



**Universidad de Valladolid**



## **PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD**

### **TESIS DOCTORAL:**

**“CAMBIOS CLÍNICOS Y HEMODINÁMICOS  
DE LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA  
CARDÍACA CRÓNICA TRATADOS  
MEDIANTE DESCOMPRESIÓN  
PERCUTÁNEA DE LA AURÍCULA IZQUIERDA  
CON DISPOSITIVOS ESPECÍFICOS”**

Presentada por **Javier Tobar Ruiz** para optar al grado de Doctor por la Universidad de Valladolid.

#### **Dirigida por:**

**Dr. José Alberto San Román Calvar**

Jefe de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Profesor Asociado de la Universidad de Valladolid.

**Dr. Ignacio Jesús Amat Santos**

Coordinador de la sección de Hemodinámica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Profesor Asociado de la Universidad de Valladolid.



**“Cambios clínicos y hemodinámicos de los pacientes con insuficiencia  
cardíaca crónica tratados mediante descompresión percutánea de la  
aurícula izquierda con dispositivos específicos”**

# Índice

<b>1.- RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>2.- INTRODUCCIÓN – INSUFICIENCIA CARDIACA</b>	<b>6</b>
2.1.- Epidemiología	7
2.2.- Etiología	8
2.3.- Definición y algoritmo diagnóstico	12
2.4.- Clasificación de la insuficiencia cardíaca	17
2.4.1.- Relativa a la gravedad de los síntomas	17
2.4.2.- Relativa a la función ventricular	18
2.5.- Tratamiento y limitaciones actuales	20
2.5.1.- Insuficiencia cardíaca con FEVI deprimida (IC-FEr)	20
2.5.2.- Insuficiencia cardíaca con FEVI preservada (IC-FEp)	23
2.5.3 - Insuficiencia cardíaca con FEVI ligeramente reducida (IC-FEIr)	25
2.6.- Pronóstico	26
<b>3.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA</b>	<b>30</b>
3.1.- Importancia pronóstica de la reducción de la presión en la aurícula izquierda.	32
3.2.- Creación de una comunicación interauricular para reducir la presión en la aurícula izquierda: una nueva alternativa terapéutica.	36
3.3.- Eficacia de los dispositivos de cortocircuito interauricular en insuficiencia cardíaca: estado actual	43
3.4.- Relevancia clínica- transferibilidad del estudio planteado	49
<b>4.- HIPÓTESIS y OBJETIVOS</b>	<b>53</b>
<b>5.- PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>55</b>
5.1.- Diseño	56
5.2.- Población, selección de pacientes y tamaño de la muestra	57
5.3- Definición de variables	62
5.4.- Implante de los dispositivos V-Wave y AFR - técnica	70
5.5.- Seguimiento (cronograma)	73
5.6.- Análisis estadístico y consideraciones éticas	74

<b>6.- RESULTADOS</b>	<b>75</b>
6.1.- Diagrama de flujo de pacientes	76
6.2.- Características basales	77
6.3.- Implante y seguridad (efectos adversos)	81
6.4.- Parámetros subjetivos	84
6.4.1.- Clase funcional de la NYHA	84
6.4.2.- Prueba de calidad de vida	85
6.5.- Parámetros objetivos	86
6.5.1.- Variables analíticas	86
6.5.2.- Variables ecocardiográficas	87
6.5.3.- Prueba de los 6 minutos	89
6.5.4.- Variables ergoespirometría	90
6.5.5.- Variables hemodinámicas en reposo y en esfuerzo	92
6.5.6.- Medicación y otros parámetros	93
6.6.- Hospitalizaciones	95
6.7.- Mortalidad y causas en el seguimiento a más largo plazo	96
<b>7.- DISCUSIÓN</b>	<b>99</b>
7.1 Seguridad- riesgos potenciales del dispositivo	100
7.1.1- Riesgos asociados a los procedimientos de implantación percutánea- Agudos	101
7.1.2- Riesgos asociados con la implantación de dispositivos en el tabique interauricular – Subagudos	102
7.1.3- Riesgos asociados con la creación de un canal interauricular en el tabique- Crónicos	106
7.2 Eficacia del implante	109
7.2.1- Análisis de parámetros subjetivos y objetivos	109
7.2.2- Análisis de dispositivos de shunt ocluidos	113
7.2.3- Análisis comparativo de la mortalidad y hospitalizaciones con otros estudios.	116
7.3- Futuras investigaciones	121
<b>8.- CONCLUSIONES</b>	<b>123</b>
<b>9.- ANEXOS</b> Anexo 1. Comunicaciones y artículos publicados en congresos nacionales e internacionales derivados de esta investigación	<b>125</b>
<b>10.- BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>129</b>

**ABREVIATURAS:**

AACNG: acontecimiento adverso cardiovascular y neurológico grave

AD: aurícula derecha

AI: aurícula izquierda

CIA: comunicación interauricular

DAI: desfibrilador automático implantable

EA: evento adverso

EAG: evento adverso grave

ECMO-VA: sistema de oxigenación por membrana extracorpórea venoarterial

FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo

HTA: hipertensión arterial

HTP: hipertensión pulmonar

IASD: dispositivo de cortocircuito interauricular, por sus siglas en inglés (InterAtrial Shunt Device)

IC: insuficiencia cardíaca

IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

KCCQ: Cuestionario de miocardiopatía Kansas City, por sus siglas en inglés (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)

NYHA: New York Heart Association

PAI: presión en la aurícula izquierda

PAP: presión arterial pulmonar

PCP: presión capilar pulmonar

VD: ventrículo derecho

VI: ventrículo izquierdo

VO2: consumo de oxígeno

## Índice de tablas y figuras

### Tablas:

<b>Tabla 1.</b> Principales factores etiológicos en la insuficiencia cardíaca.	<b>9</b>
<b>Tabla 2.</b> Alteraciones cardíacas estructurales y funcionales en pacientes con insuficiencia cardíaca con función ventricular preservada.	<b>17</b>
<b>Tabla 3.</b> Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.	<b>18</b>
<b>Tabla 4.</b> Etapas de la insuficiencia cardíaca según la American College of Cardiology Foundation / American Heart Association.	<b>18</b>
<b>Tabla 5.</b> Definición de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, en rango medio y reducida.	<b>19</b>
<b>Tabla 6.</b> Esquema estratégico de tratamiento en función del fenotipo de la insuficiencia cardíaca con función reducida.	<b>22</b>
<b>Tabla 7.</b> Cronograma de seguimiento del estudio	<b>73</b>
<b>Tabla 8.</b> Variables demográficas y clínicas basales	<b>77</b>
<b>Tabla 9.</b> Variables analíticas basales	<b>78</b>
<b>Tabla 10.</b> Variables ecocardiográficas basales	<b>79</b>
<b>Tabla 11.</b> Variables del test de 6 minutos y ergoespirometría previas al implante	<b>79</b>
<b>Tabla 12-A.</b> Variables hemodinámicas en reposo basales y <b>Tabla 12B</b> variables hemodinámicas en esfuerzo basales.	<b>80-81</b>
<b>Tabla 13.</b> Acontecimientos adversos graves a los 12 meses	<b>83</b>
<b>Tabla 14-A.</b> Seguimiento de variables analíticas al año post-implante. <b>B.</b> Seguimiento de variables ecocardiográficas al año post-implante. <b>C.</b> Seguimiento de variables de test de 6 minutos al año post-implante. <b>D.</b> Seguimiento de variables de ergoespirometría al año post-implante. <b>E.</b> Seguimiento de variables hemodinámicas de reposo un año post-implante. <b>F.</b> Seguimiento de variables hemodinámicas de esfuerzo un año post-implante.	<b>87-93</b>
<b>Tabla 15.</b> Tratamiento de los pacientes previo al implante del dispositivo	<b>94</b>
<b>Tabla 16.</b> Tratamiento antiagregante/anticoagulante tras la intervención utilizado en nuestra serie de acuerdo con el tratamiento previo y las características clínicas.	<b>105</b>
<b>Tabla 17.</b> Tabla de características basales comparativa de ambas poblaciones (pacientes con implante de V-Wave frente a pacientes del estudio CHAMPION).	<b>118</b>

## Figuras:

<b>Figura 1.</b> Incremento de la prevalencia con el envejecimiento de la población. Modificado de Anguita Sánchez M. Rev. Esp. Cardiol. 2008;61:1041-9	<b>7</b>
<b>Figura 2.</b> Algoritmo para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca de presentación no aguda.	<b>15</b>
<b>Figura 3.</b> Evolución de los ingresos hospitalarios por las enfermedades del corazón. 2007-2015. RECALCAR 2017	<b>26</b>
<b>Figura 4.</b> Curva de supervivencia Kaplan-Meier ajustada para pacientes estratificados en 4 grupos de acuerdo con la PCP basal y en esfuerzo <sup>72</sup>	<b>33</b>
<b>Figura 5.</b> Esquema en la evolución de la signo-sintomatología de la descompensación de IC. Adaptado de Adamson PB. Current Heart Failure Reports 2009, 6:287-292	<b>34</b>
<b>Figura 6.</b> Ubicación del dispositivo CardioMEMS en la rama de la arteria pulmonar y sistema trasmisor del paciente (equipo externo).	<b>35</b>
<b>Figura 7.</b> Dispositivo de cortocircuito interauricular InterAtrial Shunt Device (IASD). Imagen adquirida del EuroPCR 2018.	<b>43</b>
<b>Figura 8.</b> Dispositivo V-Wave con válvula.	<b>46</b>
<b>Figura 9.</b> Dispositivo V-Wave de nueva generación- no valvulado.	<b>48</b>
<b>Figura 10.</b> Dispositivo Atrial Flow Regulator (AFR).	<b>49</b>
<b>Figura 11.</b> Cateterismo cardíaco derecho de esfuerzo en Hemodinámica	<b>51-66</b>
<b>Figura 12.</b> Pasos de implante de dispositivo V-Wave.	<b>70-72</b>
<b>Figura 13.</b> Imagen de trombo/masa sobre la cara auricular derecha del dispositivo V-Wave de nueva generación sin válvula.	<b>83</b>
<b>Figura 14.</b> Diagrama de barras de seguimiento de la clase funcional de la NYHA tras el implante de los dispositivos de shunt interauricular.	<b>85</b>
<b>Figura 15.</b> Diagrama de puntos del seguimiento a un año tras el implante del cuestionario de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).	<b>85</b>
<b>Figura 16.</b> Evolución de las diferentes dimensiones del test de calidad de vida EQ-5D.	<b>86</b>
<b>Figura 17.</b> Diagrama de cajas que muestra el descenso de cifras de proBNP al año post-implante.	<b>87</b>
<b>Figura 18. A)</b> Diagrama de barras de la evolución de la insuficiencia mitral al año post-implante. <b>B)</b> Diagrama de puntos del seguimiento al año post-implante del diametro telediastólico de VI. <b>C)</b> Diagrama de cajas del seguimiento a un año de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo post-implante. <b>D)</b> Diagrama de puntos del seguimiento al año del desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo (TAPSE).	<b>89</b>
<b>Figura 19.</b> Diagrama de puntos del seguimiento de la distancia recorrida al año post-implante	<b>90</b>
<b>Figura 20.</b> Seguimiento al año post-implante de consumo pico de oxígeno.	<b>91</b>
<b>Figura 21.</b> Diagrama de barras que muestra la tasa de ingresos por IC/paciente en el año previo al implante comparado con el año post-implante.	<b>95</b>
<b>Figura 22-A.</b> Curva de supervivencia global y <b>22-B-</b> Seguimiento y causa de mortalidad hasta la actualidad en cada uno de los pacientes	<b>97</b>
<b>Figura 23.</b> Previsión de supervivencia en nuestra población a 1 y 3 años de seguimiento de acuerdo el score Seattle	<b>98</b>
<b>Figura 24.</b> Hospitalizaciones y mortalidad en el seguimiento de la población tratada con implante de V-Wave frente a la población del estudio CHAMPION.	<b>119</b>



# 1.- RESUMEN

**RESUMEN:**

Introducción: La insuficiencia cardiaca (IC) es la manifestación final de diversas cardiopatías con una prevalencia que está alcanzando registros de epidemia. Basándose en estudios que demuestran que un estricto control de la presión en la aurícula izquierda (PAI) se asocia a un mejor pronóstico, se han desarrollado dispositivos de cortocircuito interauricular que permiten una disminución permanente de la PAI. El objetivo es caracterizar la respuesta clínica, funcional y hemodinámica en reposo y en esfuerzo en pacientes con IC avanzada antes y después del implante de estos dispositivos.

Métodos: Se consideraron elegibles pacientes con IC crónica en clase funcional III/IV de la NYHA a pesar de tratamiento optimizado. El dispositivo permite el paso de sangre de AI a aurícula derecha, mediante un gradiente de presión medido basalmente mayor de 5 mmHg, descargando así la AI. Los procedimientos se realizaron de forma percutánea mediante acceso venoso femoral y guiados con ecocardiografía transesofágica.

Resultados: Se trata de un estudio prospectivo y unicéntrico. Los dispositivos se implantaron con éxito en 14 pacientes (86% hombres,  $71,7 \pm 5,8$  años y con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo de  $32,6 \pm 8,5\%$  todos ellos de causa isquémica salvo una dilatada idiopática). Tras un año de seguimiento, todos permanecen permeables ( $Qp/Qs$   $1,26 \pm 0,14$ ) y no se registraron eventos adversos con el dispositivo, salvo 2 complicaciones vasculares en el implante y una sospecha de trombo sobre dispositivo que desapareció tras optimizar anticoagulación. El 69% han mejorado su clase funcional ( $p < 0,001$ ) y su calidad de vida (KCCQ de  $41,8 \pm 3,7$  a  $54,6 \pm 6,1$ ;  $p < 0,001$ ). En cuanto a datos objetivos, los niveles de NT-proBNP pasaron de 1530 [1326-4157] basal a 1200 [785-2685] pg/ml ( $p = 0,005$ ), en el test de los 6 minutos se produjo un aumento de 23 metros ( $p = 0,001$ ) y un aumento de 2,4 ml/Kg/min en el consumo de

O<sub>2</sub> en la ergoespirometría ( $p=0,005$ ). Se observó una disminución del volumen telediastólico del ventrículo izquierdo de  $188 \pm 68$  ml basal a  $163 \pm 59$  ml ( $p=0,002$ ), sin cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. En cuanto a los valores hemodinámicos, la presión capilar pulmonar basal en reposo pasó de  $21,9 \pm 4,2$  a  $18,5 \pm 3,2$  mmHg al año del implante ( $p=0,002$ ). La presión capilar pulmonar en esfuerzo bajó de  $29 \pm 6$  mmHg antes del implante (7 mmHg más que en reposo) a  $20,5 \pm 6,5$  mmHg tras el implante ( $p=0,005$ ). Esta mejoría ocurrió sin variaciones en el gasto cardíaco y sin aumento de presiones pulmonares, presión en la aurícula derecha ni datos clínicos ni ecocardiográficos de disfunción derecha. Se evidenció un descenso muy marcado de la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca: 1,14 ingresos por paciente-año el año previo al implante frente a 0,21 al año del implante ( $p=0,004$ ). Con una mediana de seguimiento de 662 [549-1329] días, la supervivencia al año fue del 93% y a los 3 años del 44%, similar a la predicha por el Seattle score para dicha población.

Conclusiones: El implante de esta terapia es seguro y se asocia a buenos resultados clínicos y hemodinámicos con una disminución de los ingresos por IC. Nuestro análisis exploratorio no sugiere una reducción en la mortalidad predicha pero este punto será analizado en los estudios aleatorizados en marcha en la actualidad.

**ABSTRACT:**

Introduction: Heart failure (HF) is the final presentation of a wide range of cardiopathies with a prevalence reaching epidemic numbers. Interauricular shunt devices that allow permanent decrease of left auricular pressure (LAP) have been developed based on the results of several studies that associated a strict LAP control with better prognosis. Our objective is to analyze clinical, functional and hemodynamic response basal and during exercise in patients diagnosed with severe HF before and after implantation of the device.

Methods: Patients with chronic HF stages III/IV NYHA despite optimal pharmacologic treatment were considered recruitable. The device allows blood flow from left atrium (LA) to right atrium (RA), through a pressure gradient greater than 5 mmHg, discharging volume from LA. The implantation procedures were performed eco guided (transesophageal echocardiography) and percutaneously through venous femoral access.

Results: We conducted a prospective, single-institution study. The devices were successfully implanted in 14 patients (86% male,  $71,7 \pm 5,8$  years, with  $32,6 \pm 8,5\%$  LVEF, all of them of ischemic cause except one dilated cardiomyopathy). After 12 months follow-up, all shunt devices remain functioning ( $Qp/Qs$   $1,26 \pm 0,14$ ) and no adverse events related to them were noted, saving 2 vascular complications during implantation and echocardiographic suspicion of thrombus upon device that disappeared with optimal anticoagulation. 69% ( $p < 0,001$ ) improved their functional class, associating highest scores in quality-of-life tests (KCCQ from  $41,8 \pm 3,7$  to  $54,6 \pm 6,1$ ;  $p < 0,001$ ). Regarding objective data, NT-proBNP decreased from basal 1530 (1327-4158) to 1200 (785-2685) pg/ml ( $p < 0,005$ ), 6-minute test results showed an improvement of 23 meters ( $p = 0,001$ ) and 2.4 ml/kg/min raise in maximal oxygen consumption in ergospirometry

( $p=0,005$ ). We observed a decrease in LV telediastolic volume from  $188\pm 68$  in basal situation to  $163 \pm 59$  ml ( $p=0,002$ ), without significant modifications in left ventricular ejection fraction (LVEF). Concerning hemodynamics, resting basal pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) decrease from  $21,9 \pm 4,2$  to  $18,5 \pm 3,2$  mmHg,  $p=0,002$  one year after device implantation. In exercise study, basal data were significantly higher ( $29 \pm 6$  mmHg, 7 mmHg greater than resting) and we achieved an important decrease with functioning shunt  $20,5 \pm 6,5$  mmHg,  $p=0,005$ . This significant improvement didn't carry modifications neither in cardiac output nor pulmonary pressures, RA pressures and echocardiographic or clinical signs of right failure. We observed an important reduction of HF-related hospitalizations, from 1,14 per patient/year before shunt therapy to 0,21 per patient/year after it,  $p=0,004$ . This reduction was compared with CHAMPION study population, with positive results. One year survival was 93% and 3-year survival 44%, with a median follow-up of 662 (549-1329), similar to Seattle score prediction.

Conclusions: The interauricular shunt devices represent a safe therapy and associate positive clinical and hemodynamic results, with a significant reduction of HF hospitalizations. Our work does not suggest a decrease in predicted mortality, but this will be further analyzed by randomized studies currently on going.



## **2.- INTRODUCCIÓN**

## 2.- INTRODUCCIÓN- INSUFICIENCIA CARDÍACA

### 2.1.- EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica con un impacto sociosanitario muy importante. En la actualidad, este trastorno afecta a más de 23 millones de personas en todo el mundo, y existe una previsión de aumento de su prevalencia en torno al 25% en el año 2030 <sup>1</sup>. Esta situación epidemiológica se basa, fundamentalmente, 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 sobre todo en cardiopatía isquémica y, sin duda, igualmente importante, el aumento de los factores de riesgo que inducen el desarrollo de la IC.

España no es una excepción ya que, según los resultados del estudio PRICE <sup>2</sup>, la prevalencia de IC en nuestro país se encuentra en torno al 6,8% de la población de más de 45 años. Esta es similar en varones y mujeres, y aumenta con la edad, de tal forma que por encima de los 75 años se sitúa en 16% (figura 1). Actualmente, es la primera causa de hospitalización en España en los pacientes mayores de 65 años, y representa más de 100.000 ingresos hospitalarios por año <sup>3</sup>.

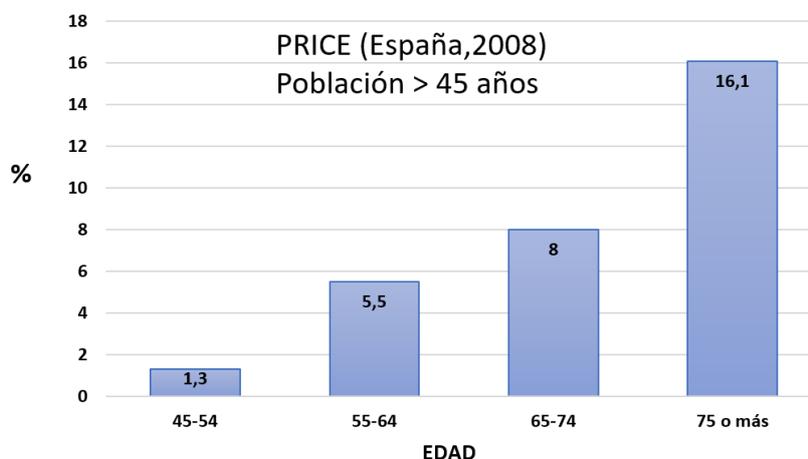


Figura 1. Incremento de la prevalencia con el envejecimiento de la población. Modificado de Anguita Sanchez M. Rev. Esp. Cardiol. 2008;61:1041-9

En la última década se ha observado un aumento significativo de la incidencia, prevalencia y morbimortalidad de la IC. Tal es así, que actualmente nos encontramos ante un gran problema de salud, de proporciones epidémicas. En España, las cifras de prevalencia se sitúan en torno al 5%, por lo que en Castilla y León (2,4 millones de habitantes) estaríamos hablando de aproximadamente 125.000 pacientes. Además, su prevalencia aumenta en grupos de edad avanzada, en torno al 10% en pacientes mayores de 70 años, por lo que, en nuestro medio, en el que el envejecimiento de la población es notable, estas cifras seguramente sean mayores <sup>4</sup>.

## **2.2.- ETIOLOGIA**

La etiología de la IC es diversa y varía dentro de cada región y entre distintas regiones del mundo. No existe acuerdo sobre un sistema único de clasificación de las causas de la IC y algunas de las categorías potenciales se superponen. Numerosos pacientes presentan varias enfermedades diferentes, cardiovasculares y no cardiovasculares, que interactúan y causan IC. La identificación de estas afecciones que pueden conducir a una situación de IC tiene gran trascendencia, pues puede modificar el enfoque diagnóstico, terapéutico y preventivo, así como condicionar el pronóstico <sup>5</sup>. Por ello, no es aceptable conformarse con un diagnóstico inespecífico de “insuficiencia cardíaca” en los procesos diagnósticos de estos pacientes, sino que deben figurar tanto el tipo de cardiopatía estructural como los factores de riesgo que la han propiciado y, en su caso, los factores desencadenantes de la descompensación aguda.

De forma práctica, hablamos de 3 tipos de causas de IC: predisponentes, determinantes y precipitantes <sup>6-7</sup> (ver tabla 1).

TABLA 1. PRINCIPALES FACTORES ETIOLÓGICOS EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA	
Causas	Ejemplos
<p><b>Causas predisponentes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1- Etiológicas</li> <li>2- Probablemente etiológicas</li> <li>3- No etiológicas</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1- Cardiopatías isquémicas y congénitas</li> <li>2- HTA, diabetes</li> <li>3- Edad, sexo masculino, obesidad, tabaquismo</li> </ol>
<p><b>Causas determinantes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Miocardiopatías <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primarias</li> <li>• Secundarias</li> </ul> </li> <li>2) Sobrecarga ventricular <ul style="list-style-type: none"> <li>• De presión</li> <li>• De volumen</li> </ul> </li> <li>3) Llenado ventricular alterado</li> <li>4) Arritmias</li> </ol>	<p>Miocardiopatía dilatada/hipertrófica</p> <p>Miocardiopatía isquémica, infecciosa, tóxica, metabólica</p> <p>HTA, estenosis aórtica/pulmonar, HTP</p> <p>Insuficiencias valvulares, cortocircuitos</p> <p>Hipertrofia ventricular, estenosis mitral/tricúspide, tumores, pericarditis constrictiva</p> <p>Bradycardia, taquicardia, taquimiocardiopatía</p>
<p><b>Causas precipitantes</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Cardíacas</li> <li>2) Extracardíacas</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Arritmias, isquemia miocárdica, fármacos inotrópicos negativos: antagonistas del calcio, bloqueadores beta, antiarrítmicos, otros</li> <li>2) Infecciones, incumplimiento del tratamiento, embolia pulmonar, anemia, fármacos (AINE), cirugía, esfuerzo, tóxicos</li> </ol>

HTA: hipertensión arterial, AINE: anti-inflamatorio no esteroideo, HTP: hipertensión pulmonar

Las causas **predisponentes**, también llamadas factores de riesgo, son marcadores que se asocian con una mayor probabilidad de aparición de IC y pueden identificarse en la población sin cardiopatía o sin síntomas de IC. A su vez, se dividen en etiológicas, probablemente etiológicas y no etiológicas.

- Las causas predisponentes etiológicas son las que producen alteraciones estructurales. La principal es la cardiopatía isquémica <sup>8</sup>, siendo el infarto de miocardio es el principal factor aislado. Las cardiopatías congénitas serían otras etiologías predisponentes de IC menos prevalentes en la población.

- Las causas predisponentes probablemente etiológicas se asocian con una mayor incidencia de IC, sin que exista una relación causal demostrada, aunque es probable que influyan de forma «indirecta» en el deterioro progresivo de la función ventricular. La principal es la hipertensión arterial (HTA) <sup>9</sup>. También son causas predisponentes la diabetes mellitus y la historia de fiebre reumática.
- En las causas predisponentes no etiológicas no existe una relación causa-efecto directa con la IC. Se han evidenciado en análisis multivariantes realizados sobre amplias poblaciones y deben ser entendidas como meros marcadores de riesgo. Incluyen la edad avanzada, el sexo masculino, el sobrepeso, el consumo de tabaco, la proteinuria y las anomalías en el electrocardiograma basal <sup>10</sup>.

Las **causas determinantes** de IC son las que alteran los mecanismos reguladores de la función ventricular, las condiciones de carga hemodinámica y la frecuencia cardíaca. Pueden clasificarse en: alteraciones miocárdicas (primarias o secundarias), sobrecargas hemodinámicas, defectos de llenado ventricular y alteraciones del ritmo cardíaco.

Existen 3 patrones clásicos de alteración miocárdica primaria que pueden causar IC: la miocardiopatía dilatada idiopática, la miocardiopatía hipertrófica y la miocardiopatía restrictiva. La alteración miocárdica secundaria que con más frecuencia ocasiona IC es la cardiopatía isquémica. Otras menos frecuentes son las miocardiopatías de origen infeccioso (miocarditis viral, enfermedad de Chagas, toxoplasmosis...), las miocardiopatías tóxicas (por tóxicos, como el alcohol, y en menor frecuencia la cocaína, el plomo, el cobalto y el mercurio, o por fármacos), las miocardiopatías metabólicas (hipertiroidismo, hipotiroidismo, feocromocitoma, enfermedad de Cushing, hipocalcemia, hipofosfatemia), las miocardiopatías de origen genético (como las glucogenosis), las miocardiopatías asociadas a enfermedades neuromusculares, las miocardiopatías asociadas a déficit carenciales (tiamina, selenio, carnitina) y las

miocardiopatías de origen inflamatorio (asociadas a enfermedades del colágeno, miocarditis por hipersensibilidad y sarcoidosis).

Las causas determinantes caracterizadas por una sobrecarga hemodinámica pueden deberse a una sobrecarga de la presión o del volumen. En la HTA y en la estenosis aórtica, existe un aumento de poscarga que ocasiona una sobrecarga de presión en el ventrículo izquierdo (VI), responsable finalmente de la aparición de IC. En las cavidades derechas, la hipertensión pulmonar (HTP) y la estenosis pulmonar producen las mismas consecuencias. Un caso especial de HTP es el observado en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que da lugar al denominado *cor pulmonale*, manifestado como IC derecha. Por lo que respecta a la sobrecarga de volumen, la hipervolemia, las insuficiencias mitral y aórtica, la comunicación interventricular y el conducto arterioso persistente en las cavidades izquierdas, así como la insuficiencia tricúspide o la comunicación interauricular (CIA) en las cavidades derechas, pueden causar IC.

Aquellas situaciones en las que existe un defecto del llenado ventricular, como las alteraciones de la distensibilidad asociadas a la hipertrofia ventricular, la obstrucción del tracto de entrada ventricular, la hipovolemia, el taponamiento cardíaco, la constricción pericárdica y las masas intracardíacas, pueden originar un cuadro de IC.

Por otra parte, las alteraciones del ritmo cardíaco (taquicardias, bradicardias, situaciones con pérdida del sincronismo auricular) también pueden cursar con IC.

Las **causas precipitantes** de la IC <sup>7</sup> son los factores que provocan la descompensación de una situación de estabilidad en pacientes con o sin diagnóstico previo de IC, pero con una cardiopatía estructural subyacente. Se dividen en causas cardíacas o extracardíacas. Las cardíacas son las arritmias, la aparición de una nueva cardiopatía (la más frecuente, el infarto agudo de miocardio) y los fármacos inotrópicos negativos. Las extracardíacas son las infecciones (sobre todo las respiratorias), los fármacos que

retienen sodio (especialmente los antiinflamatorios no esteroideos, de uso muy extendido), el abandono del tratamiento o de la dieta, la embolia pulmonar, el estrés físico o psíquico, la anemia o las enfermedades intercurrentes, las intervenciones quirúrgicas y los hábitos tóxicos <sup>11</sup>.

Su identificación es igualmente importante, ya que pueden deteriorar gravemente la función cardíaca de un miocardio sin reservas. Otro punto de particular interés en la identificación de la causa desencadenante es que su tratamiento y eliminación conducen a un pronóstico más favorable que cuando se trata sólo de la progresión de la causa subyacente la que origina la IC.

### **2.3.- DEFINICIÓN Y ALGORITMO DIAGNÓSTICO.**

A pesar de su elevada prevalencia y de la enorme carga que supone sobre los sistemas de salud, la IC es un síndrome clínico para el que no existía aún una definición satisfactoria. En los últimos años, diversas acepciones se han considerado para definir esta patología, las más acertadas siempre incluyen la presencia de síntomas y signos típicos.

Tal es así, que las guías europeas la definen como: “síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (como disnea, edemas y fatiga), que puede ir acompañado de signos (como presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una reducción del gasto cardíaco o una elevación de las presiones intracardiacas en reposo o en esfuerzo”.

La definición actual de la IC se limita a las fases de la enfermedad en que los síntomas clínicos son evidentes. Sin embargo, antes de la manifestación de los síntomas, los pacientes ya pueden presentar anomalías cardíacas estructurales o funcionales asintomáticas (disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo), que son precursoras de la IC <sup>12</sup>. Identificar el problema cardíaco subyacente es importante para

el diagnóstico, pero también es crucial por razones terapéuticas, ya que cada enfermedad concreta determina el tratamiento específico que se debe emplear <sup>13</sup>.

Recientemente se ha realizado un documento de consenso acerca del término de IC avanzada, en la cual, los pacientes deben presentar los siguientes criterios a pesar de tratamiento médico óptimo <sup>14</sup>.

1. Síntomas graves y persistentes de IC, clase funcional III o IV de la New York Heart Association (NYHA).
2. Disfunción cardíaca grave definida por una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) reducida  $\leq 30\%$ , insuficiencia aislada del ventrículo derecho (VD), anomalías valvulares graves no operables o anomalías congénitas o valores persistentemente altos (o en aumento) de NT-proBNP y datos de disfunción diastólica grave.
3. Episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran altas dosis de diuréticos intravenosos (o combinaciones de diuréticos), episodios de bajo gasto que requieran inotrópicos o fármacos vasoactivos o arritmias malignas que causen más de una hospitalización no planificada en los últimos 12 meses.
4. Deterioro severo de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio, distancia en test de los 6 minutos disminuida ( $<300$  m) o consumo pico de oxígeno ( $VO_2$  pico  $< 12-14$  ml/kg/min), que se estima que es de origen cardíaco.

### **ALGORITMO DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA NO AGUDA**

Para los pacientes con síntomas o signos que se presentan por primera vez en Atención Primaria o en consulta ambulatoria y de forma no urgente, se debe evaluar la probabilidad de IC en primer lugar con base en la historia clínica del paciente

(enfermedad arterial coronaria, HTA, uso de diuréticos), síntomas de presentación (p. ej., ortopnea), exploración física (p. ej., edema bilateral, presión venosa yugular elevada, desplazamiento de pulso apical) y electrocardiograma en reposo. Si todos estos elementos son normales, la IC es muy poco probable y es preciso considerar otros diagnósticos. Si uno de los elementos es anormal, se debe determinar la concentración plasmática de péptidos natriuréticos, si es posible, para identificar a los pacientes que requieren ecocardiografía (el ecocardiograma está indicado si el valor de los péptidos natriuréticos es superior al umbral de exclusión o no se puede determinar los péptidos natriuréticos circulantes) <sup>15</sup>.

En pacientes donde tras el ecocardiograma se evidencie dilatación y disfunción ventricular (<50% de FEVI) asociado a lo anterior ya tendremos el diagnóstico de insuficiencia cardiaca (ver figura 2).

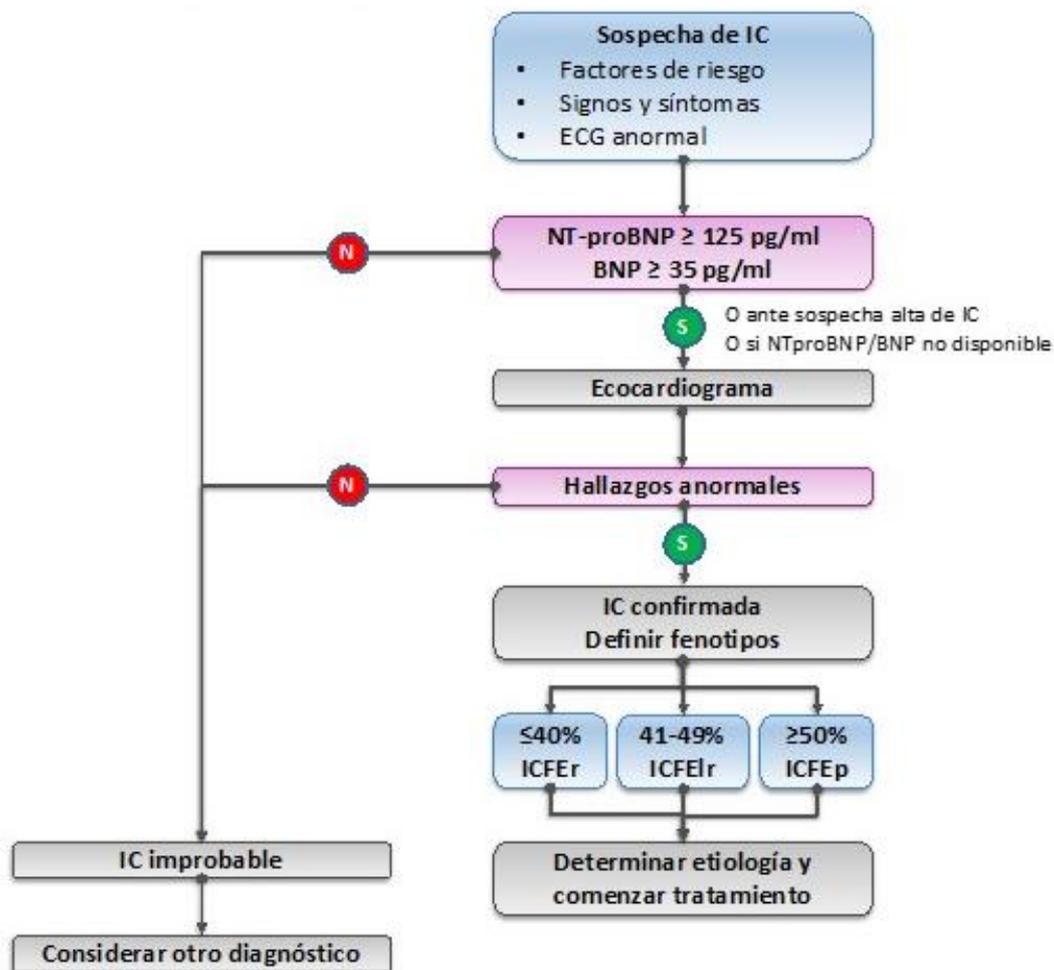


Figura 2. Algoritmo para el diagnóstico de la insuficiencia cardiaca de presentación no aguda. Adaptado y traducido de: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. BNP: péptido natriurético de tipo B, NT-proBNP: fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral, ECG: electrocardiograma, ICFElr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida.

El diagnóstico de la IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) es más complejo y supone un reto para el cardiólogo clínico. Los pacientes con IC-FEp generalmente no presentan dilatación del VI, pero en su lugar normalmente tienen, como características anatómicas, un aumento del grosor de la pared del VI o un aumento del tamaño de la aurícula izquierda (AI) como un signo del aumento de las presiones de llenado. A su vez, la mayoría tiene datos objetivos de alteraciones cardíacas funcionales de empeoramiento de capacidad de llenado del VI, también clasificada como disfunción diastólica, que se considera generalmente como la causa más probable de IC en estos pacientes. No obstante, gran parte de los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr) tienen también disfunción diastólica y en pacientes con IC-FEp

también se encuentran leves anomalías de la función sistólica. Por ello, se prefiere emplear los términos de fracción FEVI preservada o reducida.

Una herramienta importante para el diagnóstico es el algoritmo HFA-PEFF de la Sociedad Europea de Cardiología en 2019 <sup>16</sup>, de este se extrae:

- Añadido a la sospecha clínica, el uso de múltiples herramientas de cardiología, siendo el ecocardiograma la piedra angular en donde no solo debemos fijarnos en la FEVI, sino en los parámetros de función diastólica, la masa ventricular, el grosor de las paredes ventriculares, el tamaño de la AI, la morfología del VI, entre otras.
- Se debe promover la realización de pruebas de estrés diastólico con ejercicio debido a que éstas pueden desenmascarar a los verdaderos pacientes con IC-FEp.
- Es importante complementar con la medición de péptidos natriuréticos y la valoración de pruebas adicionales (incluyendo otras pruebas funcionales como ergoespirometría, test de 6 minutos) para poder esclarecer que estamos ante un paciente con IC-FEp.
- Probablemente, el patrón oro del diagnóstico es el cateterismo derecho con ejercicio, aunque no está claro si es coste-efectivo.

Los criterios diagnósticos ecocardiográficos anatómicos y funcionales de los pacientes con IC-FEp más comunes se detallan en la siguiente tabla, su presencia, asociado a síntomas y signos y elevación de cifras de péptidos natriuréticos confirmarán la presencia de insuficiencia cardiaca.

Tabla 2: Alteraciones cardíacas estructurales y funcionales en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

PARAMETRO	MEDIDA	COMENTARIO
Masa de VI indexada/ Grosor de la pared relativo	>95 g/m <sup>2</sup> (mujeres), >115 g/m <sup>2</sup> (hombres) / >0.42	Aunque la presencia de hipertrofia o remodelado del VI concéntrico es de apoyo, la ausencia de hipertrofia del VI no excluye el diagnóstico de IC-FEp
Volumen indexado de la AI	>34 mL/m <sup>2</sup> (RS)	En ausencia de FA o valvulopatía, la dilatación de la AI refleja presión de llenado del VI crónicamente elevada (en presencia de FA, el umbral es > 40 ml / m <sup>2</sup> )
Relación E/e' en reposo	>9	Sensibilidad 78%, especificidad 59% para la presencia de IC-FEp mediante pruebas de esfuerzo invasivas. Un corte más alto de 13 tenían menor sensibilidad (46%) pero mayor especificidad (86%).
NT-proBNP	>125 (SR) or >365 (AF) pg/mL	Hasta el 20% de los pacientes con IC-FEp comprobada de forma invasiva tienen PN por debajo de umbrales de diagnóstico, particularmente en presencia de obesidad
PSAP/ velocidad de la IT en reposo	>35 mmHg / >2.8 m/s	Sensibilidad 54%, especificidad 85% para la presencia de IC-FEp mediante pruebas de esfuerzo invasivas

Adaptado y traducido de: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. NT-proBNP: fracción N-terminal del péptido natriurético cerebral FA = fibrilación auricular; E / e' ratio = velocidad de llenado precoz en Doppler transmitral / velocidad de relajación temprana en Doppler tisular; IC-FEp = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; AI = aurícula izquierda; VI = ventricular izquierdo; PN = péptido natriurético; PSAP = presión sistólica de la arteria pulmonar; RS = ritmo sinusal; IT = insuficiencia tricuspídea. Nota: Cuanto mayor sea el número de anomalías presentes, mayor será la probabilidad de IC-FEp.

## 2.4.- CLASIFICACIÓN DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

### 2.4.1.- RELATIVA A LA GRAVEDAD DE LOS SÍNTOMAS.

La clasificación funcional de la NYHA se ha empleado para describir la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio. Sin embargo, aunque hay una relación clara entre la gravedad de los síntomas y la supervivencia, los pacientes con síntomas leves pueden tener riesgo de hospitalización y muerte<sup>17-18</sup> (tabla 3).

Tabla 3. Clasificación funcional de la New York Heart Association basada en la gravedad de los síntomas y la actividad física.

CLASE FUNCIONAL	SÍNTOMAS
CLASE I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
CLASE II	Ligera limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.
CLASE III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo, pero una actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones o disnea.
CLASE IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin discomfort. Los síntomas de IC o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física, el discomfort aumenta.

La clasificación de la American College of Cardiology Foundation / American Heart Association (ACCF/AHA) describe las fases de desarrollo de la IC según los cambios estructurales y los síntomas <sup>19</sup> (tabla 4).

Tabla 4. Etapas de la insuficiencia cardíaca según la American College of Cardiology Foundation / American Heart Association.

A	Riesgo alto de IC, pero sin enfermedad estructural cardíaca o síntomas de IC.
B	Enfermedad cardíaca estructural sin signos o síntomas de IC.
C	Enfermedad cardíaca estructural con signos previos o presencia de síntomas de IC
D	IC refractaria que requiere intervenciones especializadas

#### 2.4.2.- RELATIVA A LA FUNCIÓN VENTRICULAR

La terminología más importante empleada para clasificar la IC es histórica y se basa en la determinación de la FEVI. La IC comprende un amplio espectro de pacientes, desde aquellos con FEVI preservada (considerada típicamente como  $\geq 50\%$  - IC-FEp) a aquellos con FEVI reducida (típicamente considerada como  $< 40\%$  - IC-FEr). Los pacientes con FEVI entre el 40-49% representan una zona gris, que en las guías

europas de IC de 2016 se definió como IC con FEVI en rango medio. Actualmente, en las nuevas guías de 2021, este subgrupo se define como IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FEIr) por su semejanza a los pacientes con IC-FEr. La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes etiologías subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a los tratamientos (tabla 5).

Tabla 5: Definición de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, ligeramente reducida y reducida

CRITERIOS	IC-FEr	IC-FEIr	IC-Fep
1	Síntomas ± signos <sup>a</sup>	Síntomas ± signos <sup>b</sup>	Síntomas ± signos <sup>a</sup>
2	FEVI < 40%	FEVI 40-49%	FEVI > 50%
3	-	-	-Péptidos natriuréticos elevados 1. Aumento de las presiones de llenado 2. Disfunción diastólica de VI <sup>c</sup>

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo. a) Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados de forma óptima. b) Para el diagnóstico de IC-FEIr, la presencia de otras alteraciones estructurales (aumento del tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda o medidas ecocardiográficas de aumento de las presiones de llenado de ventrículo izquierdo), hacen el diagnóstico más fiable. c) Para el diagnóstico de IC-FEp, cuantas mayor número de anomalías se detecten, mayor seguridad en el diagnóstico

A su vez, en estas nuevas guías se establece un nuevo subgrupo. Los pacientes con antecedentes de IC-FEr (< 40%), que aumentan más de 10 puntos la FEVI y presentan una segunda medición con FEVI > 40% se clasificarán como IC con fracción de eyección mejorada. En estos pacientes se recomienda el tratamiento continuado para IC-FEr por el riesgo de recaída.

## **2.5.- TRATAMIENTO Y LIMITACIONES ACTUALES.**

### **2.5.1.- INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI REDUCIDA (IC-FEr)**

Como hemos visto antes la IC-FEr se define por una FEVI < 40%. Su principal etiología sigue siendo la isquémica y en el algoritmo diagnóstico siempre hay que descartarla. Existe una gran variabilidad de expresión clínica independientemente de la gravedad de la enfermedad. Muchos pacientes con deterioro severo de la función ventricular izquierda no tienen síntomas de IC. En una serie de pacientes con FEVI < 40%, el 20% no tenía criterios clínicos de IC <sup>20</sup>.

De forma simplificada el tratamiento incluye: medidas no farmacológicas, tratamiento farmacológico, dispositivos mecánicos y cirugía. En cuanto a las medidas no farmacológicas, la rehabilitación cardíaca y los equipos multidisciplinares.

El tratamiento farmacológico ha estado sujeto a una constante innovación en las últimas décadas. El principal tratamiento para pacientes con IC-FEr son los medicamentos que regulan el medio neurohormonal. Estos grupos de fármacos incluyen: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina, inhibidores de los receptores de la neprilisina y la angiotensina (ARNI), beta-bloqueantes, antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (ARM), y un inhibidor de los canales activados por la hiperpolarización y modulados por nucleótidos cíclicos (ivabradina). En ensayos aleatorizados, se ha demostrado que estos fármacos reducen la morbimortalidad (hospitalizaciones por IC) y, en algunos casos, provocan una remodelación ventricular beneficiosa. Todos se han aprobado para las indicaciones de clase 1 de las directrices para pacientes con IC-FEr, a excepción de la ivabradina que pertenece a la clase IIa tanto en las recomendaciones de las directrices estadounidenses como en las europeas para pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca > a 70 latidos por minuto <sup>21-15</sup>. Recientemente un subgrupo de fármacos antidiabéticos, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2),

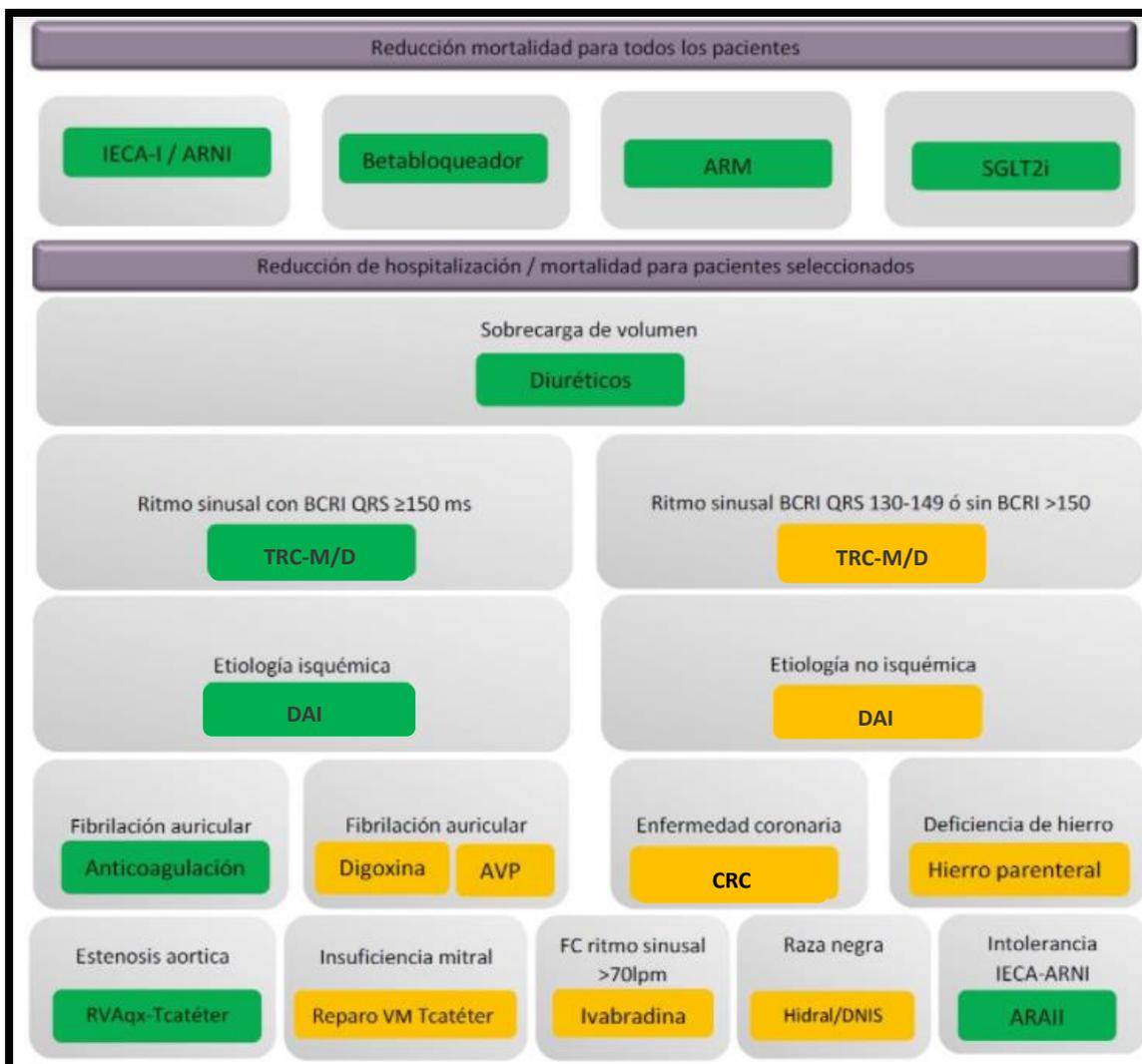
han demostrado mejoría tanto en hospitalizaciones como en supervivencia en estos pacientes, por lo que han sido incluidos en las guías europeas de 2021 con un nivel de recomendación de clase I. Para pacientes de raza negra o intolerantes a la medicación previa la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbide es una alternativa adecuada (clase IIa). El papel de la digoxina queda relegado a pacientes con fibrilación auricular, donde el control de ritmo con ablación de venas pulmonares está recomendado (Clase IIa). A su vez, el tratamiento de la anemia y de déficit de hierro ha demostrado mejorar la calidad de vida <sup>22</sup>. No obstante, los síntomas, en especial la disnea de esfuerzo y la poca tolerancia al ejercicio, precisan de un abordaje del exceso de volumen de líquido con una restricción del sodio en la dieta en todos los pacientes, y del uso crónico de diuréticos del asa en la mayoría de ellos. La eliminación de líquidos con diuréticos del asa por vía intravenosa es el abordaje más frecuente para aliviar el empeoramiento de los síntomas de la IC descompensada.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, varios dispositivos como el tratamiento de resincronización cardíaca en pacientes en ritmo sinusal con bloqueo de rama izquierda (QRS>150ms) o el desfibrilador automático implantable (DAI) en pacientes isquémicos (ver tabla 6).

El tratamiento de los pacientes con IC-FEr ha cambiado mucho a lo largo de los últimos 5 años. Atrás queda el algoritmo de las guías europeas del 2016 con un manejo escalonado y progresivo de las diferentes opciones terapéuticas en IC. A lo largo de finales del 2020 y lo que llevamos del 2021 se han presentado múltiples algoritmos, consensos de expertos y guías de práctica clínica con un mensaje común: nuestros pacientes con IC-FEr deben estar tratados con los cuatro pilares básicos (betabloqueante, antagonista mineralcorticoide, iSGLT2, sacubitrilo/valsartán) de manera precoz según tolerancia, siendo más trascendente el bloqueo de las todas las vías relacionadas con la progresión de la IC que el alcanzar dosis máximas de alguno

de estos fármacos impidiendo la prescripción del resto. Uno de los problemas más frecuentes es la tolerancia del paciente a este tratamiento combinado.

TABLA 6. Esquema estratégico de tratamiento en función del fenotipo de la insuficiencia cardíaca con función reducida.



Adaptado y traducido de: McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. IECA- inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; ARNI: inhibidores de los receptores de la neprilisina y la angiotensina; ARAII: antagonistas de los receptores de la angiotensina; ARM: antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides (ARM); ISGLT-2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; lpm: latidos por minuto; CRC: cirugía de revascularización coronaria; TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador; TRC-M: terapia de resincronización cardíaca con marcapasos; DAI: desfibrilador automático implantable; AVP: ablación de venas pulmonares; Hidral/DNIS: hidralazina/dinitrato de isosorbide; BCRI = bloqueo completo de rama izquierda; Reparo VM Tcatéter: reparación de válvula mitral transcáteter; RVAqx: reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica. Código de color para clases de recomendación: Verde para la clase de recomendación I; Amarillo para la Clase de recomendación IIa.

El tratamiento de los pacientes con IC-FEr ha cambiado mucho a lo largo de los últimos 5 años. Atrás queda el algoritmo de las guías europeas del 2016 con un manejo escalonado y progresivo de las diferentes opciones terapéuticas en IC. A lo largo de finales del 2020 y lo que llevamos del 2021 se han presentado múltiples algoritmos, consensos de expertos y guías de práctica clínica con un mensaje común: nuestros pacientes con IC-FEr deben estar tratados con los cuatro pilares básicos (betabloqueante, antagonista mineralcorticoide, iSGLT2, sacubitrilo/valsartán) de manera precoz según tolerancia, siendo más trascendente el bloqueo de las todas las vías relacionadas con la progresión de la IC que el alcanzar dosis máximas de alguno de estos fármacos impidiendo la prescripción del resto. Uno de los problemas más frecuentes es la tolerancia del paciente a este tratamiento combinado.

Un reciente documento de expertos intenta identificar diferentes perfiles para establecer el orden de inicio del tratamiento, aunque la meta común de todos sea la cuádruple terapia final. Entre los factores claves se encuentra la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la fibrilación auricular, la disfunción renal, los niveles de potasio y grado de congestión <sup>23</sup>.

En cuanto al tratamiento de la IC avanzada el trasplante cardíaco continúa siendo de elección. Sin embargo, las asistencias mecánicas circulatorias de corta duración como puente a trasplante o candidatura y las asistencias de larga duración como terapia de destino son una opción en estos pacientes.

### **2.5.2. - INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI PRESERVADA (IC-FEp)**

La IC-FEp se caracteriza por un deterioro de la relajación y rigidez de la pared cardíaca sin cambios en la fracción de eyección. La prevalencia de IC- FEp ha aumentado en los últimos 15 años <sup>24</sup>, posiblemente debido a un aumento en el reconocimiento diagnóstico de la enfermedad y al envejecimiento de la población. Entre los individuos con IC sintomática, el 55% tenía IC-FEp <sup>25</sup>. La IC con FEVI preservada se observa

predominantemente en ancianos con múltiples comorbilidades, lo que contribuye al aumento de hospitalizaciones no relacionadas con la IC en estos pacientes en comparación con pacientes con FEVI deprimida <sup>26</sup>.

La fisiopatología de la IC-FEp es compleja y controvertida. La causa de la IC con FEVI preservada se ha atribuido a la posible fibrosis del miocardio y cambios en la modificación posterior a la traducción de proteínas miocárdicas como la titina, que es una unidad funcional de los miocitos involucrados en la contracción y elasticidad <sup>27-28</sup>. Más recientemente, se ha sugerido que la disfunción microvascular es la que cause la rigidez de los miocitos <sup>29</sup>. Debido a la ausencia de un conocimiento profundo acerca de la etiología de la IC-FEp, las terapias apropiadas han sido escasas y ninguna ha demostrado tener beneficios similares a los medicamentos para la IC con FEVI reducida <sup>30</sup>. Por ejemplo, agentes antagonistas neurohormonales, como los IECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II, carecen de los beneficios que se observan en pacientes con FEVI reducida <sup>31-32</sup>. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 y los antagonistas de la aldosterona también se exploraron sin éxito como posibles dianas terapéuticas para reducir los síntomas y mejorar el resultado, lo que sugiere la existencia de una fisiopatología de la IC-FEp diferente a la IC-FEr <sup>33-34</sup>. Recientemente, un ensayo clínico con empaglifozina (ISGLT-2) ha demostrado mejoría significativa en el combinado de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones <sup>35</sup>. A pesar de los resultados alentadores de este estudio, hay que tener en cuenta que se incluyó a pacientes con IC-FEp pero definida como FEVI > 40%, y parece existir menor beneficio en el subgrupo de pacientes con FEVI > 50%.

La recomendación actual para tratar la IC-FEp se centra en el manejo de las comorbilidades y el uso de diuréticos para ayudar con los síntomas de la sobrecarga de líquidos <sup>15</sup>.

### **2.5.3.- INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FEVI LIGERAMENTE REDUCIDA (IC-FEIr).**

Una de las grandes novedades que se presentaron en las últimas guías europeas de insuficiencia cardiaca 2016, fue el reconocimiento de la IC-FE en ranga medio (FEVI 40-49%), como una entidad diferente de las ya clásicas IC-FEr y FEp. Las guías animaban al estudio epidemiológico, etiológico, terapéutico y pronóstico de esta situación intermedia, ya que poco se conoce de esta entidad, e incluso se duda si es un fenotipo de transición entre IC-FEr e IC-FEp, o bien una entidad clínica diferenciada.

En diferentes registros <sup>36-37</sup>, la IC-FE en rango medio supone cerca del 20% de los pacientes con IC. Comparte características epidemiológicas tanto de IC-FEp (mujeres, ancianos, hipertensión, sobrepeso y fibrilación auricular), como con la IC-FEr, sobre todo la cardiopatía isquémica, que es mucho más prevalente en este grupo intermedio y en FEVI reducida. El pronóstico de estos pacientes ocupa un lugar intermedio entre la IC-FEr e IC-FEp, asemejándose más a esta última.

En las nuevas guías de 2021, a este subgrupo prefieren denominarle IC con FEVI ligeramente reducida por asemejarse más a las pacientes con FEVI reducida. En cuanto al tratamiento, los análisis por subgrupos para IC-FEIr para ciertos fármacos como la espironolactona, candesartan o sacubitril-valsartan en el estudio PARAGON-HF sí sugieren un beneficio <sup>38</sup>. Sin embargo, estudios aleatorizados que específicamente engloben este subgrupo aún no están disponibles.

## 2.6 - PRONÓSTICO:

Los mecanismos compensadores fisiopatológicos que concurren en la IC activan un "círculo vicioso" que produce de forma progresiva un deterioro clínico, pérdida de la capacidad funcional, disminución de la calidad de vida, reagudizaciones de la IC con hospitalizaciones recurrentes y, finalmente, una elevada mortalidad a corto y medio plazo por fallo de la bomba cardiaca o arritmias ventriculares <sup>39</sup>.

La tasa de hospitalizaciones por IC se ha incrementado progresivamente durante las últimas décadas, especialmente en los países desarrollados con poblaciones envejecidas <sup>40-41</sup>. La IC es la enfermedad del área del corazón que produce mayor tasa de ingresos hospitalarios (23,1%), con un aumento de más de un 25% los ingresos por esta causa en los últimos años, y una estancia prolongada (8 días en 2017). Es una importante causa de mortalidad y reingresos en el hospital (10,9% y 10%, respectivamente, en 2017), así como de pérdida de calidad de vida para los pacientes con esta patología <sup>42-43</sup>. A diferencia de la cardiopatía isquémica, no se ha reducido la mortalidad hospitalaria por IC y existe una tendencia significativa al aumento de ingresos (figura 3).

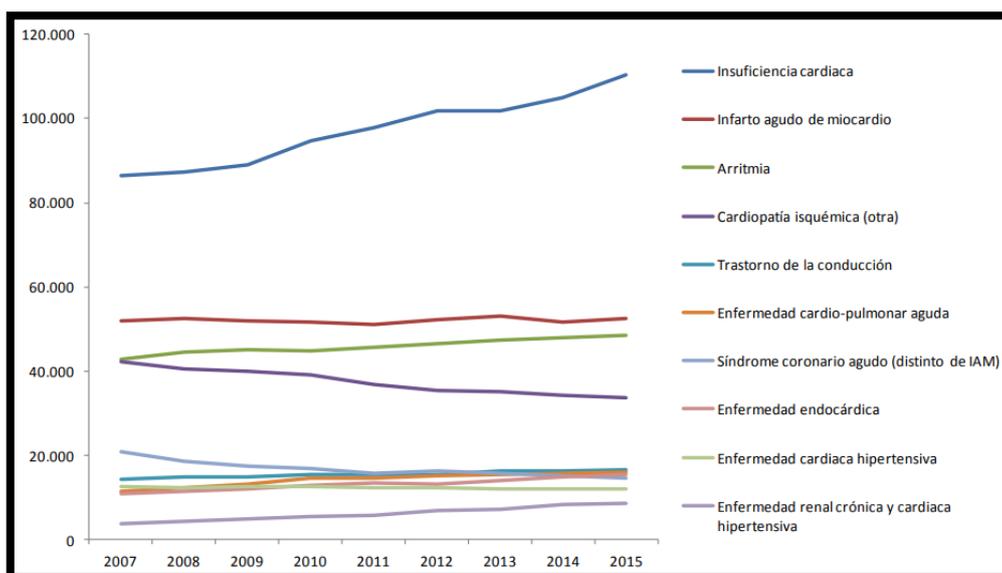


Figura 3: Evolución de los ingresos hospitalarios por las enfermedades del corazón. 2007-2015. Estudio RECALCAR 2017

Hay que tratar de evitar las hospitalizaciones ya que, tras una hospitalización por IC, la tasa de mortalidad y de reingreso a los 30-60 días ascienden al 15 y 30%, respectivamente <sup>44-45</sup>. Así pues y de un modo muy general podemos decir que la IC tiene un pronóstico sombrío, ya que la supervivencia al año del diagnóstico es entre un 55-70% y, como se demostró en el estudio Framingham, del 50% a los 5 años <sup>46</sup>.

Estas cifras están sometidas a una gran variabilidad, dependiendo fundamentalmente de la edad y la comorbilidad. En un estudio realizado en Canadá con unos 38.000 pacientes con seguimiento durante 4 años se observó, que pacientes de 25 a 49 años y sin comorbilidad presentaban una mortalidad al año del diagnóstico del 12,9% frente al 60,7% que presentaban los mayores de 75 años y más de tres enfermedades acompañantes <sup>47</sup>. También en la población del estudio Framingham, se puso de manifiesto la relación existente entre la edad y la mortalidad de pacientes diagnosticados y tratados por IC <sup>48</sup>.

La mortalidad de los pacientes tanto con IC-FEp como con IC-FEr se estima en torno al 50% a los 5 años del diagnóstico <sup>49</sup>. En cuanto a la causa de la muerte, la IC-FEp presenta con mayor frecuencia una etiología no cardiovascular <sup>50</sup>.

Se han identificado numerosos marcadores pronósticos de muerte y hospitalización por IC, sin embargo, su aplicación clínica es limitada y la estratificación precisa del riesgo en la IC sigue siendo un reto. El pronóstico de la IC se encuentra condicionado por múltiples variables biológicas, aunque sólo un grupo reducido de ellas tienen un significado pronóstico notable y contrastado: la edad, la etiología, la clase funcional de la NYHA, las comorbilidades (insuficiencia renal, diabetes, anemia, hiperuricemia) y la concentración plasmática de péptidos natriuréticos <sup>51-52-53</sup>

El NT-proBNP, que se libera como consecuencia del estrés miocárdico, y las troponinas, reflejo del daño de los miocitos, son los biomarcadores más ampliamente utilizados para

establecer el pronóstico en estos pacientes. Los valores elevados de NT-proBNP han demostrado de forma consistente su buena capacidad para predecir la supervivencia, pero tienen menor utilidad para discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de rehospitalización <sup>54</sup>

Una mayoría de estudios sugiere que una etiología isquémica es peor que una disfunción ventricular idiopática, aunque existen excepciones <sup>55</sup>. Los marcadores genéticos están en auge, diversos genotipos condicionan cardiopatías estructurales de peor pronóstico dentro de un mismo subgrupo, como la miocardiopatía hipertrófica o algunas idiopáticas. La presencia de diabetes o el abuso en la ingestión activa de alcohol son marcadores de peor evolución. La hipertensión no se ha identificado con un peor pronóstico. La pérdida progresiva de peso, una frecuencia cardíaca elevada en reposo, la presencia de fibrilación auricular crónica <sup>56</sup> y la hipotensión arterial son todos ellos predictores de mal pronóstico.

La concentración plasmática de sodio es un poderoso predictor de mortalidad, así como la hipomagnesemia. Los datos de insuficiencia renal y la elevación de las cifras de urea y creatinina plasmática implican mal pronóstico <sup>57</sup>, e incluso la bioquímica hepática (bilirrubina y transaminasas) son marcadores de mal pronóstico.

En el electrocardiograma se han identificado como predictores de mala evolución la presencia de hipertrofia ventricular (sólo en mujeres) o los trastornos de conducción intraventricular (salvo en la etiología isquémica) <sup>58</sup> o auriculoventricular (PR largo con QRS ancho).

Una alta densidad de extrasístoles ventriculares y la taquicardia ventricular no sostenida son marcadores de mal pronóstico, aunque no en todos los estudios. Si las arritmias predicen el tipo de muerte, súbita o por progresión de la IC, sigue siendo un tema debatido.

En la ecocardiografía-Doppler se han descrito numerosos parámetros con capacidad pronóstica <sup>59</sup>. Las dimensiones ventriculares, la fracción de eyección, la fracción de acortamiento, la distancia E-*septum*, todos ellos han sido buenos índices pronósticos en los pacientes con IC crónica. En los últimos tiempos se ha demostrado mayor capacidad pronóstica a los índices diastólicos del llenado mitral por Doppler, y ha surgido el patrón restrictivo como un potente predictor de mortalidad, frente al que aún tenemos escasas alternativas terapéuticas. El tiempo de desaceleración de la onda E del llenado mitral acortado y la relación E/A aumentada son buenos predictores. Medidas del grado de HTP, así como la disfunción ventricular derecha y la presencia de insuficiencia tricúspidea predicen la morbimortalidad de pacientes con miocardiopatía dilatada. Incluso la presencia de trombo intraventricular, más que predecir riesgo embólico se relaciona con mortalidad. La presencia y gravedad de regurgitación mitral entraña un peor pronóstico.

Numerosos estudios han demostrado el valor pronóstico independiente de la determinación del VO<sub>2</sub> pico <sup>60</sup>. Se han hecho numerosos intentos de discriminar entre valores de VO<sub>2</sub> pico y gravedad de los pacientes con IC, pero en la actualidad predomina el concepto de que se trata de un continuo sin un valor de corte definido. El VO<sub>2</sub> pico expresado como porcentaje del predicho es un criterio más objetivo como predictor de morbimortalidad <sup>61</sup>. Las pruebas de ejercicio se han correlacionado de forma aceptable con el VO<sub>2</sub> y tanto la prueba de 6 min como la prueba de lanzadera han demostrado ser mejores predictores de episodios a medio y largo plazo que el grado clínico funcional. Estas pruebas representan mucho mejor la situación de los pacientes y tienen mejor capacidad pronóstica que el grado funcional de la NYHA <sup>62</sup>.

Por último, el perfil hemodinámico invasivo en reposo: presión de aurícula derecha (AD), diastólica de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar (PCP), volumen sistólico y gasto cardíaco han demostrado ser predictores de episodios de IC. Sin embargo, la respuesta hemodinámica al tratamiento puede ser incluso de mayor valor.



Como se puede comprobar, son muchos los marcadores pronósticos enumerados, aunque la significación de cada uno de ellos puede ser muy diferente y muchos pueden estar íntimamente relacionados entre sí.

### **3.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA**

### 3.- JUSTIFICACIÓN DEL TEMA

Como hemos visto la IC presenta dimensiones de epidemia, y lejos de ser controlada, sigue en expansión. Ello es debido a, por un lado, el envejecimiento de la población en los países desarrollados y, por otro lado, a que la supervivencia por IC ha mejorado en los últimos años. En consecuencia, la prevalencia y la tasa de hospitalizaciones, considerados los dos parámetros que mejor reflejan la carga asistencial, continúan aumentando.

La manera más razonable de poder controlar el problema sería conseguir un descenso en la incidencia, mediante la actuación sobre los factores de riesgo potenciales de desarrollar IC, que continúan siendo la HTA y la cardiopatía isquémica.

En el campo del tratamiento, a pesar de los avances en la terapia médica y dispositivos de estimulación cardíaca, los pacientes presentan hospitalizaciones frecuentes (primera causa de hospitalización en mayores de 65 años) y mortalidad precoz residual cercana al 50% a los 5 años, lo que le confiere mayor letalidad que la mayoría de los tipos de cáncer conocidos <sup>63-64</sup>. En 2010, la insuficiencia cardíaca constituyó el 3% de las defunciones en varones y el 10% en las mujeres <sup>4</sup>.

En la IC avanzada, las opciones se limitan a inotrópicos endovenosos, trasplante cardíaco, asistencia ventricular o terapia paliativa, esta última en caso de que todas las demás alternativas estén contraindicadas. Lamentablemente, la disponibilidad de donantes es baja, a pesar de que nuestro país sea un referente mundial en este sentido. Esto hace que muchas veces los pacientes se deterioren a la espera de un órgano. A su vez, las asistencias ventriculares, además de no ser siempre una opción viable acarrear una importante morbimortalidad en sí mismas <sup>65</sup>.

Esto nos lleva a la continua búsqueda de soluciones para ofrecer a nuestros pacientes el mejor pronóstico y la mejor calidad de vida posibles.

Considerando que la IC es una enfermedad cuya prevalencia aumenta con la edad y que estos pacientes tienden a tener múltiples comorbilidades como la hipertensión y la diabetes, el uso de múltiples fármacos es habitual en estos pacientes <sup>66</sup>. Parte del beneficio de la terapia basada en dispositivos es que evita las complicaciones de la polifarmacia con sus efectos secundarios y garantiza el cumplimiento terapéutico que no se alcanza con los fármacos.

Tras el éxito de la terapia de resincronización cardíaca para mejorar la calidad de vida y prevenir la muerte súbita en pacientes con IC, el interés por la búsqueda de dispositivos cardiológicos como terapia en IC ha ido en aumento <sup>67-68</sup>. Varios dispositivos se están investigando: el estimulador de barorreceptores carotídeos, dispositivos para reducir el impacto de aneurismas ventriculares, sistemas invasivos de monitorización de presiones en AI e incluso dispositivos de asistencia auricular izquierda, ejemplifican el gran interés en la terapia basada en dispositivos como un nuevo campo en el tratamiento de la IC <sup>69</sup>.

Evidencias recientes han contribuido a generar la hipótesis de que el paso de sangre desde la AI a la AD a través de un defecto en el septo interauricular podría ser un tratamiento para disminuir las presiones en la AI y así servir de tratamiento de la IC. Así han surgido los dispositivos de cortocircuito interauricular, como una novedosa terapia basada en dispositivos, que se han mostrado prometedores en varios estudios iniciales durante los últimos años.

### **3.1.- IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA REDUCCIÓN DE LA PRESIÓN EN LA AURÍCULA IZQUIERDA**

Es conocido desde hace tiempo que las presiones de llenado elevadas de forma continua en la AI son la causa inicial de la congestión pulmonar de origen cardiológico, ya que la presión en la AI es la fuerza hemodinámica dominante responsable de la trasudación del líquido intravascular hacia el intersticio pulmonar <sup>70</sup>.

Los síntomas de los pacientes con IC-FE<sub>v</sub> son el resultado de una presión en aurícula izquierda (PAI) elevada, que conduce a la congestión pulmonar <sup>71-72</sup>. Además, se ha evidenciado que cifras de PCP elevadas durante el ejercicio se han asociado con aumento de la mortalidad en pacientes con IC con FEVI preservada<sup>73</sup> (ver figura 4).

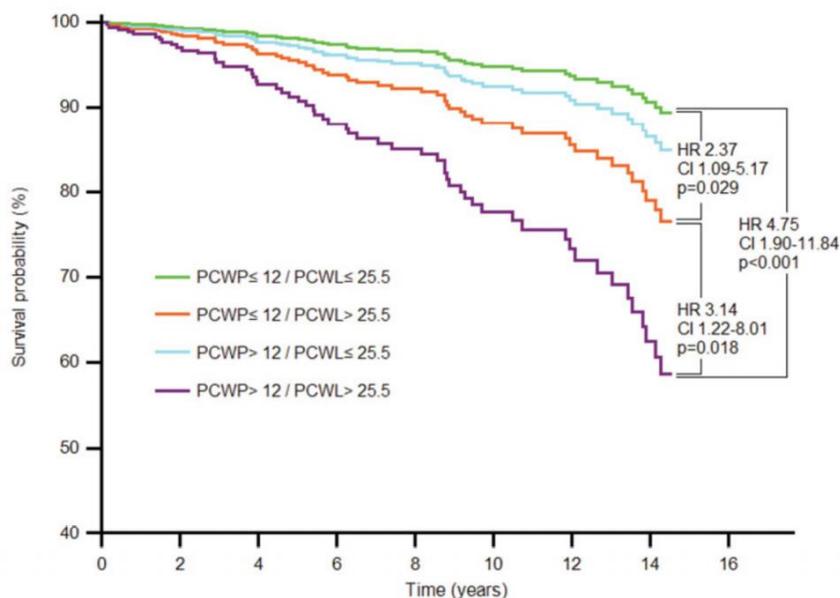


Figura 4. Curva de supervivencia Kaplan-Meier ajustada para pacientes estratificados en 4 grupos de acuerdo con la PCP basal y en esfuerzo <sup>72</sup>. PCWP: presión capilar pulmonar en reposo (mmHg). PCWL: la proporción de PCWP en el pico de esfuerzo ajustada a la carga de trabajo y el peso (mmHg/W/kg).

En un estudio de Maeder et al <sup>74</sup>, 10 pacientes con IC con FEVI preservada y 8 pacientes control fueron sometidos a cateterismo cardíaco derecho durante el reposo y el ejercicio y se observó que existe una relación inversa entre PCP y VO<sub>2</sub> pico. Como hemos visto con anterioridad, el VO<sub>2</sub> pico proporciona una visión cuantitativa de la capacidad de ejercicio y ha demostrado ser una variable pronóstica importante en pacientes con IC <sup>75-61</sup>. Estos resultados sugieren que el aumento en las presiones de cavidades izquierdas con el ejercicio se correlaciona con una menor capacidad funcional y un peor pronóstico, por lo que la reducción de estas presiones se presenta como una potencial diana terapéutica.

La reducción de la PAI se asocia a una reducción en la presión telediastólica ventricular izquierda, lo que supone una reducción de las presiones de llenado y la postcarga,

mejorando la función ventricular izquierda. Estudios previos han demostrado que una reducción de la PAI por debajo de 18 mmHg mejora la congestión pulmonar con un impacto positivo en la clase funcional y la tasa de rehospitalización en pacientes con IC crónica avanzada. Independientemente de la causa precipitante, hasta en un 90% de los pacientes que acuden por insuficiencia cardiaca aguda descompensada, se evidenció elevación de las presiones en la aurícula izquierda <sup>76-77</sup>.

Este es el mecanismo por el que los diuréticos se asocian a una mejoría de los síntomas. Sin embargo, en la fisiopatología de la IC, los cambios hemodinámicos de aumento de presiones de llenado en las cavidades izquierdas que llevan a la congestión clínica aparecen varios días o semanas antes del inicio de los signos o los síntomas de la descompensación de la IC <sup>78</sup> (ver figura 5).

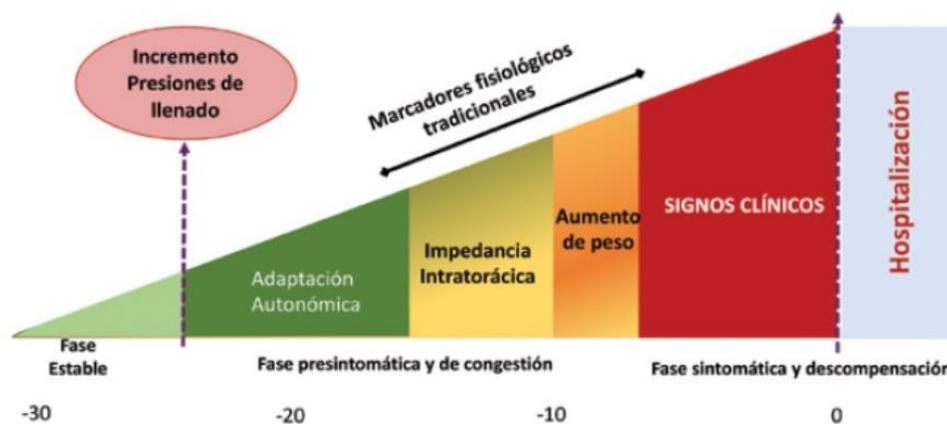


Figura 5. Esquema en la evolución de la signo-sintomatología de la descompensación de IC. Adaptado de Adamson PB. *Current Heart Failure Reports* 2009, 6:287-292.

Clásicamente para el ajuste y uso de diuréticos se utiliza tanto el peso del paciente como los signos congestivos, que como hemos visto se dan en la fase final de la descompensación. En un estudio clínico <sup>79</sup>, el incremento de las presiones intracardiacas a menudo se produce independientemente del aumento del peso corporal, de tal manera que el seguimiento del peso en forma aislada no es suficiente para identificar la congestión y evitar eventos asociados con la IC. Este hallazgo podría explicar por qué los sistemas de telemonitorización de los síntomas de IC, que se

basan en la información de los signos vitales del paciente en general, y en cambios diarios en el peso corporal, no han reducido las tasas de reingreso y mortalidad <sup>80</sup>.

Todo ello sugiere que la intervención temprana dirigida a disminuir esas presiones puede reducir el riesgo de reingreso. La monitorización de la presión en la AI mediante dispositivos implantados proporciona información objetiva y continua sobre el estado hemodinámico en pacientes ambulatorios con IC. Esto ha permitido guiar las intervenciones terapéuticas y mejorar los resultados consiguiendo una reducción de la tasa de rehospitalización y de la mortalidad <sup>81-82</sup>. En un estudio de Ritzema et al en 2010 <sup>83</sup>, se utilizaron mediciones diarias de la PAI para ajustar el tratamiento de IC, con el objetivo de lograr un PCP apropiada en 40 pacientes con IC tanto con FEVI deprimida como preservada, en clase funcional III a IV de la NYHA. Los resultados revelaron que la media de PAI más baja se asoció con resultados más favorables, y mejoría tanto en la calidad de vida como en la clase funcional de la NYHA. El estudio aleatorizado CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients (CHAMPION), demostró que un dispositivo invasivo de monitorización hemodinámico implantable (CardioMEMS) puede ayudar a disminuir la hospitalización por IC <sup>84</sup> (ver figura 6).



Figura 6. Ubicación del dispositivo CardioMEMS en la rama de la arteria pulmonar y sistema transmisor del paciente (equipo externo).

Estos dispositivos han demostrado en ensayos clínicos aleatorizados su fiabilidad en la precisión diagnóstica y seguridad en el funcionamiento a largo plazo.

Otro dispositivo intracardíaco permanente implantado para monitorizar de forma remota la PAI se trata del V-LAP (Vectorious Medical Technologies, Tel Aviv, Israel). En este caso, el dispositivo se coloca a nivel del septo interauricular de forma percutánea y existen estudios en los que los pacientes se adaptan de forma correcta a esta tecnología aunque con limitaciones<sup>85</sup>. Sin embargo, la monitorización hemodinámica invasiva, requiere un alto grado de cumplimiento por parte del paciente y vigilancia constante por parte del médico. A su vez, el régimen diurético que disminuye las presiones de llenado disminuye la precarga pudiendo favorecer la caída del gasto cardíaco.

Para dar solución a estos inconvenientes sería importante, por tanto, conseguir un mecanismo de disminución de la PAI autorregulado, que evite su disminución excesiva o que sólo actúe en situaciones en las que se incrementa dicha presión, como podrían ser descompensaciones de la IC o durante el esfuerzo. Ese mecanismo evitaría además la necesidad de cambios continuos en el tratamiento. Sin embargo, esta reducción selectiva en la presión auricular izquierda no había sido empleada en la práctica clínica hasta la reciente aparición de dispositivos de cortocircuito interauricular, que representan una novedosa alternativa terapéutica en pacientes con IC avanzada.

### **3.2.- CREACIÓN DE UNA COMUNICACIÓN INTERAURICULAR PARA REDUCIR LA PRESIÓN AURICULAR IZQUIERDA: UNA NUEVA ALTERNATIVA TERAPÉUTICA**

Varias observaciones han contribuido a generar la hipótesis de que la creación de un pequeño defecto del tabique auricular (definido como restrictivo), que genera un cortocircuito interauricular unidireccional de izquierda a derecha dependiente de presión en pacientes con IC crónica, puede proteger del impacto de las presiones elevadas en la AI y prevenir descompensaciones agudas.

- 1- Hace un siglo, Rene Lutembacher describió la combinación de estenosis mitral (una condición que comparte algo de la fisiopatología de la IC-FEp) y un defecto en el septo interauricular (llamado síndrome de Lutembacher). Los pacientes

- que presentaban esta inusual combinación de defectos cardíacos mostraban síntomas más leves y mejores resultados que aquellos con estenosis mitral pura. A su vez, tras el cierre de la CIA experimentaban edema agudo de pulmón y un aumento hemodinámicamente relevante en la presión arterial pulmonar (PAP) lo que sugiere que el cortocircuito auricular a través de la CIA permite la descompresión de AI, con mejoría hemodinámica a pesar de la reducción en el gasto cardíaco <sup>86-87</sup>.
- 2- El potencial beneficio de un cortocircuito interauricular también puede inferirse mediante un estudio que muestra que el cierre de los defectos del tabique auricular en algunos pacientes resultó en un aumento de la presión en la arteria pulmonar y edema pulmonar, presumiblemente debido al aumento de PCP resultante de la disminución de la distensibilidad del corazón izquierdo <sup>88</sup>. Este aumento de la PAI y edema pulmonar agudo subyacente, se evidencia particularmente en pacientes con disfunción ventricular izquierda preexistente<sup>89</sup> por lo que su potencial beneficio de descarga de presiones mientras se encontraba previamente abierto es evidente. De hecho, actualmente las guías recomiendan pruebas preintervencionistas (oclusión del balón con evaluación de la hemodinámica) en los pacientes con CIA y disfunción sistólica o diastólica del VI antes de realizar el cierre de la CIA<sup>90</sup>.
  - 3- En niños y adultos jóvenes con miocardiopatía dilatada o restrictiva, la creación de un cortocircuito restrictivo de izquierda a derecha a través de una septostomía auricular percutánea gradual disminuyó significativamente PCP, mejoró los síntomas congestivos y disminuyó el remodelado adverso del VI con aumento de la FEVI <sup>91-92-93</sup>.
  - 4- Hay indicios de que los pacientes que se someten a MitraClip (Abbott Vascular, Santa Clara, CA, EE. UU.), un procedimiento que requiere un catéter para punción del tabique interauricular, experimentaron cierto grado de alivio sintomático. En 28 pacientes que recibieron MitraClip, Hoffmann et al. encontró

que había un defecto interauricular con promedio de 0,19 cm<sup>2</sup> de área creada por el catéter durante el procedimiento que podía ser visualizado por ecocardiografía en esos pacientes<sup>94</sup>. Los hallazgos anteriores insinúan los beneficios clínicos potenciales que pueden resultar de la creación de un cortocircuito interauricular, aunque es difícil diferenciar cuánto beneficio se debe realmente a éste y cuánto a la corrección de la insuficiencia mitral tras la intervención.

- 5- La septostomía auricular con balón o colocación de una cánula transeptal de descarga se ha asociado con mejoría de la congestión pulmonar y recuperación ventricular en pacientes con problemas de descarga de VI bajo soporte con asistencias mecánica tipo membrana de oxigenación extracorpórea (ECMO)<sup>95</sup>.

#### **Cortocircuito interauricular en insuficiencia cardíaca aguda.**

El manejo del shock cardiogénico se basa en medidas de soporte y en la identificación y tratamiento de la causa subyacente. La utilización de agentes vasoactivos para mantener el gasto cardíaco es necesaria, pero aumenta la demanda de oxígeno del miocardio, lo que lleva a isquemia miocárdica y aumento del riesgo de arritmias, perpetuándose la situación. El uso de soporte circulatorio mecánico puede mejorar el flujo anterógrado e interrumpir el mecanismo inflamatorio isquémico evitando el daño orgánico derivado del shock. El ECMO venoarterial sigue siendo la asistencia ventricular percutánea más eficaz para tratar el shock cardiogénico refractario en situación de INTERMACS 1<sup>96</sup>. Sin embargo, el flujo retrógrado de la cánula arterial puede aumentar la poscarga del VI en estos pacientes, elevando las presiones telediastólicas del VI y la AI, aumentando el estrés sobre la pared del VI y el consumo de oxígeno del miocardio, y empeorando aún más el fallo del VI con edema pulmonar refractario<sup>97</sup>. El balón de contrapulsación ha sido la técnica más habitual para descomprimir el VI en estos casos, pero no se ha asociado a una mejoría en la supervivencia<sup>98</sup>. La septostomía interauricular se ha descrito recientemente como una opción para la descompresión del

VI en adultos tratados con ECMO-VA que desarrollan edema pulmonar refractario con hipoxemia secundaria a una mala descarga del VI <sup>99</sup>.

Una serie reciente de septostomía atrial en 15 adultos tratados con ECMO-VA mostró una caída significativa en el índice de oxigenación (de  $9,9 \pm 5,9$  a  $4,6 \pm 3,0$ ,  $p < 0,001$ ) y una mejoría radiológica del edema pulmonar después de la septostomía atrial. Las mediciones de presión en la AI obtenidas en tres pacientes mostraron una disminución significativa (de una media de 29 mmHg a 13 mmHg) <sup>100-101</sup>. Otra serie reciente de 9 pacientes adultos observó una mejora radiológica significativa después de la septostomía atrial. Además, todos los pacientes habían mejorado los parámetros respiratorios, con un aumento de PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> de > 10 veces y una reducción de la presión de la AI (de 32 mmHg [rango intercuartílico 28-42 mmHg] a 21 mmHg [rango intercuartílico 13-28 mmHg]) y sin cambios en la presión auricular derecha <sup>102</sup>.

En general, se ha demostrado que la septostomía atrial es un procedimiento relativamente simple con una alta tasa de éxito entre los pacientes tratados con VA-ECMO que tienen edema pulmonar refractario o hipoxemia de la parte superior del cuerpo. La descompresión de la AI generalmente conduce a la resolución del edema pulmonar y a un período más corto de sedación y ventilación invasiva. La descompresión del VI mejora la perfusión subendocárdica, disminuye el consumo de oxígeno del miocardio y puede contribuir a la recuperación del VI y al destete de la ECMO. En resumen, la septostomía atrial en esta población particularmente grave, actúa como un tratamiento paliativo para las complicaciones inducidas por ECMO-VA o shock cardiogénico para ganar tiempo para la recuperación del VI o el trasplante de corazón. Sin embargo, no hay estudios a largo plazo de su utilización.

Todas estas observaciones proporcionaron la justificación para la evaluación clínica de la creación de dispositivos de cortocircuito interauricular en pacientes con IC crónica que permitan el paso de sangre desde la AI a la derecha, descargando así las cavidades izquierdas.

Su objetivo es mejorar el tratamiento de la IC izquierda con una serie de ventajas frente a las limitaciones de la septostomía atrial con balón que presentaba un cierre precoz en los primeros días. Estos dispositivos están diseñados para tratar de evitar posibles efectos adversos:

1/ Evitar la embolización del dispositivo con una sujeción a nivel del septo.

2/ Evitar embolismos paradójicos, mediante un mecanismo valvulado que únicamente permite el paso de sangre de izquierda a derecha, como presenta uno de estos dispositivos de cortocircuito interauricular (v-Wave primera generación)).

3/ Evitar el crecimiento de tejido en su interior para prevenir su obstrucción precoz pues está fabricado con material porcino igual que las prótesis.

4/ El tamaño del cuello del dispositivo está específicamente diseñado para mantener un  $Q_p:Q_s \leq 1.5$ . En series previas de creación iatrogénica de cortocircuito interauricular (i.e. en punciones transeptales para valvuloplastia mitral, implante de mitraClip, cierre de orejuela izquierda) se objetivaron valores de  $Q_p:Q_s$  de hasta 1.4, sin objetivar trastornos neurológicos, cianosis o fallo ventricular derecho tras más de seis años de seguimiento <sup>103</sup>.

Una cuestión importante que se nos plantea con esta estrategia son los efectos a corto y largo plazo del cortocircuito izquierda-derecha que ocasiona una sobrecarga de volumen sobre el corazón derecho y una disminución del gasto cardíaco. Un cortocircuito interauricular de izquierda a derecha se considera clínicamente relevante cuando la relación de flujo pulmonar a sistémico ( $Q_p/Q_s$ ) es  $> 1,5$  o cuando causa una sobrecarga de volumen y/o presión de las cavidades derechas. Un valor objetivo para determinar el riesgo de complicaciones es el cociente  $Q_p/Q_s$ . El  $Q_p/Q_s$  significa una relación entre el flujo sanguíneo pulmonar y el flujo sanguíneo sistémico y es una herramienta útil para cuantificar el volumen neto del cortocircuito. El  $Q_p/Q_s$  depende del tamaño del defecto septal, la distensibilidad interventricular, la función de las válvulas

auriculoventriculares y el gradiente de presión entre las aurículas <sup>104</sup>. Un gran defecto septal no restrictivo se define como una comunicación auricular sin gradiente de presión. Esto ocurre cuando el tamaño del defecto es mayor del 50% de la longitud total del tabique; por el contrario, un defecto de menos del 25% tiene una fisiología restrictiva, independientemente de la dirección del cortocircuito. Para la mayoría de los adultos, un defecto septal restrictivo tendría un tamaño de menos de 14 mm. Considerando un corazón estructuralmente normal, con un espesor de pared libre del VD a izquierdo en relación de 1:3, el dispositivo garantizaría un cortocircuito izquierda-derecha con un gradiente de presión de 2 a 5 mmHg.

Sin embargo, los pacientes con IC tienen presiones elevadas en la AI, por lo tanto, mayores gradientes de presión, por lo que pequeños defectos septales pudieran tener relevancia hemodinámica. Estudios en el campo de las cardiopatías congénitas muestran que pequeños cortocircuitos (defectos septales interauriculares < 10mm) no se asociaban con deterioro hemodinámico a largo plazo. Por lo tanto, las comunicaciones interauriculares creadas terapéuticamente deben tener en adultos un diámetro de defecto menor de 10 mm, pero superior a 4 mm para seguir siendo restrictivas y eficaces, respectivamente <sup>105</sup>. Cabe destacar que la creación de una CIA no restrictiva podría ser fatal en estos pacientes, debido a una disminución del gasto cardíaco sobre ventrículos ya de por sí deteriorados y a una sobrecarga de volumen sobre el VD. Del mismo modo, en pacientes con un gasto cardíaco muy bajo puede ser desaconsejable, aunque este límite aún no está descrito. Dos estudios preclínicos han investigado los efectos hemodinámicos de una comunicación interauricular de izquierda a derecha en IC.

Se realizó un estudio con animales en 13 ovejas con IC con FEVI reducida inducida por embolización coronaria. Los animales fueron asignados a grupo control (n = 5) y grupo intervenido con implante transcatóter de dispositivo V-Wave (n = 8). Todos los animales del grupo intervenido sobrevivieron al implante de cortocircuito interauricular del

dispositivo sin complicaciones. El seguimiento a largo plazo demostró la permeabilidad de todos los dispositivos implantados con un Qp/Qs entre 1,2 y 1,4. Esto se asoció con una respuesta hemodinámica favorable, representado por una disminución significativa de la presión en la AI, ausencia de sobrecarga de volumen de las cavidades derechas y recuperación relevante de la FEVI en el grupo de intervención en comparación con los controles. Cabe destacar que, tras 12 semanas de seguimiento, el 80% de los animales del grupo intervenido estaban vivos en comparación con 20% del grupo control <sup>106</sup>.

Para probar la viabilidad y el beneficio potencial de dispositivo InterAtrial Shunt Device (IASD) en pacientes con FEVI preservada, Kaye y col. realizaron una simulación por computadora utilizando un modelo en tiempo real del sistema cardiovascular que es capaz de simular la hemodinámica cardíaca en reposo y durante el ejercicio <sup>107</sup>. Este modelo usó los datos hemodinámicos de dos estudios independientes publicados en pacientes con IC con FEVI preservada (Maeder et al: n = 7 y Borlaug et al: n = 32) <sup>108-109</sup>. Descubrieron que, con un cortocircuito interauricular, la PCP se redujo de forma aguda en 3 mmHg en reposo y 11 mmHg durante el ejercicio simulado. Se demostró que el cortocircuito disminuye el gasto cardíaco en un 10% con una marcada reducción de la PCP y PAI. Estos efectos sugieren que un dispositivo de cortocircuito interauricular puede reducir PCP y permitir que los pacientes hagan ejercicio durante más tiempo permitiendo un aumento adecuado del gasto cardíaco. Además, la reducción de PAI puede disminuir la incidencia de exacerbaciones de la IC al reducir la presión retrógrada en los pulmonares que lleva a la congestión pulmonar.

Esta simulación también demostró que el diámetro de la derivación óptimo es de 8-9 mm. Con un diámetro de 8-9 mm, los efectos sobre PAI alcanzaron una meseta sin una sobrecarga importante del VD. El tamaño de la derivación es importante ya que un tamaño de derivación demasiado pequeño puede no funcionar, mientras que un tamaño demasiado grande puede sobrecargar el VD, dando lugar a complicaciones como HTP. En flujos de izquierda a derecha con Qp/Qs de menos de 1,5 en adultos con defectos

septales interauriculares raras veces se ha encontrado que tengan consecuencias graves <sup>110</sup>. Por lo tanto, un diámetro de 8 mm que exhibió una relación Qp/Qs de 1,3-1,4 en la simulación es poco probable que resulte en complicaciones mayores del corazón derecho y es el diámetro óptimo elegido en el dispositivo Corvia IASD.

Ante estas evidencias, se han desarrollado algunos dispositivos para generar una derivación de izquierda a derecha controlada y permanente en pacientes con IC.

### 3.3.- EFICACIA DE LOS DISPOSITIVOS DE CORTOCIRCUITO INTERAURICULAR EN INSUFICIENCIA CARDÍACA: ESTADO ACTUAL.

#### DISPOSITIVO DE CORTOCIRCUITO INTERAURICULAR (INTERATRIAL SHUNT DEVICE):

El dispositivo de cortocircuito interauricular (InterAtrial Shunt Device, IASD, Corvia Medical) está compuesto por una malla de nitinol con múltiples patas y marcadores radiopacos, con un orificio central. El diámetro del disco y de la fenestración son de 19 mm y 8 mm, respectivamente (figura 7).

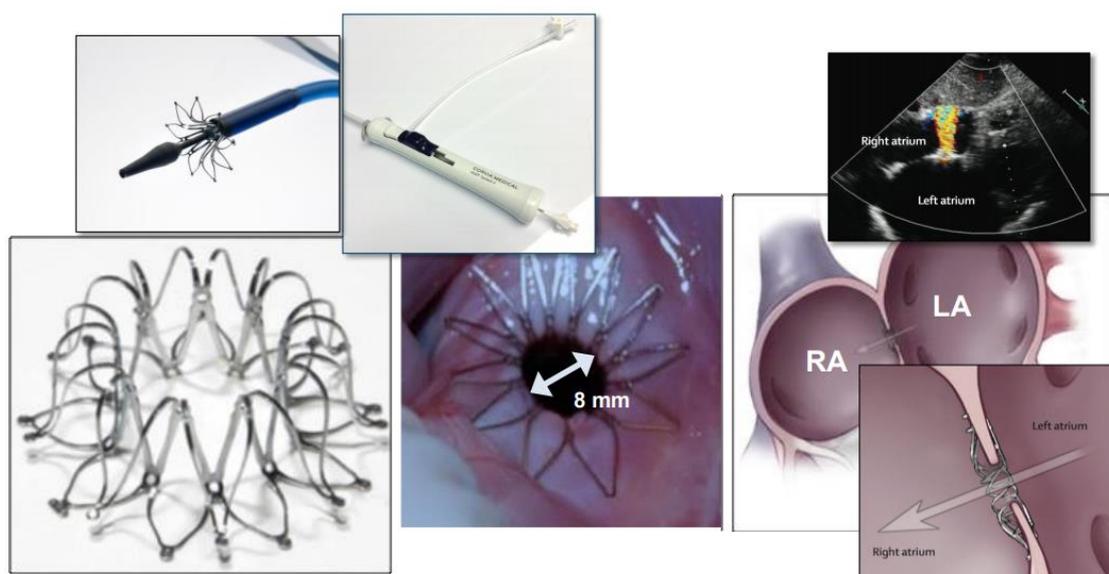


Figura 7. Dispositivo de cortocircuito interauricular InterAtrial Shunt Device (IASD). Imagen adquirida del EuroPCR 2018.

El IASD se ha evaluado en pacientes con IC-FEp. En la primera evaluación del estudio piloto de 11 pacientes con FEVI > 45% y clase funcional III/IV de la NYHA, el dispositivo se implantó con éxito en todos los pacientes (en un caso, el dispositivo se implantó mal inicialmente en la AI, siendo recapturado con un lazo sin complicaciones e implantándose con éxito un segundo dispositivo). Tras el implante, hubo una disminución significativa (alrededor del 30%) en las cifras de PCP, con la presión en la AD y PAP estables. Esto se asoció con mejoría significativa en la distancia recorrida en el test de los 6 minutos, test de calidad de vida y en la clase funcional de la NYHA a los 30 días de seguimiento <sup>111</sup>.

El estudio Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients with HF (REDUCE LAP-HF) fue un estudio multicéntrico de 64 pacientes con IC sintomática (clase funcional II-IV de la NYHA) y FEVI > 40% que fueron tratados con el dispositivo IASD System II <sup>112</sup>. La edad media fue de 69 años, el 66% eran mujeres, con una FEVI media del 47% y una PCP de  $17 \pm 5$  mmHg basal y PCP en esfuerzo de  $32 \pm 8$  mmHg. El dispositivo se implantó con éxito en todos los pacientes, sin complicaciones importantes durante el procedimiento. A los 6 meses de seguimiento, el cateterismo derecho no mostró cambios significativos en la PCP en reposo, pero sí hubo una disminución significativa en la PCP en el máximo ejercicio (reducción media de 3 mmHg,  $p=0,01$ ). No hubo problemas en cuanto a la seguridad (un solo evento adverso cardiovascular en un año) y se observaron mejorías significativas en la clase NYHA, 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 <sup>113</sup>. La permeabilidad de la derivación se evaluó adecuadamente mediante ecocardiografía transtorácica en 48 de 64 pacientes, sin signos de oclusión/estenosis, con un Qp/Qs de 1,25 al año de seguimiento. En 16 pacientes (25%), las imágenes de ecocardiograma transtorácico no se consideraron adecuadas para la evaluación de la permeabilidad, lo que destaca el desafío potencial de la evaluación de la derivación interauricular mediante ecocardiografía transtorácica. Recientemente, Kaye et al. determinó el impacto

potencial del implante de IASD sobre la mortalidad en pacientes con IC-FEp después de una mediana de seguimiento de 2 años <sup>114</sup>. La mortalidad observada en los receptores de IASD (9,4%) se comparó con la mortalidad prevista utilizando el modelo de pronóstico del grupo global de metaanálisis en IC crónica a 1 y 3 años, y demostró que la derivación interauricular se asoció con una reducción del 33% en la tasa de mortalidad (HR 0,67, IC del 95% [0,09-0,89],  $p=0,02$ ). Además, la hospitalización por IC no se asoció con un aumento posterior de la mortalidad ( $p=0,31$ ).

El estudio REDUCE LAP-HF I fue un ensayo aleatorizado que incluyó pacientes con FEVI > 40% y clase funcional III-IV de la NYHA. Se aleatorizaron 44 pacientes (1:1) para recibir el dispositivo IASD System II frente un procedimiento simulado (grupo de control  $n=22$  pacientes). En el seguimiento de 1 mes, no hubo diferencias significativas para los valores de PCP en reposo, pero los pacientes en el grupo IASD tuvieron una reducción de PCP durante el ejercicio en comparación con el grupo control ( $p=0,01$  para diferencias entre grupos). El estado funcional y la capacidad de ejercicio fueron similares en ambos grupos al mes y al año de seguimiento <sup>115-116</sup>. Al año de seguimiento, el grupo IASD mostró una tendencia hacia una mejoría en la clase NYHA en comparación con el valor inicial y menos hospitalizaciones por IC (tasa por paciente/año 0,22, IC del 95% [0,08-0,58] frente a 0,63, IC del 95% [0,33-1,21],  $p=0,06$ ). Se observó dilatación ligera del VD a los 6 meses en el grupo IASD en comparación con el grupo control (9,1 ml/m<sup>2</sup> [5,8-11,0] frente a -1,9 ml/m<sup>2</sup> [4,4 a 3,8],  $p=0,002$ ), sin mayor dilatación al año de seguimiento. No se observó disminución de la función del VD ni evidencia de estenosis/oclusión del dispositivo a lo largo del tiempo. Finalmente, los eventos cardíacos, cerebrovasculares o renales adversos mayores también fueron similares entre ambos grupos, con una tasa de supervivencia del 95% a los 12 meses (una muerte en cada grupo).

## DISPOSITIVO V-WAVE

El dispositivo V-Wave es un dispositivo con forma de reloj de arena fabricado con nitinol y encapsulación de politetrafluoroetileno expandido, y tres valvas de pericardio porcino suturadas con PROLENE para asegurar un cortocircuito unidireccional de izquierda a derecha y así evitar embolismos paradójicos. El diámetro de la luz del dispositivo V-Wave es de 5 mm. Este dispositivo ha sido el utilizado en nuestro estudio (ver imagen).

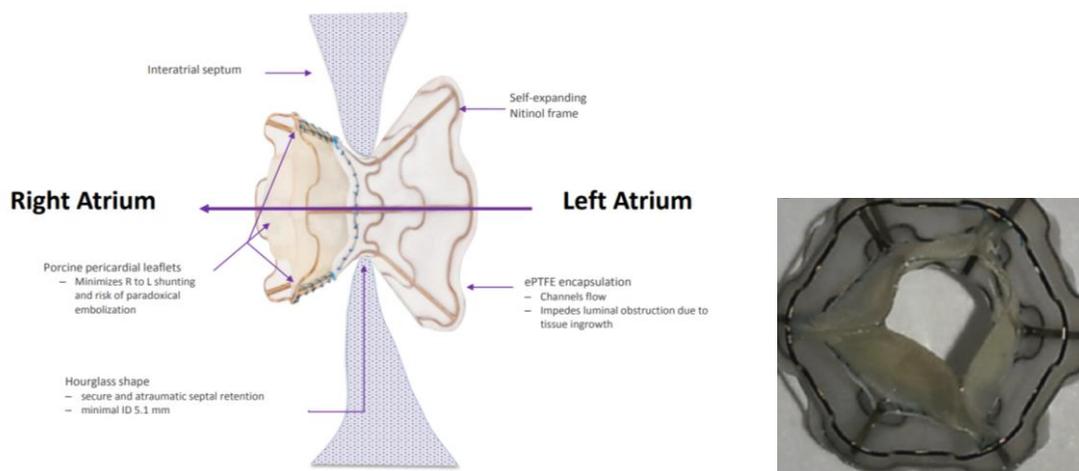


Figura 8. Dispositivo V-Wave con válvula. Imagen adquirida del EuroPCR 2018.

El dispositivo V-Wave fue el primer dispositivo de derivación interauricular implantado en un paciente con HFrEF <sup>117</sup>. Del Trigo y col. informó la experiencia inicial con este dispositivo en 10 pacientes con HFrEF (FEVI media 25%) y clase funcional III/IV, a pesar de tratamiento médico óptimo <sup>118</sup>. El dispositivo se implantó en todos los pacientes sin complicaciones y se observó una reducción significativa de PCP (media de 5 mmHg) a los 3 meses de seguimiento, sin cambios en los valores de presión en la AD o PAP. A los 3 meses de seguimiento, la mayoría de los pacientes se encontraban en las clases I-II de la NYHA, con mejoras significativas en la calidad de vida, de acuerdo con el cuestionario de KCCQ ( $44,8 \pm 9,4$  frente a  $79,1 \pm 13,0$ ,  $p < 0,001$ ), y la distancia en la prueba de los 6 min aumentó en aproximadamente 75 m ( $p = 0,01$  frente a la basal). Recientemente se publicaron los resultados de una experiencia multicéntrica inicial con el dispositivo V-Wave <sup>119</sup>. El estudio incluyó a 38 pacientes (HFrEF  $n = 30$ , HFpEF  $n = 8$ ) con clase III-IV de la NYHA, a pesar de tratamiento médico óptimo. El dispositivo V-

Wave se implantó con éxito en todos los casos con solo una complicación periprocedimiento mayor (taponamiento cardíaco) resuelta con pericardiocentesis. No se produjeron eventos adicionales relacionados con el procedimiento del dispositivo hasta el año de seguimiento (criterio de valoración principal). Se observaron mejorías significativas en la clase funcional, la capacidad de ejercicio y la calidad de vida dentro de los primeros 3 meses posteriores al procedimiento, y se mantuvieron al año de seguimiento. No hubo cambios en los parámetros hemodinámicos determinados en reposo al año de seguimiento, incluidos presión en AD, PCP y PAP. Después de una mediana de seguimiento de 28 meses (21-31 meses), 10 pacientes (26%) habían fallecido (ocho de ellos por causas cardiovasculares), un paciente recibió un dispositivo de asistencia ventricular izquierda como terapia de destino a los 15 meses y otro se sometió a un trasplante de corazón a los 27 meses.

En este estudio se evidenció que casi la mitad de los pacientes presentaban oclusión/estenosis de los dispositivos al año de seguimiento y permitió inferir conclusiones acerca de la eficacia del dispositivo en los que permanecía abierto como luego trataremos en la discusión.

Este hecho ha favorecido el surgimiento de mejoras en el dispositivo V-Wave, actualmente de segunda generación-no valvulado (ver imagen). Este es un dispositivo similar, pero sin velos suturados en su interior (dispositivo sin válvula). En un modelo animal de 11 ovejas, la derivación V-Wave sin válvula permaneció permeable, sin pérdida tardía del diámetro de la luz a los 5-6 meses de seguimiento (V-Wave, datos no publicados). Además, la primera experiencia en humanos con la derivación V-Wave sin válvula mostró la permeabilidad de la derivación (sin estenosis-oclusión) en todos los casos en el seguimiento de 1 año <sup>120</sup>. Después de una experiencia inicial en humanos, este dispositivo de nueva generación se está analizando frente a tratamiento médico óptimo en un gran ensayo aleatorizado (RELIEVE-HF- [NCT03499236](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03499236)).

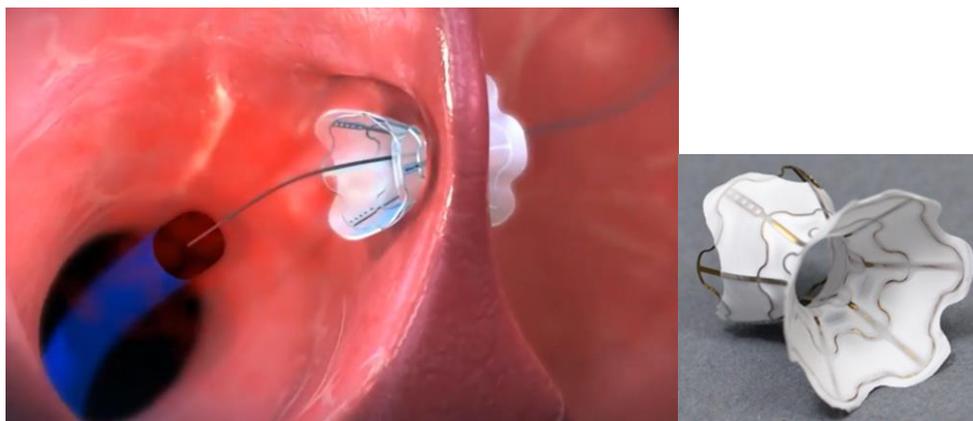


Figura 9. Dispositivo V-Wave de nueva generación- no valvulado. Imagen tomada de: <https://youtu.be/BmDb9ds4byg>

### ATRIAL FLOW REGULATOR

El dispositivo Atrial Flow Regulador (AFR; Occlutech) es un dispositivo de doble disco hecho de una malla de alambre de nitinol y un orificio central (Figura 10). El diámetro de la fenestración varía de 4 a 10 mm, y hay tres tamaños de cintura: 2, 5 y 10 mm para adaptarse al grosor del tabique auricular. El dispositivo, que es reposicionable y retirable, ya ha sido probado en pacientes con fallo derecho secundario a HTP. En un pequeño estudio de 12 pacientes con HTP, se implantó sin complicaciones consiguiéndose mejoría tanto en la prueba de los 6 minutos (de 377 a 423 metros,  $p=0,008$ ) como en el índice cardíaco (de 2,36 a 2,89 L/min/m<sup>2</sup>,  $p<0,01$ ). Con una mediana de seguimiento de 189 días, todos los dispositivos permanecían permeables<sup>121</sup>. El dispositivo AFR también se ha utilizado en pacientes con IC-FER e IC-FEP en un ensayo clínico de pequeña viabilidad (36 pacientes, 16 con IC-FER), el tamaño de la fenestración se elegía en función de la hemodinámica (si PCP < 16 mmHg el tamaño era de 10 mm, si PCP > 16 mmHg el tamaño era de 8 mm de diámetro). Los resultados a 3 meses sugieren los mismos hallazgos que con los dispositivos previos tanto en seguridad como en mejoría sintomática (clase NYHA y cuestionario KCCQ) y de parámetros de IC (test 6 minutos, proBNP y PCP)<sup>122</sup>. En los resultados al año de seguimiento recientemente publicados con 53 pacientes, 24 de ellos con IC-FER, se mantienen estos hallazgos. Cabe destacar que, aunque refieren la técnica como segura y factible, se produjo una embolización del dispositivo en la AI que precisó cirugía y un

sangrado con síncope. A su vez, no se pudo realizar la punción transeptal en 2 pacientes. Tuvieron 6 ingresos por IC (11%) y dos fallecimientos <sup>123</sup>.



Figura 10. Dispositivo Atrial Flow Regulator (AFR). ØD1= Diámetro de la fenestración, h= altura de la cintura. Imagen tomada del EuroPCR 2018.

En resumen, se ha demostrado que todos los dispositivos probados hasta la fecha son seguros, con mejoras en la clase funcional y la calidad de vida, a pesar de una modesta reducción en los valores absolutos de presión de enclavamiento en comparación con los valores iniciales. En cuanto a eficacia, se necesitan más estudios aleatorizados para demostrar beneficios a largo plazo en hospitalizaciones y mortalidad.

### 3.4.- RELEVANCIA CLÍNICA - TRANSFERIBILIDAD DEL ESTUDIO PLANTEADO

Tras la demostración de la seguridad y factibilidad del implante del dispositivo en estudios previos, queda valorar su eficacia en los pacientes con IC para poder así introducir esta técnica en la práctica clínica como parte del arsenal terapéutico. Este es el propósito del presente trabajo.

**Relevancia clínica:** como hemos visto, la IC es una patología de alta prevalencia y pese a las terapias actuales los pacientes presentan deterioro progresivo, hospitalizaciones frecuentes y mortalidad precoz. De confirmarse la hipótesis de este estudio este dispositivo se convertiría en una nueva arma terapéutica para abordar esta patología, dando solución a multitud de pacientes que se beneficiarían de ello. Esta técnica se probó inicialmente en el grupo de pacientes con función ventricular deprimida. Sin embargo, en la actualidad ya se está realizando en pacientes con función ventricular preservada; es en este subgrupo de pacientes donde actualmente las opciones de

tratamiento son menores, con pocos fármacos o dispositivos que hayan demostrado mejoría funcional y en ningún caso aumento de la supervivencia. Por lo tanto, demostrar que esta descarga de presiones de la AI es beneficioso también en este subgrupo sería realmente muy importante.

Dicha valoración debe basarse en el análisis del cambio que el dispositivo provoca en parámetros que han demostrado tener trascendencia en la calidad de vida de los pacientes con IC y/o en su pronóstico. En este proyecto, utilizaremos herramientas clásicas en la valoración de los pacientes con IC, como son los cuestionarios de calidad de vida, los biomarcadores plasmáticos, la ergoespirometría y la prueba de los 6 minutos. Respecto a las pruebas de imagen cardíaca, la técnica elegida es la ecocardiografía. La experiencia inicial con los dispositivos de cortocircuito interauricular no ha objetivado alteraciones ni sobre la función diastólica del VI, ni sobre la dinámica o tamaño del VD. Sin embargo, el seguimiento hasta ahora ha sido limitado y la evaluación de estos parámetros no ha sido reglada. Por ello se evaluarán mediante ecocardiografía transtorácica y transesofágica de forma centralizada ambas variables para determinar el impacto del dispositivo sobre la función biventricular, dilatación de cavidades, posible obstrucción del dispositivo y otras cuestiones. Uno de los aspectos más novedosos del proyecto en cuanto a la valoración de la eficacia del dispositivo, es la realización de un cateterismo cardíaco derecho tanto en reposo como en esfuerzo mediante el uso del CardioStep de Ergospect, que es un ergómetro de resistencia neumática que se conecta a un sistema de vacío y a un ordenador, permitiendo realizar esfuerzos simulando subir escaleras mientras el paciente está en decúbito supino en la mesa de hemodinámica (figura 11A). El conocimiento del patrón hemodinámico tanto en reposo como en el esfuerzo aportará un valor importante hasta ahora desconocido en la comprensión de la IC y en los efectos del dispositivo, ya que hasta ahora se medían las presiones en reposo. Sin embargo, muchos de estos pacientes desarrollan los síntomas con los esfuerzos sin saber que ocurre con las presiones en ese momento.

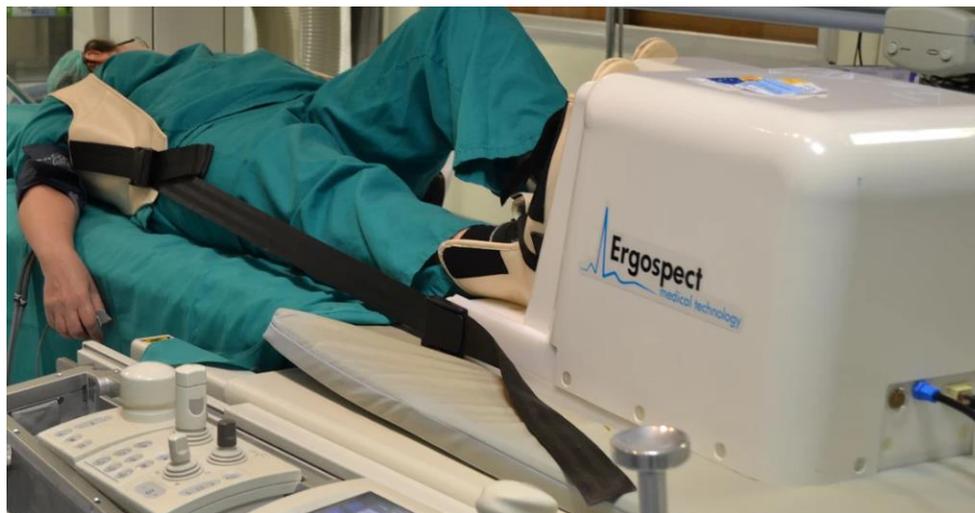


Figura 11A. Cateterismo cardíaco derecho de esfuerzo en Hemodinámica

**Relevancia asistencial:** la mejoría funcional en la calidad de vida que se prevé en estos pacientes, así como una disminución de la tasa de hospitalización, supondría un alto impacto no sólo en la calidad de vida de los pacientes sino también para la gestión y la mejora de la relación coste-eficacia, al evitar reingresos. La insuficiencia cardiaca consume enormes recursos sanitarios por lo que actuar a este nivel sería de gran impacto en cuanto a la resolución de problemas de salud pública y sus costes derivados. De sobra es conocido que el curso clínico de la IC empeora con cada hospitalización, ensombreciendo el pronóstico a medio y largo plazo de estos pacientes. Por lo tanto, también se prevé una mejoría en la supervivencia con todo lo que esto implicaría.

**Relevancia en el desarrollo tecnológico:** se trata de dispositivos novedosos de los que nuestro centro es pionero en cuanto a su implante y seguimiento <sup>124</sup>. Los efectos adversos derivados en sí mismos de los dispositivos son escasos y también serán evaluados en este estudio. No obstante, se irán perfeccionando y mejorando en el futuro.

**Relevancia bibliométrica:** el término “heart failure” como título en Pubmed se repite 4014 veces solo en el año 2017, lo cual nos da una magnitud del interés científico y académico de dicha entidad nosológica. Solo 63 artículos se encuentran en dicho

buscador con los términos “heart failure” e “interatrial shunt”, de los cuales casi todos se han elaborado en los últimos 5 años.

La creación de una nueva línea de investigación en insuficiencia cardiaca crónica tiene un gran interés, ya que la evidencia científica con estos dispositivos de cortocircuito interauricular en el tratamiento de la IC es escasa. Tal es así que, de confirmarse los hallazgos, en unos años podrían aparecer como parte del tratamiento de la IC dentro de las guías de práctica clínica. Esta línea de investigación supondrá numerosas presentaciones en congresos y publicaciones nacionales e internacionales de forma que el avance en el conocimiento científico permitirá mejorar la atención de la enfermedad que finalmente redunde en favor del paciente en la continua búsqueda de la excelencia.



## **4.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

#### **4.- HIPOTESIS Y OBJETIVOS:**

**HIPÓTESIS** El implante de un dispositivo de cortocircuito interauricular mejora el perfil clínico, funcional y hemodinámico de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada de diferentes etiologías, tanto en pacientes con función ventricular deprimida como conservada.

#### **OBJETIVOS:**

**GENERAL:** describir la situación clínica, funcional y hemodinámica en reposo y durante el esfuerzo de los pacientes con IC antes y hasta 1 año tras el implante del dispositivo de cortocircuito interauricular.

#### **ESPECÍFICOS:**

- 1.- Comparar el grado funcional de la NYHA y calidad de vida antes del implante y en la evolución durante el primer año de seguimiento.
- 2.- Comparar parámetros funcionales medidos mediante la prueba de los 6 minutos y la ergoespirometría antes del implante y durante el primer año de seguimiento, así como biomarcadores séricos (NTproBNP).
- 3.- Comparar parámetros medidos por ecocardiografía transtorácica y transesofágica antes del implante y durante el primer año de seguimiento.
- 4.- Caracterizar y comparar los parámetros hemodinámicos en reposo y durante el esfuerzo antes del implante y durante el primer año de seguimiento.
- 5.- Valorar la supervivencia y hospitalizaciones de estos pacientes comparada con otros de similares características basales.
- 6- Determinar la seguridad del dispositivo, tanto en el implante y periprocedimiento, como a largo plazo.



## **5.- PACIENTES Y MÉTODOS**

## 5.- PACIENTES Y MÉTODOS

### 5.1.- DISEÑO

Se trata de un estudio prospectivo y unicéntrico llevado a cabo en el Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el que se incluyeron pacientes con IC crónica bajo tratamiento óptimo según las guías de práctica clínica y que persistían en clase funcional III-IV de la NYHA cuando las terapias convencionales han sido consideradas y descartadas, han fallado o no son adecuadas (ver criterios de inclusión y exclusión abajo).

Se realizaron cuestionarios de calidad de vida, prueba de los 6 minutos, ecocardiografía transtorácica y transesofágica, cateterismo derecho en reposo y en esfuerzo, ergoespirometría y un análisis de sangre para la determinación de biomarcadores, tras la firma del consentimiento informado.

Tras un estudio basal en el que los pacientes son evaluados clínicamente, caso por caso, por un comité científico (cardiólogo clínico, hemodinamista y cardiólogo de imagen), si se considera apto se programa el implante del dispositivo de cortocircuito interauricular.

Tras el implante, se hace un seguimiento clínico presencial durante 12 meses (1, 3, 6 y 12 meses), o hasta el desarrollo de eventos.

El primer análisis estadístico se realiza al año del implante. El estudio se prolonga con seguimientos clínicos y análisis estadísticos anuales hasta el fallecimiento o pérdida de los pacientes del estudio.

Este estudio se enmarca dentro de 3 proyectos de investigación llevados a cabo por nuestro servicio:

- “Cambios clínicos, funcionales y hemodinámicos de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tratados mediante el nuevo dispositivo

percutáneo de shunt interauricular V-Wave.” **Proyecto FIS PI15/01695 (2015-2018)**, en el que se utilizará el dispositivo de shunt interauricular V-Wave dentro del estudio “first in man”.

- “Cambios clínicos, funcionales y hemodinámicos de los pacientes con IC avanzada tratados mediante el dispositivo percutáneo de shunt interauricular AFR”. **GRS 1521/A/17 (2018-2019)**. Proyecto de la Gerencia Regional de Salud acerca del dispositivo AFR.
- “Estudio RELIEVE-HF. Reducing Lung Congestion Symptoms using the v-wave shunts in advanced Heart Failure”. **RELIEVE-HF, [NCT03499236](#)**. Se trata de un ensayo aleatorizado que compara el dispositivo V-Wave de segunda generación (no valvulado) con la terapia médica óptima (con un procedimiento simulado-triple ciego). Los pacientes del ensayo clínico, puesto que aún está en fase de reclutamiento no se incluirán, pero sí los de la etapa inicial de “roll-in”.

## 5.2.- POBLACIÓN, SELECCIÓN DE PACIENTES Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La población a estudio comprende pacientes entre 18 y 85 años, reclutados en las consultas externas de nuestro hospital, que cumplan **todos y cada uno de los siguientes criterios de inclusión:**

1. IC crónica (>6 meses) isquémica/no isquémica en clase funcional III de la NYHA o bien clase IV seguida de forma ambulatoria a pesar de tratamiento médico óptimo. Según las guías de práctica clínica en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica se define como óptimo:

- B-bloqueantes, IECAs, ARA II, ARNI, antialdosterónicos a la dosis máxima tolerada y con dosis estables durante al menos 30 días previo al implante.
- Diuréticos pueden ser utilizados en caso de ser necesarios para mantener la euvolemia.

- Terapia de resincronización si es candidato implantada 90 días antes de la intervención o desfibrilador implantable si indicado 30 días antes de la intervención.
2. Elevación de NTproBNP superior al límite normal (>1000 pg/mL) o BNP (>300 pg/mL). Se acepta una reducción del 4% del valor de corte de proBNP o BNP por cada aumento de 1 punto por encima del índice de masa corporal (IMC) de 20kg/m<sup>2</sup>. En caso de haber presentado un ingreso por IC en el último año se precisará elevación de valores de proBNP y BNP por encima de 400 y 100 pg/ml respectivamente.
3. Precisarán de los siguientes criterios hemodinámicos:
- PCP  $\geq 15$  y  $\leq 28$  mmHg.
  - Presión auricular derecha entre 4 y 11 mmHg.
  - Gradiente presión capilar pulmonar - presión AD  $\geq 5$  mmHg y  $\leq 16$  mmHg.
4. El acceso a través de la vena cava inferior del paciente es posible.
5. El paciente ha sido informado de la naturaleza del ensayo clínico, acepta su realización y ha provisto su consentimiento informado escrito.

Los pacientes no serán incluidos si cumplen **alguno de los siguientes criterios de exclusión:**

1. Edad inferior a 18 años.
2. IMC >45 kg/m<sup>2</sup>
3. Las mujeres fértiles que no utilizan anticonceptivos ni están esterilizadas quirúrgicamente, las mujeres embarazadas o lactantes.
4. Presencia de inestabilidad hemodinámica el día del implante definida como tensión arterial sistólica >180mmHg o <90mmHg que precise de drogas vasoactivas o índice cardiaco <1,5L/Kg/m<sup>2</sup>.

5. Incapacidad para someterse a ecocardiograma transesofágico. Presencia de trombo intracardiaco. Espesor del septo a nivel de la *fossa ovalis* > 6 mm o septo interauricular aneurismático (medido mediante ecocardiografía transesofágica).
6. HTP grave, definida como presión sistólica de la arteria pulmonar >70 mmHg mediante ecocardiografía/Doppler (o RVP >4,0 Unidades de Wood mediante medición por catéter AP que no se puede reducir a  $\leq 4$  Unidades de Wood con vasodilatadores).
7. Disfunción VD, definida como desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo [TAPSE] < 12 mm o cambio del área fraccionaria del VD [ $\leq 25$  % evaluado en el ecocardiograma inicial.
8. Diámetro telediastólico del VI > 8 cm evaluado en el ecocardiograma basal.
9. CIA (congénita o yatrógena), agujero oval persistente o retorno venoso pulmonar anómalo con derivación más que vestigial en la ecografía Doppler color o con contraste salino intravenoso (estudio de burbujas) o corrección quirúrgica o intervencionista anterior de una cardiopatía congénita que afectaba al tabique interauricular.
10. Estenosis aórtica o mitral moderada o severa no tratable.
11. Lesiones valvulares regurgitantes severas, que se prevé que requieran intervención quirúrgica o percutánea en el plazo de 12 meses.
12. Dispositivo de reparación de la válvula mitral (p.ej., MitraClip) implantado dentro de los 3 meses anteriores a la visita inicial.
13. Estenosis coronaria no tratada que requiera intervención quirúrgica o percutánea.
14. Síndrome coronario agudo (SCA), intervención coronaria percutánea (ICP), implante de dispositivos eléctricos implantables o procedimientos quirúrgicos cardíacos o mayores de otro tipo que se haya presentado 3 meses antes de la visita inicial.
15. Vegetaciones valvulares activas conocidas, mixoma auricular, miocardiopatía hipertrófica con gradiente significativo, miocarditis aguda, taponamiento o constricción

pericárdica, miocardiopatía infiltrante (que incluye sarcoidosis cardíaca, amiloidosis y hemocromatosis) o cardiopatía congénita, como causa de la IC.

16. Accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, tromboembolia pulmonar o sistémica o trombosis venosa profunda que se haya presentado en los 6 meses antes de la visita inicial. Cualquier accidente cerebrovascular previo con deficiencia neurológica limitante. Filtro existente de la vena cava inferior.

17. Procedimiento transeptal para otra indicación (por ejemplo, ablación de fibrilación auricular, oclusión de la orejuela auricular izquierda, reparación o sustitución de la válvula mitral) previsto en el plazo de 6 meses.

18. Bradicardia sintomática con frecuencia cardíaca < 45 latidos por minuto (a menos que esté tratada con un marcapasos permanente) o taquiarritmias incontroladas. Esto incluye los choques de desfibrilación referidos por el paciente en el plazo de 30 días desde la visita inicial.

19. IC en estadio muy avanzado definida como:

- Síntomas en reposo a pesar de recibir el tratamiento médico máximo (IC en estadio D según la ACC/AHA hospitalaria), tratamiento con medicamentos vasoactivos intravenosos en los últimos 30 días.
- Tratado con un dispositivo de asistencia ventricular.
- En lista de espera para trasplante cardíaco.

20. No aptos para procedimiento quirúrgico vascular o cardiorácico de urgencia en caso de perforación cardíaca u otras complicaciones graves durante el procedimiento de intervención del estudio.

21. Esperanza de vida < 1 año debido a enfermedades no cardiovasculares.

21. Coagulopatía (INR basal > 2, plaquetas < 80000 o hemoglobina < 8 gr/dl) o recibe tratamiento con anticoagulantes que no se puede interrumpir durante el procedimiento

de intervención del estudio, o presenta contraindicaciones para todos los regímenes de tratamiento con anticoagulantes/antiagregantes plaquetarios posteriores a la implantación.

22. Tasa de filtración glomerular estimada  $< 25$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o recibe diálisis.

23. Deterioro hepático con al menos una prueba de la función hepática (transaminasas, bilirrubina total, o fosfatasa alcalina)  $\geq 3$  veces el límite superior de la normalidad.  
Enfermedad hepática grave (CHILD B o C)

24. Neumopatía crónica grave que requiere oxigenoterapia domiciliaria diurna o tratamiento con esteroides orales a largo plazo.

25. Infección activa que requiere antibióticos por vía oral o parenteral.

26. Alergia conocida al níquel.

27. Participa en la actualidad en un ensayo clínico de un fármaco o dispositivo en investigación que no ha alcanzado su criterio principal de valoración o en un estudio que pudiera interferir con los procedimientos o los criterios de valoración de este ensayo

#### **SELECCIÓN DE PACIENTES:**

Los pacientes proceden mayoritariamente de la consulta de insuficiencia cardiaca donde previamente se confirma que se encuentran bajo tratamiento médico óptimo. Dicha consulta tiene un volumen aproximado de unos 500 pacientes anuales con pacientes provenientes de toda Castilla y León. A su vez todo paciente es subsidiario de entrar en el estudio, ya sea desde la planta de Cardiología, otras plantas (Medicina Interna) o consultas externas de Cardiología no específicas de insuficiencia cardiaca, siempre y cuando cumplan los criterios de inclusión y no presenten criterios de exclusión. Tras explicarle al paciente las características del estudio, se solicita la firma del consentimiento informado del mismo y se piden las pruebas complementarias necesarias. Una vez realizadas, se convoca una reunión multidisciplinar (cardiólogos

clínicos, intervencionistas y especialistas en imagen) para tomar la determinación conjunta de inclusión en el estudio.

## **TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se ha decidido plantear una serie inicial de 15 pacientes. Dado que la experiencia con estos dispositivos es aún limitada y esta serie es la de mayor seguimiento a largo plazo a nivel europeo, consideramos que es una muestra aceptable para cumplir los objetivos de seguridad y eficacia planteados.

## **5.3.- DEFINICIÓN DE VARIABLES**

### **VARIABLES CLÍNICAS Y DE EFICACIA**

**Parámetros clínicos:** Edad (años), sexo (hombre-mujer), talla (metros), peso (kilogramos), índice de masa corporal ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ), área superficie corporal ( $\text{m}^2$ ), tensión arterial (mmHg) y frecuencia cardíaca (lpm).

- Factores de riesgo cardiovascular (HTA, fumador, diabetes mellitus, dislipemia)

- Toma de medicamentos: b-bloqueantes, IECAs/ARA-II/sacubitril-Valsartan, antialdosterónicos y diuréticos. Todos ellos con sus dosis correspondientes y su equivalencia a bisoprolol, enalapril, espironolactona y furosemida. Otros medicamentos: en este caso solo si lo toman (sin dosis): ivabradina, adiro, clopidogrel, acenocumarol, nuevos anticoagulantes, estatinas, insulino-terapia, alopurinol, ranolazina, calcio-antagonistas, amiodarona, digoxina y si han recibido previamente en el último año algún ciclo de levosimendán ambulatorio.

- Antecedentes de interés: tipo de cardiopatía (isquémica/ no isquémica), presencia de cardiopatía isquémica (infarto previo, vasos enfermos, revascularización completa, revascularización percutánea o quirúrgica), cirugía cardíaca previa y tipo, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica, enfermedad pulmonar obstructiva, cáncer (tipo), síndrome de apnea obstructiva del sueño.

-Valoración subjetiva de calidad de vida: prueba de calidad de vida KCCQ (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaires), cuestionario EQ-5D y disnea según grados de la NYHA (I-IV).

La prueba de calidad de vida KCCQ es un instrumento autoaplicable específico para IC, compuesto por 23 ítems que abarca siete dimensiones: limitación física; síntomas (estabilidad, frecuencia y gravedad); autocuidado, calidad de vida y limitación social <sup>125</sup>. Las opciones de respuesta de los ítems son escalas tipo Likert de 1 a 5, 6 o 7 puntos y la puntuación de cada una de sus dimensiones tiene una gama teórica de 0 a 100, siendo 100 el mejor estado.

El EQ-5D es un instrumento genérico y consta de una escala analógica visual de autoevaluación de la salud general, el intervalo es de 0 (peor estado) a 100 (mejor estado). A su vez, consta de un sistema descriptivo que contiene cinco dimensiones de salud (movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión) y cada una de ellas tiene tres niveles de gravedad (sin problemas, algunos problemas o problemas moderados y problemas graves). En cada dimensión del EQ-5D, los niveles de gravedad se codifican con un 1 si la opción de respuesta es “no tengo problemas”; con un 2 si la opción de respuesta es “algunos o moderados problemas”; y con un 3 si la opción de respuesta es “muchos problemas” <sup>126</sup>.

- Datos de la intervención: tipo de dispositivo (AFR, v-wave primera generación, v-wave segunda generación), acceso vascular utilizado (vena femoral derecha o izquierda), duración de la intervención (minutos), complicaciones (taconamiento cardíaco, embolización del dispositivo, necesidad de conversión a cirugía abierta, necesidad de utilizar dos dispositivos, necesidad de soporte hemodinámico u otras complicaciones).

- Variables del ingreso: días de ingreso, creatinina al alta, hemoglobina al alta, tratamiento al alta por el dispositivo (doble antiagregación, acenocumarol, nuevos anticoagulantes...) y complicaciones (sepsis, ictus, infarto, complicaciones vasculares,

necesidad de transfusión de concentrados de hematíes, arritmias, mortalidad, fallo respiratorio u otras complicaciones).

**Parámetros electrocardiográficos:** Ritmo sinusal, fibrilación auricular paroxística o permanente, eventos arrítmicos en el último año, bloqueo de rama, portador de marcapasos, portador de desfibrilador automático implantable, portador de resincronizador y porcentaje de estimulación.

**Análítica y biomarcadores:** Se han registrado parámetros habituales de función renal, hepática y series hematológicas. Se realizará seguimiento de NTproBNP como biomarcador específico de IC, basalmente, a 1, 3, 6 y 12 meses. Variables: creatinina (mg/dL), aclaramiento de creatinina (fórmula de Cockcroft), NT-proBNP (pg/ml), tropoinina T<sub>hs</sub>, LDL (mg/dL), Hb glicosilada (%), Hemoglobina (g/dL), plaquetas (número por microl), hierro (mcg/dL), ferritina (mcg/L), índice de saturación de transferrina (%), GOT (U/L), GGT (U/L), bilirrubina total (mg/dL), proteínas totales (g/dL) e INR (International Normalized Ratio) en caso de encontrarse bajo tratamiento con acenocumarol.

**Prueba de los 6 minutos:** medido en metros (m), se realizará toma de tensión sistólica y diastólica pre y post prueba. La presencia de desaturación, definida como una caída de más de 5% de la saturación basal de O<sub>2</sub> medida con pulsioxímetro. Se valorará el BORG inicial y final de la prueba. A su vez, se reflejará si ha presentado paradas, así como la causa de estas.

**Ecocardiograma:** Se realizó ecocardiografía transtorácica basal, previa al alta, a 1, 3, 6 y 12 meses en todos los pacientes. En ella se determinaron los parámetros habituales de función ventricular izquierda (FEVI, %), se incluyeron determinantes de función diastólica mediante Doppler y Doppler tisular (onda E, onda A, relación E/A, E´tisular, relación E/E´). La función diastólica se graduará en: 1- normal, 2- alteración de la relajación, 3-patrón pseudonormal y 4-patrón restrictivo. Se realizó medición del

diámetro tediastólico de VI (DTDVI, mm), grosor del septo interventricular e interauricular (mm) y el tamaño de la aurícula (mm, diámetro medido en paraesternal eje largo). Además, se determinará la función ventricular derecha mediante TAPSE (mm) y velocidad del anillo tricuspídeo ( $S'$ ). Las valvulopatías presentes se evaluaron siguiendo la metodología habitual (graduadas de I-IV en función de su severidad) y se registrarán todas las imágenes para su posterior análisis en el laboratorio de imagen. Del mismo modo se estimó la presión sistólica en la arteria pulmonar de manera no invasiva a través del método de inferencia por la insuficiencia tricúspide (PASP, mmHg). A su vez, se midió el tamaño de la vena cava (graduado en: 1-normal, 2- dilatada con variación mayor al 50% con la respiración, 3- dilatada con variación menor al 50% y 4: dilatada más de 2cm, sin variación respirofásica). Por último, se realizó cuantificación de circulación pulmonar y sistémica, relación Qp/Qs en todos los estudios tras el implante.

También se registraron imágenes de ecocardiografía transesofágica basal, a 3 y 12 meses en todos los pacientes, incluyendo específicamente parámetros relacionados con el dispositivo de shunt interaricular: localización, presencia de trombos o masas adheridas, apertura de la válvula, fuga peridispositivo y determinación mediante eco-Doppler del gradiente a través del dispositivo.

**Ergoespirometría:** Se utilizó la prueba de esfuerzo en la rampa. Se determinaron el VO<sub>2</sub> pico (ml/Kg/min, estadio A-D de Weber), clase ventilatoria (VE/VCO<sub>2</sub> slope %, clase ventilatoria I-IV), pulso de O<sub>2</sub> (ml/latido), PET CO<sub>2</sub> basal (mmHg) y variación de PET CO<sub>2</sub> (definida como un aumento en esfuerzo de más de 4-6 mmHg respecto al PETCO<sub>2</sub> basal), RER, tiempo de ejercicio, tensión arterial pre y post (mmHg), frecuencia cardíaca pre y post (lpm), parámetros de eficiencia ventilatoria (VE/VO<sub>2</sub>, VE/VCO<sub>2</sub>). El consumo de oxígeno es considerado como la medida más precisa de la capacidad de ejercicio en pacientes con IC. Se utilizaron los protocolos de Naughton o rampa media, según la tolerancia previa al ejercicio del paciente.

**Cateterismo cardíaco derecho:** Todos los pacientes se sometieron a un estudio basal supino en la sala de hemodinámica según la práctica habitual para el procedimiento. Se utilizó para ello un catéter Swan-Ganz vía antebraquial o yugular. A su vez, se realizó cateterismo cardíaco derecho de esfuerzo, para ello se utilizó un protocolo en diferentes etapas reglado mediante el uso de un ergómetro CardioStep de Ergospect con un incremento de 20W cada minuto hasta el agotamiento. La medición de presiones se realizó inmediatamente tras el pico de esfuerzo, con el catéter en la arteria pulmonar y realizando una retirada rápida al VD. La prueba se interrumpía en caso de síntomas severos de angina, disnea, hipotensión o arritmias significativas. Los parámetros hemodinámicos que se midieron en reposo y con el máximo esfuerzo son: presión en AD (mmHg), PAP sistólica, media y diastólica (mmHg), presión en VD sistólica y diastólica (mmHg), PCP (mmHg), gasto cardíaco (L/min, método de Fick), índice cardíaco (L/min/m<sup>2</sup>), gradiente transpulmonar y resistencias vasculares pulmonares (Unidades Wood). A su vez se calculó el gradiente de presiones a través del shunt, PCP – presión en AD que ha de ser mayor a 5mmHg basal para el correcto funcionamiento (ver figura 11B).

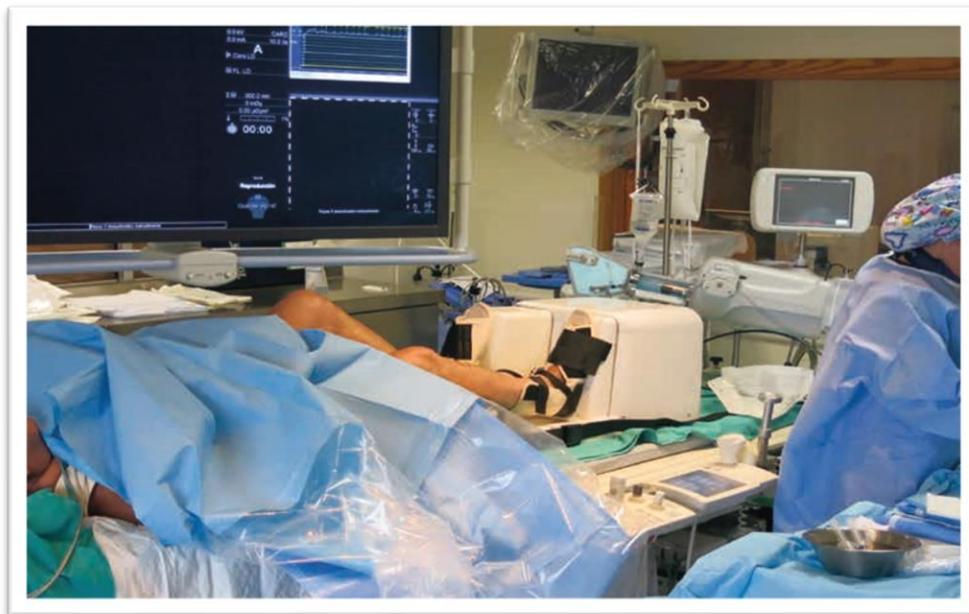


Figura 11B. Cateterismo cardíaco derecho de esfuerzo en Hemodinámica.

## **VARIABLES QUE DEFINEN LA HOSPITALIZACIÓN:**

**Hospitalización (cualquier causa):** Se define como un ingreso en un centro de cuidados intensivos, una unidad de hospitalización, una unidad de observación o una sala de urgencias, o alguna combinación de ellos, durante al menos 24 horas. Excluye las hospitalizaciones previstas para afecciones preexistentes (ingresos programados), a menos que se produzca un empeoramiento en el estado clínico basal antes del ingreso previsto.

**Hospitalización por IC:** Cumple la definición de hospitalización anterior y la razón principal del ingreso es una IC descompensada que satisface los criterios siguientes:

- 1) El paciente presenta uno o más síntomas de descompensación como empeoramiento o nueva aparición de disnea, ortopnea, disnea nocturna paroxística, fatiga, disminución de la capacidad de ejercicio o inflamación abdominal o de las extremidades inferiores.
- 2) El paciente presenta uno o más signos o indicios analíticos de IC descompensada como: aumento rápido de peso, edema pulmonar o estertores, aumento de la presión venosa yugular, signos radiológicos de congestión pulmonar o aumento de la presión pulmonar venosa, aumento del edema pulmonar o la ascitis, galope ventricular por tercer tono (protodiastólico), reflujo hepatoyugular, o concentraciones elevadas de BNP o NT pro-BNP por encima del valor basal más reciente.
- 3) El ingreso provoca la instauración de tratamientos intravenosos para la IC (diuréticos, vasodilatadores, cardiotónicos) o intervención mecánica o quirúrgica (como ultrafiltración, bomba de contrapulsación aórtica, asistencia mecánica) o la intensificación de estos tratamientos o al menos la duplicación de la dosis de diuréticos orales con la clara intención de favorecer el aumento de la diuresis para el tratamiento de la descompensación.

- 4) No se identifica otra etiología no cardíaca (como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirrosis hepática, insuficiencia renal aguda o insuficiencia venosa) ni otra etiología cardíaca (como émbolo pulmonar, HTP primaria o cardiopatía congénita) para los signos o síntomas.

Se reconoce que algunos pacientes pueden presentar múltiples procesos patológicos simultáneos. Todas las hospitalizaciones en las que la causa principal del ingreso sea distinta de la IC, si va acompañada por un empeoramiento de la IC, no cumplen los criterios de hospitalización por IC. Por ejemplo, los pacientes ingresados cuya razón principal de ingreso sea una neumonía, que se determine que presentan un empeoramiento secundario de la IC, no se contarán como hospitalización por IC. A su vez, la intensificación ambulatoria del tratamiento para la IC no cumple la definición de hospitalización por IC. No obstante, estos acontecimientos se recopilarán y se expondrán en los resultados.

**Hospitalización por otras causas cardiovasculares:** Cumple la definición de hospitalización para afecciones como arteriopatía coronaria, síndromes coronarios agudos, hipertensión, arritmias cardíacas, derrame pericárdico, aterosclerosis, vasculopatía periférica, embolias pulmonares, accidente cerebrovascular y disección aórtica.

**Hospitalización por causas no cardiovasculares:** Cumple la definición de hospitalización y no cumple la definición de hospitalización por IC o de hospitalización por otras causas cardiovasculares.

#### **VARIABLES DE SEGURIDAD:**

Uno de los objetivos del estudio es la seguridad por ello se recogerán todos los eventos adversos observados durante el primer año.

**Evento adverso (EA):** cualquier episodio médico desfavorable, enfermedad o lesión no deseada o cualquier signo clínico desfavorable (lo que incluye un hallazgo analítico

anómalo) en sujetos, usuarios u otras personas, estén o no relacionados con el dispositivo médico investigado. Esto incluye acontecimientos relacionados con los procedimientos implicados en la investigación. Para los usuarios u otras personas, se limita a acontecimientos relacionados con el dispositivo médico en investigación.

**Evento adverso grave (EAG):** acontecimiento adverso que condujo a la muerte o condujo a un deterioro grave en la salud que, o bien:

- Provocó una enfermedad o lesión potencialmente mortal
- Provocó una afectación permanente de una estructura o función corporal
- Precisó la hospitalización del paciente o la prolongación de una hospitalización existente
- Provocó una intervención médica o quirúrgica para evitar una enfermedad o lesión potencialmente mortal o la afectación permanente de una estructura o una función corporal.

Una hospitalización prevista para una afección preexistente o un procedimiento exigido en el protocolo, sin un deterioro grave de la salud, no se considera como un acontecimiento adverso grave.

**Acontecimientos adversos cardiovasculares y neurológicos graves (AACNG):** se trata de la tasa compuesta jerárquica de la totalidad de muertes, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, embolización del dispositivo, taponamiento y reintervención o intervención quirúrgica.

### **MEDIDA DE RENDIMIENTO: ÉXITO DEL PROCEDIMIENTO**

La medida principal del rendimiento del implante fue el éxito del procedimiento, que se define como la capacidad de colocar y desplegar el dispositivo en la fosa oval con una derivación permeable a los 3 meses.

#### 5.4.- IMPLANTE DE LOS DISPOSITIVOS V-WAVE Y AFR – TÉCNICA

El procedimiento se realizó por acceso venoso femoral bajo sedo-analgesia ligera salvo que existan motivos clínicos que hagan recomendable realizar el procedimiento bajo anestesia general.

Durante el implante del dispositivo, los pacientes deben recibir anticoagulación con heparina no fraccionada conforme a las normas asistenciales del centro para lograr el objetivo de tiempo de coagulación activada  $\geq 250$  segundos. Si el tiempo de coagulación activada es  $\geq 200$  segundos el profesional a cargo del implante puede elegir administrar un bolo adicional de 2.500 unidades y comenzar el procedimiento y monitorizar el objetivo. En los casos en que un paciente es alérgico o tiene contraindicaciones a la heparina no fraccionada, se acepta el uso de bivalirudina.

A través del acceso femoral se avanza el sistema de punción transeptal. El procedimiento se guía mediante ecocardiografía transesofágica y la punción se realiza en el septo interauricular a nivel de la fosa ovalis (ver figura 12A).



Figura 12A. Punción transeptal a nivel de fosa oval guiado con ecocardiograma transesofágico

Se avanza guía de alto soporte para permitir el avance del introductor de 14 French hasta la AI (figura 12B)



Figura 12B. Introdutor de 14F a través del cual se avanzará el sistema de liberación. Imagen tomada de: <https://youtu.be/BmDb9ds4byg>

A través de dicho introductor se avanza el dispositivo V-Wave conectado al sistema de liberación. Una vez abierta su parte izquierda en la AI se realizará tracción de este hasta a posicionarlo al septo interauricular. Guiado por escopia y ecocardiograma transesofágico (figura 12C).

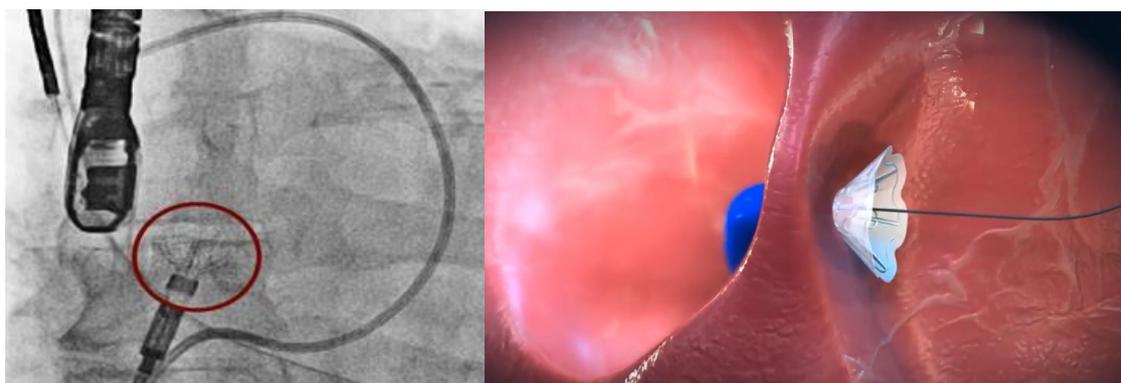


Figura 12C. Dispositivo V-Wave desplegado en la AI y a puesto contra el septo interauricular.

Una vez confirmada la posición correcta se desconecta el dispositivo del sistema de liberación y, mediante tracción del introductor se abrirá su parte derecha. Una vez hecho esto se confirmará su correcta posición y funcionamiento mediante ecocardiografía transesofágica (figura 12D).

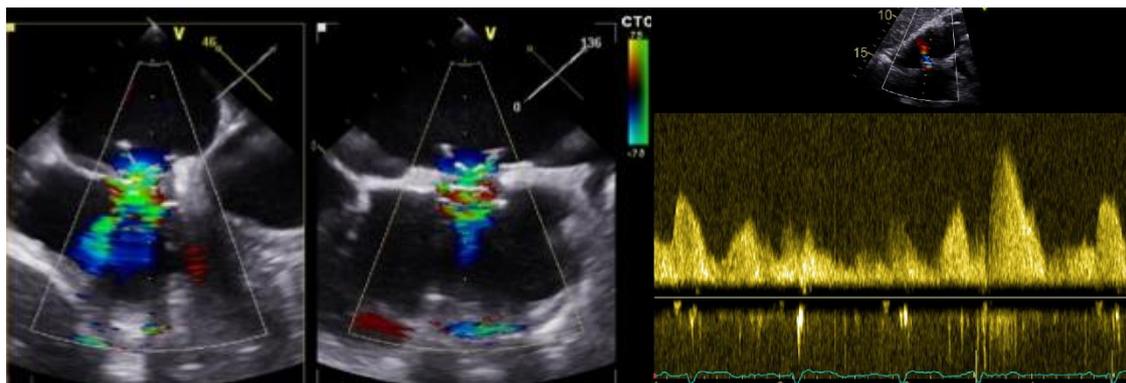


Figura 12D. Imagen del dispositivo en el septo con flujo de AI a AD en el transesofágico.

El acceso venoso femoral se cierra mediante dispositivos de sutura percutánea específicos o compresión manual. Tras el implante, se inicia anticoagulación a las 24 horas y se mantiene durante 3 meses salvo complicación.

Previsiblemente a las 24 horas se realiza ecocardiograma transtorácico de control y se procede al alta del paciente salvo que eventos clínicos lo desaconsejen.

En cuanto al dispositivo AFR su implante es similar, salvo que, en vez de realizar únicamente punción septal, hay que realizar punción y dilatación del septo previo al implante del dispositivo. Como vimos con anterioridad, en vez de un dispositivo único como el V-Wave, en el dispositivo AFR se puede optar por diversos tamaños de la fenestración y altura de la cintura en función de la PCP y del grosor del septo.

### 5.5.- SEGUIMIENTO (cronograma):

Se revisó presencialmente a todos los pacientes al mes, 3, 6 y 12 meses post-implante bajo el siguiente cronograma de seguimiento para analizar las diferentes variables (tabla 7):

**Tabla 7.** Cronograma de seguimiento del estudio

	BASAL	IMPLANTE	1 MES	3 MESES	6 MESES	12 MESES	 EXITUS
Consentimiento informado	×						
Cuestionarios de calidad de vida	×		×	×	×	×	
Test de los 6 minutos	×		×	×	×	×	
Analítica de sangre	×	×	×	×	×	×	
Ergoespirometría	×			×		×	
Ecocardiograma transtorácico	×		×	×	×	×	
Ecocardiograma transesofágico	×	×		×		×	
Cateterismo cardiaco derecho	×	×		×		×	

A su vez, hasta que el paciente fallezca, se realiza seguimiento anualmente con el objetivo de ver si han desarrollado síntomas o si han presentado eventos. Se consideraron los siguientes eventos:

- Ingresos por IC o de cualquier otra causa, matizando la causa principal del ingreso y la fecha del evento
- Eventos relacionados con el dispositivo: Síntomas de fallo ventricular derecho, trombosis clínica o por imagen del dispositivo, endocarditis. eventos trombóticos...
- La presencia de acontecimientos adversos cardiovasculares y neurológicos graves (AACNG)
- Muerte y fecha del suceso, diferenciando entre causa cardiovascular o no si la causa de muerte no se conoce, se considerará de origen cardíaco.

## 5.6.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

Al año de seguimiento, se realizó un primer análisis estadístico comparando los datos obtenidos frente a los basales. Los miembros de la Unidad de Investigación de Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid llevaron a cabo dichos análisis. Las variables categóricas se expresaron como valor absoluto y porcentaje y las continuas como media  $\pm$  desviación estándar y/o mediana y rango intercuartílico. Se comprobó la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Shapiro-Wilks y gráficos Q-Q Plot. Para comparar las variables cualitativas se utilizó el test de la  $\chi^2$  y el test exacto de Fisher cuando las frecuencias esperadas sean menores que 5. Las variables continuas se compararon mediante el test t de Student o su homólogo no paramétrico, el test U de Mann-Whitney, si no se cumple la hipótesis de normalidad. Para la comparación de las variables basales y al año se utilizó la t de Student para muestras dependientes y el test de McNemar; y ANOVA de medidas repetidas o prueba de Friedman si comparamos en varios momentos. Para comparar la supervivencia con la serie histórica se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Se calcularán las odds ratio (OR) ajustadas para cada una de las variables incluidas y sus intervalos de confianza al 95%. Todos los valores de p serán bilaterales. Se considerará estadísticamente significativo un valor de p inferior a 0,05. El análisis estadístico se realizará con el software SSPS V 24.0 (IBM® SPSS® Statistics).

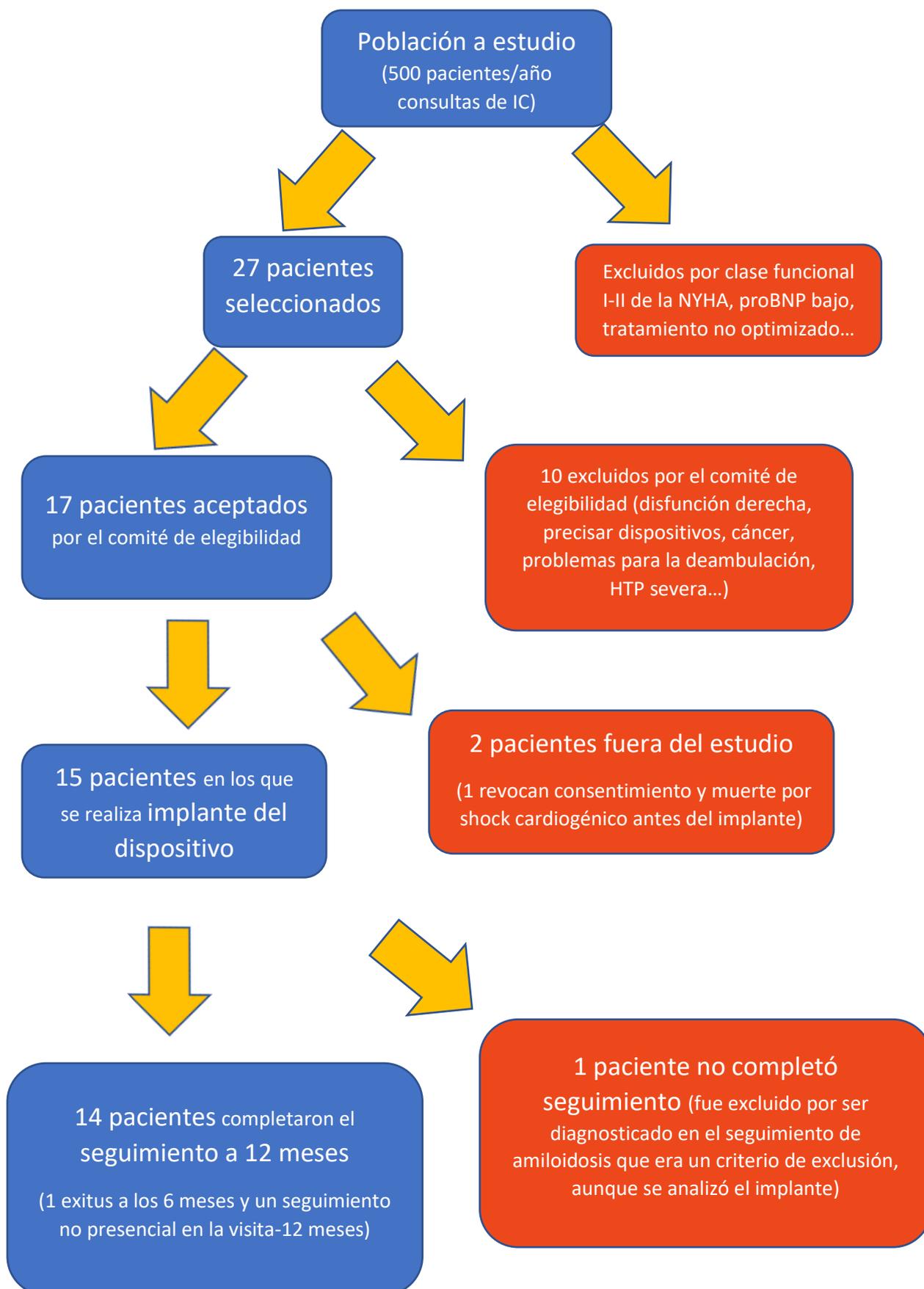
### CONSIDERACIONES ÉTICAS:

Todos los pacientes firman un consentimiento informado de acuerdo con la Declaración de Helsinki, y sus revisiones posteriores, lo establecido en la Ley 14/2007 de 3 de julio sobre investigación biomédica y demás legislación vigente, sobre la protección de datos de carácter personal, las Buenas Prácticas Clínica, la Declaración Universal de la UNESCO sobre genoma humano y bajo toda condición que determine el Comité Ético de Investigación Clínica. Tanto el estudio *first in man* V-Wave como RELIEVE-HF están aprobados por la agencia española del medicamento y dispositivos sanitarios.



## **6.- RESULTADOS**

### 6.1.- DIAGRAMA DE FLUJO DE LOS CANDIDATOS DEL ESTUDIO



## 6.2. - CARACTERÍSTICAS BASALES

Entre el 19 de diciembre de 2014 y el 1 de febrero de 2020 se implantaron 15 dispositivos de cortocircuito interauricular. La Tabla 8 analiza diferentes variables clínicas. El análisis se hizo en 14 pacientes, pues uno de ellos fue excluido del estudio al ser diagnosticado de amiloidosis posterior al implante, que era un criterio de exclusión. Se trata de pacientes de edad avanzada, predominantemente varones, con factores de riesgo cardiovascular y con sobrepeso. La etiología de la IC fue isquémica en todos menos en un paciente que fue miocardiopatía dilatada idiopática,. De los 13 pacientes isquémicos, 7 de ellos precisaron cirugía de revascularización en su evolución y 12 revascularización percutánea, No obstante, antes del implante solo 9 pacientes presentaban revascularización completa, a expensas de 2 oclusiones crónicas de la descendente anterior y dos de la coronaria derecha con territorios no viables.

**Tabla 8:** Variables demográficas y clínicas basales

<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS (n=14)</b>			
Edad	<b>71,7 ± 5,8</b>	Fibrilación auricular permanente/paroxística	<b>2 (14,3%) / 4 (28,6%)</b>
Peso	<b>77,7 ± 11,9</b>	CHADS-VASC2	<b>5,36 ± 1,6</b>
Altura	<b>165,4 ± 5,7</b>	Cardiopatía isquémica	<b>13 92,9%</b>
Índice de masa corporal	<b>28,5 ± 3,6</b>	Revascularización completa (n=13)	<b>9 (69%)</b>
Superficie corporal	<b>1,88 ± 0,24</b>	Enfermedad coronaria de 3 vasos (n=13)	<b>11 (84,6%)</b>
Hombres	<b>12 (86,7%)</b>	Cirugía cardíaca previa	<b>8 (57,1%)</b>
Exfumador	<b>9 (64,3%)</b>	Valvulopatía previa intervenida (percutánea o quirúrgica)	<b>0%</b>
Hipertensión arterial	<b>11 (78,6%)</b>	Accidente cerebrovascular previo	<b>4 (28,6%)</b>
Dislipemia	<b>12 (86,7%)</b>	Enfermedad arterial periférica	<b>6 (46,9%)</b>
Diabetes mellitus tipo 2	<b>9 (64,3%)</b>	EPOC	<b>2 (14,3%)</b>
Hiperuricemia	<b>8 (57,1%)</b>	SAOS	<b>1 (7,1%)</b>
Enfermedad renal crónica (filtrado glomerular <60)	<b>7 (50%)</b>	Cáncer (vejiga y linfoma de Hodking)	<b>2 (14,3%)</b>

\*Valores expresados en media ± desviación estándar, n (%) – número de pacientes y porcentaje del total. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

Respecto a la analítica basal destaca proBNP 1600 [1226-4350] pg/mL en concordancia con pacientes en IC avanzada, así como cifras elevadas de troponina Ths basales (tabla 9). Presentan un buen control de los factores de riesgo cardiovascular. Otros parámetros que actúan como marcadores pronósticos como las proteínas totales, bilirrubina, enzimas hepáticas y cinética del hierro se encuentran preservados. Como se puede observar, muchos de ellos presentan insuficiencia renal crónica (10 pacientes, 71% con aclaramiento <60) por lo que los valores de creatinina se encuentran alterados, con un aclaramiento medio de  $56,2 \pm 17$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

<b>Tabla 9. VARIABLES ANALÍTICAS BASALES (n=14)</b>			
Hemoglobina (g/dL)	<b>13,4 ± 1,7</b>	Bilirrubina total (mg/dL)	<b>0,6 ± 0,3</b>
Plaquetas x 10 <sup>3</sup>	<b>187 ± 55</b>	GOT (U/L)	<b>18 ± 8</b>
Hierro basal (mcg/dL)	<b>67 ± 22</b>	GGT (U/L)	<b>24 ± 11</b>
Ferritina (mcg/L)	<b>182 ± 79</b>	ProBNP (pg/mL)	<b>1600 [1226-4350]</b>
Índice de saturación de la transferrina %	<b>21,6 ± 5,2</b>	Proteínas totales (g/dL)	<b>7,2 ± 0,5</b>
LDL (mg/dL)	<b>81 ± 29</b>	Troponina Ths	<b>25,6 ± 10</b>
Hb glicosilada (n=9) %	<b>8,2 ± 1,1</b>	Sodio (mEq/L)	<b>138 ± 3</b>
Creatinina (mg/dL)	<b>1,44 ± 0,4</b>	LDH	<b>203 ± 30</b>

Valores expresados en media ± desviación estándar o mediana [percentil 25-75].

En cuanto a las variables ecocardiográficas basales hay que destacar por su naturaleza isquémica la disfunción ventricular que presentan con una media de FEVI del  $32,6 \pm 8,5\%$ ; 3 pacientes presentaban FEVI > 40%. Las cavidades cardíacas izquierdas estaban dilatadas y todos los pacientes presentaban insuficiencia mitral, funcional en 131 de ellos por dilatación del anillo o restricción de velo posterior. Salvo un paciente con estenosis aórtica ligera no presentaban otras valvulopatías izquierdas. La función diastólica también se encontraba alterada en todos los pacientes, 4 de ellos con un patrón restrictivo (tabla 10).

Tabla 10. Variables ecocardiográficas basales

<b>VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICA BASALES (n=14)</b>			
Diámetro de AI en PEEL (mm)	<b>47,4 ± 3,3</b>	Relación E/E' lateral basal	<b>12,3 ± 4,9</b>
DTDVI (mm)	<b>61,7 ± 6,8</b>	Función diastólica Grado 1-2-3-4	<b>0-7-3-4 pacientes</b>
VTDVI (ml)	<b>186 ± 64</b>	Insuficiencia mitral Grado 0-I-II-III-IV	<b>0-4-8-2-0 pacientes</b>
VTSVI (ml)	<b>136 ± 63</b>	TAPSE (mm)	<b>15 ± 2,4</b>
FEVI (%)	<b>32,6 ± 8,5</b>	Vel. S' lateral basal VD (cm/seg)	<b>9,7 ± 2,6</b>
Velocidad de onda E (cm/seg)	<b>0,89 ± 0,33</b>	Insuficiencia tricúspidea Grado 0-I-II-III-IV	<b>0-10-3-0-1 pacientes</b>
Velocidad de onda A (cm/seg)	<b>0,7 ± 0,4</b>	Dilatación de la vena cava Grado 1-2-3-4	<b>5-7-1-1 pacientes</b>
Relación E/A	<b>1,26 ± 0,9</b>	PSAP (mmHg)	<b>52,3 ± 14,9</b>
Tiempo de desaceleración onda E (mseg)	<b>188 ± 36</b>	Grosor del septo interauricular (mm)	<b>1,9 ± 0,3</b>
Vel. Onda E' (TDI) cm/seg	<b>7,3 ± 2,2</b>	Grosor de septo interventricular (mm)	<b>11,2 ± 2</b>

Valores expresados en media ± desviación estándar y n= número de pacientes. Para la graduación de valvulopatías, función diastólica y tamaño de la vena cava aportado en el diseño. Abreviaturas ver en apartado variables.

La tabla 11 presenta los resultados de la prueba de los 6 minutos y la ergoespirometría.

La mayoría se encontraban en estadio C de Webber (88%), con una clase ventilatoria III-IV, PETCO<sub>2</sub> basal disminuidos sin aumento en esfuerzo, equivalentes ventilatorios elevados, todos ellos datos de mal pronóstico.

Tabla 11. Variable de la prueba de 6 minutos y ergoespirometría basales

<b>TEST DE LOS 6 MINUTOS (n=14)</b>		<b>ERGOESPIROMETRÍA (n=7)</b>	
Distancia (m)	<b>322 ± 60</b>	Consumo pico (ml/Kg/min)	<b>11,2 ± 1,9</b>
Tensión arterial sistólica pre	<b>128 [120-136]</b>	Consumo (% del teórico)	<b>52 ± 6</b>
Tensión arterial sistólica post	<b>141 [91-158]</b>	Slope VO <sub>2</sub> /VCO <sub>2</sub>	<b>43,2 ± 3,3</b>
Tensión arterial diastólica pre	<b>80 [70-128]</b>	PET CO <sub>2</sub> basal	<b>26,8 ± 3</b>
Tensión arterial diastólica post	<b>88 [74-97]</b>	Variación de PETCO <sub>2</sub>	<b>4 (58%)</b>
Frecuencia cardíaca pre (lpm)	<b>63 [62-73]</b>	Equivalentes VE/VO <sub>2</sub>	<b>48,7 ± 8</b>
Frecuencia cardíaca post (lpm)	<b>87 [72-90]</b>	Equivalentes VE/VCO <sub>2</sub>	<b>49,2 ± 2,6</b>
BORG pre-esfuerzo (0-10)	<b>0 [0-1]</b>	Pulso de O <sub>2</sub> (ml/latido)	<b>6,8 ± 0,5</b>
BORG post-esfuerzo (0-10)	<b>5 [3-6]</b>	Reserva respiratoria (%)	<b>42 ± 6,5</b>
Desaturación	<b>1 (7,1%)</b>	Tiempo de ejercicio	<b>4,1 ± 0,6</b>
Paradas	<b>1 (7,1%)</b>	Tensión arterial máxima	<b>152 ± 6,5</b>

Valores expresados en: media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-75] y n - (%) número de pacientes y porcentaje del total. Ver apartado variables para la definición de variables.

Por último, los valores hemodinámicos en reposo previos al implante también reflejan datos de mal pronóstico con HTP (PAP media  $31,2 \pm 8$  mmHg) e índice cardíaco límite  $2,22 \pm 0,23$  l/min/m<sup>2</sup>. Las presiones de llenado eran adecuadas con una presión en la AD de  $10,1 \pm 3,1$  mmHg. A su vez, fruto de la IC presentan cifras de PCP elevadas de  $22 \pm 4,9$  mmHg con un gradiente interauricular (PCP-presión en la AD) elevado  $12,2 \pm 2,8$  mmHg (>5mmHg) para el correcto funcionamiento del shunt (ver tabla 12A).

Tabla 12A. Variables hemodinámicas basales en reposo basales

<b>VARIABLES HEMODINÁMICAS BASALES EN REPOSO (n=14)</b>			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	<b>122 ± 15</b>	PA t5m P media (mmHg)	<b>31,2 ± 8</b>
Tensión arterial diastólica (mmHg)	<b>71 ± 9</b>	PCP (mmHg)	<b>22 ± 4,9</b>
Frecuencia cardiaca (lpm)	<b>67 ± 4,4</b>	Gradiente transpulmonar	<b>9,2 ± 4</b>
Presión aurícula derecha (mmHg)	<b>10,1 ± 3,1</b>	Gasto cardíaco (L/min)	<b>4,4 ± 0,8</b>
Presión sistólica / diastólica de VD (mmHg)	<b>49 ± 11 / 8,1 ± 4.3</b>	Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	<b>2,22 ± 0.23</b>
PAP sistólica (mmHg)	<b>46,5 ± 12</b>	Resistencias pulmonares arteriales (Unidades Wood)	<b>2,42 ± 0,9</b>
PAP diastólica (mmHg)	<b>20,2 ± 7,4</b>	Gradiente interauricular (PCP-PAD)	<b>12,2 ± 2,8</b>

Valores expresados en: media ± desviación estándar. Ver apartado variables para su definición.

En el cateterismo previo al implante tras el esfuerzo, se observa un aumento tanto de las presiones como del gasto cardíaco de forma generalizada con respecto al estudio en reposo (ver tabla 12B). A su vez se aprecia un aumento de hasta 10 mmHg respecto a la PCP en reposo, que le haría más susceptible de descarga a través de los dispositivos de cortocircuito interauricular gracias al aumento del gradiente de presión (gradiente interauricular de 19mmHg).

Tabla 12B. Variables hemodinámicas tras esfuerzo basales

<b>VARIABLES HEMODINÁMICAS BASALES TRAS ESFUERZO (n=14)</b>			
Tensión arterial sistólica (mmHg)	<b>143 ± 12</b>	PAP media (mmHg)	<b>41,2 ± 10,3</b>
Tensión arterial diastólica (mmHg)	<b>87 ± 9</b>	PCP (mmHg)	<b>31 ± 6</b>
Frecuencia cardiaca (lpm)	<b>87 ± 8,4</b>	Gradiente transpulmonar	<b>11 ± 4</b>
Presión aurícula derecha (mmHg)	<b>12 ± 3,3</b>	Gasto cardíaco (L/min)	<b>4,75 ± 0,4</b>
Presión sistólica / diastólica de VD (mmHg)	<b>58 ± 13 / 9 ± 6</b>	Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	<b>2,63 ± 0,33</b>
PAP sistólica (mmHg)	<b>58 ± 13</b>	Resistencias pulmonares arteriales (Unidades Wood)	<b>2,75 ± 0,4</b>
PAP diastólica (mmHg)	<b>25,7 ± 4,3</b>	Gradiente interauricular (PCP-PAD)	<b>19 ± 3,4</b>

Valores expresados en: media ± desviación estándar. Ver apartado variables para su definición

### 6.3.- IMPLANTE Y SEGURIDAD (EFECTOS ADVERSOS)

A los 15 pacientes se les implantaron satisfactoriamente los dispositivos ubicados en la porción de la fosa oval del tabique interauricular (en este caso para el implante sí que tuvimos en cuenta el implante del paciente con amiloidosis, cuyas demás variables clínicas no se tuvieron en cuenta al excluirse del estudio). Se implantaron 7 dispositivos V-Wave con válvula, 2 dispositivos AFR y 6 implantes V-Wave de nueva generación (sin válvula), todos ellos vía venosa femoral derecha. No se produjeron fallos en el despliegue ni fue necesario recolocar los dispositivos durante el procedimiento o repetir la intervención. Todos los dispositivos permanecían permeables a los 3 meses por lo que resultó en una tasa de éxito del procedimiento del 100%. El tiempo promedio de duración del procedimiento fue de  $39 \pm 18$  minutos, lo que incluía ecocardiograma transesofágico, cateterismo cardíaco derecho, cateterismo transeptal e implante del dispositivo. Únicamente los dos primeros se realizaron bajo sedación profunda e intubación, los siguientes se realizaron bajo sedación ligera sin precisar ventilación mecánica invasiva. La media de la duración del ingreso hospitalario fue de  $1,4 \pm 0,6$

días; los 9 últimos pacientes se dieron de alta en menos de 24 horas. Durante el ingreso se produjeron dos complicaciones vasculares, pero no hubo infecciones, arritmias, cambios significativos en la hemoglobina ni cambios en la función renal respecto a la analítica basal.

## **SEGURIDAD (ACONTECIMIENTOS ADVERSOS)**

Dentro del apartado de seguridad, el criterio principal de valoración fue la incidencia de AACNG (definido en el apartado de variables) relacionados con el dispositivo a los 3 meses, que en nuestro estudio no se presentó ninguno. Durante la intervención no se presentaron complicaciones (sin eventos de taponamiento cardíaco, embolización o mal posición del dispositivo, necesidad de conversión a cirugía abierta, necesidad de utilizar dos dispositivos o necesidad de soporte hemodinámico).

Durante los primeros 12 meses hubo 13 EAG, que no incluían las hospitalizaciones por empeoramiento de la IC, que se evaluaron por separado (ver tabla 13). La mayoría de los EAG se presentaron en 2 pacientes (6 episodios); 7 pacientes (50% de los implantes) no presentaron EAG en el año de seguimiento. Dentro de los 13 EAG en el seguimiento al año, tres de ellos se consideraron relacionados con el dispositivo, que se trata de dos casos de complicaciones del acceso vascular y una masa/trombo en lado de la AD sobre un dispositivo V-Wave de nueva generación al mes de seguimiento (Figura 13). En cuanto a las complicaciones vasculares, una de ellas fue un hematoma que se resolvió con tratamiento local y transfusión de concentrados de hematíes y otra fue un pseudoaneurisma femoral que precisó cirugía. En cuanto a la masa evidenciada con aspecto de trombo, cabe destacar que el paciente, que presentaba indicación de anticoagulación por fibrilación auricular no valvular y CHADSVASC 8, se encontraba con la dosis de apixaban 2,5mg/12 horas por epistaxis de repetición previa a la intervención y tras esta se continuó con esta dosis. Al evidenciarse la sospecha de trombo se optimizó medicación a 5mg cada 12 horas con desaparición en el ecocardiograma

transesofágico control tras un mes de anticoagulación a dosis plenas, que se mantiene actualmente (sin episodios de sangrado).

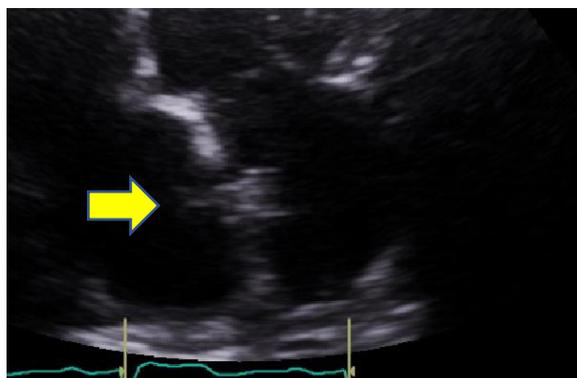


Figura 13. Imagen de trombo/masa sobre la cara auricular derecha del dispositivo V-Wave de nueva generación sin válvula.

La plexopatía braquial fue consecuencia del procedimiento de cateterismo cardíaco derecho realizado en la visita de seguimiento de los 12 meses. Dentro de los EAG, se presentó una taquicardia supraventricular (taquicardia por reentrada intranodal) que precisó ablación. Las 3 infecciones urinarias se presentaron en un paciente con cáncer urotelial de nuevo diagnóstico tras el procedimiento.

Tabla 13. Acontecimientos adversos graves a los 12 meses

<b>Tipo de EAG (evento adverso grave)</b>	<b>Número de EAG</b>	<b>Número de EAGD</b>
<b>Arritmias (1 TV y una TSV)</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Neumonía</b>	<b>2</b>	<b>0</b>
<b>Complicación vascular</b>	<b>2</b>	<b>2</b>
<b>Infección urinaria</b>	<b>3</b>	<b>0</b>
<b>Pancreatitis/colelstitis</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Plexopatía braquial</b>	<b>1</b>	<b>0</b>
<b>Masa en dispositivo (aurícula derecha)</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>Muerte</b>	<b>1*</b>	<b>0</b>
<b>TOTAL</b>	<b>13</b>	<b>3</b>

\*También establecido como AACNG

De estos 13, únicamente se validó un AACNG, sin relación con el dispositivo. Específicamente, se trata de una muerte por causa cardiovascular (arritmias ventriculares que ocasionaron IC).

Estos fueron los EA no graves recogidos al año de seguimiento: hipoglucemia, hematoma femoral no complicado, anemia, episodio de fibrilación auricular paroxística detectada en desfibrilador, hiperglucemia y un diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Tras el año de seguimiento, se continuaron registrando hospitalizaciones por cualquier causa, los AACNG y los eventos relacionados con el dispositivo. Cabe destacar un episodio de ictus isquémico a los 2 años del implante que precisó de trombectomía mecánica. El paciente había tenido previamente un trombo intraventricular en un aneurisma apical del VI, por lo que no se relacionó con el dispositivo (se realizó ecocardiograma sin trombos adheridos). Pasado el año de seguimiento, únicamente se ha presentado un evento relacionado con el dispositivo, se trata de una pérdida de flujo en un dispositivo V-Wave con válvula a los 3 años de seguimiento, sin masas asociadas. El paciente se encuentra de nuevo en clase funcional III de la NYHA (al año del implante se encontraba en clase funcional II); sin embargo, no ha presentado ingresos por IC descompensada.

#### **6.4.- PARÁMETROS SUBJETIVOS**

Tanto para parámetros subjetivos como objetivos los resultados al año de seguimiento se completaron en 12 pacientes, uno falleció por muerte cardiovascular antes del año y otro no pudo realizarse por encontrarse en situación terminal de cáncer urológico.

##### **6.4.1.- CLASE FUNCIONAL DE LA NYHA**

Hemos apreciado una mejoría subjetiva desde el primer mes tras el implante, que de forma significativa se mantiene hasta el año de seguimiento (ver figura 14). De los 13 pacientes que completaron el seguimiento al año para la variable clase funcional de la NYHA, 9 (69%) presentaron mejoría en la valoración de la clase funcional.

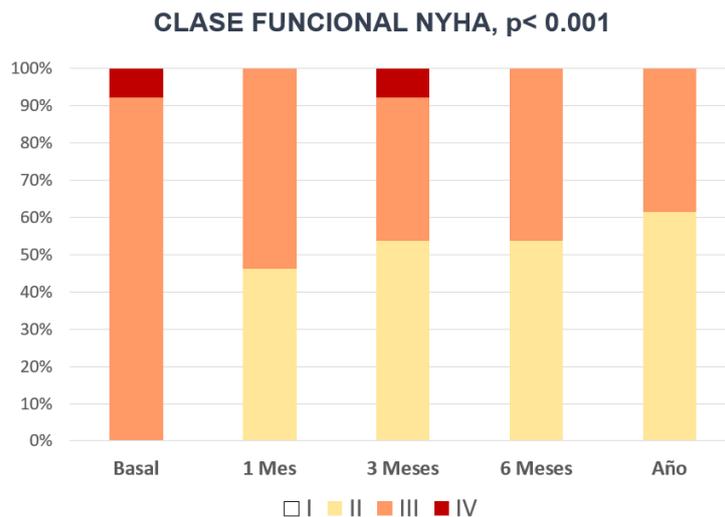


Figura 14. Diagrama de barras de seguimiento de la clase funcional de la NYHA tras el implante de los dispositivos de shunt interauricular.

#### 6.4.2.- PRUEBA DE CALIDAD DE VIDA

Los hallazgos en la clase funcional son avalados por los resultados obtenidos en la prueba de calidad de vida KCCQ. En términos absolutos, se pasó de una puntuación basal de  $41.8 \pm 3.7$  a una puntuación al año de seguimiento de  $54.6 \pm 6.1$  ( $p < 0.001$ ).

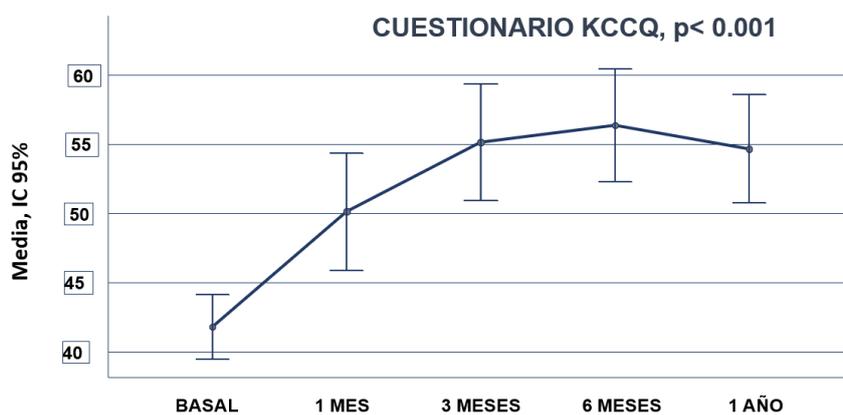
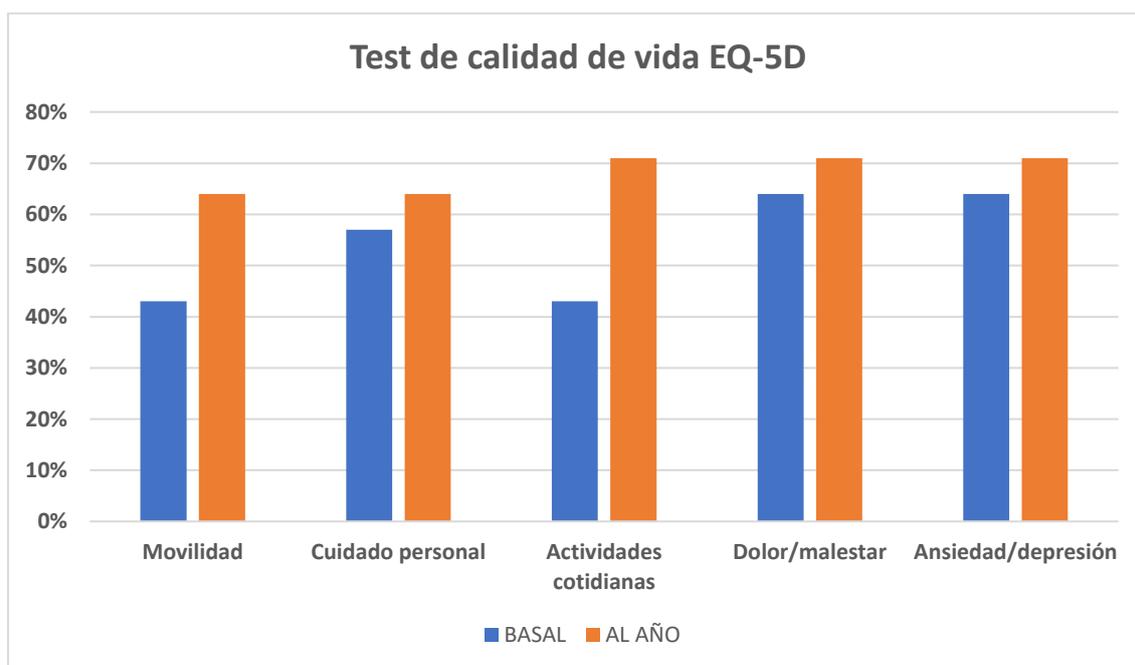


Figura 15. Diagrama de puntos del seguimiento a un año tras el implante del cuestionario de calidad de vida Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ).

En nuestro estudio se pasó en la escala analógica visual de autoevaluación de la salud general de  $45,3 \pm 7,4$  previo al implante a  $67,6 \pm 6,1$  al año de seguimiento ( $p < 0,001$ ).

En cuanto al sistema descriptivo, para hacer el análisis más sencillo, se agregaron los niveles de gravedad 2 y 3 para dar dos categorías de pacientes, con y sin problemas, en una determinada dimensión. Se obtuvo mejoría en todas las dimensiones, aunque solo fueron significativas ( $p < 0,05$ ) la dimensión movilidad y actividades cotidianas (ver figura 16).



**Figura 16.** Evolución de las diferentes dimensiones del test de calidad de vida EQ-5D, expresadas como el porcentaje (%) de pacientes que se encontraban sin problemas previo al implante frente a los que se encontraban sin problemas al año de seguimiento.

## 6.5.- PARÁMETROS OBJETIVOS

### 6.5.1.- VARIABLES ANALÍTICAS

Hubo diferencias significativas en el seguimiento, con un descenso de las cifras de proBNP pasando de unos valores de 1530 [1326-4157] basal a 1200 [785-2685] pg/ml,  $p=0,005$  (figura 17). Otros marcadores pronósticos tales como la troponina, las proteínas totales o el sodio se mantuvieron inalterados. La bilirrubina y enzimas de daño hepático como marcadores de insuficiencia cardiaca derecha no presentaron alteraciones. Las plaquetas y la hemoglobina en los primeros meses tampoco se alteraron a pesar de los

tratamientos antiagregantes/anticoagulantes utilizados tras el implante del dispositivo (ver tabla 14-A).

Tabla 14-A. Seguimiento de variables analíticas al año post-implante.

VARIABLES ANALÍTICAS (N=12)	BASAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	1 AÑO	p VALOR
Hemoglobina (g/dL)	13,4 ± 1,7	13,2 ± 1,4	13,4 ± 1,2	13,5 ± 1,3	13,5 ± 1,7	p=0,88
Plaquetas x 10 <sup>3</sup>	171 ± 38	186 ± 37	167 ± 26	172 ± 36	178 ± 27	p=0,34
Creatinina (mg/dL)	1,37 ± 0,4	1,36 ± 0,4	1,33 ± 0,5	1,39 ± 0,4	1,33 ± 0,4	p=0,75
TFGe (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	58,4 ± 18	55,8 ± 16	58,4 ± 19	55,2 ± 18	57,6 ± 16	p=0,31
Sodio (mEq/L)	137 ± 3	139 ± 4	139 ± 3	139 ± 3	138 ± 2	p=0,06
Hb glicosilada (n=9) %	8,2 ± 1,1	-	-	-	8,1 ± 1	p=0,22
LDL (mg/dL)	83 ± 30	-	-	-	74 ± 18	p=0,16
Bil. total (mg/dL)	0,65 ± 0,3	0,6 ± 0,3	0,62 ± 0,3	0,63 ± 0,3	0,57 ± 0,3	p=0,12
GOT (U/L)	16 [13-22]	17 [14-21]	17 [12-19]	18 [14-20]	17 [14-24]	p=0,98*
GGT (U/L)	19,5[14,2-34,2]	-	15 [13-24,5]	16 [12-20,5]	12 [11-21,2]	p=0,63*
ProBNP (pg/mL)	1530 [1326-4157]	1100 [853-2798]	1020 [759-2851]	1200 [900-2874]	1200 [785-2685]	<b>p=0,005*</b>
Proteínas totales (g/dL)	7,2 ± 0,4	7,3 ± 0,4	7,1 ± 0,3	7,3 ± 0,3	7,3 ± 0,4	p=0,1
Troponina Ths	25 ± 11	27 ± 13	23 ± 9	24 ± 11	23 ± 9	p=0,52
LDH	201 ± 30	196 ± 27	202 ± 30	-	190 ± 26	p=0,35

TFGe: tasa de filtrado glomerular. Valores expresados en media ± desviación estándar o mediana [percentil 25-75].  
p: ANOVA de medidas repetidas/ test T Student muestras pareadas para los que únicamente tienen seguimiento al año, p\*: prueba de Friedman.

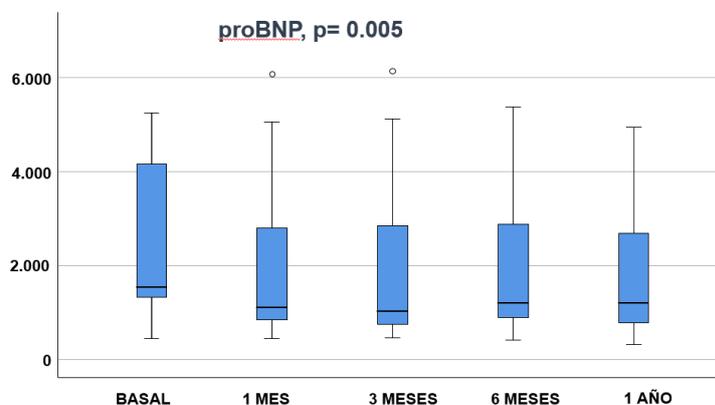


Figura 17. Diagrama de cajas que muestra el descenso de cifras de proBNP al año post-implante.

### 6.5.2. - VARIABLES ECOCARDIOGRÁFICAS

Tras un año de seguimiento, se pueden observar diferencias significativas en el tamaño de las cavidades izquierdas (diámetro de AI, diámetro y volumen telediastólico y volumen telediastólico del VI). No se observan cambios en la FEVI, tanto en el grupo

global como por subgrupos de FEVI deprimida o conservada ( $p=0,45$ ). No se observaron diferencias significativas en la función diastólica ni valvulopatías funcionales como la insuficiencia mitral y tricúspidea. Variables en relación con la función del VD (TAPSE, S´ lateral basal de VD, diámetro basal de VD, tamaño de la vena cava) no se vieron. Finalmente, el Qp/Qs que aumentó significativamente desde el primer mes  $1,26 \pm 0,14$ , manteniéndose en el tiempo al año de seguimiento  $1,27 \pm 0,15$ ,  $p=0,005$  (ver tabla 14-B y figura 18). Se realizó ecocardiograma transesofágico a los 3 meses y al año de seguimiento. En todos los pacientes había flujo a través del dispositivo a los 3 meses.

Tabla 14-B. Seguimiento de variables ecocardiográficas al año post-implante.

VARIABLES ECOCARDIOGRAMA (N=12)	BASAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	1 AÑO	p VALOR
Ø de AI PEEL (mm)	47,2 ± 3,6	46,2 ± 4,1	45,5 ± 4,4	45,4 ± 4	45,2 ± 3,6	p=0,001
DTDVI (mm)	61,5 ± 6,7	59 ± 5,8	59 ± 5,8	58 ± 5,3	58,4 ± 5,3	p=0,001
VTDVI (ml)	188 ± 68	173 ± 66	167 ± 60	166 ± 59	163 ± 59	p=0,002
VTSVI (ml)	137 ± 67	123 ± 65	118 ± 58	118 ± 56	114 ± 55	p=0,001
FEVI (%)	32,2 ± 9	33 ± 10	33 ± 10	33 ± 10	31,8 ± 9	p=0,69
Vel. onda E (cm/seg)	0,83 ± 0,3	0,71 ± 0,3	0,77 ± 0,3	0,71 ± 0,3	0,63 ± 0,21	p=0,13
Vel. onda A (cm/seg)	0,9 ± 0,37	0,94 ± 0,3	0,95 ± 0,2	0,89 ± 0,3	0,92 ± 0,2	p=0,9
Relación E/A	1,24 ± 1	1,11 ± 0,9	1,07 ± 0,8	1,1 ± 0,8	1 ± 0,7	p=0,13
Tiempo de des. onda E (mseg)	185 ± 36	196 ± 63	186 ± 33	185 ± 39	191 ± 35	p=0,61
Relación E/E´ lateral	11,4 ± 4,5	11,2 ± 3,7	11,2 ± 3,2	10,9 ± 3,2	10,7 ± 4	p=0,49
Función diastólica Grado 1-2-3-4	0-7-1-4 pacientes	0-8-1-3 pacientes	0-8-1-3 pacientes	0-8-1-3 pacientes	0-8-2-2 pacientes	p=0,09*
Insuficiencia mitral Grado 0-I-II-III-IV	0-3-8-1-0 pacientes	0-6-6-0-0 pacientes	0-7-4-1-0 pacientes	0-9-2-1-0 pacientes	0-6-5-1-0 pacientes	p=0,04*
TAPSE (mm)	14,8 ± 2,6	15,2 ± 2,4	15,5 ± 2,5	15,2 ± 2,2	15,3 ± 2,5	p=0,35
Vel. S´ lateral basal VD (cm/seg)	9,7 ± 2,7	10,2 ± 2,6	10 ± 2,6	10 ± 2,6	10 ± 2,3	p=0,34
Diámetro VD (mm)	38,7 ± 6,3	38,2 ± 6,6	37,8 ± 6,2	37,4 ± 6,5	37,9 ± 5,6	p=0,19
Insuf. Tricúspidea Grado 0-I-II-III-IV	0-8-3-0-1 pacientes	0-8-3-0-1 pacientes	0-7-2-0-1 pacientes	0-8-1-0-1 pacientes	0-9-2-0-1 pacientes	p=0,39*
Dilatación vena cava Grado 1-2-3-4	5-8-0-1 pacientes	7-6-1-0 pacientes	7-6-1-0 pacientes	6-5-0-1 pacientes	7-4-0-1 pacientes	p=0,05*
PSAP (mmHg)	54,2 ± 15	48,2 ± 13	59,8 ± 13	47,4 ± 11	46,4 ± 13	p=0,025
Qp/Qs	1 ± 0,1	1,26 ± 0,14	1,24 ± 0,16	1,2 ± 0,13	1,25 ± 0,15	p=0,005

Ø de AI PEEL: diámetro de la aurícula izquierda en paraesternal eje largo. Ver apartado variables. Valores expresados en: media ± desviación estándar. p: ANOVA medidas repetidas. p\*: Friedman

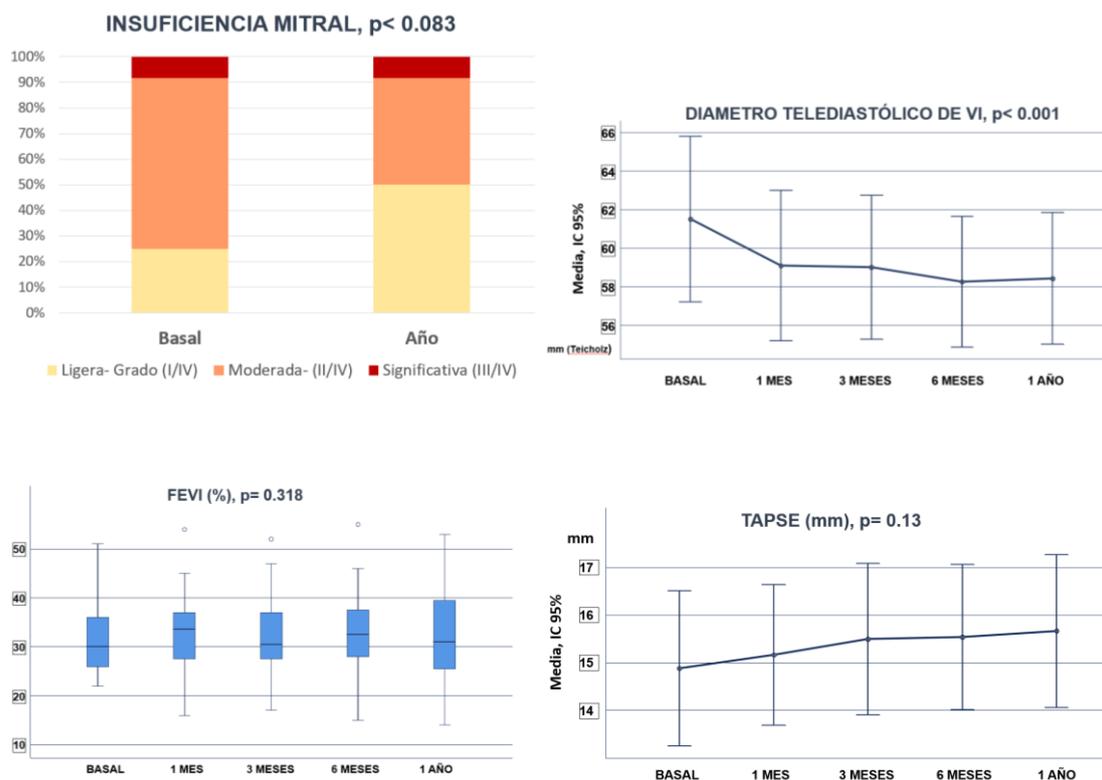


Figura 18. A) Diagrama de barras de la evolución de la insuficiencia mitral al año post-implante. B) Diagrama de puntos del seguimiento al año post-implante del diametro telediastólico de VI. C) Diagrama de cajas del seguimiento a un año de la FEVI post-implante. D) Diagrama de puntos del seguimiento al año del TAPSE.

### 6.5.3. PRUEBA DE LOS 6 MINUTOS.

El dato más reseñable es el aumento significativo de la distancia recorrida al año de seguimiento de 23 metros (p=0,001), este aumento se produce desde el primer mes, y se mantuvo en el tiempo (ver figura 19). En las demás variables objeto de estudio de la prueba de 6 minutos no se objetivaron diferencias significativas (ver tabla 14-C). Tres pacientes no hicieron la prueba en el seguimiento: 2 que no completaron el seguimiento y 1 paciente tenía problemas articulares en la columna lumbar.

Tabla 14-C. Seguimiento de variables de la prueba de 6 minutos al año post-implante.

VARIABLES TEST 6 MINUTOS (N=11)	BASAL	1 MES	3 MESES	6 MESES	1 AÑO	p VALOR
Distancia (m)	334 ± 60	355 ± 47	366 ± 44	359 ± 42	357 ± 51	p=0,001
TA sistólica pre	127 [120-137]	122 [118-131]	122 [118-125]	122 [110-124]	120 [108-126]	p=0,22*
TA sistólica post	142 [89-156]	142 [132-151]	138 [136-143]	131 [120-144]	143 [111-148]	p=0,62*
TA diastólica pre	80 [70-128]	66 [64-82]	68 [62-70]	60 [57-64]	63 [59-75]	p=0,11*
TA diastólica post	90 [75-98]	79 [73-87]	79 [73-88]	73 [67-79]	78 [67-87]	p=0,33*
FC pre (lpm)	65 [60-70]	67 [64-70]	65 [62-70]	61 [60-63]	62 [60-69]	p=0,3*
FC post (lpm)	86 [74-91]	76 [73-87]	78 [76-80]	78 [75-78]	77 [71-88]	p=0,23*
BORG pre-esfuerzo (0-10)	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	0 [0-1]	p=0,9*
BORG post-esfuerzo (0-10)	4 [3-5]	4 [3-5]	3 [2-5]	3 [2-5]	3 [2-4]	p=0,57*

TA: tensión arterial pre/post: previo y tras realizar el test de 6 minutos. Valores expresados en media ± desviación estándar, mediana [percentil 25-75] y n - (%) número de pacientes y porcentaje del total. p: ANOVA de medidas repetidas y p\*: prueba de Friedman.

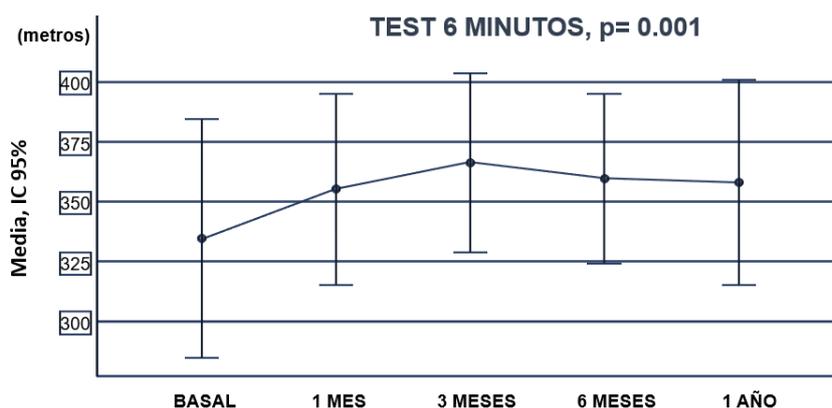


Figura 19. Diagrama de puntos del seguimiento de la distancia recorrida al año post-implante

#### 6.5.4.-VARIABLES ERGOESPIROMETRÍA

Los resultados obtenidos en la ergoespirometría son concordantes con la prueba de 6 minutos, con una mejoría en el consumo pico de hasta 2,4 ml/Kg/min de valor absoluto (p=0,005), que representa un aumento del 10% respecto al teórico ajustado a sus características basales (ver figura 20). De hecho, de 6 pacientes que estaban en clase ventilatoria IV y estadio C de Webber, 2 pasaron a clase ventilatoria III y estadio B de Webber con la repercusión pronóstica que ello tiene. Esto se acompaña de mejoría significativa en otros parámetros como el tiempo de ejercicio, pulso de O<sub>2</sub>, clase

ventilatoria (VE/VO<sub>2</sub> slope) y parámetros de ineficiencia ventilatoria (ver tabla 14-D). Para disminuir el sesgo asociado a la adaptación a la prueba, tanto en la prueba de los 6 minutos como en la esgoespirometría, los valores basales se tomaron tras una primera prueba de adaptación.

Tabla 14-D. Seguimiento de variables de ergoespirometría al año post-implante.

VARIABLES ERGOESPIROMETRIA (N=7)	BASAL	1 AÑO	p VALOR
Consumo pico (ml/Kg/min)	11,2 ± 1,9	13,6 ± 1,2	<b>p=0,005</b>
Consumo (% del teórico)	52 ± 6	62 ± 4	<b>p=0,042</b>
Slope VO <sub>2</sub> /VCO <sub>2</sub>	43,2 ± 3,3	39,3 ± 2	<b>p=0,01</b>
PET CO <sub>2</sub> basal	26,8 ± 3	27,8 ± 2	p=0,21
Variación de PETCO <sub>2</sub>	4 (57%)	3 (43%)	p=0,62*
Equivalentes VE/VO <sub>2</sub>	48,7 ± 8	41,6 ± 6	<b>p=0,01</b>
Equivalentes VE/VCO <sub>2</sub>	49,2 ± 2,6	41,3 ± 2	<b>p=0,004</b>
Pulso de O <sub>2</sub> (ml/latido)	6,8 ± 0,5	7,2 ± 0,3	<b>p=0,02</b>
Reserva respiratoria (%)	42 ± 6,5	44 ± 6	p=0,42
Tiempo de ejercicio	4,1 ± 0,6	5 ± 0,3	<b>p=0,008</b>

Valores expresados en media ± desviación estándar y n - (%) número de pacientes y porcentaje del total. Ver apartado variables para su definición. p: test T Student muestras relacionadas p\*: test de McNemar para presencia de EOUS y variación de PETCO<sub>2</sub>.

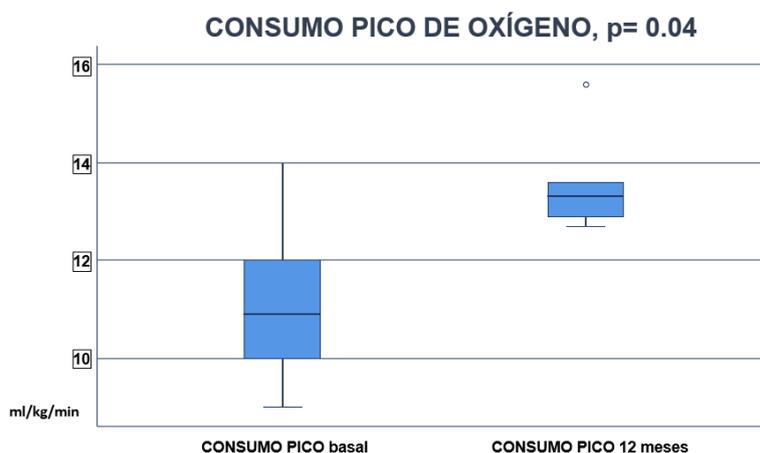


Figura 2b. Seguimiento al año post-implante de consumo pico de oxígeno.

## 6.5.5.- VARIABLES HEMODINÁMICAS EN REPOSO Y EN ESFUERZO

### HEMODINÁMICA DE REPOSO

En nuestra serie vimos un descenso significativo de las cifras de PCP al año de seguimiento de hasta 3,4 mmHg respecto a las cifras basales. También se observa una caída del gradiente interauricular (PCP- presión en AD), que pasó de  $12,5 \pm 2,7$  a  $7,9 \pm 2,1$  ( $p < 0,001$ ). No se encontraron cambios significativos en las demás variables hemodinámicas, sin caída en el índice cardíaco ni aumento de las presiones pulmonares ni de la presión en la AD (ver tabla 14-E).

**Tabla 14-E.** Seguimiento de variables hemodinámicas de reposo un año post-implante.

VARIABLES CATETERISMO DERECHO REPOSO (N=12)	BASAL	3 MESES	1 AÑO	p VALOR
TA sistólica (mmHg)	127 ± 18	127 ± 10	131 ± 15	p=0,28
TA diastólica (mmHg)	76 ± 9	75 ± 9	76 ± 10	p=0,97
FC (lpm)	64 ± 2,7	70 ± 7,5	68 ± 2,3	p=0,17
Presión en la AD (mmHg)	10,1 ± 2,4	9,5 ± 2,2	11,5 ± 1,7	p=0,67
Presión sistólica VD (mmHg)	51 ± 7	49 ± 8	46 ± 7	p=0,07
Presión diastólica VD (mmHg)	7,7 ± 4,3	8,1 ± 4,3	7,8 ± 4,1	p=0,99
PAP sistólica (mmHg)	48,1 ± 12	47,3 ± 9	46,9 ± 9	p=0,81
PAP diastólica (mmHg)	22,2 ± 6	21,5 ± 3,6	21,6 ± 3,2	p=0,91
PAP media (mmHg)	31,8 ± 7,4	30,9 ± 5,2	30,5 ± 5,6	p=0,49
PCP (mmHg)	21,9 ± 4,2	18,6 ± 2,7	18,5 ± 3,2	<b>p=0,002</b>
Gradiente transpulmonar	9,9 ± 3,9	12,3 ± 3,1	12,6 ± 3,5	<b>p=0,01</b>
Gasto cardíaco (L/min)	4,12 ± 0,5	4,22 ± 0,3	4,28 ± 0,3	p=0,35
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	2,14 ± 0,23	2,3 ± 0,24	2,32 ± 0,25	p=0,07
Resistencias pulmonares arteriales (Unidades Wood)	2,53 ± 0,9	2,6 ± 0,8	2,64 ± 0,8	p=0,60
Gradiente interauricular (PCP-PAD)	12,5 ± 2,7	9,3 ± 3,4	7,9 ± 2,1	<b>p&lt;0,001</b>

Ver apartado variables. TA: tensión arterial, FC: frecuencia cardíaca, VD: ventrículo derecho, PAD: presión en la aurícula derecha, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar. Valores expresados en media ± desviación estándar. p: ANOVA medidas repetidas.

### HEMODINÁMICA DE ESFUERZO.

Una de las principales aportaciones de este estudio es el comportamiento de la hemodinámica en esfuerzo. Tras el implante del dispositivo se produce una disminución muy marcada de la PCP en esfuerzo máximo respecto a la PCP previa al implante del

dispositivo, un descenso de hasta 8,2 mmHg en el pico de esfuerzo ( $p=0,005$ ). Este descenso de la PCP en esfuerzo no se acompaña de un aumento de las presiones pulmonares ni de la presión en AD, manteniendo el gasto cardíaco tras el implante de los dispositivos de cortocircuito interauricular (ver tabla 14-F).

**Tabla 14-F.** Seguimiento de variables hemodinámicas de esfuerzo un año post-implante.

VARIABLES CATETERISMO DERECHO ESFUERZO (N=12)	BASAL	3 MESES	1 AÑO	p VALOR
TA sistólica (mmHg)	127 ± 18	127 ± 10	131 ± 15	p=0,28
TA diastólica (mmHg)	76 ± 9	75 ± 9	76 ± 10	p=0,97
FC (lpm)	64 ± 2,7	70 ± 7,5	68 ± 2,3	p=0,17
Presión en AD (mmHg)	11 ± 3,3	11,3 ± 1,7	10,3 ± 1,7	p=0,19
Presión sistólica VD (mmHg)	56,1 ± 9	53 ± 9,8	54,7 ± 11	p=0,16
Presión diastólica VD (mmHg)	9,3 ± 5,3	6,8 ± 6,3	8,5 ± 6,1	p=0,29
PAP sistólica (mmHg)	58,1 ± 13	52,5 ± 8	53,2 ± 5	p=0,31
PAP diastólica (mmHg)	25,8 ± 4,3	23,3 ± 4,5	23 ± 3,8	p=0,19
PAP media (mmHg)	41,2 ± 10	34,9 ± 4,2	34,5 ± 3,6	p=0,23
PCP (mmHg)	29 ± 6	20,5 ± 6,5	20,8 ± 3,6	<b>p=0,005</b>
Gasto cardíaco (L/min)	4,75 ± 0,3	4,65 ± 0,3	4,78 ± 0,2	p=0,47
Índice cardíaco (L/min/m <sup>2</sup> )	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,15	2,7 ± 0,25	p=0,17
Gradiente interauricular (PCP-PAD)	18 ± 3,7	9,2 ± 2,4	11,5 ± 2,6	<b>p&lt;0,001</b>

Ver apartado variables. TA: tensión arterial, FC: frecuencia cardíaca, VD: ventrículo derecho, PAD: presión en la aurícula derecha, PAP: presión arterial pulmonar, PCP: presión capilar pulmonar. p: ANOVA medidas repetidas.

### 6.5.6. MEDICACIÓN Y OTROS PARÁMETROS

Tanto el porcentaje de pacientes tratados como las dosis alcanzadas son muy adecuadas (ver tabla 15). Las causas de no alcanzar dosis máximas se deben a hipotensión sintomática, daño renal y astenia por b-bloqueantes. Tres de ellos habían recibido inotrópicos (ciclos de levosimendán ambulatorios) en el último año previo al implante. Además, 11 pacientes llevaban desfibriladores, 7 de ellos con terapia de resincronización (1 quirúrgica). En un paciente con bloqueo de rama izquierda, no se consiguió resincronización adecuada percutánea ni quirúrgica por dificultades técnicas.

Tabla 15. TRATAMIENTO BASAL (n=14)

B-bloqueantes; equivalente bisoprolol (mg)	<b>13 (93%); 5 [2,5-7,5]</b>	Nitratos	<b>4 (28,8%)</b>
IECAs/ARA-II; equivalente enalapril (mg)	<b>9 (64,3%); 20 [20-30]</b>	AAS (adiro 100mg)	<b>11 (78,6%)</b>
ARNI (LZC696); equivalente sacubitril/valsartan (mg)	<b>5 (35,7%); 97/103 [24/26-97/103]</b>	Doble antiagregación	<b>3 (21,4%)</b>
ARM; equivalente espironolactona (mg)	<b>9 (64,3%); 25mg todos</b>	Warfarina	<b>4 (28,8%)</b>
Diurético; equivalente furosemida (mg)	<b>14 (100%); 40 [40-80]</b>	NACOs	<b>2 (14,3%)</b>
Ivabradina (5mg/12)	<b>1 (7%)</b>	Desfibrilador (DAI)	<b>11 (78,6%)</b>
Estatinas	<b>13 (93%)</b>	DAI-TRC	<b>7 (50%)</b>
Calcio-antagonistas	<b>3 (21,4%)</b>	Marcapasos	<b>1 (7%)</b>
Levosimendan previo	<b>3 (21,4%)</b>	Alopurinol	<b>6 (42,9%)</b>
Insulinoterapia (n=9 diabéticos)	<b>5 (55,5%)</b>	Amiodarona	<b>2 (14,3%)</b>

Valores expresados en: número de pacientes y porcentaje del total, mediana [rango intercuartílico]. IECA/ARA-II: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina / antagonistas del receptor de angiotensina II, ARNI: inhibidores del receptor de angiotensina-neprilisina, ARM: antagonista del receptor de mineralcorticoides, doble antiagregación (adiro 100 + clopidogrel 75), NACOs: nuevos anticoagulantes. DAI-TRC: desfibrilador automático implantable - terapia de resincronización.

No se obtuvieron cambios significativos en el peso de los pacientes ( $77,1 \pm 11,2$  Kg basal a  $76,6 \pm 11,4$  kg al año de seguimiento,  $p=0,12$ ). Tampoco se evidenciaron cambios en la tensión arterial, sistólica ( $116 [106-124]$  mmHg basal a  $118 [108-126]$  mmHg al año de seguimiento,  $p=0,79$ ) ni diastólica ( $72 [60-83]$  basal a  $74 [62-82]$  mmHg al año de seguimiento,  $p=0,22$ ). Tampoco se evidenciaron cambios en la frecuencia cardíaca. El año previo al implante se evidenciaron 4 episodios de fibrilación auricular paroxísticas y una descarga apropiada por taquicardia ventricular en un paciente. En el año posterior al implante disminuyeron los episodios de paroxismos de fibrilación auricular (solo una). Sin embargo, se produjo un episodio de taquicardia supraventricular por reentrada que precisó de ablación y arritmias ventriculares terminales debida a la evolución de su cardiopatía en un paciente que ya se había ablacionado años atrás y que no se consideró subsidiario de nuevo intento de ablación.

## 6.6. HOSPITALIZACIONES

Durante el primer año de seguimiento, se produjeron 3 ingresos por IC en los 14 pacientes. Cabe destacar que 11 de los 14 pacientes del estudio presentaron algún ingreso por IC en el año previo al implante, en algún paciente incluso más de 1 hospitalización. Esto supone una disminución significativa de la tasa de ingresos por IC respecto al año anterior del implante (1,14 ingresos por paciente-año frente a 0,21 ingresos paciente-año tras el implante,  $p=0,004$ ) (ver figura 21).

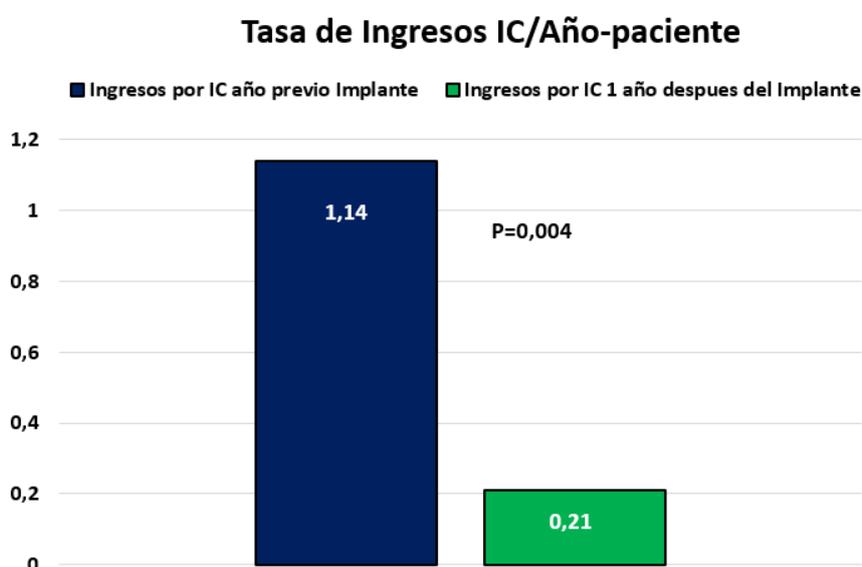


Figura 21. Diagrama de barras que muestra la tasa de ingresos por IC/paciente en el año previo al implante comparado con el año post-implante.

En el seguimiento a largo plazo (mediana de seguimiento de 662 [549-1329] días), se han producido 9 ingresos por IC, lo que genera una tasa de ingresos/año-paciente de 0,35.

Durante el primer año hubo 9 ingresos no debidos a IC: 2 infecciones pulmonares, 3 infecciones de orina, 1 hematoma femoral, 1 colecistitis, 1 arritmia ventricular y 1 con descargas inapropiadas de DAI, que precisó de ablación de taquicardia supraventricular.

A su vez, en el seguimiento total a largo plazo se presentaron 17 ingresos por causas diferentes a IC (tasa de 0,67 ingresos no IC/año-paciente). En 5 hospitalizaciones no debidas IC (29%) se asoció IC descompensada asociada a la enfermedad que motivó el ingreso. Aparte de las causas de los ingresos en el primer año, el resto se debieron a un ictus, un hematoma femoral, una hernia inguinal intervenida, una pancreatitis con colecistectomía, un sangrado digestivo, una infección urinaria con fracaso renal debido a recidiva de cáncer urotelial, 2 infecciones respiratorias, un cáncer de pulmón y una diarrea con fracaso renal.

### **6.7. MORTALIDAD Y CAUSAS EN EL SEGUIMIENTO A MÁS LARGO PLAZO**

Durante el primer año únicamente hubo un fallecimiento a causa de arritmias ventriculares y empeoramiento de su IC, que previamente había presentado descargas apropiadas de DAI al que tres años antes del implante se le había realizado una ablación por sustrato de taquicardia ventricular.

Tras una mediana de seguimiento de 662 [549-1329] días se han producido 9 muertes, 6 de ellas de causa cardiovascular (ver figura 22-A y B). Una de ellas se produjo mientras el paciente dormía en su domicilio, no se realizó autopsia, pero se achacó a causa cardiovascular. Las otras 3 muertes de causa no cardiovascular se debieron a: cáncer de pulmón en estadio avanzado, hemorragia intestinal y neumonía por COVID-19.

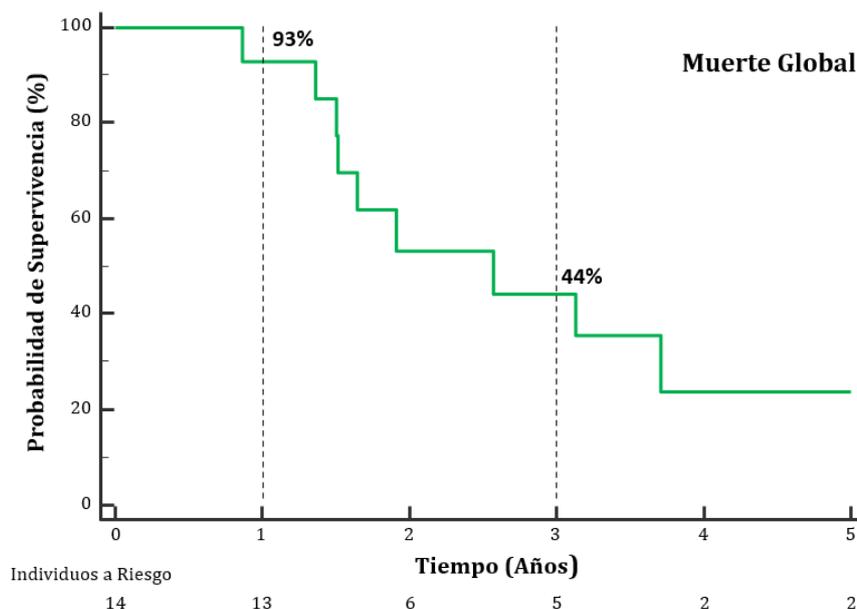


Figura 22-A. Curva de supervivencia global

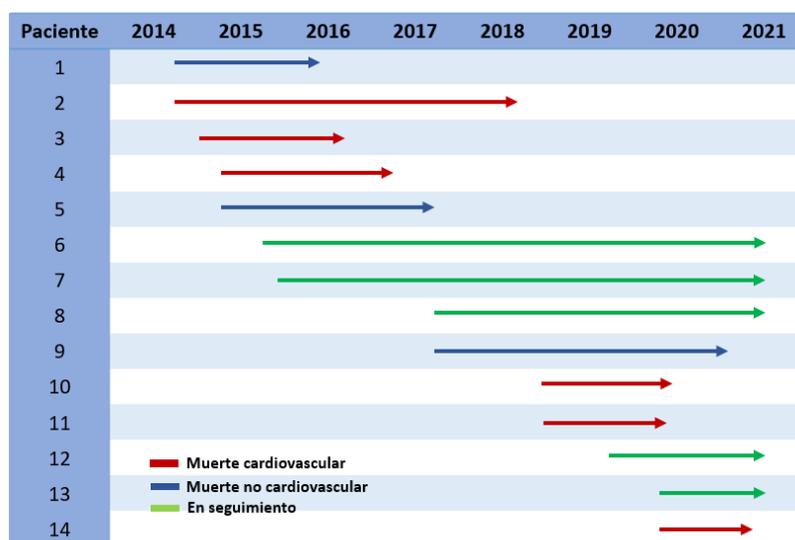


Figura 22-B- Seguimiento y causa de mortalidad hasta la actualidad en cada uno de los pacientes

Para poder determinar el impacto teórico del implante de dispositivos de shunt interauricular sobre la supervivencia, calculamos la supervivencia predicha de nuestra población a 1 y 3 años de acuerdo con sus características basales, utilizando el modelo pronóstico Seattle Heart Failure Model <sup>127</sup> (ver figura 25).

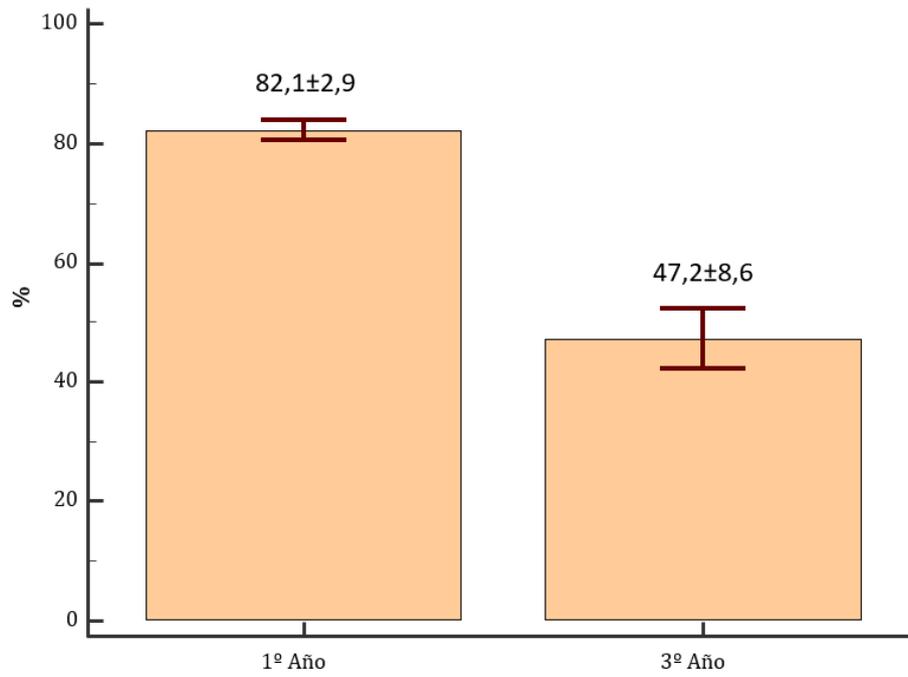


Figura 23. Previsión de supervivencia en nuestra población a 1 y 3 años de seguimiento de acuerdo el score Seattle



## **7.- DISCUSIÓN**

## 7.- DISCUSIÓN

### 7.1.- SEGURIDAD- RIESGOS POTENCIALES DEL DISPOSITIVO

El implante de dispositivos permanentes en el corazón, especialmente en la AI, y la creación de derivaciones intracardíacas comporta diversos riesgos y complicaciones, algunos de los cuales pueden ser graves e incluso podrían ser necesarias intervenciones médicas o quirúrgicas para corregir complicaciones clínicas

Los posibles riesgos asociados se pueden dividir en tres categorías:

- Riesgos asociados a los procedimientos de implantación percutánea (cateterismo cardíaco derecho, ecocardiografía transesofágica o intracardíaca y cateterismo cardíaco transeptal transfemoral con implantación de un dispositivo en la AI). Tampoco se espera que estos riesgos difieran materialmente entre los sistemas comercializados (como dispositivos de cierre de CIA, dispositivos para la orejuela auricular izquierda, dispositivos de tratamiento de la válvula mitral). Destacaremos las complicaciones derivadas de la punción transeptal.
- Riesgos asociados a el implante de dispositivos en el tabique interauricular. Es de esperar que estos riesgos no difieran sustancialmente entre los diversos sistemas comercializados en la actualidad (como los ocluidores septales Amplatzer®). Por ejemplo, el riesgo de trombosis y de colocación incorrecta del dispositivo.
- Riesgos asociados a la creación de un canal interauricular en el tabique (similar a una CIA). Estos riesgos se conocen de las patologías CIA y FOP. Destacaremos el riesgo de embolismos periféricos y de los efectos sobre las cavidades derechas.

En la experiencia con los 38 implantes de V-Wave de Rodés-Cabau <sup>119</sup>, únicamente se evidenciaron 7 eventos adversos asociados al dispositivo, siendo el más grave un taponamiento cardíaco. En el estudio piloto y el REDUCE LAP HF con el dispositivo IASD <sup>111-112</sup>, el implante se llevó a cabo con éxito y ausencia de complicaciones graves,

únicamente se presentó una migración de dispositivo en un implante que pudo ser recapturado con lazo y se implantó un segundo dispositivo sin complicaciones. No se produjeron eventos cardiovasculares y cerebrovasculares en el seguimiento (hasta 1 año) <sup>113</sup>. El estudio REDUCE LAP-HF I, que incluía aleatorización y procedimiento simulado control, mostró el mismo perfil de seguridad al mes de seguimiento posterior al implante del IASD <sup>116</sup>. Por último, con el dispositivo AFR <sup>122</sup>, se presentó en su estudio *first-in-man*, una de las complicaciones más temidas, la embolización del dispositivo que precisó cirugía cardíaca.

#### **7.1.1.- RIESGOS ASOCIADOS A LOS PROCEDIMIENTOS DE IMPLANTACIÓN PERCUTÁNEA- AGUDOS.**

El método de implante de un dispositivo de cortocircuito interauricular es similar a la técnica de cierre percutáneo de defectos septales, que es una técnica ya establecida y relativamente segura <sup>128</sup>. La seguridad de la punción transeptal, necesaria en el implante del dispositivo, ha aumentado con el tiempo, debido a la mejor formación de los profesionales, el aumento de la experiencia práctica y el uso rutinario de la ecocardiografía intracardíaca o transesofágica para perforar el tabique interauricular en la ubicación correcta y evitar perforar involuntariamente otras estructuras cardíacas. La mejora de la seguridad se puede evaluar a partir de estudios de ablación de la fibrilación auricular e intervención de la cardiopatía estructural en pacientes con PAI elevadas. El riesgo de muerte normalmente oscila entre el 0,1 % con la ablación de la fibrilación auricular y el 1 % con la reparación de la válvula mitral y, en ambos casos, las causas más frecuentes de muerte son las complicaciones de taponamiento o accidente cerebrovascular <sup>129-130</sup>. Aunque la literatura especializada no desglosa si estos acontecimientos adversos fueron provocados por la punción transeptal o la intervención posterior, probablemente se trata de una mezcla de ambas. El riesgo de taponamiento

cardíaco aumenta del 0,4 % al 1,3 % cuando el cateterismo transeptal va seguido de la introducción de vainas con calibres grandes para implantar dispositivos en cardiopatías estructurales en poblaciones de alto riesgo, lo que incluye la reparación percutánea de la válvula mitral y el cierre de la orejuela izquierda, ya que en estos casos se produce una mayor manipulación de la AI y sus estructuras adyacentes <sup>131</sup>. En una serie de casos de oclusión de la orejuela izquierda con el dispositivo de Watchman, el 0,4 % de los taponamientos cardíacos u otras complicaciones transeptales requirieron reparación quirúrgica. Así pues, los riesgos asociados con la colocación de dispositivos transeptales son conocidos y parecen ser aceptables con respecto a la evolución natural de las afecciones subyacentes que se tratan.

En nuestro estudio, sólo se presentaron dos complicaciones durante el ingreso (pseudoaneurisma femoral que precisó intervención y un hematoma que se controló con compresión). Ambas complicaciones se podrían evitar mediante la punción con sonda ecográfica vascular, como se realiza actualmente.

#### **7.1.2.- RIESGOS ASOCIADOS CON LA IMPLANTACIÓN DE DISPOSITIVOS EN EL TABIQUE INTERAURICULAR- SUBAGUDOS.**

##### **RIESGO DE COLOCACIÓN INCORRECTA DEL DISPOSITIVO**

Aquí se incluyen casos de despliegue involuntario, despliegue deficiente, embolización del dispositivo e imposibilidad de retirar del cuerpo un dispositivo desplegado incorrectamente o no desplegado. Puede ocurrir antes o después de intentar liberar el dispositivo del catéter de colocación. Los dispositivos colocados incorrectamente pueden pinzar o erosionar otras estructuras cardíacas adyacentes o provocar fatiga o desgaste en el dispositivo, causando su fragmentación. Los sistemas de oclusión de CIA y FOP son los dispositivos comercializados legalmente que más se aproximan a los de nuestro estudio, ya que abarcan el tabique interauricular. La FDA llevó a cabo una revisión exhaustiva de la literatura especializada sobre el ocluser septal Gore Helex y el

oclusor septal AGA Amplatzer que se presentó en la reunión del grupo asesor de sistemas circulatorios (Circulatory Systems Advisory Panel) en 2012. Concluyeron que las tasas de embolización detectadas en los ensayos clínicos (~1 %-3 %) eran similares a las consignadas en la literatura especializada (~0,3 %-3,5 %). Estos acontecimientos no estaban constantemente asociados con secuelas potencialmente mortales; no obstante, requieren un procedimiento adicional, percutáneo o quirúrgico, para su recuperación.

En nuestra serie, no se han apreciado complicaciones relevantes tanto en el procedimiento como en el ingreso, consiguiéndose una tasa de éxito en el implante del 100%.

El 73% de los pacientes tuvieron ingresos de menos de 24 horas y no se evidenciaron complicaciones derivadas del dispositivo durante el implante. Podemos concluir que es una técnica factible, segura y que no ocasiona deterioro funcional del paciente en cuanto al ingreso para la intervención.

Sin embargo, cabe destacar que ha habido informes de complicaciones importantes tardías en el implante de dispositivos de cierre de defectos septales<sup>132</sup>. Por esto mismo, los pacientes con dispositivos de cortocircuito interauricular probablemente deban seguirse durante la vida del paciente para monitorizar posibles complicaciones tardías.

### **FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS**

Otro posible problema son las tromboembolias que se originan en las superficies del propio dispositivo de derivación. Krumdordf y cols.<sup>133</sup> revisaron 1000 casos consecutivos de cierre de dispositivos de CIA y foramen oval permeable mediante ecocardiografía transesofágica después de 4 semanas y 6 meses. La incidencia de formación de émbolos dependía en gran medida del dispositivo y era baja con los dispositivos de CIA (0 %-0,8 % a las 4 semanas y 0 %-0,3 % a los 6 meses) y alta con los dispositivos de foramen oval permeable (5,7 %-7,1 % a las 4 semanas, 0 %-3,3 % a los 6 meses). Los

factores de riesgo de trombosis del dispositivo incluyen fibrilación auricular, aneurisma interauricular persistente y trastornos de la coagulación. El tratamiento para la trombosis del dispositivo es la anticoagulación; no obstante, existe riesgo de accidente cerebrovascular cuando el trombo está en el lado de la AI, y podría considerarse el tratamiento quirúrgico para trombos grandes y móviles.

En nuestra serie, hubo una sospecha de trombo sobre el dispositivo en el lado auricular derecho al mes del implante en un paciente portador del dispositivo V-Wave de nueva generación (sin válvula). El paciente se encontraba anticoagulado por fibrilación auricular paroxística con apixaban 2,5mg/12 horas por epistaxis de repetición desde antes del implante y se mantuvo con esas dosis tras el mismo. Tras este hallazgo, se aumentó a dosis óptimas con apixaban 5mg/12 y la masa no se observó en el control con ecocardiografía transesofágica en el seguimiento.

La terapia antiagregante/anticoagulante a utilizar tras el implante del dispositivo para evitar estos fenómenos está en discusión. Hasta ahora los tratamientos empíricos con anticoagulación oral durante 3 meses seguida de monoterapia con ácido acetilsalicílico han sido la terapia utilizada después del implante de V-Wave de primera generación <sup>118</sup>. Sin embargo, para otros dispositivos como IASD <sup>112</sup>, AFR <sup>122</sup> o el reciente dispositivo V-Wave sin válvula (estudio RELIEVE-HF), el tratamiento utilizado ha sido doble terapia antiplaquetaria (AAS  $\geq$ 75 mg diarios y un inhibidor de P2Y<sub>12</sub> -clopidogrel, ticagrelor o prasugrel- a dosis clínicamente indicadas), durante 6 meses seguido de monoterapia con ácido acetilsalicílico de por vida. Como alternativa a esta doble terapia, los pacientes que ya estaban recibiendo warfarina o un anticoagulante oral de acción directa por una indicación clínica no relacionada con el implante de la derivación (por ejemplo, prótesis o fibrilación auricular) mantendrán esta medicación según esté indicado clínicamente. La tabla 16 muestra el tratamiento antiagregante/anticoagulante tras la intervención utilizado en nuestra serie de acuerdo con el tratamiento previo y las características clínicas.

Tabla 16. Tratamiento antiagregante/anticoagulante tras la intervención utilizado en nuestra serie de acuerdo con el tratamiento previo y las características clínicas.

<b>TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE/ANTICOAGULANTE</b>			
<b>PACIENTE</b>	<b>ANTECEDENTES</b>	<b>TRATAMIENTO BASAL</b>	<b>TRATAMIENTO POST-INTERVENCIÓN</b>
1 (V-Wave)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS indefinido + Sintrom® 3 meses
2 (V-Wave)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS indefinido + Sintrom® 3 meses
3 (V-Wave)	IAMSEST 5 meses antes del implante + FA paroxística	AAS + Clopidogrel® + Sintrom®	AAS + Clopidogrel® + Sintrom®
4 (V-Wave)	Cardiopatía isq. crónica + FA permanente	Sintrom®	Sintrom®
5 (V-Wave)	Cardiopatía isq. crónica + FA paroxística	AAS 100mg	AAS indefinido + Sintrom® 3 meses
6 (V-Wave)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS indefinido + Sintrom® 3 meses
7 (V-Wave)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS indefinido + Apixaban® 5mg/12h, 3 meses
8 (AFR)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS	AAS 100mg indefinido + Clopidogrel® 6 meses
9 (AFR)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS	AAS 100mg indefinido + Clopidogrel® 6 meses
10 (V-Wave sin válvula)	Cardiopatía isq. crónica + FA permanente	Sintrom®	Sintrom®
11(V-Wave sin válvula)	Cardiopatía isq. crónica + FA paroxística	Rivaroxaban® 20mg	Rivaroxaban® 20mg
12 (V-Wave sin válvula)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS 100mg indefinido + Clopidogrel 75mg 6 meses
13 (V-Wave sin válvula)	Cardiopatía isq. Crónica	AAS 100mg	AAS 100mg indefinido + Clopidogrel 75mg 6 meses
14 (V-Wave sin válvula)	Cardiopatía isq. crónica + FA paroxística, sangrados nasales.	Apixaban 2,5mg/12 horas	Apixaban 2,5mg/12 horas

La dosis de clopidogrel® fue de 75mg, la dosis de ácido acetilsalicílico (AAS)® fue de 100mg y el INR objetivo de sintrom® fue entre 2-3.

Como hemos visto, la IC se asocia con factores de riesgo y comorbilidades que hacen que tanto el riesgo de sangrado como el de isquemia sean elevados. Los pacientes de nuestra serie tenían un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 5 [5-7] y HAS-BLED de 3 [3-4]. A pesar de la terapia utilizada al alta, no se observó ninguna complicación hemorrágica en los meses posteriores a la intervención salvo un sangrado femoral en tras la intervención. Aunque se documentó un ictus en un paciente, posiblemente fue secundario a la presencia de trombo intraventricular sin relación con el dispositivo. Como en otros

dispositivos intracardiacos percutáneos (TAVI, mitraclip®, dispositivos de cierre de orejuela o comunicaciones interauriculares), en el futuro habrá que definir la estrategia óptima valorando el riesgo y el beneficio en una población ya de por sí frágil por su edad y comorbilidades.

### **7.1.3.- RIESGOS ASOCIADOS CON LA CREACIÓN DE UN CANAL INTERAURICULAR EN EL TABIQUE - CRÓNICOS**

#### **EMBOLIA PARADÓJICA**

La embolia paradójica es un potencial riesgo de la creación de una CIA, especialmente en el caso del posible aumento de las presiones arteriales pulmonares durante el seguimiento que pudiera invertir el gradiente de presión. La embolia paradójica hace referencia a una tromboembolia que se origina en la vascularización venosa y cruza de derecha a izquierda a través de un cortocircuito cardíaco hasta la circulación arterial sistémica. La IC es un factor de riesgo conocido de tromboembolismos venosos, especialmente en pacientes con función sistólica ventricular izquierda reducida <sup>134</sup>. Aproximadamente el 3 % de las muertes de pacientes con IC se deben a trombosis venosa, que se suele asociar con émbolos pulmonares <sup>135</sup>. Existen indicios de que el riesgo de embolia paradójica está directamente relacionado con el tamaño del orificio del cortocircuito interauricular, como la CIA y el foramen oval permeable <sup>136</sup>. En pacientes con CIA clínicamente significativa remitida para su cierre, se ha notificado una incidencia de émbolo paradójico de hasta el 14% <sup>137-138</sup>.

Se ha afirmado que para que el trombo penetre en la circulación sistémica, el gradiente de presión entre AI a AD previamente observado en la IC se tiene que eliminar o revertir temporalmente de manera que la sangre fluya en sentido retrógrado a través del dispositivo. El paso de sangre bidireccional se puede observar transitoriamente durante la inspiración, durante la tos, la espiración forzada, con compresión abdominal, la maniobra de Valsalva o en presencia de insuficiencia tricúspide grave <sup>139</sup>.

En nuestro estudio, únicamente se presentó un episodio de accidente cerebrovascular (ictus cardioembólico) que posiblemente esté asociado a su disfunción ventricular, pues meses antes se había diagnosticado de trombo intracardíaco en el ápex del VI y había precisado de anticoagulación hasta su resolución. Es más, en este paciente, se utilizó el dispositivo V-Wave de primera generación que, como antes habíamos referido, presenta una válvula en su interior que evita los embolismos paradójicos.

Así pues, el riesgo de accidente cerebrovascular por embolia paradójica se debe ponderar con respecto a posibilidad de accidente cerebrovascular en pacientes con IC que presentan un riesgo doble o triple debido a múltiples factores de riesgo, como la discinesia apical VI, una alta incidencia de fibrilación auricular (normalmente del 35-45%), estados de hipercoagulación, disfunción endotelial, aterosclerosis, hipertensión y diabetes <sup>140</sup>. Estos datos sugieren que, aunque el accidente cerebrovascular por embolismo paradójico pueda estar asociado al dispositivo de cortocircuito interauricular, probablemente sea muy poco frecuente con respecto a la tasa en pacientes con IC avanzada, en especial en el contexto de un cortocircuito predominantemente de izquierda a derecha.

## **EFFECTOS SOBRE EL VENTRÍCULO DERECHO**

Una de las mayores preocupaciones de estos dispositivos es el posible efecto deletéreo sobre el VD y las presiones pulmonares de acuerdo con un aumento de volumen y presión desde la AI. Los pacientes con defectos septales congénitos pueden desarrollar intolerancia al ejercicio, arritmias e HTP, que puede provocar disfunción del VD <sup>138-141</sup>. Estas complicaciones a menudo tardan años en desarrollarse y se observan en derivaciones grandes, con valores de Qp/Qs altos <sup>142</sup>. En pacientes adultos con comunicaciones interauriculares con Qp/Qs < 1,5 rara vez tiene consecuencias graves <sup>143</sup>. El Qp/Qs de  $1,27 \pm 0,20$  que se observó a los 6 meses de seguimiento en pacientes del ensayo REDUCE-LAP HF, el Qp/Qs de 1,08 obtenido a los 3 meses de seguimiento en el estudio de V-Wave de Del Trigo et al. y  $1,17 \pm 0,12$  en el estudio de Rodés-Cabau

et al. en el seguimiento al año con el dispositivo permeable<sup>119</sup>, sugiere un bajo riesgo de desarrollar HTP y fallo derecho, aunque quedan por verse efectos a largo plazo.

Curiosamente, en el ensayo REDUCE-LAP HF<sup>113</sup>, hubo un aumento estadísticamente significativo en la presión de la AD (~ 2 mmHg) y volúmenes del corazón derecho. Sin embargo, ningún paciente desarrolló HTP tras 1 año del implante, y la presión en la AD y el volumen telediastólico del VD se mantuvo estable a los 12 meses de seguimiento. No se sabe si estos cambios tienen efectos a largo plazo.

Antes del implante, se realiza una evaluación precisa tanto hemodinámica como ecocardiográfica del VD fundamental para reducir esta complicación inducida por el dispositivo. Es importante destacar que la disfunción del corazón derecho severa y la HTP con resistencia vascular pulmonar elevada representaron criterios de exclusión en los estudios.

En nuestro estudio, el Qp/Qs al año de seguimiento fue de  $1,25 \pm 0,15$  y se observó que, tanto los valores ecocardiográficos de disfunción derecha (TAPSE, S' lateral basal de VD, diámetro basal de VD, insuficiencia tricúspidea, PSAP) como los valores hemodinámicos (presión en AD, PAP media), no se ven alterados en el seguimiento de forma significativa. Dichos hallazgos a su vez se constatan en las otras series publicadas 116-119.

Esto es concordante con la clínica, pues no hemos visto signos ni síntomas de empeoramiento de fallo derecho en el seguimiento, y con la analítica, pues la bilirrubina y los enzimas de colestasis que no se vieron alterados. Únicamente un paciente presentó clínica de IC derecha, que precisó una paracentesis evacuadora por ascitis a los 8 meses de seguimiento. Sin embargo, previo al implante, ya había presentado dos ingresos que requirieron paracentesis.

Aunque es cierto que pequeños defectos del tabique auricular se pueden encontrar en otros adultos sanos sin efectos nocivos aparentes, pacientes con IC con función tanto

deprimida como preservada a menudo tienen componentes biventriculares en su miocardiopatía y casi invariablemente cierto grado de remodelación vascular pulmonar, haciéndolos probablemente más vulnerables a modestos grados de sobrecarga de volumen del VD. Además, la valoración del VD con ecocardiograma es limitada y quizá estudios más precisos (p. ej., resonancia magnética cardíaca) deban utilizarse para predecir la ausencia de efectos adversos a largo plazo. Danial et al. han aportado recientemente evidencia adicional acerca del potencial efecto del cortocircuito interauricular sobre los parámetros del lado derecho del corazón. Se creó una CIA con un balón de 2 mm en un total de 22 ratas (sanas n = 11, IC-FEp n = 11), y esto se tradujo en una reducción del volumen de la AI y del diámetro de la arteria pulmonar en ratas con IC-FEp. Sin embargo, en ratas sanas, el cortocircuito interauricular se asoció con una sobrecarga del VD y un aumento del diámetro de la arteria pulmonar <sup>144</sup>.

Se necesitan datos clínicos a largo plazo para proporcionar hallazgos definitivos sobre el impacto potencial de las derivaciones interauriculares en la función del VD.

## **7.2.- EFICACIA**

### **7.2.1.- ANÁLISIS DE PARÁMETROS SUBJETIVOS Y OBJETIVOS**

Como con cualquier terapia, el dispositivo de cortocircuito interauricular ideal para la IC sería aquel que tuviera unos beneficios duraderos, clínicamente significativos y con un excelente perfil de seguridad, respaldado por principios fisiológicos sólidos que aborden la patología subyacente.

La mejoría en parámetros subjetivos es notoria, la clase funcional de la NYHA pasó del 100% en clase funcional III o IV previo al implante al 45% a los 3 meses, siendo este hallazgo similar a el cambio observado a los 3 meses en un ensayo de un dispositivo de asistencia ventricular (del 96% al 25% de mejoría de la clase funcional) <sup>145</sup>. Esto representa una mejora notable en la clase funcional para un dispositivo pasivo no diseñado para mejorar el gasto cardíaco. Esta mejoría subjetiva, tanto en la clase

funcional de la NYHA como en cuestionarios de calidad de vida que abordan diversos aspectos funcionales, es significativa y constante en todos los estudios con esta nueva terapia.

A pesar de los primeros resultados clínicos subjetivos alentadores, persisten algunas dudas con respecto a la eficacia de este tratamiento intervencionista en la práctica clínica.

El péptido natriurético de tipo ProB (proBNP) es una proteína cardíaca que se libera del miocito en respuesta a ciertos estímulos, como el estiramiento y la inflamación de los ventrículos. Se ha demostrado que el BNP y sus variantes genéticas regulan la presión arterial y desempeñan un papel protector contra la remodelación estructural de los miocitos cardíacos <sup>146-147</sup>. Como vimos con anterioridad, la medición de BNP o NT-proBNP se ha utilizado como herramienta diagnóstica y pronóstica para pacientes con IC, incluso se considera el biomarcador patrón oro en el diagnóstico de la IC <sup>148-149</sup>. Un estudio mostró que los pacientes con NT-proBNP más bajos tenían una menor tasa de muerte cardiovascular u hospitalización por IC <sup>150</sup>.

En nuestro estudio, los valores basales elevados de NT-proBNP son la prueba de que se trata de pacientes en su mayoría con disfunción y dilatación ventricular y con criterios de mal pronóstico. Sí que se obtuvo un descenso significativo de los valores de proBNP al año de seguimiento, (1530 [1327-4158] basal a 1200 [785-2685] pg/ml,  $p=0,005$ ). Esto concuerda con los resultados subjetivos de mejoría obtenidos, con el descenso de cifras de PCP y con los hallazgos ecocardiográficos de ligera disminución del tamaño de cavidades izquierdas al estar descargadas de volumen y presión a través del cortocircuito.

En el estudio *first-in-man* de V-Wave <sup>117</sup>, los valores de NT-proBNP también disminuyeron un 36%, 322 pg/ml después del implante del dispositivo V-Wave en el estudio. Sin embargo, los cambios en NT-proBNP basal no difirieron significativamente

a los 3 meses de seguimiento (2485 frente a 2473, respectivamente) en el estudio más amplio de Del Trigo et al <sup>118</sup>. En el estudio de Rodés-Cabau et al <sup>119</sup>, tampoco se encontró mejoría en los valores de NT-proBNP. Sin embargo, muchos de los dispositivos se encontraban ocluidos, aunque no había cambios en el proBNP entre ambos grupos.

Además, Sondergaard et al.<sup>111</sup> también informó de que no hay diferencias significativas entre la media de NT-proBNP ( $193 \pm 153$  al inicio frente a  $212 \pm 152$  después del implante) en pacientes en los que se implantó IASD de Corvia Medical. Esto puede ser debido a que el principal efecto beneficioso del dispositivo se establece en el esfuerzo, cuando las presiones se elevan y no tanto de forma basal. Llama la atención las cifras basales bajas de NT-proBNP que podría ser debido a que estos pacientes presentaban IC-FEp cuyos valores basales suelen ser más bajos.

Queda, por tanto, por ver si realmente las cifras de proBNP mejoran o no y qué efecto tiene la ausencia de cambio en los niveles de NT-proBNP en la remodelación cardíaca y a largo plazo en la eficacia de la CIA.

En nuestro estudio no se evidenciaron cambios significativos en la troponina T<sub>hs</sub> tras el implante de dispositivo ( $25,3 \pm 11$  basal a  $23 \pm 9,4$  al año de seguimiento,  $p=0,52$ ). Tampoco se evidenciaron cambios en las proteínas totales, bilirrubina, cifras de sodio, GOT, GGT y función renal, que como vimos en la introducción también tienen un valor pronóstico.

Otro de los hallazgos de nuestro estudio fue la disminución en el tamaño de las cavidades izquierdas, (diámetro basal de la AI medida paraesternal eje largo de  $47,4 \pm 3,6$  a  $45,2 \pm 3,6$ mm,  $p=0,001$ ) y del volumen telediastólico del VI ( $188 \pm 68$  basal a  $163 \pm 59$ ml,  $p=0,002$ ). Aunque quizás este descenso de tamaño no sea muy cuantioso, pequeñas reducciones de volumen pueden tener un efecto hemodinámico y clínico importante.

El dispositivo hace que cuanto más elevada sea la presión de llenado cardíaco del lado izquierdo con respecto a la presión del lado derecho, mayor cantidad de sangre se cruza de izquierda a derecha, haciendo que se atenúe el aumento de la presión del lado izquierdo. Cuando la presión en la AI es elevada, el VI está funcionando en la parte más pronunciada de su curva de distensibilidad diastólica <sup>151</sup>. Una leve reducción del volumen telediastólico del VI, al descargarse de volumen a través del dispositivo gracias al gradiente de presión interauricular, provoca un descenso sustancial de la presión telediastólica del VI. Se producirá una caída proporcional en las presiones de llenado retrógradas, incluidas la PCP, la presión venosa pulmonar y la PAP. El resultado clínico previsto será el alivio y la prevención de los síntomas de congestión pulmonar. Sin embargo, estos cambios estructurales en el tamaño de las cavidades izquierdas no se asociaron con una mejoría en la FEVI posiblemente debido a que los pacientes tienen una cardiopatía estructural muy evolucionada, de naturaleza isquémica con infartos establecidos y cámaras cardíacas muy dilatadas de base en nuestros pacientes. Quizás para otras etiologías, o en estadios no tan avanzados de daño estructural por su cardiopatía estos dispositivos pudieran cambiar el curso de la IC, frenando el remodelado patológico o incluso revirtiéndolo. De hecho, en el estudio de Rodés <sup>119</sup>, sí que se observa mejoría en la FEVI (de 23,7% a 26,8%;  $p = 0,007$ ).

Uno de los principales beneficios propuestos es el alivio de síntomas mientras se realiza ejercicio y, por lo tanto, los efectos hemodinámicos deben evaluarse de forma invasiva durante el mismo. Esto es especialmente cierto para la IC-FEp, en la que la prueba de esfuerzo invasiva es un componente esencial para el diagnóstico, y el beneficio de cualquier tecnología de derivación auricular debe probarse bajo tales condiciones fisiológicas <sup>152</sup>. Existen estudios de dispositivos de cortocircuito interauricular (IASD) en pacientes con IC-FEp <sup>113-116</sup>, en los que se ha estudiado la hemodinámica de esfuerzo. Sin embargo, no se ha estudiado la hemodinámica de esfuerzo en pacientes con IC-FE como es el caso de nuestro estudio en el que 11 pacientes (79%) presentaban IC-FE.

En el estudio de reposo ya evidenciamos un descenso de la PCP al año de seguimiento de hasta 3,4 mmHg respecto a las cifras basales antes del implante. En el estudio de esfuerzo, vemos como la PCP en esfuerzo antes del implante es de  $29 \pm 6$  mmHg, 8mmHg más que en reposo ( $21,9 \pm 4,2$  mmHg previo al implante). Lo que llama más la atención es que tras el implante del dispositivo se produce una disminución muy marcada de la PCP en esfuerzo ( $20,8 \pm 3,6$  mmHg) respecto a la PCP previa al implante del dispositivo, un descenso de hasta 8,2 mmHg en el pico de esfuerzo ( $p=0,005$ ). Es posible que este sea el mecanismo por el que hay una mejoría subjetiva de la calidad de vida ante los esfuerzos y se evitan los ingresos, pues al aumentar la PCP (esfuerzo, infecciones, etc), aumenta el gradiente interauricular, con un mayor paso de sangre de la AI a la AD que baja las cifras de PCP y se evitan así las descompensaciones por IC y mejora la tolerancia al esfuerzo. Además, esto ocurre sin ocasionar elevación de las presiones pulmonares o caídas en el gasto cardíaco. Estos hallazgos hemodinámicos posiblemente se deban al mecanismo restrictivo del cortocircuito por el pequeño diámetro y a que posiblemente estas situaciones de altos gradientes interauriculares con PCP muy altas sean cortas en el tiempo.

Los cambios en parámetros objetivos (proBNP, PCP, volúmenes de cavidades izquierdas), van en consonancia con la idea de que el dispositivo no solo mejora los síntomas sino también produce remodelación cardíaca favorable. Si finalmente se demuestra mejoría en parámetros objetivos que ya se han considerado como predictores pronósticos, a largo plazo se asociará con una disminución de los ingresos y mejoría en la mortalidad, ocasionado un mejor pronóstico y calidad de vida.

### **7.2.2. - ANÁLISIS DE DISPOSITIVOS DE CORTOCIRCUITO OCLUIDOS**

En el estudio de Rodés-Cabau et al.<sup>119</sup> hubo un éxito inicial del dispositivo, todos los dispositivos se encontraban completamente permeables a los 1-3 meses, pero se observó oclusión del cortocircuito en el 14% de los pacientes al año de seguimiento.

Además, se produjo algún grado de estenosis del dispositivo en el 36% de los pacientes, lo que dio lugar a una incidencia de estenosis u oclusión del 50% (18 de 36 pacientes tratados) al cabo de 12 meses de seguimiento. No se detectó trombo (evaluado por ecocardiografía) en ninguno de los pacientes. Curiosamente, la posible causa de la estenosis u oclusión se sugirió a partir de un paciente al que se le implantó un dispositivo y posteriormente recibió un trasplante cardíaco. En el órgano explantado se observó el dispositivo estenótico. Las valvas bioprotésicas, diseñadas con el objeto de evitar embolismos paradójicos, estaban engrosadas y estenóticas con hiperplasia neoendocárdica (pannus). Estos datos, junto con la ausencia de trombo, sugieren el deterioro de la válvula del dispositivo como el principal mecanismo de estenosis u oclusión del cortocircuito.

El hecho de que la mitad de las derivaciones interauriculares fueran estenóticas u ocluidas en la experiencia inicial con V-Wave permitió un análisis comparativo entre pacientes con y sin estenosis u oclusión de la derivación y así, valorar el potencial efecto del tratamiento.

Aquellos pacientes en los que se mantuvo la permeabilidad de la derivación ( $Q_p/Q_s$  promedio  $1,17 \pm 0,12$ ) no solo tuvieron una mejoría en la PCP ( $18,0 \pm 4,0$  mm Hg frente a  $23,3 \pm 5,4$  mm Hg) sino también presentaron menos eventos clínicos (muerte, colocación de dispositivos de asistencia ventricular izquierda, trasplante e IC). Estas tasas más bajas de eventos en los pacientes en los que el cortocircuito permanecía permeable ocurrieron a pesar de que esos pacientes presentaban un peor perfil clínico basal (menor FEVI, peor estado hemodinámico basal). Este subgrupo de pacientes no desarrolló HTP ni datos de disfunción ventricular derecha a pesar de su permeabilidad. Es de destacar que las curvas de Kaplan-Meier sugirieron tasas de eventos relativamente similares (muerte, hospitalización) para los dos grupos durante el primer

año de seguimiento, antes de que las curvas se separaran progresivamente hasta los 3 años. También hubo un aumento en tasas de hospitalización por IC entre el primer y segundos años de seguimiento para aquellos con obstrucción de la derivación (0,65 por paciente-año frente a 0,21 por paciente-año).

Estas observaciones son prometedoras, pero deben interpretarse con cautela. El sesgo de selección sigue siendo considerable a partir de comparaciones no aleatorizadas. Los pacientes y observadores no estaban cegados a los efectos del tratamiento. No sabemos si las diferencias se produjeron a partir de trayectorias clínicas divergentes, o si la pérdida de la permeabilidad inicial es un evento dañino a corto o medio plazo.

En nuestro estudio, no se observó ninguna oclusión del dispositivo en los pacientes portadores de V-Wave de primera generación, en el ecocardiograma transesofágico a los 3 meses y al año del implante. A los 12 meses todos salvo uno se encontraban permeables. Se trataba de un dispositivo AFR y, coincidiendo con ese estudio ecocardiográfico, se realizó un cateterismo cardíaco derecho que mostraba un gradiente de cortocircuito de menos de 5mmHg que es el mínimo que se requiere para asegurar el paso de sangre. Estudios previos aseguran que existe un gradiente de presión interauricular en reposo en los pacientes con IC, por el que la PAI supera la presión auricular derecha en alrededor del 98 % de los pacientes de IC casi todo el tiempo <sup>153</sup>. En este estudio hemodinámico teníamos una presión en la AD 12 mmHg y PCP de 16 mmHg, gradiente interauricular de 4 mmHg que pudiera no ser suficiente para el paso de sangre a través del dispositivo. Tal es así, que en dicho dispositivo si existía presencia de paso de sangre de AI a AD en el ecocardiograma de seguimiento a 24 meses. Este fenómeno no se evaluó en el estudio de Rodés- Cabau y pudiera ser el mecanismo de algunas pseudoestenosis u oclusiones, ya que las presiones son dinámicas.

Una de las posibles limitaciones de nuestro estudio es la utilización de diferentes dispositivos, uno de ellos el V-Wave con válvula (7 pacientes). Sin embargo, como hemos visto, no hemos tenido problemas de oclusiones al año de seguimiento, con un Qp/Qs medio de  $1,25 \pm 0,15$  sin cambios respecto al primer mes post-implante ( $1,26 \pm 0,14$ ). Por lo tanto, podemos decir que el implante del dispositivo en nuestra serie ha sido eficaz, entendido como el mantenimiento de la permeabilidad al año de seguimiento.

### **7.2.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA MORTALIDAD Y HOSPITALIZACIONES CON OTROS ESTUDIOS.**

A falta de grandes estudios aleatorizados y doble ciegos, ya en marcha (REDUCE-LAP II para el dispositivo IASD y RELIEVE-HF para el dispositivo sin válvula de V-Wave), valorar las hospitalizaciones y la mortalidad tiene sus limitaciones. Para minimizar esas limitaciones se han realizado comparaciones con otros estudios que presentaban poblaciones similares o con metaanálisis de IC que valoran la supervivencia predicha para una determinada población.

Ya se ha demostrado que el dispositivo IASD genera un beneficio sintomático y mejoría hemodinámica en pacientes con IC-FEp <sup>116</sup>. Recientemente, se ha realizado un estudio que investigaba el impacto teórico en la mortalidad del implante de IASD en IC-FEp, comparando la supervivencia observada de la cohorte del estudio con la supervivencia predicha a partir de las características basales calculada con el algoritmo de supervivencia del Grupo Global de Metaanálisis en IC crónica (MAGGIC score) <sup>154</sup>. Con una mediana de seguimiento de 739 días, la mortalidad predicha según las características basales (64 pacientes del estudio REDUCE-LAP HF) por el algoritmo de puntuación MAGGIC, fue de 10,2/100 pacientes/año. La tasa de mortalidad observada en la cohorte tratada con IASD fue de 3,4/100 pacientes/año, lo que representa una tasa

de mortalidad 33% menor (hazard ratio 0,67; intervalo de confianza 95% 0,09-0,89,  $p=0.02$ ). Según el análisis de Kaplan-Meier, la supervivencia observada en los pacientes con IASD fue mayor de lo previsto ( $p=0,014$ ). Los parámetros basales no fueron predictivos de futuros eventos de hospitalización por IC. Sin embargo, una menor tolerancia al ejercicio y una mayor PCP con el ejercicio, se asociaron con ingreso por IC)<sup>114</sup>. Esta observación es consistente con la importancia de la congestión pulmonar como desencadenante de las hospitalizaciones por IC.

Aunque la capacidad de la puntuación MAGGIC para predecir de manera fiable los resultados a los 3 años fue validado recientemente en un gran registro sueco, el estudio sugirió que la puntuación MAGGIC puede sobrestimar el riesgo en situaciones de pacientes de menor riesgo basal <sup>155</sup>. Esto hace que, en esta cohorte de estudio con pacientes con FEVI preservada y en principio mejor perfil de riesgo, haya que tomarse con cautela estos resultados de mejoría de la supervivencia frente a la predicha.

En cuanto a la terapia con el dispositivo V-Wave de primera generación (con válvula), a pesar de que parecía disminuir los ingresos y la mortalidad, en el estudio de Rodès <sup>119</sup> alrededor de un tercio de los pacientes precisaron de ingreso por IC y 10 de los 38 pacientes murieron tras una mediana de seguimiento de 28 meses (21-31 meses). Para poder analizar los resultados de mortalidad y hospitalización, se realizó una comparación con los resultados obtenidos en un estudio CHAMPION, que utiliza el sensor CardioMEMS™ colocado en la AP para el manejo de la IC, monitorizando las presiones de la AP y la frecuencia cardíaca para reducir la tasa de ingresos hospitalarios. En el estudio CHAMPION se incluyeron pacientes que, a pesar de tratamiento médico óptimo, se encontraban en IC en clase funcional III de la NYHA y habían presentado una hospitalización por IC en los últimos 12 meses. Fueron asignados al azar al tratamiento ( $n=270$ ) y grupos de control ( $n=280$ ). La media de

seguimiento fue de 15 meses. Durante todo el seguimiento, la tasa de hospitalizaciones por IC se redujo un 37% en el grupo tratamiento. Además, el grupo de tratamiento tuvo menor riesgo de muerte o de hospitalización por IC de los dispositivos de control de presiones <sup>84</sup>.

Las características basales de los pacientes del estudio de V-Wave y de los pacientes del CHAMPION eran comparables, con diferencias significativas únicamente en la edad, función renal y etiología isquémica, todos ellos parámetros de mal pronóstico lo que le confieren incluso un perfil de riesgo más alto incluso en el grupo V-Wave (ver tabla 17).

Tabla 17. Tabla de características basales comparativa de ambas poblaciones (pacientes con implante de V-Wave frente a pacientes del estudio CHAMPION).

<b>DATOS DEMOGRÁFICOS INICIALES DE LOS PACIENTES</b>		
<b>CARÁCTERÍSTICAS BASALES</b>	<b>Pacientes V-wave (N=38)</b>	<b>Pacientes estudio CHAMPION (N=550)</b>
Edad (años)	66 ± 9	<b>62 ± 13*</b>
Varones (%)	92	73*
Índice de masa corporal, Kg/m <sup>2</sup>	30 ± 6	31 ± 7
Clase de la NYHA, %	III (97), IV (3)	III (100)
Miocardopatía isquémica, %	79	<b>60*</b>
DM / HTA / FA, %	68 / 84 / 53	<b>49*</b> / 78 / 46
IECA-ARA-ARNI / BB / ARM / DIUR, %	71 / 89 / 68 / 87	76 / 87 / 42 / 92
DAI / TRC, %	74 / 39	68 / 35
Frecuencia FEVI ≥0,40, %	21,1	21,6
FEVI IC-Fer / IC-Fep	28 ± 7/46 ± 9	23 ± 7/51 ± 9
NT-proBNP, pg/ml	2640 ± 2301	-
TFGe, ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	55 ± 17	<b>61 ± 23*</b>
Distancia de marcha en 6 minutos, m	289 ± 112	-
PCP, mmHg	21 ± 5	18 ± 8
PAP, mmHg	8 ± 4	-
PAP sistólica, mmHg	44 ± 12	45 ± 15
Índice cardíaco, l/min/m <sup>2</sup>	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,7

NYHA, New York Heart Association; DM, diabetes mellitus; HTA, hipertensión; FA, fibrilación auricular; IECA- ARA-ARNI, inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina-antagonista de los receptores de la angiotensina-inhibidor de la neprilina y del receptor de la angiotensina; BB, betabloqueante; ARM, antagonista de los receptores de los mineralocorticoides; Diur, diurético; DAI, desfibrilador automático implantable; TRC, tratamiento de resincronización cardíaca; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; ICFe, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; ICFeP, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; NT-proBNP, prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; PCP, presión de enclavamiento capilar pulmonar; PAD, presión auricular derecha; PAP, presión arterial pulmonar. Las medidas continuas se muestran como la media ± DE. \* = p<0,05.

En un análisis exploratorio, los resultados clínicos en un seguimiento de hasta 3 años en los pacientes incluidos en la experiencia inicial de V-Wave parecieron ser mejores que los observados en el estudio CHAMPION, que tenía criterios de inclusión y características basales de los pacientes similares. En particular, estos hallazgos eran más evidentes entre aquellos pacientes con el dispositivo completamente permeable al año de seguimiento <sup>156</sup> (ver figura 24).

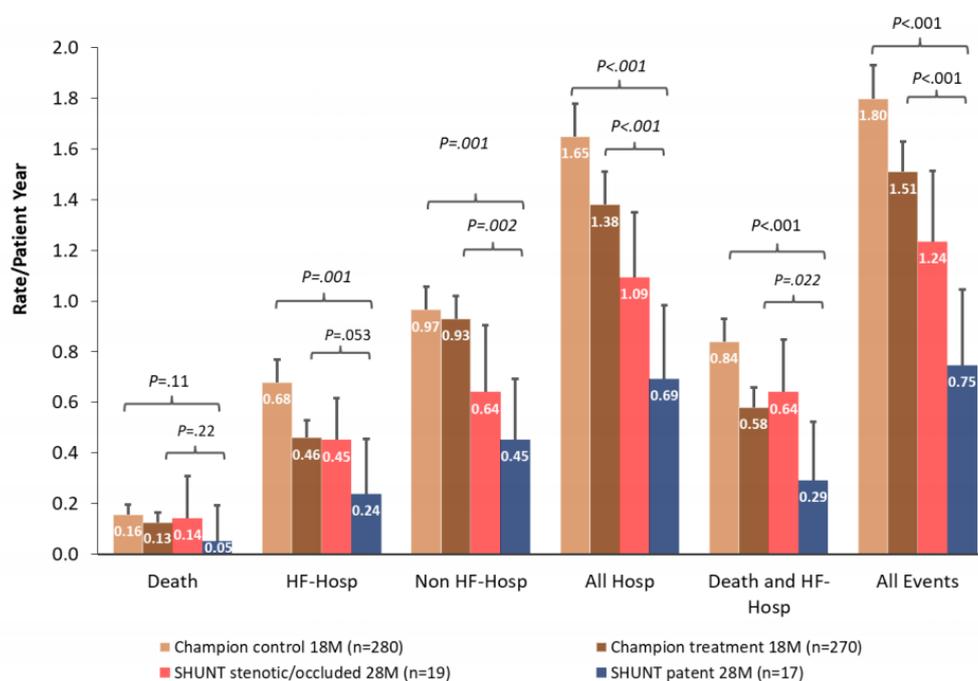


Figura 24.- Hospitalizaciones y mortalidad en el seguimiento de la población tratada con implante de V-Wave frente a la población del estudio CHAMPION. Gráfico tomado de EURO-PCR 2018: Lessons from the early experience with an unidirectional interatrial shunting.

En nuestro estudio, con una mediana de seguimiento de 662 [549-1329] días, la supervivencia al año fue de 93% y a los 3 años del 44%. De acuerdo con las características basales, la supervivencia predicha para nuestra población según el sistema de predicción Seattle, era del  $82,1 \pm 2,9\%$  al año y del  $47,2 \pm 8,6\%$  a los 3 años de seguimiento. Por lo tanto, aunque sí que se observa una disminución de la mortalidad al año, a los 3 años de seguimiento es similar a la esperable. Nuestra población incluía pacientes con IC muy avanzada: FEVI severamente deprimida, dilatación de cavidades

izquierdas, HTP, clase funcional III-IV de la NYHA, 3 pacientes habían precisado de tratamiento con inotrópicos ambulatorios en el último año y algunos con arritmias ventriculares previas y cáncer. Muchos de estos parámetros están validados como marcadores de mal pronóstico de IC aunque no los tiene en cuenta el score de Seattle.

Un área de especial interés en los últimos años ha sido el reingreso hospitalario. No solamente es importante para controlar los costes sino también porque las hospitalizaciones posteriores por IC conllevan un gran aumento del riesgo de mortalidad, por lo que controlar las hospitalizaciones por IC es finalmente controlar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes. Los pacientes ingresados con IC descompensada presentan una mortalidad en el hospital del 4 %, una mortalidad a los 90 días del 10 %, y conforme al Registro de OPTIMIZE-HF y otros estudios, una tasa de mortalidad ajustada para el riesgo al año del 30 %<sup>157-158</sup>. En nuestro estudio, se produjo un descenso muy marcado de la tasa de ingresos, 1,14 ingresos por paciente-año el año previo al implante frente a 0,21 ingresos paciente-año tras el implante,  $p=0,004$ . Por lo tanto, se puede concluir que estos dispositivos parecen mejorar el reingreso por IC.

Los criterios de inclusión de estos estudios hacen que los pacientes estén en IC avanzada, prácticamente tras agotar todos los recursos terapéuticos. Quizá ninguna medida terapéutica sea capaz por si sola, salvo el trasplante y las asistencias de larga duración, de cambiar el destino de pacientes con IC tan evolucionada y en el futuro haya que realizar el implante de estos dispositivos en estadios más precoces. Una de las teorías que apoya esta discusión surge del estudio preclínico con ovejas de V-Wave<sup>106</sup>, donde el implante se realiza en los primeros estadios de la IC (alteración estructural) tras infarto de miocardio provocado con una FEVI en torno al 36%. Los animales del grupo de control a las 12 semanas siguieron deteriorándose progresivamente con: FEVI

18%, tabique adelgazando, PAI de 25 mmHg, HTP secundaria grave (PAP media = 37 mmHg) y presión en la AD de 15mmHg, Estos hallazgos hemodinámicos se asociaron con una mortalidad del 43%. Por otra parte, en el grupo tratado, la PAI cayó significativamente, aproximándose a valores normales, sin desarrollar HTP grave e hipervolemia. En lugar de producirse un empeoramiento progresivo de la FEVI, el cortocircuito mejoró la función sistólica; la fracción de eyección basal aumentó al 46 % y continuaba su tendencia al alza a la conclusión del estudio. El tabique interventricular no se encontraba adelgazado, lo que estaba en consonancia con la interrupción de la remodelación ventricular observada en los controles. Todo ello, se asociaba con un beneficio clínicamente significativo en la supervivencia. Por esto, quizás en el futuro, el implante de estos dispositivos sea de primera de tratamiento frente a la IC, para que su beneficio se produzca desde el primer momento antes del remodelado ventricular.

Se necesitan estudios aleatorizados para comprender si estos dispositivos son eficaces solo para mitigar los síntomas derivados de una presión en la AI elevada o si confieren beneficios en la regulación neurohormonal o la remodelación inversa del VI, cuyos efectos generarían resultados tangibles a largo plazo.

### **7.3. FUTUROS ESTUDIOS:**

Actualmente hay nuevas investigaciones que se encuentran en fase de reclutamiento, las principales se tratan de estudios aleatorizados con el fin de demostrar la eficacia de estos dispositivos y valorar que pacientes se beneficien más de estas terapias:

Dispositivo V- Wave:

- Reducing Lung Congestion Symptoms in Advanced Heart Failure (RELIEVE-HF, [NCT03499236](#)): es un ensayo aleatorizado que compara el dispositivo V-Wave de segunda generación (no valvulado) con la terapia médica óptima (con

un procedimiento simulado-triple ciego) en 500 pacientes con IC-FEr o IC-FEp. El objetivo primario es el combinado de muerte, trasplante de corazón o implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda, hospitalizaciones por IC y cambios en la distancia recorrida en la prueba de 6 minutos (el periodo de seguimiento en el análisis oscila entre un mínimo de 12 y un máximo de 24 meses)

Dispositivo *Interatrial shunt device* (IASD):

- REDUCE LAP-HFrEF trial ([NCT03093961](#)): está reclutando hasta 10 pacientes con IC-FEr en clase funcional III-IV de la NYHA para evaluar la seguridad y viabilidad del dispositivo en esta población específica
- REDUCE LAP-HF II ([NCT03088033](#)): es un ensayo aleatorizado que compara la eficacia clínica del dispositivo frente al tratamiento médico óptimo (con un procedimiento simulado) en pacientes sintomáticos con FEVI > 40%. El tamaño de la muestra estimado es de 608 pacientes, con el objetivo combinado primario de incidencia y tiempo transcurrido hasta la mortalidad cardiovascular o primer accidente cerebrovascular isquémico no mortal dentro de los 12 meses, tasa total (primera más recurrentes) por paciente/año de ingresos o visitas médicas que precisen diuréticos intravenosos por IC en un período de 12 meses y tiempo hasta el primer evento de IC y cambio en la puntuación total del cuestionario KCCQ basal y a los 12 meses.
- REDUCE LAP-HF III ([NCT03191656](#)): tiene previsto reclutar 100 pacientes con FEVI conservada o en rango medio, con el fin de determinar los beneficios (estado funcional, calidad de vida) de esta terapia a los 12 meses de seguimiento.



## **8.- CONCLUSIONES**

## 8.- CONCLUSIONES:

La creación de una comunicación auricular restrictiva, en pacientes seleccionados con IC:

1. Es una terapia factible y segura.
2. Mejora la calidad de vida en los pacientes tratados.
3. En cuanto a parámetros objetivos se evidencia una mejoría en la capacidad funcional de los pacientes valorada con test de los 6 minutos y ergoespirometría. A su vez, disminuye las cifras de NT-proBNP y el tamaño de las cavidades izquierdas.
4. El análisis de la hemodinámica tanto de reposo como de esfuerzo se evidencia una disminución de la PCP. Todo ello, manteniendo el gasto cardíaco, sin incremento de las presiones pulmonares y sin disfunción ni dilatación de cavidades derechas.
5. El uso de estos dispositivos disminuye las hospitalizaciones por IC.



## **9.- ANEXO**

## 9.- ANEXO. COMUNICACIONES Y ARTÍCULOS PUBLICADOS EN CONGRESOS NACIONALES E INTERNACIONALES DERIVADOS DE ESTA INVESTIGACIÓN

### Artículos:

- Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, García B, Tobar J, Rodés-Cabau J, San Román JA. The V-Wave Device for the Treatment of Heart Failure. Initial Experience in Europe. *Rev Esp Cardiol* 2015 Sep;68(9):808-10.
- Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv* 2018 Nov 26;11(22):2300-2310
- Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *Eurointervention*. 2015;10:1127-31.
- Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2016;387:1290–7.
- Ignacio J Amat-Santos, Luis H Varela-Falcón, William T Abraham. Current and future percutaneous strategies for the treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2017 May;70(5):382-390.

### Comunicación oral internacional:

- Potential candidates to percutaneous left atrial decompression through interatrial shunt implantation among patients under evaluation for heart transplantation. IJ. Amat Santos y J. Tobar. Comunicación oral en el congreso europeo de cardiología 2016, Florencia, Italia.

**Comunicación oral nacional:**

- “La descompresión auricular izquierda como nueva diana terapéutica en insuficiencia cardiaca crónica”. Nombre del congreso: XIV Reunión anual de Insuficiencia Cardiaca de la SEC. Ciudad de celebración: Valladolid, Castilla y León, España. Fecha de celebración: 01/06/2017. Entidad organizadora: Sociedad Española de Cardiología. Ciudad entidad organizadora: Valladolid, Castilla y León, España. Autores: **Javier Tobar Ruiz**; Silvio Vera; Javier López; Roman Arnold; Luis Varela; Ignacio J. Amat-Santos.

\*Premiada como una comunicación oral finalista.

- "Cambios clínicos y hemodinámicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca crónica tratados mediante descompresión percutánea de aurícula izquierda con dispositivos específicos". Congreso nacional de Cardiología. Ciudad de celebración: Sevilla. Fecha de celebración: 24/10/2018- Fecha de finalización: 26/10/2018. Autor principal: Javier Tobar Ruiz.

**Poster nacional:**

- El dispositivo V-Wave como nueva herramienta terapéutica en insuficiencia cardiaca mediante la autorregulación de la presión auricular izquierda. Nombre del congreso: Congreso SEC 2015. Ciudad de celebración: Bilbao, País Vasco, España. Fecha de celebración: 22/10/2015. Fecha de finalización: 24/10/2015. Entidad organizadora: Sociedad Española de Cardiología. Autores: Javier Tobar; Ignacio Jesús Amat Santos; Javier López; Román Arnold; Luis De la Fuente Galán; Noelia Urueña; Luis Horacio Varela Falcón; Alberto San Román.

**Capítulos de libro:**

- Javier Tobar Ruiz; Pablo Elpidio García Granja; Javier Castrodeza Calvo. Shunt interauricular izquierda-derecha, una nueva estrategia terapéutica en la

insuficiencia cardiaca crónica. V Convocatoria de Premios a los mejores casos clínicos de médicos residentes del Colegio Oficial de Médicos de Valladolid 2015: Premio Dr. D. Miguel García Muñoz. Editorial azul. ISBN 978-84-942945-8-7.

- San Román, J- De la Fuente, L.- Amat-Santos, I. Manual actualizado de cateterismo cardíaco derecho. Capítulo: cateterismo cardíaco de esfuerzo en la evaluación del impacto hemodinámico de los dispositivos de shunt interauricular (J. Tobar-J. López). Editorial Medica Panamericana S.A. 1ª Edición junio 2018. ISBN 9788491103769

#### **Proyectos de investigación:**

- “Cambios clínicos, funcionales y hemodinámicos de los pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada tratados mediante el nuevo dispositivo percutáneo de shunt interauricular V-Wave.” **Proyecto FIS PI15/01695 (2015-2018)**, en el que se utilizará el dispositivo de shunt interauricular V-Wave dentro del estudio “first in man”.
- “Cambios clínicos, funcionales y hemodinámicos de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada tratados mediante el dispositivo percutáneo de shunt interauricular AFR”. **GRS 1521/A/17 (2018-2019)**. Proyecto de la Gerencia Regional de Salud acerca del dispositivo AFR.
- “Estudio RELIEVE-HF. Reducing Lung Congestion Symptoms using the v-wave shunts in advanced Heart Failure”. **RELIEVE-HF, NCT03499236**. Se trata de un ensayo aleatorizado que compara el dispositivo V-Wave de segunda generación (no valvulado) con la terapia médica óptima (con un procedimiento simulado-triple ciego).

A su vez, unido a esta línea de investigación el doctorando ha sido conseguido un contrato predoctoral de formación en investigación en salud (PFIS)- **Expediente FI18/00016**. Enero 2019- enero 2021.



## **10.- BIBLIOGRAFÍA**

## 10.- BIBLIOGRAFÍA

- <sup>1</sup> Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2013; 6(3):606-619.
- <sup>2</sup> Anguita Sánchez M, Crespo Leiro MG, Teresa Galván E, et al. Prevalence of heart failure in the Spanish general population aged over 45 years. The PRICE Study. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(10): 1041-1049.
- <sup>3</sup> Rodríguez-Artalejo F, Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57(2):163-170.
- <sup>4</sup> Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66(8):649-56.
- <sup>5</sup> Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*, 342 (2000), pp. 1077-84
- <sup>6</sup> Givertz, M. M., Colucci, W. S., Braunwald, E. (2001). Clinical aspects of heart failure: high-output failure; pulmonary edema. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 534-61.
- <sup>7</sup> Young JB. Section VI. Heart failure and transplantation. En: Topol EJ, editor. Textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Lippincott-Raven, (1997), pp. 2179-352
- <sup>8</sup> Ho, K. K., Pinsky, J. L., Kannel, et al. The epidemiology of heart failure: the Framingham Study. *Journal of the American College of Cardiology*, 1993; 22(4 Suppl A), 6A–13A.
- <sup>9</sup> Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA*. 1996; 275 (20):1557-1562.
- <sup>10</sup> Kannel WB, Gordon T, Castelli WP, et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy and risk of coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1970;72(6):813-822.
- <sup>11</sup> Clinical aspects of heart failure: High-output heart failure; Pulmonary edema. En: Braunwald E, editor. Heart disease, a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: W.B. Saunders, 1997; p. 445-70.
- <sup>12</sup> Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, et al. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977–982.
- <sup>13</sup> Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1750–1757.
- <sup>14</sup> Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(11):1505-1535.

- <sup>15</sup> McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726
- <sup>16</sup> Pieske B, Tschöpe C, De Boer RA, 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(40):3297-3317.
- <sup>17</sup> Chen J, Normand SLT, Wang Y, et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998–2008. *JAMA*. 2011;306(15):1669–78.
- <sup>18</sup> Dunlay SM, Redfield MM, Weston SA, et al. Hospitalizations after heart failure diagnosis a community perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(18):1695–702.
- <sup>19</sup> Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):1810–52.
- <sup>20</sup> Marantz PR, Tobin JN, Wassertheil-Smoller S, et al. The relationship between left-ventricular systolic function and congestive heart failure diagnosed by clinical criteria. *Circulation*. 1988;77(3):607-612.
- <sup>21</sup> Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2017 Aug 8;136(6):e137-e161.
- <sup>22</sup> Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, et al. Consensus Document of the Spanish Society of Cardiology and the Spanish Society of Internal Medicine on the diagnosis and treatment of iron deficiency in heart failure. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2017;217(1):35-45.
- <sup>23</sup> Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(6):872-881.
- <sup>24</sup> Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355(3):251-259.
- <sup>25</sup> Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10(4):401-410.
- <sup>26</sup> Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(11):998-1005.
- <sup>27</sup> Van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HWM, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113(16):1966-1973.
- <sup>28</sup> LeWinter MM, Granzier HL. Cardiac titin and heart disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2014;63(3):207-212.

- <sup>29</sup> Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):263-271.
- <sup>30</sup> Butler J, Fonarow GC, Zile MR, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail*. 2014;2(2):97-112
- <sup>31</sup> Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362(9386):777-781.
- <sup>32</sup> Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2338-2345.
- <sup>33</sup> Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of Phosphodiesterase-5 Inhibition on Exercise Capacity and Clinical Status in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA*. 2013;309(12):1268-1277
- <sup>34</sup> Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-1392.
- <sup>35</sup> Anker SD, Butler J, Filippatos, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461.
- <sup>36</sup> Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1624-1634.
- <sup>37</sup> Hsu JJ, Ziaieian B, Fonarow GC, et al. Heart Failure With Mid-Range (Borderline) Ejection Fraction: Clinical Implications and Future Directions. *JACC Heart Fail*. 2017;5(11):763-771.
- <sup>38</sup> Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2014; 370(5):1383-1392
- <sup>39</sup> McMurray JJ, Clinical practice. Systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2010;362(3):228-238.
- <sup>40</sup> Croft JB, Giles WH, Pollard RA, et al. National trends in the initial hospitalization for heart failure. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(3):270-275.
- <sup>41</sup> Westert GP, Lagoe RJ, Keskimaki I et al. An international study of hospital readmissions and related utilization in Europe and the USA. *Health Policy* 2002;61(6):269-2781.
- <sup>42</sup> Comín-Colet J, Anguita M, Formiga F, et al. Health-related Quality of Life of Patients With Chronic Systolic Heart Failure in Spain: Results of the VIDA-IC Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(3):256-271.
- <sup>43</sup> Recursos y calidad en Cardiología. RECALCAR 2019. Fuente: CMBD\_CAR 20007-2017
- <sup>44</sup> Gheorghide M, Vaduganathan M, Fonarow GC, et al. Rehospitalization for heart failure. Problems and perspectives. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(4):391-403.
- <sup>45</sup> Tavazzi L, Senni M, Metra M, et al.; IN-HF (Italian Network on Heart Failure) Outcome Investigators. Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circ Heart Fail* 2013;6(3):473-481.

- <sup>46</sup> Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam study. *Eur Heart J* 2001;22(15):1318-27.
- <sup>47</sup> Jong P, Vowinckel SJ, Liu PP, et al. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2002;162(15):1689-1694.
- <sup>48</sup> Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88(1):107-115.
- <sup>49</sup> Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-2216.
- <sup>50</sup> Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail.* 2008;1(2):91-97
- <sup>51</sup> Wedel H, McMurray JJ, Lindberg M, et al. Predictors of fatal and non-fatal outcomes in the Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure (CORONA): incremental value of apolipoprotein A-1, high-sensitivity C-reactive peptide and N-terminal pro B-type natriuretic peptide. *Eur J Heart Fail* 2009;11(3):281-291.
- <sup>52</sup> Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006;27(1):65-75.
- <sup>53</sup> Ketchum ES, Levy WC. Establishing prognosis in heart failure: a multimarker approach. *Prog Cardiovasc Dis* 2011;54(2):86-96.
- <sup>54</sup> Bosseau C, Galli E, Donal E. Prognostic value of BNP in heart failure with preserved or reduced EJ. *Heart.* 2015;101(23):1855-1856.
- <sup>55</sup> Franciosa JA, Wilen M, Ziesche S, et al. Survival in men with severe chronic left ventricular failure due to either coronary heart disease or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1983;51(5):831-836.
- <sup>56</sup> Crijns HJ, Tjeerdsma G, de Kam PJ, et al. Prognostic value of the presence and development of atrial fibrillation in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(15):1238-1245.
- <sup>57</sup> Hillege HL, Girbes AR, Kam PJ, et al. Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 2000;102(2):203-210.
- <sup>58</sup> Shamin W, Francis DP, Yousufuddin M, et al. Intraventricular conduction delay: a prognostic marker in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 1999;70(2):171-178.
- <sup>59</sup> Madsen BK, Videbaeck R, Stokholm H, et al. Prognostic value of echocardiographic in 190 patients with chronic congestive heart failure. *Cardiology.* 1996;87(3):250-256.
- <sup>60</sup> Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation.* 1991;83(3):778-786.
- <sup>61</sup> De Groote P, Dagorn J, Soudan B, et al. B-type natriuretic peptide and peak exercise oxygen consumption provide independent information for risk stratification in patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:1584-1589.

- <sup>62</sup> Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1986;292(6521):653-655.
- <sup>63</sup> Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 Focused Update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: Developed in collaboration with the international Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation*. 2009;119(14):1977-2016.
- <sup>64</sup> Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, et al. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007;115(12):1563 -1570.
- <sup>65</sup> Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2001;104(24):2996-3007.
- <sup>66</sup> Krum H, Abraham WT. Heart failure. *Lancet*. 2009;373(9667):941-955.
- <sup>67</sup> Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346(24):1845-1853.
- <sup>68</sup> Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of Multisite Biventricular Pacing in Patients with Heart Failure and Intraventricular Conduction Delay. *N Engl J Med*. 2001;344(12):873-880.
- <sup>69</sup> Shah SJ. Interventional heart failure: a new field. *Eurointervention* 2016;12 Suppl X: X85-88.
- <sup>70</sup> Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circulation Research*. 1959;7(4):649-57.
- <sup>71</sup> Andersen MJ, Ersbøll M, Bro-Jeppesen J, et al. Exercise hemodynamics in patients with and without diastolic dysfunction and preserved ejection fraction after myocardial infarction. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):444-451.
- <sup>72</sup> Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):588-595.
- <sup>73</sup> Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, et al. Pulmonary capillary wedge pressure during exercise and long-term mortality in patients with suspected heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2014;35(44):3103-3112.
- <sup>74</sup> Maeder MT, Thompson BR, Htun N, Kaye DM. Hemodynamic determinants of the abnormal cardiopulmonary exercise response in heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail*. 2012;18(19):702-710.
- <sup>75</sup> Corra U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: A prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126(3):942-950.
- <sup>76</sup> Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. [published correction appears in *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):412]. *Lancet*. 2011;377(9766):658-666.
- <sup>77</sup> Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010; 121(9):1086-1095.

- <sup>78</sup> Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008;118(14):1433-1441
- <sup>79</sup> Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(11):1073-1079.
- <sup>80</sup> Chaudhry SI, Mattera JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010;363(4):2301-2309.
- <sup>81</sup> Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation*. 2005;112(6):841-48.
- <sup>82</sup> Ritzema J, Melton IC, Richards AM, et al. Direct left atrial pressure monitoring in ambulatory heart failure patients: Initial experience with a new permanent implantable device. *Circulation*. 2007;116(25):2952-2959.
- <sup>83</sup> Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advance chronic heart failure. *Circulation*. 2010;121(9):1086-1095.
- <sup>84</sup> Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377(9766):658-666.
- <sup>85</sup> D Ancona G, Murero M, Feickert S, et al. Implantation of an Innovative Intracardiac Microcomputer System for Web-Based Real-Time Monitoring of Heart Failure: Usability and Patients' Attitudes. *JMIR Cardio*. 2021;5(1):e21055.
- <sup>86</sup> Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: Results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail*. 2014;20(3):212-221.
- <sup>87</sup> Lutembacher R (1916) De la stenose mitrale avec communication interauriculaire. *Arch Mal Coeur* 9:237–260
- <sup>88</sup> Beyer J. Atrial Septal Defect: Acute left heart failure after surgical closure. *Ann Thorac Surg*. 1978;25(1):36-43.
- <sup>89</sup> Ewert P, Berger F, Nagdyman N, et al. Masked left ventricular restriction in elderly patients with atrial septal defects: a contraindication for closure?. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001; 52(2):177-180.
- <sup>90</sup> Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al (2010) ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010). *Eur Heart J* 31(23):2915–2957
- <sup>91</sup> Latus H, Yerebakan C, Akintuerk H, et al. Transcatheter interatrial communications for the treatment of left heart disease: application in the pediatric population. *J Heart Lung Transplant* 2016;35(10):1274-1275
- <sup>92</sup> Schranz D, Akintuerk H, Voelkel NF. 'End-stage' heart failure therapy: potential lessons from congenital heart disease: from pulmonary artery banding and interatrial communication to parallel circulation. *Heart*. 2017;103(4):262-267.

- <sup>93</sup> Bauer A, Khalil M, Ludemann M et al. Creation of a restrictive atrial communication in heart failure with preserved and midrange ejection fraction: effective palliation of left atrial hypertension and pulmonary congestion. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(9):845-857.
- <sup>94</sup> Hoffmann R, Altiok E, Reith S, et al. Functional Effect of New Atrial Septal Defect After Percutaneous Mitral Valve Repair Using the MitraClip Device. *Am J Cardiol*. 2014;113(7):1228-1233.
- <sup>95</sup> Seib PM, Faulkner SC, Erickson CC, et al. Blade and balloon atrial septostomy for left heart decompression in patients with severe ventricular dysfunction on extracorporeal membrane oxygenation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 1999;46(2):179-186.
- <sup>96</sup> Sayer GT, Baker JN, Parks KA. Heart rescue: the role of mechanical circulatory support in the management of severe refractory cardiogenic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18(5):409-416.
- <sup>97</sup> Kotani Y, Chetan D, Rodrigues W et al. Left atrial decompression during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for left ventricular failure in children: current strategy and clinical outcomes. *Artif Organs*. 2013;37(1):29-36.
- <sup>98</sup> Cheng R, Hachamovitch R, Makkar R et al. Lack of survival benefit found with use of intraaortic balloon pump in extracorporeal membrane oxygenation: a pooled experience of 1517 patients. *J Invasive Cardiol*. 2015;27(10):453-458.
- <sup>99</sup> Alkhouli M, Narins CR, Lehoux J et al. Percutaneous decompression of the left ventricle in cardiogenic shock patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *J Card Surg*. 2016;31(3):177-82.
- <sup>100</sup> Lin YN, Chen YH, Wang HJ et al. Atrial septostomy for left atrial decompression during extracorporeal membrane oxygenation by inoue balloon catheter. *Circ J*. 2017;81(10):1419-1423.
- <sup>101</sup> Aiyagari RM, Rocchini AP, Remenapp RT, Graziano JN. Decompression of the left atrium during extracorporeal membrane oxygenation using a transeptal cannula incorporated into the circuit. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2603-2606.
- <sup>102</sup> Prasad A, Ghodsizad A, Brehm C et al. Refractory pulmonary edema and upper body hypoxemia during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation-a case for atrial septostomy. *Artif Organs*. 2018;42(6):664-669.
- <sup>103</sup> Kong H, Gu X, Titus JL, et al. Creation of an intra-atrial communication with a new Amplatzer shunt prosthesis: preliminary results in a swine model. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002;56(2):267-271.
- <sup>104</sup> Marín Rodríguez C, Sánchez Alegre ML, Lancharro Zapata Á, Alarcón Rodríguez J. Cuantificación de la circulación pulmonar y sistémica: Qp/Qs. Qué es, cómo se calcula y para qué sirve. Lo que el radiólogo debe saber. *Radiología*. 2015;57(5):369-379.
- <sup>105</sup> Baumgartner H, Bonhoeffer P, De Groot NM et al. ESC guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) *Eur Heart J*. 2010;31(23):2915–57
- <sup>106</sup> Del Rio CL, McConnell PI, Nitzan Y, et al. Chronic pressure dependent cardiac unloading with a novel intra-atrial shunt (V-Wave Device) in an ovine model of ischemic heart failure: evidence for shunt-mediated improvements in function and survivability. *Circulation* 2013; 128:Abstract 18354

- <sup>107</sup> Kaye D, Shah SJ, Borlaug BA, et al. Effects of an interatrial shunt on rest and exercise hemodynamics: Results of a computer simulation in heart failure. *J Card Fail.* 2014;20(3):212-221.
- <sup>108</sup> Maeder MT, Thompson BR, Brunner-La Rocca H-P, Kaye DM. Hemodynamic basis of exercise limitation in patients with heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(11):855-863.
- <sup>109</sup> Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail.* 2010;3(5):588-595
- <sup>110</sup> Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation.* 2006;114(15):1645-1653.
- <sup>111</sup> Søndergaard L, Reddy V, Kaye D et al. Transcatheter treatment of heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction using a novel interatrial implant to lower left atrial pressure. *Eur J Heart Fail.* 2014;16(7):796-801.
- <sup>112</sup> Hasenfuß G, Hayward C, Burkhoff D et al. A transcatheter intracardiac shunt device for heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF): a multicentre, open-label, single-arm, phase 1 trial. *Lancet.* 2016;387(10025):1298-304.
- <sup>113</sup> Kaye DM, Hasenfuss G, Neuzil P et al. One-year outcomes after transcatheter insertion of an interatrial shunt device for the management of heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2016;9(12):e003662.
- <sup>114</sup> Kaye DM, Petrie MC, McKenzie S et al. Impact of an interatrial shunt device on survival and heart failure hospitalization in patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2019;6(1):62-69.
- <sup>115</sup> Feldman T, Mauri L, Kahwash R et al. Transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): a phase 2, randomized, sham-controlled trial. *Circulation.* 2018;137(4):364–75.
- <sup>116</sup> Shah SJ, Feldman T, Ricciardi MJ et al. One-year safety and clinical outcomes of a transcatheter interatrial shunt device for the treatment of heart failure with preserved ejection fraction in the Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure (REDUCE LAP-HF I) trial: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol.* 2018;3(10):968-977.
- <sup>117</sup> Amat-Santos IJ, Bergeron S, Bernier M et al. Left atrial decompression through unidirectional left-to-right interatrial shunt for the treatment of left heart failure: first-in-man experience with the V-Wave device. *EuroIntervention.* 2015;10(9):1127-1131.
- <sup>118</sup> Del Trigo M, Bergeron S, Bernier M et al. Unidirectional left-to-right interatrial shunting for treatment of patients with heart failure with reduced ejection fraction: a safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2016;387(10025):1290–1297.
- <sup>119</sup> Rodés-Cabau J, Bernier M, Amat-Santos IJ et al. Interatrial shunting for heart failure: early and late results from the first-in-human experience with the V-Wave system. *JACC Cardiovasc Interv* 2018 Nov 26;11(22):2300-2310

- <sup>120</sup> Guimaraes L, Bergeron S, Bernier M. et al. Initial experience with the second-generation V-Wave shunt for treating patients with chronic heart failure. *EuroIntervention*. 2020;15(16):1426-1428.
- <sup>121</sup> Rajeshkumar R, Pavithran S, Sivakumar K, Vettukattil JJ. Atrial septostomy with a predefined diameter using a novel occlutech atrial flow regulator improves symptoms and cardiac index in patients with severe pulmonary arterial hypertension. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017;90(7):1145–1153.
- <sup>122</sup> Paitazoglou C, Özdemir R, Pfister R, et al. The AFR-PRELIEVE trial: a prospective, non-randomised, pilot study to assess the Atrial Flow Regulator (AFR) in heart failure patients with either preserved or reduced ejection fraction. *EuroIntervention*. 2019;15(5):403-410.
- <sup>123</sup> Paitazoglou C, Bergmann MW, Özdemir R, et al. One-year results of the first-in-man study investigating the Atrial Flow Regulator for left atrial shunting in symptomatic heart failure patients: the PRELIEVE study. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(5):800-810.
- <sup>124</sup> Amat-Santos IJ, Nombela-Franco L, García B, et al. The V-Wave Device for the Treatment of Heart Failure. Initial Experience in Europe. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(9):808-810
- <sup>125</sup> Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(5):1245-1255.
- <sup>126</sup> Herdman M, Badia X, Berra S. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria [EuroQol-5D: a simple alternative for measuring health-related quality of life in primary care]. *Aten Primaria*. 2001;28(6):425-430.
- <sup>127</sup> Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006;113(11):1424-1433.
- <sup>128</sup> Earley MJ. How to perform a transseptal puncture. *Heart*. 2008;95(1):85-92.
- <sup>129</sup> Belhassen B. A 1 per 1,000 mortality rate after catheter ablation of atrial fibrillation, an acceptable risk?. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(19):1804-1806.
- <sup>130</sup> Feldman T, Foster E, Glower DD, et al, for the EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*. 2011;364(15):1395-1406.
- <sup>131</sup> Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman left atrial appendage closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(1):1-12.
- <sup>132</sup> Sarris GE, Kirvassilis G, Zavaropoulos P, et al. Surgery for complications of transcatheter closure of atrial septal defects: A multi-institutional study from the European Congenital Heart Surgeons Association. *Eur J Cardio-Thorac Surg*. 2010; 37(6):1285-1290.
- <sup>133</sup> Krumsdorf U, Ostermayer S, Billinger K, et al. Incidence and clinical course of thrombus formation on atrial septal defect and patent foramen ovale closure devices in 1,000 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(2):302-309.
- <sup>134</sup> Howell MD, Geraci JM, Knowlton AA. Congestive heart failure and outpatient risk of venous thromboembolism: a retrospective, case-control study. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(8):810-816.

- <sup>135</sup> Beemath A, Skaf E, Stein PD. Pulmonary embolism as a cause of death in adults who died with heart failure. *Am J Cardiol.* 2006;98(8):1073-1075.
- <sup>136</sup> Chiche O, Castellani M, Doyen D, et al. E. Prevalence of patent foramen ovale and stroke in pulmonary embolism patients. *Eur Heart J.* 2013;34:1142.
- <sup>137</sup> Bannan A, Shen R, Silvestry FE, Herrmann HC. Characteristics of adult patients with atrial septal defects presenting with paradoxical embolism. *Catheter Cardiovasc Interv* 2009;74(7):1066-1069.
- <sup>138</sup> Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 2014;383(9932):1921-1932.
- <sup>139</sup> McClean D, Aragon J, Jamali A, et al. Noninvasive calibration of cardiac pressure transducers in patients with heart failure: An aid to implantable hemodynamic monitoring and therapeutic guidance. *J Card Fail* 2006;12(7):567- 576.
- <sup>140</sup> Haeusler KG, Laufs U, Endres M. Chronic heart failure and ischemic stroke. *Stroke* 2011;42(10):2977-2982.
- <sup>141</sup> Yalonetsky S, Lorber A. Comparative Changes of Pulmonary Artery Pressure Values and Tricuspid Valve Regurgitation Following Transcatheter Atrial Septal Defect Closure in Adults and the Elderly. *Congenit Heart Dis.* 2009;4(1):17-20.
- <sup>142</sup> Humenberger M, Rosenhek R, Gabriel H, et al. Benefit of atrial septal defect closure in adults: impact of age. *Eur Heart J* 2011;32(5):553-560
- <sup>143</sup> Webb G, Gatzoulis MA. Atrial septal defects in the adult: recent progress and overview. *Circulation.* 2006;114(15):1645-1653.
- <sup>144</sup> Danial P, Dupont S, Escoubet B, et al. Pulmonary haemodynamic effects of interatrial shunt in heart failure with preserved ejection fraction: a preclinical study. *EuroIntervention.* 2020;16(5):434-440
- <sup>145</sup> Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. Advanced heart failure treated with continuousflow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009;361(23):2241–2251
- <sup>146</sup> Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348-353.
- <sup>147</sup> Cannone V, Boerrigter G, Cataliotti A, et al. A genetic variant of the atrial natriuretic peptide gene is associated with cardiometabolic protection in the general community. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(6):629-636.
- <sup>148</sup> McKie PM, Burnett JC. NT-proBNP: The gold standard biomarker in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2437-2439.
- <sup>149</sup> McKie PM, Cataliotti A, Sangaralingham SJ, et al. Predictive utility of atrial, N-terminal pro-atrial, and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides for mortality and cardiovascular events in the general community: A 9-Year follow-up study. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(12):1154-1160.
- <sup>150</sup> Zile MR, Claggett BL, Prescott MF, et al. Prognostic implications of changes in N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(22):2425-2436.
- <sup>151</sup> Burkhoff D, Mirsky I, Suga H, Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289(2):H501- H512.

- 
- <sup>152</sup> Obokata M, Kane GC, Reddy YN, et al. Role of diastolic stress testing in the evaluation for heart failure with preserved ejection fraction: a simultaneous invasive echocardiographic study. *Circulation* 2017; 135(9):825-838.
- <sup>153</sup> Drazner MH, Hamilton MA, Fonarow G, et al. Relationship between right and left-sided filling pressures in 1000 patients with advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* 1999;18(11):1126-1132.
- <sup>154</sup> Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34(19):1404-1413.
- <sup>155</sup> Sartipy U, Dahlstrom U, Edner M, et al. Predicting survival in heart failure: validation of the MAGGIC heart failure risk score in 51,043 patients from the Swedish heart failure registry. *Eur J Heart Fail* 2014;16(2):173-179
- <sup>156</sup> Rodés-Cabau J. Lessons from the early clinical experience with a unidirectional interatrial shunting. Presented at EuroPCR 2018, Paris, France, 24 May 2018
- <sup>157</sup> Fonarow GC, Gattis Strough W, Abraham WT. et. al. Characteristics, Treatments and Outcomes of Patients with Preserved Systolic Function Hospitalized for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-777.
- <sup>158</sup> Chen J, Norman SLT, Wan Y, Krumholz HM, National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for Medicare beneficiaries, 1998-2008. *JAMA* 2011;306(15):1669-1678.