcred00224-0015.pdf>

<sup>169</sup> Ingle L. The 6-minute walk test in chronic heart failure. [Internet]. 2008. [Citado 5 de enero 2016]; Disponible en: <http://www.hcplive.com/journals/cardiology-review-online/2006/april2006/april-2006-ingle>

<sup>170</sup> Forman D, Fleg J, Kitzman D, Brawner C, Swank A, McKelvie R, Clare R, et al. 6-Min Walk Test Provides Prognostic Utility Comparable To Cardiopulmonary Exercise Testing In Ambulatory Outpatients With Systolic Heart Failure. *JACC*. [Internet]. 2012. [Citado 5 de enero 2016]; 60(25):2653-2661. Disponible en: <http://content.onlinejacc.org/article.aspx?articleid=1391396>

<sup>171</sup> Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett D, Blaha M, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update. *Circulation*. [Internet]. 2015. [Citado 6 de enero 2016]; 131(4):e29-e322. Disponible en: [https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm\\_449846.pdf](https://www.heart.org/idc/groups/heart-public/@wcm/@sop/@smd/documents/downloadable/ucm_449846.pdf)

<sup>172</sup> Conraads V, Metra M, Kamp O, De Keulenaer G, Burkert P, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J of Heart Failure*. [Internet]. 2012. [Citado 6 de enero 2016]; 14(2):219-225. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1093/eurjhf/hfr161/full>

---

<sup>173</sup> Kitzman D, Hundley G, Brubaker P, Morgan T, Moore B, Stewart K, Little W. A Randomized Double-Blind Trial of Enalapril in Older Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Effects on Exercise Tolerance and Arterial Distensibility. *Circ Heart Fail*. [Internet]. 2010. [Citado 6 de enero 2016]; 3:477-485. Disponible en: <http://circheartfailure.ahajournals.org/content/3/4/477.full.pdf+html>

<sup>174</sup> Holland D, Kumbhani D, Ahmed S, Marwick T. Effects of Treatment on Exercise Tolerance, Cardiac Function, and Mortality in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. [Internet]. 2010. [Citado 6 de enero 2016]; 3:477-485. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109711005110>