

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Christopher J. Rush, MB, ChB, PhD; Colin Berry, MB, ChB, PhD; Keith G. Oldroyd, MB, ChB, MD; J. Paul Rocchiccioli, MB, ChB, PhD; M. Mitchell Lindsay, MB, ChB, MD; Rhian M. Touyz, MB, ChB, PhD; Clare L. Murphy, MB, ChB; Thomas J. Ford, MB, ChB, PhD; Novalia Sidik, MB, ChB; Margaret B. McEntegart, MB, ChB, PhD; Ninian N. Lang, MB, ChB, PhD; Pardeep S. Jhund, MB, ChB, PhD; Ross T. Campbell, MB, ChB, PhD; John J. V. McMurray, MB, ChB, MD; Mark C. Petrie, MB, ChB



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología

Jeanette Lacusant
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich
07/09/2021



Introducción

- La isquemia miocárdica debida a enfermedad coronaria epicárdica (CAD), disfunción microvascular (CMD), o ambas, puede representar un mecanismo de enfermedad y un objetivo terapéutico en algunos pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (HFpEF).
- La isquemia miocárdica puede causar disfunción diastólica y sistólica del ventrículo izquierdo (VI), las cuales son comunes en HFpEF.
- La inflamación asociada a la disfunción microvascular también puede desempeñar un papel en las características fisiopatológicas de esta entidad.



Introducción

- Sin embargo, hasta donde sabemos, la prevalencia de enfermedad coronaria epicárdica, disfunción microvascular y disfunción endotelial no se han estudiado sistemáticamente en estos pacientes.
- **Este estudio realizó evaluaciones integrales invasivas y no invasivas de la función epicárdica y microvascular para evaluar la prevalencia de CAD, CMD y disfunción endotelial coronaria en pacientes hospitalizados reclutados prospectivamente con HFpEF.**



Métodos

- Estudio de cohorte prospectivo, multicéntrico, realizado entre el 2 de enero del año 2017 y el 1 de agosto del 2018.
- Evaluó a pacientes hospitalizados con HFpEF.
- El análisis de datos se realizó del 4 de marzo a 6 de septiembre del año 2019.
- Los pacientes fueron reclutados prospectivamente de 3 centros.

Criterios de exclusión:

- Tasa de filtrado glomerular estimada $< 30\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ (para permitir la administración segura de contraste durante las investigaciones)
- Fragilidad grave (puntuación de la escala de fragilidad clínica > 6)



Métodos

- Los procedimientos del estudio incluyeron angiografía coronaria invasiva con pruebas de vasorreactividad. En ausencia de contraindicaciones también se sometieron a RMN cardíacas multiparamétricas.
- La evaluación coronaria se realizó en una sola arteria epicárdica mayor y la arteria descendente anterior fue el vaso preferido. Si el uso de esta arteria era técnicamente imposible, se utilizaba la circunfleja o la coronaria derecha.



Métodos

- La **CAD** se definió como una estenosis $> 70\%$ de una arteria epicárdica mayor ($\geq 50\%$ en el caso del tronco coronario izquierdo) o una estenosis del 50% al 70% con una reserva de flujo fraccional ≤ 0.8 .
- En pacientes con estenosis epicárdica obstructiva, la reserva de flujo coronario (CFR) y el índice de resistencia microvascular (IMR) se midieron en otra arteria coronaria (no obstruida).
- La **CMD independiente del endotelio** fue definido como un CFR < 2 y/o un IMR ≥ 25 .
- La función vasomotora coronaria se evaluó mediante infusiones intracoronarias de acetilcolina.



Métodos

- La prueba de vasorreactividad coronaria no se realizó en la mayoría de los pacientes con enfermedad epicárdica obstructiva debido al riesgo de isquemia aguda por la combinación de CAD y espasmo coronario.
- El vasoespasmo coronario microvascular, que refleja la **CMD dependiente de endotelio**, y la disfunción del músculo liso vascular, se definió como una constricción luminal del 20 al 90% y/o cambios electrocardiográficos isquémicos en respuesta a infusiones intracoronarias de acetilcolina.



Métodos

- El **vasoespasma coronario epicárdico** fue definido como una constricción luminal $> 90\%$ y cambios electrocardiográficos isquémicos en respuesta a las infusiones intracoronarias de acetilcolina.
- Si no se observaron contraindicaciones, la RMN cardíaca se realizó con contraste de gadolinio, mapeo T1 e imágenes de perfusión de estrés con adenosina.
- La perfusión miocárdica global deteriorada se definió como un índice de reserva menor o igual a 1.84.

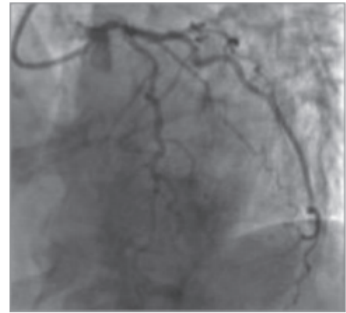
Diag

Invasive coronary angiography

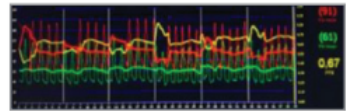
Physiologic testing

Vasoreactivity testing

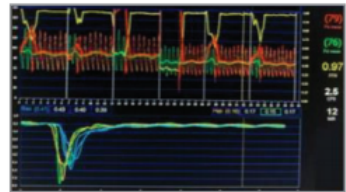
A Obstructive epicardial CAD



Obstructive epicardial CAD



Hemodynamically significant lesion (FFR, 0.67)

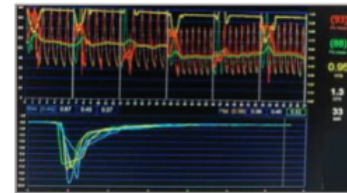


Normal invasive physiology in other nonobstructed coronary artery (FFR, 0.97; CFR, 2.5; IMR, 12). Vasoreactivity testing not performed

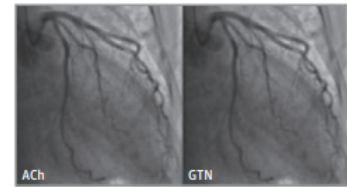
B Endothelium-independent CMD



No obstructive epicardial CAD

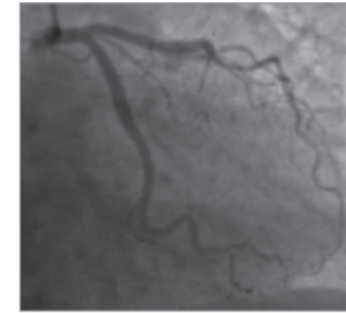


Coronary microvascular dysfunction (FFR, 0.95; CFR, 1.3; IMR, 33)

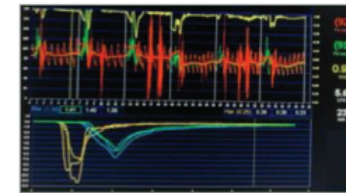


Normal coronary vasoreactivity

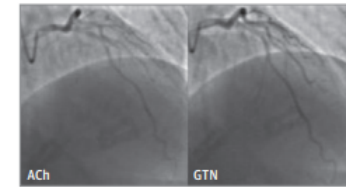
C Endothelium-dependent CMD



No obstructive epicardial CAD



Normal invasive physiology (FFR, 0.99; CFR, 5.6; IMR, 23)



Coronary endothelial dysfunction without epicardial vasospasm



Hospital Argerich
Residencia de Cardiología



Métodos

- Los pacientes fueron seguidos durante un mínimo de 12 meses.

Puntos finales compuestos:

- Mortalidad por todas las causas u hospitalización por cualquier motivo.
- Muerte por cualquier causa u hospitalización por causa cardiovascular.
- Muerte por cualquier causa u hospitalización por IC.
- Muerte por cualquier causa u hospitalización por causa no cardiovascular.



Resultados

- Se examinaron 2285 pacientes hospitalizados con sospecha de IC, de los cuales 628 tenían un diagnóstico de HFpEF.
- **106 pacientes** (17%) cumplieron los criterios de inclusión y acordaron participar del estudio.

Las razones mas frecuentes para la exclusión fueron:

- Fragilidad severa 38% (196)
- Deterioro renal severo 20% (104)
- Falta de capacidad de consentir 17% (88)

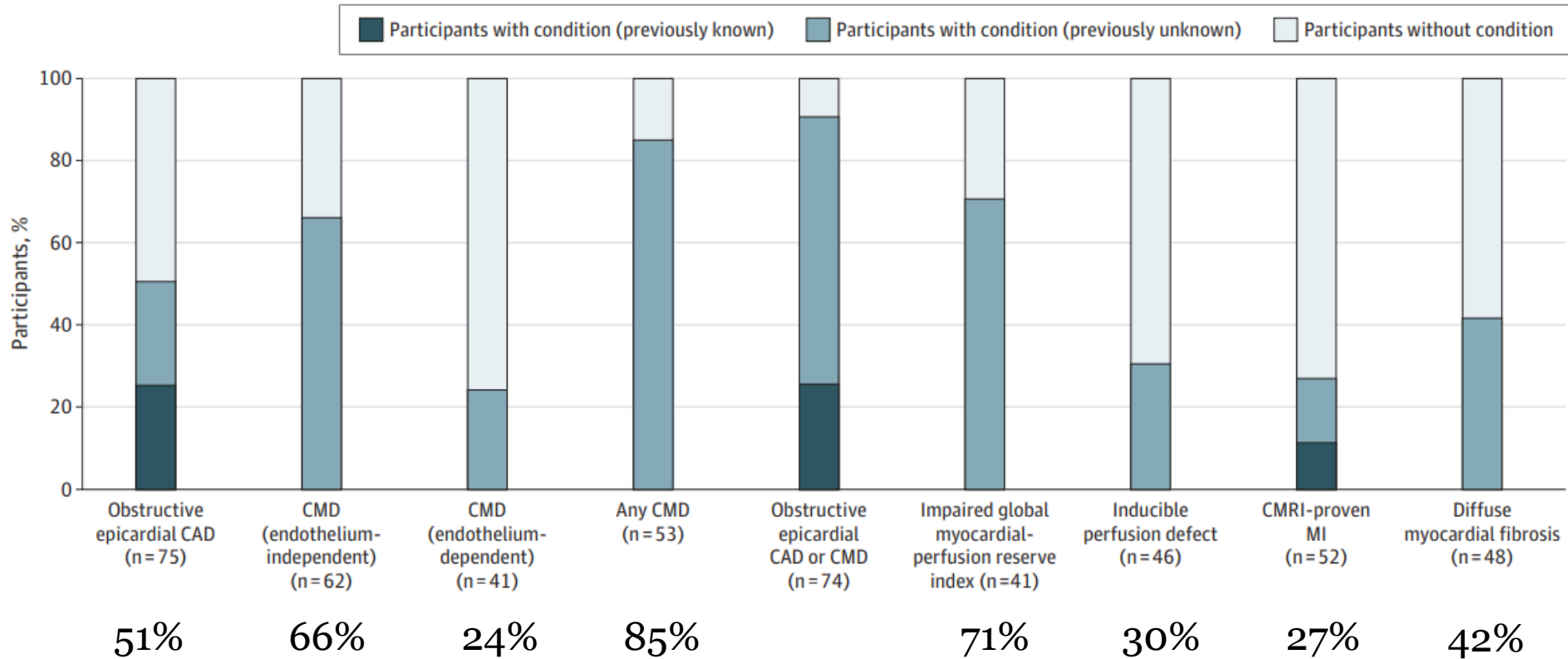


Resultados

- 22% no se sometieron a angiografía invasiva ni a RMN debido principalmente a un deterioro del estado clínico.
- 71% se sometieron a angiografía invasiva y 39% a RMN.
- 72 pacientes que se sometieron a angiografía se le realizaron pruebas de función coronaria y 41 pruebas de vasorreactividad.
- De los 52 pacientes sometidos a RMN, 44 se sometieron tanto a angiografía invasiva como a RMN.



Prevalencia de CAD, CMD, IAM y fibrosis miocárdica





Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary angiography (n = 75)	No obstructive epicardial CAD (n = 37)	Obstructive epicardial CAD (n = 38)	
Age, mean (SD), y	72 (9)	72 (9)	73 (9)	.40
Sex				
Women	37 (49)	23 (62)	14 (37)	.03
Men	38 (51)	14 (62)	24 (63)	
BMI, mean (SD)	33 (8)	34 (38)	31 (7)	.08
Clinical frailty scale				
1: Very fit	1 (1)	1 (3)	0	
2: Well	15 (20)	8 (22)	7 (18)	
3: Managing well	28 (37)	15 (41)	13 (34)	.26
4: Vulnerable	15 (20)	5 (14)	10 (26)	
5: Mildly frail	13 (17)	5 (14)	8 (21)	
6: Moderately frail	3 (4)	3 (8)	0	
NYHA functional class				
II	2 (3)	1 (3)	1 (3)	
III	40 (53)	19 (51)	21 (55)	.94
IV	33 (44)	17 (46)	16 (42)	
Vital signs, mean (SD)				
Heart rate, bpm	83 (25)	90 (28)	73 (21)	.01
Systolic blood pressure, mm Hg	150 (29)	152 (31)	148 (29)	.58

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary angiography (n = 75)	No obstructive epicardial CAD (n = 37)	Obstructive epicardial CAD (n = 38)	
Medical history				
Previous heart failure diagnosis	28 (37)	13 (35)	15 (39)	.70
Any CAD	26 (35)	7 (19)	19 (50)	<.01
MI	17 (23)	4 (11)	13 (34)	.02
Angina	11 (15)	3 (8)	8 (21)	.11
Revascularization	12 (16)	2 (5)	10 (26)	.01
Percutaneous coronary intervention	11 (15)	2 (5)	9 (24)	.03
Coronary artery bypass grafting	3 (4)	0	3 (8)	.08
Hypertension	55 (73)	28 (76)	27 (71)	.65
Atrial fibrillation	49 (65)	26 (70)	23 (61)	.38
Cerebrovascular disease	15 (20)	5 (14)	10 (26)	.17
Peripheral arterial disease	8 (11)	2 (5)	6 (16)	.15
Diabetes	39 (52)	15 (41)	24 (63)	.05
Chronic kidney disease	22 (29)	6 (16)	16 (42)	.01
Smoking history	42 (56)	20 (54)	22 (58)	.74
Admission medication				
Loop diuretic	36 (48)	18 (49)	18 (47)	.91
ACEI/ARB	50 (67)	22 (59)	28 (74)	.19
β-Blocker	48 (64)	22 (59)	26 (68)	.42
Mineralocorticoid receptor antagonist	3 (4)	1 (3)	2 (5)	.57
Antiplatelet	27 (36)	8 (22)	19 (50)	.01
Statin	52 (69)	23 (62)	29 (76)	.18

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary angiography (n = 75)	No obstructive epicardial CAD (n = 37)	Obstructive epicardial CAD (n = 38)	
Laboratory test				
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	64 (20)	68 (21)	61 (19)	.17
CRP, median (IQR), mg/dL	1.4 (0.5-2.3)	1.2 (0.4-2.4)	1.5 (0.5-1.8)	.80
Hb, mean (SD), g/dL	12.3 (1.9)	12.5 (1.8)	12.1 (2.0)	.43
hsTnl, median (IQR), ng/L	16 (9-29)	16 (10-27)	18 (7-34)	.89
No.	46	21	25	
BNP, median (IQR), pg/mL	319 (173-856)	323 (185-717)	315 (167-904)	.90
No.	38	17	21	
NT-proBNP, median (IQR), pg/mL	1376 (894-2819)	1532 (1287-2819)	1132 (818-2494)	.37
Echocardiography, mean (SD)				
LVEF, %	59 (6)	60 (6)	58 (6)	.37
E/e'	14.9 (6.3)	12.9 (4.3)	16.4 (7.3)	.03
LA volume index, mL/m ²	45 (16)	47 (16)	44 (16)	.37
Estimated PASP, mm Hg	40 (16)	38 (13)	41 (19)	.57
Valve disease (mild or moderate)	57 (76)	33 (89)	24 (63)	<.01

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary angiography (n = 75)	No obstructive epicardial CAD (n = 37)	Obstructive epicardial CAD (n = 38)	
CMRI, mean (SD)				
No.	44	20	24	
LVEF, %	60 (7)	61 (6)	59 (7)	.23
LVEDV index, mL/m ²	76 (22)	69 (21)	82 (22)	.05
LV mass index, g/m ²	67 (16)	65 (19)	69 (13)	.47
LA volume index, mL/m ²	68 (22)	70 (15)	66 (26)	.51
RVEF, %	53 (9)	52 (9)	54 (8)	.36
RVEDV index, mL/m ²	80 (28)	75 (25)	84 (30)	.29
Any LGE	27 (61)	9 (45)	18 (75)	.04
Ischemic LGE	13 (30)	2 (10)	11 (46)	<.01
Nonischemic LGE	16 (36)	7 (35)	9 (38)	.86
Native T1, ms	1283 (64)	1268 (74)	1296 (53)	.17
ECV, %	28.4 (4.2)	26.5 (3.3)	29.9 (4.3)	.01
MPRI, median (IQR)	1.49 (1.33-1.85)	1.65 (1.39-1.87)	1.41 (1.26-1.75)	.23
Inducible perfusion defect	13 (34)	5 (29)	8 (38)	.57
Ischemic LV segments	2 (4)	3 (5)	2 (4)	.76
Invasive assessment				
No.	75	37	38	
Angiographically normal	11 (15)	11 (30)	NA	NA

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary angiography (n = 75)	No obstructive epicardial CAD (n = 37)	Obstructive epicardial CAD (n = 38)	
Coronary artery assessed with invasive physiologic testing				
No.	62	36	26	
LAD	43 (69)	28 (78)	15 (58)	
LCx	8 (13)	2 (6)	6 (23)	.10
RCA	11 (18)	6 (17)	5 (19)	
Resting T _{mn} , median (IQR), s	0.71 (0.42-1.22)	0.94 (0.56-1.35)	0.51 (0.34-0.80)	<.01
Hyperemic T _{mn} , median (IQR), s	0.35 (0.21-0.51)	0.38 (0.22-0.55)	0.31 (0.18-0.39)	.07
FFR, median (IQR) ^a	0.91 (0.86-0.94)	0.91 (0.85-0.94)	0.91 (0.88-0.94)	.95
CFR, median (IQR)	2.1 (1.4-2.7)	2.4 (1.5-3.1)	2.0 (1.2-2.4)	.06
CFR <2.0	28 (45)	15 (42)	15 (50)	.52
IMR, median (IQR)	23 (15-39)	27 (19-43)	18 (12-26)	.02
IMR ≥25	32 (52)	21 (58)	11 (42)	.21
Endothelium-independent CMD	41 (66)	25 (69)	16 (62)	.52
No.	41	36	5	
Endothelium-dependent CMD	10 (24)	10 (28)	0	.18
No.	69	35	34	
LVEDP, mean (SD), mm Hg	12 (5)	12 (4)	12 (7)	.90



Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary physiologic testing (n = 62)	No endothelium-independent CMD (n = 21)	Endothelium-independent CMD (n = 41)	
Age, mean (SD), y	72 (9)	74 (8)	72 (9)	.41
Sex				
Women	33 (53)	11 (52)	22 (54)	.92
Men	29 (47)	10 (48)	19 (46)	
BMI, mean (SD)	33 (8)	33 (9)	33 (7)	.80
Clinical frailty scale				
1: Very fit	1 (2)	1 (5)	0	.54
2: Well	12 (19)	5 (24)	7 (17)	
3: Managing well	24 (39)	8 (38)	16 (39)	
4: Vulnerable	11 (18)	4 (19)	7 (17)	
5: Mildly frail	11 (18)	3 (14)	8 (20)	
6: Moderately frail	3 (5)	0	3 (7)	
NYHA functional class				
II	2 (3)	1 (5)	1 (2)	.68
III	31 (50)	9 (43)	22 (54)	
IV	29 (47)	11 (52)	18 (44)	
Vital signs, mean (SD)				
Heart rate, bpm	85 (26)	89 (32)	82 (22)	.36
Systolic blood pressure, mm Hg	151 (31)	155 (33)	149 (30)	.44

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary physiologic testing (n = 62)	No endothelium-independent CMD (n = 21)	Endothelium-independent CMD (n = 41)	
Medical history				
Previous HF diagnosis	23 (37)	5 (24)	18 (44)	.12
Any CAD	19 (31)	7 (33)	12 (29)	.74
MI	13 (21)	4 (19)	9 (22)	.79
Angina	6 (10)	3 (14)	3 (7)	.38
Revascularization	8 (13)	2 (10)	6 (15)	.57
PCI	8 (13)	2 (10)	6 (15)	.57
CABG	1 (2)	0	1 (2)	.47
Hypertension	47 (76)	15 (71)	32 (78)	.56
AF	40 (65)	11 (52)	29 (71)	.15
CVD	13 (21)	6 (29)	7 (17)	.29
PAD	7 (11)	4 (19)	3 (7)	.17
Diabetes	33 (53)	11 (52)	22 (54)	.92
CKD	19 (31)	9 (43)	10 (24)	.14
Smoking history	34 (55)	11 (52)	23 (56)	.78
Admission medication				
Loop diuretic	28 (45)	8 (38)	20 (49)	.42
ACEI/ARB	42 (68)	13 (62)	29 (71)	.48
β -Blocker	42 (68)	14 (67)	28 (68)	.90
MRA	1 (2)	0	1 (2)	.47
Antiplatelet	21 (34)	9 (43)	12 (29)	.28
Statin	42 (68)	12 (57)	30 (73)	.20

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary physiologic testing (n = 62)	No endothelium-independent CMD (n = 21)	Endothelium-independent CMD (n = 41)	
Laboratory tests				
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	65 (21)	63 (15)	66 (24)	.58
CRP, median (IQR), mg/L	13 (5-21)	9 (4-22)	13 (7-21)	.61
Hb, mean (SD), g/L	123 (19)	119 (20)	125 (19)	.32
hsTnI, median (IQR), ng/L	16 (7-29)	20 (14-36)	16 (5-25)	.22
No.	37	11	26	
BNP, median (IQR), pg/mL	355 (177-904)	197 (123-623)	569 (189-1253)	.04
No.	33	13	20	
NT-proBNP, median (IQR), pg/mL	1385 (1040-2819)	1366 (414-2494)	1459 (1152-2948)	.37
Echocardiography, mean (SD)				
LVEF, %	58 (6)	60 (6)	57 (5)	.06
E/e'	14.1 (4.9)	13.5 (4.2)	14.4 (5.3)	.54
LA volume index, mL/m ²	46 (15)	43 (11)	47 (17)	.26
Estimated PASP, mm Hg	39 (14)	42 (16)	36 (12)	.25
Valve disease (mild or moderate)	50 (81)	17 (81)	33 (80)	.97

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary physiologic testing (n = 62)	No endothelium-independent CMD (n = 21)	Endothelium-independent CMD (n = 41)	
CMRI, mean (SD)				
No.	35	11	24	
LVEF, %	59 (7)	58 (7)	59 (7)	.81
LVEDV index, mL/m ²	74 (22)	75 (19)	74 (23)	.94
LV mass index, g/m ²	67 (15)	70 (18)	65 (13)	.32
LA volume index, mL/m ²	68 (22)	65 (14)	69 (25)	.63
RVEF, %	52 (9)	49 (8)	54 (9)	.18
RVEDV index, mL/m ²	77 (22)	84 (27)	73 (18)	.19
Any LGE	22 (63)	7 (64)	15 (62)	.95
Ischemic LGE	10 (29)	3 (27)	7 (29)	.91
Nonischemic LGE	13 (37)	4 (36)	9 (38)	.95
Native T1, ms	1279 (67)	1308 (70)	1266 (63)	.10
ECV, %	28.0 (4.2)	29.5 (3.4)	27.4 (4.5)	.23
MPRI, median (IQR)	1.66 (1.39-1.87)	1.55 (1.33-1.85)	1.70 (1.39-1.97)	.37
Inducible perfusion defect	11 (38)	4 (40)	7 (37)	.87

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary physiologic testing (n = 62)	No endothelium-independent CMD (n = 21)	Endothelium-independent CMD (n = 41)	
Ischemic LV segments	3 (4)	3 (5)	3 (4)	.98
Invasive assessment				
Obstructive epicardial CAD	26 (42)	10 (48)	16 (39)	.52
Angiographically normal	11 (18)	3 (14)	8 (20)	.61
Coronary artery assessed with invasive physiologic tests				
LAD	43 (69)	17 (81)	26 (63)	.29
LCx	8 (13)	1 (5)	7 (17)	
RCA	11 (18)	3 (14)	8 (20)	
Resting T _{mn} , median (IQR), s	0.71 (0.42-1.22)	0.66 (0.45-0.81)	0.83 (0.42-1.27)	.27
Hyperemic T _{mn} , median (IQR), s	0.35 (0.21-0.51)	0.23 (0.18-0.30)	0.41 (0.33-0.65)	<.001
FFR, median (IQR) ^a	0.91 (0.86-0.94)	0.90 (0.85-0.91)	0.93 (0.89-0.95)	.03
CFR, median (IQR)	2.1 (1.4-2.7)	2.6 (2.4-3.1)	1.7 (1.3-2.4)	<.001
IMR, median (IQR)	23 (15-39)	15 (12-20)	29 (23-45)	<.001
No.	41	12	29	
Endothelium-dependent CMD	10 (24)	4 (33)	6 (21)	.39
No.	59	21	38	
LVEDP, mean (SD), mm Hg	12 (5)	12 (4)	13 (6)	.42



Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary vasoreactivity testing (n = 41)	No endothelium-dependent CMD (n = 31)	Endothelium-dependent CMD (n = 10)	
Age, mean (SD), y	71 (9)	71 (10)	71 (9)	.84
Sex				
Women	25 (61)	16 (52)	9 (90)	.03
Men	16 (39)	15 (48)	1 (10)	
BMI, mean (SD)	34 (8)	34 (8)	34 (10)	.82
Clinical frailty scale				
1: Very fit	1 (2)	1 (3)	0	.87
2: Well	8 (20)	6 (19)	2 (20)	
3: Managing well	17 (41)	13 (42)	4 (40)	
4: Vulnerable	6 (15)	4 (13)	2 (20)	
5: Mildly frail	6 (15)	4 (13)	2 (20)	
6: Moderately frail	3 (7)	3 (10)	0	
NYHA functional class				
II	2 (5)	2 (6)	0	.64
III	21 (51)	15 (48)	6 (60)	
IV	18 (44)	14 (45)	4 (40)	
Vital signs, mean (SD)				
Heart rate, bpm	90 (27)	89 (27)	92 (27)	.74
Systolic blood pressure, mm Hg	152 (30)	155 (32)	142 (18)	.22

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary vasoreactivity testing (n = 41)	No endothelium-dependent CMD (n = 31)	Endothelium-dependent CMD (n = 10)	
Medical history				
Previous HF diagnosis	15 (37)	11 (35)	4 (40)	.80
Any CAD	9 (22)	7 (23)	2 (20)	.86
MI	6 (15)	5 (16)	1 (10)	.63
Angina	3 (7)	2 (5)	1 (10)	.71
Revascularization	4 (10)	2 (5)	2 (20)	.21
PCI	4 (10)	2 (5)	2 (20)	.21
CABG	0	0	0	NA
Hypertension	31 (76)	24 (77)	7 (70)	.63
AF	28 (68)	18 (58)	10 (100)	.01
CVD	7 (17)	6 (19)	1 (10)	.49
PAD	3 (7)	3 (10)	0	.31
Diabetes	18 (44)	15 (48)	3 (30)	.31
CKD	8 (20)	8 (26)	0	.07
Smoking history	23 (56)	21 (68)	2 (20)	<.01
Admission medication				
Loop diuretic	20 (49)	14 (45)	6 (60)	.41
ACEI/ARB	26 (63)	21 (68)	5 (50)	.31
β-Blocker	25 (61)	17 (55)	8 (80)	.16
MRA	1 (2)	1 (3)	0	.57
Antiplatelet	11 (27)	10 (32)	1 (10)	.17
Statin	28 (68)	22 (71)	6 (60)	.52

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary vasoreactivity testing (n = 41)	No endothelium-dependent CMD (n = 31)	Endothelium-dependent CMD (n = 10)	
Laboratory tests				
eGFR, mean (SD), mL/min/1.73 m ²	69 (22)	67 (23)	75 (17)	.37
CRP, median (IQR), mg/L	12 (5-24)	14 (7-35)	5 (4-18)	.14
Hb, mean (SD), g/L	126 (19)	126 (21)	124 (10)	.68
hsTnI, median (IQR), ng/L	16 (10-25)	16 (10-29)	16 (9-25)	.68
No.	23	19	4	
BNP, median (IQR), pg/mL	323 (177-794)	355 (177-1017)	254 (154-559)	.57
No.	21	15	6	
NT-proBNP, median (IQR), pg/mL	1385 (1132-2819)	1366 (1132-3076)	1562 (540-2108)	.97
Echocardiography, mean (SD)				
LVEF, %	59 (6)	58 (6)	62 (7)	.11
E/e'	12.8 (4.0)	13.0 (4.1)	11.9 (3.6)	.56
LA volume index, mL/m ²	47 (17)	45 (17)	55 (17)	.15
Estimated PASP, mm Hg	37 (13)	36 (14)	40 (12)	.45
Valve disease (mild or moderate)	35 (85)	26 (84)	9 (90)	.63

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary vasoreactivity testing (n = 41)	No endothelium-dependent CMD (n = 31)	Endothelium-dependent CMD (n = 10)	
CMRI, mean (SD)				
No.	22	18	4	
LVEF, %	60 (7)	59 (7)	64 (5)	.21
LVEDV index, mL/m ²	71 (22)	74 (22)	58 (17)	.17
LV mass index, g/m ²	64 (17)	67 (17)	52 (9)	.12
LA volume index, mL/m ²	72 (24)	72 (27)	71 (9)	.91
RVEF, %	52 (9)	52 (10)	53 (6)	.96
RVEDV index, mL/m ²	75 (23)	79 (22)	61 (20)	.18
Any LGE	11 (50)	11 (61)	0	.03
Ischemic LGE	4 (22)	4 (22)	0	.30
Nonischemic LGE	8 (73)	8 (44)	0	.10
Native T1, ms	1276 (75)	1272 (74)	1295 (90)	.59
ECV, %	27.4 (4.1)	27.3 (4.1)	27.7 (4.4)	.88
MPRI, median (IQR)	1.60 (1.39-1.87)	1.60 (1.39-1.87)	1.60 (1.49-1.71)	.87
Inducible perfusion defect	5 (26)	4 (27)	1 (25)	.95
Ischemic LV segments	2 (4)	2 (5)	1 (1)	.42

Characteristic	No. (%)			P value
	All coronary vasoreactivity testing (n = 41)	No endothelium-dependent CMD (n = 31)	Endothelium-dependent CMD (n = 10)	
Invasive assessment				
Obstructive epicardial CAD	5 (12)	5 (16)	0	.18
Angiographically normal	11 (27)	7 (23)	4 (40)	.28
Coronary artery assessed with invasive physiologic tests				
LAD	30 (73)	21 (68)	9 (90)	.25
LCx	4 (10)	3 (10)	1 (10)	
RCA	7 (17)	7 (23)	0	
Resting T_{mn} , median (IQR), s	0.84 (0.49-1.28)	0.99 (0.54-1.42)	0.56 (0.34-1.22)	.15
Hyperemic T_{mn} , median (IQR), s	0.36 (0.21-0.54)	0.42 (0.23-0.66)	0.27 (0.20-0.38)	.10
FFR, median (IQR) ^a	0.92 (0.87-0.94)	0.91 (0.85-0.94)	0.94 (0.91-0.95)	.22
CFR, median (IQR)	2.3 (1.4-3.0)	2.4 (1.3-3.0)	2.0 (1.5-3.8)	.99
CFR <2.0	19 (46)	14 (45)	5 (50)	.79
IMR, median (IQR)	26 (18-42)	29 (20-50)	21 (14-28)	.07
IMR \geq 25	23 (56)	19 (61)	4 (40)	.24
Endothelium-independent CMD				
No.	40	30	10	.39
LVEDP, mean (SD), mm Hg	12 (5)	12 (5)	12 (5)	.90



Resultados

- El 81% de los pacientes sin CAD obstructiva tenían disfunción microvascular.
- Participantes con CMD con mayor frecuencia tenían IC preexistente, fibrilación auricular, niveles más bajos de troponina y una fracción de eyección del VI más baja que aquellos sin CMD.
- Aquellos con MPRI baja tuvieron menos IAM, mayores volúmenes de la AI y un mayor volumen extracelular en RMN que aquellos con perfusión miocárdica global preservada.



Resultados

- Los participantes con y sin un valor de MPRI bajo tuvieron tasas similares de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva, enfermedad microvascular independiente del endotelio y dependiente del endotelio.
- Participantes con y sin un defecto de perfusión tenían tasas similares de CAD epicárdica, CMD independiente del endotelio y CMD dependiente del endotelio.



Resultados

IAM en imágenes

- Los participantes con evidencia de IAM en la RMN cardíaca tenían más probabilidades de tener antecedentes clínicos de enfermedad coronaria, IAM, revascularización coronaria, y menos probabilidades de tener FA que aquellos sin evidencia de IAM.

Fibrosis miocárdica difusa

- En la RMN los participantes con fibrosis miocárdica difusa tenían volúmenes tele diastólicos del VD más grandes y una MRPI más baja que participantes con volumen extracelular normal.
- Aquellos con volumen extracelular elevado tenían más enfermedad coronaria obstructiva que aquellos con volumen extracelular normal, pero similar tasa de enfermedad microvascular.



Resultados clínicos

- Durante una mediana de seguimiento de 18 meses, los resultados compuestos examinados fueron mas frecuentes en pacientes con enfermedad coronaria epicárdica obstructiva que sin ellos.
- Los pacientes con CAD obstructiva tuvieron mas eventos adversos durante el seguimiento (74% vs 46%)
- El 21% de los pacientes con CAD obstructiva se sometieron a revascularización coronaria percutánea.



Resultados clínicos

- No hubo diferencias significativas en los resultados entre pacientes con y sin enfermedad microvascular independiente de endotelio, dependiente de endotelio o cualquier enfermedad microvascular, pero el número de eventos fue pequeño.
- Los resultados combinados fueron mas frecuentes en pacientes con IMRP alterada. Aquellos con un defecto de perfusión inducible, evidencia de imagen de IAM y un volumen extracelular elevado, tuvieron mas resultados clínicos adversos.



Discusión

- Se evidenció que el 91% de los pacientes hospitalizados por HFpEF tenían CAD, DMC o ambas. De aquellos sin enfermedad coronaria epicárdica, más del 80% tenían DMC (dependiente o no del endotelio).
- Se han realizado varios estudios con angiografía coronaria, que informan una prevalencia de CAD del 35-76%, pero no incluyeron la fisiología coronaria en la evaluación. En consecuencia, no está claro si la alta prevalencia de CAD informada representa un sesgo de derivación o si se desconoce la carga real de la CAD en pacientes con HFpEF.
- La mitad de los pacientes con CAD documentada de forma invasiva, en este estudio, no tenía antecedentes de CAD.



Discusión

- Se encontró que ni las imágenes de perfusión de RMN semicuantitativas ni la presencia de defecto en la perfusión visual predijo CAD epicárdica obstructiva en la investigación invasiva, lo que sugiere que la angiografía puede ser necesaria para diagnosticar la CAD en pacientes con HFpEF.
- Las razones por las que las evaluaciones de perfusión miocárdica por IMR no identificaron CAD obstructiva son inciertas, pero pueden incluir la presencia de perfusión alterada debido a MCD, la ausencia de isquemia reversible o la perfusión colateral de un territorio irrigado por un vaso epicárdico enfermo. Además MPRI representa la perfusión miocárdica global, que puede no estar influenciada por áreas de isquemia regional.



Discusión

- Los pacientes con CAD tenían tasas más altas de resultados clínicos adversos que aquellos sin enfermedad obstructiva, predominantemente relacionadas con hospitalizaciones.
- Dos tercios de los pacientes tenían DMC independiente del endotelio identificada en las pruebas de función coronaria invasivas, con una prevalencia similar en aquellos con (62%) y sin (69%) enfermedad epicárdica obstructiva.
- Al evaluar la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio mediante la administración de acetilcolina intracoronaria, encontraron que sólo el 24% de los pacientes tenían vasoespasmo microvascular, lo que refleja disfunción endotelial microvascular coronaria y disfunción del músculo liso.



Discusión

- Los hallazgos de este estudio sugieren que la DMC en pacientes con HFpEF se debe predominantemente a anomalías independientes del endotelio como remodelado vascular anormal, compresión vascular extrínseca y rarefacción microvascular, en lugar de disfunción del músculo liso vascular y endotelial.
- El 27% de los pacientes tenían evidencia de imagen de IAM en el realce tardío, incluso entre aquellos sin antecedentes clínicos.
- La fibrosis miocárdica puede contribuir a la rigidez miocárdica y la disfunción diastólica en la HFpEF. El volumen extracelular evalúa la fibrosis y el 42% de los pacientes de este estudio tenían alto este parámetro. Los pacientes con alto volumen extracelular tuvieron más eventos adversos que aquellos con volumen normal.



Limitaciones

- Los pacientes incluidos no se sometieron a todos los procedimientos del estudio, lo que limita la capacidad para comparar completamente las modalidades de evaluación coronaria.
- Algunos pacientes abandonaron antes las investigaciones invasivas y no invasivas, predominantemente por un deterioro del estado clínico o función renal.
- Fue necesario excluir pacientes con disfunción renal grave para permitir una administración segura de agentes de contraste. Se excluyó a los pacientes con fragilidad grave porque se creía que la evaluación invasiva era inapropiada. Estos factores limitan la generalización de los resultados del estudio a estos grupos.



Limitaciones

- El retraso en el reclutamiento y la realización de la evaluación coronaria invasiva puede haber afectado los resultados de las pruebas microvasculares coronarias.
- Las presiones de llenado del VI elevadas pueden contribuir a la DMC como resultado de la compresión extravascular de las arteriolas.
- Los resultados no pueden ser representativos de pacientes ambulatorios con HFpEF y no hubo un grupo control emparejado por edad y comorbilidad.
- Se requieren mas estudios para evaluar el impacto pronóstico de la CAD epicárdica y la DMC evaluadas de forma invasiva en HFpEF.



Conclusiones

- En este estudio de cohorte, la CAD epicárdica y la DMC fueron frecuentes en los pacientes analizados.
- Estas condiciones pueden no ser reconocidas en pacientes hospitalizados con HFpEF y pueden ser dianas terapéuticas.

Patients hospitalized with HFpEF
(and well enough to undergo invasive coronary evaluation)

N = 75

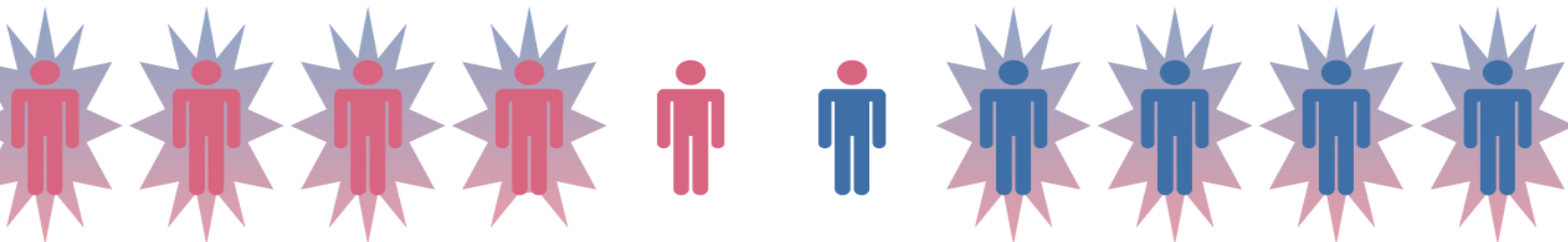


Obstructive CAD/FFR ≤ 0.8
51%

No obstructive CAD/FFR > 0.8
49%



CMD
80-85%



EI-CMD: 62%
ED-CMD not fully assessed

EI-CMD: 69%
ED-CMD: 28%
EI- and ED-CMD: 17%



PICOTS

- **Population:** 106 pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca con FEy preservada. Se excluyeron los pacientes con TFG < 30 y fragilidad grave.
- **Intervention:** Estudio de cohorte prospectivo. Se realizaron evaluaciones integrales invasivas y no invasivas de la función epicárdica y microvascular.
- **Comparison:** Evaluó la prevalencia de CAD, CMD y disfunción endotelial en pacientes con HFpEF. Puntos finales compuestos: mortalidad/hospitalización por cualquier causa, hospitalización por causa cardiovascular, por IC y por causa no cardiovascular.
- **Outcomes:** El 91% de los pacientes hospitalizados por HFpEF tenían CAD, DMC o ambas. De aquellos sin enfermedad coronaria epicárdica, más del 80% tenían DMC (dependiente o no del endotelio). Los resultados compuestos fueron más frecuentes en pacientes con CAD predominantemente por hospitalizaciones, sin diferencias significativas entre pacientes con y sin enfermedad microvascular.
- **Timing:** Entre el 2 de enero del año 2017 y 1 de agosto del 2018. Análisis de datos del 4 de marzo a 6 de septiembre del año 2019. Mediana de seguimiento de 18 meses.
- **Setting:** Multicéntrico.

Research

JAMA Cardiology | **Original Investigation**

Prevalence of Coronary Artery Disease and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction

Christopher J. Rush, MB, ChB, PhD; Colin Berry, MB, ChB, PhD; Keith G. Oldroyd, MB, ChB, MD; J. Paul Rocchiccioli, MB, ChB, PhD; M. Mitchell Lindsay, MB, ChB, MD; Rhian M. Touyz, MB, ChB, PhD; Clare L. Murphy, MB, ChB; Thomas J. Ford, MB, ChB, PhD; Novalia Sidik, MB, ChB; Margaret B. McEntegart, MB, ChB, PhD; Ninian N. Lang, MB, ChB, PhD; Pardeep S. Jhund, MB, ChB, PhD; Ross T. Campbell, MB, ChB, PhD; John J. V. McMurray, MB, ChB, MD; Mark C. Petrie, MB, ChB



Jeanette Lacusant
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich
07/09/2021