
Multimed 2025; 29: e3098

Revisión sistemática

Factores pronósticos de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida. Revisión sistemática con metaanálisis

Cardiopathy hypertensive heart disease: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function. Systematic review with meta-analysis
Fatores prognósticos para as alterações evolutivas da cardiopatia hipertensiva, desde disfunção diastólica leve até função sistólica deprimida. Revisão sistemática com metanálise

Liannys Lidia Naranjo Flores^{1*}  <https://orcid.org/0000-0003-3550-4340>

Alexis Álvarez Aliaga¹  <https://orcid.org/0000-0001-8608-2120>

Julio César González Aguilera¹  <https://orcid.org/0000-0003-3914-2631>

Alexis Suárez Quesada¹  <https://orcid.org/0000-0002-7672-5601>

Andrés José Quesada Vázquez¹  <https://orcid.org/0000-0002-8455-8559>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Granma. Hospital general provincial “Carlos Manuel de Céspedes”. Bayamo. Granma, Cuba.

*Autor para la correspondencia. E-mail: liannyslidia@gmail.com

Resumen

Introducción: la cardiopatía hipertensiva sobresale dentro las lesiones a órganos blanco por hipertensión arterial, por su la elevada morbilidad y discapacidad.

Objetivo: evaluar la capacidad pronóstica de los diferentes factores asociados a los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva hasta la función sistólica deprimida.



Métodos: se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de estudios analíticos de casos y testigos, de cohorte y metaanálisis. Para lo cual se realizó una búsqueda electrónica de la literatura para los diversos estudios relacionados con el tema desde el 10 de abril al 24 de mayo del año 2024.

Resultados: se demostró en el metaanálisis que los factores con mayor asociación con los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva fueron: la presencia de microalbuminuria (HR: 3,978; IC al 95 %: 2,131-7,428) la proteína C reactiva (HR: 2,141; IC al 95 %: 1,247-3,675) y los efectos propios de la hipertensión arterial (HR: 2,105; IC al 95 %: 1,647-2,692). Los modelos para evaluar el riesgo cardiovascular no mostraron una calibración y discriminación útil para pronosticar los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva.

Conclusiones: se demostró la asociación significativa entre los diferentes factores pronósticos y los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva. Es evidente la necesidad de una nueva herramienta pronóstica a partir de los mencionados factores en aras de mejorar la exactitud y precisión del mencionado riesgo.

Palabras claves: Cardiopatía hipertensiva; Factores pronósticos; Revisión sistemática; Metaanálisis.

ABSTRACT

Introduction: hypertensive heart disease stands out among the target organ lesions caused by arterial hypertension, due to its high morbidity and disability.

Objective: to evaluate the prognostic capacity of the different factors associated with the evolutionary changes of hypertensive heart disease up to depressed systolic function.

Methods: a systematic review with meta-analysis of case-control, cohort and meta-analysis studies was carried out. For which an electronic literature search was performed for the various studies related to the subject from April 10 to May 24, 2024.

Results: it was demonstrated in the meta-analysis that the factors with the greatest association with the evolutionary changes of hypertensive heart disease were: the presence of microalbuminuria (HR: 3.978; 95 % CI: 2.131-7.428), C-reactive protein (HR:



2.141; 95 % CI: 1.247-3.675) and the effects of arterial hypertension (HR: 2.105; 95 % CI: 1.647-2.692). The models for assessing cardiovascular risk did not show useful calibration and discrimination for predicting changes in the evolution of hypertensive heart disease.

Conclusions: a significant association was demonstrated between the different prognostic factors and the evolutionary changes of hypertensive heart disease. The need for a new prognostic tool based on these factors is evident in order to improve the accuracy and precision of risk assessment.

Key words: Hypertensive heart disease; Prognostic factors; Systematic review; Meta-analysis.

RESUMO

Introdução: a cardiopatia hipertensiva destaca-se entre as lesões de órgãos-alvo devido à hipertensão arterial, devido à sua alta morbidade e incapacidade.

Objetivo: Avaliar a capacidade prognóstica dos diferentes fatores associados às alterações evolutivas da cardiopatia hipertensiva para a função sistólica deprimida.

Métodos: Foi realizada uma revisão sistemática com metanálise de estudos analíticos de casos e controles, coorte e meta-análise. Para tanto, foi realizada uma busca eletrônica na literatura dos diversos estudos relacionados ao tema no período de 10 de abril a 24 de maio de 2024.

Resultados: se demostró en el metaanálisis que los factores con mayor asociación con los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva fueron: la presencia de microalbuminuria (HR: 3,978; IC al 95 %: 2,131-7,428) la proteína C reactiva (HR: 2,141; IC al 95 %: 1,247-3,675) y los efectos propios de la hipertensión arterial (HR: 2,105; IC al 95 %: 1,647-2,692). Os modelos de avaliação do risco cardiovascular não mostraram calibração e discriminação úteis para prever as mudanças evolutivas da cardiopatia hipertensiva.

Conclusões: A associação significativa entre os diferentes fatores prognósticos e as alterações evolutivas da cardiopatia hipertensiva foi demonstrada. É evidente a



necesidade de uma nova ferramenta prognóstica baseada nos fatores acima mencionados, a fim de melhorar a exatidão e a precisão do risco acima mencionado.

Palavras-chave: Cardiopatia hipertensiva; Fatores prognósticos; Revisão sistemática; Meta-análise.

Recibido: 2/12/2024

Aprobado: 20/12/2024

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es la enfermedad crónica que más afecta a la raza humana. Se considera un síndrome cardiovascular progresivo, ocasionado por múltiples etiologías complejas e interrelacionadas, en el cual algunos marcadores precoces de la enfermedad, como la reducción nocturna de la presión arterial, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) ligera, la microalbuminuria, el incremento de la presión de llenado atrial y el aumento de la rigidez de pequeñas y grandes arterias, aparecen antes del incremento mantenido de la presión arterial. ^(1,2)

La cardiopatía hipertensiva sobresale entre las lesiones a órganos blancos por HTA. Se define como un complejo y variable conjunto de efectos que provoca en el corazón la HTA y se caracteriza por la presencia de signos anatómicos o bioquímicos de HVI o disfunción ventricular diastólica o sistólica, de isquemia miocárdica y de alteraciones del ritmo cardíaco. ^(2,3)

A pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos de la cardiopatía hipertensiva, tiene tasas elevadas de prevalencia, mortalidad y discapacidad; ⁽⁴⁾ así, por ejemplo, la prevalencia mundial estandarizada por edad en el 2017 fue de 217,9 por cada 100 000 personas. Entre todas las causas de insuficiencia cardíaca representó la segunda tasa de prevalencia estandarizada por edad más alta (26,2%) en ese año. ⁽⁵⁾



En este sentido, se hace necesario un enfoque diagnóstico y terapéutico basado en la detección y prevención de las lesiones que afectan a los diferentes compartimentos histológicos del miocardio.

Es un hecho, que su progresión es variable y el tamaño de los cardiomiocitos es la condición *sine qua non* de la HVI, pero en el entorno epidemiológico o clínico, no es factible documentar esta alteración. La HVI es fenotipo intermediario en la progresión hacia la cardiopatía hipertensiva. Tanto es así, que la progresión desde la HTA a la hipertrofia concéntrica de VI es un paso elemental para el desarrollo de la insuficiencia cardíaca, hasta la depresión sistólica. ^(2,6,7)

Sin embargo, no solo los factores hemodinámicos son responsables de la progresión de la cardiopatía hipertensiva, sino también los factores no hemodinámicos. Pero se desconoce su valor en estimar la evolución de la cardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida. ^(2,8)

Asimismo, aunque existen numerosos marcadores pronósticos, la evolución de la cardiopatía hipertensiva sigue siendo un reto. Por tanto, la identificación de estos factores permitirá vaticinar el deterioro orgánico mayor, y a la vez sean útiles para la creación de herramientas pronósticas con aplicabilidad práctica.

Aspecto soluble si con la presente investigación se responde a la siguiente pregunta clínica: ¿Qué factores se asocian a los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva desde disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida, y a la vez pudieran ser útiles para la construcción de una escala pronóstica con aplicabilidad en la asistencia de estos pacientes?

Para dar respuesta se realizó una revisión sistemática con metaanálisis con el objetivo de evaluar la capacidad pronóstica de los diferentes factores asociados a los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva hasta la función sistólica deprimida.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática con metaanálisis de estudios analíticos de casos y testigos, de cohorte y metaanálisis. Para lo cual se realizó una búsqueda electrónica de



la literatura para los diversos estudios relacionados con el tema desde el 10 de abril al 24 de mayo del año 2024 en los motores de búsqueda PUBMED, Google Scholar, MEDLINE, Embase, LILACS, WHO y SciELO. También se revisó la lista de referencias de los estudios incluidos.

No se establecieron límites en función del idioma, el país o la fecha de publicación. Se realizaron búsquedas en las listas de referencias de revisiones sistemáticas anteriores o artículos de investigaciones originales relevantes para identificar los estudios que no se encontraron en la búsqueda inicial en la base de datos.

Se seleccionaron las investigaciones que informaron aspectos teóricos actualizados que debían consignarse en esta revisión sistemática, aspectos epidemiológicos, históricos, procedimentales, evaluativos y conceptuales.

Se excluyeron estudios no originales, estudios con diseño descriptivo, los que no tenían relación directa con el título de la revisión sistemática y los que no consignaron autor o Digital Object Identifier System (DOI).

Gestión de los resultados. Los resultados de las búsquedas se importaron al gestor de referencias Zotero versión 5.0.94. La identificación de artículos duplicados se realizó mediante Zotero y de forma manual por los revisores independientes. Se eliminaron todos los artículos duplicados.

Selección de estudios. Los autores examinaron de forma independiente los títulos y resúmenes identificados por las estrategias de búsqueda planificada. La investigación que fue elegible por el título o el resumen, se recuperó el artículo completo. Los estudios potencialmente elegibles por al menos un autor se evaluaron en versiones de texto completo. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión se evaluaron de manera independiente por los investigadores y las discrepancias se resolvieron mediante discusión de los criterios de inclusión o exclusión.

Con el objeto de aumentar la fiabilidad y la seguridad del proceso se midió el grado de acuerdo entre los revisores mediante el cálculo del estadístico kappa para cada uno de los ítems de la hoja de selección. Dicho estadístico, expresado de forma simple, mide el grado de acuerdo entre los revisores por encima de lo esperable por el azar. Para casos en que hubo discrepancias entre los dos revisores respecto a la decisión de incluir o no



un artículo, se nombró a un tercer investigador (experto en la materia) para que arbitra las discrepancias y finalmente es quien toma la decisión.

Se utilizó el formulario de extracción estandarizado de la colaboración Cochrane, de esta manera los datos se extrajeron de forma independiente los siguientes datos: nombre del estudio (junto con el nombre del primer autor y el año de publicación), país donde se realizó el estudio, diseño del estudio, número de participantes, exposición, desenlace y notificación de sesgo.

Cuando los datos no fueron suficientes o completos, esta información se obtuvo del texto, de las tablas o se calculó la utilización de los datos incluidos en el estudio.

Análisis de sesgo. La evaluación de riesgo de sesgo, se realizó a los estudios que fueron seleccionados mediante la lectura a texto completo, de forma independiente, por duplicado y con cegamiento. Los estudios observacionales se evaluaron mediante la herramienta de Newcastle-Ottawa, los ensayos clínicos aleatorizados se valoraron con la herramienta de Cochrane RoB 2. También, se tuvo en cuenta las limitaciones metodológicas descritas por los autores o según el análisis de los autores, e inconsistencias de los estudios primarios.

Análisis de la información. El metaanálisis se realizó con la utilización del software Epidat versión 3.1. El desenlace dicotómico se realizó mediante el cálculo del riesgo relativo (RR), el Odds ratio (OR) o el hazard ratio (HR), según correspondió.

Para estimar la heterogeneidad se utilizaron: el estadístico Q, la varianza “entre estudios”, varianza “intra-estudios”, el coeficiente de variación entre estudios (varianza entre estudios dividida por la medida de efecto global o ponderada), y el coeficiente I² que representa la proporción de varianza total debida a la varianza entre estudios y, por tanto, toma valores entre 0 y 1.

Consideraciones éticas

En la presente investigación no fue necesario tenerlo en cuenta, pues se trata de una revisión de artículos, por lo que no se precisó contacto con los pacientes.

Estrategia de búsqueda de los artículos más relevante:

Se la búsqueda inicial se realizó en las bases de datos más relevantes (PUBMED, Google Scholar, MEDLINE, Embase, LILACS, WHO y SciELO). Luego de excluir las referencias



duplicadas se aceptaron 520. De ellas, resultaron no elegibles para el siguiente paso 363 (94 estudios no realizadas en humanos y 247 fueron estudios no analíticos. De esta manera, se eligieron 199 investigaciones. Tras la lectura del texto completo, fueron excluidas 171 investigaciones (dificultades en el diseño metodológico y poca claridad en los objetivos, así como estudios analíticos transversales). Asimismo, de los 28 estudios restantes son excluidos 4 al no registrar con su claridad el evento de interés. Finalmente, la muestra quedó representada por 24 investigaciones, al cumplir los fines del presente estudio.

Resultados

Resultado del análisis cualitativo de los factores pronósticos de los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva.

Efectos de la HTA (no control, tiempo de evolución y estadio)

- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 2,09; IC: 1,68-2,58; p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Gu y otros. ⁽¹⁰⁾ USA. 2010. Diseño: cohorte. Población: 877. HR: 2,67 (IC: 1,71-4,19) p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Kaczmarski y otros. ⁽¹¹⁾ USA. 2019. Diseño: Cohorte. Población: 1522. HR: 1,43; IC: 1,05-1,94; p: 0,025.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hao y otros. ⁽¹²⁾ China. 2019. Diseño: cohorte. Población: 22 158. OD: 3,14; IC: 1,18-8,37; p: 0,025.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Levy y otros. ⁽¹³⁾ USA. 1996. Diseño: cohorte. Población: 5209. Hombres HR: 2,07 (IC: 1,34-3,20) Mujeres HR: 3,35 (IC: 1,67-6,73).
- ✓ Autor, año de publicación, país: Thomopoulos y otros. ⁽¹⁴⁾ Italia. 2015. Diseño: metaanálisis. Población: 35 estudios (146 810 pacientes). RR (0,97 (IC: 0,84–1,13) p< 0,001. El control de la presión arterial redujo la aparición de la insuficiencia cardiaca.

Diabetes mellitus

- ✓ Autor, año de publicación, país: Dauriz y otros. 2017. ⁽¹⁵⁾ Italia. Diseño: cohorte prospectiva. Seguimiento: 1 año. Población: 4 643. HR: 1,37; IC: 1,17-1,60; p: 0,001.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Tovillas-Morán y otros. ⁽¹⁶⁾ 2009. España. Diseño: cohorte. Población: 265. HR: 1,67; IC: (1,03-2,69); p: 0,036.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Levy y otros. ⁽¹³⁾ 1996. USA. Diseño: cohorte. Población: 5209. Hombres HR: 1,82 (IC: 1,28-2,58) Mujeres HR: 3,73 (IC: 2,71-5,15).
- ✓ Autor, año de publicación, país: Aune y otros. ⁽¹⁷⁾ 2018. USA. Diseño: cohorte prospectiva. Seguimiento: 1 año. Población: 401 495. RR: 2,06; CI: 1,73–2,46; p: 0,003.

Enfermedad renal crónica

- ✓ Autor, año de publicación, país: Nielsen y otros. 2019. ⁽¹⁸⁾ Australia. Diseño: transversal analítico. Seguimiento: 6 meses. Población: 144. OR: 1,55. IC del 95 %. 0,97 a 2,47. p = 0,067.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. RR: 3,503; IC: 2,931-4,187; p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hao y otros. ⁽¹²⁾ China. 2019. Diseño: cohorte. Población: 22 158. RR: 4,24 (IC: 2,75-6,54) p< 0.001.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Collins y otros. ⁽¹⁹⁾ USA. 2003. Diseño: cohorte. Población: 11 00 000. RR:2,23 (CI: 2,13–2,34).

Microalbuminuria

- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 1,623 (IC: 1,321-1,996); p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Liu y otros. ⁽²⁰⁾ China. 2018. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 213. HR: 2,95 (IC: 1,46-5,96) p: 0,003.

- ✓ Autor, año de publicación, país: Okin y otros. ⁽²¹⁾ USA. 2008. Diseño: cohorte. Población: 7876. HR 2,8 (CI: 1,8-4,4) p< 0.001.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Bailey y otros. ⁽²²⁾ USA. 2019. Diseño: cohorte. Población: 779. HR: 6,20 (IC: 4,15-9,26) p: 0,005.

Proteína C reactiva

- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 1,330 (IC: 1,084-1,632); p: 0,006.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Maio y otros. ⁽²³⁾ Italia. 2021. Diseño: cohorte. Población: 812. HR: 7,699 (CI: 4,407-13,451) p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Chivite y otros. ⁽²⁴⁾ España. 2018. Diseño: cohorte. Población: OR: 2,55 (IC: 1,71-3,80) p: < 0,001.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Lakhani y otros. ⁽²⁵⁾ China. 2021. Diseño: metaanálisis. Población: 19 publicaciones (51 196 pacientes). HR: 1,08 (CI: 1,00-1,16; p: 0,04.

Presión del pulso

- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 1,321 (1,074-1,625); p: 0,008.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Jackson y otros. ⁽²⁶⁾ Unión Europea. 2015. Diseño: cohorte. Población: 2040. HR: 1,50 (IC: 1,20-1,88) p: 0,001.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Mancusi y otros. ⁽²⁷⁾ Italia. 2018. Diseño: corte. Población: 7336. HR: 1,689 (IC: 1,147-2,487) p: 0,008.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Qiu y otros. ⁽²⁸⁾ China. 2022. Diseño: cohorte. Población: 1581. HR: 2,00 (IC: 1,15-3,48) p: 0,014.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Haider y otros. ⁽²⁹⁾ USA. 2003. Diseño: cohorte. Población: 2040. HR: 2,56 (1,75-3,74) p: 0,001.

Tabaquismo



- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 1.268 (1.199-1.342); p: 0,006.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hao y otros. ⁽¹²⁾ China. 2019. Diseño: cohorte. Población: 22 158. OD: 0,50 (IC: 0,22-1,13) p: 0,091
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hippisley-Cox y otros. ⁽³⁰⁾ Reino Unido. 2017. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 189 00 000. Hombres: HR: 2,20 (IC: 2,14-2,27) p: 0,000; mujeres HR: 2,34 (IC: 2,25-2,43) p: 0,000.

Colesterol Total mayor de 4,8 mmol/L

- ✓ Autor, año de publicación, país: Hao y otros. ⁽¹²⁾ China. 2019. Diseño: cohorte. Población: 22 158. OD: 0,84 (IC: 0,42-1,68) p: 0,595.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Álvarez-Aliaga y otros. ⁽⁹⁾ Cuba. 2020. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1637. HR: 1,067 (IC: 1,039-1,096) p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hippisley-Cox y otros. ⁽³¹⁾ Reino Unido. 2008. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1,28 000 00. HR: 1,530 (IC: 1,487-1,574) p: 0,000.
- ✓ Autor, año de publicación, país: Hippisley-Cox y otros. ⁽³⁰⁾ Reino Unido. 2017. Diseño: cohorte prospectiva. Población: 1,89 00 000. Hombres: HR: 1,19 (IC: 1,18-1,19) p: 0,000; mujeres HR: 1,17 (IC: 1,16-1,17) p: 0,000.

Los resultados expuestos, muestran una relación directa con el riesgo de eventos cardiovasculares, la insuficiencia cardíaca y la cardiopatía hipertensiva, sin embargo, existen diferencias en cuanto el efecto, y en algunos casos como el colesterol los resultados van en ambas direcciones, es decir en incrementar el pronóstico adverso y otros resultados hacia la protección.

De hecho, se puede apreciar, el lugar que ocupan los efectos propios de la hipertensión arterial, la comorbilidad (diabetes mellitus y enfermedad renal crónica), así como la presencia de microalbuminuria como los factores de mayor importancia.

Resultado del análisis cualitativo de los modelos pronósticos de los estudios seleccionados.



Los modelos expuestos en la Tabla, son para evaluar el pronóstico y el riesgo de eventos cardiovasculares en general, excepto el modelo de Álvarez-Aliaga y colaboradores⁽⁹⁾ que fue el único encontrado en las referencias bibliográficas para pronosticar la evolución de la cardiopatía hipertensiva. Estos modelos tienen un área debajo la curva característica operativa del receptor (COR) y estadístico C discretos, aspectos que sugieren no son lo suficientemente útiles para estimar la evolución de la cardiopatía hipertensiva con disfunción diastólica ligera hasta la función sistólica deprimida.

Tabla. Modelos pronósticos de los estudios seleccionados.

| Escala/índice | Autor/año | Curva COR/ Estadístico C | Calibración |
|---|-----------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| QRISK ⁽³⁰⁾ | Hippisley-Cox/ 2008 | Mujeres 0,787 Hombres: 0,767 | *Mujeres 1,54 *Hombres: 1,39 |
| Framingham | | Mujeres: 0,774 Hombres: 0,759 | *Mujeres: 1,44 *Hombres: 1,31 |
| QRISK3 ⁽²⁸⁾ | Hippisley-Cox/ 2017 | Mujeres 0,880 Hombres: 0,858 | *Mujeres 2,49 *Hombres: 2,26 |
| Framinghamrisk score ⁽³²⁾ | Saif Al-Shamsi/ 2020 | 0,83 | p: 0,191** |
| Model hypertensive Cardiopathy ⁽⁹⁾ | Álvarez- Aliaga/ 2020 | 0,897 | p: 0,716** |

Estadístico Durbin Watson (autocorrelación)* Hosmer-Lemeshow χ^2 statistic**

Análisis cuantitativo

En la presente investigación, el desenlace considerado en pacientes hipertensos con disfunción diastólica fue el desarrollo la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida.

En el primer grupo donde se evaluó los efectos de la HTA (no control, tiempo de evolución y estadio) y la evolución a la cardiopatía hipertensiva grado IV. Se puede apreciar que existe asociación entre los efectos de la HTA *per se* y el mal pronóstico. HR: 2,105; IC al 95 %: 1,647-2,692. El coeficiente de variación entre estudios fue menor de 0,5 (0,355) asimismo el coeficiente RI: 0,5966 y el I²: 36,48%; hechos a favor de la baja heterogeneidad entre los estudios (Fig. 1).

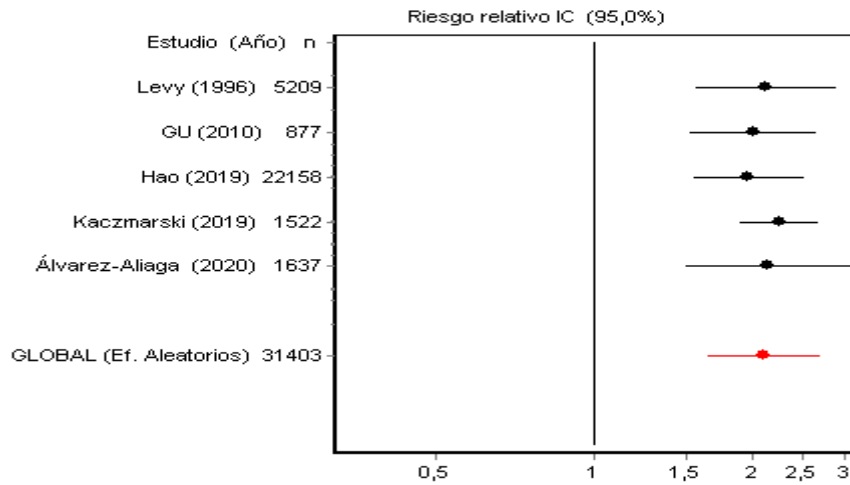


Fig. 1. Metaanálisis sobre la asociación entre los efectos propio de la hipertensión arterial y la evolución a la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida.

La influencia de la diabetes mellitus (Fig. 2) en la evolución a la cardiopatía hipertensiva grado IV, se evidenció con los resultados de diferentes investigadores. Se obtuvo un RR: 1,992; IC al 95 %: 1,428-2,779. El coeficiente de variación entre estudios fue 0,5846, el coeficiente RI: 0,897 y el I^2 : 88,18 %, estos resultados muestran elevada heterogeneidad entre los resultados de los diferentes estudios.

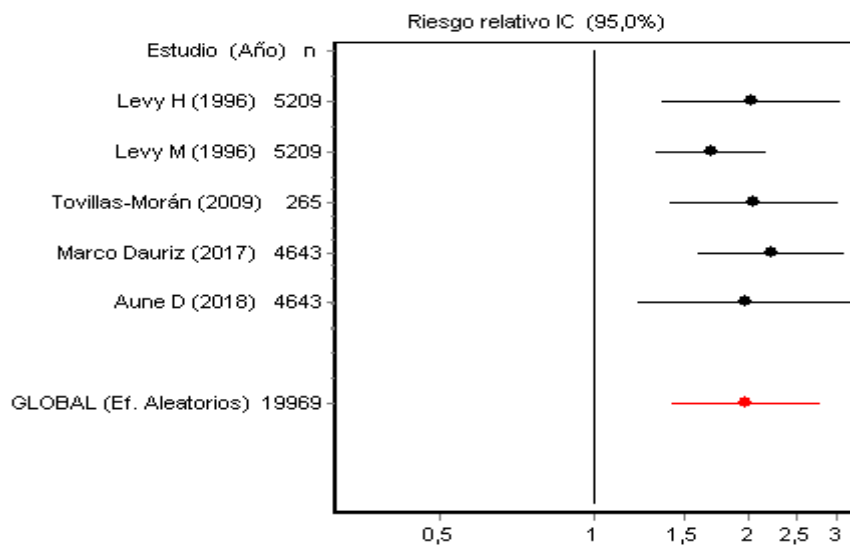


Fig. 2. Metaanálisis sobre la asociación entre la diabetes mellitus y la evolución a la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida.

La enfermedad renal crónica es una de la comorbilidad con mayor asociación con el peor pronóstico de las enfermedades cardiovasculares en general y la cardiopatía hipertensiva en particular tal como lo demuestra el resultado siguiente (RR: 2,1805; IC al 95 %: 1,6363-2,9057). El coeficiente de variación entre estudios fue 0,3847 y el I^2 : 91,05 %; hecho a favor de elevada heterogeneidad de las investigaciones (fig. 3).

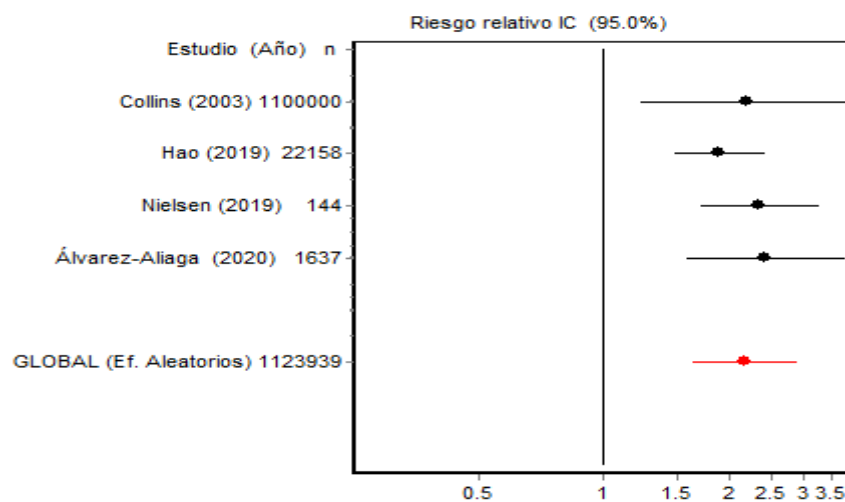


Fig. 3. Metaanálisis sobre la asociación entre la enfermedad renal crónica y la evolución a la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida.

En la Fig. 4 se aprecia la evaluación de la influencia de la microalbuminuria con el riesgo cardiovascular. Donde se demuestra que la presencia de este marcador biológico se asoció con el peor pronóstico. HR: 3,978; IC al 95 %: 2,131-7,428. Además, el coeficiente de variación entre estudios fue 0,3441 y el I^2 : 71,41 %; demostrando que, aunque la microalbuminuria es un factor de riesgo cardiovascular reconocido, su valor patogénico es diverso según los resultados de los diferentes estudios.

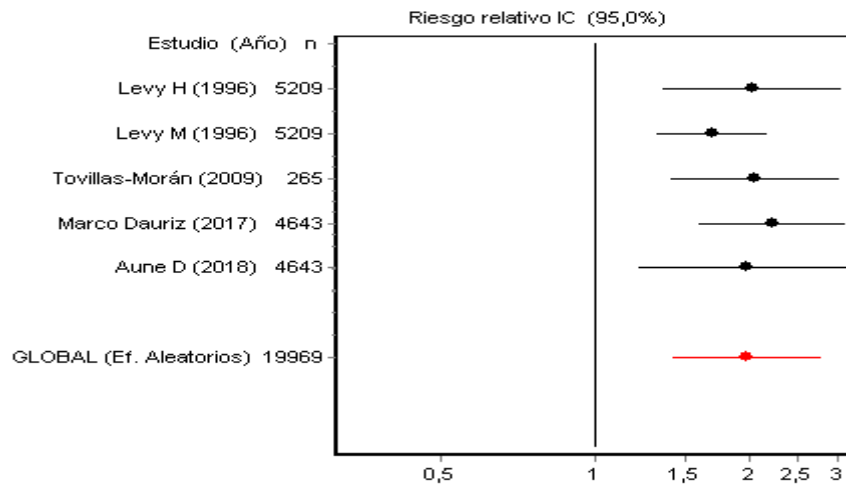


Fig. 4. Metaanálisis sobre la asociación entre la microalbuminuria y la evolución a la cardiopatía hipertensiva con función sistólica deprimida.

Proteína C reactiva sobresalió entre los marcadores biológicos tal como lo demuestran los valores de HR: 2,141; IC al 95 %: 1,247-3,675; el coeficiente de variación entre estudios fue de 0,321 y el I^2 : 9,48 % lo que indica homogeneidad entre los estudios.

El conocimiento sobre los efectos a largo plazo de la HTA y la aterosclerosis en el sistema cardiovascular permitió identificar el valor de la presión del pulso en el pronóstico de las enfermedades cardiovasculares en general y en la cardiopatía hipertensiva en particular. Tanto es así, que en la presente investigación se probó que eleva el mencionado riesgo a casi dos veces (HR: 1,678; IC al 95 %: 1,340-2,101). El coeficiente de variación entre estudios fue de 0,4295 y el I^2 : 68,18 %; elementos que muestran heterogeneidad moderada.

El colesterol total mayor de 4,8 mmol/L también se asoció al peor pronóstico (HR: 1,221; IC al 95 %: 1,1354-1,3148). El coeficiente de variación entre estudios fue de 0,4101 y el I^2 : 98,74 % lo cual indica la diversidad de resultados.

Discusión

La cardiopatía hipertensiva se caracteriza por alteraciones en la morfología y la función cardíaca, pero sobre todo del ventrículo izquierdo. Estas afecciones están causadas por

el aumento de la poscarga del ventrículo izquierdo inducido por la HTA, junto con la remodelación de las aurículas, los ventrículos y el sistema arterial. La probabilidad de eventos cardiovasculares adversos, como la insuficiencia cardiaca congestiva aumenta en estas personas. ⁽³³⁾

Así, la actual revisión sistemática respalda que la presencia de un grupo de factores pronóstico se asocia a los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva desde la disfunción diastólica leve hasta la función sistólica deprimida.

Sobresaliendo los efectos de la HTA *per se* (no control, tiempo de evolución y estadio). Tanto es así, que se considera a la HTA como el más importante factor de riesgo de insuficiencia cardiaca. De hecho, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen antecedentes de HTA, también causa hipertrofia ventricular izquierda, con la consecuente disfunción diastólica. Esta es a su vez, un importante predictor de insuficiencia cardiaca, aun cuando la función sistólica del ventrículo izquierdo sea normal y no haya infarto de miocardio previo. ⁽³³⁻³⁵⁾

También contribuyen la fibrosis dependiente de la HTA y la alteración estructural de vasos grandes y pequeños (enfermedad microvascular). De hecho, la fibrosis intersticial miocárdica es una característica histológica distintiva de varias enfermedades cardíacas donde sobresale la HTA. Y estos cambios en la arquitectura y la función miocárdicas, se asocian a la progresión de la insuficiencia cardíaca, sobre todo en el paciente sin control de la HTA. ⁽³⁵⁻³⁷⁾

La presencia de diabetes mellitus en el individuo hipertenso incrementa el riesgo de depresión de la función miocárdica, tal como se demostró en la investigación. La diabetes mellitus es uno de los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en paciente con HTA. De hecho, está demostrado la mayor incidencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida en pacientes diabéticos e hipertensos. ^(9,13-17,38)

En pacientes con enfermedad renal crónica son frecuentes la HTA resistente, la HTA enmascarada y la presión arterial nocturna elevada, las cuales se asocian con una tasa de filtrado glomerular baja, mayores niveles de albuminuria y daño orgánico. ^(9,39,40)



Sin dudas, la fuerte conexión entre las enfermedades renales y cardíacas es reflejo de la compleja interacción entre corazón y riñón (sistema renina-angiotensina, diversos mediadores inflamatorios y especies reactivas de oxígeno, ocasionan cambios histológicos y funcionales característicos de la lesión renal y cardíaca hipertensiva) que pueden explicar los hallazgos de la presente serie, convirtiéndose en un ciclo vicioso: a más hipertensión arterial mayor daño renal y cardíaco. Sin embargo, los mecanismos fisiopatológicos de esta relación recíproca permanecen ambiguos. Por tanto, serán necesarias nuevas investigaciones en este sentido. ^(39,40)

Debemos señalar, que el incremento de la albuminuria indica una pérdida progresiva de la función renal, y es un predictor independiente y acumulativo de aumento del riesgo cardiovascular. ^(8,9,21,22)

Existen evidencias de que microalbuminuria es un importante factor para predecir el riesgo cardiovascular. Tanto es así, que existe una elevada prevalencia de deterioro subclínico del ventrículo izquierdo, en sujetos con microalbuminuria. También se ha considerado como objetivo terapéutico la reducción de la albuminuria. Análisis de datos de ensayos clínicos han encontrado que los cambios en la excreción urinaria de albumina son predictores de complicaciones renales y cardiovasculares. ^(9,40,41)

Sin embargo, no se ha resuelto si la reducción de la albuminuria per se puede ser útil para la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Varios elementos pueden explicar la importancia patogénica de los valores altos de proteína C reactiva y la evolución de la cardiopatía hipertensiva. Entre ellos se cita que este marcador biológico acelera el remodelado ventricular, incrementa el deterioro de la función vasodilatadora endotelial, activa las plaquetas, aumenta la apoptosis inducida por hipoxia a través de una vía dependiente de las mitocondrias, así como niveles elevados encontrados en la insuficiencia. ^(9,42-44)

Definitivamente, la proteína C reactiva es un biomarcador de procesos activos vasculares, que ejerce una acción directa sobre la función y morfología cardíaca y puede contribuir causalmente con la evolución a la cardiopatía hipertensiva grado IV. ^(9,42)

La presión del pulso es otro factor influyente en el deterioro de la función sistólica en pacientes hipertensos, la cual aumenta con la edad, tanto en hombres como en mujeres,



de forma paralela al incremento de la presión arterial sistólica, sobre todo en la población mayor de 60 años. El incremento de la presión del pulso se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad cardiovascular, constituyendo un marcador independiente de riesgo cardiovascular. (27-29,45)

Aunque no se ha demostrado que dejar de fumar disminuya el riesgo de insuficiencia cardiaca de cualquier etiología, si bien es cierta su asociación epidemiológica con la aparición y el pronóstico de enfermedades cardiovasculares, se recomienda no solo no fumar sino también evitar la exposición al humo del tabaco (fumador pasivo), ya que eleva de forma significativa el riesgo de enfermedades cardiovasculares. (12,30)

La revisión de la evidencia muestra que los pacientes con hipercolesterolemia podrían beneficiarse del tratamiento con estatinas, sobre todo pacientes con síndrome metabólico, diabetes mellitus y varios factores de riesgo para la aterosclerosis. Este enunciado coincide de cierta forma con nuestro trabajo, al encontrar mayor riesgo de cardiopatía en pacientes con colesterol y coeficiente colesterol/lipoproteínas de alta densidad altos. (1)

Sin embargo, las concentraciones elevadas de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad no son frecuentes en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Los pacientes con estado avanzado de esta entidad pueden tener bajas concentraciones de lipoproteínas de baja densidad, lo cual se asocia con peor pronóstico, y aunque el tratamiento no redujo la morbilidad ni la mortalidad. (9,46)

Es evidente la necesidad de estudios más específicos y concretos para evaluar estos factores.

En la actualidad se dispone de escalas para predecir el riesgo cardiovascular global. Entre ellas las más ampliamente utilizadas son la de Framingham, ³⁰ y más reciente el índice *Cardiovascular Disease Risk Algorithm* QRISK ³⁰ y luego el QRISK3, ²⁸ que incluye otros factores de riesgo, como el antecedente familiar de ECV temprana. Sin embargo, no han mostrado utilidad en pronosticar los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva. El model hypertensive cardiopathy mostró un área bajo la curva y calibración muy superior a las escalas mencionadas antes, demostrando que es necesario

una herramienta específica para la cardiopatía hipertensiva y no uno general de riesgo cardiovascular.

Es opinión de los autores, la necesidad de crear y validar escalas propio de la cardiopatía hipertensiva, que, aunque comparte algunos elementos patogénicos el valor en su fisiopatología es diferente, estos elementos permitirían mejor precisión y en evaluación más exacta.

Conclusiones

Se demostró la asociación significativa entre los diferentes factores pronósticos y los cambios evolutivos de la cardiopatía hipertensiva. Además, es evidente la necesidad de una nueva herramienta pronóstica a partir de los mencionados factores en aras de mejorar la exactitud y precisión del mencionado riesgo.

Referencias bibliográficas

1. McEvoy JW, McCarthy CP, Bruno RM, Brouwers S, Canavan MD, Ceconi C, et al. 2024 ESC Guidelines for the management of elevated blood pressure and hypertension. *Eur Heart J*. 2024; 45(38): 3912-4018.
2. Nwabuo CC, Vasan RS. Pathophysiology of Hypertensive Heart Disease: Beyond Left Ventricular Hypertrophy. *Curr Hypertens Rep*. 2020; 22(2): 11.
3. Álvarez-Aliaga A, Quesada-Vázquez AJ, Suárez-Quesada A, de Llano Sosa D. Design and validation of an Index to predict the development of Hypertensive Cardiopathy. *J Cardiol Cardiovasc Med*. 2018; 3: 008-022.
4. Bauersachs J, Soltani S. Herzinsuffizienz: Leitlinien-Update der ESC 2023 [Heart failure: update of the ESC 2023 guidelines]. *Herz*. 2024; 49(1):19-21.
5. Dai H, Bragazzi NL, Younis A, Zhong W, Liu X, Wu J, et al. Worldwide Trends in Prevalence, Mortality, and Disability-Adjusted Life Years for Hypertensive Heart Disease From 1990 to 2017. *Hypertension*. 2021; 77(4): 1223-33.



6. Yelenski S, Zayat R, Spillner J, Donuru SR, Kolashov A, Khattab MA, et al. Apical Sparring of Longitudinal Strain as a Specific Pattern of Myocardial Fibrosis in Patients with Severe Left Ventricular Hypertrophy: A Comparison between Deformation Imaging and Histological Findings. *J Clin Med*. 2024; 13(20): 6141.
7. Wang Z, Zhu Z, Shen J, Zhang Y, Wang T, Xu Y, et al. Predictive value of remnant cholesterol for left ventricular hypertrophy and prognosis in hypertensive patients with heart failure: a prospective study. *Lipids Health Dis*. 2024; 23(1): 294.
8. Patel RB, Colangelo LA, Reis JP, Lima JAC, Shah SJ, Lloyd-Jones DM. Association of Longitudinal Trajectory of Albuminuria in Young Adulthood With Myocardial Structure and Function in Later Life: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(2): 184-92
9. Álvarez-Aliaga A, Frómeta-Guerra A, Suárez-Quesada A, del Llano-Sosa D, Berdú-Saumell J, Lago-Santiesteban YA. Prognostic model of the adaptive changes from hypertensive cardiopathy: from mild diastolic dysfunction to depressed systolic function. *Medwave*. 2020; 20(3): e7873.
10. Gu Q, Dillon CF, Burt VL, Gillum RF. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension. *Am J Hypertens*. 2010; 23(1): 38-45.
11. Kaczmarek KR, Sozio SM, Chen J, Sang Y, Shafi T. Resistant hypertension and cardiovascular disease mortality in the US: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *BMC Nephrol*. 2019; 20(1): 138.
12. Hao G, Wang X, Chen Z, Zhang L, Zhang Y, Wei B, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in China: the China Hypertension Survey, 2012-2015. *Eur J Heart Fail*. 2019; 21(11): 1329-37.
13. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275(20): 1557-62.
14. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. Prevention of heart failure and new-onset heart failure—meta-analyses of randomized trials. *J Hypertension*. 2016; 34(3): 373-84.

-
15. Dauriz M, Targher G, Temporelli PL, Lucci D, Gonzini L, Nicolosi GL, et al. Prognostic Impact of Diabetes and Prediabetes on Survival Outcomes in Patients With Chronic Heart Failure: A Post-Hoc Analysis of the GISSI-HF (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nella Insufficienza Cardiaca-Heart Failure) Trial. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(7): e005156.
 16. Tovillas-Morán FJ, Zabaleta-del-Olmo E, Dalfó-Baqué A, Vilaplana Cosculluela M, Galcerán JM, Coca A. Morbimortalidad cardiovascular y patrones geométricos del ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos atendidos en atención primaria. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62: 246-54.
 17. Aune D, Schlesinger S, Neuenschwander M, Feng T, Janszky I, Norat T, et al. Diabetes mellitus, blood glucose and the risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018; 28(11): 1081-91.
 18. Nielsen TL, Plesner LL, Warming PE, Mortensen OH, Iversen KK, Heaf JG. FGF23 in hemodialysis patients is associated with left ventricular hypertrophy and reduced ejection fraction. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019; 39(3): 258-68.
 19. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen SC, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population: Management of comorbidities in kidney disease in the 21st century: Anemia and bone disease. *Kidney International.* 2003; 64(87): S24-S31.
 20. Liu M, Liang Y, Zhu J, Yang Y, Ma W, Zhang G. Albumin-to-creatinine ratio as a predictor of all-cause mortality and hospitalization of congestive heart failure in Chinese elder hypertensive patients with high cardiovascular risks. *Clin Hypertens.* 2018; 24: 12.
 21. Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Nieminen MS, Oikarinen L, Viitasalo M, et al. Combination of the electrocardiographic strain pattern and albuminuria for the prediction of new-onset heart failure in hypertensive patients: the LIFE study. *Am J Hypertens.* 2008; 21(3): 273-9.
 22. Bailey LN, Levitan EB, Judd SE, Sterling MR, Goyal P, Cushman M, et al. Association of Urine Albumin Excretion With Incident Heart Failure Hospitalization in Community-Dwelling Adults. *JACC Heart Fail.* 2019; 7(5): 394-401.

-
23. Maio R, Perticone M, Suraci E, Sciacqua A, Sesti G, Perticone F. Endothelial dysfunction and C-reactive protein predict the incidence of heart failure in hypertensive patients. *ESC Heart Failure*. 2021; 8(1): 399-407.
 24. Chivite D, Franco J, Formiga F, Salamanca-Bautista P, Manzano L, Conde-Martel A, et al. Valor pronóstico a corto plazo de la proteína C reactiva en ancianos con insuficiencia cardíaca aguda. *Rev Cli Española*. 2019; 219(1): 10-7.
 25. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed KB, Xia Y, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021; 26(5): 1141-50.
 26. Jackson CE, Castagno D, Maggioni AP, Køber L, Squire IB, Swedberg K, et al. Differing prognostic value of pulse pressure in patients with heart failure with reduced or preserved ejection fraction: results from the MAGGIC individual patient meta-analysis. *Eur Heart J*. 2015; 36(18): 1106-14.
 27. Mancusi C, Losi MA, Izzo R, Canciello G, Carlino MV, Albano G, et al. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campania Salute Network. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(3): 235-43.
 28. Qiu W, Xiao X, Cai A, Gao Z, Li L. Pulse pressure and all-cause mortality in ischaemic heart failure patients: a prospective cohort study. *Ann Med*. 2022; 54(1): 2701-9.
 29. Haider AW, Larson MG, Franklin SS, Levy D, Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure as predictors of risk for congestive heart failure in the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 2003; 138(1): 10-6.
 30. Hippisley-Cox J, Coupland C, Brindle P. Development and validation of QRISK3 risk prediction algorithms to estimate future risk of cardiovascular disease: prospective cohort study. *BMJ*. 2017; 357: j2099.
 31. Hippisley-Cox J, Coupland C, Vinogradova Y, Robson J, May M, Brindle P. Derivation and validation of QRISK, a new cardiovascular disease risk score for the United Kingdom: prospective open cohort study. *BMJ*. 2007; 335(7611): 136.
 32. Al-Shamsi S. Performance of the Framingham coronary heart disease risk score for predicting 10-year cardiac risk in adult United Arab Emirates nationals without diabetes: a retrospective cohort study. *BMC Fam Pract*. 2020; 21(1): 175.



-
33. Liu AB, Lin YX, Meng TT, Tian P, Chen JL, Zhang XH, et al. Global prevalence and disability-adjusted life years of hypertensive heart disease: A trend analysis from the Global Burden of Disease Study 2019. *J Glob Health*. 2024; 14: 04172.
34. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023; 329(10): 827-38.
35. Zhou B, Li C, Shou J, Zhang Y, Wen C, Zeng C. The cumulative blood pressure load and target organ damage in patients with essential hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2020; 22(6): 981-90.
36. Oliveros E, Patel H, Kyung S, Fugar S, Goldberg A, Madan N, Williams KA. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges. *Clin Cardiol*. 2020; 43(2): 99-107.
37. Díez J, Butler J. Growing Heart Failure Burden of Hypertensive Heart Disease: A Call to Action. *Hypertension*. 2023; 80(1): 13-21.
38. Kumric M, Ticinovic Kurir T, Borovac JA, Bozic J. Role of novel biomarkers in diabetic cardiomyopathy. *World J Diabetes*. 2021; 12(6): 685-705.
39. Law JP, Pickup L, Pavlovic D, Townend JN, Ferroet CJ. Hypertension and cardiomyopathy associated with chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis and treatment considerations. *J Hum Hypertens*. 2023; 37: 1-19.
40. Llàcer P, Cobo Marcos M, de la Espriella R, Gayán Ordás J, Zegri I, Fort A, et al. Congestion as a crucial factor determining albuminuria in patients with cardiorenal disease. *Clin Kidney J*. 2024; 17(6): sfae140.
41. Kim BS, Yu MY, Park JK, Shin J, Shin JH. Association of Dipstick Proteinuria with Long-Term Mortality among Patients with Hypertensive Crisis in the Emergency Department. *J Pers Med*. 2022; 12(6): 971.
42. Arvunescu AM, Ionescu RF, Cretoiu SM, Dumitrescu SI, Zaharia O, Nanea IT. Inflammation in Heart Failure-Future Perspectives. *J Clin Med*. 2023; 12(24): 7738.
43. Lakhani I, Wong MV, Hung JKF, Gong M, Waleed KB, Xia Y, et al. Diagnostic and prognostic value of serum C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev*. 2021; 26(5): 1141-50.

-
44. Boncler M, Wu Y, Watala C. The Multiple Faces of C-Reactive Protein-Physiological and Pathophysiological Implications in Cardiovascular Disease. *Molecules*. 2019; 24(11): 2062.
45. Qiu W, Xiao X, Cai A, Gao Z, Li L. Pulse pressure and all-cause mortality in ischaemic heart failure patients: a prospective cohort study. *Ann Med*. 2022; 54(1): 2701-9.
46. Ovchinnikov A, Potekhina A, Arefieva T, Filatova A, Ageev F, Belyavskiy E. Use of Statins in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Current Evidence and Perspectives. *Int J Mol Sci*. 2024; 25(9): 4958.

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de autoría

Liannys Lidia Naranjo Flores: participó en la conceptualización, en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación, metodología, en la redacción del borrador original y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Dr. C. Alexis Álvarez Aliaga: participó la curación de los datos, en el análisis formal, investigación, metodología, en la redacción del borrador original y en la redacción, revisión y edición final del manuscrito.

Dr.C. Julio César González Aguilera: participó en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación y en la redacción del manuscrito.

Dr.C. Alexis Suárez Quesada: participó en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación y en la redacción del manuscrito.

Dr.C. Andrés José Quesada Vázquez: participó en la curación de los datos, en el análisis formal, investigación y en la redacción del manuscrito.

