

CURSO BIANUAL DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA CICLO LECTIVO 2025

“EL ROL DE LA AURÍCULA IZQUIERDA EN INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA”

Funes Florencia Belén

Tutores: Morral Enrique, Migliore Ricardo
HIGA Eva Perón de San Martín (Ex Castex)

ÍNDICE

<u>CONTENIDO</u>	<u>PÁGINAS</u>
LISTA DE SIGLAS Y ABREVIATURAS_____	3
I. INTRODUCCION_____	4
II. METODOLOGÍA_____	5
III. DESARROLLO	
A. Definición de insuficiencia cardíaca y clasificación_____	6
B. Epidemiología de IC_____	6
C. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada	
III-C-1. Fisiopatología de ICFEp_____	7
III-C-2. Diagnóstico de ICFEp. Fenotipos_____	9
III-C-3. Tratamiento de ICFEp_____	10
D. Aurícula izquierda	
III-D-1. Fisiología auricular: fases funcionales_____	13
III-D-2. Disfunción auricular: Definición, fisiopatología, etiología____	13
E. El rol de la AI en ICFEp	
III-E-1. Fisiopatología_____	14
III-E-2. Fibrilación auricular en la ICFEp _____	15
III-E-3. Ecocardiograma Doppler: Herramienta diagnóstica de la falla auricular e ICFEp _____	18
III-E-4. Enfoques terapéuticos de la ICFEp centrados en la AI_____	25
IV. DISCUSIÓN_____	27
V. CONCLUSIONES_____	30
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS_____	31
VII. FIGURAS _____	34
VIII. AGRADECIMIENTOS_____	39

SIGLAS Y ABREVIATURAS

AI	Aurícula Izquierda
BB	Beta bloqueantes
BNP	Péptido Natriurético tipo B
CMR	Resonancia magnética cardíaca
CF	Clase funcional
DBT	Diabetes mellitus
DD	Disfunción diastólica
DDVI	Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Es	Deformación del reservorio
FA	Fibrilación auricular
FE	Fracción de eyección
HTA	Hipertensión arterial
HTP	Hipertensión pulmonar
IC	Insuficiencia cardíaca
ICFEp	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada
ICFEr/lr	Insuficiencia cardíaca con FE reducida /levemente reducida
IVAI	Índice de volumen de la aurícula izquierda
LGE	Realce tardío con gadolinio
PA-TDI	Ecocardiograma Doppler tisular
PALS	Tensión longitudinal auricular máxima
PCWP	Presión de enclavamiento pulmonar
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar
SGL	Deformación longitudinal global
SRAA	Sistema de renina angiotensina aldosterona
NT-pro BNP	Pro- Péptido Natriurético Atrial tipo B- Terminal
TVI	Integral de velocidad de tiempo
VCS	Vena cava superior
VI	Ventrículo izquierdo
VRT	Volumen de regurgitación tricuspídea
VS	Volumen sistólico

I. INTRODUCCIÓN

Definir y tratar la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) ha sido difícil durante las últimas décadas. Los pacientes con ICFEp son predominantemente añosos, mujeres, y tienen más comorbilidades que los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr).¹

En relación al tratamiento farmacológico disponible, pareciera existir un mayor beneficio cuanto menor es la fracción de eyección (FE), por eso es importante abordar el tratamiento de los pacientes con ICFEp a través del control de los factores de riesgo, evaluación de la etiología, identificar el fenotipo y manejar las comorbilidades que conlleva ésta enfermedad tan heterogénea; siendo que los pacientes con IC-FEp presentan una morbilidad y mortalidad significativas pero, no existen actualmente tratamientos validados eficaces.

En la presente monografía se busca identificar además, el rol que cumple la aurícula izquierda (AI) en la ICFEp. El primer signo de afectación del ventrículo izquierdo (VI) es la elevación de la presión telediastólica, que se transmite de forma retrógrada a la AI y luego al capilar pulmonar provocando sintomatología. La función de la AI es preservar un adecuado llenado del VI, actuando como reservorio, conducto y bomba de refuerzo. No obstante, regula de manera hormonal la volemia corporal total, ya que según el estiramiento de sus paredes secreta factor natriurético atrial estimulando la natriuresis, vasodilatación, o inhibición del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA). Si alguna de sus funciones se altera, se inicia la cascada de disfunción, hasta llegar a la falla auricular y a la disfunción del VI.²

La presente revisión tiene como objetivo estudiar las diversas opciones que nos brinda el ecocardiograma como herramienta diagnóstica; útil para evaluar la AI, en búsqueda de cambios funcionales y/o estructurales, relacionando su influencia patológica en el VI. La detección ecocardiográfica de la disfunción diastólica (DD) asintomática del VI (grados de deterioro de la relajación del VI y consiguiente elevación de la presión de AI) identifica a los individuos con mayor riesgo de progresión a IC sintomática; éstas posibilidades diagnósticas nos beneficiarían para ponernos un paso adelante y poder mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

Al finalizar la monografía, se detallarán los tratamientos disponibles con el eje puesto en la AI, exponiendo los últimos avances en la industria y la última evidencia disponible.

II.

METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las siguientes bases de datos: PUBMED, SciELO, Google Scholar en lo que respecta a bibliografía en lengua inglesa y española; quedaron excluidos artículos en otros idiomas. Además, se utilizó la Guía ESC 2021, y su actualización del 2022; en sus versiones traducidas al habla hispana.

Los términos o palabras clave utilizados para la búsqueda en bases de datos fueron “disfunción auricular”, “manifestaciones clínicas”, “disfunción diastólica”, “ecocardiografía *speckle tracking*”, “insuficiencia cardiaca con FEY preservada” y a partir de allí se amplió la investigación por artículos relacionados.

Se acotó la información a máximo 10 (diez) años de antigüedad, salvo artículos históricos previos que fueron considerados puntapié de investigación en el terreno científico. Se excluyeron los artículos que no tuvieran disponible el texto completo o no tuvieran relación con el objetivo de esta revisión, estudios duplicados, únicamente descriptivos y reportes de casos.

III. DESARROLLO

A. Definición de IC (insuficiencia cardíaca) y clasificación

La IC es un síndrome clínico que se caracteriza por la presencia de síntomas y/o signos típicos secundarios a una alteración estructural o funcional del corazón causada por una **reducción del gasto cardíaco o aumento de las presiones de llenado**.^{3, 4}

La IC se clasifica según la FE del VI: $FE \leq 40\%$ (ICFEr); $FE 41-49\%$ (ICFEIr: IC con FE levemente reducida), **$FE \geq 50\%$ (ICFEP)**,⁴ e IC-FE mejorada (pacientes con ICFEr que presentan una mejoría en la FEVI de ≥ 10 puntos con nueva FEVI $> 40\%$)³

B. Epidemiología de insuficiencia cardíaca

Se estima que 64,3 millones de personas en todo el mundo padecen IC, siendo un desafío epidemiológico de magnitud, por tratarse de una **afección sistémica y progresiva**; caracterizada por altos índices de hospitalizaciones, deterioro de la calidad de vida y elevada morbilidad que lleva a una considerable utilización de recursos médicos y altos costos sanitarios.^{5,6} Ésta situación epidemiológica se basa en tres aspectos: el envejecimiento progresivo de la población, la reducción de la mortalidad de los pacientes debido a la mayor eficacia de las estrategias terapéuticas y, el aumento de los factores de riesgo influyentes. Aunque la muerte cardiovascular continúa siendo la principal causa de muerte, las no cardiovasculares fueron aumentando en el tiempo, principalmente en el grupo con IC-FEP.⁷

El OFFICE IC AR y ARGEN-IC, han aportado valiosa información epidemiológica representativa de nuestra región: El **Registro OFFICE IC AR**⁸ fue encarado en forma conjunta por la SAC y la FAC entre 2017 y 2020 para conocer la realidad de la ICC (IC crónica) en Argentina. Se trata de un estudio de gran magnitud, prospectivo de cohorte, de pacientes con ICC de al menos 6 meses de evolución. Los pacientes fueron categorizados, de acuerdo a la FE; se incluyeron 1004 pacientes con ICC; edad media $65,8 \pm 12,4$ años, 74,6% hombres. Este estudio demostró que el 68,4% tenía ICFEr, 16% ICFEIr y el **15,6% ICFEP**. El 61,7% tenía antecedente de hospitalización por IC. Solo 15 pacientes recibían gliflozinas, todos ellos con diabetes (DBT). La mediana de seguimiento fue de 21,2 meses. **La muerte cardiovascular representó el 65% en los pacientes con ICFEP**. Se observó que a mayor FE: mayor cantidad de comorbilidades, mayor prevalencia del sexo femenino y añosos, menor prevalencia de bloqueo de rama izquierda, con clase funcional (CF) III-IV, y mayor cantidad de fibrilación auricular (FA), menor cantidad de etiología coronaria y chagásica, y mayor porcentaje de pacientes con etiologías hipertensivas y valvulares.

El uso de triple terapia de antagonista neuro hormonales en casi el 80% de los casos en la ICFEr demuestra notable adhesión a las guías. Cuando se trata de ICFEP,

se usaron betabloqueante (BB), Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (IECA), bloqueantes del receptor de aldosterona (ARA II), e inhibidores de receptor de angiotensina y neprilisina (ARNI).

En el contexto de IC aguda se llevó a cabo el **ARGEN-IC⁹**: un estudio prospectivo, multicéntrico, nacional, descriptivo; que incorporó 909 pacientes con IC aguda entre 2018 y 2019, aportados por 18 provincias, el 78% del registro correspondió a centros de Buenos Aires; realizaron seguimiento por 1 año para registrar aspectos clínicos, terapéuticos y eventos combinados (readmisión y/o mortalidad). Se destaca la edad media avanzada de $72,2 \pm 14,3$ años, predominio masculino (60,5%), la prevalencia de factores de riesgo: hipertensión arterial (HTA) el 74%, DBT un 33%, infarto agudo miocardio (IAM) previo el 17% y FA un 31%. Se realizó ecocardiograma en el 90%, con FE promedio de 41%, FE deteriorada en el 49,5%, **preservada en el 35,5%**. Con respecto al tratamiento un 61,7% recibía BB, el 46,6% recibía furosemida y estatinas el 31,1%.

En nuestro registro argentino, se observa a los 30 días una tasa de mortalidad del 5,5%. Estos datos concuerdan con lo que informa la bibliografía mundial, que menciona la estabilidad de las cifras de mortalidad en los últimos 20 años, probablemente en relación con la falta de implementación de las alternativas terapéuticas y la demora en las intervenciones.

*“A medida que avanzamos a través del siglo 21 con sus avances de ciencia y tecnología, soportamos una carga cada vez mayor de enfermedades crónicas. **Las enfermedades crónicas plantean el mayor problema de salud pública de nuestro tiempo, afectando nuestras vidas y las de nuestras generaciones más jóvenes**”¹⁰*

C. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

III-C-1. Fisiopatología de ICFEp

Los mecanismos que afectan al miocardio en la ICFEp incluyen: hipertrofia de miocitos (con remodelado concéntrico del VI: hipertrofia del VI: HVI), DD (con aumento de presiones de llenado al final de la diástole), y sistólica (con incremento del rendimiento sistólico para mantener la FE constante), fibrosis intersticial, inflamación, aumento del estrés oxidativo, disfunción endotelial, deterioro de la densidad, autorregulación de la microcirculación.¹¹

Los procesos fisiopatológicos cardiovasculares incluyen aumento de la resistencia vascular sistémica, aumento de la rigidez arterial del conducto, acoplamiento ventricular-arterial anormal, reducción de la función sistólica del eje largo del VI, relajación diastólica temprana lenta, reducción de la distensibilidad del VI con aumento

de la rigidez telediastólica, reducción del reservorio de la AI y función contráctil, deterioro de la función del ventrículo derecho (VD) e incompetencia cronotrópica.⁴

La **disfunción diastólica** se define como la incapacidad de llenar el VI hasta un volumen de precarga adecuado a presiones aceptablemente bajas.

Cuando aumenta la frecuencia cardíaca, el VI debe aumentar la relajación para permitir un descenso más rápido de la presión. En la ICfEp, este aumento se pierde, contribuyendo a la elevación de la presión del VI y de la AI.

La **rigidez telediastólica del VI está aumentada** en los pacientes con ICfEp. En ausencia de enfermedad endocárdica o pericárdica, la DD del VI es consecuencia del aumento de la rigidez miocárdica: La acumulación de Ca^{2+} en los cardiomiocitos en ausencia de un aumento de la actividad de la SERCA (ATPasas de calcio del retículo sarco/endoplásmico) conduce a un Ca^{2+} diastólico elevado y a una cinética de recaptación de Ca^{2+} más lenta con una relajación alterada. La incapacidad de la SERCA para reabsorber rápidamente el Ca^{2+} se hace especialmente evidente a frecuencias de estimulación elevadas, lo que puede explicar la intolerancia cronotrópica del miocardio y la menor capacidad de ejercicio.

Los investigadores han propuesto que las diversas comorbilidades de la ICfEp contribuyen a un estado inflamatorio sistémico, que induce una inflamación endotelial microvascular y **disfunción endotelial**, con menor biodisponibilidad de óxido nítrico. Este hallazgo proporciona una nueva diana terapéutica para mejorar la rigidez diastólica y se especula que vincula la pérdida de biodisponibilidad de óxido nítrico con factores de riesgo de ICfEp (obesidad, envejecimiento, síndrome metabólico).

La **incompetencia cronotrópica** puede estar relacionado con déficits descendentes en la estimulación b-adrenérgica, ya que el aumento de las catecolaminas plasmáticas con el ejercicio es idéntico en la ICfEp y en sanos. Aunque la incompetencia cronotrópica es frecuente en la ICfEp, no hay pruebas hasta el momento de que la estimulación adaptada a la frecuencia sea beneficiosa.

Existen **anomalías en el equilibrio autonómico** en la ICfEp: la recuperación de la frecuencia cardíaca suele ser anormal en los pacientes, esto se explica porque los pacientes con excesiva simpáticoexcitación y tono parasimpático alterado presentan una reducción más lenta de la frecuencia cardíaca tras el ejercicio.

En individuos normales, el grado en que aumenta la extracción periférica de oxígeno en respuesta al ejercicio es mucho mayor que los cambios en el volumen sistólico y similar a los aumentos de la frecuencia cardíaca. La **limitación funcional esencial** impuesta por el deterioro de la extracción de O_2 puede reflejar anomalías intrínsecas del músculo esquelético o de la función microvascular periférica.¹¹

Se genera también un **aumento de la elastancia aortica** (disminución de la distensión de la aorta en sístole); dificultando el vaciado del VI, generando así una prolongación de la sístole y en consecuencia un acortamiento diastólico.

III-C-2. Diagnóstico de ICfEp. Fenotipos.

El aumento de la presión de la AI puede provocar **disnea, HTP secundaria** y remodelado auricular, que puede a su vez generar **disfunción del VD y FA**.¹¹ Dicha sintomatología se correlaciona con congestión pulmonar, desacoplamiento aurículo-ventricular y taquiarritmia auricular.¹²

Se propusieron 2 algoritmos diagnósticos basados en escalas (**H2FPEF y HFA-PEFF**):^{13,14} Ambas escalas confieren una probabilidad diagnóstica de ICfEp. Dependiendo de la escala a utilizar, podemos confirmar nuestra sospecha o derivar al paciente para realizarle estudios complementarios.

Un Reddy y col.¹⁴ describen un método basado en la evidencia para diagnosticar la ICfEp que consta de 3 pasos: La identificación de los pacientes con sospecha de ICfEp basándose en la evaluación clínica; el uso de la puntuación H2FPEF para estimar la probabilidad de presencia de ICfEp. Si la puntuación H2FPEF es intermedia (o baja, pero el diagnóstico sigue siendo incierto), está indicado realizar más pruebas (incluido el nivel de péptido natriurético y/o el cateterismo cardiaco derecho).

El score **H2FPEF**¹³ para estimar la probabilidad de ICfEp frente a causas no cardíacas de disnea; se trata de la suma de los puntos basados en el índice de masa corporal, HTA, FA, hipertensión pulmonar (HTP), edad, ecocardiograma (PSAP: presión sistólica de arteria pulmonar, E/e'). Dicho score nos divide a los pacientes en 3 grupos según la probabilidad de padecer ICfEp: baja (25%); intermedia (40-80%); o alta(>90%). En los pacientes con una puntuación de H2FPEF baja o intermedia sugiere que los síntomas se deben con mayor probabilidad a una causa no cardíaca, por lo que deben investigarse tales motivos. Sin embargo, si la causa de los síntomas sigue siendo incierta tras la evaluación de las causas no cardíacas, se sugiere realizar un cateterismo cardiaco. Con una puntuación intermedia debemos medir el péptido natriurético tipo B (BNP) y descartar enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Si se cumplen los criterios anteriores, se puede diagnosticar ICfEp. Si alguno de ellos no se cumple, se sugiere cateterismo cardiaco para evaluar las presiones de llenado cardiaco en reposo y en ejercicio: una presión de enclavamiento pulmonar (PCWP) ≥ 15 mmHg en reposo o ≥ 25 mmHg durante el ejercicio y presión telediastólica del VI ≥ 16 mmHg por cateterismo en reposo son valores diagnósticos de ICfEp.^{4,11,14}

La demostración invasiva de la relajación alterada del VI en reposo, constante de tiempo de la relajación del VI ($\tau > 48$ ms) o de las presiones de llenado elevadas del VI en reposo ≥ 16 mmHg confirma el diagnóstico de ICfEp.

Un aumento pronunciado de la PCWP durante el ejercicio es una respuesta hemodinámica típica en la ICfEp, lo que indica que la disnea al esfuerzo es principalmente de origen cardíaco. Los pacientes con una PCWP normal en reposo (< 12 mmHg) pero un aumento pronunciado durante el ejercicio ($\Delta \geq 25$ mmHg) tienen un aumento de dos veces en la mortalidad.¹³

En el *TOPCAT trial*¹⁵ se describieron **3 fenotipos en la ICfEp** para demostrar la eficacia de la espironolactona. Dentro del fenotipo 1 (metabólico) están los pacientes con síntomas leves, jóvenes, DBT, obesos, fumadores, con EPOC, BNP bajos y geometría del VI normal; dentro el **fenotipo 2** se encuentran pacientes con envejecimiento vascular (edad avanzada, rigidez arterial, enfermedad renal, HVI, con **miopatía auricular y FA**, disfunción del VD y compromiso renal), con síntomas moderados y BNP elevados; y el fenotipo 3 con síntomas graves de IC, obesos, diabéticos, disfunción renal, depresión, HVI, disfunción diastólica con BNP bajos.

El manejo de pacientes con diferentes perfiles clínicos puede diferir sustancialmente, ya que los tratamientos que pueden beneficiar a un fenotipo pueden no ser apropiados para otro. Con este fin, es importante perfilar los fenotipos de los pacientes para un **enfoque terapéutico personalizado**.¹⁶

III-C-3. Tratamiento de ICfEp

El uso de **diuréticos** está dirigido a reducir los síntomas de congestión: Los diuréticos del asa son de primera línea en la hipervolemia. Sin embargo, los pacientes con ICfEp son muy sensibles a los cambios de volumen y suelen tener un margen estrecho entre la sobrecarga de volumen e hipovolemia. Una diuresis demasiado agresiva puede dar lugar a reducciones adicionales del gasto cardíaco, hipotensión y disminución de la función renal. El efecto beneficioso de los diuréticos fue sugerido por un estudio auxiliar del ensayo CHAMPION¹⁸, en el que las decisiones de tratamiento médico impulsadas por el conocimiento de los datos de presión arterial pulmonar se asociaron con una reducción significativa de las hospitalizaciones por IC (siendo una prueba indirecta de la eficacia de los diuréticos para reducir la morbilidad).

Se registró un elevado número de pacientes tratados con fármacos inhibidores del SRAA, lo que sugiere que se utilizan para comorbilidades concomitantes. El tratamiento de la hipertensión es una piedra angular del tratamiento de la ICfEp, y la adecuación cuidadosa de los tratamientos antihipertensivos al fenotipo del paciente es muy prometedora para mejorar su evolución. En un análisis auxiliar de los datos del

ensayo ALLHAT¹⁹, la **clortalidona redujo la incidencia de ICfEp** de nueva aparición en comparación con el amlodipino, el lisinopril y la doxazosina.

Se realizó un metaanálisis de 3 estudios de **espironolactona** en ICfEp que incluyó 3 *trials*: HOMADGE, ALDO DHF, TOPCAT ²⁰. El mismo, demostró que con el uso de la espironolactona (comparada con el grupo placebo) mejoró la estructura y la función cardíaca, hubo una mejoría en el IVAI (índice de volumen de aurícula izquierda), masa del VI, movilidad del septum, FE, relación E/e⁻. Estos hallazgos proporcionan un soporte sólido para el uso de espironolactona en la ICfEp. El estudio TOPCAT¹⁵ evaluó la eficacia de la espironolactona en puntos finales clínicos en pacientes con IC con FE $\geq 45\%$, antecedentes de internación por IC en los últimos 12 meses, BNP >100 pg/ml o NT-proBNP >300 pg/ml. Se evidencio **mejoría en la sobrevida con el uso de espironolactona en pacientes con fenotipo 3**. No se observó diferencia significativa en el punto final primario, muerte cardiovascular, paro cardíaco recuperado o internación por IC, mientras que las hospitalizaciones fueron significativamente más bajas en el grupo espironolactona.

El ensayo SENIORS ²¹ probó el Nebivolol en pacientes con IC y mostró una modesta reducción general en la mortalidad por todas las causas u hospitalización cardiovascular. Sin embargo, solo el 15% de los pacientes del ensayo tenían una FE>50%. En el estudio PRESERVE-HR se investigó sobre los pacientes con incompetencia de la respuesta cronotrópica retirándoles los BB: se evidenció una mejoría de la capacidad del ejercicio al retirar el mismo (12%). No obstante, **los BB no tienen indicación en pacientes con ICfEp y ritmo sinusal**. El estudio TOPCAT ¹⁵, sugirió que los BB en pacientes con ICfEp podrían ser perjudiciales (internación por IC).

Se publicó el ensayo comparativo RATE-AF²³ entre digoxina y BB en pacientes con ICfEp y FA; ambos tuvieron reducción de la FC (frecuencia cardíaca) y cambio en la calidad de vida a 6 meses. Sin embargo, **la digoxina mejoró la CF con reducción en los valores de NT-proBNP y mejoría de la calidad de vida a 12 meses**.

La evaluación de los ARNI en pacientes con ICfEp se inició formalmente con el estudio PARAMOUNT²⁴: se trató de un ensayo que evaluó 301 pacientes con ICfEp en CF II-III, en el mismo se aleatorizaron a ARNI y Valsartán. Sus resultados fueron positivos dado que el tratamiento con ARNI redujo significativamente las concentraciones de NT-proBNP en comparación con valsartán. En el estudio PARAGON-HF²⁵, se comparó ARNI frente a valsartán en pacientes con ICfEp utilizando como criterio de inclusión una FEVI >45%. Se observó en el análisis de subgrupos, un posible beneficio en pacientes con FE entre 45 y 57% y mujeres. Mostró que el ARNI redujo un 13% el riesgo de punto primario (hospitalizaciones recurrentes por IC o muerte cardiovascular). En un subanálisis del PARAGON-HF se estudió el uso del ARNI en HTA

resistente; y se evidencio un control adecuado de la TA a las 16 semanas con el uso del ARNI. Dicha revisión nos muestra el beneficio del **uso del ARNI en pacientes con ICFEp e HTA resistente**.

El **FINEARTS-HF**²⁶ se trata de un ensayo internacional, multicéntrico, doble ciego. Se incluyeron pacientes > 40 años con IC sintomática en CF II a IV, FE ≥ 40%, evidencia de cardiopatía estructural (HVI, dilatación de AI) y niveles elevados de péptidos natriuréticos (ProBNP ≥300 pg/ml en ritmo sinusal o ≥900 pg/ml en FA). Fueron asignados a recibir Finerenona o placebo. El punto final primario fue un compuesto de eventos de empeoramiento de IC (primera o recurrente hospitalización no planificada) y muerte por causas cardiovasculares. El punto final secundario fue un compuesto de empeoramiento de IC, progresión de la sintomatología y limitación física, disminución del filtrado glomerular; el seguimiento fue de 32 meses. El número total de episodios de empeoramiento de la IC fue estadísticamente menor en el grupo de Finerenona. Los resultados del objetivo primario fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados (estadísticamente favorable el grupo que recibió Finerenona). **Fig.1.** Los aumentos de los niveles de creatinina y potasio fueron más frecuentes con Finerenona. Su uso se asoció con un beneficio moderado con respecto a la mejoría del estado de salud comunicado por los pacientes. Con este estudio; se puede dilucidar entonces que en pacientes con **ICFEp, asociado a insuficiencia renal crónica y DBT, la Finerenona** redujo el riesgo de progresión de la insuficiencia renal y de episodios cardiovasculares, incluida la hospitalización por IC.

Actualmente disponemos de dos estudios consistentes que evaluaron gliflozinas en pacientes con ICFEp: El ensayo clínico **EMPEROR-Preserved**^{27,28} nos demostró el beneficio de la Empagliflozina con respecto a la reducción de hospitalizaciones por IC; este ensayo incluía pacientes sintomáticos con IC con FE >40% y BNP elevados. El estudio **DELIVER**²⁹ evaluó el efecto de la Dapagliflozina en pacientes con IC y FE >40%. Incluyó pacientes sintomáticos CF II-IV, con elevación de BNP (≥ 300 pg/ml en ritmo sinusal o ≥ 600 pg/ml en FA) y compromiso estructural cardíaco. Tuvo un seguimiento medio de 2,3 años. El punto final combinado incluyó muerte cardiovascular y empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o consulta no programada por IC). Comparado con placebo, **la Dapagliflozina demostró un beneficio significativo** sobre el punto final primario, que a diferencia del estudio *EMPEROR Preserved*, el beneficio se mantuvo en forma consistente a través de todo el rango de FE.

Vaduganathan y col.³⁰ realizaron un metaanálisis de ambos estudios en IC FE>40%; en el mismo se observó una reducción del punto final considerado (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) del 20%- Este resultado fue consistente al

analizar por separado ambos componentes del punto final. La hospitalización por IC se redujo en 26%, muerte cardiovascular también fue 12% menor.

Ante la evidencia del efecto beneficioso de las glibosinas en IC se incorporó dicho fármaco en las guías de la AHA: Siendo clase I en estadio A y B en pacientes con DBT, ICFE $\leq 40\%$, y clase II, nivel de evidencia A en IC con FE $>41\%$.

D. Aurícula izquierda

III-D-1. Fisiología auricular: fases funcionales

La fisiología auricular se compone de tres fases funcionales: (**Fig. 2 y 3**)^{34,35}

1. Función de **reservorio**: Se trata de la recolección de la sangre procedente de las venas pulmonares; mientras ocurre la sístole del VI, fase influenciada por el movimiento del anillo mitral hacia el ápex y la contractilidad del VI. Se trata de la dilatación inducida por el retorno venoso durante la sístole ventricular y refleja la elasticidad auricular. Su disminución se asocia a un aumento del remodelado auricular; lo que lleva a la intolerancia al ejercicio en la IC-FEp, a un aumento de las presiones de llenado y, por consiguiente, a una elevación de la PCWP.³¹

2. Función de **conducto pasivo**: Sucede el paso de sangre de la aurícula al ventrículo tras la apertura de la válvula mitral; depende de la función diastólica del VI y su rigidez.

3. Función de **bomba** (contracción auricular): ocurre desde el inicio de la contracción de la AI hasta el final de la diástole ventricular (cierre de la válvula mitral) en pacientes con ritmo sinusal, esta fase se encuentra influenciada por la contractilidad intrínseca de la AI, en la distensibilidad ventricular y su presión de fin de diástole.^{31,32}

La contribución del volumen auricular al volumen sistólico es de aproximadamente 60 a 70 %, siendo el resto completado por el **volumen conducido (VC)** definido como el volumen de sangre que pasa desde las venas pulmonares al VI durante el llenado pasivo, sin producir cambios en el volumen auricular.³³ **Fig.3.**

III-D-2. Disfunción auricular: Definición, fisiopatología, etiología

La falla auricular se define como *“cualquier disfunción auricular (anatómica, mecánica, eléctrica) que causa un deterioro del funcionamiento del corazón y empeora la calidad de vida, en ausencia de insuficiencia valvular y disfunción ventricular”*,² es una *“anomalía que deteriora la función cardíaca global disminuyendo la hemodinamia ventricular, aumentando la presión de la AI y la presión pulmonar”*, la disfunción auricular es la principal causante de aparición de síntomas en IC-FEp, además de estar relacionado con la hospitalización y muerte de este grupo.³⁶

Bayes Genis y col.³⁶ en una revisión sobre la transición de IC-FEp asintomática hacia el desarrollo de síntomas, enfatizan una teoría mecanicista en las aurículas, cavidades derechas, riñones e inflamación sistémica. La FA y la regurgitación mitral

representan el síndrome de insuficiencia auricular formando un círculo vicioso de empeoramiento de la función de la AI. La coexistencia de regurgitación mitral e ICFEYp llevan a una disminución de la capacidad de aumento del gasto cardiaco en el ejercicio debiéndose a la disminución de reservorio y refuerzo contráctil de la AI.³⁶

E. El rol de la AI en ICFEp

III-E-1. Fisiopatología

La adaptación estructural y funcional de la AI por el aumento de presión del VI en DD, proporcionan un mecanismo de compensación para preservar el gasto cardiaco (dependiente de la contracción de la AI para conseguir el llenado del VI).

Sin embargo, se alcanza un estadio de “descompensación” con la consiguiente reducción de la distensibilidad (fase de reservorio) de la AI con aumento de su rigidez y pérdida de su reserva contráctil (las presiones de lleno aumentan y se acercan al límite de la reserva de la precarga). Con el paso del tiempo, la **disfunción de la AI con fibrosis de sustitución** acabará causando un aumento de la presión de la AI y la consiguiente insuficiencia de la AI (generándose un aumento del “volumen conducido”). Este estadio en la progresión de la disfunción de la AI con pérdida de la distensibilidad de la AI, podría constituir un factor clave que condujera de la DD VI a la aparición de una ICFEp.³⁴ **La disfunción de la AI en la ICFEp se asocia a un mayor riesgo de hospitalización por IC.**¹¹ Esto explica que el aumento de la rigidez de la AI es un factor crucial en la progresión de la DD. El mecanismo de Frank-Starling auricular es “compensador” cuando la DD progresa de grado I a II, pero es “descompensador” cuando progresa de DD II a III. El VC es un mecanismo compensador cuando el aumento de las presiones diastólicas ocasiona disfunción de AI.³³

A medida que aumentan las presiones de AI y venosa pulmonar debido a la DD, aumenta la presión arterial pulmonar a través de la retro transmisión pasiva de esta presión hidrostática. En estadios más avanzados de la ICFEp, pueden producirse cambios en la estructura y la función vascular pulmonar que den lugar a un componente precapilar en el que aumente la resistencia vascular pulmonar. La HTP en ICFEp se asocia a un aumento de la mortalidad y de las tasas de hospitalización por IC.¹¹

En los pacientes con una DD y presiones de llenado del VI normales en reposo, el aumento del volumen auricular puede predecir el aumento de la presión de llenado del VI durante el ejercicio, entonces la evaluación de los parámetros de la función cardíaca durante el ejercicio es importante, y aporta un valor diagnóstico adicional para determinar la presencia y gravedad de la DD. Los pacientes con una ICFEp no pueden compensar el aumento de la presión de llenado del VI durante el ejercicio con un aumento de la función contráctil de la AI.

En el remodelado temprano de la AI se aprecia una dilatación del techo auricular; y se asocia con una disminución del VFD y VFS. Por el contrario, el remodelado tardío (dilatación global) resulta en un deterioro de la morfología y función auricular. Los volúmenes de la AI aumentan en la ICFEp en comparación con la DD. El remodelado morfológico de la AI, se asoció con un deterioro de la función fásica de la AI en reposo y con un deterioro de la reserva funcional de la AI desde el reposo hasta el ejercicio.³⁶

III-E-2. Fibrilación auricular en la ICFEp

La FA es frecuente en la ICFEp, y su presencia se asocia a una disminución de la capacidad de ejercicio, al desarrollo y empeoramiento de la disfunción del VD, y a un aumento de la mortalidad; con mayor riesgo de hospitalización por IC, muerte cardiovascular y mortalidad por todas las causas.

Ambas entidades están fuertemente asociadas, ya que comparten factores de riesgos (obesidad, edad avanzada, HTA, DBT, enfermedades pulmonares, inflamación sistémica, la regulación positiva de los sistemas adrenérgico y renina-angiotensina); se pueden causar o exacerbar la una a la otra por remodelado estructural, activación de sistemas neurohormonales y disfunción del VI.

La dilatación auricular precede a la FA y se asocia a la DD del VI. La ausencia de contracción de la AI, se asocia a una disminución de un 20% a 30% del volumen de eyección del VI. Este efecto se pone de manifiesto clínicamente en los pacientes que presentan una disfunción del VI, como se observa en la descompensación sintomática de los pacientes con IC que desarrollan una FA.³⁴

El mecanismo fundamental por el cual la ICFEp engendra FA es la remodelación estructural y funcional de la AI, que involucra **fibrosis auricular e inestabilidad eléctrica** como contribuyentes directos a la arritmia.

La presencia de disfunción del VD es un potente marcador de mayor morbilidad y mortalidad, el desarrollo de disfunción del VD en la ICFEp se asoció a FA prevalente e incidente, mayor peso corporal, presencia de enfermedad coronaria, mayores presiones de llenado de la arteria pulmonar y del VI, y dilatación del VD. Un estudio demostró que los pacientes con ICFEp que presentaban dilatación del VD tenían un riesgo de muerte casi dos veces mayor.¹¹

La AI tiene una forma irregular con un grosor de pared variable; por lo tanto, el aumento de la presión se distribuye de manera desigual dentro de sus finas paredes; estos gradientes de presión pueden tener un impacto significativo en la deformación regional de las paredes auriculares menos rígidas, según la ley de Laplace; de hecho, las raíces de las venas pulmonares parecen estar expuestas a una tensión superior durante el ciclo cardiaco. Además, un mecanismo subyacente que introduce el estrés

de la pared auricular es la tracción por el movimiento del plano del anillo mitral. Los ostium de las venas pulmonares proporcionan tracciones de resistencia a este movimiento y, por lo tanto, se prevé que se produzcan concentraciones de estrés en dicha región por los desplazamientos del plano auriculoventricular. Existe entonces, una asociación entre el pico de tensión de la pared y el patrón de dilatación: **el techo auricular y el ostium de las venas pulmonares pueden representar el lugar de predilección de la remodelación inicial** causada por picos localizados de distribución de la tensión de la pared. Se debe tener en cuenta la dilatación de las venas pulmonares como sustrato de la FA: el tamaño, el estiramiento y la remodelación auricular contribuyen a aumentar el riesgo de aparición y mantenimiento de la FA.³⁶ El **tamaño** de la AI es un marcador de disfunción diastólica y carga de FA. Entre los índices funcionales de la AI, la **deformación de la AI** se ha utilizado con éxito como un pronosticador que facilita la evaluación del riesgo de FA en diferentes condiciones de enfermedad.

El **agrandamiento del techo de la AI** es una característica distintiva de la ICfEp: para demostrarlo se reclutó prospectivamente a pacientes con disnea de esfuerzo y DD en la ecocardiografía ($E/e' > 8$)³⁶, se les clasificó como IC o disnea no cardíaca según el cateterismo cardíaco derecho. Se realizó un procesamiento anatómico tridimensional computacional de la AI a partir de secuencias de eje corto de RMN cardiovascular, con el objetivo de identificar patrones fenotípicos tempranos de remodelado; siendo útil para la identificación precoz de pacientes con ICfEp y así mejorar el pronóstico; más allá del tamaño auricular, los modelos 3D de la AI revelaron la **dilatación del techo como la principal característica hallada en los pacientes con ICfEp silente** (diagnosticada durante el ejercicio), precediendo a un cambio de patrón hacia el tamaño auricular global en la IC manifiesta (diagnosticada en reposo); estas características predicen la aparición de FA y hospitalización cardiovascular. La evaluación del techo de la AI y el **ostium de las venas pulmonares** puede orientar la toma de decisiones en la ICfEp y FA. Mientras tanto, la ecocardiografía de esfuerzo y la RMN se han introducido para desenmascarar de forma no invasiva el deterioro funcional precoz auricular durante el esfuerzo.³⁶

Jasic-Szpak y col.³⁹ realizaron un estudio de cohorte prospectivo entre 2011 y 2014 que pretende identificar los factores asociados con la FA incidente en pacientes con ICfEp, con especial atención a la distensión de la AI. Realizaron ecocardiografía con mediciones de la tensión longitudinal auricular máxima (PALS), tensión de contracción auricular máxima (PACS), y el índice de volumen de la AI (IVAI), a 170 pacientes con ICfEp sintomáticos, sin FA basal. Durante una mediana de seguimiento de 49 meses; se identificó FA incidente en 39 pacientes (23%). Los pacientes que desarrollaron FA eran de mayor edad; tenían puntuaciones de riesgo clínico, péptido natriurético cerebral, creatinina, IVAI y masa del VI más elevados; menor tensión de la

AI y capacidad de ejercicio; y función diastólica del VI más deteriorada. Siendo entonces la **PACS, PALS y IVAI los parámetros más predictivos de FA**. Los resultados del trabajo, resaltan la importancia de un análisis integral de la deformación de la AI que incluya la medición de la deformación contráctil como parte de la evaluación del riesgo de FA en la ICfEp.

El ensayo EAST-AFNET 4 ⁴¹ se enfocó en el control temprano del ritmo, comparando fármacos antiarrítmicos y ablación en pacientes con FA; demostrando que el control temprano del ritmo redujo el resultado primario compuesto de muerte CV, ACV u hospitalización por empeoramiento de la IC.

Considero importante destacar el ensayo CASTLE-AF ⁴⁰, se trata de un ensayo clínico aleatorizado, que incluyó a pacientes con FA e ICfEr remitidos de un centro de referencia en IC avanzada para valoración de trasplante cardíaco o asistencia ventricular. Se les aleatorizó a recibir ablación (grupo intervención) o tratamiento médico antiarrítmico (grupo control). El objetivo primario fue un compuesto de mortalidad por cualquier causa, implante de dispositivo de asistencia ventricular o trasplante cardíaco urgente. Tuvo un seguimiento de 18 meses. El estudio fue detenido precozmente por el beneficio observado en el grupo intervención. Los pacientes asignados a ablación de FA mostraron una incidencia del objetivo primario combinado de 8% frente al 30% y de mortalidad por cualquier causa de 6% frente al 20%. Se logra esta mejoría a pesar de tratarse de pacientes con dilatación moderada-grave de la aurícula AI (49 ± 6 mm en el grupo ablación) y de una reducción marcada (del 45% basal al 29%) en el uso de amiodarona durante el seguimiento.

Paralelamente, numerosos estudios ⁴² nos señalan que la ablación es el tratamiento antiarrítmico más eficaz y con menos efectos adversos a medio y largo plazo para el control de ritmo en FA. Esta reducción en la carga de FA tiene como consecuencia una mejoría de la función sistólica del VI, con una mejoría de FEVI.

El agrandamiento de la AI puede estar relacionado con la susceptibilidad al desarrollo de IC a través de la representación de la DD del VI y/o la carga de FA; por ende, su cálculo es un parámetro para la recurrencia de la FA después de la terapia de control del ritmo.

Piccini y col. ⁴³ estudiaron 92 pacientes con ICfEp, para evaluar la asociación de FA con la capacidad de ejercicio, NT-pro BNP y IVAI; pudieron demostrar que los pacientes con ICfEp y FA tuvieron una mayor intolerancia al esfuerzo con congestión venosa pulmonar, NTpro BNP más alto y mayor dilatación de la AI, en comparación con los pacientes que se encontraban en ritmo sinusal.

Para el tratamiento de la FA en pacientes con ICfEp, el control del ritmo es prioritario al control de la frecuencia. El control de la frecuencia para prevenir la FA rápida

de forma aguda y/o crónica suele conducir a una mejoría de los síntomas en los pacientes con IC. Un componente importante del tratamiento de la FA, es el uso de fármacos anticoagulantes para prevenir la embolización sistémica.

La ablación quirúrgica entonces, es el tratamiento de elección en los pacientes con FA de aparición reciente en los que se produce una exacerbación de la IC aunque se logre el control de la frecuencia. En la mayoría de los casos, la eficacia del restablecimiento y el mantenimiento a largo plazo del ritmo sinusal dependen del tiempo que el paciente ha estado en FA persistente y el tamaño de la AI. ³⁸

III-E-3. Ecocardiograma Doppler:

Herramienta diagnóstica de la falla auricular izquierda e IC FEp

Existen **4 estadios de DDVI**: En el estadio 1 la DD se cuantifica con una relación $E/e' > 14$ (aumento de las presiones diastólicas en reposo), las presiones se transmiten a la AI con la consiguiente dilatación (estadio 2), luego al capilar pulmonar ocasionando HTP (estadio 3) y posteriormente disfunción del VD (estadio 4). ³³ El **volumen máximo, mínimo y el IVAI** se incrementan a medida que avanza la disfunción diastólica y disminuye la FE; el **strain** (deformación) de AI disminuye en el grupo DD III y no se modifica de DD I a DD II (**Fig.4**).

Un índice **$E/e' \text{ mitral} \geq 15$** (criterio mayor diagnóstico) en reposo tiene un buen valor diagnóstico para la IC FEp, pero una relación $E/e' 9-14$ es menos sensible; en consecuencia, la IC FEp no se puede diagnosticar a partir de una única medida ecocardiográfica, y la inclusión de parámetros funcionales y estructurales puede definir mejor este trastorno heterogéneo. ⁴ **Fig. 5.**

La relación entre la **velocidad pico de entrada mitral** durante la diástole temprana (**E**), registrada por Doppler pulsado entre las puntas de las valvas mitrales, y el promedio de las **velocidades pico diastólicas tempranas del anillo mitral** septal y lateral (**e'**) registradas por Doppler tisular pulsado, refleja la PCWP. El índice E/e' mitral se correlaciona con la rigidez y la fibrosis del VI. También tiene valor diagnóstico durante el ejercicio. El índice E/e' está poco influenciado por los cambios en el volumen, pero sí por la gravedad de la HVI. El principal determinante de **e'** es la relajación del VI. Refleja el alargamiento del VI, influenciado por la precarga.

Los pacientes con IC FEp tienen una función sistólica del eje largo del VI deteriorada, que se puede medir utilizando la **excursión sistólica del anillo mitral (MAPSE)**, las **velocidades** sistólicas o la **deformación longitudinal global del VI (strain)**. El **IVAI**, la **relación E/A**, y **PSAP** son medidas claves para evaluar la función diastólica del VI.

La **FE** puede considerarse como un reflejo del acoplamiento ventrículo-arterial; la FE es un índice pobre e inespecífico de la función contráctil: puede ser baja debido a una poscarga muy elevada (con contractilidad normal), o puede ser normal aunque la función contráctil esté alterada cuando la poscarga es baja. Múltiples estudios han demostrado que, a pesar de la preservación relativa de la FE del VI, los pacientes con ICfEp presentan anomalías de la función sistólica. Este hallazgo se realizó gracias al empleo de técnicas de Doppler tisular y de imagen del *strain*. Estas anomalías se convierten en limitaciones significativas durante el ejercicio. Estudios previos han demostrado que la incapacidad para aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio está relacionada principalmente con una reserva sistólica deficiente, en la que una función contráctil no puede complementarse durante el esfuerzo de forma habitual. Esto limita la capacidad de aumentar el volumen sistólico, reduce el gasto cardíaco y la perfusión de los órganos finales.¹¹

También debemos evaluar la **PSAP**, ya que nos habla de mortalidad en la ICfEp cuando se encuentra elevada y la función ventricular derecha está reducida. Incluso un aumento moderado de la PSAP puede conducir a una mayor interacción ventricular, ya que un desplazamiento hacia la izquierda del tabique ventricular impide el llenado del VI. Una PSAP >35 mmHg o una velocidad máxima de TR >2,8 m/s es un marcador indirecto de DD del VI.

Otro de los puntos a destacar es el volumen máximo de la AI, indexado al área de superficie corporal (**IVAI**): es una medida indirecta de las presiones de llenado del VI. Es más preciso como marcador de remodelación crónica de la AI que el área o el diámetro de la AI. En pacientes sin FA o enfermedad valvular cardíaca, un IVAI >34 mL/m² predice de forma independiente muerte, IC, FA y accidente cerebro vascular. Siendo criterios mayores para diagnóstico de ICfEp un **IVAI>34 mL/m²** en pacientes con ritmo sinusal; y un **IVAI>40 mL/m²** en pacientes con FA. Algunos estudios recientes han proporcionado evidencias que indican que debe evaluarse tanto el VAI máximo como el VAI mínimo, siendo que el VAI mínimo refleja mejor la presión telediastólica VI, debido a que durante la diástole, la AI está expuesta de manera continua a la presión del VI. El **VAI máximo y mínimo** medido con la Eco3D tiene un valor pronóstico independiente e incremental respecto al del VAI medido con la Eco2D.

Por último, cabe destacar la importancia del **índice de masa del VI (IMVI)** y **espesor relativo de la pared (RWT)**; siendo un criterio mayor diagnóstico de ICfEp un **IMVI ≥149 g/m²** en los hombres o **≥ 122 g/m²** en mujeres y **RWT > 0,42**. Se describen cuatro patrones: normal (IMVI normal, RWT ≤0,42), remodelación concéntrica (IMVI normal, RWT >0,42), hipertrofia concéntrica (IMVI aumentado, RWT >0,42) e hipertrofia

excéntrica (IMVI aumentado, RWT $\leq 0,42$). **En pacientes con ICFEp, se pueden observar tanto HVI concéntrica como remodelación concéntrica.**

El término "función ventricular" se ha expandido para incluir parámetros dependientes del acortamiento de las fibras, como la **fracción de acortamiento, FE, MAPSE, onda S**, la deformación miocárdica (**strain**) y la velocidad de deformación miocárdica (**strain rate**). Todos son dependientes de la precarga, poscarga, remodelación ventricular y la contractilidad.

La contractilidad puede evaluarse a través de índices isovolumétricos (**+dP/dt**), de eyección o funciones de fin de sístole (elastancia máxima). Se debe considerar que la +dP/dt es dependiente de cambios agudos de la precarga, poscarga y la elastancia máxima, de cambios crónicos en el volumen y la masa ventricular. Debido a que la poscarga se relaciona en forma inversa con la eyección ventricular, establecer el acortamiento (fracción de acortamiento) más adecuado para el nivel de poscarga que presenta el VI parece ser la forma más adecuada de cuantificar la contractilidad.

El **strain** analiza la deformación que sufre cada segmento durante la contracción, que se considera negativa (acortamiento) en sentido longitudinal y circunferencial y positiva en sentido radial (engrosamiento). El **strain rate** expresa la velocidad con que se efectúa dicha deformación en el ciclo cardíaco.⁴⁴

Los parámetros dependientes de efecto Doppler son afectados por el ángulo de interrogación, frente a este problema hoy disponemos de la técnica del **speckle tracking**, un *software* que puede analizar el movimiento parietal en forma independiente.⁴⁴ La incorporación del **speckle tracking**, que permite un estudio rápido y eficiente de las distintas formas de *strain*, nos ha permitido trasladar el concepto de deformación del laboratorio experimental a los estudios asistenciales y en un futuro cercano serán rutina de la práctica clínica diaria.

La **deformación sistólica longitudinal global del VI (GLS-strain)**: Se mide utilizando ecocardiografía de seguimiento de marcas como el promedio de la deformación sistólica obtenida de todos los segmentos del VI en las vistas apical de 4 cámaras, apical de 2 cámaras y apical de eje largo. Se han identificado una reducción de la tensión sistólica longitudinal del VI y una tasa de tensión diastólica temprana del VI en la ICFEp. El GLS deteriorado predice la hospitalización por IC, la muerte cardiovascular o el paro cardíaco. Se correlaciona con las mediciones invasivas de la rigidez del VI y con los niveles de PN.

Ecocardiografía de esfuerzo: En pacientes con ICFEp, la relajación diastólica temprana deteriorada y la deficiencia en la distensibilidad del VI conducen a aumentos inadecuados en el volumen sistólico y el GC durante el ejercicio, mayores presiones de llenado del VI y mayor PSAP. **La obtención de datos ecocardiográficos durante el**

ejercicio puede desenmascarar la disfunción diastólica y sistólica del VI. Los parámetros que se han estudiado con más frecuencia son: E/e' mitral y la velocidad pico TR, que indican aumentos en PCWP y PSAP, respectivamente. Los cambios en el GC se pueden evaluar midiendo la integral de velocidad del flujo en el tracto de salida del VI, multiplicada por la FC. La ecocardiografía de ejercicio debe considerarse anormal si la relación E/e' promedio en el esfuerzo máximo **aumenta a ≥ 15** , con o sin una velocidad **TR máxima $>3,4$ m/s.** ⁴

La medición de la **compliance de la AI** ha demostrado una prometedora exactitud diagnóstica en reposo. Por consiguiente, existe un subestudio del ensayo “*HFpEF Stress Trial*” ³¹ que intentó evaluar el impacto diagnóstico y pronóstico de la distensibilidad de la AI. El *HFpEF Stress Trial* reclutó prospectivamente a pacientes con disnea de esfuerzo y signos ecocardiográficos de DD ($E/e' \geq 8$) con FEVI preservada entre 2017 y 2019. Se realizó un seguimiento de 4 años. El criterio de valoración clínico fue la hospitalización cardiovascular y la mortalidad. Todos los pacientes fueron sometidos simultáneamente a cateterismo derecho y una ecocardiografía en reposo y en esfuerzo. Se realizó una ecocardiografía *speckle-tracking* del VI y la AI en 2 y 4 cámaras para medir la SGL del VI y la deformación del reservorio (Es) de la AI. (**Fig. 6**). **La distensibilidad de la AI se definió como el cociente de Es (E/e').** En las evaluaciones doppler convencionales, los pacientes con ICfEp mostraron una mayor E/e' en reposo, pero no durante el ejercicio-estrés. **En el *speckle-tracking*, tanto la “Es” de la AI como la SGL del VI en reposo y durante el ejercicio** disminuyeron en la ICfEp. Tanto la distensibilidad de la AI en reposo como la Es en reposo, fueron predictores de evaluación de hospitalización cardiovascular. ³¹

En el subensayo de Backhaus y col.³¹ ; se puede llegar a la conclusión que la distensibilidad de la AI en reposo tiene un alto valor diagnóstico y pronóstico en la ICfEp, ya que capta tanto la disfunción auricular como las presiones de llenado elevadas. El resultado es que la distensibilidad de la AI en reposo es capaz de superar las evaluaciones ecocardiográficas convencionales, proporcionando información pronóstica. La distensibilidad de la AI es fácil de obtener mediante la evaluación de la deformación de la AI y E/e' a partir de la ecocardiografía de rutina, por lo que la adición de la distensibilidad de la AI a las imágenes clínicas de rutina para la DD puede mejorar la precisión diagnóstica y evitar recurrir al cateterismo derecho y la RMN.

Evaluación de la función fásica de la AI: Podría aportar una información importante en el contexto de una DD indeterminada, y la evaluación durante el ejercicio puede ser útil para poner de manifiesto anomalías ocultas de la función diastólica del VI en pacientes con una función normal en reposo.³⁴ La evaluación volumétrica de la función fásica de la AI se basa en mediciones del **volumen máximo-Mx** (en el final de

la sístole del VI), **mínimo-Mn** (en el final de la diástole del VI), **inmediatamente antes de la contracción auricular**. Se ha utilizado el análisis del **strain longitudinal** mediante *Doppler* tisular (deformación) de la AI para evaluar su función fásica. En la actualidad, el strain auricular se obtiene mediante la técnica de **speckle-tracking** que evalúa la deformación miocárdica en varias fases del ciclo, en un plano apical de 4 cámaras.

El **strain** auricular evalúa las funciones de la AI: fase de reservorio (pico positivo en la curva del **strain**; refleja de manera indirecta la contractilidad del VI), conducto (la curva desciende hasta una meseta y representa la diástasis auricular) y de bomba contráctil (la curva de **strain** desciende de nuevo hasta el valor basal).³² **Fig. 7.**

El valor normal del **strain** de reservorio fue de 39%, y de contracción de 18%.

A pesar de que el **strain** de la AI no es totalmente independiente de la carga, las condiciones de carga parecen tener un efecto menor que el volumen de la AI.

Se definió entonces, el índice de **“rigidez de la AI”** como E (velocidad pico de entrada diastólica del flujo mitral) /LARS (strain de la AI) o E/e' (Doppler tisular) /LARS.

El índice de rigidez de la AI permite diferenciar a los pacientes con ICFEr de los pacientes con ICFEp, y diferenciar a los pacientes con ICFEp de los pacientes con una DD sin IC. **Así pues, las anomalías del strain de la AI en reposo podrían ser un biomarcador importante de la ICFEp incluso en ausencia de un agrandamiento de la AI.** Inclusive, la respuesta a las maniobras de provocación (que aumenten la precarga) y la falta de cambio del **strain** de reservorio de la AI puede mejorar la exactitud diagnóstica. La utilidad de las pruebas en esfuerzo se puso de manifiesto en un grupo de pacientes con ICFEp en los que se demostró que, incluso en los individuos con un VAI y un strain de reservorio de la AI en reposo normales, el ejercicio podía hacer que se pusiera de manifiesto una falta de aumento del strain y la tasa de strain de la AI en los pacientes con ICFEp. **Fig.6.**

El **strain de reservorio** de la AI mostró una correlación con la resistencia vascular pulmonar y el consumo máximo de oxígeno, lo cual resalta la heterogeneidad fisiopatológica existente en la ICFEp.³⁴

La determinación mediante **Doppler del flujo venoso pulmonar** se ha empleado también para obtener la velocidad S (función de reservorio), la velocidad D (función de conducto) y la velocidad inversa venosa pulmonar (función de bomba).

En un estudio de Migliore y col.³³ se utilizó el ecocardiograma para describir la función de la AI: la misma fue evaluada mediante la **fracción de vaciado de AI (FVAI)** como la diferencia entre el volumen Mx, el volumen Mn, y el strain pico de AI.

La contribución del VC al volumen sistólico (VS) fue estimada como porcentaje de VS (VC%): $VS - (AI\ Mx - Mn) / VS \times 100$. *“En el grupo DD grado III el VS fue mantenido por el aumento del VC% a pesar de la significativa disminución de la FVAI y el strain*

pico de AI."³³ La disfunción de la AI (disminución de la FVAI y el strain pico de AI) se correlaciona con un aumento de la contribución del VC al VS. La resta de ambos volúmenes de la AI (Mx- Mn) representa el volumen que aporta la AI al lleno del VI. Se ha propuesto al volumen mínimo como un mejor indicador de la función de AI ya que el mismo se produce al final de la diástole del VI, cuando está expuesto directamente a la presión de fin de diástole del VI. El strain pico de AI y el volumen Mx han demostrado correlacionarse con la presión diastólica de VI.³⁴

La alta correlación entre el strain de VI y el strain de AI se explicaría porque el VI y la AI comparten el anillo mitral, el cual es uno de los determinantes de la función longitudinal del VI y también de la AI. Por lo tanto, es esperable que todo VI con *strain* disminuido se acompañe también de *strain* de AI disminuido, y que sea el **VC el que complete el llenado del VI para compensar la disfunción auricular.**³³

Cabe destacar el estudio que realizó Potter⁴⁵ y col, que tuvo como objetivo establecer la asociación entre el **strain del reservorio auricular izquierdo (LARS)** y la IC incidente, así como el impacto de sustituir IVAI por el LARS en la evaluación diastólica. El LARS mide el estiramiento pasivo de la AI y es un marcador sensible de la disfunción diastólica del VI. Se obtuvieron entonces, ecocardiogramas *speckle-tracking* (en 2 y 4 cámaras) de 738 pacientes de 70 años asintomáticos con IC de causa no isquémica, con factores de riesgo en común: HTA, DBT, obesidad, antecedentes de quimioterapia. Los grados se asignaron como normal (>35%), grado 1 (25% a 35%) y grado 2 (<24%, IVAI >34 ml/m²). Se realizó un seguimiento de 2 años. Se demostró que la DD grado II definida por el LARS se asoció con IC incidente en ancianos, independientemente del IVAI. La sustitución del IVAI por LARS reduce el número de casos indeterminados (del 75% con reasignación de la función diastólica normal) sin impactar en el pronóstico en función diastólica normal y DD I.

El **LARS** refleja mejor los cambios en la gravedad de la DD en comparación con el agrandamiento estructural y se correlaciona bien con la presión de fin de diástole del VI o PCWP, lo que sugiere que el LARS es clínicamente útil para estimar la PFDVI. Hubo una supervivencia libre de IC peor para los pacientes con LARS <24% y DD II, en comparación con otros pacientes, pero no hubo diferencias entre aquellos con LARS >35% (normal) y DD grado I. **Fig.8.** La disfunción DD II se asoció con IC.

Zhou y col.⁴⁶ realizaron un estudio que tuvo como eje principal la búsqueda de un parámetro preciso para detectar la función diastólica del VI en pacientes con diagnóstico indeterminado de ICfEp: planteando la relación **E/LARS**. Buscaron explorar la relación entre un índice de parámetros de función diastólica del VI combinado con el strain de la AI y la función diastólica de pacientes con fEp. Reclutaron prospectivamente 388 pacientes con FEVI ≥ 50%, el strain de la AI se obtuvo mediante ecocardiografía

speckle tracking. Se evaluó la relación entre la velocidad pico (E) del flujo de entrada diastólico precoz mitral y el strain del reservorio auricular izquierdo (E/LARS) en la DD del VI. Las mediciones invasivas de la PFDVI demostraron que el cociente E/LARS estaba aumentado en los pacientes con PFDVI elevada en el grupo de prueba. El cociente E/LARS fue un predictor mostró un buen rendimiento diagnóstico en la determinación de la PFDVI elevada. El cociente E/LARS obtuvo buenos resultados en el diagnóstico de la presión de la AI elevada. Además, E/LARS fue un índice de excelente utilidad diagnóstica en la categorización de los grados de DD. También, pudo diagnosticar con precisión la ICFe indeterminado. Además, un cociente E/LARS elevado se asoció significativamente con el riesgo de MACE (mortalidad por todas las causas, infarto agudo de miocardio, IC, ictus y revascularización coronaria). El rendimiento diagnóstico de E/LARS para PFDVI > 16 mmHg es mejor que el LARS. El cociente E/LARS tuvo mayor sensibilidad y especificidad para evaluar la gravedad de la DSVI, y a medida que la disfunción diastólica empeoraba, su precisión era mejor.

Entre 1/01/2004 y el 31/12/2019 Darae Kim y col.⁴⁷ examinaron de manera retrospectiva a pacientes con PFD del VI ≥ 16 mmHg y FE $\geq 50\%$. Todos los pacientes se sometieron a un cateterismo cardíaco izquierdo para medir dicha presión; se realizaron ecocardiograma Doppler con medición de la deformación longitudinal auricular máxima izquierda (PALS: primer pico de deflexión positiva) y se calculó el valor medio de la deformación longitudinal global a partir de 2 vistas apicales. Se utilizó la relación entre la velocidad transmitral diastólica (E) y la velocidad septal mitral (e') mediante Doppler tisular de onda pulsada para estimar de forma no invasiva la presión de llenado del VI. En este estudio, se utilizó la **deformación longitudinal auricular E/e'pico (PALS)** para obtener el **índice de rigidez de la AI**, ya que E/e' es una medida no invasiva ampliamente utilizada de la PCWP y la PALS mide el estiramiento miocárdico. La población del estudio se clasificó en baja rigidez de la AI (E/e'/PALS $\leq 0,26$) y alta rigidez de la AI (E/e'/PALS $> 0,26$) según el mejor valor de corte del índice de rigidez de la AI (E/e'/PALS). El resultado primario fue un compuesto de mortalidad u hospitalización causada por IC durante el seguimiento. El índice de rigidez de la AI mostró buenas correlaciones con E/e', IVAI, presión sistólica del VD y NT-pro BNP.

El índice de rigidez (E/e'/PALS) de la AI demostró un mejor desempeño predictivo que los parámetros diastólicos ecocardiográficos (E/e', velocidad de regurgitación tricúspidea e IVAI). Los pacientes con baja rigidez de la AI tuvieron mejores resultados clínicos que aquellos con alta rigidez de la AI durante un seguimiento medio de 6 años. El índice de rigidez de la AI se asoció de forma independiente con un mayor riesgo del punto final compuesto de muerte u hospitalización por IC: se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y de hospitalización en pacientes con

ICFEp, y su papel pronóstico fue más pronunciado que el de los índices de presión de llenado del VI. El grupo con alto índice de rigidez de la AI lo conformaban en su mayoría pacientes añosos, mujeres, con disnea en CF III-IV, y tenían más probabilidades de presentar FA, HTA, DBT, enfermedad renal crónica, anemia y NT-proBNP más elevado, también se evidencio una dimensión tele diastólica del VI y un IVAI significativamente mayores, una E/e, una PALS y una FEVI más bajas. Los gráficos de Kaplan Meier revelaron unas tasas de supervivencia libre de eventos significativamente inferiores en los pacientes con un índice de rigidez de la AI elevados. **Fig. 9.**

Los pacientes con un índice de rigidez de la AI elevado experimentaron una incidencia significativamente mayor de hospitalizaciones múltiples por IC (9,9% frente a 2,3%) que los pacientes con un índice de rigidez de la AI bajo. Por último cabe destacar que el índice de rigidez de la AI fue un factor predictivo significativo del aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo y de hospitalización causado por la IC; demostró entonces que el índice de rigidez de la AI puede ser un buen indicador pronóstico en pacientes con ICFEp.

III-E-3. Enfoques terapéuticos de la ICFEp centrados en la AI.

Hay pruebas recientes de que en pacientes adultos con IC crónica, la creación de una **comunicación interauricular** (CIA) que da lugar a un flujo unidireccional de izquierda a derecha puede disminuir la hipertensión auricular y prevenir la descompensación cardíaca aguda. Los dispositivos de derivación interauricular crean una comunicación interauricular permanente mediante un abordaje transeptal percutáneo convencional. El objetivo es descomprimir la presión de la AI para atenuar o incluso revertir el mecanismo subyacente del edema pulmonar. El tamaño ideal del shunt debería permitir rebajar la presión de la AI sin causar un perjuicio de la función cardíaca derecha. Los mejores resultados hemodinámicos del cortocircuito se logran con defectos menores a 10 mm, donde la presión capilar pulmonar disminuye tanto en reposo como en ejercicio y no afecta la función cardíaca derecha.

La primera experiencia en humanos con los dispositivos⁴⁸ confirmó mejoras importantes de la calidad de vida de los pacientes, alivio sintomático de la IC y mejoras en la capacidad de ejercicio.

El **RELIEVE** es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, controlado, doble ciego, con seguimiento de 1-2 años, con criterios de inclusión tales como sintomatología en CF II- IV, valores elevados de PNA, al menos una hospitalización por IC, sin HTP; con objetivos tales como prueba de caminata de 6 minutos, mejoría en calidad de vida, MACE junto con beneficios ecocardiográficos en la estructura y función cardíaca. Se evidenció una mejoría de la calidad de vida referida por los pacientes. A los 12 meses,

los volúmenes sistólico y diastólico final del VI se redujeron, la FEVI mejoró, las áreas sistólica y diastólica final del VD se redujeron, y mejoró la excursión sistólica del plano anular tricúspideo.

El estudio **REDUCE LAP-HF** fue un estudio multicéntrico de 64 pacientes con IC sintomática (CF II-IV, NYHA) y FEVI > 40%, a quienes le realizaron CIA. A los 6 meses de seguimiento, el cateterismo derecho mostró una disminución significativa en la PCP en el máximo ejercicio, y se observaron mejorías significativas en la CF, la calidad de vida y la capacidad de ejercicio a los 6 meses.

Un informe posterior de Kaye et al. mostró que estas mejoras se mantuvieron en el seguimiento de 1 año. Kaye et al. demostró el impacto de la CIA sobre la mortalidad en pacientes con IC FEp después del seguimiento de 2 años. Demostró que la **derivación interauricular se asoció con una reducción de la mortalidad del 33%.**

El estudio **REDUCE LAP-HF I**³⁴ fue un ensayo aleatorizado que incluyó pacientes con FEVI > 40% y CF III-IV. Se aleatorizaron pacientes para recibir el dispositivo interauricular frente un procedimiento simulado (grupo de control). En el seguimiento de 1 mes, no hubo diferencias significativas para los valores de PCP en reposo, pero los pacientes en el grupo de la CIA tuvieron una reducción de PCP durante el ejercicio en comparación con el grupo control. Al año de seguimiento, el grupo de la CIA mostró una tendencia hacia una mejoría en la clase NYHA en comparación con el valor inicial y menos hospitalizaciones por IC.

Se realizó la revisión de un trabajo de Bauer y col.¹² quienes plantean la viabilidad y eficacia de la generación transcáteter de una comunicación del tabique auricular desde la infancia hasta la edad adulta con miocardiopatía y cardiopatía congénita. Fue un trabajo realizado desde 2009 a 2016 con 24 pacientes con IC FEp, en CF III-IV. Se realizó punción transeptal en 22 pacientes; dilatación del foramen oval en 2 pacientes. La presión media de la AI disminuyó significativamente; la mejoría clínica se produjo en todos los pacientes (demostraron una mejoría de la NYHA de III-IV a II). Los datos reflejan reducción significativa de la de la PCWP tras la generación de comunicaciones interauriculares de 5 y 9 mm.

Rodriguez y col.⁴⁹ en Cuba, desarrollaron un protocolo de investigación en pacientes con IC crónica y CF IV, con tratamiento médico óptimo y sin indicación de otra terapia invasiva. Se les realizó CIA como medida paliativa, para reducir la presión en la AI, mejorar síntomas y disminuir las hospitalizaciones. En los casos realizados, luego de la punción del septum interatrial, se dilata con balón de 10 y 12 milímetros de forma secuencial y se comprueba la caída de las presiones en la AI. La evolución clínica ha sido favorable y no se han registrado complicaciones asociadas al procedimiento.

IV. DISCUSIÓN

Existen múltiples trials que desde el 2003 intentaron mejorar el punto final primario de internaciones por IC y mortalidad cardiovascular; siendo que ninguno alcanzó una significación estadística. Esto se explica en parte porque se trata de una población heterogénea, porque tenemos una incompleta comprensión de la fisiopatología, y por no contar con adecuados criterios diagnósticos unificados.

Cabe señalar que meses previos a la finalización de los registros Argentinos de pacientes con IC, se habían publicado los estudios DAPA-HF, y EMPEROR Reduced, siendo escasa la evidencia del uso de las gliflozinas en pacientes con IC. Por tanto, creo necesaria la realización de un nuevo registro argentino con el uso de gliflozinas, siendo que son las únicas que disminuyen el out come primario en pacientes con ICFEp.

La puntuación H2FPEF ¹⁴ se utilizó para determinar la probabilidad de ICFEp, aunque la misma no ha sido validada en poblaciones más amplias y diversas; además incluye dos elementos procedentes de la ecocardiografía (PSAP y relación E/e'), sujetos a información imprecisa por ser un estudio operador dependiente.

El ecocardiograma sigue siendo una herramienta útil, accesible, no invasiva y de bajo costo (en comparación con la RMN y el cateterismo) para el diagnóstico y pronóstico de la IC. En la presente monografía, se realizó una detallada revisión de los nuevos parámetros en los que podemos centrar nuestra atención para mejorar la precisión diagnóstica, inclusive en los pacientes con IC indeterminada, donde los valores de corte se encuentran limítrofes. El diagnóstico precoz de la IC no sólo nos da herramientas terapéuticas, sino que nos guían para futuras investigaciones.

Dicho esto, considero pertinente destacar el uso de la FE para poder clasificar a nuestros pacientes, luego destinar nuestro estudio en pacientes con FE preservada, sumando parámetros valiosos descriptos en esta revisión.

El compromiso del *strain* longitudinal es precoz en muchas condiciones patológicas habituales y precede a la alteración de la FE. Si nuestro mecanismo de pensamiento se limita sólo a la FE, podemos perder la opción de un diagnóstico temprano. Los nuevos parámetros nos facilitan un entendimiento más integral de la fisiopatología que nos permitirá una terapéutica más eficiente. Un aporte significativo de los nuevos índices es la detección precoz de disfunción diastólica, que tendría implicaciones terapéuticas independientemente del valor de la FE. ⁴⁴

Estudios recientes han demostrado que el deterioro de la deformación de la AI tiene valor diagnóstico y pronóstico para la ICFEp. Un estudio previo demostró que la rigidez de la AI es el índice más preciso para diferenciar la ICFEp de la disfunción diastólica y se correlaciona bien con la presión sistólica de la arteria pulmonar. ⁴⁷

La distensibilidad de la AI en reposo muestra la mayor precisión diagnóstica para detectar la ICFEp y está estrechamente relacionada con la hospitalización cardiovascular. Aunque la deformación auricular total (Es) derivada de la ecografía *Speckle Tracking* muestra una mejora en la precisión diagnóstica utilizando el ejercicio-estrés. La distensibilidad de la AI en reposo surge como una herramienta diagnóstica precisa que puede aplicarse clínicamente con facilidad.

La dilatación del techo de la AI es un patrón de remodelación precoz en la ICFEp enmascarada (diagnosticada durante el ejercicio), que evoluciona hacia un agrandamiento general de la AI en la ICFEp manifiesta. Estas características distintas predicen la aparición de FA y hospitalización cardiovascular. Siendo entonces la PACS, PALS y IVAI los parámetros más predictivos de FA.

Dado que la evaluación de la rigidez de la AI podría ser importante para caracterizar a los pacientes en los que se sospecha una DDVI, y en especial para diferenciar a los pacientes con ICFEp de los que presentan una DD sin IC, deberá evaluarse el strain longitudinal de la AI determinado mediante *speckle-tracking* en comparación con el strain longitudinal determinado mediante Doppler tisular, con objeto de establecer un índice de rigidez de la AI. La combinación de la función y el volumen de la AI y sus cambios con el ejercicio respecto al reposo mejora el potencial diagnóstico y pronóstico de la geometría y la función de la AI en la DVID y en la ICFEp.

La evaluación de la función fásica de la AI es un nuevo concepto que podría mejorar la exactitud del diagnóstico y la estratificación pronóstica, en la DD y en la ICFEp. La función de reserva de la AI (tensión del reservorio de la AI: LARS) refleja la relajación y la distensibilidad, regulada por la función sistólica del VI. La AI está expuesta directamente a la presión ventricular izquierda durante la apertura diastólica de la válvula mitral. En las fases tempranas de la disfunción diastólica del VI, la AI aún puede contraerse para compensar la elevada presión ventricular izquierda. Sin embargo, en caso de presión ventricular izquierda elevada a largo plazo, la distensibilidad de la AI disminuye gradualmente, lo que provoca una disminución de la reserva, que en última instancia conduce al agrandamiento y la insuficiencia de la AI. De hecho, en caso de presión ventricular izquierda elevada, aunque la aurícula izquierda aún no se haya dilatado, la función de la aurícula izquierda se ha visto afectada. Por lo tanto, la tensión del reservorio de la AI puede reflejar una presión de llenado ventricular izquierda elevada en una fase temprana.

Potter ⁴⁵ y col, demostró que la sustitución del IVAI por LARS reduce el número de casos de IC indeterminados. En pacientes con preservación de la FE, el cociente E/LASr es un índice novedoso para evaluar la presión de llenado ventricular izquierda elevada con gran precisión.

El índice de rigidez (E/e'/PALS) de la AI demostró un mejor desempeño predictivo que los parámetros diastólicos ecocardiográficos: fue un factor predictivo significativo del aumento del riesgo de mortalidad a largo plazo y de hospitalización causado por la IC. El índice de rigidez de la AI puede utilizarse para refinar la estratificación del riesgo mediante la identificación de pacientes con mayor riesgo de muerte futura o de hospitalización relacionada con la IC.⁴⁷

Otro parámetro a analizar es la dilatación del techo auricular, ya que es una manifestación temprana y sutil en la ICfEp enmascarada. Este hallazgo puede implicar que estos patrones de remodelación temprana pueden compensar hasta cierto punto la disfunción diastólica temprana del VI. Tras la progresión de la enfermedad, la dilatación auricular global se asocia a un deterioro funcional auricular completo, como se observa en la ICfEp manifiesta.³⁶

Con respecto al tratamiento de la ICfEp considero necesario resaltar la importancia del refuerzo en las medidas higiénico dietéticas que reducen los factores de riesgo cardiovasculares; así mismo el tratamiento farmacológico está destinado a disminuir tales comorbilidades (HTA, DBT) que perpetúan la IC; vale la pena destacar el rol de las gliflozinas que han demostrado una reducción de morbilidad y nefro protección. En la ICfEp el envejecimiento, las comorbilidades, la inflamación sistémica juegan un rol fundamental y condicionan su tratamiento, que debe ser personalizado según el fenotipo.

Se planteó también la formación de una comunicación interauricular como un tratamiento paliativo para los pacientes con ICfEp sintomáticos y refractarios al tratamiento diurético. Con respecto a los ensayos presentados, la descompresión auricular podría ser una opción estratégica; aunque aún faltan ensayos multicéntricos más numerosos. Actualmente creo que la CIA se limitaría a los pacientes cuya clínica afecte de manera lineal a la calidad de vida.

V. CONCLUSIONES

La ICFEp es una entidad de prevalencia creciente, con un diagnóstico complejo y una alta tasa de comorbilidad asociada. Al tratarse de una enfermedad heterogénea, con múltiples presentaciones fenotípicas, es difícil identificar dianas terapéuticas, por lo que hasta la fecha ningún fármaco ha demostrado eficacia en su tratamiento. Es necesario hacer un esfuerzo multidisciplinar que nos permita en el futuro identificar patrones de enfermedad, simplificar su diagnóstico y diseñar planes terapéuticos.

La ICFEp tiene múltiples desafíos actuales: Cabe mencionar el diagnóstico dificultoso, la creciente incidencia, las comorbilidades asociadas, la intolerancia al ejercicio y calidad de vida reducida, presentando el riesgo de hospitalizaciones y con ella, el aumento de la mortalidad. En el presente trabajo realicé una búsqueda exhaustiva de información acerca de la fisiopatología; y los principales trabajos nos demuestran la importancia del diagnóstico precoz.

En este trabajo me enfoqué principalmente en la AI, en el rol que cumple dicha cavidad en una entidad tan heterogénea y compleja, como lo es la ICFEp. Demostrar cómo influye la disfunción de la AI en la IC fue mi principal objetivo, pensando a dicha cavidad como la punta del iceberg que conlleva a la génesis de algo mucho más grande: la disfunción ventricular.

Con la presente revisión pude llegar a la conclusión que la AI es una de las cámaras más resistentes al daño, aquella que maneja y se adapta a los cambios hemodinámicos en pos de mantener la homeostasis cardíaca. Si no protegemos dicha cavidad puede llegar a su límite y generar disfunción del VI; que empieza a manifestarse cuando la AI ya presenta cambios en su estructura y por ende, su función.

Entonces, ¿podemos predecir el daño del VI? Afirmativamente se puede, revisé diferentes artículos que concluyeron en que es importante estudiar las funciones de la AI utilizando imágenes de última generación, a partir del ecocardiograma tenemos una variedad de estudios que podemos utilizar para evaluar las funciones mecánicas de la AI. Entre ellas el uso del *speckle tracking* podría ser el más útil y completo. Si existiese alguna limitación de operador, podría ser una oportunidad de capacitarnos y actualizarnos en el manejo del software de última generación.

Una de las estrategias terapéuticas tiene que ver entonces con poner a la AI como nuestra protagonista principal, estudiarla y evitar que la misma, llegue a su límite.

Difícilmente exista un tratamiento único para un síndrome tan heterogéneo; por dicho motivo, es nuestro rol buscar herramientas diagnósticas para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes; poniendo como foco el tratamiento personalizado según los fenotipos que la evidencia nos enseñó a lo largo del tiempo.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

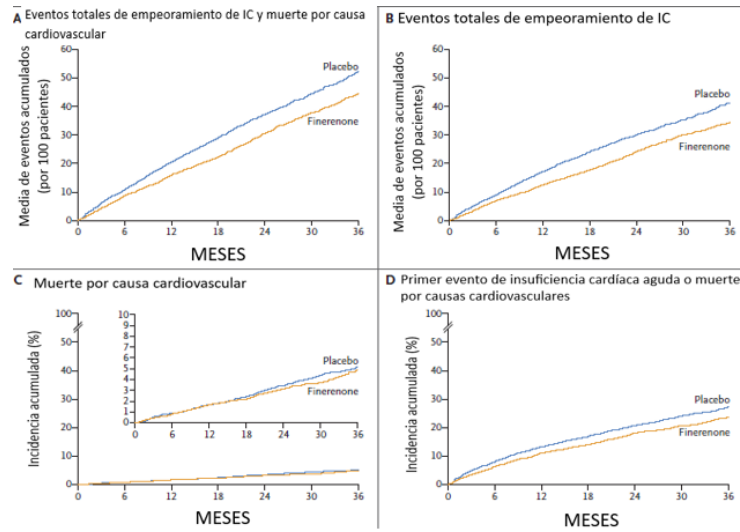
1. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail.* 2018; Vol 5: 685–694.
2. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, Bayés de Luna A, Bayés-Genís A. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2021; Vol 75:222-232.
3. Fernández A, Thierer J, Fairman E, Giordanino E, Soricetti J, Belziti C, et al. Consenso de Insuficiencia Cardíaca 2022. *Rev Argent Cardiol.* 2023; Vol 91: 34-35.
4. Mc Donagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumach A, Böhm M, et al. 2023: Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2023.Vol 44; 3627–3639
5. GBD. Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl.* 2015; Vol 388:1545- 1602.
6. Lam CSP, Wood R, Vaduganathan M, Bueno H, Chin A, Lupo Saraiva G, et al. Contemporary economic burden in a real-world heart failure population with Commercial and Medicare supplemental plans. *Clin Cardiol.* 2021; 44: 646-655.
7. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016; Vol 18: 613-625.
8. Thierer J, Perna E, Marino J, Coronel MI, Barisani JI, Brasca D, y col. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2022; Vol 51: 37-44.
9. Lescano A, Sorasio G, Soricetti J, Arakaki D, Coronel L, Cáceres L, y col. Registro Argentino de insuficiencia cardíaca aguda (ARGEN-IC). Evaluación De cohorte parcial a 30 días.*Rev Argent Cardiol.* 2020; 88 : 118-125.
10. Bhatia S, Tu J, Douglas S, Lee, Austin P, Fang J, Haouzi A, Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in a Population-Based Study. *The new england journal of medicine.* 2017. Vol 355: 260-269.
11. Chao M, Lu G, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2020. Vol 53: 1-16.
12. Bauer A, Khalil M, Ludemann M, Bauer J, Esmaeilli A, De Rosa R, et al. Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and mid-range ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion. *Clin Res Cardiol* 2018; 107:845–857.
13. Pieske B, Tschope C, Boer R, Fraser A, Anker S, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297–3317.
14. Reddy Y, Carter R, Obokata M, Redfield M, Borlaug B. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018; Vol 138:861–870.
15. Bertram P, Pfeffer M, Assmann S, Boineau R, Anand I, Claggett B, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: TOPCAT Trial. *N Engl J Med,* 2014; Vol 370: 1383-1392.
16. Anker S, Usman M, Anker M, Butler J, Böhm M, Abraham W, et col. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. *European journal of heart failure.* 2023; Vol: 25. 936-955.
17. Ito H, Ishii K, Kihara H, Kasayuki N, Nakamura F, Shimada K, et al. Adding thiazide to a renin-angiotensin blocker improves left ventricular relaxation and improves heart failure in patients with hypertension. *Japanese society of hypertension.* 2012; Vol 35:93-99.

18. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, Costanzo MR, Hasan A, Yadav C, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2014; Vol 7:935–944.
19. Davis B, Kostis JB, Simpson LM, Black HR, Cushman WC, Einhorn PT, et al. Heart Failure with Preserved and Reduced Left Ventricular Ejection Fraction in ALLHAT. *Circulation* AHA. 2008. Vol 118: 2259–2267.
20. Ferreira J, Cleland J, Girerd N, Bozec E, Rossignol P, Pellicori P, et al. Spironolactone effect on cardiac structure and function of patients with heart failure and preserved ejection fraction: a pooled analysis of three randomized trials. *Eur J Heart Fail*. 2023; Vol 25:108-113.
21. Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *Journal of the American College of Cardiology*. 2009; Vol 53: 2150-2158.
22. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB, et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open*. 2019. 1-11.
23. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, Mehta S, Stanbury M, Jones JC, et al. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020. Vol 324 : 2497-2508
24. Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: an analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail*. 2014; Vol 16:671-677.
25. Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. *JACC Heart Fail*. 2017; Vol 5:471-482.
26. Solomon S, McMurray J, Vaduganathan M, Claggett B, Jhund P, Desai A, et al. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *FINEARTS-HF. The new england journal of medicine*. 2024; Vol 391: 1475-1485.
27. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021; Vol 385: 1451-1461.
28. Packer M, Butler J, Zannad F, Pocock SJ, Filippatos G, Ferreira JP, et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2021; Vol 385: 1531-1533.
29. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2022; Vol 387: 1089-1098.
30. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet Lond Engl*. 2022; Vol 400:757-767.
31. Backhaus S, Schulz A, Lange T, Lennart S, Schwedac S, Hellenkamp K, et al. Prognostic and diagnostic implications of impaired rest and exercise-stress left atrial compliance in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the HFpEF stress trial. *International Journal of Cardiology*. 2024. Vol 404: 1-7.
32. Vera Sainz A, Jiménez L. Aplicaciones clínicas del strain de la aurícula izquierda. *Rev Ecocardiogr Pract Otras Tec Imag Card (RETIC)*. 2023; Vol 6: 12-18.
33. Migliore R, Adaniya M, Barranco M, Milles Honores J, Dorsch J, Gonzalez S y col. Rol del volumen conducido como mecanismo compensador de la disfunción de aurícula izquierda en estenosis aórtica grave. *Rev Argent Cardiol*. 2022;90: 405-413.
34. Lisa T, Marwick T, Bogdan A, Donal E, Badano L. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the american college of cardiology* . 2019. 73:1961-1977.

35. Bayes-Genis A, Bisbal F, Núñez J, Santas E, Lupón J, Rossignol P, Paulus W. Transitioning from Preclinical to Clinical Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Mechanistic Approach. *Journal of clinical medicine*. 2020; Vol 9: 1-19.
36. Kowallick S, Hasenfu G; Lamata P, Lange T, Schulz A, Evertz R , et al. Left Atrial Roof Enlargement Is a Distinct Feature of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024; Vol:17: 535-544.
37. Kusunose K, Motoki H, Popovic ZB, Thomas JD, Klein AL, Marwick TH. Independent association of left atrial function with exercise capacity in patients with preserved ejection fraction. *Heart* 2012; 98: 1261-1262.
38. ChaYM, Redfield MM, Shen WK, Gersh BJ. Atrial fibrillation and ventricular dysfunction: a vicious electromechanical cycle. *Circulation* 2004; 109: 2839–2843.
39. Jasic-Szpak E, Marwick T, Donal E, Przewlocka-Kosmala M, Gozdzik A, et al. Prediction of AF in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*.2021; Vol 14. 132-144.
40. Sohns C, Fox H, Marrouche N, Crijns H, Costard-Jaeckle A, Bergau L, et al. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2023; Vol : 389. 1380-1389.
41. Anker S, Usman M, Anker M, Butler J, Böhm M , Abraham W, et col. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. *European journal of heart failure*. 2023; Vol: 25. 936-955.
42. Yasuhiro Hamatani, Moritake Iguchi, Keita Okamoto, Yumiko Nakanishi, Kimihito Minami, Kenjiro Ishigami, et al. Association of left atrial enlargement with heart failure events in non-valvular atrial fibrillation patients with preserved left ventricular ejection fraction. *European Heart Journal Open*,2024; Vol 4: 1-11.
43. Lam CS, Rienstra M, Tay WT, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail*. 2017; Vol 5:92-98.
44. Migliore R, Darú V. Controversia: ¿La fracción de eyección sigue teniendo vigencia cuando podemos evaluar la función ventricular con nuevos índices de deformación?. *Rev. Argent. Cardiol*. 2011; 79: 429-435.
45. Potter E, Ramkumar S, Kawakami H, Yang H, Wright L, Negishi T, et al. Association of Asymptomatic Diastolic Dysfunction Assessed by Left Atrial Strain With Incident Heart Failure. *JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING*. 2020; Vol 13: 2316-2326.
46. Zhou Y, Zhao C, Shen Z, Zhao X, Zhou B . Mitral early-diastolic inflow peak velocity (E)-to-left atrial strain ratio as a novel index for predicting elevated left ventricular filling pressures in patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound*. 2021. Vol 19. 1- 10.
47. Kim D, Seo J, Choi K, Lee S, Choi J, Jeon E, et al. Prognostic Implications of Left Atrial Stiffness Index in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. *JACC: cardiovascular imaging*.2023; Vol 16 :435-445.
48. Abdul O, Altisent J, Puri R. Terapéutica intervencionista en insuficiencia cardíaca: un ámbito emergente en cardiología intervencionista. *Rec Interv Cardiol*.2022; Vol 4 : 132-136.
49. Rodriguez blanco S, Medina Aguilar J, Quert Leyva A, Martinez prohías J. Septotomía atrial percutánea con balón en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. *Cor salud*.2021;Vol 13 : 115-117

VII. FIGURAS

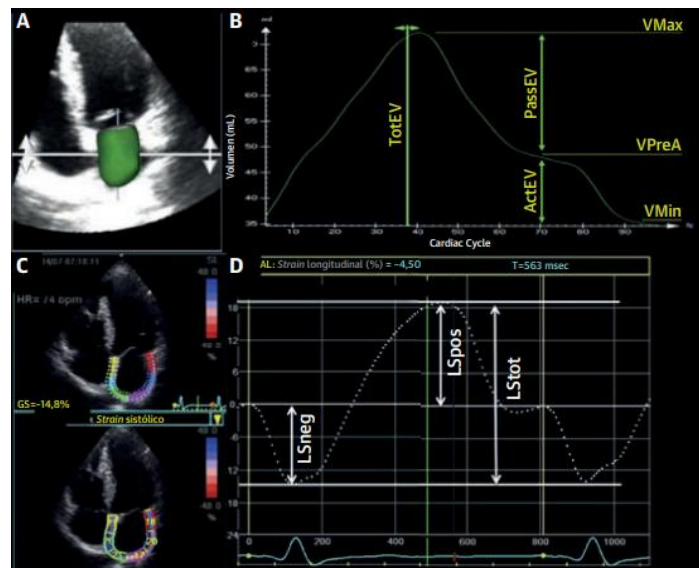
Figura 1



Gráficos de Kaplan- Meier del ensayo FINEART ²⁶

A: Muestra la incidencia acumulada para el compuesto de eventos totales de empeoramiento de IC y muerte por causas cardiovasculares (outcome primario). B: Muestra la incidencia acumulada del empeoramiento de la IC. C: Muerte por todas las causas. Gráfico D: Empeoramiento de la IC y muerte por causas cardiovasculares.

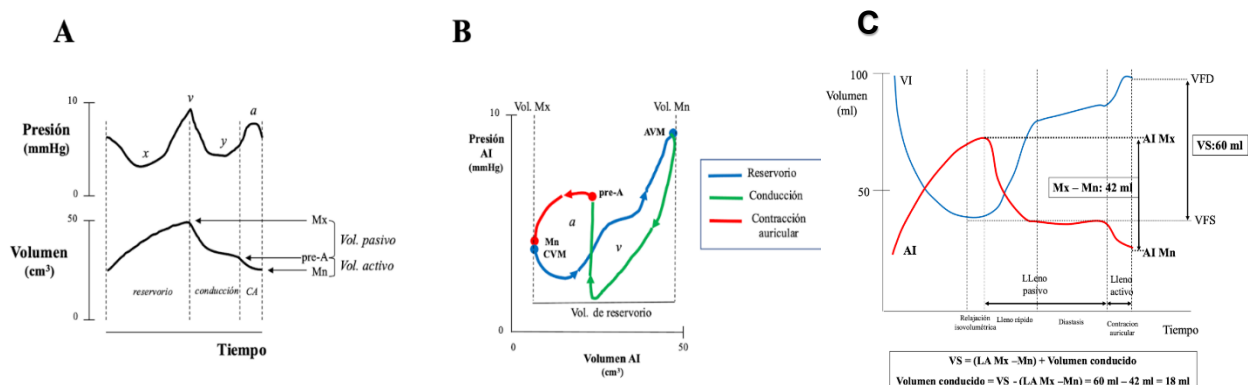
Figura 2



Función fásica de la AI ³⁴

Medición de la función fásica de la AI mediante un método volumétrico con el empleo de ecocardiografía (A,B) y con el método del strain basado en ecografía speckle tracking (C,D). B: Curva de volumen de la AI a lo largo del ciclo cardíaco. C: Strain de la AI longitudinal codificado mediante colores en una proyección de 4 cámaras apicales. D: Strain longitudinal global de la AI con el empleo de la onda P en el ECG. ActEV: Volumen de vaciado activo. LSneg: Strain longitudinal negativo. LS: Strain longitudinal positivo. LStot: Strain longitudinal total. PassEV: Volumen de vaciado pasivo. TotEV: volumen de vaciado total. VMac: Volumen auricular izquierdo máximo. Vmin: Volumen auricular izquierdo mínimo. VpreA: Volumen auricular antes de la contracción auricular.

Figura 3



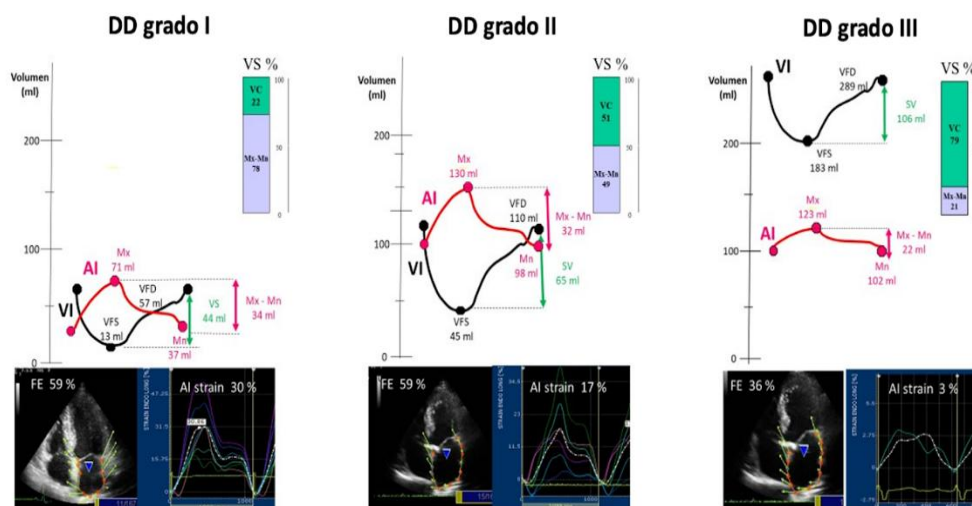
Fases de la AI y su rol con el VI ³³

A: Esquema de la curva presión y volumen de la AI en función del tiempo durante las fases de reservorio, conducción y contracción auricular (CA). Mx: volumen máximo de la AI, Mn: volumen mínimo de la AI.

B: Bucle presión – volumen de la AI con la porción “a” y “v” mostrando las fases de diferentes colores. CVM: cierre valvular mitral. AVM: apertura de la válvula mitral.

C: Curvas de presión del VI y la AI en función del tiempo mostrando las fases de lleno diastólico ventricular. Mx y Mn es el volumen que aporta la AI (42 ml) al llenado del VI (60 ml). El volumen conducido es lo que completa el llenado del VI (18 ml). VFD: volumen de fin de diástole, VFS: volumen de fin de sístole, VS: volumen sistólico.

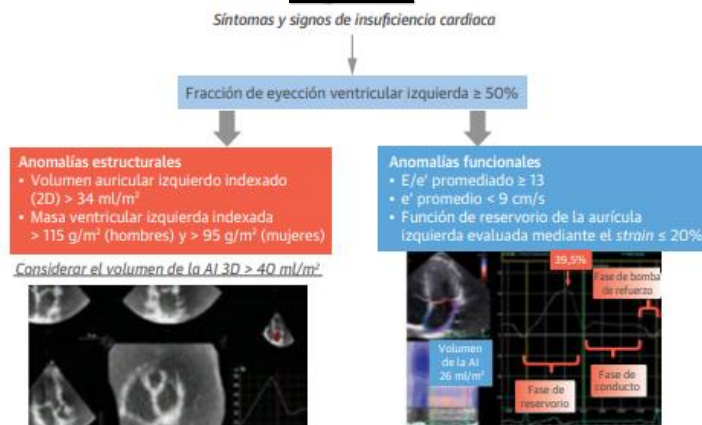
Figura 4



Curvas de volumen de VI y AI para los grupos de disfunción diastólica ³³

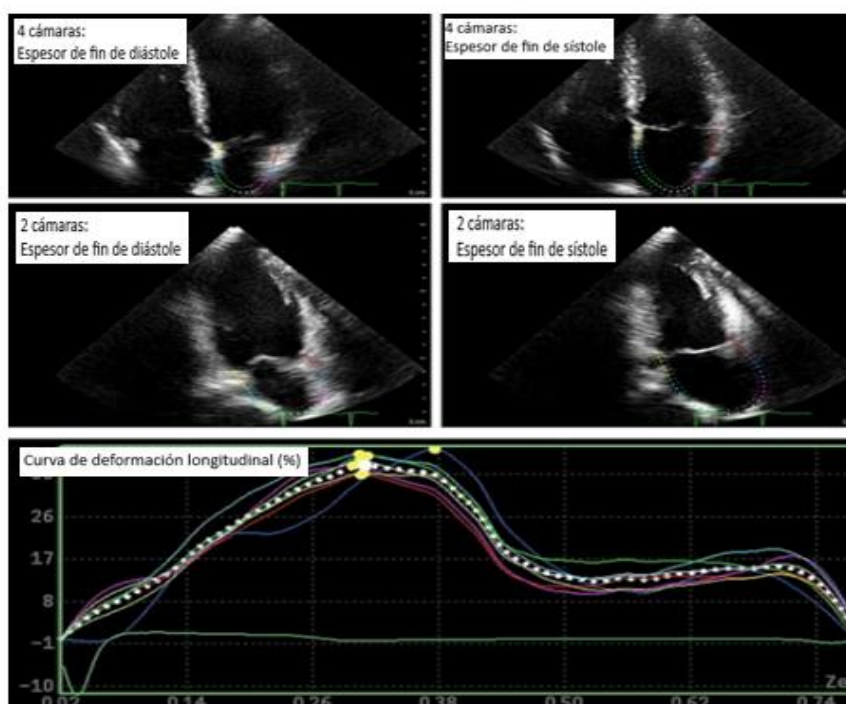
La barra del extremo superior derecho de cada grupo de DD corresponde a la composición del volumen sistólico. Puede observarse como a medida que progresa la disfunción diastólica, aumenta el porcentaje del volumen conducido que completa el volumen sistólico. En la parte inferior se observan las curvas de strain auricular de los diferentes grupos. A mayor gravedad de disfunción menor FE, menor strain y mayor volumen conducido.

Figura 5



Algoritmo diagnóstico de la ICPEp: Utilidad de la evaluación de la AI⁴
Evaluación completa de anomalías estructurales y funcionales del VI y AI.

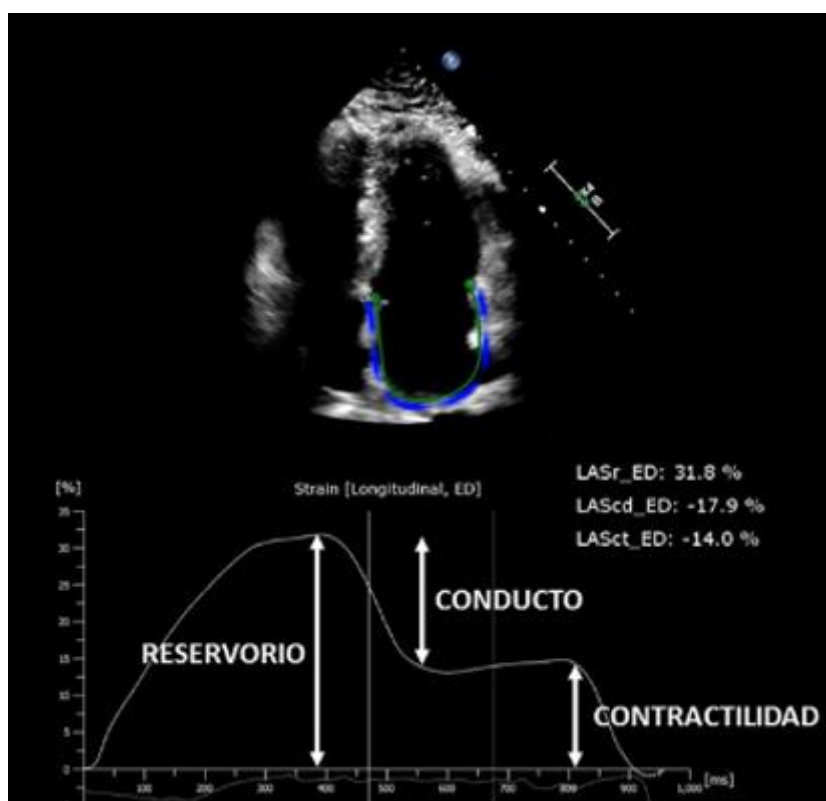
Figura 6



Ecocardiografía Speckle tracking³¹

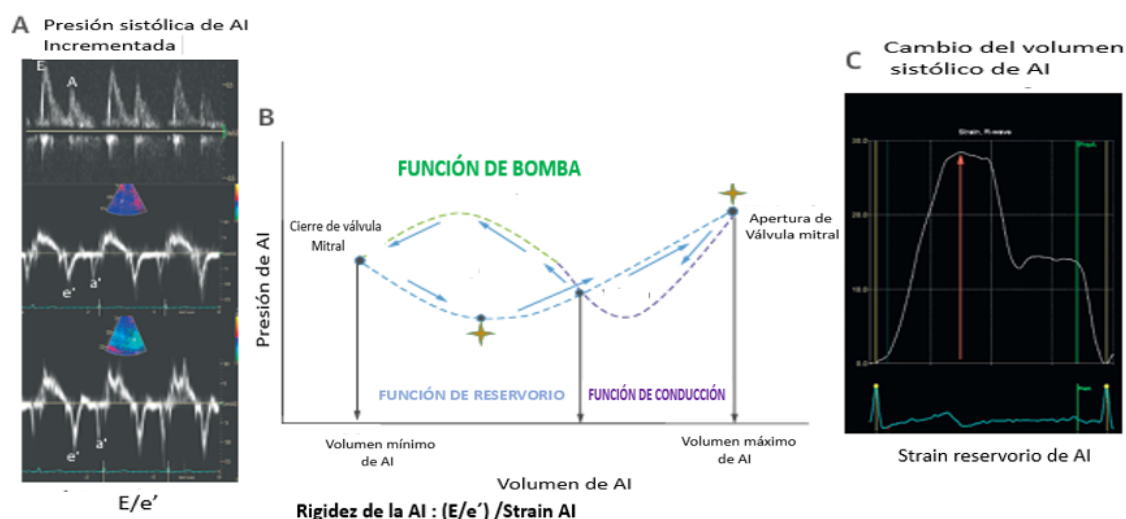
Vistas apicales de eje largo de 4 (arriba) y 2 cámaras (abajo). En fin de diástole y fin de sístole, con la curva de deformación longitudinal resultante, cuyo máximo representa la deformación del reservorio.

Figura 7



Plano apical de 4 cámaras: volumen de VI y AI para los grupos de disfunción diastólica³²
3 fases del strain auricular izquierdo

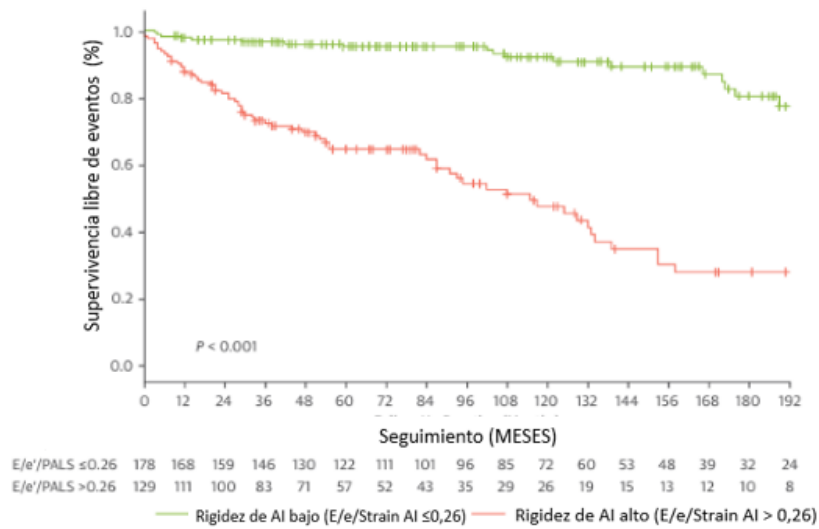
Figura 8



Rigidez de la aurícula izquierda. Método invasivo y no invasivo³²

A: Flujo mitral (arriba), velocidad mitral septal (Doppler tisular) en el centro, velocidades mitrales laterales (Doppler tisular), abajo. La relación entre la E/e' se utiliza como indicador de aumento de presión sistólica de la AI. B: Relación presión volumen. Verde: función de bombeo, Azul: función de depósito, Violeta: función de conducto. Con la contracción auricular, la presión de la AI aumenta hasta alcanzar la presión "a", lo que conduce a un aumento de gradiente de presión transmitral y al consiguiente aumento del llenado del ventrículo izquierdo con una disminución del volumen de AI hasta alcanzar el volumen mínimo, hasta el cierre de válvula mitral. A medida que la AI se relaja su presión disminuye y contribuye al llenado auricular desde las venas pulmonares (función de reservorio), el volumen aumenta hasta un máximo junto con la presión de la AI, hasta la presión de la onda "v". Las flechas muestran la dirección de los cambios de presión y volumen. Las 2 estrellas muestran los puntos clave para medir la rigidez de la AI. C: Strain de AI.

Figura 9



Rigidez de la AI y tiempo de eventos libres ³¹

Los pacientes con un índice de rigidez de la aurícula izquierda elevado (>0.26) mostraron tasas de supervivencia libre de complicaciones significativamente mas bajas que los pacientes con un índice bajo.

VIII. AGRADECIMIENTOS

A mi familia, por el apoyo incondicional desde que soñé la medicina como estilo de vida. A mis abuelos; que son mis ángeles, los faros de mi vida. A todos mis compañeros de trabajo, colegas y tutores que hacen de la residencia un lugar confortable, rico en enseñanzas; aquellos que, sin darse cuenta, son mi fuente de inspiración. A mis pacientes y sus familias, que son mi motor cuando quiero bajar los brazos.