



EDITORIAL

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. ¿Hay luz al final del túnel?



Heart failure with preserved ejection fraction. Is there light at the end of the tunnel?

Francesc Formiga^{a,*} y Juan Ignacio Pérez-Calvo^b^a Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Facultad de Medicina, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS-Aragón), Zaragoza, España

Aunque durante años, y hasta muy recientemente, se ha conocido como insuficiencia cardiaca (IC) por disfunción diastólica la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, no es exclusiva de la IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), sino que es frecuente en la población general, y su prevalencia aumenta con la edad y aparece también en la IC con fracción de eyección reducida (ICFER), y por ello este síndrome debe denominarse ICFEP^{1,2}. La prevalencia de la ICFEP varía según los diversos registros, pero suele ser mayor que la de la ICFER en los registros de los médicos internistas o geriatras³.

En los últimos años se han realizado algunos avances en su conocimiento, especialmente desde el campo de la fisiopatología. Así se ha clarificado que la ICFEP es en realidad un conjunto de entidades patológicas (un bosque con distintos árboles) que tienen en común el presentar un cuadro clínico compatible con IC, tener una fracción de eyección conservada, ventrículo izquierdo no dilatado y evidencia objetiva de disfunción diastólica o enfermedad estructural cardíaca (hipertrofia ventricular izquierda o aumento del tamaño auricular). Dadas las dificultades que entraña su diagnóstico, la determinación de las concentraciones sanguíneas de péptidos natriuréticos puede ayudar a confirmar o excluir el diagnóstico⁴⁻⁶. Este mayor y mejor conocimiento de las diversas alteraciones estructurales debería permitir posibles avances en el tratamiento de la ICFEP, y en este objetivo va a ser muy útil el papel de los muy diversos biomarcadores de IC (de remodelado, de inflamación, etc.)⁷. Dos de los apartados específicos que podrán suponer un posible mayor avance son el mejor conocimiento de la gran importancia que tiene en muchos de los pacientes con ICFEP el ventrículo derecho⁸, y el posible rol de la amiloidosis en algunos de los pacientes mayores con ICFEP⁹. También se ha profundizado en el conocimiento del pronóstico vital del síndrome. La menor mortalidad cardiovascular hizo pensar a los investigadores que la ICFEP tenía mejor pronóstico que la ICFER, algo que se ha

comprobado erróneo. Al asociar un mayor número de comorbilidades la mortalidad global final es similar para ambas entidades^{10,11}.

Probablemente los lectores, al leer el título del editorial, esperen evidencias de posibles avances en el tratamiento de la ICFEP. Y es que, hasta el momento, y a diferencia de lo que ocurre con la ICFER, ningún tratamiento farmacológico ha demostrado una mejoría en el pronóstico de los pacientes con ICFEP. Por ello su tratamiento se basa en el abordaje de algunos factores patogénicos o desencadenantes, como la fibrosis miocárdica, la hipertensión arterial o la fibrilación auricular, contemplados desde conceptos fisiopatológicos clásicos, ya que las evidencias acumuladas a partir de los ensayos clínicos hasta el momento son muy limitadas. Así, las guías europeas vigentes del año 2012 siguen recordando que el tratamiento de la ICFEP está basado en tratar la congestión, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial (tabla 1)¹².

Después del reciente fracaso del último ensayo clínico en pacientes con ICFEP con espironolactona (TOPCAT)¹³, y aunque una parte del mismo podría ser debido a una mala selección de los pacientes incluidos, parece evidente que cualquier luz a la salida del oscuro túnel del tratamiento de la ICFEP deberá ir de la mano de nuevas estrategias encaminadas a abordar los diversos fenotipos de la enfermedad, que completen o desarrollen las aproximaciones clásicas ya comunicadas¹⁴ (tabla 1). Dos de las más esperanzadoras vienen de la mano de la combinación de valsartán con sacubitril (anteriormente LCZ696) y de los nuevos estimuladores de la guanilatociclasa soluble¹⁴.

LCZ696 es el primer fármaco de una nueva clase con un efecto dual sobre los receptores de la angiotensina II y de la neprilisina. El primer estudio con ICFEP fue el estudio PARAMOUNT, un ensayo clínico en fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, en pacientes con ICFEP y clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II-III¹⁵. Se incluyeron un total de 301 pacientes que fueron aleatorizados a LCZ696 versus valsartán. En los pacientes en tratamiento con LCZ696 se redujeron significativamente las concentraciones de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) en el brazo de tratamiento con LCZ696, en comparación con valsartán, a las 12 semanas de tratamiento, con buena tolerancia y un perfil de efectos adversos similares a los del

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fformiga@bellvitgehospital.cat (F. Formiga).

Tabla 1

Recomendaciones de las guías de la Sociedad Europea de Cardiología para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

Utilizar diuréticos para controlar la retención hidrosalina y mejorar la disnea y los edemas
Manejo adecuado de la hipertensión y de la cardiopatía isquémica en estos pacientes
Control de la frecuencia ventricular en los pacientes con fibrilación auricular
Los antagonistas del calcio pueden mejorar la capacidad de ejercicio y producir alivio sintomático
Los fármacos que están contraindicados en la ICfEP también lo están en la ICfEP, excepto los calcioantagonistas

grupo control. Posteriormente se han publicado más datos derivados de subanálisis de este estudio PARAMOUNT. Así, ha reportado que los beneficios del fármaco, como la reducción de NT-proBNP, la mejoría de la clase funcional y la mejoría de la función renal son independientes de la reducción de las cifras de presión arterial (mayor en el brazo de LCZ696 que de valsartán)¹⁶. También se ha observado una reducción de troponina en los pacientes tratados con la molécula que podrían apoyar la idea de que gracias a la inhibición combinada de la neprilisina y el receptor de angiotensina II se produce un menor daño miocárdico¹⁷. Estos resultados preliminares hacen que se tengan muchas esperanzas en el estudio PARAGON, un ensayo en fase III con este fármaco en el que se valorarán ya los resultados en términos de eventos clínicos, como la mortalidad cardiovascular, y cuyos primeros resultados se esperan para mayo de 2019¹⁸.

Otra diana terapéutica que se está explorando en la ICfEP es la intervención sobre la hipertensión pulmonar. Aprovechando los efectos hemodinámicos de los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa, se postuló que podrían mejorar la fase de llenado ventricular en la ICfEP. Por ello se planteó un estudio con sildenafil (RELAX) para comprobar su efecto sobre los síntomas de la enfermedad y la capacidad de ejercicio. Sin embargo, sus resultados no fueron positivos¹⁹, como tampoco lo han sido los de un cuidadoso estudio unicéntrico posterior, también con sildenafil²⁰. Con una perspectiva similar se están estudiando los efectos de los estimuladores de la guanilatociclasa soluble. Se trata de fármacos con efecto vasodilatador pulmonar y sistémico, con capacidad de inhibición de la proliferación del músculo liso y acción antiagregante plaquetaria. Así, en un primer estudio con riociguat (DILATE-1)²¹, aunque no se consiguió el objetivo primario de reducción de las cifras de hipertensión pulmonar, sí se obtuvo una mejoría en diversos parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos. Por ello se esperan con ilusión los resultados del estudio SOCRATES-PRESERVED, actualmente en marcha con otro fármaco de la misma familia, el vericiguat²².

No solo con los resultados de los estudios basados en fármacos, sino desde una perspectiva más clínica, es importante resaltar la importancia del entrenamiento físico. Dado que uno de los primeros y principales síntomas de la ICfEP es la intolerancia al ejercicio, parece lógico pensar que un programa dirigido de entrenamiento físico pueda, cuando menos, disminuir la sintomatología en este grupo de pacientes, y así parece demostrarlo un reciente metaanálisis²³. Aunque todavía quedan muchas dudas acerca de cuál debe ser la frecuencia, la duración, la intensidad o la modalidad ideal de dicha práctica de ejercicio.

Es evidente, además, que deberán abordarse, y de modo integral, las diversas comorbilidades, tan frecuentes en los pacientes con ICfEP en el mundo real²⁴. Aunque no dispongamos de evidencia científica acerca de sus beneficios, parece claro que tendremos que tratar la anemia, el déficit de hierro, la hipoalbuminemia, la hiponatremia, etc.²⁵.

Parece que, finalmente, se avista ya algo de luz al final del oscuro túnel del tratamiento de la ICfEP, y que a los médicos, ya acostumbrados a la valoración global y a tratar con pacientes con muchas

comorbilidades, les deben resultar lógicas las recomendaciones que les guíen a la hora de distinguir entre los distintos árboles de un bosque muy tupido, para individualizar el tratamiento a cada paciente. Además no debemos olvidar que, frecuentemente, en la práctica clínica diaria el paciente con ICfEP es un paciente anciano con características diferenciales que requieren un abordaje específico^{26–28}.

Una vez más la enfermedad desafía al médico clínico. Un síndrome complejo, como es el de la ICfEP, requiere de una visión integradora, para atisbar dentro de esa complejidad. Reconocer la contribución singular o conjunta de cada uno de los factores patogénicos de esta entidad puede facilitar la individualización de un tratamiento, hoy por hoy complejo, que incluye desde aspectos elementales, como una correcta nutrición o entrenamiento físico, hasta las más avanzadas terapias, como son la inhibición de la neprilisina o la modulación de la hemodinámica pulmonar. En la ICfEP, más que en otros síndromes clínicos, se ha de aprovechar la traslación de la ciencia básica a la cabecera del paciente.

Bibliografía

- Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007;93:155–8.
- Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014;35:1022–32.
- Franco J, Formiga F, Chivite D, Manzano L, Carrera M, Arévalo-Lorido JC, et al., RICA investigadores. New onset heart failure—Clinical characteristics and short-term mortality. A RICA (Spanish registry of acute heart failure) study. *Eur J Intern Med*. 2015;26:357–62.
- 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.
- Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:507–15.
- Shah AM, Pfeffer MA. Heart failure with preserved ejection fraction: A forest of a variety of trees. *Eur Heart J*. 2014;35:3410–2.
- Cheng JM, Akkerhuis KM, Battes LC, van Vark LC, Hillege HL, Paulus WJ, et al. Biomarkers of heart failure with normal ejection fraction: A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2013;15:1350–62.
- 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*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1002/ehf.418>.
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, de Haro-Del Moral F.J., Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2015;36:2585–94.
- Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317–27.
- Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? *Eur J Heart Fail*. 2013;15:604–13.
- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787–847.
- Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, TOPCAT investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.
- 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;35:2797–815.
- Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failure with preserved ejection fraction (PARAMOUNT) investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: A phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380:1387–95.
- Jhund PS, Claggett B, Packer M, Zile MR, Voors AA, Pieske B, et al. Independence of the blood pressure lowering effect and efficacy of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor, LCZ696, in patients with heart failure with preserved ejection fraction: An analysis of the PARAMOUNT trial. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:671–7.
- Jhund PS, Claggett BL, Voors AA, Zile MR, Packer M, Pieske BM, et al., PARAMOUNT Investigators. Elevation in high-sensitivity troponin T in heart failure and preserved ejection fraction and influence of treatment with the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696. *Circ Heart Fail*. 2014;7:953–9.

18. Efficacy and safety of LCZ696 Compared to valsartan, on morbidity and mortality in heart failure patients with preserved ejection fraction (PARAGON-HF). Disponible en: ClinicalTrials.gov [Identifier: NCT01920711].
19. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis GE, et al., RELAX trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:1268–77.
20. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: A randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2015;36:2565–73.
21. Bonderman D, Pretsch I, Steringer-Mascherbauer R, Jansa P, Rosenkranz S, Tufaro C, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1): A randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose study. *Chest*. 2014;146:1274–85.
22. Pieske B, Butler J, Filippatos G, Lam C, Maggioni AP, Ponikowski P, et al., SOCRATES investigators and coordinators. Rationale and design of the SOLubleguanylateCyclasestimulatO in heArTfailurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1026–38.
23. Pandey A, Parashar A, Kumbhani DJ, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: Meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8:33–40.
24. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Martel M, Pérez-Calvo JI, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA registry. *QJM*. 2014;107:989–94.
25. Liu M, Fang F, Yu CM. Noncardiac comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction—commonly ignored fact. *Circ J*. 2015;79:954–9.
26. Martín-Sánchez FJ, Rodríguez-Adrada E, Llorens P, Formiga F. Key messages for the initial management of the elderly patient with acute heart failure. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:185–94.
27. Chivite D, Franco J, Formiga F. Chronic heart failure in the elderly patient. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2015;50:237–46.
28. DíezMartínez J. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction. An un resolved problem. *Rev Clin Esp*. 2015;215:320–1.