

La serendipia en torno la fracción de eyección: una revisión de la historia, la casualidad y la cuasi-funcionalidad de una métrica aplaudida

PETER LM. KERKHOF¹, RIENZI DÍAZ-NAVARRO^{2,3},
GUY R. HEYNDRIX⁴, NEAL HANDLY⁵

A critical analysis of ejection fraction

Ejection fraction (EF) is defined by the ratio of end-systolic volume (ESV) and end-diastolic volume (EDV). The resulting fraction is a dimensionless number whose interpretation is ambiguous and most likely misleading. Despite this limitation, EF is widely accepted as a clinical marker of cardiac function. In this article we analyze the role of ESV, a fundamental variable of ventricular mechanics, compared with the popular EF. Common physiology-based mathematics can explain a simple association between EF and ESV. This concept is illustrated by a detailed analysis of the information obtained from angiocardiology, echocardiography and cardiac magnetic resonance studies. EF versus ESV produces a non-linear curve. For a small ESV, the EF approaches 100%, while for a large ESV, the EF gradually decreases toward zero. This elemental relationship is commonly observed in innervated natural hearts. Thus, the popularity of EF mostly derives from a fortuitous connection with the pivotal variable ESV. Alongside this finding, we unfold historical events that facilitated the emergence of EF as a result of serendipity. Our physiology-based approach denounces the circumstantial theories invoked to justify the importance of EF as an index of cardiac function, which are critically discussed. EF appears to be nothing more than a blessing in disguise. For this reason, we propose the ESV as a more logical metric for the analysis of ventricular function.

(Rev Med Chile 2022; 150: 232-240)

Key words: Heart Ventricles; Heart Failure; Physiology; Ventricular Dysfunction; Ventricular Function.

¹Dept. Radiology and Nuclear Medicine, Amsterdam University Medical Centers, VUmc. Amsterdam, The Netherlands.

²Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

³Centro de Investigaciones Biomédicas, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.

⁴Cardiovascular Center. Aalst, Belgium.

⁵Dept. Emergency Medicine, Drexel University College of Medicine. Philadelphia PA, USA.

Trabajo no recibió financiamiento.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido el 8 de junio de 2021, aceptado el 12 de enero de 2022.

Correspondencia a:

Dr. Rienzi Díaz Navarro
Magíster en Ciencias Médicas
Mención Biología Celular y Molecular, Departamento de Medicina Interna
Universidad de Valparaíso, Calle Angamos 655. Viña del Mar, Chile
diaz.rienzi@gmail.com

La fracción de eyección (FE), es la métrica clínica más ampliamente utilizada para evaluar la función ventricular, aunque el fundamento para ello haya sido escasamente explorado^{1,2}. Advertencias tempranas sobre la naturaleza problemática de la FE, no han sido consideradas^{3,4}. En cambio, se han realizado esfuerzos para “probar” que la FE está vinculada a la sobrevida y a los resultados de diferentes intervenciones terapéuticas. Sin una sólida base científica previa, surgió una proporción de la nada, y luego los investigadores

comenzaron a buscar su aplicación. Por lo tanto, la aparición de la EF no cumplió con la *tradición científica*. Este hecho es sorprendente, toda vez que, por motivos puramente matemáticos, la FE tiene limitaciones intrínsecas⁵. Así, la información potencialmente útil se pierde, al transformar los dos componentes, a saber, el volumen de fin de sístole (VFS) y el volumen de fin de diástole (VFD), en una variable derivada única que se define como $FE = (1 - VFS / VFD)$. Al ser un número simple (entre 0 y 1, o, entre 0 y 100, cuando se expresa

como porcentaje), esta métrica deja de tener una dimensión física.

Algunas discusiones críticas sobre la FE, se han publicado recientemente en la literatura^{6,7}, y es de esperar que tales advertencias se mantengan, hasta que el defecto fundamental de la FE sea reconocido. En el presente artículo, se analiza la estructura matemática de la relación FE y se discuten sus implicancias. Con el fin de explicar los principios subyacentes, diseñamos un gráfico de regulación de volumen (GRV), estableciendo el concepto de *puntos de trabajo* dentro de este modelo⁸⁻¹⁰.

Historia de la estimación del tamaño cardíaco relativo

La medición e interpretación del tamaño anormal del corazón, proporciona valiosa información sobre la severidad y progresión de la enfermedad cardíaca. Ya que la calificación de corazón grande es subjetiva, en 1919 se introdujo el índice cardiorácico (ICT), que representa una relación anatómica interna entre el tamaño del corazón y del tórax, que se calcula en una radiografía. Un ICT superior al 50%, se considera cardiomegalia. Si bien, el ICT se refiere a una relación adimensional de dos diámetros, se comprobó, a través del tiempo, que el denominador de esta relación es bastante constante en adultos. Esto significa que, para cada individuo, la variación del ICT está determinado casi exclusivamente por el cambio del tamaño del corazón. Investigaciones posteriores no solo estudiaron el diámetro del corazón, sino también el volumen total de la silueta cardíaca. En 1939, se estudió separadamente el volumen del ventrículo izquierdo (VI) y del ventrículo derecho, estimándose inicialmente el volumen residual, y posteriormente la fracción residual (FR)¹¹. Actualmente, el volumen residual se denomina VFS y el volumen al final del llenado ventricular, se denomina VFD. La diferencia entre ambos volúmenes es el volumen sistólico (VS). Por lo tanto, la FR (VFS/VFD) representa el precursor de la FE, siendo igual a $(1 - FR)$. La FR, existe en los registros de indicadores de dilución que eran los estándares de la época y sigue siendo una métrica popular de la capacidad de reserva relativa¹². Desde entonces, el concepto de relación adquirió fuerza en la cardiología. No existe una explicación clara, por qué la FR fue gradualmente reemplazada

por la FE. De todos modos, el cambio de nombre no resolvió el problema subyacente, a saber, la participación de dos variables cambiantes en esta relación, en comparación con la aplicación del ICT, donde el denominador es suficientemente constante¹³. Mediante angiocardiógrafa, Miller y Swan¹⁴ estudiaron la FE en niños con cardiopatía congénita, encontrando una FE de menor en presencia de función miocárdica deprimida, estableciéndose así una conexión entre la función del VI y la FE. Este hecho promovió el uso clínico universal de la FE.

Para comparar volúmenes en individuos de diferente tamaño corporal, estos son indexados (i) al área de la superficie corporal, lo que no tiene efecto sobre la FE. Sin embargo, producto de la enorme plasticidad del corazón¹⁵ y el amplio rango de adaptación que se observa durante el ejercicio (ej., corazón de atleta), o en estados patológicos (ej., miocardiopatía dilatada), los valores, tanto del numerador como del denominador, abarcan un amplio rango en la fórmula de la FE, por lo tanto, el resultado tiende a ser bastante “impredecible” cuando dos componentes variables como el VFS y el VFD, están involucrados en esta relación. Por ejemplo, un aumento de 5 ml del VFS tiene un impacto diferente en la FE en comparación al aumento de 5 ml del VFD. Por lo tanto, si la FE como indicador de la función ventricular es teóricamente “desalentador” ¿cómo se puede entender que esta métrica sea utilizada desde hace décadas?

En las próximas secciones, se explicará porque el VFS es la variable fundamental para el análisis de la función ventricular, y como la FE tiene una asociación casual con el VFS¹⁶.

Concepto de punto de trabajo en el GRV

La representación gráfica de la regulación de volumen, se refiere a una manera lógica de visualizar la ubicación y la trayectoria de un conjunto de datos pareados del VFS y VFD, para una cohorte, o, un paciente individual^{8,9}. El concepto de *punto de trabajo*, se refiere a un conjunto único de condiciones de funcionamiento predominantes (Figura 1). Es importante destacar que el GRV, exhibe todas las variables ventriculares dimensionales, clínicamente relevantes, y sus interrelaciones dentro de un solo diagrama: VFSi, VFDi, VSi, la FE y el compañero (C) de la FE indexado (CFEi), esta

última, variable que será abordada más adelante. La Figura 1, muestra el comportamiento dinámico del VI en un paciente con determinaciones de volumen secuenciales pareadas; cada par del VFD y del VFS, se refiere a un *punto de trabajo* en un momento particular, durante un período de varios años. La FE asociada con cada *punto de trabajo* puede ser derivada, considerando la pendiente de la línea que conecta el origen con cada punto específico. Como se observa en la Figura 1, las FE pueden ser similares, pero los *puntos de trabajo* son diferentes para los puntos A y B. Esto, pone de

manifiesto que la FE no refleja de manera exclusiva un *punto de trabajo* en particular, razón por la cual la FE es un índice ambiguo.

Para especificar adecuadamente el *punto de trabajo* mientras se usa la FE, se requiere una información adicional que hemos llamado “compañero”. El compañero de la FE, ha sido previamente descrito en la literatura⁵ y corresponde a la hipotenusa, que se calcula como la distancia desde el origen del sistema de coordenadas {0,0}, a un *punto de trabajo* en particular, como el punto A y B en la Figura 1.

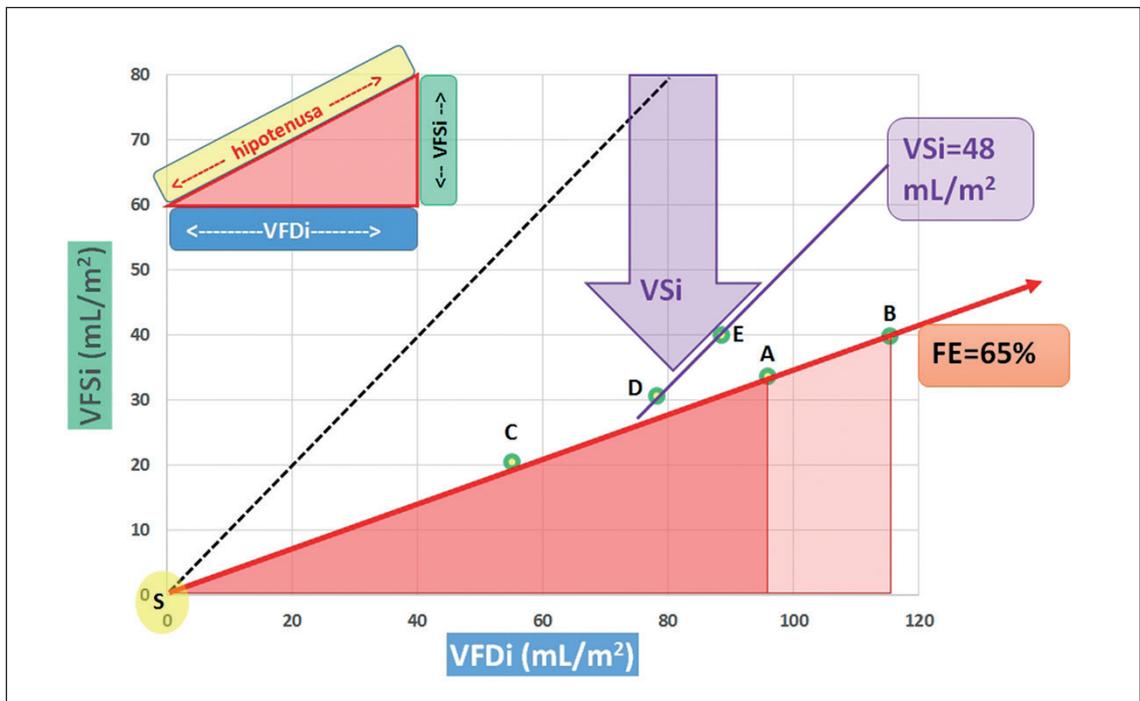


Figura 1. Gráfico de regulación de volumen: Concepto de puntos de trabajo y variables esenciales. La combinación del volumen final de sístole indexado (VFSi) y del volumen final de diástole indexado (VFDi) define la posición de un punto de trabajo particular cada uno marcado por un círculo de color verde. En este gráfico se muestran cinco pares de datos de VFDi y VFSi obtenidos a través del tiempo en un paciente con insuficiencia cardíaca mediante angiocardiografía. El gráfico muestra todas las variables ventriculares dimensionales clínicamente relevantes dentro del diagrama: VFSi, VFDi, volumen sistólico indexado (VSi), fracción de eyección (FE) y el compañero de la FE indexado (CFEi) que se refiere a la distancia desde el origen (S) del sistema de coordenadas {0, 0} hasta el punto de trabajo predominante (para el punto A, el CFEi es igual a SA y para el punto B, el CFEi es igual a SB). La línea negra discontinua es la línea de identidad e indica todos los puntos de trabajo donde VFSi = VFDi (es decir, corazón isovolumétrico). La línea violeta corre paralela a la línea de identidad y contiene 2 puntos de trabajo que tienen el mismo VSi (aquí 48 mL/m²). La distancia vertical (flecha violeta) indica el valor constante del VSi. La línea roja muestra una trayectoria de FE constante (en este caso, FE = 65% para los puntos de trabajo A y B, calculada utilizando [1-pendiente] expresada como porcentaje). Un tercer punto (C) está justo por encima de esta línea con FE 63%; para los puntos restantes la FE es 60% para el punto D y 55% para el punto E. Además, se pueden identificar los CFEi ilustrados por las dos hipotenusas de las áreas triangulares de color rojo claro y oscuro, correspondientes a dos puntos de trabajo diferentes (A y B) que tienen casi la misma FE. En el recuadro arriba a la izquierda se muestra el triángulo de Pitágoras, donde la hipotenusa está basada en el VFDi y el VFSi.

Papel fundamental del VFS

Previamente se ha documentado que, el VFS es la piedra angular para el análisis de la función ventricular¹⁷. En particular, el concepto de elasticidad sistólica se basa principalmente en el impacto del VFS, mientras que la posición del bucle presión-volumen, está determinado primordialmente por el VFS predominante. Además, el VFS parece exhibir un valor óptimo en términos de energía y eficiencia cardíaca, entre los 15 a 20 ml/m², como se puede observar en la curva de la Figura 2¹⁸. El GRV permite la derivación de una expresión analítica robusta para la FE, dependiente de la variable clave VFS, como se mostrará más adelante.

¿Qué se sabe sobre las propiedades básicas de la FE?

Si bien más de 75.000 publicaciones se refieren a la aplicación de la FE, solamente una docena de estudios abordan los aspectos matemáticos subyacentes, de la relación entre la FE y el VFD^{16,19}, o entre la FE y el VFS^{8,16,20,21}. La FE, se rige por la delicada interacción entre el VFD y el VFS (Figura 3), donde, en ausencia de regurgitación valvular, la diferencia VFD-VFS es igual al VS. La Figura 3A, muestra lo que ocurre con la FE cuando el VFD y el VFS varían su magnitud, lo que ilustra la complejidad del problema. Si la FE aumenta

o disminuye, depende de la posición del nuevo punto {VFD, VFS} en relación con el *punto de trabajo* inicial. Además, para que la FE se eleve, por ejemplo, del 50 al 70%, se requieren diferentes aumentos de la precarga (VFD) según el nivel del VFS predominante (Figura 3B).

Los errores más frecuentes en la interpretación de la FE, tienen relación con la idea de que en el corazón normal (mediante un mecanismo de control aún no identificado), la FE está estrictamente *regulada* en todas las especies de mamíferos en lugar de referirse simplemente a relaciones alométricas^{2,22}. Más aún, los valores en los corazones de los atletas son diferentes, encontrándose, también, diferencias específicas vinculadas al sexo con una FE promedio de 69% en mujeres y de 65% en hombres²³. La diferencia relacionada con el sexo, está asociada con un VFS relativamente más pequeño en las mujeres^{18,24,25}. Asimismo, existen dos puntos de vista que son opuestos respecto de la “fortaleza” de la FE: uno afirma que una métrica basada en proporciones, elimina la heterogeneidad (cancelando los errores del VFD y el VFS), y la otra considera que una proporción actúa como una *espada de doble filo*, porque supone que el numerador y el denominador varían solo en direcciones opuestas²⁶. En realidad, la situación es más compleja (Figura 3A). Entonces, ¿qué es exactamente la FE? y ¿qué revela esta métrica sobre la fisiología del corazón? La respuesta deriva de la relevancia de uno de sus componentes.

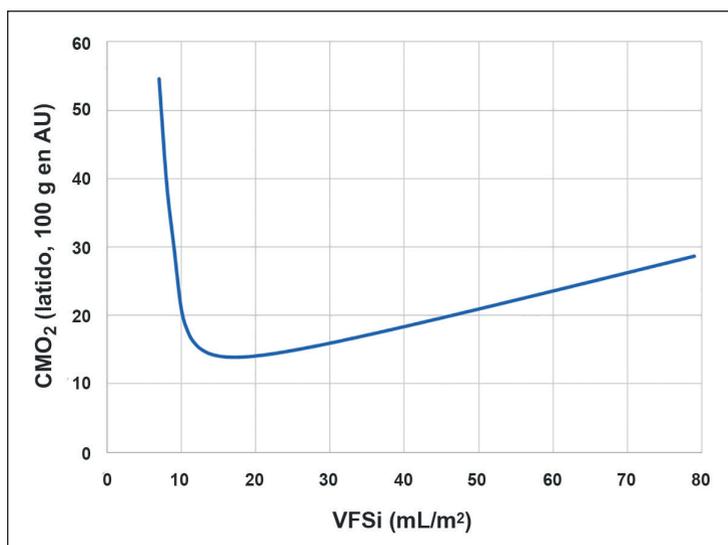


Figura 2. Relación entre el consumo de oxígeno del miocardio (CMO₂) y el volumen final de sístole indexado (VFSi) con una curva que emula el logo de Nike. La zona entre los 15 a 20 mL/m² representa el estado óptimo desde el punto de vista energético y eficiencia energética, basado en datos de Beringer & Kerkhof⁸.

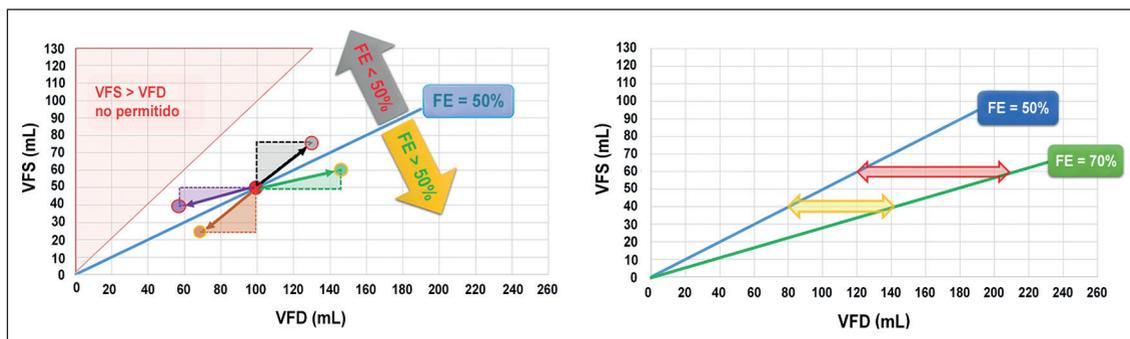


Figura 3. Izquierda: representación del dominio del volumen de fin de sístole (VFS) versus el volumen de fin de diástole (VFD). La línea azul se refiere a la fracción de eyección (FE) en la ubicación del punto rojo en una trayectoria para una FE = 50%. Todos los puntos por encima de la línea azul (también debajo del triángulo rojo) tienen una FE < 50%, y todos los puntos por debajo de ella tienen una FE > 50%. Las variaciones del VFS y del VFD dan como resultado un cambio de la FE, a menos que ocurran a lo largo de la línea azul. Las flechas negra y verde indican aumentos del VFS y del VFD, que resultan en una disminución y un aumento de FE, respectivamente. Las flechas naranja y púrpura, muestran una disminución del VFS y del VFD, lo que produce una disminución y un aumento de la EF, respectivamente. Por lo tanto, los posibles errores en el VFS y el VFD solo se anulan en los casos excepcionales cuando los puntos de desviación se encuentran exactamente sobre la línea azul. **Derecha:** para aumentar la FE, por ejemplo, de 50% a 70% se requiere una mayor elevación del VFD (barra roja) cuando el VFS es mayor, en comparación con un VFS menor (barra amarilla).

Expresiones analíticas para la FE vs VFD y FE vs VFS

El primer artículo sobre un análisis matemático de la FE y el VFS, se publicó en 1981¹⁶. En este estudio, se describió una asociación bastante lineal entre la FE y el VFS, siempre y cuando la región asintótica (donde la FE < 20%) no sea tomada en cuenta. Basándose en ese concepto, Thormann et al.²⁰, consideraron la pendiente de la relación FE vs VFS como un índice de contractilidad. Esta idea, se aplicó posteriormente en otro estudio, demostrándose que el grado de inclinación de esta pendiente, se asocia con sobrevida en pacientes con infarto de miocardio^{9,20}. Sin embargo, en una reciente publicación, se muestra que este enfoque linealizado puede conducir a resultados erróneos, cuando un conjunto de datos es comparado²¹. Una expresión analítica robusta entre la FE y el VFS^{1,8}, se basa en dos constantes de población (a y b), derivadas del GRV y la correlación de Pearson (R):

$$FE = 1 + C_1 \text{ VFS} / (C_2 - \text{VFS})$$

donde C_1 y C_2 dependen de a, b, VFD promedio y R. La correlación entre la FE y el VFD, es bastante pobre en comparación con la FE y el VFS^{1,16,21}.

La Figura 4, muestra datos de ecocardiografía

tridimensional de 25 pacientes con insuficiencia cardíaca estratificados en tres fenotipos según la FE tal como se presentan en el gráfico de regulación de volumen, y la relación de la FE derivada vs VFSi.

La Figura 5, muestra un GRV con la relación entre el VFSi vs VFDi, con una línea de regresión típica. También, se muestra la FE frente al VFS y al VFD, para el mismo conjunto de datos, observándose una correlación menor de la FE vs VFD, en comparación con la FE vs VFS.

Implicaciones de la relación no lineal entre la FE y VFS

Nuestros estudios indican que la FE y el VFS tienen una relación no lineal inversa. En la Figura 5 (panel central) presentamos un ejemplo para el VI basado en datos de resonancia magnética cardíaca. La no linealidad implica que un cambio particular del VFS, por ejemplo, de 100 a 90 ml, resulta en un cambio de la FE que es considerablemente diferente, al cambio que ocurre de 40 a 30 ml, aunque el volumen sea similar (Figura 6). Esto significa que las variaciones en la FE, no deberían compararse simplemente, ya que un incremento del 5% en la FE de un paciente, puede resultar de mayores o

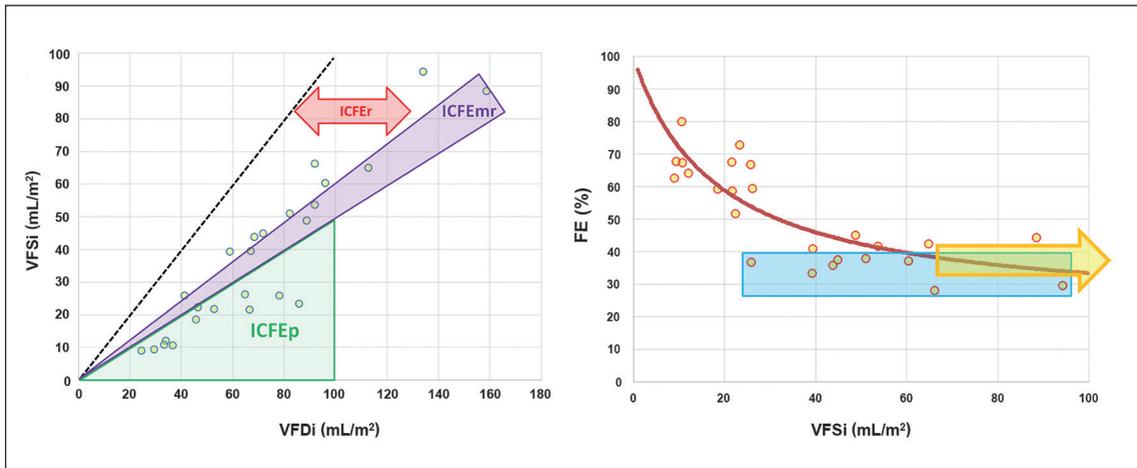


Figura 4. Izquierda: datos de ecocardiografía tridimensional correspondientes a 25 pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). El gráfico representa la relación del volumen de fin de sístole indexado (VFSi) vs el volumen de fin de diástole indexado (VFDi), comparando tres fenotipos de insuficiencia cardíaca: IC con fracción de eyección preservada (ICFEp), IC con fracción de eyección moderadamente reducida (ICFEmr), e IC con fracción de eyección reducida (ICFER). Derecha: el gráfico muestra la relación de la fracción de eyección derivada (FE) vs el volumen de fin de sístole indexado (VFSi) con la curva de regresión estimada mediante la fórmula robusta presentada en el texto; $R = -0,86$. La región asintótica está indicada por la flecha amarilla. Nótese que en un rango pequeño de la FE ($> 28 < 38\%$), los valores de VFSi ocupan más del 75% del rango completo del VFSi (área azul), es decir, de 26 a 94 ml/m².

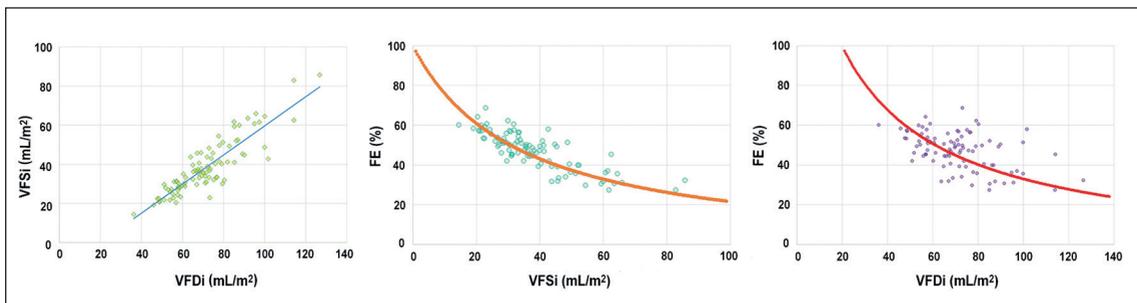


Figura 5. Estudio de resonancia magnética cardíaca en 96 pacientes. Izquierda: gráfico que muestra la relación del volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo indexado (VFSi) vs el volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo indexado (VFDi) (lineal). Centro: gráfico con la relación de la fracción de eyección (FE) del ventrículo izquierdo (VI) vs el VFSi. Derecha: relación de la FE del VI vs el VFDi. $R (FE, VFSi) > R (FE, VFDi)$ para la expresión analítica robusta mencionada en el texto.

menores cambios del VFS, en comparación a un beneficio similar de la FE en otro paciente. Este concepto es sustantivo para la interpretación del metabolismo cardíaco, puesto que el VFSi es la variable principal en el consumo de oxígeno del miocardio¹⁷.

El compañero olvidado de la FE

Como la FE se refiere a un solo número mien-

tras que el *punto de trabajo* está definido por dos variables, parece necesario considerar también el compañero inherente de la FE (Figura 7), que se expresa como el CFE ya explicado en una publicación previa⁵. Brevemente, el CFE complementa a la FE y está representado por la distancia, desde el origen del sistema de coordenadas $\{0, 0\}$ hasta el *punto de trabajo* individual en el GRV. El cálculo está basado en el teorema de Pitágoras⁵: $CFE = \sqrt{(VFS^2 + VFD^2)}$.

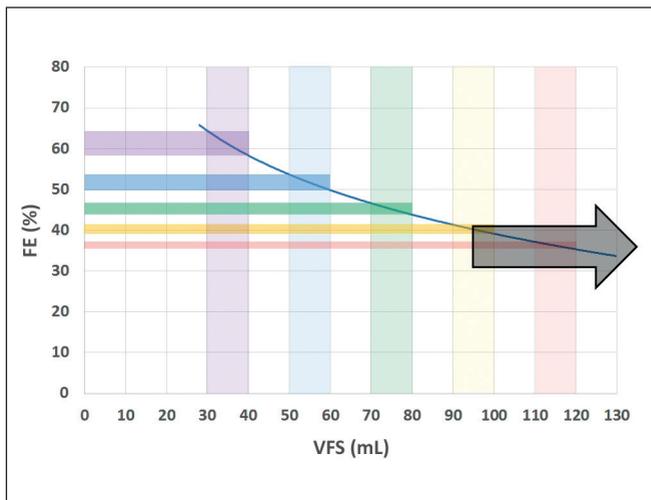


Figura 6. Relación no lineal entre FE y VFS. La curva de color azul resulta del análisis de regresión logarítmica de la FE vs el VFS cuyos valores fueron obtenidos mediante resonancia magnética cardíaca en 96 pacientes. La no linealidad significa que diferencias similares del VFS (barras rectangulares verticales coloreadas) se asocian con variaciones disímiles de la EF (barras horizontales de colores coincidentes). Por lo tanto, cambios similares del VFS no se traducen en cambios proporcionales de la FE como queda demostrado por el ancho de las barras horizontales. Para un valor del VFS cercano a cero, la curva azul teóricamente intersecaría una FE = 100% (predecida por la ecuación). Los cambios en el rango asintótico de la FE (ver flecha gris) tienden a ser el resultado de variaciones relativamente mayores del VFS lo que sugiere que el VFS puede ser un indicador más sensible en esta región.

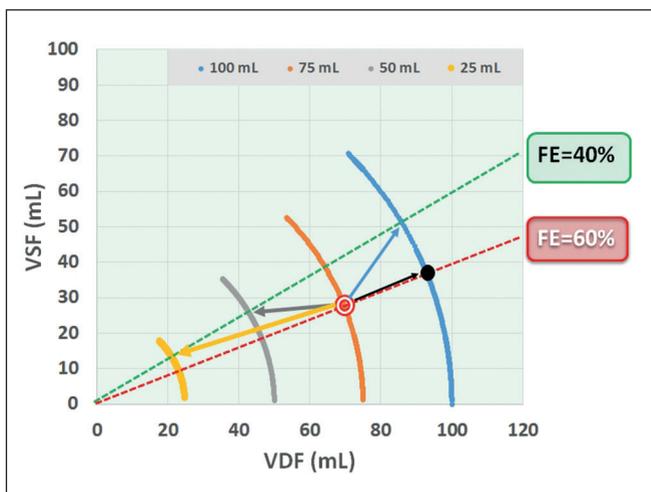


Figura 7. Representación completa del volumen de fin de sístole (VFS) vs el volumen de fin de diástole (VDF), con iso-líneas de fracción de eyección (FE) de 40% y 60% y cuatro iso-trayectorias del compañero de la fracción de eyección (CFE) con valores de 25, 50, 75 y 100 mL. La FE mantiene un valor fijo cuando permanece sobre una iso-línea de FE, como se observa para los puntos de trabajo rojo y negro. Varias vías pueden conducir a una reducción patológica de la FE. Por ejemplo, del 60% al 40% dejando el punto rojo como vía para cualquiera de las flechas de colores. Las flechas amarilla, gris y azul se refieren a nuevos puntos de trabajo, todos con FE = 40%, pero valores diferentes del CFE (es decir, 25, 50 y 100 ml, respectivamente).

Discusión

Las debilidades de la FE se pueden reconocer, al apreciar la naturaleza adimensional de esta métrica. Por el contrario, el VFS tiene un rol claramente establecido en la cardiofisiología, representa la piedra angular del modelo de elastancia sistólica universalmente aceptado¹⁷, y constituye el principal factor del consumo de oxígeno del miocardio (Figura 2). El cálculo de la FE está basado en la determinación del VDF y VFS. Por lo tanto, algunos investigadores han

reintroducido una variable básica relacionando la FE con el VDF¹⁹, o, el VFS²⁰. Claramente, la inclusión de cualquier variable clínicamente relevante, compensa la pérdida inherente al uso focalizado de la FE. Algunos ejemplos, se refieren al uso del acoplamiento ventrículo-arterial⁷, el VFS²⁷, o la masa miocárdica²⁸. Incluso, cuando se estudia pacientes con insuficiencia cardíaca con FE de rango medio, entre 40-50% (ver triángulo de color púrpura en la Figura 4), se ha documentado una enorme heterogeneidad, lo que desvía la atención a otros factores, más allá del uso de la

clasificación centrada en la FE²⁹. Recientemente, una recomendación de consenso de la asociación de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología, señala que el problema con la FE es que la estimación de la función global no informa sobre el volumen ventricular o el VS³⁰. Esta formulación parece un razonamiento inverso, ya que la propia definición de la FE implica la eliminación, autoimpuesta, de las dimensiones físicas. Nosotros adoptamos otro enfoque, al estudiar principalmente el VFS en combinación con el VFD, lo que permite el análisis en términos del concepto de *puntos de trabajo*⁸. El GRV resultante, ofrece un marco de referencia claro para comprender el impacto de los dos parámetros determinantes de la FE. La representación del GRV, documenta que la FE depende no solo del VFD y del VFS, sino que se requiere, además, conocer el CFE para describir cada *punto de trabajo* (ver Figura 1). Por ejemplo, en una situación equivalente en meteorología: la FE indicaría la dirección desde donde viene el viento (por ejemplo, noroeste), mientras que el CFE refleja la fuerza (o velocidad) del viento (como en la escala de Beaufort). Asimismo, un informe meteorológico tendría importancia limitada, si solo anunciara vientos del sureste sin especificar que el mensaje tiene relación con una fuerte tormenta. En consecuencia, para una interpretación válida de la función ventricular, es necesario conocer ambos valores, la FE y el CFE.

La mayoría de los argumentos planteados en discusiones recientes sobre la FE⁷⁻³⁰, al no abordar el defecto sustantivo de una relación adimensional, se ven superados por el conciso análisis matemático aquí presentado. La mayoría de las publicaciones que describen la FE vs el VFS, emplean arbitrariamente una relación lineal¹⁸, por lo tanto, sus conclusiones pueden ser erróneas. Como la FE, se refiere a una escala ordinal, la comparación de los cambios en la FE, en registros sucesivos, no es válida. Por lo tanto, los resultados de los ensayos clínicos que estudian, por ejemplo, los cambios de la FE como resultado de un tratamiento farmacológico o quirúrgico, bien podrían merecer un nuevo análisis.

Adicionalmente, las mediciones del VFD y del VFS, además de su dependencia relacionada con el método de imagen utilizado, pueden ser también específicos para la edad, raza y sexo, en consecuencia, tener impacto en los cálculos de la FE²⁵⁻²⁸.

Conclusiones

El defecto más importante de la FE, se refiere a su propiedad adimensional, lo que dificulta su interpretación. La FE proporciona menos información que sus componentes y, por lo tanto, debería siempre interpretarse en el contexto del CFE.

Numerosos estudios documentan que el VFS, es una variable fundamental para el análisis de la función ventricular, sin necesidad de considerar la FE. El VFD y el VFS, tienen una buena relación lineal y la dispersión alrededor de la línea de regresión, es causada por la variación natural del VS. Una expresión analítica para la FE vs el VFS, predice una relación inversa no lineal con una buena correlación. Esta simple conexión explica de manera fortuita la relevancia indirecta de la FE como métrica, pero no está vinculada de manera robusta a la fisiología. La FE, ha tenido un curso histórico fascinante sin habersele prestado atención suficiente, a su esencia matemática, dando lugar a una cuasi-funcionalidad en aproximadamente diez mil publicaciones, y finalmente adoptada como una métrica popular y aplaudida. El VFS tuvo la suerte de ser el protagonista de esta serendipia.

En lugar de la FE, proponemos el VFS como el parámetro más lógico para analizar la función ventricular.

Referencias

1. Kerkhof PLM. Importance of end-systolic volume for the evaluation of cardiac pump performance, in: "Cardiology, An International Perspective", EI Chazov, VN Smirnov and RG Oganov (Eds), Plenum Press, New York 1984; 1339-52.
2. Kerkhof PLM, Peace RA, Handly N. Ratiology and a complementary class of metrics for cardiovascular investigations. *Physiology (Bethesda)* 2019; 34 (4): 250-63.
3. Krayenbühl HP, Bussmann WD, Turina M, Lüthy E. Is the ejection fraction an index of myocardial contractility? *Cardiologia* 1968; 53 (1): 1-10.
4. Bowyer AF, Asato H. Left ventricular function curves by ultrasound in normal and cardiomyopathy subjects (abstract # 1187). VIII World Congress Cardiology, Tokyo 1978; 388.
5. Kerkhof PLM, Mérillon JP, Yoo BW, Peace RA, Parry G, Heyndrickx GR, et al. The Pythagorean theorem reveals

- the inherent companion of cardiac ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018; 270: 237-43.
6. Antohi EL, Chioncel O, Mihaileanu S. Overcoming the limits of ejection fraction and ventricular-arterial coupling in heart failure. *Front. Cardiovasc. Med.* doi: 10.3389/fcvm.2021.750965.
 7. Mihaileanu S, Antohi EL. Revisiting the relationship between left ventricular ejection fraction and ventricular-arterial coupling. *ESC Heart Fail* 2020; (5): 2214-22.
 8. Beringer JY, Kerkhof PL. A unifying representation of ventricular volumetric indexes. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1998; 45 (3): 365-71.
 9. Kerkhof PL, Kresh JY, Li JK-J, Heyndrickx GR. Left ventricular volume regulation in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep.* 2013; 1 (2): e0007.
 10. Kerkhof PL. Characterizing heart failure in the ventricular volume domain. *Clinical Medicine Insights: Cardiology* 2015; 9 (S1) 1: 11-31.
 11. Bing RJ, Heimbecker R, Falholt W. An estimation of the residual volume of blood in the right ventricle of normal and diseased human hearts in vivo. *Am Heart J.* 1951; 42 (4): 483-502.
 12. Bruce TA, Chapman CB. Left ventricular residual volume in the intact and denervated dog heart. *Circ Res* 1965; 17 (5): 379-85.
 13. White PD. The cardiothoracic ratio. *JAMA* 1973; 225 (5): 525.
 14. Miller GA, Swan JH. Effect of chronic pressure and volume overload on left heart volumes in subjects with congenital heart disease. *Circulation* 1964; 30 (2): 205-16.
 15. Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med.* 2008; 358 (13): 1370-80.
 16. Kerkhof PL, Baan J, Buis B, Arntzenius AC. Relations between ejection fraction and ventricular volume, and their alteration by chronic beta-blockade. *Br Heart J.* 1981; 46 (1): 17-22.
 17. Kerkhof PLM, Kuznetsova T, Ali R, Handly N. Left ventricular volume analysis as a basic tool to describe cardiac function. *Adv Physiol Educ.* 2018; 42 (1): 130-9.
 18. Kerkhof PLM, Handly N. Insights from physiology applied to interpretation of supranormal ejection fraction in women. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21 (4): 375-7.
 19. Hugenholtz PG, Wagner HR. Assessment of myocardial function in congenital heart disease, in: FH Adams, HJC Swan and VE Hall, Editors: *Pathophysiology of congenital heart diseases.* Univ Calif Press, Berkeley. 1970; 201-30.
 20. Thormann J, Kramer W, Kindler M, Neuss H, Bahawar H, Schlepper M. Analysis of the efficacy of the new cardiotoxic agent TA-064. *Am Heart J.* 1985; 110 (2): 426-38.
 21. Kerkhof PL, van de Ven PM, Yoo BW, Peace RA, Heyndrickx GR, Handly N. Ejection fraction as related to basic components in the left and right ventricular volume domains. *Int J Cardiol* 2018; 255: 105-10.
 22. Li JK-J. *Comparative cardiovascular dynamics of mammals.* CRC Press, Boca Raton, 1996.
 23. Kennedy JW, Baxley WA, Figley MM, Dodge HT, Blackmon JR. Quantitative angiocardiology. I. The normal left ventricle in man. *Circulation* 1966; 34 (2): 272-8.
 24. Asch FM, Miyoshi T, Addetia K, Citro R, Daimon M, Desale S, et al. Similarities and Differences in Left Ventricular Size and Function among Races and Nationalities: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Normal Values Study. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019; 32 (11): 1396-406.e2.
 25. Kerkhof PLM, Peace RA, Macfarlane PW. Sex- and age-related reference values in cardiology, with annotations and guidelines for interpretation, in: PLM Kerkhof & VM Miller, editors: *Sex-Specific Analysis of Cardiovascular Function,* Cham, Springer 2018; 677-706
 26. Ford LE. Heart size. *Circ Res* 1976; 39 (3): 297-303.
 27. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, Suever JD, Leader JB, Hartzel DN, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J.* 2020; 41 (12): 1249-57.
 28. Diaz-Navarro RA, Kerkhof PLM. Left Ventricular Global Function Index and the Impact of its Companion Metric. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 695883.
 29. Boulet J, Massie E, Rouleau JL. Heart Failure with Midrange Ejection Fraction-What Is It, If Anything? *Can J Cardiol.* 2021; 37 (4): 585-94
 30. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Frase AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020; 22 (3): 391-412.