

DESAFÍOS ACTUALES EN FALLA CARDÍACA: MECANISMOS Y POTENCIAL TERAPÉUTICO^a

DR. JORGE JALIL MILAD^b
Académico correspondiente

CURRENT CHALLENGES IN HEART FAILURE: MECHANISMS AND THERAPEUTIC OPPORTUNITIES

Abstract

Heart failure (HF) occurs when the heart is unable to provide the necessary cardiac output for tissue demands, or when it is unable to do so without elevated ventricular filling pressure. In the initial phase of HF, a noxa causes damage to the heart, which then undergoes a process of remodeling. Myocardial damage or injury and decreased myocardial distensibility (leading to what is known as HF with preserved ejection fraction or HFpEF) are two fundamental mechanisms of HF. In this regard, the concept of reverse remodeling in HF and the role of the Rho kinase cell signaling and pro-remodeling pathway are reviewed here. There are many emerging mechanisms of HF, and significant clinical advances have been made in recent years. HFpEF associated with obesity, where epicardial fat plays a pathogenic role, is very prevalent, and in the last few years, significant therapeutic advances have been observed with clear improvement in symptoms and reductions in hospital admissions for HF using glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists. On the other hand, amyloid cardiomyopathy (AC) typically manifests as HFpEF due to diastolic dysfunction secondary to amyloid infiltration, which occurs via two primary mechanisms: by light chains and by transthyretin. For both forms of AC, novel therapeutic agents are currently available that have been demonstrated to enhance quality of life and reduce mortality.

Keywords: Heart failure; Rho associated kinases; Obesity; Epicardial adipose Tissue; Glucagon-like peptide-1 receptor agonists; Cardiac amyloidosis.

^a Conferencia de incorporación como Miembro Correspondiente de la Academia Chilena de Medicina, pronunciada en sesión pública y solemne realizada el 10 de julio de 2025.

^b Cardiólogo. Profesor titular, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Email: jorgejalil1956@gmail.com

Resumen

Insuficiencia cardíaca (IC) es la incapacidad del corazón de aportar el débito cardíaco necesario para las demandas tisulares o que lo haga con la presión de llenado ventricular elevada. Inicialmente en la IC existe una noxa que daña el corazón, que se remodela. El daño o injuria miocárdica y la disminución de la distensibilidad miocárdica (que lleva a lo que se denomina IC con fracción de eyección preservada o IC-FEp) son dos mecanismos fundamentales de IC. Al respecto, se revisa el concepto de remodelado reverso en IC y el rol de la vía de señalización celular y pro remodelado de la Rho kinasa. Existen muchos mecanismos emergentes de IC con avances clínicos significativos en los últimos años. La IC-FEp asociada a obesidad, donde la grasa epicárdica tiene un rol patogénico, es muy prevalente y en los años recientes se han observado importantes avances terapéuticos con clara mejoría de los síntomas y disminución de las hospitalizaciones por IC utilizando agonistas del receptor del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1). Por otro lado, la cardiomiopatía amiloídea (CA) suele presentarse como IC-FEp por disfunción diastólica secundaria a infiltración amiloídea que tiene 2 mecanismos principales: por cadenas livianas y por transtiretina. Para ambas formas de CA existen actualmente nuevas terapias que mejoran la calidad de vida y la mortalidad asociadas.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca; Rho kinasas asociadas; Obesidad; Tejido adiposo epicárdico; Agonistas del receptor péptido similar a glucagón tipo 1; Amiloidosis cardíaca.

Agradezco enormemente a la Academia Chilena de Medicina que me honra con su acogida en el día de hoy.

La motivación por este tema nació durante mi formación como internista realizando una beca clínica-docente que incluía una tesis en el Hospital Salvador bajo la tutoría del Dr. Edgardo Escobar. Fue una experiencia muy formadora donde comencé a definirme como cardiólogo e investigador⁽¹⁻³⁾ y mi primera aproximación a la insuficiencia cardíaca (IC).

Considero cada vez más importante que durante la formación médica durante una beca o residencia se realice una memoria, trabajo de investigación o tesis. La profundidad del conocimiento adquirido durante ese proceso va a impactar muy positivamente en los diversos aspectos del quehacer médico posterior.

Definimos IC como la incapacidad del corazón de aportar el débito cardíaco necesario en relación con las demandas tisulares requeridas (en reposo, ejercicio o en condiciones de estrés cardiovascular) o también que lo haga con la presión de llenado ventricular elevada. Inicialmente en la IC existe una noxa que daña o sobrecarga directamente el corazón, que se remodela, con lo cual inicialmente es posible mantener la función ventricular. Este mecanismo de adaptación que involucra varios procesos celulares y la activación neurohormonal principalmente de los sistemas renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) y simpático se denominan mecanismos de compensación y mantienen la presión arterial y el flujo sanguíneo a los distintos órganos. En el corto plazo estos mecanismos cumplen su función adaptativa-compensatoria, pero en el largo plazo pueden tener

efectos deletéreos sistémicos y locales y resultar sobrepasados. Un esquema del proceso que lleva a IC se observa en la Figura 1.

MECANISMOS DE INSUFICIENCIA CARDÍACA

Existen dos mecanismos fundamentales de IC. El primero es por destrucción o injuria de cardiomiocitos, con dilatación del ventrículo izquierdo (VI) y donde se modifica la relación presión-volumen diastólico VI desviando esta curva a derecha. Por otro lado, el aumento de la capacitancia del VI permite llenarlo con incrementos modestos de la PFDVI (presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo) y también mantener el volumen eyectivo cuando el acortamiento de los cardiomiocitos está disminuido. Dado que en esta situación el VI se dilata notablemente, la FEVI (fracción de eyección del ventrículo izquierdo) disminuye (de aquí la denominación actual de IC con fracción de eyección reducida o IC-FER). Estos pacientes responden bien al antagonismo neurohormonal bloqueando los SRAA y simpático con reducción importante de la mortalidad por todas las causas y de las hospitalizaciones por IC. La etiología más prevalente de IC-FER es la cardiopatía isquémica posinfarto donde el VI se remodela con caída importante de la fracción de eyección y desarrollo de IC-FER. En un registro nuestro de pacientes hospitalizados por IC-FER, en la década de los 90, en 371 pacientes, las otras dos etiologías prevalentes fueron la hipertensiva y la miocardiopatía dilatada idiopática. En los distintos registros estas prevalencias se han mantenido a lo largo del tiempo.

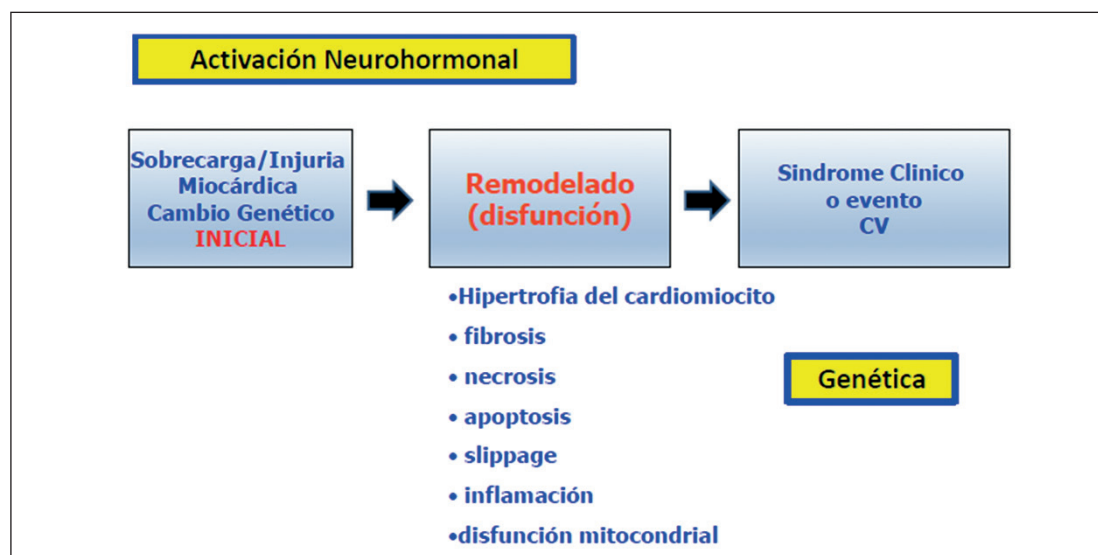


Figura 1. Desarrollo de insuficiencia cardíaca: la activación neurohormonal desde su inicio, el remodelado cardíaco y sus procesos celulares en un contexto genético particular que puede modular estos mecanismos. (CV = cardiovascular; *slippage*: resbalamiento, pérdida de fuerza de transmisión). Figura elaborada por el autor.

El segundo mecanismo de IC es por disminución de la distensibilidad y aumento de la rigidez del VI, en general por hipertrofia y fibrosis miocárdica. El VI no puede dilatarse con relación al aumento del retorno venoso (sobre todo en ejercicio). La PFDVI aumenta de forma drástica y desproporcionada desplazándose la curva de la relación presión-volumen diastólico VI hacia arriba y a la izquierda. El caso más prevalente es la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) por sobrecarga de presión (como en la hipertensión arterial o en la estenosis aórtica). También en esta condición hay estrés oxidativo endotelial (con menor biodisponibilidad de óxido nítrico, que promueve vasoconstricción y un estado proinflamatorio y protrombótico y lleva a deterioro de la relajación ventricular y auricular activas y a aumento de la rigidez ventricular pasiva junto a disminución de la distensibilidad arterial)⁽⁴⁾. Esto conduce a lo que se denomina IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp), con distintos fenotipos, se asocia a múltiples condiciones y comorbilidades (edad avanzada, obesidad, diabetes mellitus, fibrilación auricular, enfermedad renal crónica, hipertensión pulmonar), representa actualmente aproximadamente el 50% de los pacientes con IC, con pronóstico similar al de los pacientes con IC-FEr. A diferencia de la IC-FEr aquí existe poco beneficio con los antagonistas neurohormonales y no hay en la actualidad un tratamiento que reduzca claramente la mortalidad⁽⁵⁾.

REMODELADO REVERSO EN INSUFICIENCIA CARDÍACA Y VÍAS DE SEÑALIZACIÓN CELULAR

Remodelado reverso se refiere a la posibilidad de regresar los cambios celulares y funcionales en el miocardio en la IC y es uno de los grandes desafíos de la cardiología. Se ha logrado remodelado reverso en muchos casos de IC-FEr farmacológicamente con bloqueo neurohormonal con antagonistas del SRAA y duales, betabloqueadores e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (que reducen la glicemia en personas con diabetes tipo 2 al impedir que los riñones la reabsorban, con beneficios adicionales cardiovasculares y renales). También se ha logrado en muchos casos de IC-FEr producir remodelado reverso significativo con la terapia de resincronización cardíaca (estimulación con marcapasos biventricular) cuando existe disincronía y bloqueo completo de rama izquierda.

En el miocardio con hipertrofia patológica se acumula matriz extracelular y se produce fibrosis. Se deteriora la función ventricular y se altera la conducción eléctrica intramiocárdica que predispone al corazón a arritmias por reentrada (como fibrilación auricular o taquicardia ventricular) por heterogeneidad tisular.

El tipo de estímulo hipertrófico y los mecanismos de señalización río abajo determinar en gran medida el tipo de la hipertrofia cardíaca (fisiológica o patológica). En este sentido la vía de la Rho-kinasa (ROCK) por sus efectos pro-remodelado cardiovascular

activada por péptidos y neurohormonas relevantes en la fisiopatología del remodelado cardíaco nos ha motivado a su estudio (Figura 2).

Experimentalmente hemos observado activación de ROCK (en el miocardio) precozmente posinfarto al miocardio en roedores junto a disfunción sistólica y a fibrosis miocárdica, lo que se previene con el inhibidor de ROCK fasudil⁽⁷⁾. En seres humanos una de las primeras observaciones que hicimos fue la activación de ROCK en leucocitos circulantes (ROCK^{Lc}) en pacientes hipertensos⁽⁸⁾, activación significativamente mayor en presencia de hipertrofia del VI. En pacientes con IC-FEr bajo tratamiento observamos por primera vez un aumento marcado de la actividad de ROCK^{Lc} en comparación con sujetos sanos y con pacientes hipertensos bajo tratamiento, inversamente proporcional al deterioro de la fracción de eyección del VI⁽⁹⁾. Esto fue replicado en Japón con dife-

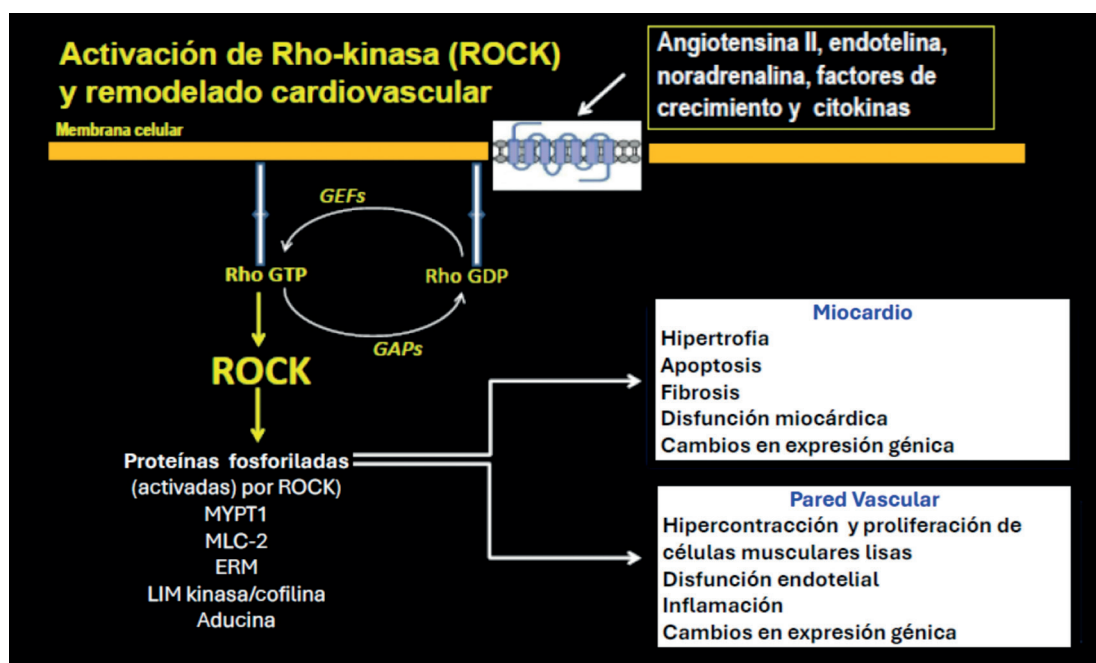


Figura 2. Activación de la vía Rho-kinasa y remodelado cardiovascular. Algunas de las proteínas río abajo activadas por ROCK con roles patogénicos en el remodelado cardiovascular patológico son MAP quinasa 38 (pro hipertrofiante), JNK, caspasa 3 (pro apoptótica) e interleukinas 6 y 8 e ICAM-1 (proinflamatorias). La activación de ROCK activa fibroblastos cardíacos modificándolos al fenotipo de miofibroblastos (son las células que finalmente producen y secretan el colágeno miocárdico que produce fibrosis patológica intersticial y perivascular). A través de estos procesos la activación de ROCK está involucrada en la patogenia y en el remodelado en hipertensión arterial, hipertensión pulmonar, aterosclerosis, espasmo coronario y en hipertrofia cardíaca patológica e IC. *Abreviaturas:* GDP = Proteína Aceleradora de GTPasa; GEF = Factor de intercambio de nucleótidos de guanina; MYPT1 = Subunidad 1 de la fosfatasa de la miosina; MLC-2 = cadena liviana de la miosina 2; ERM = Ezrina, Radixina y Moesina; LIM = dominio LIM que regula la actina. (Esquema modificado de referencia 6).

rentes etiologías de IC-FER y en pacientes con IC-FEp⁽¹⁰⁾. Posteriormente en pacientes con IC-FER bajo tratamiento observamos además de activación de ROCK^{lc}, mayores niveles de apoptosis en las mismas células correlacionado con activación de ROCK⁽¹¹⁾. Más tarde documentamos que el remodelado reverso precoz en pacientes con IC-FER producido con terapia de resincronización se asocia a disminución significativa de la activación de ROCK^{lc}⁽¹²⁾.

El significado de la activación de ROCK en leucocitos circulantes y su dinámica en el miocardio lo evaluamos en un modelo experimental en roedores con niveles genéticamente elevados de enzima convertidora de angiotensina II (ECA). Comprobamos un aumento significativo, simultáneo y similar de la activación de ROCK en miocardio, pared aórtica y en leucocitos circulantes en presencia de niveles genéticamente elevados de ECA, que fue revertido con el inhibidor de ROCK fasudil⁽¹³⁾. Esta observación indica que la activación de ROCK^{lc} es un reflejo de su activación en miocardio y en la pared vascular. El impacto clínico de la inhibición de la vía de señalización celular ROCK en pacientes con IC es algo pendiente y también su rol como biomarcador en el desarrollo de esta enfermedad.

MECANISMOS EMERGENTES DE FALLA CARDÍACA

Existen muchos mecanismos de IC en investigación en la actualidad desde el punto de vista molecular y por su aplicación clínica. Revisaremos brevemente los avances en la IC-FEp asociada a obesidad y la amiloidosis cardíaca.

IC-FEp asociada a obesidad

La IC-FEp está presente actualmente en el 50% de todos los pacientes con IC. Es la principal causa de hospitalizaciones en pacientes mayores de 65 años⁽¹⁴⁾ y uno de los mecanismos más importantes de IC.

En la IC-FEp existen 6 fenotipos principales (Tabla 1) y todos tienen comorbilidades asociadas. Es poco habitual que estos pacientes presenten solamente una. El fenotipo asociado al envejecimiento suele acompañarse de fibrilación auricular, anemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fragilidad y el fenotipo obeso se asocia más frecuentemente a apnea obstructiva del sueño, diabetes mellitus y a enfermedad renal crónica.

Tabla 1. Seis fenotipos principales de Insuficiencia Cardíaca con fracción de eyección preservada¹⁵

Fenotipo asociado a envejecimiento
Fenotipo obeso o cardio- metabólico
Asociado a hipertensión arterial (HTA)
Fenotipo con hipertensión pulmonar
Fenotipo de la enfermedad coronaria
Asociado a miopatía auricular izquierda

Las personas con obesidad tienen un riesgo mayor de desarrollar fibrilación auricular (FA) e IC-FEp. La obesidad es un factor de riesgo relevante para diabetes mellitus tipo 2 (DM2). El fenotipo obeso-diabético-hipertenso (cardio-metabólico) es el más común y conlleva la mayor carga de morbilidad y mortalidad⁽¹⁴⁾. En estos pacientes hay aumento de la grasa visceral, que sufre una transformación biológica proinflamatoria alterando la secreción de moléculas mensajeras (adipokinas), conduce a IC-FEp y contribuye directamente a las comorbilidades asociadas^(4,16). La adiposidad visceral es el mecanismo central subyacente al desarrollo de IC-FEp, DM2, HTA y enfermedad renal crónica (ERC). También podría dar cuenta en esta condición de la retención de sodio, inflamación sistémica y ERC.

El tejido adiposo epicárdico (EAT) situado entre el miocardio y el pericardio visceral tiene contacto estrecho con los vasos coronarios y puede ser protector del miocardio adyacente por su función termogénica, similar a la de la grasa parda, pero también muy perjudicial a través de la secreción paracrina o vasocrina de citocinas proinflamatorias y profibróticas⁽⁴⁾. Es un órgano endocrino muy activo, con gran capacidad para liberar y absorber ácidos grasos libres y secretar citocinas inflamatorias. En la obesidad el EAT aumenta la carga mecánica sobre el miocardio, lo que promueve remodelado miocárdico y es una fuente importante de adipokinas, quimiokinas y citocinas, que interactúan de forma paracrina con las células vasculares y los cardiomiocitos (Figura 3).

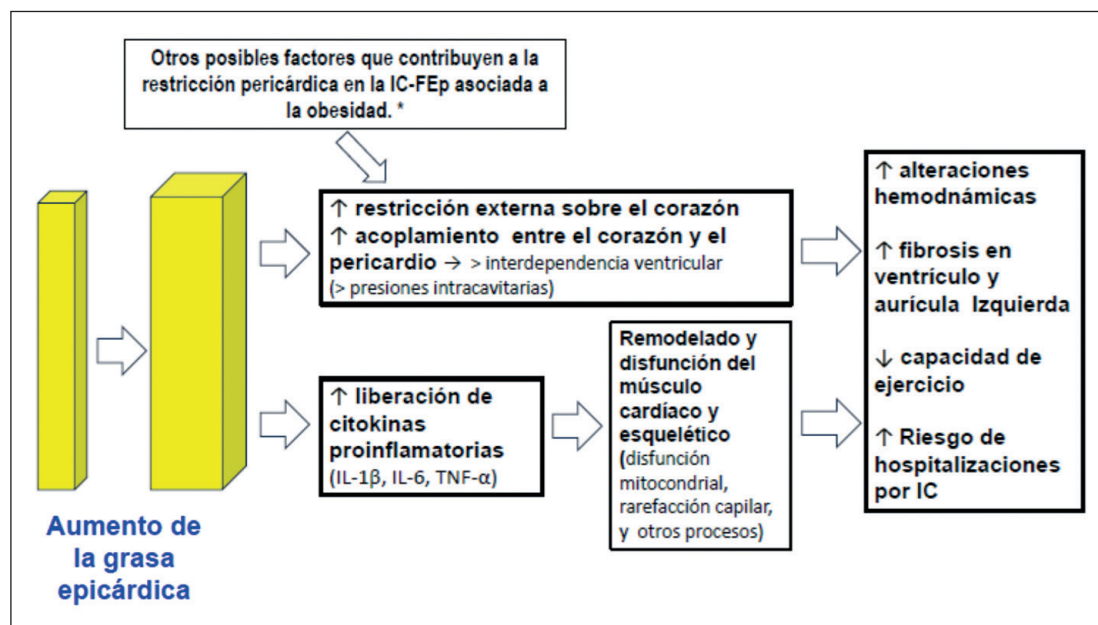


Figura 3. Rol patogénico de la grasa epicárdica en el desarrollo de Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp): efectos mecánicos y paracrinos del aumento del tejido adiposo epicárdico (EAT) en la estructura y función miocárdicas (figura modificada con permiso del autor, referencia 4). Abreviaturas: IC = Insuficiencia Cardíaca; IL = Interleukina; TNF- α = Factor de necrosis tumoral α .

Los pacientes con aumento del EAT presentan un índice de masa ventricular izquierda elevado, aurícula izquierda dilatada y una velocidad E/e' alta en el ecocardiograma, lo que precede a la IC-FEp. La asociación entre el EAT y la función VI es significativa incluso al ajustar por obesidad y por factores de riesgo cardiovascular tradicionales⁽¹⁷⁾. Cada trastorno metabólico relacionado con FA y con IC-FEp se acompaña de aumento de la masa de EAT⁽¹⁸⁾.

La leptina y la adiponectina son dos adipokinas que modulan la sensibilidad a insulina, con efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, respectivamente. La obesidad se asocia a aumento de los niveles de leptina, que activa las células del sistema inmune innato y adaptativo⁽¹⁹⁾ actuando como reactante de fase aguda, aumentando la secreción de citokinas proinflamatorias como IL-6, IL-12 y TNF α en los macrófagos⁽²⁰⁾. Esto, a su vez, aumenta la expresión de leptina en el tejido adiposo y la leptina circulante, creando un círculo de retroalimentación que promueve el estado inflamatorio. Las personas obesas presentan mayor abundancia de macrófagos en el tejido adiposo, lo que indica que en la obesidad los adipocitos y los macrófagos desempeñan un papel importante en la inflamación. Los niveles elevados de leptina en la obesidad se asocian con fibrosis cardíaca y renal, aumento de la producción de aldosterona y retención de sodio⁽²¹⁾.

Por otro lado, la adiponectina, producida exclusivamente por los adipocitos circula en el plasma, con un efecto sensibilizador de la insulina y efectos antiinflamatorios⁽²²⁾. Los niveles séricos de adiponectina se correlacionan inversamente con obesidad y los con niveles de citokinas proinflamatorias en la DM2. Por otro lado, las citokinas proinflamatorias reducen la expresión de adiponectina en adipocitos. Al tratar macrófagos con adiponectina se inhibe la citokina proinflamatoria TNF- α e induce la expresión de la citocina antiinflamatoria IL-10⁽²³⁾.

La vía del péptido similar a glucagón tipo 1 (GLP-1): una nueva vía antidiabética, antiobesidad y antiremodelado cardíaco. El péptido similar a glucagón es una hormona incretina liberada por las células L entero-endocrinas del intestino. GLP-1 y GLP-2 son secretados continuamente desde las células entero-endocrinas en niveles bajos en ayunas y en estado interprandial y aumentan rápidamente a los pocos minutos de la ingesta de alimentos⁽²⁴⁾. GLP-1 controla la variación de la glicemia durante las comidas aumentando la secreción de insulina y disminuyendo la de glucagón. Además, retarda el vaciamiento gástrico y reduce la ingesta de alimentos lo que maximiza la absorción de nutrientes y reduce el aumento de peso. Estos efectos se producen a través del receptor de GLP-1 (R-GLP-1) identificado por primera vez en las células β de los islotes del páncreas y en el sistema nervioso central.

Los agonistas del receptor de GLP-1 (AR-GLP-1) pueden revertir la hipertrofia miocárdica reduciendo la obesidad y sus consecuencias directas, inhibiendo también la vía de señalización pro-remodelado cardíaco PKA/RhoA/ROCK y estimulando la

expresión de Angiotensina II/AT1R/ECA2 con activación de la vía cardio protectora AMPK/mTOR, previniendo así la hipertrofia cardíaca⁽⁴⁾.

En pacientes con IC-FEp obesos con y sin DM2 el AR-GLP-1 semaglutide mejora la capacidad funcional, los niveles de PCR (Proteína C Reactiva) y de proBNP (pro Péptido Natriurético tipo B) y reduce las hospitalizaciones por IC⁽²⁵⁾. Más recientemente, con el agonista dual tirzepatide (AR-GLP-1 y agonista del receptor del polipéptido inhibidor gástrico o polipéptido insulino-trópico dependiente de glucosa o PIP) se ha observado mejoría de la capacidad funcional y disminución de hospitalizaciones por IC⁽²⁶⁾ (Tabla 2).

LA CARDIOMIOPATÍA AMILOÍDEA

La cardiomiopatía amiloídea (CA) suele presentarse como IC-FEp por disfunción diastólica secundaria a infiltración amiloídea. En hasta 1/3 se pesquiza en etapas tardías como IC-FEr. Puede presentar síncope y acompañarse de hipotensión arterial. Las dos principales formas de CA, son la CA-TTR (por transtiretina) y la CA-AL (por cadenas livianas).

La CA-AL presenta ciertas características que la pueden distinguir de la CA-TTR y es la forma más común de amiloidosis. Causada por una célula plasmática clonal con exceso de cadenas livianas (κ o λ) de inmunoglobulinas, que se pliegan anormalmente en monómeros inestables que se autoagregan formando las fibrillas de amiloide insoluble que se depositan en el intersticio y alteran la estructura y función de los órganos involucrados (corazón, riñón, hígado y sistema nervioso autónomo o periféricos). A pesar de existir ciertos hallazgos, prácticamente patognomónicos (macroglia y/o púrpura periorbital), estos son infrecuentes y en la gran mayoría de las ocasiones la manifestación clínica de esta enfermedad será IC, síndrome nefrótico, neu-

Tabla 2. Efectos del agonista del receptor de GLP-1 semaglutide y del agonista dual del receptor de GLP-1 y del receptor del Polipéptido Inhibidor Gástrico (PIP) tirzepatide en pacientes con Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada²⁷

Efectos significativos observados	Semaglutide (2 estudios)	Tirzepatide (1 estudio)
Pérdida de peso (%)	8,5	11,7
Hospitalizaciones por IC (Odds ratio)	0,2	0,4
Mejoría en puntaje de calidad de vida Kansas City	+ 9,3	+ 7,5
Distancia ganada en el test de caminata en 6 minutos (metros)	+ 14,5	+ 20,3

Abreviaturas: IC = insuficiencia cardíaca.

ropatía periférica o disfunción autonómica^(28,29). Se diagnostica detectando las cadenas livianas monoclonales en suero y/u orina, corroborando la infiltración de un órgano afectado con biopsia⁽²⁹⁾.

En la AC-TTR hay infiltración y depósito de agregados fibrilares insolubles de transtiretina a nivel extracelular de los cardiomiocitos, generando alteraciones cardíacas estructurales y funcionales. Normalmente la transtiretina - una proteína de síntesis hepática antiguamente denominada prealbúmina - participa en el transporte de tiroxina y de la proteína fijadora de retinol. Esta proteína tiene la capacidad de disgregarse en dímeros y monómeros, que pueden agregarse y formar fibras amiloides insolubles que se depositan en corazón y otros tejidos. La AC-TTR se clasifica según la presencia o ausencia de mutación genética de TTR en hereditaria (autosómica dominante) por variantes o mutantes del gen de transtiretina (AC TTRv o m) o silvestre por depósito de TTR silvestre o no mutada o *wild type* (AC TTRwt).

La forma hereditaria es secundaria a mutaciones genéticas de TTR donde aumenta la probabilidad de disociación de tetrámeros a monómeros de TTR con baja estabilidad conformacional y alta tendencia a agregación en fibrillas amiloides, que pueden depositarse en corazón, nervios u otros tejidos. Existen más de 120 mutaciones de TTR con una correlación genotipo-fenotipo que determina un compromiso cardíaco o neurológico. A pesar de ser una enfermedad rara, es endémica en algunas zonas geográficas y existen mutaciones específicas que generan compromiso fundamentalmente cardíaco. Clínicamente ambas formas son similares, con mayor compromiso neurológico en la ATTR-h (polineuropatía sensitivo-motora simétrica y ascendente). Existen también distintos grados de disfunción autonómica, como hipotensión ortostática, incontinencia urinaria, disfunción eréctil y síncope ortostático.

La amiloidosis por transtiretina *wild-type* (ATTR-wt) o CA senil, por la edad tardía de inicio (> 80 años, aunque comenzar más precozmente, incluso a los 60 años). Corresponde probablemente a la forma más frecuente de CA (excluyendo a la CA-AL) de entre las más de 30 proteínas que pueden formar fibrillas de amiloide y depositarse. El subtipo ATTR-wt puede tener una prevalencia de hasta 13% como causa de IC-FEp en pacientes mayores de 60 años y de 16% en pacientes con estenosis aórtica de bajo flujo mayores de 80⁽³⁰⁾.

Se desconoce el motivo por el cual TTR se torna inestable y favorece su agregación, pero se sabe que esto se asocia a mayor edad. El depósito de amiloide en la amiloidosis TTR-wt puede ocurrir también a nivel extracardíaco como síndrome del túnel carpiano precediendo en 5 a 10 años a las manifestaciones cardíacas, rotura espontánea distal del tendón del bíceps y raquiostenosis.

No es posible distinguir de forma fiable AC-TTRm de AC-TTRwt por clínica o técnicas histológicas y se debe realizar secuenciación del gen de TTR para el diagnóstico definitivo cuando se ha confirmado AC-TTR.

Es importante señalar que ambas formas de CA (AL y TTR) en la actualidad tienen tratamiento específico que mejora la sobrevida. Es muy relevante efectuar precozmente el diagnóstico utilizando señales clínicas de alarma (o “banderas rojas”) que permiten sospechar clínicamente la enfermedad e instaurar su tratamiento tempranamente con mejoría del pronóstico.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Jorge y Norma que me estimularon a seguir esta senda. A Roberto y Cecilia con quienes hemos transitado juntos este noble oficio. A mis hijos Ignacio, Francisca y Jorge que han tratado de entender mis motivaciones. A Verónica, que me ha acompañado con inmensa generosidad en la buenas y en las otras.

Al Hospital San Juan de Dios donde partí en la medicina con todo ese gran equipo y mi padre al lado de la Quinta Normal. Al Departamento y Servicio de Medicina del Hospital Salvador donde devine en internista. Al Departamento y División de Enfermedades Cardiovasculares de la P Universidad Católica, escuela de medicina, cardiología y liderazgo, especialmente a los doctores Casanegra, Rodríguez (q.e.p.d.), Corbalán (q.e.p.d.), Chamorro, Marchant, Irrarrázaval y Morán. A la Dra. Gloria Valdés con quien hemos coincidido en el mundo de la hipertensión arterial. Al Dr. Karl T. Weber, con quien me formé como investigador en remodelado y falla cardíaca.

A mis colegas y amigos de la División de Enfermedades Cardiovasculares en la PUC con quienes compartimos diariamente el trabajo y nuestra misión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jalil J, Escobar E, Thumala A, Domenech R, Venegas P. Vasodilatadores en la insuficiencia aórtica crónica asintomática: estudio ecocardiográfico. *Rev Med Chil.* 1985;113(8):751-7.
2. Jalil-Milad J, Escobar E, Thumala A, Florenzano F, Venegas P. Insuficiencia aórtica crónica asintomática: seguimiento clínico y ecocardiográfico de 41 pacientes asintomáticos [Asymptomatic chronic aortic insufficiency: clinical and echocardiographic follow-up of 41 asymptomatic patients]. *Rev Med Chil.* 1985;113(3):197-202.
3. Jalil-Milad J, Escobar E, Thumala A, Florenzano F, Venegas P, Abarzúa E. Cambios posoperatorios en la insuficiencia aórtica: estudio clínico y ecocardiográfico en 23 pacientes. *Rev Med Chil.* 1986;114(4):309-14.
4. Jalil JE, Gabrielli L, Ocaranza MP, MacNab P, Fernández R, Grassi B, et al New Mechanisms to Prevent Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism (GLP-1 RA) in Metabolic Syndrome and in Type 2 Diabetes: A Review. *Int J Mol Sci.* 2024;25(8):4407. doi: 10.3390/ijms25084407.
5. Packer M. Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure: Crazy, Stupid Love-and Maybe, Redemption. *J Am Heart Assoc.* 2024;13(8):e034642. doi: 10.1161/JAHA.124.034642.

6. Jalil JE, Ocaranza MP. Regression of cardiovascular remodeling in hypertension: Novel relevant mechanisms. *World J Hypertens* 2016;6(1):1-17 [doi : 10.5494/wjh.v6.i1.1]
7. Mera C, Godoy I, Ramírez R, Moya J, Ocaranza MP, Jalil JE. Mechanisms of favorable effects of Rho kinase inhibition on myocardial remodeling and systolic function after experimental myocardial infarction in the rat. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2016;10(1):4-20. doi: 10.1177/1753944715609516.
8. Gabrielli L, Winter JL, Godoy I, McNab P, Padilla I, Cordova S, et al. Increased rho-kinase activity in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens.* 2014;27(6):838-45. doi: 10.1093/ajh/hpt234.
9. Ocaranza MP, Gabrielli L, Mora I, Garcia L, McNab P, Godoy I, et al. Markedly increased Rho-kinase activity in circulating leukocytes in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* 2011;161(5):931-7. doi: 10.1016/j.ahj.2011.01.024.
10. Do e Z, Fukumoto Y, Sugimura K, Miura Y, Tatebe S, Yamamoto S, et al. Rho-kinase activation in patients with heart failure. *Circ J.* 2013;77(10):2542-50. doi: 10.1253/circj.cj-13-0397.
11. Ocaranza MP, Moya J, Jalil JE, Lavandero S, Kalergis AM, Molina C, et al. Rho-kinase pathway activation and apoptosis in circulating leucocytes in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *J Cell Mol Med.* 2020;24(2):1413-1427. doi: 10.1111/jcmm.14819.
12. Ocaranza MP, Jalil JE, Altamirano R, de León A, Moya J, Lonis A, et al. Reverse Remodeling in Human Heart Failure after Cardiac Resynchronization Therapy Is Associated With Reduced RHO-Kinase Activation. *Front Pharmacol.* 2021;12:565724. doi: 10.3389/fphar.2021.565724.
13. Fierro C, Novoa U, González V, Ocaranza MP, Jalil JE. Simultaneous Rho kinase inhibition in circulating leukocytes and in cardiovascular tissue in rats with high angiotensin converting enzyme levels. *Int J Cardiol.* 2016;215:309-17. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.04.004.
14. Dhore-Patil A, Thannoun T, Samson R, Le Jemtel TH. Diabetes Mellitus and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Role of Obesity. *Front Physiol.* 2022;12:785879. doi: 10.3389/fphys.2021.785879.
15. Stoicescu L, Cri an D, Morgovan C, Avram L, Ghibu S. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: The Pathophysiological Mechanisms behind the Clinical Phenotypes and the Therapeutic Approach. *Int J Mol Sci.* 2024;25(2):794. doi: 10.3390/ijms25020794.
16. Packer M. Conceptual Models to Explain Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: a Tale of Futility, Frustration, and Perhaps, Fruition. *Circulation.* 2025. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.125.078115. Epub ahead of print. PMID: 41205216.
17. Kim JS, Kim SW, Lee JS, Lee SK, Abbott R, Lee KY, et al. Association of pericardial adipose tissue with left ventricular structure and function: a region-specific effect? *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20(1):26. doi: 10.1186/s12933-021-01219-4.
18. Song G, Sun F, Wu D, Bi W. Association of epicardial adipose tissues with obstructive sleep apnea and its severity: A meta-analysis study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2020;30(7):1115-1120. doi: 10.1016/j.numecd.2020.03.016.
19. Yamaguchi S, Maeda M, Oba K, Maimaituxun G, Arasaki O, Yagi S, et al. Sex differences in the association between epicardial adipose tissue volume and left atrial volume index. *BMC Cardiovasc Disord.* 2024;24(1):46. doi: 10.1186/s12872-023-03569-1.
20. Vilariño-García T, Polonio-González ML, Pérez-Pérez A, Ribalta J, Arrieta F, Aguilar M, et al. Role of Leptin in Obesity, Cardiovascular Disease, and Type 2 Diabetes. *Int J Mol Sci.* 2024;25(4):2338. doi: 10.3390/ijms25042338.

21. Packer M, Kitzman DW. Obesity-Related Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction: The Mechanistic Rationale for Combining Inhibitors of Aldosterone, Neprilysin, and Sodium-Glucose Cotransporter-2. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):633-639. doi: 10.1016/j.jchf.2018.01.009.
22. Ren Y, Zhao H, Yin C, Lan X, Wu L, Du X, et al. Adipokines, Hepatokines and Myokines: Focus on Their Role and Molecular Mechanisms in Adipose Tissue Inflammation. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:873699. doi: 10.3389/fendo.2022.873699. PMID: 35909571; PMCID: PMC9329830.
23. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K, et al. Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloproteinase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation.* 2004;109(17):2046-9. doi: 10.1161/01.CIR.0000127953.98131.ED.
24. Drucker DJ. The Ascending GLP-1 Road from Clinical Safety to Reduction of Cardiovascular Complications. *Diabetes.* 2018;67(9):1710-1719. doi: 10.2337/dbi18-0008.
25. Schou M, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Kitzman DW, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide and NYHA Functional Class in Obesity-Related Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The STEP-HFpEF Program. *J Am Coll Cardiol.* 2024;84(3):247-257. doi: 10.1016/j.jacc.2024.04.038.
26. Zile MR, Borlaug BA, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, Ou Y, et al. SUMMIT Trial Study Group. Effects of Tirzepatide on the Clinical Trajectory of Patients with Heart Failure, Preserved Ejection Fraction, and Obesity. *Circulation.* 2025;151(10):656-668. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072679
27. McGowan B, Ciudin A, Baker JL, Busetto L, Dicker D, Frühbeck G, Goossens GH, et al. A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of pharmacological treatments for obesity in adults. *Nat Med.* 2025;31(10):3317-3329. doi: 10.1038/s41591-025-03978-z.
28. Varga C, Dorbala S, Lousada I, Polydefkis MJ, Wechalekar A, Maurer MS, et al. The diagnostic challenges of cardiac amyloidosis: A practical approach to the two main types. *Blood Rev.* 2021;45:100720. doi: 10.1016/j.blre.2020.100720. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32616304.
29. Castañía F, Massardo T, Álvarez J, Jalil J, Greig D, Mcnab P, et al. Cardiomiopatía amiloidea por transtiretina: diagnóstico y manejo en la actualidad. *Rev Chil Cardiol* 2021;40:148-160.
30. Castano A, Narotsky DI, Hamid N. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017;38:2879-87.