



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



EDITORIAL

El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Un problema sin resolver



Treatment of heart failure with preserved ejection fraction. An unresolved problem

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es un síndrome complejo definido por la presencia de síntomas y signos de IC, FE > 50%, evidencia objetiva de disfunción diastólica y enfermedad estructural cardíaca, y la confirmación de niveles elevados de péptidos natriuréticos (BNP o NT-pro-BNP)¹. Otras alteraciones que pueden o no estar presentes en los pacientes con ICFEP son las alteraciones subclínicas de la función sistólica, las alteraciones de la morfología y función de la aurícula izquierda y la hipertensión pulmonar. La prevalencia de ICFEP está aumentando en relación con el envejecimiento de la población, y su pronóstico es malo, tanto por la falta de tratamientos efectivos, como por la elevada frecuencia de comorbilidades (p. ej., hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, apnea del sueño, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y anemia) que influyen negativamente sobre su curso clínico.

Desde el punto de vista hemodinámico, lo característico de la ICFEP es el desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda de la curva volumen/presión del ventrículo izquierdo (VI), lo que supone un aumento exagerado de la presión con respecto al volumen². Tal como se ha demostrado recientemente en pacientes con ICFEP a los que se les biopsió la pared libre del VI, uno de los mecanismos responsables de la alteración de la relación volumen/presión es el aumento de la rigidez del miocardio ventricular debido a modificaciones de los cardiomiocitos (fundamentalmente, anomalías en la expresión y/o fosforilación de la proteína titina) y a cambios en la matriz extracelular miocárdica (principalmente, depósito intersticial y perivascular excesivo de fibras de colágeno —tipos I y III— con alto grado de entrecruzamiento)³. Aunque desde esta perspectiva fisi-

patológica parece razonable presumir que las medidas farmacológicas que reduzcan la fibrosis y normalicen la titina tendrán un efecto beneficioso sobre la hemodinámica del VI y la función cardíaca, lo que a su vez influirá favorablemente sobre la evolución clínica y el pronóstico de los pacientes con ICFEP, las evidencias disponibles no confirman del todo este enfoque.

Un ejemplo ilustrativo de lo anterior viene dado por el empleo de fármacos que bloquean el receptor mineralocorticoide (RM). La justificación para su uso en la ICFEP se basa en hallazgos experimentales y clínicos. En experimentos efectuados *in vitro* se ha demostrado que la aldosterona es capaz de unirse al RM presente en los fibroblastos cardíacos, y estimular la síntesis y la secreción de colágeno, a la par que inhibir su degradación⁴. Además, en experimentos efectuados *in vivo* en distintos modelos animales se ha demostrado que la aldosterona facilita el depósito excesivo de colágeno en el miocardio, y que dicha fibrosis se previene con la administración de un bloqueante del RM⁴. Por otra parte, en 25 pacientes con IC se observó que el tratamiento con espironolactona durante un año se asoció con la reducción de la fibrosis miocárdica y con la mejoría de la relación volumen/presión del VI y del metabolismo del colágeno tipo I (evaluado mediante biomarcadores sanguíneos)⁵. Finalmente, en un estudio clínico efectuado en 44 pacientes con ICFEP aleatorizados a eplerenona o placebo se ha observado que la adición del bloqueante del RM al tratamiento estándar de la IC se asocia con una mejoría de la función diastólica (cociente E/E') y una reducción de la síntesis de colágeno tipo I (evaluado mediante un biomarcador sanguíneo)⁶. Sin embargo, en un estudio con más de 422 pacientes con ICFEP aleatorizados a espironolactona o placebo (estudio Aldo-DHF) se ha demostrado que la adición del bloqueante del RM al tratamiento estándar de la IC no se asocia con la mejoría de la sintomatología, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes tras 12 meses de seguimiento⁷. Más recientemente, en el estudio TOPCAT,

Véase contenido relacionado en DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2014.12.012>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.04.002>

0014-2565/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

efectuado en más de 3.445 pacientes con IC-FEP aleatorizados a espironolactona o placebo, se ha observado que la adición del bloqueante del RM al tratamiento estándar de la IC no reduce la muerte cardiovascular, la parada cardíaca abortada y la hospitalización por IC tras 3,3 años de seguimiento⁸. En este número de la REVISTA CLÍNICA ESPAÑOLA se publica un estudio observacional de 1.212 pacientes ingresados por IC-FEP en 52 servicios de Medicina Interna del Registro de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Española de Medicina Interna (Registro RICA), que muestra que el uso de espironolactona se asocia con un incremento significativo de reingresos por cualquier causa y una tendencia al aumento de la mortalidad durante el primer año posterior al alta⁹.

Aun reconociendo que la información disponible sobre los efectos de los bloqueantes del RM en la IC-FEP es escasa, cabe plantearse cuáles son las razones de la discordancia entre los hallazgos de los estudios mecanísticos y los de eficacia clínica. Junto a aspectos relacionados con la demografía de los pacientes (p. ej., pacientes sin verdadera IC, pacientes con un diagnóstico inadecuado de IC-FEP), el diseño del estudio (p. ej., poder estadístico insuficiente) y la farmacología de los medicamentos (p. ej., incidencia de efectos adversos, como la hiperpotasemia en el caso de los bloqueantes del RM), un factor comúnmente invocado es la heterogeneidad fisiopatológica de los pacientes con IC-FEP. En el caso que nos ocupa parece razonable pensar que en no todos los pacientes la fibrosis será el mecanismo determinante de las alteraciones del llenado del VI, ni la aldosterona será el factor responsable principal de la fibrosis. Por tanto, no es lógico pretender que el bloqueo farmacológico del RM sea eficaz corrigiendo la fisiopatología de la IC-FEP en todos los pacientes.

Para resolver este problema se ha propuesto que es preciso profundizar en el fenotipado clínico-biológico de los pacientes con IC-FEP para individualizar el tratamiento¹⁰. Por ejemplo, en lo que a la fibrosis miocárdica concierne, su caracterización no invasiva (p. ej., calculando el volumen extracelular miocárdico con resonancia magnética), junto a la demostración de alteraciones pro-fibróticas del metabolismo del colágeno tipo I (p. ej., cuantificando la concentración en la sangre de péptidos derivados de su síntesis y degradación) y la confirmación de niveles sistémicos elevados de aldosterona (p. ej., cuantificando su concentración en la sangre) serviría para identificar a los pacientes con IC-FEP en los que, por coincidir las 3 alteraciones, es más plausible un efecto favorable de los bloqueantes del RM. Es tiempo de que la medicina cardiovascular investigue y desarrolle los tratamientos personalizados basados en la clasificación fenotípica de los pacientes, al igual que con tanto éxito lo han hecho otras especialidades como la oncología y

la hematología. La IC-FEP emerge como un ámbito adecuado para ello.

Bibliografía

1. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539–50.
2. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004;350:1953–9.
3. Zile MR, Baicu CF, Ikonidis J, Stroud RE, Nietert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: Contributions of collagen and titin. *Circulation*. 2015;131:1247–59.
4. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1689–97.
5. Izawa H, Murohara T, Nagata K, Isobe S, Asano H, Amano T, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism ameliorates left ventricular diastolic dysfunction and myocardial fibrosis in mildly symptomatic patients with idiopathic dilated cardiomyopathy: A pilot study. *Circulation*. 2005;112:2940–5.
6. Deswal A, Richardson P, Bozkurt B, Mann DL. Results of the Randomized Aldosterone Antagonism in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction trial (RAAM-PEF). *J Card Fail*. 2011;17:634–42.
7. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colan-tonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309:781–91.
8. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.
9. Sánchez C, Mendoza-Ruiz de Zuazu HF, Formiga F, Manzano L, Ceresuela LM, Montero-Pérez-Barquero M. Efectos de la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada. Hallazgos del registro RICA. *Rev Clin Esp*. 2015.
10. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Díez J, Solomon SD, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: The importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J*. 2014;21:2797–815.

J. Díez Martínez^{a,b}

^a Programa de Enfermedades Cardiovasculares, Centro para la Investigación Médica Aplicada, Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España

^b Departamento de Cardiología y Cirugía Cardíaca, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Navarra, España
Correo electrónico: jadimar@unav.es