

Dipartimento di Medicina e Chirurgia

Dottorato di Ricerca in Sanità Pubblica  
Fisiopatologia Clinica e Prevenzione Delle Malattie

Ciclo XXXVI

**ECOCARDIOGRAFIA DA STRESS CON DOBUTAMINA:  
FISIOPATOLOGIA E PROGNOSI NELL'INSUFFICIENZA  
CARDIACA A FRAZIONE DI EIEZIONE RIDOTTA E  
PRESERVATA**

Dott. Mariani Davide

Matricola 720514

Tutore: Prof. Sergio Caravita

Supervisore: Prof. Gianfranco Parati

Coordinatore: Prof. Stefania Galimberti

**ANNO ACCADEMICO 2022/2023**

## Sommario

<b>1</b>	<b><i>Introduzione: il ruolo del ventricolo destro.....</i></b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b><i>Il ruolo del ventricolo destro e del circolo polmonare nell'insufficienza cardiaca.....</i></b>	<b>6</b>
2.1	La disfunzione ventricolare destra e l'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta .....	8
2.2	La disfunzione ventricolare destra e l'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata .....	9
<b>3</b>	<b><i>La valutazione ecocardiografica del ventricolo destro e del circolo polmonare .....</i></b>	<b>14</b>
3.1	L'ecocardiocolorDoppler del ventricolo destro .....	14
3.2	L'ecocardiografia durante stress fisico o farmacologico .....	17
<b>4</b>	<b><i>Ecocardiografia da stress con dobutamina: fisiopatologia e prognosi nell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta e preservata .....</i></b>	<b>19</b>
4.1	Ipotesi.....	19
4.2	Obiettivi.....	19
4.3	Metodi.....	20
4.4	Analisi statistiche .....	23
4.5	Risultati .....	23
4.6	Discussione .....	39
4.7	Limiti dello studio .....	43
4.8	Prospettive .....	44
4.9	Conclusioni .....	44
	<b><i>Bibliografia .....</i></b>	<b>45</b>



## 1 Introduzione: il ruolo del ventricolo destro

Il ventricolo destro è ad oggi riconosciuto come uno dei principali determinanti della capacità funzionale e della prognosi in differenti cardiopatie. Il suo ruolo è stato a lungo dimenticato in seguito a molteplici evidenze che dimostravano la compatibilità con la vita della cauterizzazione della parete libera del ventricolo destro nei cani (1,2), al modello umano di anastomosi cavo - polmonare di Fontan in pazienti con cuore univentricolare (3). Il circolo polmonare è sostenuto, in assenza del ventricolo destro, dal gradiente tra pressioni di riempimento sistemiche e pressione atriale destra (4), ed è in grado di sostenere una normale gittata cardiaca in condizioni di basse resistenze del circolo polmonare; questi pazienti sono perfino in grado di svolgere una attività fisica moderata a scapito di una riduzione di circa il 30-50% del massimo consumo di ossigeno predetto (5). Il ventricolo destro contribuisce in modo trascurabile alla gittata cardiaca in condizioni fisiologiche di normale gittata cardiaca e basse resistenze polmonari; qualsiasi condizione che alteri l'equilibrio della circolazione polmonare, come l'aumento del precarico o del postcarico, è in grado di determinare una riduzione acuta e/o cronica della gittata cardiaca (6).

Le recenti evidenze sulla rilevanza della funzione ventricolare destra nel determinare sintomatologia, capacità funzionale e prognosi nella cardiopatia ischemica, insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta e preservata, ipertensione polmonare e cardiopatie congenite rappresentano il motore di una fiorente ricerca di base e clinica.

Il ventricolo destro si differenzia dal ventricolo sinistro per anatomia e funzionamento (7): La camera ventricolare destra può essere suddivisa in 3 porzioni (il tratto di inlet, l'apice trabecolato e l'infundibolo), che presentano una contrazione altamente sincronizzata che favorisce un movimento simil-peristaltico condizionante un flusso sanguineo elicoidale favorevole ai bassi livelli pressori del piccolo circolo (8). L'infundibolo, dotato di una maggior riserva inotropica e in virtù della sua peculiare curvatura, è in grado di adattarsi alla trasmissione di eventuali aumenti della pressione in arteria polmonare (9). La contrattilità regionale decresce dai segmenti basali a quelli apicali lungo la parete libera che, attraverso la sua contrazione verso il setto interventricolare e in associazione all'accorciamento longitudinale e al contributo del ventricolo sinistro, sostiene la gittata cardiaca (10-12). Il ventricolo destro presenta una elevata compliance e un'ottima capacità di adattarsi ad un aumento del precarico, favorite dai sottili spessori parietali e dal rapporto volume-spessore parietale. Queste stesse caratteristiche strutturali lo rendono, per contro, scarsamente efficace nel rispondere ad improvvisi aumenti della pressione nel circolo polmonare (5). La capacità del ventricolo destro di sostenere una

normale gittata cardiaca è dunque garantita dall'accoppiamento con un circolo polmonare ad elevata compliance e basse pressioni, che ne assicurano un'elevata efficienza.

Il ventricolo destro non è strutturato per adattarsi ad aumenti improvvisi della pressione nel circolo polmonare ma è comunque in grado di rispondere all'aumento del precarico o del postcarico con un iniziale aumento di volume e una conseguente riduzione della frazione di eiezione senza impatto sulla gittata cardiaca. Dopo alcuni minuti, l'aumento della contrattilità intrinseca permette il ripristino di normali dimensioni ventricolari, frazione di eiezione e gittata cardiaca (6,12). Da queste premesse risulta chiaro come la funzione ventricolare destra sia determinata e dipendente da precarico, postcarico e contrattilità intrinseca. Il precarico è definito dal volume telediastolico, che corrisponde al momento di massimo allungamento delle fibre miocardiche prima della contrazione isovolumetrica. La definizione di postcarico risulta invece più complessa e non univoca (6,12,13). La definizione attualmente più utilizzata e riconosciuta è quella di elastanza arteriosa ( $E_a$ ), calcolabile come la variazione di pressione per una data variazione di volume di una camera:  $E_a = ESP/SV$  dove  $ESP$  è la pressione telesistolica e  $SV$  la gittata cardiaca.  $E_a$  può quindi essere ottenuta dalla relazione pressione - volume (PV loop) del ventricolo destro, come rapporto tra la pressione telesistolica ventricolare destra e la gittata cardiaca, con la pressione telesistolica approssimabile alla pressione polmonare media se il ventricolo destro è normale. Il gold standard per la stima della contrattilità del ventricolo destro è definibile come la massima elastanza ventricolare ( $E_{es}$ ), ottenuta anch'essa dal grafico pressione - volume e pari al rapporto tra pressione telesistolica ventricolare destra (approssimabile alla pressione polmonare media) e il volume telesistolico ventricolare:  $E_{es} = ESP/ESV$  dove  $ESV$  corrisponde al volume telesistolico ventricolare (6,7,12). Il rapporto tra l'elastanza ventricolare e l'elastanza del sistema arterioso polmonare ( $E_{es}/E_a$ ) è un indice di accoppiamento ventricolo arterioso (coupling), ovvero la capacità di trasferire l'energia potenziale dal ventricolo destro al sistema arterioso polmonare. Il valore ottimale del rapporto  $E_{es}/E_a$  per l'eiezione ventricolare destra al minimo costo energetico è, nella pratica clinica, tra 1.5 e 2.0 (9,14). I valori di elastanza possono essere ottenuti attraverso il PV loop in diverse condizioni di precarico (metodica tecnicamente complessa), oppure da una misura su singolo battito di pressione ventricolare e flusso [Figura 1]. Metodiche semplificate, tuttora in fase di validazione, possono essere applicate in differenti scenari clinici: durante cateterismo cardiaco destro standard (15), il coupling può essere calcolato come rapporto tra pressione massima ventricolare derivata e pressione arteriosa polmonare media; la Risonanza Magnetica cardiaca e l'ecocardiografia tridimensionale permettono di utilizzare la metodica volumetrica (16), calcolando il rapporto  $E_{es}/E_a$  come rapporto tra gittata pulsatoria

e volume telesistolico (SV/ESV), considerato che la pressione polmonare media è numeratore comune dei due rapporti; l'ecocardiografia standard permette invece di stimare l'accoppiamento ventricolo-arterioso come rapporto tra indici di funzione sistolica longitudinale e pressione arteriosa polmonare sistolica (TAPSE/PAPS, S'/PAPs) (17,18).

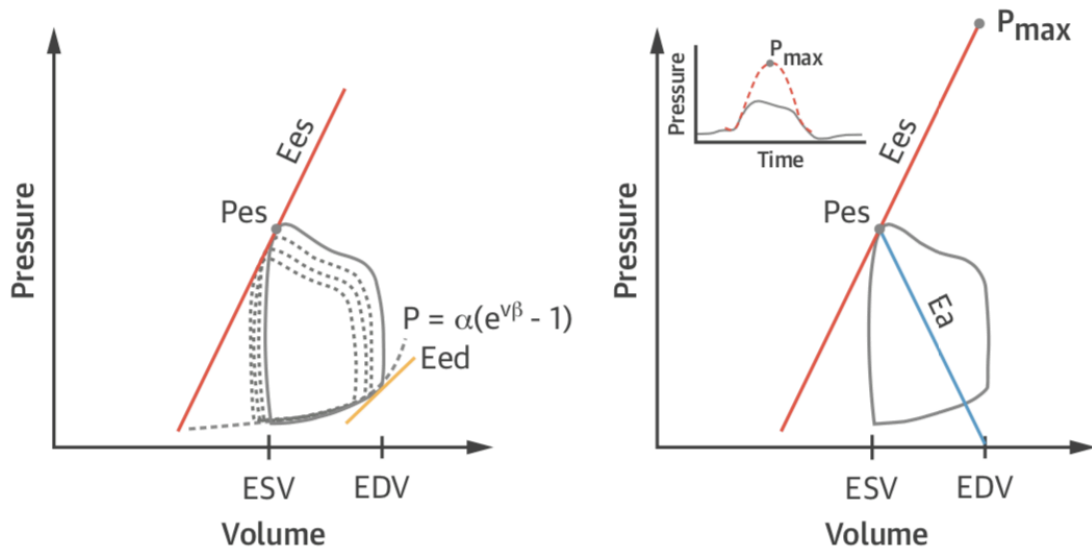


Figura 1 Sinistra: Metodo a battiti multipli; destra metodo a singolo battito. In entrambi i metodi l'elastanza arteriosa ( $E_a$ ) è calcolata come rapporto tra Pressione telesistolica (ESP) e Volume telediastolico (EDV), corrispondente alla pendenza della curva che unisce il volume telesistolico (ESV) a EDV. L'elastanza ventricolare ( $E_{es}$ ) è il rapporto  $ESP/ESV$  ed è rappresentato, nel primo metodo, dalla pendenza della linea che collega le pressioni telesistoliche in differenti condizioni di precarico. Nel metodo a battito singolo, la massima pressione ventricolare destra ( $P_{Max}$ ), corrispondente alla massima pressione generata durante una contrazione isovolumetrica, è stimata da una estrapolazione non lineare della curva di pressione ventricolare destra. Analogamente  $E_{es}$  è calcolato come pendenza della curva che unisce  $P_{Max}$  alla tangente della curva pressione volume al termine della sistole. Figura tratta da: Sanz J. e al. 2019 (9).

## 2 Il ruolo del ventricolo destro e del circolo polmonare nell'insufficienza cardiaca

La disfunzione ventricolare destra e l'ipertensione polmonare sono due tra i più importanti fattori che determinano la sintomatologia e la prognosi dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) e preservata (HFpEF). La disfunzione ventricolare destra, nell'insufficienza cardiaca, è generalmente il risultato di un progressivo aumento del postcarico ventricolare destro, risultante dallo sviluppo di ipertensione polmonare postcapillare da insufficienza del cuore sinistro, senza dimenticare il possibile ruolo del sovraccarico di volume, in patologie primitivamente del cuore destro come l'insufficienza tricuspidalica. Anche l'alterata contrattilità dovuta a cardiomiopatie, miocarditi o ischemia/infarto del ventricolo destro possono contribuire o essere la causa primitiva di disfunzione ventricolare destra (19). Il ventricolo destro si adatta alle condizioni di sovraccarico incrementando in una prima fase la sua contrattilità e mantenendo costanti i volumi (adattamento omeometrico) (12). La persistenza di tali stimoli promuove l'ipertrofia concentrica e un progressivo disfunzionale rimodellamento fibrotico a lungo termine mediato dall'espressione di geni fetali, modifiche a livello proteomico, metabolico ed espressione di segnali cellulari pro infiammatori e proapoptotici (6). Nelle prime fasi di malattia, il ventricolo destro ipertrofico è in grado di preservare volumi e funzione sistolica, con conseguente normale capacità funzionale e di esercizio e conservata gittata cardiaca. Successivamente inizia la fase maladattativa, con sviluppo di ipertrofia eccentrica, dilatazione e dissincronia ventricolare destra. In questa fase la gittata cardiaca è conservata in virtù dell'incremento dei volumi ventricolari. Progressivamente si evidenzia un incremento delle pressioni di riempimento, delle resistenze vascolari polmonari e della pressione atriale destra, fino allo sviluppo della fase di scompenso del cuore destro, associato a riduzione della gittata cardiaca, riduzione della pressione arteriosa polmonare con persistenza di elevate resistenze vascolari polmonari, segni altamente predittivi di esito infausto (11,12). L'estrema dilatazione ventricolare destra può inoltre favorire il fenomeno dell'interdipendenza ventricolare, inficiando il riempimento del ventricolo sinistro e di conseguenza la gittata cardiaca [Figura 2, Figura 3].

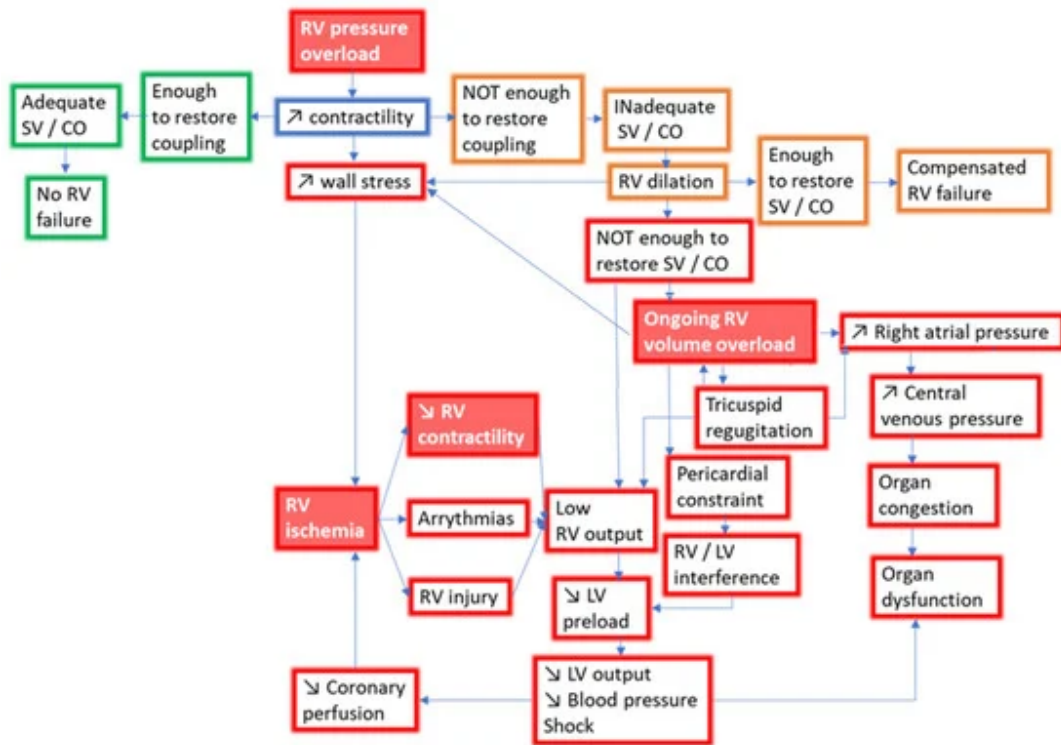


Figura 2 Meccanismi di sviluppo dello scompenso cardiaco destro. LV: Ventricolo sinistro; RV: ventricolo destro; SV: Stroke Volume. Figura tratta da: Dayer N. et al. - J. Clin.Med.2023 [12]

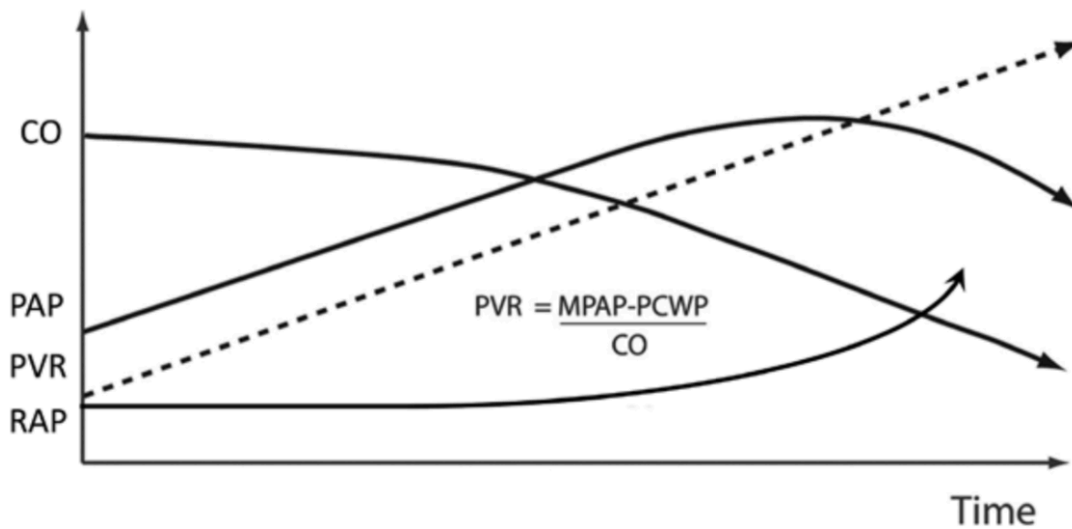


Figura 3 Emodinamica nella progressione dello sviluppo di ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare destra nell'insufficienza cardiaca. CO: portata cardiaca; PAP: pressione arteriosa polmonare; PVR: resistenze vascolari polmonari; RAP: pressione atriale destra; PCWP: pressione di incuneamento capillare polmonare. Figura tratta da: Konstam e al. 2018 (11)



## 2.1 La disfunzione ventricolare destra e l'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione ridotta

L'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta è la più frequente causa riconosciuta di disfunzione ventricolare destra, la cui prevalenza aumenta con la severità dell'insufficienza cardiaca sinistra. I meccanismi che determinano lo sviluppo di insufficienza cardiaca destra comprendono le cause stesse dell'insufficienza cardiaca sinistra o, come descritto nel paragrafo precedente, lo sviluppo secondario di ipertensione polmonare post-capillare e mista (6,12,20). La prevalenza della disfunzione del ventricolo destro nello scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta è molto variabile in letteratura, in relazione alle metodiche diagnostiche utilizzate e all'eziologia dell'insufficienza cardiaca (21). In una meta-analisi di pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta ad eziologia ischemica e non ischemica, la prevalenza di disfunzione ventricolare destra è risultata del 48%, associata ad un'aumentata ospedalizzazione per scompenso cardiaco ed aumentata mortalità (22). La prevalenza nella cardiomiopatia dilatativa è risultata tra il 34% e il 38% e tra il 20 e 29% utilizzando come parametri di valutazione rispettivamente la frazione di eiezione del ventricolo destro alla risonanza magnetica cardiaca (21,22) e i parametri ecocardiografici TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion) o FAC (fractional area change) (24–26). La disfunzione ventricolare destra si è dimostrata, inoltre, un importante fattore predittivo di eventi cardiovascolari, necessità di trapianto cardiaco o mortalità, indipendentemente dall'eziologia dell'insufficienza cardiaca sinistra (27) e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (28). Il riscontro di ipertensione polmonare, in assenza di evidente disfunzione ventricolare destra, ha mostrato invece un ruolo prognostico contrastante (29–31).

La combinazione di ipertensione polmonare e disfunzione ventricolare destra (PAPs > 40 mmHg e TAPSE < 14 mm) è associata ad una peggiore sopravvivenza in pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta come evidenziato in Figura 4 (32).

La disfunzione ventricolare destra è inoltre associata ad una ridotta capacità di esercizio misurata al test da sforzo cardiopolmonare (33), ad una peggiore classe funzionale NYHA (New York Heart Association), e ad una ridotta sopravvivenza (34).

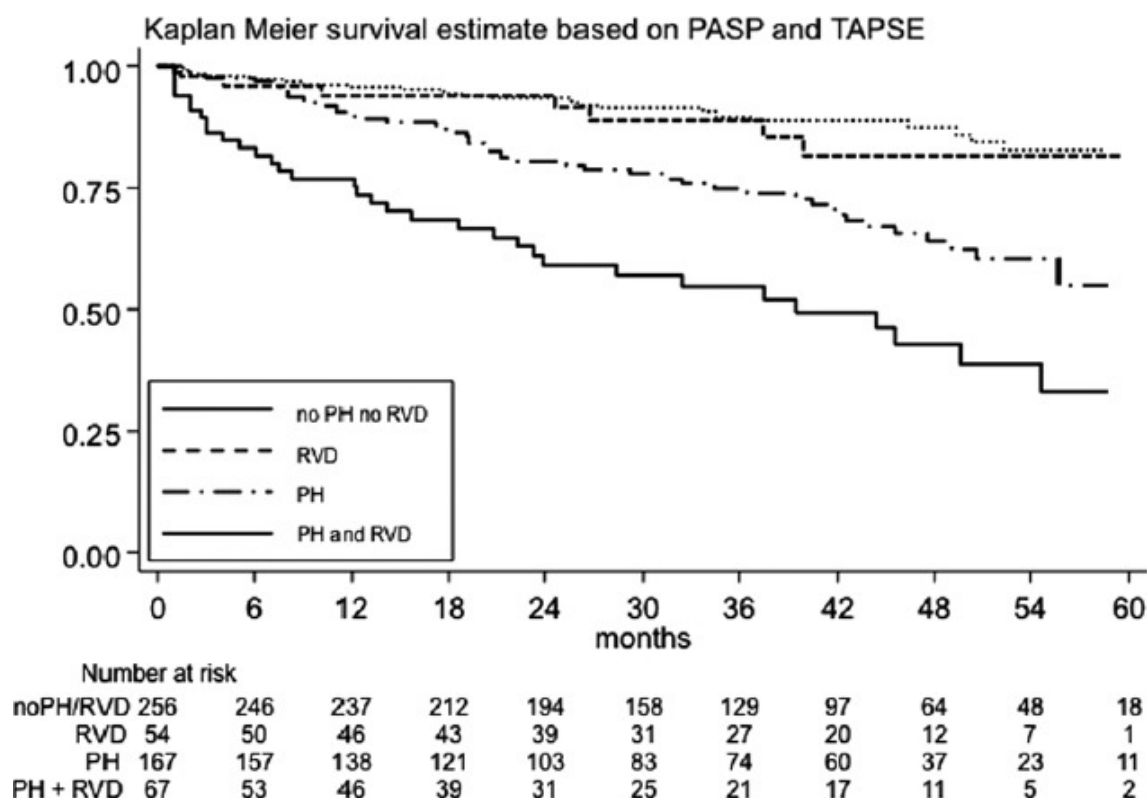


Figura 4 Curva di sopravvivenza di Kaplan Meier in relazione ai valori ecocardiografici di TAPSE e PAPS, in pazienti affetti da HFrEF. Figura tratta da: Ghio S. e al. 2013 (32)

## 2.2 La disfunzione ventricolare destra e l'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiaca a frazione d'eiezione preservata

La disfunzione del ventricolo destro ha un ruolo determinante anche nei pazienti affetti da HFpEF. I meccanismi che favoriscono lo sviluppo di disfunzione ventricolare destra sono stati in parte già affrontati nei precedenti paragrafi. Nel contesto dell'insufficienza cardiaca a frazione preservata alcune comorbidità come l'ipertensione, il diabete, la bronchite cronica ostruttiva, l'obesità e l'insufficienza renale hanno un ruolo determinante per il rimodellamento maladattativo di entrambi i ventricoli, attraverso meccanismi complessi e non completamente chiariti, che coinvolgono l'infiammazione sistemica e la disfunzione endoteliale [Figura 5].

La reale prevalenza della disfunzione ventricolare destra è di difficile valutazione in relazione ai differenti metodi diagnostici utilizzati nei diversi studi, la non univocità di alcuni valori di riferimento e dai differenti criteri diagnostici per HFpEF utilizzati. Alcune comorbidità come la bronchite cronica ostruttiva o l'insufficienza renale cronica, spesso presente come criterio di esclusione in alcuni studi clinici, possono influenzare la reale stima di prevalenza della disfunzione ventricolare destra (35).

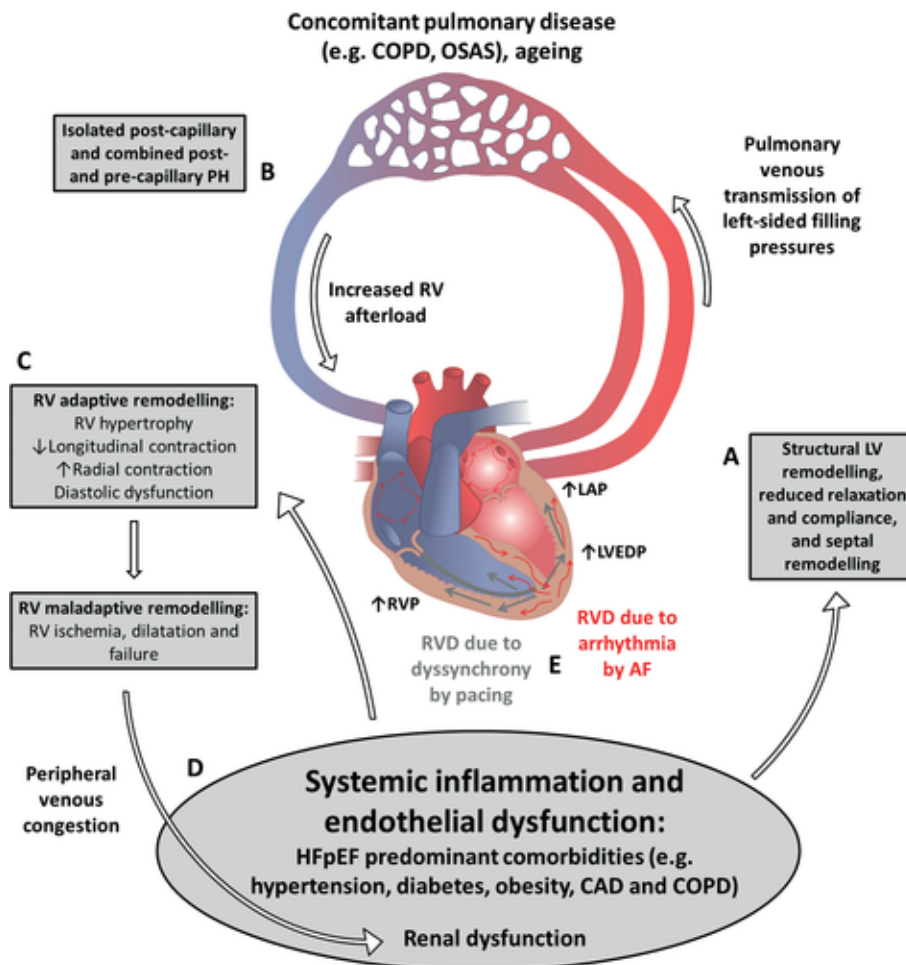


Figura 5. Fisiopatologia della disfunzione ventricolare destra nell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata. Figura tratta da: Gorter et al. (36)

Uno dei primi studi a prendere in considerazione pazienti affetti da HFpEF ha dimostrato come l'utilizzo di tre differenti parametri (FAC, TAPSE e S' tricuspidalico) determinasse una prevalenza di disfunzione ventricolare destra molto differente, rispettivamente del 33%, 40% e 50% (37). Analogamente, una meta-analisi su 4835 pazienti ha evidenziato una prevalenza di disfunzione ventricolare destra che del 18%, 28% e 21 % utilizzando rispettivamente FAC; TAPSE e S' tricuspidalico (36). Nella stessa metanalisi il 53% dei pazienti presentava una aumentata pressione arteriosa polmonare sistolica stimata all'ecocardiocolorDoppler a riposo. Lo sviluppo e la diffusione di nuove tecnologie come l'ecocardiografia tridimensionale e la risonanza magnetica cardiaca migliorano ulteriormente le possibilità diagnostiche ma non sono strumenti uniformemente disponibili. Due recenti lavori scientifici hanno evidenziato una prevalenza del 25% e del 19% di disfunzione ventricolare destra in pazienti affetti da HFpEF

utilizzando come parametro la frazione di eiezione del ventricolo destro valutata con ecocardiocolorDoppler tridimensionale e risonanza magnetica cardiaca (28,38).

Come anticipato nei paragrafi precedenti anche la mortalità, in analogia con quanto evidente nel contesto del HFrEF, è strettamente correlata alla disfunzione ventricolare destra. Uno studio di Melenovsky et al., e il già citato lavoro di Aschauer et al., hanno evidenziato un aumento del rischio di morte di 2.2 e 4.9 volte, rispettivamente per una riduzione del 7% della FAC all'ecocardiografia e per una frazione di eiezione ventricolare destra < 45% alla risonanza magnetica cardiaca (38,39). Anche la frazione di eiezione del ventricolo destro, valutata con ecocardiocolorDoppler tridimensionale, è risultata essere un predittore di mortalità indipendente dalla frazione di eiezione del ventricolo sinistro (28).

### 2.3 Il ruolo dell'accoppiamento ventricolo destro-circolo polmonare nell'insufficienza cardiaca

Gli aspetti fisiopatologici e tecnici della valutazione dell'accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare sono stati già approfonditi nel paragrafo introduttivo. Diverse esperienze hanno mostrato come la valutazione invasiva del rapporto Ees/Ea si riduca in pazienti con ipertensione polmonare come risultato di un insufficiente aumento della contrattilità del ventricolo destro in rapporto all'aumento più marcato dell'elastanza arteriosa polmonare (40–42). Bassi valori di tale rapporto, con un cut-off variabile tra 0.65 e 0.80 hanno dimostrato un valore prognostico indipendente in pazienti con ipertensione polmonare (43,44).

La riserva contrattile del ventricolo destro può essere definita come la capacità del ventricolo destro di aumentare la sua contrattilità adattandosi ad una situazione di aumentato precarico. Lo stress fisico e lo stress farmacologico sono i due test più impiegati nella valutazione della riserva contrattile del ventricolo destro. L'esercizio fisico nei soggetti sani determina un aumento del rapporto Ees/Ea contrariamente a quanto accade nei pazienti con ipertensione polmonare nei quali si riduce fino a determinare un aumento del volume ventricolare e una riduzione della frazione di eiezione (45,46). Tuttavia, la valutazione invasiva dell'accoppiamento ventricolo arterioso, a riposo e durante stress, è tecnicamente complesso, non universalmente disponibile e dunque non utilizzabile nell'abituale pratica clinica (47). Parametri surrogati ecocardiografici (TAPSE/PAPs) e di risonanza magnetica (SV/ESV), come anticipato nel capitolo introduttivo, hanno dimostrato una correlazione con il rapporto Ees/Ea (48) e un ruolo prognostico in pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta e preservata (18,49). Inoltre, la valutazione ecocardiografica della riserva contrattile del ventricolo destro durante sforzo, mediante valutazione del rapporto TAPSE/PAPs e del

rapporto tra pressione polmonare media (PAPm) e gittata cardiaca (CO), ha dimostrato come, indipendentemente dalla funzione ventricolare sinistra, la presenza di una riserva contrattile del ventricolo destro sia correlata a migliori parametri di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare (PAPm/CO) e di efficienza ventilatoria (VE/VCO<sub>2</sub>) al test cardiopolmonare (50), aprendo nuovi interrogativi sui multipli fenotipi di insufficienza cardiaca e su possibili nuovi approcci diagnostico-terapeutici (51).

Nell'ambito dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata la disfunzione ventricolare destra correla con una peggiore classe funzionale NYHA (52). Inoltre, lo studio emodinamico invasivo combinato con simultanea valutazione ecocardiografica su pazienti HFpEF e controlli, ha dimostrato il ridotto miglioramento dei parametri di funzione sistolica e diastolica del ventricolo destro durante test da sforzo cardiopolmonare nel gruppo HFpEF, associato ad un aumento delle pressioni di riempimento destre e sinistre e ridotta riserva di gittata cardiaca, con disaccoppiamento ventricolo destro - circolo polmonare (53).

#### 2.4 L'emodinamica polmonare durante stress fisico o farmacologico

L'emodinamica polmonare durante esercizio fisico o stress farmacologico è un argomento di crescente interesse in relazione alla differenti possibilità diagnostiche e prognostiche in pazienti con sospetta o comprovata malattia cardiopolmonare (54). Il cateterismo cardiaco destro è il gold standard per la definizione dell'emodinamica polmonare e per la definizione di ipertensione polmonare da sforzo (55); altre metodiche come l'ecocardiocolordoppler da stress e il test da sforzo cardiopolmonare, possono essere utilizzate come test complementari o di screening in pazienti con sospetta ipertensione polmonare da sforzo.

Il cateterismo cardiaco durante sforzo richiede la raccolta per ogni stadio incrementale dei valori di PAPm, pressione di incuneamento capillare polmonare (PCWP) e gittata cardiaca (CO), che permettono di calcolare le resistenze polmonari totali ( $TPR = PAPm/CO$ ), le resistenze vascolari polmonari ( $PVR = (PAPm - PCWP)/CO$ ) e la curva PAPm/CO. L'esercizio è in grado di mettere sotto stress la circolazione polmonare attraverso un incremento della gittata cardiaca (CO), che si accompagna ad un incremento della PCWP (misura della pressione atriale sinistra) e di conseguenza ad un incremento della PAPm. Le resistenze polmonari, in relazione alla capacità del circolo polmonare di reclutare vasi e all'aumentata distensibilità dei vasi di resistenza, si riducono durante esercizio in soggetti sani (56). La relazione PAPm/CO in soggetti giovani e sani risulta essere curvilinea, con un angolo

di curvatura dipendente dalla distensibilità dei vasi arteriosi polmonari, e una crescita del rapporto inferiore ai 3 mmHg/L/min come riportato in Figura 6 (57).

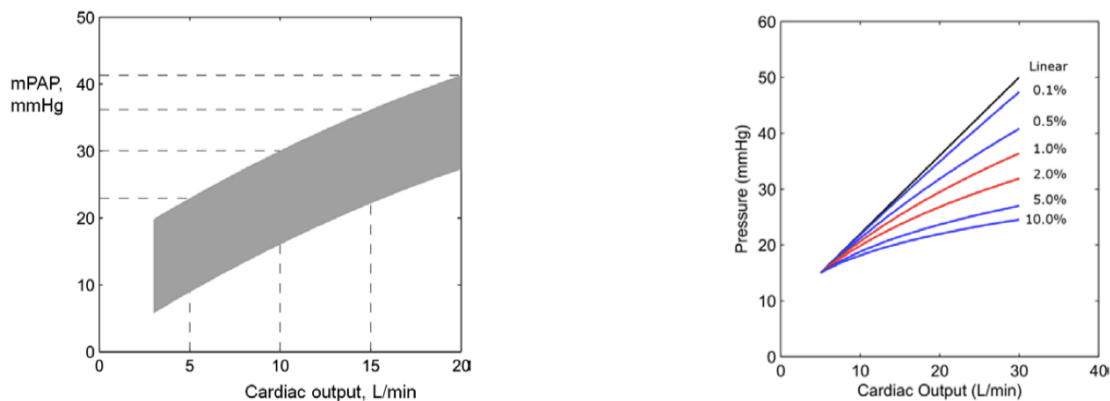


Figura 6 A sinistra: relazione curvilinea mPAP/CO in giovani soggetti sani ricostruita da dati emodinamici invasivi e non invasivi. Nessuno dei casi analizzati presentava un incremento di PAPm/CO > 3 mmHg/L/min. A destra: variazioni delle curvilinee della relazione PAPm/CO in relazione alla distensibilità dei vasi di resistenza polmonare; valori maggiori di distensibilità determinano una crescita più lenta dei valori di pressione polmonare media per analoghi aumenti di gittata cardiaca. Figura tratta da: Lewis G.D. 2013 (57)

Tale relazione si comporta in modo lineare e cresce in modo più ripido in pazienti affetti da patologia cardiopolmonare a causa della mancata riduzione o dell'aumento delle resistenze polmonari durante esercizio. Nei casi di insufficienza cardiaca, l'eccessivo aumento della PCWP esita in uno sproporzionato aumento della PAPm. I dati attualmente a disposizione hanno permesso di definire i criteri per riconoscere l'ipertensione polmonare da sforzo: PAPm > 30 mmHg con resistenze vascolari polmonari > 3 Unità Wood, oppure un incremento della PAPm/CO > 3 mmHg/L/min durante esercizio (54). Capacità di esercizio ridotta e mortalità correlano con lo sviluppo di ipertensione polmonare da sforzo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta (58) e preservata (59). In tale contesto, il ripido incremento della PAPm durante esercizio è strettamente correlato alla disfunzione diastolica del ventricolo sinistro (60,61) o a stiff left atrial syndrome (62).

### 3 La valutazione ecocardiografica del ventricolo destro e del circolo polmonare

L'ecocardiocolorDoppler transtoracico è attualmente la metodica di imaging più utilizzata per la valutazione morfologica e funzionale del ventricolo destro e del circolo polmonare. I parametri ricavati hanno dimostrato un ruolo prognostico in differenti scenari clinici, dall'ipertensione arteriosa polmonare, all'insufficienza cardiaca a frazione ridotta e preservata.

#### 3.1 L'ecocardiocolorDoppler del ventricolo destro

L'esame ecocardiografico del ventricolo destro, a causa della sua forma asimmetrica e della sua posizione anatomica necessita di un approccio multiplanare e multimodale per poterne apprezzare appieno i parametri qualitativi e quantitativi. La valutazione delle dimensioni del ventricolo e dell'atrio destro, i parametri di funzione sistolica del ventricolo destro, la valutazione non invasiva della PAPs, la stima della pressione atriale sinistra derivata sono parametri imprescindibili di qualsiasi esame ecocardiografico. Per una valutazione più approfondita è talvolta necessario aggiungere ulteriori misurazioni, come lo strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro (FWS), tutti con dimostrato valore prognostico (63). L'integrazione con l'ecocardiografia 3D rappresenta un valore aggiunto per una più affidabile valutazione volumetrica, che si avvicina al gold standard delle misurazioni attraverso risonanza magnetica cardiaca (64). I valori di riferimento e patologici dei principali parametri di funzione ventricolare destra sono riportati in Tabella 1 (65).

Parametri	Valori normali	Valori patologici
TAPSE (mm)	24 ± 3.5	< 17
S' tricuspidalico (cm/s)	14.1 ± 2.3	< 9.5
FAC (%)	49 ± 7	< 35
RIMP (Doppler pulsato)	0.26 ± 0.085	> 0.43
RIMP (Doppler tissutale)	0.38 ± 0.08	> 0.54
FWS (%)	-29 ± 4.5	> -20
FEVD (%)	58 ± 6.5	< 45

Tabella 1 Normali valori e soglie patologiche dei parametri di funzione sistolica e performance ventricolare destra. Valori normali e patologici tratti da: Lang R. 2015 (65).

La funzione sistolica del ventricolo destro può essere valutata con diversi parametri, ognuno con i propri vantaggi e limiti, come descritto di seguito.

Il TAPSE è un parametro che riflette la funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro, carico dipendente e che non considera il contributo contrattile del setto interventricolare e del

tratto d'efflusso. Inoltre, il TAPSE, è un parametro angolo dipendente e non è utilizzabile in tutte quelle situazioni nelle quali la motilità cardiaca è alterata, come nei pazienti sottoposti a cardiocirurgia (66). Tuttavia, il suo ampio utilizzo, la facilità di esecuzione e la riproducibilità lo rendono un parametro imprescindibile nella valutazione ecocardiografica del ventricolo destro. Diverse evidenze in letteratura dimostrano la sua buona correlazione con la funzione sistolica globale (65) e un dimostrato valore prognostico (67–69).

L'onda S' tricuspidale al Doppler tissutale è di semplice misurazione, riproducibile e validato. Analogamente al TAPSE, è un indice di funzione sistolica longitudinale, è angolo dipendente, e può essere scarsamente sensibile nei pazienti sottoposti a sternotomia o toracotomia, ma ha un documentato valore prognostico in letteratura (70).

La FAC, a differenza di TAPSE e S' tricuspidalico, comprende il ruolo della contrazione radiale del ventricolo destro, ma continua ad escludere il contributo del tratto d'efflusso e di essere scarsamente riproducibile tra differenti operatori. Anche la FAC ha evidenziato una buona correlazione con la frazione d'eiezione ventricolare destra (71) e un dimostrato valore prognostico (39,72).

Il RIMP è un indice Doppler di prestazione del ventricolo destro, che ha dimostrato un valore prognostico negativo (73); è scarsamente influenzato dalla frequenza cardiaca ma ha una bassa affidabilità nei casi in cui la pressione atriale destra sia elevata. Può essere utile nell'ambito di una valutazione multiparametrica nei casi in cui la qualità delle immagini risulti subottimale.

Lo strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro misura la deformazione miocardica longitudinale attraverso lo speckle tracking. Il suo utilizzo è limitato dalla disponibilità di software dedicati e della necessità di una buona qualità delle immagini. Il valore di strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro ha dimostrato un valore prognostico additivo e superiore rispetto ai parametri standard in diversi scenari clinici come l'infarto miocardico (74), l'insufficienza cardiaca (75,76), l'amiloidosi (77) e l'ipertensione polmonare (72) e nel predire lo scompenso cardiaco destro dopo l'impianto di dispositivi di assistenza ventricolare sinistra (78,79).

La frazione di eiezione tridimensionale (FEVD) del ventricolo destro è un indice di funzione sistolica globale del ventricolo destro, che supera i limiti degli altri indici convenzionali di funzione sistolica. L'accuratezza della FEVD è stata validata rispetto alla risonanza magnetica cardiaca (80–82), con i limiti della necessità di una adeguata finestra acustica. La FEVD è influenzata da precarico e postcarico, richiede hardware e software dedicati e una adeguata formazione del personale. La FEVD ha dimostrato un valore prognostico superiore a qualsiasi



altro parametro ecocardiografico, compresa la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro, in differenti condizioni patologiche (80).

L'ecocardiocolorDoppler permette, inoltre, una valutazione non invasiva della probabilità di ipertensione polmonare (55) nonché una stima accurata dell'emodinamica polmonare (83). La stima della pressione arteriosa polmonare sistolica (PAPs) è possibile tramite la misura del picco di velocità del rigurgito tricuspidalico e la stima della pressione atriale destra. In alcuni casi, come nell'insufficienza tricuspide severa, la PAPs potrebbe risultare sottostimata, così come sovrastimata nei casi di elevata gittata cardiaca (anemia, epatopatie, ecc.).

Per questo, la stima isolata della velocità di picco del rigurgito tricuspide, non è sufficiente a fare diagnosi di ipertensione polmonare ma, associato ad altri parametri ecocardiografici, permette di definire un livello di probabilità da lieve a elevato [Figura 6], con le relative implicazioni sulla necessità di approfondimento diagnostico con cateterismo cardiaco destro [Figura 7]

<b>A: The ventricles</b>	<b>B: Pulmonary artery</b>	<b>C: Inferior vena cava and RA</b>
RV/LV basal diameter/area ratio >1.0	RVOT AT <105 ms and/or mid-systolic notching	IVC diameter >21 mm with decreased inspiratory collapse (<50% with a sniff or <20% with quiet inspiration)
Flattening of the interventricular septum (LVEI >1.1 in systole and/or diastole)	Early diastolic pulmonary regurgitation velocity >2.2 m/s	RA area (end-systole) >18 cm <sup>2</sup>
TAPSE/sPAP ratio <0.55 mm/mmHg	PA diameter >AR diameter PA diameter >25 mm	

Figura 6. Segni che contribuiscono alla definizione della probabilità di ipertensione polmonare. E' necessario almeno un segno di due differenti categorie per aumentare la probabilità di ipertensione polmonare. (55)

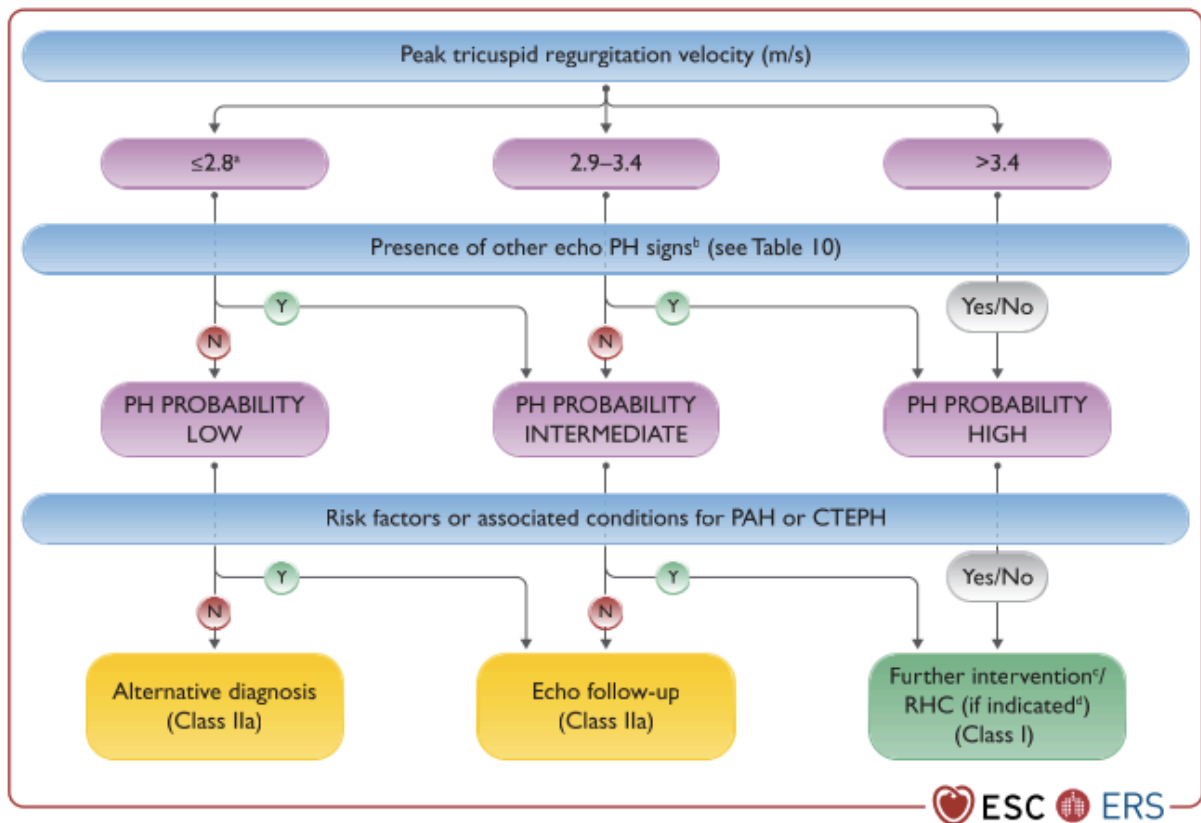


Figura 7. Probabilità ecocardiografica di ipertensione polmonare e raccomandazioni di approfondimento diagnostico

L'ipertensione polmonare nell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta e preservata rappresenta il 65-80% di tutti i casi di ipertensione polmonare ed è associata a riduzione della capacità funzionale ed aumentata mortalità (84,85).

### 3.2 L'ecocardiografia durante stress fisico o farmacologico

La valutazione della riserva contrattile del ventricolo destro nell'insufficienza cardiaca è una metodica di recente introduzione nella pratica clinica; i dati prognostici e sulla capacità di tale metodica di riclassificare pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione ridotta e preservata sono ancora estremamente limitati. Tuttavia, le analogie con la valutazione emodinamica invasiva da sforzo, ci permettono di ipotizzare un possibile ruolo dell'ecocardiografia da stress come strumento utile per la valutazione dell'unità ventricolo destro – circolo polmonare e del loro accoppiamento in pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Abbiamo già discusso il ruolo dei parametri ecocardiografici surrogati di accoppiamento ventricolo-arterioso, sottolineandone la capacità classificativa e prognostica (50). L'aumento della PAPs all'ecocardiografia da sforzo è uno dei più semplici e indagati parametri per la valutazione di una risposta patologica della circolazione polmonare allo stress fisico. Uno studio di Borlaug

e al. ha dimostrato l'elevata sensibilità e specificità del riscontro di una PAPs > 45 mmHg all'ecocardiocolorDoppler da sforzo, nell'identificare pazienti affetti da HFpEF, diagnosticati con studio emodinamico invasivo durante esercizio (86). Il riscontro di un rapporto TAPSE/PAPs < 0,45 ha dimostrato di correlare con una stadio avanzato di insufficienza cardiaca identificando quei pazienti con massimo consumo di ossigeno < 14 ml/kg/min (87). Più recentemente è stato valutato il ruolo della riserva contrattile del ventricolo destro con ecocardiografia tridimensionale dimostrando come una frazione di eiezione del ventricolo destro inferiore al 38% al picco dello sforzo, correlasse con una maggior probabilità di peggioramento clinico a 4 anni.

Attualmente è in corso la valutazione della possibilità di sostituire l'esercizio fisico con l'infusione di basse dosi di dobutamina, al fine di migliorare la qualità dell'imaging; tuttavia, i dati raccolti in letteratura, sono limitati a pazienti affetti da ipertensione arteriosa polmonare (88,89).

## 4 Ecocardiografia da stress con dobutamina: fisiopatologia e prognosi nell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione ridotta e preservata

L'ipertensione polmonare e la disfunzione ventricolare destra sono due tra i più importanti fattori che determinano la sintomatologia e prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco a frazione di eiezione ridotta (HFrEF) (18,32,90) e preservata (HFpEF) (39,91). Nonostante il cateterismo cardiaco destro sia il gold standard per la valutazione dell'emodinamica polmonare, l'ecocardiocolorDoppler permette una valutazione non invasiva della probabilità di ipertensione polmonare (55), nonché stima accurata dell'emodinamica polmonare (83). L'evidenza di insufficienza cardiaca destra e di ipertensione polmonare all'ecocardiocolorDoppler a riposo correla con una peggiore prognosi in pazienti affetti da HFrEF ed HFpEF (49). Tuttavia, la disfunzione ventricolare destra a riposo non sempre correla con una peggiore risposta allo stress fisico o farmacologico (50), così come una normale funzione ventricolare destra a riposo non esclude la possibilità di una ridotta riserva contrattile del ventricolo destro (88), con le relative implicazioni cliniche e prognostiche (50,92).

### 4.1 Ipotesi

La funzione ventricolare destra, la sua riserva contrattile e l'accoppiamento ventricolo destro-circolo polmonare, potrebbero non essere valutate in modo esaustivo dal solo studio ecocardiografico a riposo. Lo stress farmacologico con dobutamina potrebbe slatentizzare quadri di ipertensione polmonare o di ridotta riserva contrattile ventricolare destra in pazienti con insufficienza cardiaca. L'adattamento del ventricolo destro allo stress farmacologico con dobutamina potrebbe risultare differente nei pazienti affetti da HFpEF e HFrEF, permettendoci di approfondire i meccanismi fisiopatologici alla base questi due setting clinici.

Inoltre, i parametri ecocardiografici di funzione ventricolare destra, della sua riserva contrattile e di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare, potrebbero avere un ruolo prognostico significativo in pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

### 4.2 Obiettivi

- Valutare la risposta adattativa del ventricolo destro e del circolo polmonare allo stress farmacologico con dobutamina, in una coorte di pazienti affetti da HFrEF ed HFpEF, con lo scopo di studiare le implicazioni e le caratteristiche fisiopatologiche delle due differenti categorie di insufficienza cardiaca.

- Valutare il ruolo prognostico di parametri ecocardiografici di funzione ventricolare destra, riserva contrattile del ventricolo destro e accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare in una coorte di pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

### 4.3 Metodi

Il presente studio prospettico è stato approvato dal Comitato Etico dell'Istituto Auxologico Italiano e tutti i pazienti arruolati hanno firmato un consenso informato scritto.

Nel periodo tra Aprile 2019 e Agosto 2022 sono stati reclutati 40 pazienti affetti da insufficienza cardiaca afferenti presso il nostro Istituto. I pazienti sono stati rivalutati a cadenza almeno semestrale tramite visita cardiologica o contatto telefonico per valutare l'eventuale verificarsi di ospedalizzazione o decesso.

I pazienti reclutati dovevano rispettare i seguenti criteri di inclusione:

- diagnosi di scompenso cardiaco con frazione di eiezione ridotta ( $FE \leq 40\%$ ) o preservata ( $FE > 50\%$ );
- finestra ecocardiografica adeguata;
- presenza di insufficienza tricuspидale che permetta la stima della pressione sistolica polmonare (PAPs).

I pazienti afferenti al nostro centro che presentavano le seguenti caratteristiche sono stati esclusi dalla partecipazione allo studio:

- infarto miocardico recente (< 3 mesi) o angina instabile;
- insufficienza aortica o mitralica di grado superiore al moderato;
- stenosi aortica o mitralica di grado superiore al lieve
- inadeguata finestra acustica;
- anemia significativa (emoglobina <10 g/dl);
- recente chirurgia cardiaca (< 3 mesi).

Tutti i pazienti reclutati sono stati sottoposti ad ecocardiocolorDoppler a riposo e durante infusione di basse dosi di dobutamina in due stadi successivi al dosaggio di 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

Circa venti minuti prima dell'inizio dello studio ecocardiografico, è stata posizionata una via venosa antecubitale destra in tutti i pazienti ed eseguito un prelievo per emocromo e NT-proBNP. Durante tutti gli stadi dell'esame sono state ottenute una misura di pressione arteriosa mediante misuratore automatico da braccio e una misura elettrocardiografica di frequenza cardiaca.

### **EcocardiocolorDoppler a riposo:**

Tutte le acquisizioni ecocardiografiche sono state effettuate utilizzando un ecocardiografo Vivid E80 (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norway) equipaggiato con sonda 4Vc.

L'ecocardiocolorDoppler è stato eseguito secondo le ultime linee guida europee (64,65,93–95) da un cardiologo esperto nella metodica, che ha valutato la morfologia e la funzione sistolica biventricolare, la funzione diastolica del ventricolo sinistro ed eventuali valvulopatie. Sono state acquisite e registrate delle clip, successivamente analizzate da personale esperto, in cieco rispetto alle caratteristiche cliniche del paziente. Sono stati valutati tutti i parametri riportati di seguito:

- dimensioni e funzione sistolica del cuore sinistro - volume e diametro ventricolare sinistro indicizzati, spessori parietali, area e volume atriale sinistro, frazione di eiezione del ventricolo sinistro tramite metodo di Simpson, stima della gittata cardiaca (CO) mediante metodica Doppler;
- funzione diastolica del ventricolo sinistro;
- valutazione delle valvulopatie - grado della valvulopatia mediante metodica qualitativa, semiquantitativa e quantitativa ove necessario. Pazienti con stenosi aortica o mitralica di grado superiore al lieve e pazienti con insufficienza valvolare aortica o mitralica di grado superiore al moderato, sono stati esclusi dallo studio;
- Studio del cuore destro e dell'emodinamica polmonare non invasiva - volumetria e frazione di eiezione del ventricolo destro mediante ecocardiografia 3D, area e frazione di accorciamento (FAC) del ventricolo destro, TAPSE mediante M-Mode, S' tricuspidale mediante Doppler tissutale, strain della parete libera e globale del ventricolo destro, analizzato mediante specifico software in dotazione al nostro istituto. La pressione sistolica polmonare non invasiva è stata stimata dal picco di velocità al Doppler continuo del rigurgito tricuspidale (equazione di Bernoulli semplificata), aggiungendo il valore della pressione atriale destra, stimata misurando la dimensione e la variazione della dimensione della vena cava inferiore durante gli atti respiratori. I

parametri di funzione sistolica ventricolare destra sono stati combinati con una misura di postcarico (ad esempio la PAPS) quali indici surrogati di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare (18,48);

Le medesime misurazioni sono state effettuate per l'ecocardiocolordoppler durante infusione di dobutamina.

### **Ecocardiocolordoppler durante infusione di dobutamina:**

Dopo aver completato le acquisizioni ecocardiografiche a riposo, il paziente è stato sottoposto ad infusione continua di dobutamina alla dose di 5 µg/kg/min e successivamente alla dose di 10 µg/kg/min. Le immagini ecocardiografiche sono state acquisite come descritto nelle sezioni precedenti ogni 3 minuti nei 2 stadi previsti dal presente protocollo. L'infusione di dobutamina, un farmaco inotropo selettivo per i recettori beta 1 cardiaci, presenta uno scarso effetto cronotropo alla dose prevista dal presente protocollo ed è stata utilizzata per la valutazione della riserva contrattile del ventricolo destro durante stimolo inotropo. Il test è stato eseguito con monitoraggio elettrocardiografico continuo previa misura della pressione arteriosa con strumentazione automatica per ogni stadio del protocollo. La comparsa di segni ischemici all'ECG o significative alterazioni della cinesi ventricolare sinistra, di aritmie minacciose, di ipertensione (PAS > 220 mmHg), di ipotensione (riduzione della pressione arteriosa sistolica di almeno 30 mmHg), di sintomi da intolleranza al farmaco (nausea, palpitazioni, tremori, ecc.) e la tachicardia (FC > 100 bpm) sono stati considerati criteri di interruzione dell'esame. Per ridurre il rischio di complicanze, i pazienti arruolati presentavano un basso rischio di ischemia cardiaca inducibile, oppure la cardiopatia ischemica era stata precedentemente esclusa. Inoltre, i bassi dosaggi di dobutamina utilizzati hanno dimostrato in letteratura un basso rischio aritmico e di complicanze maggiori (96,97).

### **Analisi delle immagini ecocardiografiche:**

Le immagini ecocardiografiche sono state archiviate su un Server dedicato dell'Istituto Auxologico Italiano e sono state analizzate utilizzando il software EchoPAC (GE Healthcare) da un cardiologo esperto nell'interpretazione degli esami ecocardiografici.

#### 4.4 Analisi statistiche

Le variabili continue analizzate sono riportate come medie e deviazione standard (SD), o mediana e range interquartile [IQR] (in caso di non normalità). Le variabili categoriche sono riportate come frequenza assoluta e relativa.

Il T-test per dati indipendenti (o il test non parametrico di Wilcoxon) è stato utilizzato per investigare le eventuali differenze tra gruppi delle variabili continue. Il test del Chi-quadrato (o test di Fisher) è stato applicato per testare le differenze tra gruppi delle variabili categoriche. Per ogni outcome di interesse è stato implementato un modello ANOVA a misure ripetute (cioè modelli ad effetti misti per misure ripetute con famiglia Gaussiana e link identità) al fine di verificare l'esistenza di una differenza nella media dei vari outcome tra individui HFpEF e HFfrEF nei tre stadi. In ogni modello sono state incluse le seguenti variabili come covariate: i) "gruppo" ("HFpEF" vs "HFfrEF"), ii) "stadio" ("Baseline", "DOBU-5" e "DOBU-10") e iii) l'interazione tra "gruppo" e "stadio". In questi modelli è stata considerata una matrice di varianze e covarianze non strutturata per tenere conto delle correlazioni delle misurazioni entro paziente. Inoltre, si è deciso di considerare come variabile di aggiustamento età, frazione di eiezione 3D del ventricolo sinistro (FEVS) allo stadio basale e differenza tra FEVS al dosaggio di 10 µg/kg/min e allo stadio basale ( $\Delta$ FEVS).

In merito al secondo obiettivo, inizialmente si è calcolato per ogni variabile di interesse il c-index per investigare, per ciascuna variabile, la capacità classificatoria dei soggetti che hanno sperimentato un ricovero per scompenso cardiaco o morte per causa cardiovascolare durante il periodo di follow-up. Per le variabili con un c-index superiore a 0.65 è stato implementato il criterio della "Maximally selected rank statistics" (98), per individuare il cut-off migliore. In base al cut-off individuato, si è calcolato un Hazard Ratio (HR) per l'appartenenza alla categoria oltre tale soglia individuata. Infine, sono state realizzate le curve di Kaplan-Meier ed è stato calcolato il log-rank test.

Tutti i test saranno a due code e verrà considerato un errore di primo tipo uguale a 0.05.

#### 4.5 Risultati

I risultati di questo lavoro sono riportati nei prossimi paragrafi separatamente per analisi descrittive della popolazione, analisi fisiopatologiche e analisi di sopravvivenza. La popolazione è stata suddivisa in gruppo HFpEF e gruppo HFfrEF per le analisi di confronto tra gruppi e per le analisi del modello a misure ripetute. Le analisi di outcome sono state realizzate considerando la popolazione come una unica coorte di pazienti affetti da insufficienza cardiaca.



#### 4.5.1 Analisi descrittive

In Tabella 1 sono riportate le caratteristiche sociodemografiche, antropometriche, e terapeutiche al momento del reclutamento dei 40 pazienti in studio, suddivisi in Gruppo HFpEF (n=25) e Gruppo HFrEF (n=15). Il campione risulta essere composto da 20 uomini e 20 donne, l'età mediana è di 75 anni con un BMI mediano pari a 25.7 Kg/m<sup>2</sup>. La comorbidità più frequente è l'ipertensione (70%), seguita dalla dislipidemia, presente nella metà dei pazienti. Un terzo dei pazienti è portatore di pace-maker o defibrillatore e il 25% della popolazione ha una storia di fibrillazione atriale (FA). I farmaci più utilizzati risultano essere i Beta bloccanti (70%), seguiti dai Diuretici (60%) e dalle Statine (43%).

Tabella 1 – Caratteristiche al baseline

Variabile	Intera coorte (N=40)	HFpEF (N=25)	HFrEF (N=15)	p value
<b>SOCIODEMOGRAFICHE E COMORBIDITÀ</b>				
<b>SESSO</b> (Femminile) (%)	20 (50%)	18 (72%)	2 (13%)	0.0003 ‡
<b>ETA</b> (anni) [IQR]	75 [67-78]	76 [74-81]	68 [58-75]	0.0035 £
<b>ALTEZZA</b> (cm) (sd)	167.83 (8.72)	165.76 (8.74)	171.27 (7.78)	0.0518 †
<b>PESO</b> (Kg) [IQR]	73 [61-85]	68 [60-83]	83 [70-88]	0.0359 £
<b>BMI</b> (Kg/m <sup>2</sup> ) [IQR]	25.71 [23.61-29.05]	24.22 [23.11-29.06]	27.74 [24.51-29.04]	0.1891 £
<b>FUMO</b> (%)	13 (33%)	5 (20%)	8 (53%)	0.0412 f
<b>IPERTENSIONE</b> (%)	28 (70%)	18 (72%)	10 (67%)	0.7357 f
<b>PM/ICD</b> (%)	13 (33%)	2 (8%)	11 (73%)	0.0001 f
<b>DISLIPIDEMIA</b> (%)	20 (50%)	10 (40%)	10 (67%)	0.1025 ‡
<b>DIABETE</b> (%)	10 (25%)	2 (8%)	8 (53%)	0.0024 f
<b>CAD</b> (%)	13 (33%)	2 (8%)	11 (73%)	<.0001 f
<b>FA</b> (%)	10 (25%)	5 (20%)	6 (40%)	0.2732 f
‡: Chi-square	Media: (sd)			
f: Fisher	Mediana: [IQR]			
£: Wilcoxon	N° di soggetti: (%)			
†: T-test				

Variabile	Intera coorte (N=40)	HFpEF (N=25)	HFrEF (N=15)	p value	
<b>TRATTAMENTO FARMACOLOGICO</b>					
<b>BB (%)</b>	28 (70%)	14 (56%)	14 (93%)	0.0151	f
<b>ACEi/SARTANI (%)</b>	16 (40%)	12 (48%)	4 (27%)	0.1824	‡
<b>MRA (%)</b>	15 (38%)	6 (24%)	9 (60%)	0.0228	‡
<b>ARNI (%)</b>	11 (28%)	0 (0%)	11 (73%)	0.0001	f
<b>CCB (%)</b>	7 (18%)	6 (24%)	1 (7%)	0.2237	f
<b>DIURETICO (%)</b>	24 (60%)	14 (56%)	10 (67%)	0.5050	‡
<b>NITRATI (%)</b>	2 (5%)	2 (8%)	0 (0%)	0.5192	f
<b>STATINA (%)</b>	17 (43%)	7 (28%)	10 (67%)	0.0166	‡
<b>EVENTO (%)</b>	12 (30%)	6 (24%)	6 (40%)	0.3110	f
‡: Chi-square	Media: (sd)				
f: Fisher	Mediana: [IQR]				
£: Wilcoxon	N° di soggetti: (%)				
†: T-test					

Dall'analisi stratificata per gruppo, si nota che il Gruppo HFpEF risulta composto da un numero maggiore di pazienti donne (72% vs 13%, p-value = 0.0003), e di età più avanzata (76 anni vs 68 anni, p-value = 0.0035). Per quanto riguarda le comorbilità, la prevalenza di diabete e cardiopatia ischemica è rispettivamente inferiore nel gruppo HFpEF (8% vs 53%, p-value = 0.0024; 8% vs 73%, p-value < 0.0001). Inoltre, il gruppo HFrEF è costituito da pazienti più frequentemente portatori di Pace-Maker (PM) o defibrillatore (ICD). La prevalenza di fibrillazione atriale non presenta invece differenze statisticamente significative.

Per quanto riguarda la terapia farmacologica, i pazienti del Gruppo HFrEF utilizzano più frequentemente betabloccanti, ACE inibitori, sartani, ARNI e statine rispetto al gruppo HFpEF. Gli eventi di interesse per il nostro studio (ospedalizzazione o decessi) al follow up, non mostrano una differenza significativa in termini statistici, anche se risultano relativamente più frequenti nel gruppo HFrEF.

Analizzando gli indici ecocardiografici allo stadio basale (Tabella 2), si nota che i pz del Gruppo HFpEF risultano avere un TAPSE più elevato (21.8 mm vs 18.8 mm, p-value=0.0158), un S' tricuspide maggiore (12.96 vs 10.6, p-value=0.0091), una FAC, una frazione di eiezione del ventricolo destro (FEVD) e uno strain della parete libera del ventricolo destro (FWS) più alti (49 vs 37.5 p-value = 0.0003; 57.79 vs 49.58 p-value = 0.0052; 25.74 vs 20.19, p-value = 0.0098). Inoltre, presentano una frazione di eiezione del ventricolo sinistro (FEVS)

più elevata rispetto al Gruppo HFrEF (62 vs 34, p-value < 0.0001). Il volume di ventricolo destro e del ventricolo sinistro sono inferiori nel gruppo HFpEF (p-value < 0.01; p-value = 0.0001). Il volume dell'atrio sinistro (VOLUME AS), seppure relativamente più grande nel gruppo HFrEF, non raggiunge la significatività statistica così come lo strain dell'atrio sinistro (STRAIN AS), che presenta una tendenza statistica a valori inferiori nel gruppo di pazienti con HFrEF (p-value = 0.0744). Si segnala infine come il rapporto TAPSE/PAPs risulti significativamente inferiore nel gruppo HFrEF (0.51 vs 0.62, p-value = 0.0489).

Tabella 2 – Parametri ecocardiografici allo stadio basale

Variabile	Intera coorte (N=40)	HFpEF (N=25)	HFrEF (N=15)	p value
<b>INDICI ECOCARDIOGRAFICI</b>				
<b>VOLUME AS</b> (sd)	44.87 (14.32)	42.38 (13.08)	49.02 (15.77)	0.1582 †
<b>TAPSE</b> (sd)	20.68 (3.88)	21.8 (3.99)	18.8 (2.93)	0.0158 †
<b>S' TRICUSPIDALE</b> (sd)	12.08 (2.84)	12.96 (2.37)	10.6 (3.02)	0.0091 †
<b>FAC</b> [IQR]	46.5 [37.9-49.9]	49 [44.4-51.5]	37.5 [28.8-44]	0.0003 £
<b>PAPS</b> [IQR]	39 [30-45.5]	36 [30-45]	43 [35-55]	0.1421 £
<b>TAPSE/PAPS</b> [IQR]	0.55 [0.41-0.71]	0.62 [0.50-0.73]	0.51 [0.27-0.62]	0.0489 £
<b>FEVD/PAPS</b> (sd)	1.6 (0.73)	1.73 (0.6)	1.39 (0.89)	0.1543 †
<b>VTD VD</b> [IQR]	104.5 [87.5-150]	89 [78-109]	140 [109-159]	0.0052 £
<b>VTS VD</b> [IQR]	42 [33.5-70.5]	37 [30-48]	70 [41-98]	0.0069 £
<b>FEVD</b> (sd)	54.71 (11.2)	57.79 (8.14)	49.58 (13.81)	0.0493 †
<b>VTD VS</b> [IQR]	116.5 [94-197.5]	96 [89-109]	226 [189-246]	0.0001 £
<b>VTS VS</b> [IQR]	44.5 [35-139.5]	37 [34-42]	146 [128-182]	0.0001 £
<b>FEVS</b> [IQR]	59 [37-63]	62 [60-64]	34 [22-38]	0.0001 £
<b>SV/ESV</b> (sd)	1.36 (0.57)	1.47 (0.48)	1.17 (0.67)	0.1002 †
<b>FWS</b> (sd)	23.66 (6.74)	25.74 (5.86)	20.19 (6.85)	0.0098 †
<b>STRAIN AS</b> (sd)	18.56 (9.16)	20.56 (8.41)	15.23 (9.66)	0.0744 †

‡: Chi-square

f: Fisher

£: Wilcoxon

†: T-test

Media: (sd)

Mediana: [IQR]

N° di soggetti: (%)

#### 4.5.2 Analisi Fisiopatologiche

In Tabella 3 sono state analizzate le variazioni dei parametri di interesse dei due gruppi nei tre stadi del protocollo di acquisizione ecocardiografica durante infusione di dobutamina (BASALE, DOBU 5, DOBU 10).

Tabella 3 – Variazione dei parametri ecocardiografici durante infusione di dobutamina

	HFpEF			HFrfEF		
	BASALE	DOBU 5	DOBU 10	BASALE	DOBU 5	DOBU 10
<b>TAPSE (sd)</b>	21.80 (3.99)	22.56 (4.78)	25.56 (5.55)	18.80 (2.93)	20.53 (4.27)	21.07 (4.85)
<b>S' TRICUSPIDALE (sd)</b>	12.96 (2.37)	14.88 (3.21)	19.84 (5.71)	10.60 (3.02)	12.20 (3.43)	14.60 (4.72)
<b>FAC (sd)</b>	47.66 (5.49)	49.32 (6.05)	52.89 (8.48)	36.46 (9.22)	39.17 (11.08)	45.29 (11.40)
<b>PAPS (sd)</b>	36.36 (10.05)	41.24 (9.89)	50.44 (11.85)	46.20 (20.16)	46.60 (19.48)	50.20 (25.54)
<b>TAPSE/PAPS (sd)</b>	0.62 (0.50)	0.55 (0.47)	0.53 (0.40)	0.51 (0.27)	0.55 (0.27)	0.54 (0.21)
<b>FEVD/PAPS (sd)</b>	1.73 (0.60)	1.61 (0.51)	1.33 (0.37)	1.39 (0.89)	1.49 (0.90)	1.49 (0.80)
<b>VTD VD (sd)</b>	102.88 (35.73)	104.28 (37.62)	102.04 (36.48)	142.00 (49.47)	150.13 (59.61)	145.93 (55.14)
<b>VTS VD (sd)</b>	44.68 (22.36)	40.92 (19.85)	38.20 (19.21)	75.80 (44.09)	71.67 (44.60)	65.27 (37.28)
<b>FEVD (sd)</b>	57.79 (8.14)	61.74 (5.95)	63.47 (6.03)	49.58 (13.81)	54.98 (11.59)	57.60 (13.22)
<b>FEVS (sd)</b>	61.24 (3.59)	65.24 (5.24)	68.15 (5.72)	30.27 (8.84)	35.33 (8.78)	37.33 (8.55)
<b>SV/ESV (sd)</b>	1.47 (0.48)	1.67 (0.42)	1.81 (0.45)	1.17 (0.67)	1.36 (0.63)	1.61 (0.86)
<b>FWS (sd)</b>	25.74 (5.86)	26.10 (4.78)	27.57 (7.22)	20.19 (6.85)	20.96 (6.70)	20.54 (5.75)
<b>STRAIN AS (sd)</b>	20.56 (8.41)	20.20 (7.97)	22.52 (10.07)	15.23 (9.66)	16.16 (8.92)	19.13 (11.22)
<b>FC (sd)</b>	65.68 (10.84)	66.52 (10.72)	76.68 (15.87)	63.07 (7.83)	64.87 (7.52)	71.27 (12.81)
<b>CO (sd)</b>	4.46 (0.92)	5.17 (1.29)	6.89 (2.45)	4.06 (1.16)	4.92 (1.22)	5.88 (1.77)
<b>PAS (sd)</b>	132.04 (20.82)	133.92 (16.23)	140.84 (19.67)	112.73 (19.73)	118.93 (19.63)	123.87 (21.98)
<b>PAPm/CO (sd)</b>	5.63 (1.89)	5.48 (1.62)	5.24 (1.93)	8.10 (4.66)	6.72 (3.73)	6.46 (4.65)

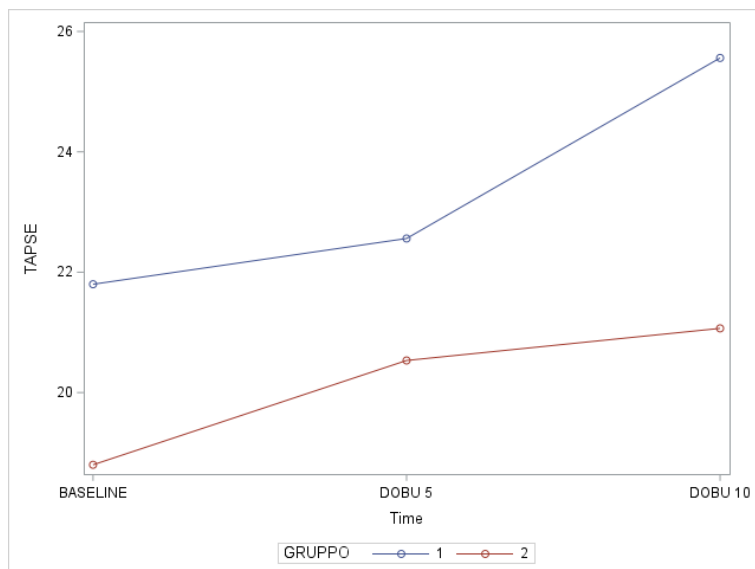
Media: (sd)

Mediana: [IQR]

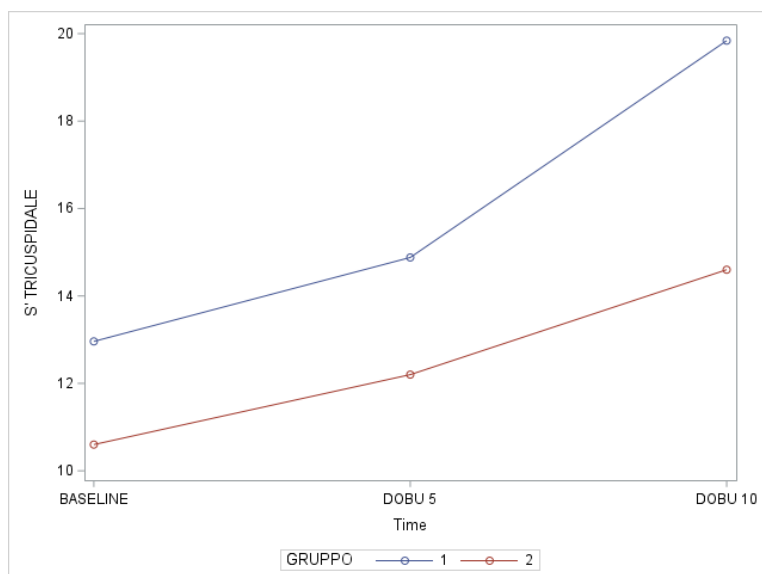
N° di soggetti: (%)

Di seguito sono riportati i grafici dell'andamento dei valori medi dei parametri di maggiore interesse nei diversi stadi del test e le stime associate corrette per età, FEVS allo stadio basale e differenza di FEVS tra lo stadio DOBU 10 e BASALE ( $\Delta$ FEVS).

Gli indici di funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro TAPSE e S' TRICUSPIDALE si comportano in modo simile in rapporto allo stress farmacologico con dobutamina evidenziando valori non differenti in modo significativo ( $P_{gruppo} = 0.0821$  e  $0.4570$  rispettivamente) nei due gruppi con un incremento dei valori significativo ai due stadi successivi ( $P_{stadio} < 0,0001$  per entrambe le variabili) ma in modo differente per i due gruppi ( $P_{interazione} = 0,0366$  e  $0,0817$ , rispettivamente). Il valore della FEVS al basale e il  $\Delta$ FEVS risultano rilevanti nel determinare la risposta del TAPSE.

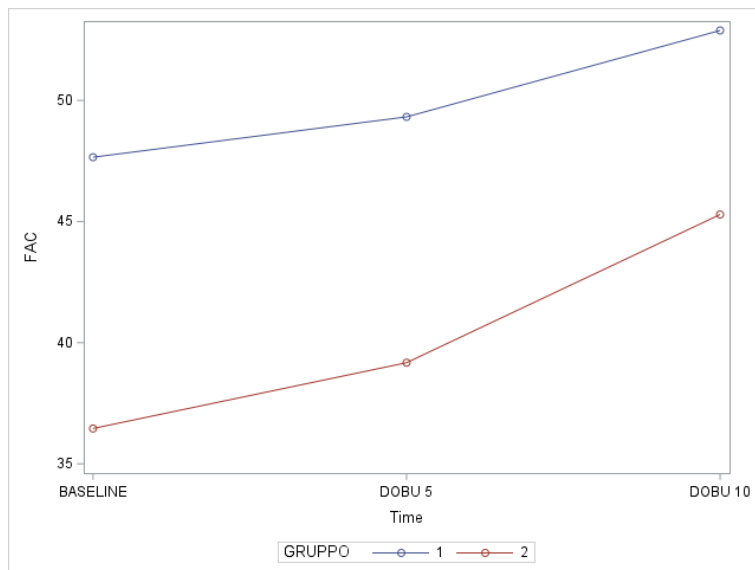


<b>TAPSE</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0821
STADIO	<.0001
ETA	0.2797
FEVS	0.0016
$\Delta$ FEVS	0.0326
INTERAZIONE	0.0366

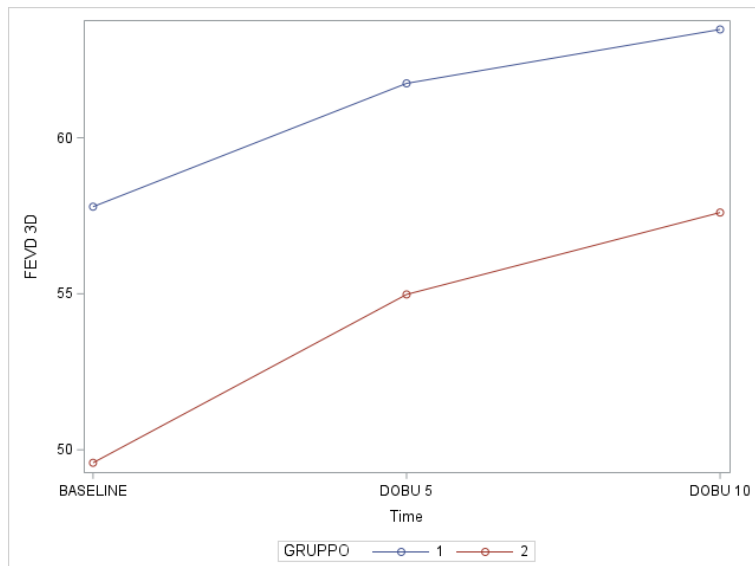


<b>S' TRICUSPIDALE</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.4570
STADIO	<.0001
ETA	0.9718
FEVS	0.0147
$\Delta$ FEVS	0.2478
INTERAZIONE	0.0817

I parametri di funzione sistolica bidimensionale FAC (fractional area change) e tridimensionale FEVD (Frazione di eiezione 3D del ventricolo destro) risultano differenti, si mantengono significativamente diversi ai successivi stadi dello stress con dobutamina con una interazione tra gruppo e stadio non significativa a indicare un analogo effetto dello stress con dobutamina su tali parametri nei due gruppi. L'effetto sul parametro FEVD è guidato da una significativa e analoga riduzione del volume sistolico del ventricolo destro in entrambi i gruppi che non viene riportata graficamente.

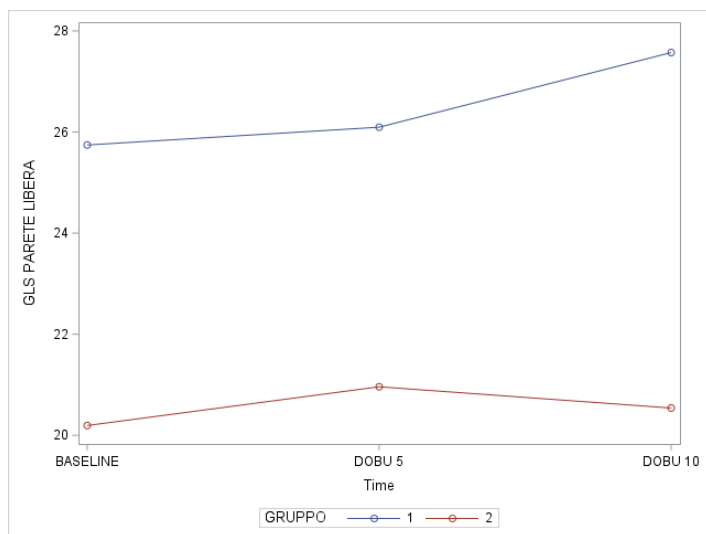


<b>FAC</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0384
STADIO	<.0001
ETA	0.6817
FEVS	0.0001
$\Delta$ FEVS	0.1812
INTERAZIONE	0.4567



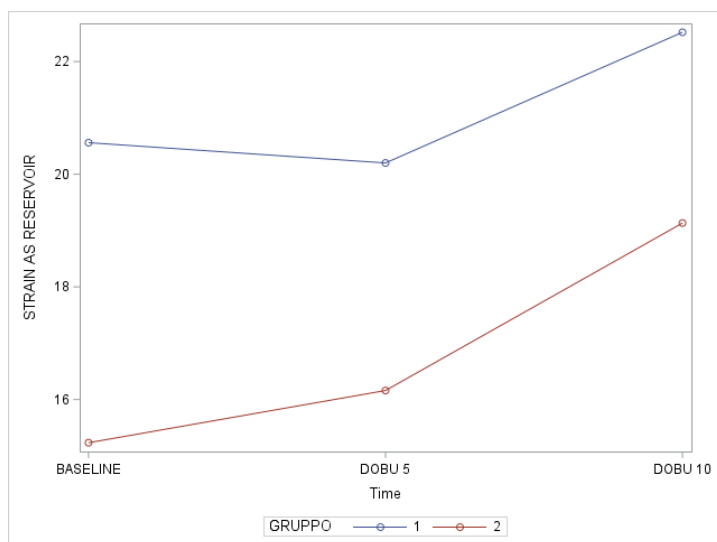
<b>FEVD</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0130
STADIO	<.0001
ETA	0.0438
FEVS	0.0001
$\Delta$ FEVS	0.1075
INTERAZIONE	0.5464

I due gruppi inoltre mostrano valori significativamente diversi di FWS (Strain longitudinale della parete libera del ventricolo destro). Non si notano effetti significativi dell'infusione di dobutamina né di interazione gruppo - stadio tra i due gruppi.



<b>FWS</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0003
STADIO	0.6685
ETA	0.2433
FEVS	<.0001
$\Delta$ FEVS	0.1152
INTERAZIONE	0.6023

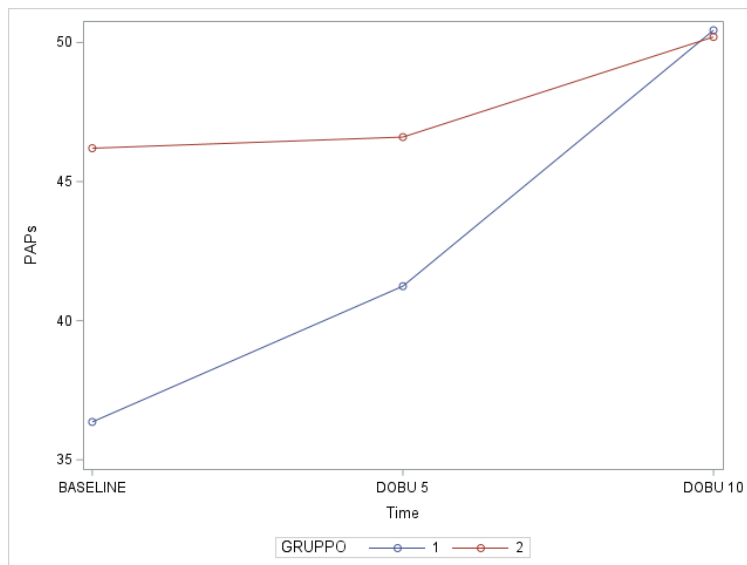
La valutazione dello strain atriale sinistro evidenzia come la differenza tra gruppi risulti significativa e che i valori aumentino significativamente durante lo stimolo farmacologico con dobutamina. È evidente come i valori nei due gruppi aumentino in modo analogo, come evidenziato dall'andamento parallelo delle due curve e dalla non significatività dell'interazione gruppo – stadio.



<b>STRAIN AS</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0159
STADIO	0.0013
ETA	0.0054
FEVS	0.0001
$\Delta$ FEVS	0.1264
INTERAZIONE	0.4233

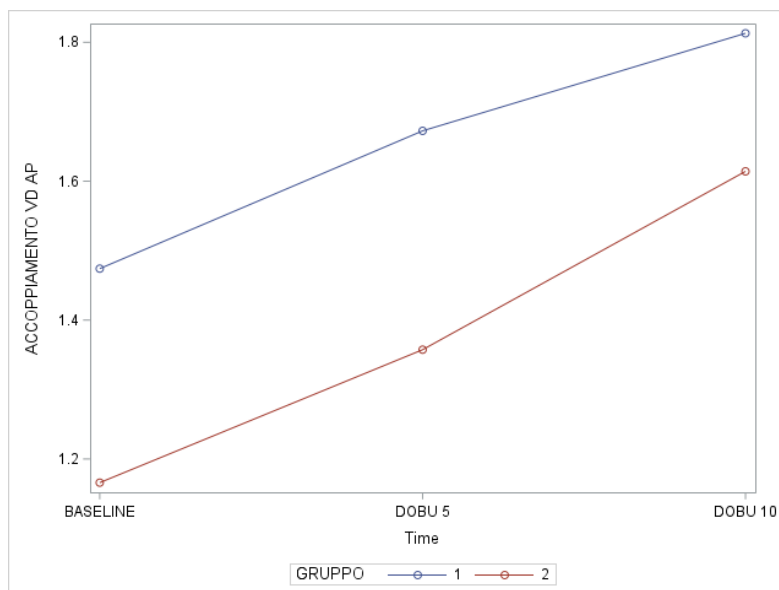
Il parametro di emodinamica polmonare PAPs (pressione arteriosa polmonare sistolica) evidenzia una differenza significativa tra gruppi con valori significativamente inferiori nel gruppo HFpEF allo stadio BASALE. È evidente un effetto significativo dello stadio del test sull'aumento dei valori di PAPs che risulta significativamente diverso in termini di incremento. In altri termini l'interazione tra gruppo e stadio è significativa come è evidenziato dal differente

andamento delle due curve, che si avvicinano progressivamente con l'avanzare degli stadi e si incrociano, evidenziando valori di PAPs superiori nel gruppo HFpEF allo stadio DOBU 10



<b>PAPs</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0214
STADIO	<.0001
ETA	0.7619
FEVS	0.0025
$\Delta$ FEVS	0.2020
INTERAZIONE	0.0027

Il rapporto SV/ESV (Stroke Volume/End sistolic volume), indice di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare, mostra una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ed il suo valore aumenta significativamente ad ogni stadio ma in modo analogo nei due gruppi.

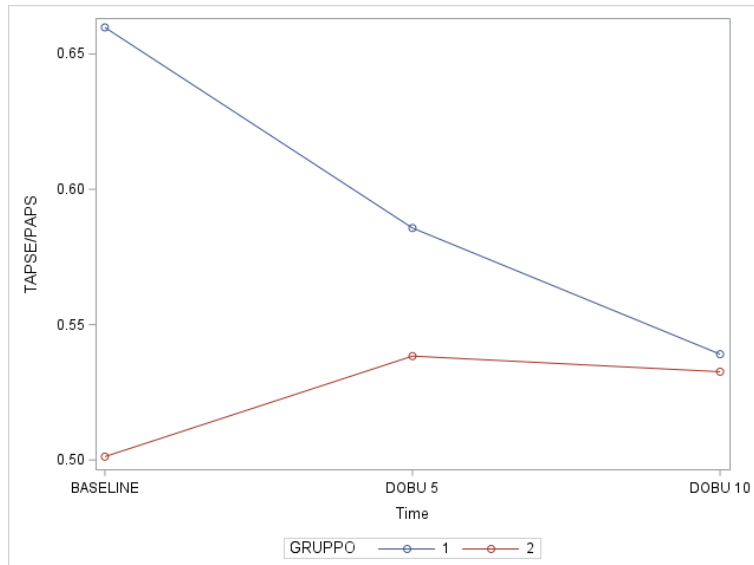


<b>SV/ESV</b>	
<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.0080
STADIO	<.0001
ETA	0.0788
FEVS	0.0001
$\Delta$ FEVS	0.2189
INTERAZIONE	0.5078

Sono stati valutati inoltre i parametri surrogati di accoppiamento tra ventricolo destro e circolo polmonare TAPSE/PAPs e FE/PAPs che mostrano un andamento simile, in particolare entrambi i gruppi non riportano differenze significative al basale ma, con il progredire degli stadi, il valore di entrambi si modifica con un impatto significativo dello stadio per il rapporto FE/PAPs e una interazione significativa tra gruppi per entrambi i parametri. Tale andamento

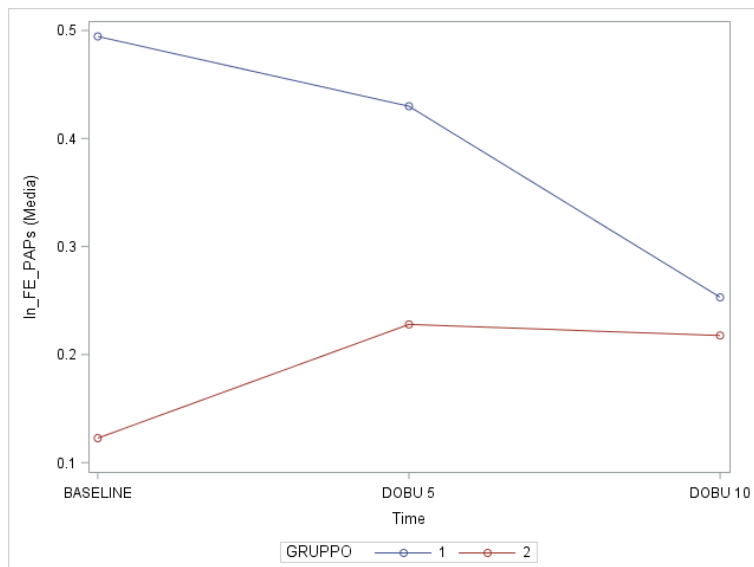


indica che i due gruppi si modificano in modo diverso nei differenti stadi ed in particolare si assiste ad una riduzione di entrambi i parametri nel gruppo di pazienti HFpEF e un lieve incremento di entrambi i rapporti nei pazienti HFfrEF allo stadio DOBU 5 che si stabilizza allo stadio DOBU 10.



**TAPSE/PAPs**

<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.2318
STADIO	0.0780
ETA	0.1255
FEVS	0.0408
$\Delta$ FEVS	0.1908
<b>INTERAZIONE</b>	<b>0.0041</b>

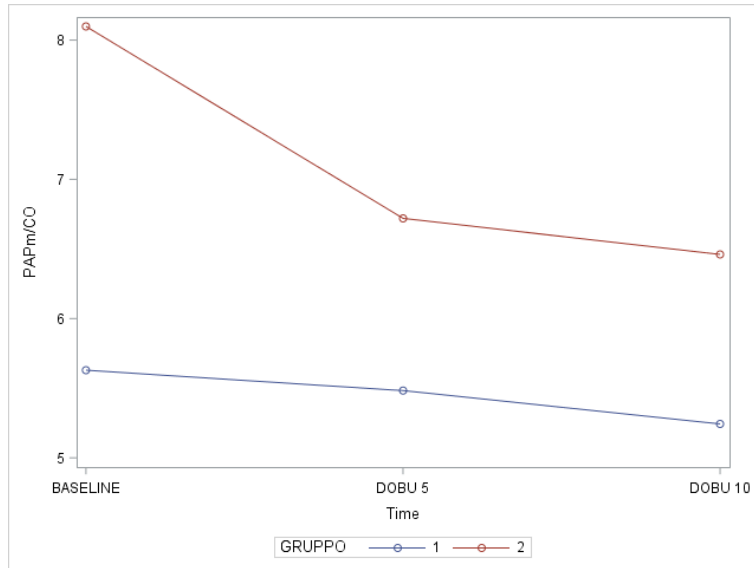


**FEVD/PAPs \***

<b>Effetto</b>	<b>p-value</b>
GRUPPO	0.1133
STADIO	0.0023
ETA	0.3204
FEVS	0.0132
$\Delta$ FEVS	0.5500
<b>INTERAZIONE</b>	<b>&lt;0.0001</b>

\* E' stata applicata una trasformazione logaritmica per risolvere la non normalità dei residui del modello

Analizzando la variazione del rapporto PAPm/CO (pressione arteriosa polmonare media/gittata cardiaca) è possibile notare che i due gruppi non riportano differenze significative al basale ma, con il progredire degli stadi, il valore di entrambi si riduce con un andamento differente, più ripido per i pazienti affetti da HFfrEF, ai limiti della significatività statistica.



<i>PAPm/CO</i>	
<i>Effetto</i>	<i>p-value</i>
<i>GRUPPO</i>	0.3637
<i>STADIO</i>	0.0090
<i>ETA</i>	0.5928
<i>FEVS</i>	0.0513
<i>ΔFEVS</i>	0.7344
<i>INTERAZIONE</i>	0.0830

#### 4.5.3 Analisi di sopravvivenza

In tabella 4 sono riportate le c-index in continuo dei parametri analizzati al basale e allo stadio DOBU 10. Si segnala in particolare come all'ecocardiografia basale, il rapporto TAPSE/PAPs, il rapporto FEVD/PAPs e FWS abbiano un c-index superiore all'80% mentre i due valori maggiormente predittivi del rischio di sviluppare un evento siano la FEVD e la FAC, entrambi indici di funzione sistolica del ventricolo destro e della sua riserva contrattile, quando analizzati durante ecocardiografia da stress farmacologico.

Tabella 4: c-index in continuo

	<b>BASELINE</b>	<b>DOBU 10</b>
	Continuos c-index	Continuos c-index
FEVD	0.7143	<b>0.7686</b>
FEVS	0.7174	0.7298
TAPSE	0.6444	0.6615
S' TRICUSPIDALE	0.6196	0.7283
FAC	0.6739	<b>0.8152</b>
SV/ESV	0.6988	0.7640
PAPs	0.7888	0.6491
TAPSE/PAPs	<b>0.8043</b>	0.7236
FEVD/PAPs	<b>0.8137</b>	0.7345
VTD VD	0.7547	0.7950
VTS VD	0.7609	0.8090
FWS	<b>0.8292</b>	0.7110
STRAIN AS	0.6817	0.7236

In Tabella 4.1 e 4.2 sono riportati i cut-off individuati al baseline e allo stadio DOBU 10. Per ogni parametro sono rappresentati il valore di cut-off individuato, il numero di pazienti stratificati per cut-off, il numero di eventi nei due gruppi stratificati per cut-off, l'hazard ratio (HR) e i p-value. Si segnalano in particolare i valori di cut-off individuati nella nostra popolazione per i parametri FEVD, FAC, FWS (rispettivamente 45.6 % con hazard ratio (HR) 0.17), 33 % (HR 0.25) e 20 % (HR 0.15), indici di funzione sistolica del ventricolo destro a riposo, e del rapporto TAPSE/PAPs e FE/PAPs (rispettivamente 0.51 mm/mmHg (HR 0.14) e 1,20/mmHg (HR 0.12)), indici surrogati di accoppiamento ventricolo destro-circolo polmonare.

*Tabella 4.1 – Cutpoint individuati per i parametri al baseline*

<b>BASELINE</b>	Cutoff	N (sotto/sopra cutoff)	N eventi (sotto/sopra cutoff)	HR	p-value
<b>FEVD</b>	<b>45.60</b>	<b>10/27</b>	<b>7/5</b>	<b>0.17</b>	<b>0.0001</b>
FEVS	19	3/34	3/9	NA	
TAPSE	NA				
S' TRICUSPIDALE	NA				
<b>FAC</b>	<b>33</b>	<b>7/30</b>	<b>5/7</b>	<b>0.25</b>	<b>0.0200</b>
SV/ESV	0.838	9/28	6/6	0.21	0.0100
PAPs	35	14/23	1/11	9.96	0.0300
<b>TAPSE/PAPs</b>	<b>0.512</b>	<b>16/21</b>	<b>9/3</b>	<b>0.14</b>	<b>0.0001</b>
<b>FEVD/PAPs</b>	<b>1.201</b>	<b>11/26</b>	<b>8/4</b>	<b>0.12</b>	<b>0.0001</b>
VTD VD	105	19/18	2/10	7.11	0.0100
VTS VD	66	25/12	4/8	5.12	0.0100
<b>FWS</b>	<b>20</b>	<b>10/27</b>	<b>7/5</b>	<b>0.15</b>	<b>0.0001</b>
STRAIN AS	12.5	13/24	8/4	0.25	0.0200
PAPm/CO	5.405	18/19	2/10	5.74	0.0200

L'analisi dei cut-off dei parametri ecocardiografici dopo stimolo farmacologico con dobutamina evidenzia come diversi parametri abbiano una elevata capacità di stratificare gruppi di pazienti differenti per numero di eventi, in relazione agli stessi parametri che mostrano significatività statistica a riposo.

Tabella 4.2 – Cutpoint individuati per i parametri allo stadio DOBU 10

DOBU 10	Cutoff	N (sotto/sopra cutoff)	N eventi (sotto/sopra cutoff)	HR	p-value
FEVD	60.81	13/24	9/3	0.10	0.0001
FEVS	24	2/35	2/10	0.02	0.0001
TAPSE	20	10/27	6/6	0.31	0.0400
S' TRICUSPIDALE	20	26/11	11/1	0.16	0.0812
FAC	50	18/19	11/1	0.06	0.0100
SV/ESV	1.517	13/24	9/3	0.10	0.0001
PAPs	35	9/28	1/11	0.51	0.1208
TAPSE/PAPs	0.549	21/16	10/2	0.09	0.0200
FEVD/PAPs	1.60	25/12	11/1	0.14	0.0562
VTD VD	131	25/12	3/9	9.85	0.0001
VTS VD	48	25/12	3/9	9.28	0.0001
FWS	28.7	25/12	12/0	0.09	0.0100
STRAIN AS	18	17/20	10/2	0.14	0.0100

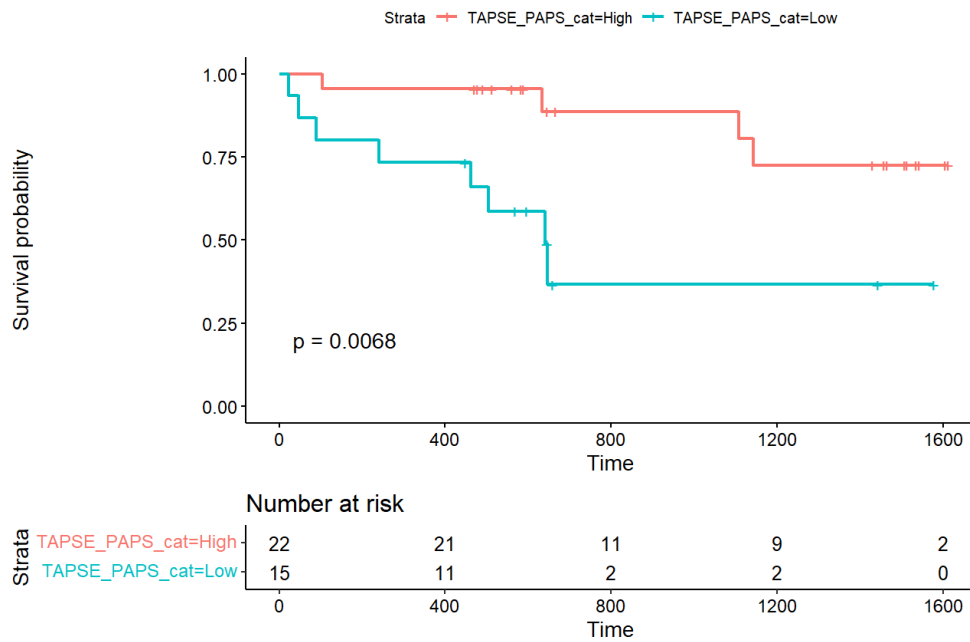
In Tabella 5 sono riportate le c-index di ogni parametro considerato come variabile categorizzata secondo la soglia di cut-off individuata in Tab 4.1 e Tab 4.2.

Tabella 5: c-index categorizzate per cut-off

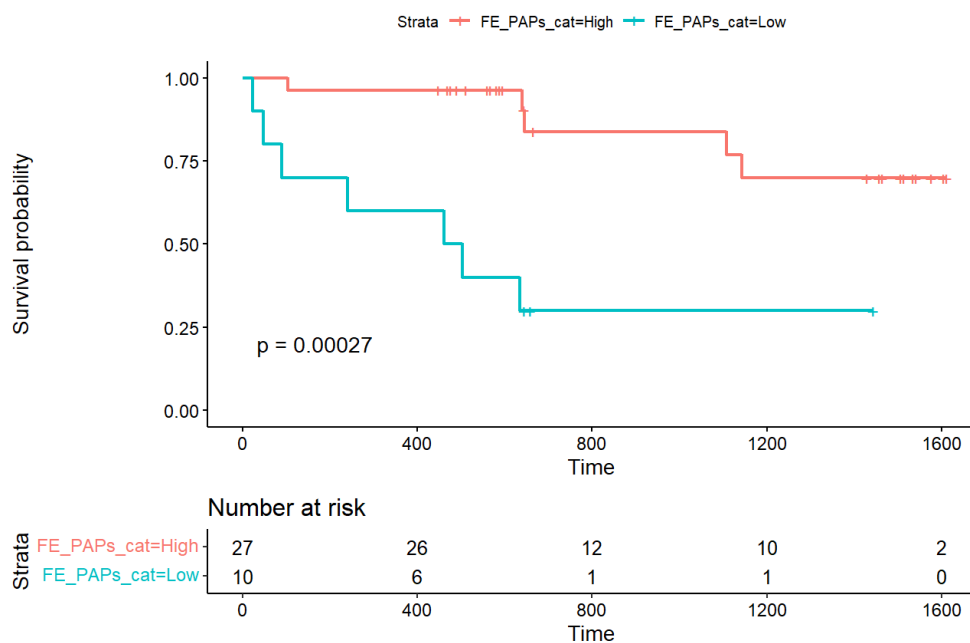
	BASELINE	DOBU 10
	Cut-off c-index	Cut-off c-index
FEVD	0.7003	<b>0.7525</b>
FEVS	0.6724	0.6118
TAPSE	NA	0.6561
S' TRICUSPIDALE	NA	0.6462
FAC	0.6522	<b>0.7724</b>
SV/ESV	0.7174	0.7525
PAPs	0.7065	0.6312
TAPSE/PAPs	<b>0.7174</b>	0.7226
FEVD/PAPs	<b>0.7593</b>	0.6711
VTD VD	0.7034	0.7774
VTS VD	0.7174	0.7547
FWS	<b>0.7345</b>	0.6860
STRAIN AS	0.6258	0.7093

I parametri che hanno dimostrato i migliori valori di c-index sono stati utilizzati per costruire le curve di Kaplan – Meier per outcome in relazione ai valori di cut-off identificati. Per i valori ecocardiografici rilevati allo stadio basale si evidenzia come il rapporto TAPSE/PAPs < 0.51 mm/mmHg e FEVD/PAPs < 1.2/mmHg permettano di stratificare due popolazioni con differente prognosi, con curve che si discostano molto rapidamente nel follow up, in modo statisticamente significativo.

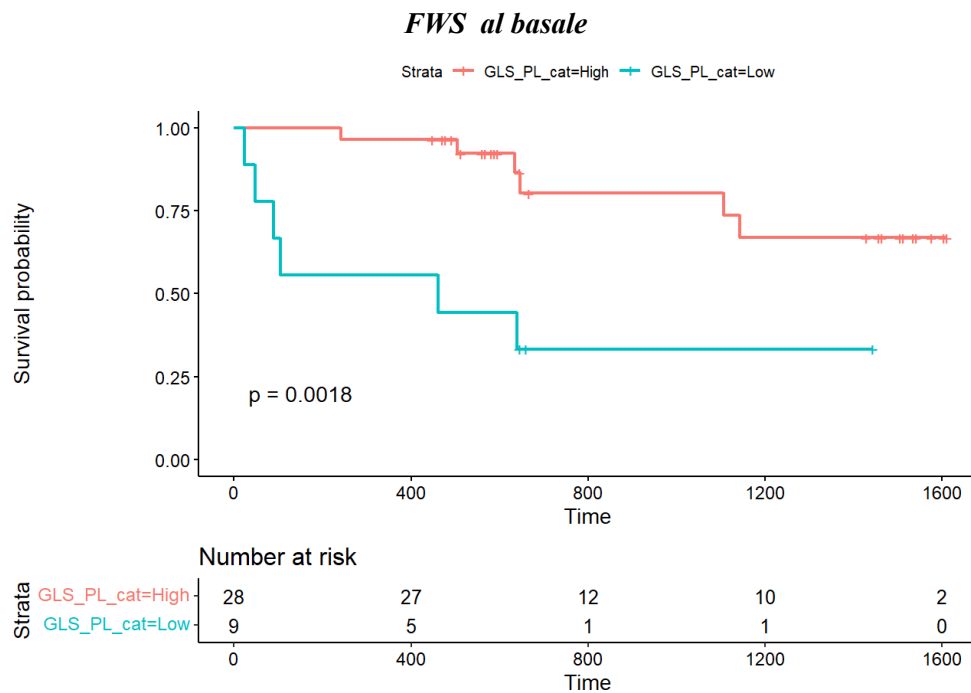
### TAPSE/PAPs al basale



### FEVD/PAPs al basale

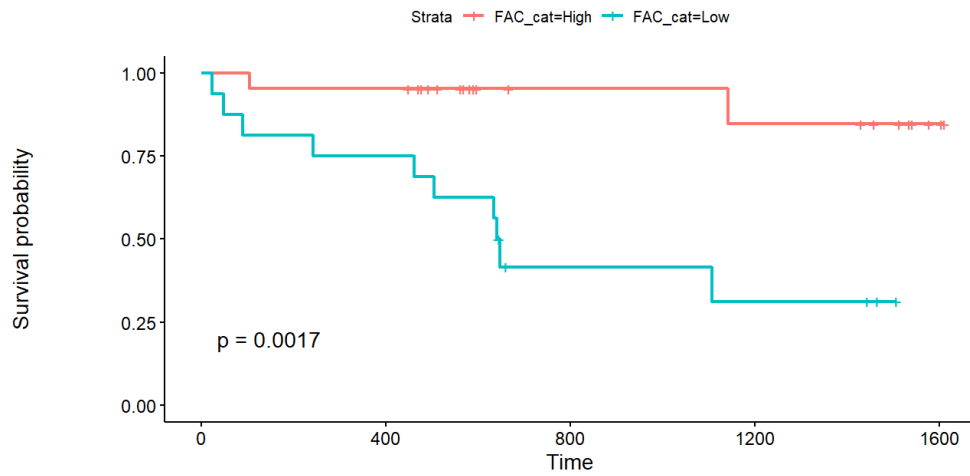


Analogamente, per la maggior parte dei parametri di funzione sistolica ventricolare destra, le curve di Kaplan – Meier stratificano due popolazioni con differente outcome. Si è scelto di mostrare graficamente i risultati ottenuti dall’analisi del FWS il cui valore inferiore al 20% identifica una popolazione a peggiore prognosi. Analoghi risultati si ottengono utilizzando come parametro la frazione di eiezione del ventricolo destro, utilizzando il valore di cut-off identificato di 45.6%.



Prendendo in considerazione i parametri rilevati dopo stress farmacologico con dobutamina al dosaggio di 10 µg/kg/min i parametri che meglio stratificano due popolazioni con differente outcome sono la FAC e la FEVD 3D. La capacità di raggiungere valori di FAC > 50% e di FEVD 3D > 60.8% identifica una popolazione di pazienti con insufficienza cardiaca con outcome migliore in termini di ricovero o decesso. In entrambi i casi l’effetto prognostico si evidenzia già dalle prime fasi del follow up.

### FAC al picco di dobutamina

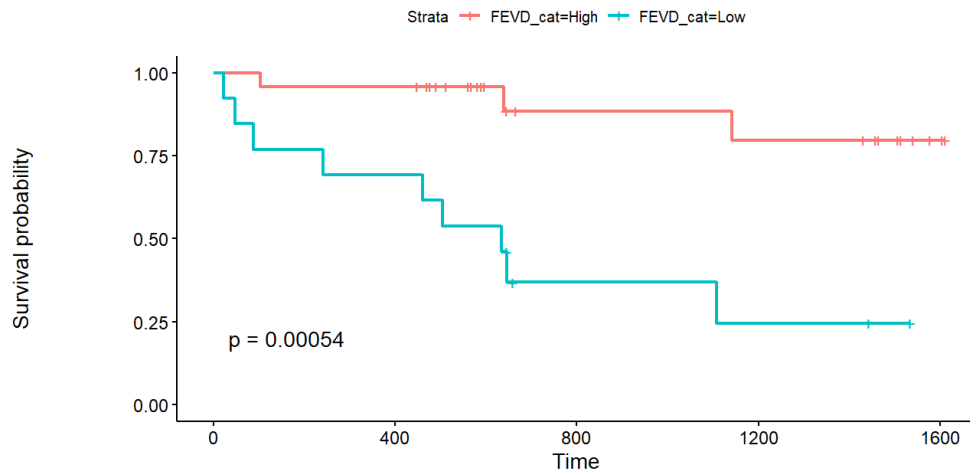


Number at risk

Strata	0	400	800	1200	1600
FAC_cat=High	21	20	9	8	2
FAC_cat=Low	16	12	4	3	0

Time

### FEVD al picco di dobutamina



Number at risk

Strata	0	400	800	1200	1600
FEVD_cat=High	24	23	10	9	2
FEVD_cat=Low	13	9	3	2	0

Time

## 4.6 Discussione

I risultati dello studio suggeriscono un possibile ruolo dell'ecocardiografia avanzata a riposo e durante stress farmacologico nella valutazione della funzione ventricolare destra e dell'accoppiamento con il circolo polmonare in pazienti affetti da scompenso cardiaco. Le differenti risposte allo stress farmacologico, presentate nei due gruppi di pazienti, riflettono la differente fisiopatologia dello scompenso cardiaco a frazione di eiezione preservata e ridotta. La funzione ventricolare destra, valutata con indici semplici o avanzati, i parametri surrogati di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare e la riserva contrattile del ventricolo destro evidenziano un ruolo prognostico significativo nella nostra coorte di pazienti. L'utilizzo di parametri ecocardiografici avanzati come lo strain della parete libera del ventricolo destro (FWS) e la frazione di eiezione 3D (FEVD), a riposo e durante stress, aggiungono valore alle nostre analisi, superando i limiti dei parametri standard ampiamente descritti nel capitolo 3. L'ecocardiografia da stress con infusione di dobutamina, rispetto all'esercizio fisico, ha reso possibile valutare con minore difficoltà tali parametri, in assenza delle note interferenze legate all'aumentata attività ventilatoria.

La discussione di questo studio sarà presentata, analogamente a quanto fatto per i risultati, affrontando separatamente le analisi descrittive, le analisi fisiopatologiche e le analisi di outcome.

### 4.6.1 Analisi descrittive

I risultati del presente studio evidenziano differenze significative tra i due gruppi di pazienti, che rispecchiano l'epidemiologia e le caratteristiche cliniche dei due differenti tipi di insufficienza cardiaca. I pazienti HFpEF sono più anziani, più frequentemente di sesso femminile e sono meno frequentemente affetti da diabete e cardiopatia ischemica. La prevalenza dei portatori di PM o ICD è inoltre inferiore in questo gruppo di pazienti. La prevalenza di fibrillazione atriale è invece ugualmente distribuita nelle due popolazioni. Le differenze nella terapia farmacologica assunta e nei parametri ecocardiografici a riposo sono coerenti con le due differenti categorie di insufficienza cardiaca. Si segnala in particolare come la maggioranza dei parametri di funzione sistolica del ventricolo destro e la frazione di eiezione del ventricolo sinistro siano significativamente minori nel gruppo HFrEF; il volume di entrambi i ventricoli e il volume dell'atrio sinistro risultano inoltre significativamente maggiori in tale gruppo, a evidenziare un grado di cardiopatia mediamente più avanzata. I parametri di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare, allo stadio basale, mostrano differenze



del valore assoluto che risultano statisticamente significative per il solo rapporto TAPSE/PAPs mentre il rapporto FEVD/PAPs e l'accoppiamento volumetrico SV/ESV non raggiungono la significatività statistica.

#### **4.6.2 Analisi fisiopatologiche**

L'infusione di dobutamina a dosaggio crescente è stata ben tollerata da tutti i pazienti inclusi nello studio e non ha provocato complicanze, dimostrando la sicurezza di tale protocollo e la sua semplice realizzazione durante una ecocardiografia che preveda l'acquisizione dei volumi ventricolari 3D e le analisi speckle tracking. Come atteso, i bassi dosaggi di dobutamina hanno permesso di completare il protocollo nella totalità della popolazione analizzata, concordando con i dati registrati nei limitati studi che hanno valutato la riserva contrattile del ventricolo destro durante infusione di dobutamina (88,89).

L'infusione di dobutamina ha dimostrato, in entrambi i gruppi analizzati, un aumento della gittata cardiaca, della frequenza cardiaca e dei parametri di funzione sistolica del ventricolo destro e della frazione di eiezione del ventricolo sinistro, con un comportamento dei parametri di emodinamica polmonare e di accoppiamento ventricolo destro – circolo polmonare in gran parte differente nei due gruppi. I pazienti HFpEF aumentano la gittata cardiaca (CO) con un maggiore incremento dei parametri di funzione sistolica longitudinale del ventricolo destro, un paragonabile incremento della FAC e della FEVD (seppur relativamente minore) associato ad un più ripido incremento della PAPs rispetto al gruppo HFrEF. Tali evidenze giustificano il differente comportamento degli indici surrogati di accoppiamento ventricolo arterioso TAPSE/PAPs e FE/PAPs: il gruppo HFpEF riduce i valori di tale rapporto indicando un peggioramento del coupling a differenza del gruppo HFrEF nel quale entrambi i rapporti aumentano debolmente allo stadio intermedio di infusione di dobutamina per poi stabilizzarsi al picco. Un modo differente di approcciare il differente comportamento dei due gruppi allo stimolo farmacologico inotropo con dobutamina è l'analisi del rapporto tra PAPm/CO che nella nostra popolazione mostra una tendenza statistica che aiuta nella lettura fisiopatologica dei dati ottenuti. Il gruppo HFrEF mostra una riduzione significativa di tale rapporto a indicare un aumento della gittata cardiaca associato ad un minimo impatto sull'emodinamica polmonare, evidenziato da uno scarso incremento dei valori di PAPm. Diversamente, il gruppo HFpEF, nonostante un incremento maggiore della gittata cardiaca, mostra una sostanziale stabilità del rapporto PAPm/CO, determinato da un importante incremento della pressione nel circolo polmonare. Le rappresentazioni grafiche delle relazioni tra PAPm e CO, dei parametri di emodinamica polmonare e dei parametri di accoppiamento ventricolo arterioso ci hanno

permesso di elaborare delle ipotesi e speculazioni fisiopatologiche, basate anche sulle conoscenze derivanti dagli studi di emodinamica invasiva durante stress in pazienti HFpEF ed HFrEF. Il gruppo di pazienti HFpEF, per sostenere l'aumento di gittata cardiaca durante stimolazione inotropica, deve aumentare le contrattilità del ventricolo destro, in risposta ad un aumento della pressione di riempimento del ventricolo sinistro e della pressione atriale sinistra, che si trasmette al circolo polmonare portando ad una riduzione della compliance dei vasi polmonari e ad un conseguente aumento della PAPm, al quale il ventricolo destro si adatta con un incremento di contrattilità, di lavoro e richieste metaboliche. L'analisi degli indici di accoppiamento ventricolo arterioso ci indica come questo adattamento sia disfunzionale, evidenziando una riduzione del coupling all'aumentare della gittata cardiaca, e probabilmente riproducendo il meccanismo che giustifica la dispnea da sforzo riportata tipicamente dai pazienti HFpEF. Se consideriamo la strain atriale sinistro come surrogato ecografico della pressione di riempimento ventricolare sinistra e quindi della pressione atriale sinistra, i nostri dati non sono sufficienti ad evidenziare la differente risposta allo stimolo inotropo nei due gruppi. Nonostante ciò, è evidente come i pazienti HFrEF aumentino i valori assoluti (e relativi) di strain atriale in maniera più marcata rispetto ai pazienti HFpEF suggerendo un possibile miglioramento dello stato emodinamico e della funzione atriale sinistra, non presente nei pazienti HFpEF. La relazione PAPm/CO mostra un effetto della dobutamina sostanzialmente neutro nei pazienti HFpEF, discostandosi dai risultati evidenziati negli studi di emodinamica invasiva durante sforzo di Naeije (99). Tale differenza potrebbe dipendere in parte dalla differente metodica utilizzata (ecografica vs invasiva) ma soprattutto dal differente stress utilizzato (dobutamina vs esercizio). I pazienti HFrEF dimostrano un comportamento diametralmente opposto: l'aumento della gittata cardiaca sostiene una verosimile riduzione delle pressioni di riempimento, che si ripercuote sul circolo polmonare, portando ad un aumento della compliance dei vasi polmonari, riduzione delle resistenze vascolari polmonari e conseguente riduzione della PAPm. Il ventricolo destro così "decaricato", è in grado di sostenere l'aumento di gittata cardiaca, incrementando la sua contrattilità e mostrando un progressivo miglioramento degli indici di accoppiamento ventricolo arterioso. Il deficit di gittata cardiaca in questo gruppo di pazienti è primariamente sostenuta dalla disfunzione del ventricolo sinistro, con ventricolo destro e circolo polmonare adattati ad una condizione di elevate pressioni di riempimento e massimo reclutamento dei vasi polmonari, volta a ridurre le resistenze vascolari polmonari ed il lavoro del ventricolo destro. Lo stimolo inotropo, in questo caso, si discosta molto dal punto di vista fisiologico dall'esercizio fisico, che produce un aumento della gittata cardiaca a scapito di un estremo aumento della richiesta metabolica.

L'infusione di dobutamina, determina invece un progressivo aumento di gittata cardiaca con un trascurabile incremento della pressione nel circolo polmonare.

#### **4.6.3 Analisi di sopravvivenza**

Il nostro studio conferma come lo studio ecografico dei parametri di funzione ventricolare destra a riposo sia di fondamentale importanza per la valutazione prognostica dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. Tutti i cut-off prognostici individuati nella nostra popolazione si avvicinano a quelli presenti in letteratura (RIF). Segnalo in particolare i valori identificati per TAPSE [ $< 15$  mm, RIF  $< 14$ ;  $< 15.9$ ] (100,101), FAC [ $< 33$  %, RIF  $< 35\%$ ](102), FEVD [ $< 45.6\%$ , RIF  $< 43.4\%$ ](103), FWS [ $< 12.5\%$ , RIF  $< 9.6\%$ ](78), TAPSE/PAPs [ $< 0.51$  mm/mmHg; RIF  $< 0.48$ ](100). Il presente studio è il primo in letteratura a identificare un cut-off prognostico per il rapporto FEVD/PAPs che presenta la maggior significatività statistica anche all'analisi multivariata (1.2/mmHg; HR 0.12; p-value adj. = 0.02). Inoltre la valutazione globale del potere di discriminazione del modello tramite c-index mostra come il rapporto TAPSE/PAPs, il rapporto FE/PAPs e il FWS siano maggiormente predittivi dei tempi di sopravvivenza in base ai punteggi di rischio individuale, con un valore superiore all'80% per le variabili analizzate in continuo e maggiori del 70% quando categorizzate. Ne derivano curve di Kaplan-Meier per tali parametri estremamente significative fin dai primi mesi dall'inizio del follow up.

L'analisi dei cut-off dopo stress farmacologico individua valori di cut-off differenti con buona capacità discriminativa degli eventi tra gruppi ma che, all'analisi multivariata, perdono di significatività statistica. E' interessante notare come i valori di funzione sistolica del ventricolo destro FAC e FEVD migliorino decisamente il loro potere di discriminazione nel modello dopo infusione di dobutamina, superando ampiamente il 70% sia in continuo che categorizzate. Tale dato indica come la variazione della FAC e della FEVD durante stimolo inotropo, permetta di fornire una stima affidabile dei tempi di sopravvivenza dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca. La capacità di aumentare la contrattilità del ventricolo destro nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, più semplicemente definibile come riserva contrattile del ventricolo destro, identifica gruppi di pazienti a migliore prognosi. Le curve di Kaplan-Meier riportate evidenziano graficamente tale rilievo, con prognosi decisamente peggiore per i gruppi di pazienti che non superano i cut-off identificati allo stadio DOBU 10 (FAC  $< 50\%$  e FEVD  $< 60.8\%$ ).

#### 4.7 Limiti dello studio

Il più importante limite del nostro studio è la scarsa numerosità campionaria, che riduce il potere prognostico dei parametri analizzati e la possibilità di evidenziare differenze significative nella risposta allo stress farmacologico, in una patologia nella quale la fenotipizzazione e la personalizzazione della terapia stanno crescendo esponenzialmente di importanza. Nonostante ciò, questo studio prospettico ci ha permesso di valutare la fattibilità, la sicurezza e la potenziale utilità dell'infusione di basse dosi di dobutamina per la valutazione della riserva contrattile del ventricolo destro e dell'emodinamica polmonare, permettendoci di evidenziare differenze fisiopatologicamente e prognosticamente rilevanti tra i due gruppi.

Le risposte osservabili durante stimolo inotropo con dobutamina differiscono necessariamente da quelle evidenziabili durante esercizio fisico, più studiato e standardizzato in letteratura. Tuttavia, l'utilizzo della dobutamina ci ha permesso di utilizzare adeguatamente metodiche ecocardiografiche avanzate (inclusa la valutazione 3D e Speckle Tracking), evitando gli inevitabili artefatti da iperventilazione associati alle valutazioni sotto sforzo.

Il protocollo che abbiamo utilizzato nasce dalla modifica del protocollo per la valutazione dell'ischemia miocardica, è arbitrario e non standardizzato in letteratura. Lo studio di Sharma e al. (88) ha utilizzato un dosaggio di picco di 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  e un limite di frequenza cardiaca di 120/min mentre il dosaggio di picco del nostro studio è di 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  con il raggiungimento della frequenza cardiaca di 100/min come criterio di interruzione. Il protocollo adottato è stato ben tollerato e ci ha permesso di effettuare in tutti i pazienti le analisi tridimensionali e speckle tracking previste. Il dosaggio ottimale di dobutamina per la valutazione della riserva contrattile del ventricolo destro necessita tuttavia di ulteriori studi e di una adeguata standardizzazione.

Gli altri limiti risultano intrinsecamente correlati alla metodica ecocardiografica, che necessita una buona finestra ecocardiografica, la possibilità di misurare la PAPs e presenta un certo grado di inaccuratezza nel riprodurre le misurazioni invasive (83). L'indice TAPSE/PAPs per la stima dell'accoppiamento ventricolo arterioso polmonare è un surrogato del rapporto Ees/Ea del ventricolo destro, ha dimostrato correlazione con la capacità funzionale e con la sopravvivenza nell'insufficienza cardiaca, ma ha il limite di essere un indice precarico dipendente e di valutare la funzione ventricolare destra solo sul piano longitudinale. L'utilizzo della FEVD, a sostituire il TAPSE nel rapporto con la PAPs, potrebbe superare il limite della valutazione della funzione sistolica destra, ha evidenziato un miglior potere prognostico rispetto al TAPSE/PAPs nel nostro studio, ma manca attualmente di una validazione in letteratura.

## 4.8 Prospettive

La possibilità di confrontare i risultati della valutazione non invasiva con lo studio emodinamico invasivo a riposo e da sforzo è affascinante ed è al momento in fase di realizzazione nel nostro istituto in pazienti affetti da HFpEF.

La validazione del rapporto FEVD/PAPs come surrogato del rapporto Ees/Ea è auspicabile e aggiungerebbe ulteriore valore e interesse ai risultati di questo studio.

## 4.9 Conclusioni

La nostra coorte di pazienti affetti da insufficienza cardiaca a frazione di eiezione preservata e ridotta riflette l'epidemiologia e la prevalenza comorbile riportata in letteratura.

I pazienti affetti da HFpEF e HFrEF rispondono in modo differente all'infusione di dobutamina e riflettono la fisiopatologia delle due categorie di insufficienza cardiaca con un comportamento diametralmente differente per i parametri di emodinamica polmonare e di accoppiamento ventricolo arterioso polmonare, che peggiorano nei pazienti HFpEF e migliorano debolmente o non mostrano differenze significative nei pazienti HFrEF.

La prognosi dei pazienti affetti da insufficienza cardiaca, indipendentemente dal fenotipo, dipende strettamente dai parametri di funzione sistolica del ventricolo destro e dal suo accoppiamento con il circolo polmonare a riposo. La riserva contrattile del ventricolo destro, inoltre, ha dimostrato di poter essere un valido strumento di stratificazione prognostica in pazienti affetti da insufficienza cardiaca.

## Bibliografia

1. Starr I, Jeffers WA, Meade RH. The absence of conspicuous increments of venous pressure after severe damage to the right ventricle of the dog, with a discussion of the relation between clinical congestive failure and heart disease. *Am Heart J.* 1943;
2. Kagan A. Dynamic responses of the right ventricle following extensive damage by cauterization. *Circulation.* 1952;
3. Fontan F, Baudet E. Surgical repair of tricuspid atresia. *Thorax.* 1971;
4. Gewillig M. THE FONTAN CIRCULATION. *Heart* [Internet]. 2005 Jun 1;91(6):839 LP–846. Available from: <http://heart.bmj.com/content/91/6/839.abstract>
5. Paridon SM, Mitchell PD, Colan SD, Williams R V., Blafox A, Li JS, et al. A Cross-Sectional Study of Exercise Performance During the First 2 Decades of Life After the Fontan Operation. *J Am Coll Cardiol.* 2008;
6. Tello K, Naeije R, de Man F, Guazzi M. Pathophysiology of the right ventricle in health and disease: an update. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2023;119(10):1891–904. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad108>
7. Naeije R, Vanderpool R, Peacock A, Badagliacca R. The Right Heart-Pulmonary Circulation Unit: Physiopathology. *Heart Failure Clinics.* 2018.
8. Dell'Italia LJ. The right ventricle: anatomy, physiology, and clinical importance. *Curr Probl Cardiol.* 1991;
9. Sanz J, Sánchez-Quintana D, Bossone E, Bogaard HJ, Naeije R. Anatomy, Function, and Dysfunction of the Right Ventricle: JACC State-of-the-Art Review. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019.
10. Calcuttea A, Chung R, Lindqvist P, Hodson M, Henein MY. Differential right ventricular regional function and the effect of pulmonary hypertension: Three-dimensional echo study. *Heart.* 2011;
11. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, Bozkurt B, Jacob M, Kapur NK, et al. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation.* 2018.
12. Dayer N, Ltaief Z, Liaudet L, Lechartier B, Aubert J-D, Yerly P. Pressure Overload and Right Ventricular Failure: From Pathophysiology to Treatment. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(14). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37510837%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC10380537>
13. Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *European Respiratory Journal.* 2013.
14. Lahm T, Douglas IS, Archer SL, Bogaard HJ, Chesler NC, Haddad F, et al. Assessment of right ventricular function in the research setting: Knowledge gaps and pathways forward an official American thoracic society research statement. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018.
15. Vanderpool RR, Pinsky MR, Naeije R, Deible C, Kosaraju V, Bunner C, et al. RV-pulmonary arterial coupling predicts outcome in patients referred for pulmonary hypertension. *Heart.* 2015;
16. Sanz J, García-Alvarez A, Fernández-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: A magnetic resonance study. *Heart.* 2012;
17. Tello K, Axmann J, Ghofrani HA, Naeije R, Narcin N, Rieth A, et al. Relevance of the TAPSE/PASP ratio in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2018;
18. Guazzi M, Bandera F, Pelissero G, Castelvechchio S, Menicanti L, Ghio S, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion and pulmonary arterial systolic pressure relationship in heart failure: An index of right ventricular contractile function and prognosis. *Am J Physiol - Hear Circ Physiol.* 2013;
19. Dini FL, Pugliese NR, Ameri P, Attanasio U, Badagliacca R, Correale M, et al. Right ventricular failure in left heart disease: from pathophysiology to clinical manifestations and prognosis. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2023;28(4):757–66. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10282-2>
20. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right Ventricular Failure. Taichman DB, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 Mar 23;388(12):1111–25. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra2207410>
21. Manca P, Nuzzi V, Cannatà A, Castrichini M, Bromage DI, De Luca A, et al. The right ventricular involvement in dilated cardiomyopathy: prevalence and prognostic implications of the often-neglected child. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2022;27(5):1795–805. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10741-022-10229-7>
22. Iglesias-Garriz I, Olalla-Gómez C, Garrote C, López-Benito M, Martín J, Alonso D, et al. Contribution of right ventricular dysfunction to heart failure mortality: A meta-analysis. *Reviews in Cardiovascular Medicine.* 2012.
23. Gulati A, Ismail TF, Jabbour A, Alpendurada F, Guha K, Ismail NA, et al. The prevalence and prognostic significance of right ventricular systolic dysfunction in nonischemic dilated cardiomyopathy. *Circulation.*

- 2013;128(15):1623–33.
24. Becker MAJ, van der Lingen ALCJ, Wubben M, van de Ven PM, van Rossum AC, Cornel JH, et al. Characteristics and prognostic value of right ventricular (dys)function in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy assessed with cardiac magnetic resonance imaging. *ESC Hear Fail*. 2021;8(2):1055–63.
  25. Merlo M, Gobbo M, Stolfo D, Losurdo P, Ramani F, Barbati G, et al. The Prognostic Impact of the Evolution of RV Function in Idiopathic DCM. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(9):1034–42.
  26. Venner C, Selton-Suty C, Huttin O, Erpelding ML, Aliot E, Juillière Y. Right ventricular dysfunction in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: Prognostic value and predictive factors. *Arch Cardiovasc Dis [Internet]*. 2016;109(4):231–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.acvd.2015.10.006>
  27. Tadic M, Kersten J, Nita N, Schneider L, Buckert D, Gonska B, et al. The Prognostic Importance of Right Ventricular Longitudinal Strain in Patients with Cardiomyopathies, Connective Tissue Diseases, Coronary Artery Disease, and Congenital Heart Diseases. *Diagnostics [Internet]*. 2021 May 26;11(6):954. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/11/6/954>
  28. Surkova E, Muraru D, Genovese D, Aruta P, Palermo C, Badano LP. Relative Prognostic Importance of Left and Right Ventricular Ejection Fraction in Patients With Cardiac Diseases. *J Am Soc Echocardiogr [Internet]*. 2019 Nov;32(11):1407–1415.e3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0894731719307746>
  29. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Kjoller E, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Prognostic Importance of Pulmonary Hypertension in Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2007;99(8):1146–50.
  30. Matsushita K, Sakata K, Satoh T, Yoshino H. Estimated Pulmonary Artery Systolic Pressure and Mortality in Older-Elderly Heart Failure Patients. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(2):323–8.
  31. Marra AM, Sherman AE, Salzano A, Guazzi M, Saggari R, Squire IB, et al. Right Side of the Heart Pulmonary Circulation Unit Involvement in Left-Sided Heart Failure: Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Implications. *Chest [Internet]*. 2022;161(2):535–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.09.023>
  32. Ghio S, Temporelli PL, Klersy C, Simioniuc A, Girardi B, Scelsi L, et al. Prognostic relevance of a non-invasive evaluation of right ventricular function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013;
  33. Baker BJ, Wilen MM, Boyd CM, Dinh H, Franciosa JA. Relation of right ventricular ejection fraction to exercise capacity in chronic left ventricular failure. *Am J Cardiol*. 1984;
  34. Di Salvo TG, Mathier M, Semigran MJ, Dec GW. Preserved right ventricular ejection fraction predicts exercise capacity and survival in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1995;
  35. Gorter TM, van Veldhuisen DJ, Bauersachs J, Borlaug BA, Celutkiene J, Coats AJS, et al. Right heart dysfunction and failure in heart failure with preserved ejection fraction: mechanisms and management. Position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(1):16–37.
  36. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ, Voors AA, Lam CSP, Geelhoed B, et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 2016 Dec;18(12):1472–87. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.630>
  37. Puwanant S, Priester TC, Mookadam F, Bruce CJ, Redfield MM, Chandrasekaran K. Right ventricular function in patients with preserved and reduced ejection fraction heart failure. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(6):733–7.
  38. Aschauer S, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, Ristl R, Pfaffenberger S, Bachmann A, et al. The right heart in heart failure with preserved ejection fraction: insights from cardiac magnetic resonance imaging and invasive haemodynamics. *Eur J Heart Fail [Internet]*. 2016 Jan;18(1):71–80. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ejhf.418>
  39. Melenovsky V, Hwang S-J, Lin G, Redfield MM, Borlaug BA. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J [Internet]*. 2014 Dec 21;35(48):3452–62. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehu193>
  40. Kuehne T, Yilmaz S, Steendijk P, Moore P, Groenink M, Saaed M, et al. Magnetic resonance imaging analysis of right ventricular pressure-volume loops: In vivo validation and clinical application in patients with pulmonary hypertension. *Circulation*. 2004;110(14):2010–6.
  41. Wauthy P, Naeije R, Brimiouille S. with congenitally corrected transposition. 2005;647–9.
  42. Axell RG, Messer SJ, White PA, McCabe C, Priest A, Statopoulou T, et al. Ventriculo-arterial coupling detects occult RV dysfunction in chronic thromboembolic pulmonary vascular disease. *Physiol Rep*. 2017;5(7):1–13.
  43. Richter MJ, Peters D, Ghofrani HA, Naeije R, Roller F, Sommer N, et al. Evaluation and prognostic relevance of right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2020;201(1):116–9.
44. Hsu S, Simpson CE, Houston BA, Wand A, Sato T, Kolb TM, et al. Multi-beat right ventricular-arterial coupling predicts clinical worsening in pulmonary arterial hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2020;9(10).
  45. Spruijt OA, De Man FS, Groepenhoff H, Oosterveer F, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A, et al. The effects of exercise on right ventricular contractility and right ventricular-arterial coupling in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;191(9):1050–7.
  46. Ireland CG, Damico RL, Kolb TM, Mathai SC, Mukherjee M, Zimmerman SL, et al. Exercise right ventricular ejection fraction predicts right ventricular contractile reserve. *J Hear Lung Transplant [Internet].* 2021 Jun;40(6):504–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1053249821021768>
  47. Brener MI, Masoumi A, Ng VG, Tello K, Bastos MB, Cornwell WK, et al. Invasive Right Ventricular Pressure-Volume Analysis: Basic Principles, Clinical Applications, and Practical Recommendations. *Circ Hear Fail.* 2022;15(1):E009101.
  48. Tello K, Wan J, Dalmer A, Vanderpool R, Ghofrani HA, Naeije R, et al. Validation of the Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion/Systolic Pulmonary Artery Pressure Ratio for the Assessment of Right Ventricular-Arterial Coupling in Severe Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging [Internet].* 2019 Sep;12(9). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCIMAGING.119.009047>
  49. Ghio S, Guazzi M, Scardovi AB, Klersy C, Clemenza F, Carluccio E, et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;
  50. Guazzi M, Villani S, Generati G, Ferraro OE, Pellegrino M, Alfonzetti E, et al. Right Ventricular Contractile Reserve and Pulmonary Circulation Uncoupling During Exercise Challenge in Heart Failure: Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *JACC Hear Fail.* 2016;
  51. Bandera F, Pellegrino M, Generati G, Donghi V, Alfonzetti E, Garatti A, et al. Assessing right ventricular to pulmonary circulation reserve during exercise in heart failure patients with depressed right ventricular function at rest provides relevant clinical insights. In: *Circulation.* 2013.
  52. Morris DA, Gailani M, Vaz Pérez A, Blaschke F, Dietz R, Haverkamp W, et al. Right ventricular myocardial systolic and diastolic dysfunction in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2011;
  53. Borlaug BA, Kane GC, Melenovsky V, Olson TP. Abnormal right ventricular-pulmonary artery coupling with exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;
  54. Kovacs G, Herve P, Barbera JA, Chaouat A, Chemla D, Condliffe R, et al. An official European Respiratory Society statement: pulmonary haemodynamics during exercise. *Eur Respir J.* 2017;
  55. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, Badagliacca R, Berger RMF, Brida M, et al. 2022 ESC/ ERS Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension Developed by the Task Force for the Diagnosis and Treatment of (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J.* 2022;00:1–114.
  56. Bossone E, Naeije R. Exercise-Induced Pulmonary Hypertension. *Heart Failure Clinics.* 2012.
  57. Lewis GD, Bossone E, Naeije R, Grünig E, Saggat R, Lancellotti P, et al. Pulmonary vascular hemodynamic response to exercise in cardiopulmonary diseases. *Circulation.* 2013.
  58. G.D. L, R.M. M, R.V. S, P.P. P, R. M, K.D. B, et al. Pulmonary vascular response patterns during exercise in left ventricular systolic dysfunction predict exercise capacity and outcomes. *Circulation: Heart Failure.* 2011.
  59. Dorfs S, Zeh W, Hochholzer W, Jander N, Kienzle RP, Pieske B, 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;
  60. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: Failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol.* 1991;
  61. Borlaug BA, Jaber WA, Ommen SR, Lam CSP, Redfield MM, Nishimura RA. Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart.* 2011;
  62. Reddy YNV, El-Sabbagh A, Nishimura RA. Comparing pulmonary arterial wedge pressure and left ventricular end diastolic pressure for assessment of left-sided filling pressures. *JAMA Cardiology.* 2018.
  63. Hahn RT, Lerakis S, Delgado V, Addetia K, Burkhoff D, Muraru D, et al. Multimodality Imaging of Right Heart Function: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol.* 2023;81(19):1954–73.
  64. Medvedofsky D, Addetia K, Patel AR, Sedlmeier A, Baumann R, Mor-Avi V, et al. Novel Approach to Three-Dimensional Echocardiographic Quantification of Right Ventricular Volumes and Function from Focused Views. *J Am Soc Echocardiogr [Internet].* 2015;28(10):1222–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2015.06.013>
  65. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for



- cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;
66. Giusca S, Dambrauskaite V, Scheurwegs C, D'Hooge J, Claus P, Herbots L, et al. Deformation imaging describes right ventricular function better than longitudinal displacement of the tricuspid ring. *Heart*. 2010;
  67. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, Køber L, Torp-Pedersen C, Hassager C. Right ventricular dysfunction as an independent predictor of short- and long-term mortality in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007;
  68. Forfia PR, Fisher MR, Mathai SC, Houston-Harris T, Hemnes AR, Borlaug BA, et al. Tricuspid annular displacement predicts survival in pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;
  69. Ghio S, Recusani F, Klersy C, Sebastiani R, Laudisa ML, Campana C, et al. Prognostic usefulness of the tricuspid annular plane systolic excursion in patients with congestive heart failure secondary to idiopathic or ischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2000;
  70. Damy T, Viallet C, Lairez O, Deswarte G, Paulino A, Maison P, et al. Comparison of four right ventricular systolic echocardiographic parameters to predict adverse outcomes in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2009;
  71. Focardi M, Cameli M, Carbone SF, rancesc., Massoni A, De Vito R, Lisi M, et al. Traditional and innovative echocardiographic parameters for the analysis of right ventricular performance in comparison with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;
  72. Haeck MLA, Scherptong RWC, Marsan NA, Holman ER, Schalij MJ, Bax JJ, et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal peak systolic strain in patients with pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;
  73. Field ME, Solomon SD, Lewis EF, Kramer DB, Baughman KL, Stevenson LW, et al. Right Ventricular Dysfunction and Adverse Outcome in Patients With Advanced Heart Failure. *J Card Fail*. 2006;
  74. Antoni ML, Scherptong RWC, Atary JZ, Boersma E, Holman ER, Van Der Wall EE, et al. Prognostic value of right ventricular function in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;
  75. Verhaert D, Mullens W, Borowski A, Popović ZB, Curtin RJ, Thomas JD, et al. Right ventricular response to intensive medical therapy in advanced decompensated heart failure. *Circ Hear Fail*. 2010;
  76. Guendouz S, Rappeneau S, Nahum J, Dubois-Randé JL, Gueret P, Monin JL, et al. Prognostic significance and normal values of 2D strain to assess right ventricular systolic function in chronic heart failure. *Circ J*. 2012;
  77. Cappelli F, Porciani MC, Bergesio F, Perlini S, Attanà P, Pignone AM, et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: Characteristics and prognostic implication. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;
  78. Grant ADM, Smedira NG, Starling RC, Marwick TH. Independent and incremental role of quantitative right ventricular evaluation for the prediction of right ventricular failure after left ventricular assist device implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2012;
  79. Aymami M, Amsallem M, Adams J, Sallam K, Moneghetti K, Wheeler M, et al. The Incremental Value of Right Ventricular Size and Strain in the Risk Assessment of Right Heart Failure Post - Left Ventricular Assist Device Implantation. *J Card Fail*. 2018;
  80. Nagata Y, Wu VCC, Kado Y, Otani K, Lin FC, Otsuji Y, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Ejection Fraction Assessed by Transthoracic 3D Echocardiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017;
  81. Sugeng L, Nesser HJ, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, et al. Multimodality comparison of quantitative volumetric analysis of the right ventricle. In: *Computers in Cardiology*. 2009.
  82. Shimada YJ, Shiota M, Siegel RJ, Shiota T. Accuracy of right ventricular volumes and function determined by three-dimensional echocardiography in comparison with magnetic resonance imaging: A meta-analysis study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;
  83. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, D'Andrea A, Vanderpool R, Corraera A, et al. Accuracy and precision of echocardiography versus right heart catheterization for the assessment of pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 2013;
  84. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry JL. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *Eur Heart J*. 2016;37(12):942–54.
  85. Maron BA, Brittan EL, Hess E, Waldo SW, Barón AE, Huang S, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(9):873–84.
  86. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Hear Fail*. 2010;
  87. Legris V, Thibault B, Dupuis J, White M, Asgar AW, Fortier A, et al. Right ventricular function and its coupling to pulmonary circulation predicts exercise tolerance in systolic heart failure. *ESC Hear Fail*

- [Internet]. 2022 Feb 24;9(1):450–64. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ehf2.13726>
88. Sharma T, Lau EMT, Choudhary P, Torzillo PJ, Munoz PA, Simmons LR, et al. Dobutamine stress for evaluation of right ventricular reserve in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*. 2015;
  89. Ghio S, Fortuni F, Greco A, Turco A, Lombardi C, Scelsi L, et al. Dobutamine stress echocardiography in pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol*. 2018;
  90. Meyer P, Filippatos GS, Ahmed MI, Iskandrian AE, Bittner V, Perry GJ, et al. Effects of right ventricular ejection fraction on outcomes in chronic systolic heart failure. *Circulation*. 2010;
  91. Mohammed SF, Hussain I, Abou Ezzeddine OF, Takahama H, Kwon SH, Forfia P, et al. Right ventricular function in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *Circulation*. 2014;
  92. Matsumoto K, Tanaka H, Onishi A, Motoji Y, Tatsumi K, Sawa T, et al. Bi-ventricular contractile reserve offers an incremental prognostic value for patients with dilated cardiomyopathy. *Eur Hear J – Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2015 Nov;16(11):1213–23. Available from: <https://academic.oup.com/ehjci/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jev069>
  93. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;
  94. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2012;13(1):1–46.
  95. Badano LP, Koliass TJ, Muraru D, Abraham TP, Aurigemma G, Edvardsen T, et al. Standardization of left atrial, right ventricular, and right atrial deformation imaging using two-dimensional speckle tracking echocardiography: A consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(6):591–600.
  96. Varga A, Garcia MAR, Picano E. Safety of Stress Echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol*. 2006;
  97. Fennich N, Ellouali F, Abdelali S, Chaara A, Berrada A, Elhajjaji I, et al. Stress echocardiography: Safety and tolerability. *Cardiovasc Ultrasound*. 2013;
  98. Lausen B, Schumacher M. Maximally Selected Rank Statistics. *Biometrics* [Internet]. 1992 Mar;48(1):73. Available from: <https://www.jstor.org/stable/2532740?origin=crossref>
  99. Naeije R, Vanderpool R, Dhakal BP, Saggarr R, Saggarr R, Vachiery JL, et al. Exercise-induced pulmonary hypertension: Physiological basis and methodological concerns. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013.
  100. Bosch L, Lam CSP, Gong L, Chan SP, Sim D, Yeo D, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(12):1664–71.
  101. Damy T, Kallvikbacka-Bennett A, Goode K, Khaleva O, Lewinter C, Hobkirk J, et al. Prevalence of, Associations With, and Prognostic Value of Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (TAPSE) Among Out-Patients Referred for the Evaluation of Heart Failure. *J Card Fail* [Internet]. 2012 Mar;18(3):216–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1071916411013212>
  102. Cenkerova K, Dubrava J, Pokorna V, Kaluzay J, Jurkovicova O. Right ventricular systolic dysfunction and its prognostic value in heart failure with preserved ejection fraction. *Acta Cardiol* [Internet]. 2015 Aug 23;70(4):387–93. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/AC.70.4.3094646>
  103. Vîjtiac A, Onciul S, Guzu C, Verinceanu V, Bătăilă V, Deaconu S, et al. The prognostic value of right ventricular longitudinal strain and 3D ejection fraction in patients with dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2021 Nov 24;37(11):3233–44. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10554-021-02322-z>