



EDITORIAL

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada. Tenue luz al final del túnel



Heart failure with preserved ejection fraction. A dim light at the end of the tunnel

Francesc Formiga^{a,*}, María Teresa Vidán^b y Julio Nuñez^{c,d}^a Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, IDIBELL, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España^b Servicio de Geriatria, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, IISGM, Universidad Complutense de Madrid, CIBERFES, Madrid, España^c Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de Valencia, INCLIVA, Valencia, España^d Hospital Clínico Universitario, Universitat de Valencia, INCLIVA, CIBER Cardiovascular, España

Hace ahora más de tres años reflexionamos en un editorial en esta revista¹ sobre la gran decepción que supuso la publicación de los resultados del estudio TOPCAT, ensayo clínico que evaluó la eficacia de la espinolactona en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP)². Esta decepción se sumaba a muchas otras previas con diversas familias farmacológicas. En aquel editorial no obstante se pretendía ser optimista sobre las posibles expectativas de futuro¹.

En estos últimos años, hemos seguido avanzando en el conocimiento de ICFEP, confirmando que es frecuente en la población general, que en muchas ocasiones predomina en personas de edad avanzada, en mujeres, en pacientes con antecedentes de hipertensión arterial y de fibrilación auricular (FA) entre otras características³. Hemos dado nuevos pasos sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos implicados y se ha conseguido avanzar en su correcto diagnóstico. En este último aspecto, y según las recomendaciones de las guías europeas del 2016, parece bien establecido que para su diagnóstico se requiere tener un cuadro clínico compatible con IC, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\geq 50\%$, concentraciones de péptidos natriuréticos altas: BNP > 35 pg/ml o NT-proBNP > 125 pg/ml, y al menos un dato objetivo de alteraciones cardiacas funcionales o estructurales subyacentes (agrandamiento de aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción diastólica)^{4–6}. Finalmente, también conocemos mejor el curso evolutivo y el pronóstico de este síndrome. En este sentido, parece que la morbilidad global de la ICFEP es similar a la reducida; sin embargo, sí que parece existir una menor morbilidad cardiovascular en la ICFEP^{7,8}.

El titular del editorial comentado hacía referencia a que a pesar de las malas noticias en aquel momento entreveíamos luz a la salida del oscuro túnel del tratamiento de la ICFEP en relación con las expectativas creadas por la publicación del estudio PARAMOUNT⁹.

Se trataba de un ensayo clínico en fase 2, evaluando 301 pacientes con ICFEP y clase funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) II-III, estudio aleatorizado con valsartán/sacubitril versus valsartán, doble ciego, y multicéntrico⁹. Sus resultados fueron claramente positivos en la línea de que el tratamiento con sacubitril/valsartán (ARNI) redujo significativamente las concentraciones de la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT - proBNP) en comparación con valsartán, a las 12 semanas de tratamiento, con buena tolerancia y un perfil de efectos adversos similares a los del grupo control⁹. Análisis posteriores del PARAMOUNT incrementaron las posibles expectativas de éxito de los ARNI en los pacientes con ICFEP ya que existía una mejoría de la función renal y una reducción de las cifras de troponinas cardiacas en los pacientes del grupo de tratamiento con ARNI^{10,11}. Además se comprobó, de manera importante, que los beneficios del fármaco eran independientes de la reducción de las cifras de presión arterial que eran mayores en el brazo de sacubitril/valsartán¹².

Estos resultados justificaban las esperanzas en el estudio PARAGON - HF, ensayo en fase III del que por fin tenemos los resultados. PARAGON - HF es un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, con grupo paralelo controlado con tratamiento activo, 2 brazos de tratamiento, ensayo basado en los eventos para comparar la eficacia y seguridad a largo plazo de valsartán y sacubitril/valsartán en pacientes con ICFEP crónica sintomática en que han participado 347 centros de todo el mundo^{13,14}.

El objetivo principal del estudio era comparar la eficacia de sacubitril/valsartán frente a valsartán en pacientes con ICFEP utilizando como corte de inclusión el tener una FE $> 45\%$. Se aleatorizaron 4.300 pacientes de edad ≥ 50 años con antecedentes previos de IC y síntomas actuales de IC (clase II-IV de NYHA), un FEVI $\geq 45\%$, y enfermedad cardiaca estructural documentada y con al menos 1 de los siguientes dos criterios: hospitalización por IC (definida como la principal causa de hospitalización en la IC) dentro de los 9 meses anteriores a la visita de selección y NT-proBNP > 200 pg/ml para pacientes sin FA o > 600 pg/ml para pacientes con FA o bien NT-proBNP > 300 pg/ml para pacientes sin FA o > 900

* Autor para correspondencia.

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

pg/ml para pacientes con FA en la visita de selección. Además de estos claros criterios de inclusión había una adecuada lista de criterios de exclusión, como el del paciente con FEVI recuperada, que permite pensar que el paciente incluido tuviera ICPEP. Además, se han excluido pacientes asintomáticos (hipertensos) o con síntomas debidos a otras condiciones médicas, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica u obesidad severa, entre otras¹⁴, aunque menos de la mitad de ellos había tenido un ingreso previo por IC. El objetivo primario del estudio fue el compuesto de muerte cardiovascular e ingreso por IC (primer ingreso o ingreso recurrente) y después de una media de seguimiento de 36 meses se observaron 894 eventos primarios en 526 pacientes en el grupo sacubitril-valsartán y 1009 eventos primarios en 557 pacientes del grupo del valsartán (RR=0,87; IC 95%: 0,75 a 1,01; p=0,059)¹⁵. La incidencia de muerte por enfermedad cardiovascular fue del 8,5% en el grupo sacubitril-valsartán y del 8,9% en el grupo valsartán (RR=0,95 IC 95%: 0,79 a 1,16); y hubo 690 y 797 hospitalizaciones por IC respectivamente (RR=0,85; IC 95%: 0,72 a 1,00)¹⁵. Así no se ha alcanzado por muy poco el objetivo primario (7 eventos). Estos resultados nos dejan entrever que quizás un aumento del tamaño de la muestra hubiera permitido el conseguir resultados significativos (las curvas que se separan, especialmente en reingresos así lo hacen pensar). A la vista de los resultados nos formulamos varios interrogantes. ¿Por qué en PARADIGM - HF, que era más probable el éxito de la molécula, sí existe teóricamente una menor morbilidad cardiovascular en la ICPEP^{7,8}, se incluyeron 8400 pacientes y en PARAGON - HF se incluyeron 4800? ¿Y si se hubiera alargado el seguimiento? La hipótesis utilizada para el cálculo del tamaño muestral en ambos estudios fue diferente, probablemente porque ya se conocían los resultados del primero. Así, aunque en PARAGON - HF el número total de eventos hipotetizados para encontrar diferencias se alcanzó, la tasa de muerte cardiovascular fue claramente menor que en el PARADIGM - HF, y la de hospitalizaciones mayor.

Otro dato que nos llama la atención es el escaso porcentaje de pacientes incluidos con un ingreso hospitalario previo por IC. Este hecho podría explicar el menor porcentaje de eventos del PARAGON - HF en comparación con estudios de nuestro entorno en pacientes con ICPEP evaluados después de una hospitalización por IC^{3,8}. Otro punto a tener en cuenta es que el estudio es frente a valsartán, que no es un tratamiento con indicación en las guías para la ICPEP, pero que su indicación ha mostrado reducción de morbilidad cercanas al 10%¹⁶, lo cual ha podido reducir la posibilidad de demostrar beneficio de los ARNI. Destaca que el tratamiento con ARNI sí que ha demostrado aportar beneficios en las mujeres y en los pacientes con FEVI < 57%, tipología de pacientes que llegan a nuestras consultas de ICPEP¹⁵. Entre los objetivos secundarios destacar una mejoría límite en la calidad de vida en el grupo del ARNI, así como también una mejora en la clase de la NYHA y menor porcentaje de declive función renal con respecto al grupo valsartán¹⁵. Respecto a los efectos secundarios en el grupo sacubitril-valsartán hubo una mayor incidencia de hipotensión y angioedema y una menor incidencia de hiperpotasemia¹⁵.

Así, aunque parece claro que el PARAGON-HF no va a cambiar las guías de práctica clínica en ICPEP, sí que nos ofrece un hilo de luz en un grupo importante de los pacientes con ICPEP. Llegado a este punto, aunque podemos seguir pensando en la necesidad de estrategias terapéuticas que nos permitan cambiar la historia natural de la ICPEP, creemos que también es obligado replantarnos qué

es la ICPEP y considerarla como un síndrome clínico y fisiopatológico heterogéneo, de múltiples etiologías que generalmente afecta a pacientes con muchas otras comorbilidades y situaciones funcionales diferentes, y cuya evolución probablemente es difícil de modificar con una intervención farmacológica aislada.

Conflicto de intereses

Francesc Formiga, María Teresa Vidán y Julio Nuñez han recibido ayuda por consultoría, conferencias y asistencia a congresos de Novartis y Rovi.

Bibliografía

- Formiga F, Pérez-Calvo JL. Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada ¿Hay luz al final del túnel? Rev Esp Geriatr Gerontol. 2016;51:63–5.
- 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.
- Franco J, Formiga F, Cepeda J, Llacer P, Arévalo-Lorido J, Cerqueiro J et al. en representación del grupo de investigadores RICA. Influence of atrial fibrillation on the mortality of patients with heart failure with preserved ejection fraction. Med Clin (Barc). 2018;150:376–82.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2016;37:2129–200.
- Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: Understanding mechanisms by using noninvasive methods. JACC Cardiovasc Imaging. 2019, pii: S1936-878X(19)30347-X.
- Zakeri R, Cowie MR. Heart failure with preserved ejection fraction: controversies, challenges and future directions. Heart. 2018;104:377–84.
- Chan MM, Lam CS. How do patients with heart failure with preserved ejection fraction die? Eur J Heart Fail. 2013;15:604–13.
- Santas E, Valero E, Mollar A, García-Blas S, Palau P, Miñana G et al. Carga de hospitalizaciones recurrentes tras una hospitalización por insuficiencia cardíaca aguda: insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada frente a reducida. Rev Esp Cardiol. 2017;70:239–46.
- 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 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.
- Voors AA, Gori M, Liu LC, Claggett B, Zile MR, Pieske B, et al. PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. Eur J Heart Fail. 2015;17:510–7.
- 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.
- Solomon SD, Rizkala AR, Gong J, Wang W, Anand IS, Ge J, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Rationale and Design of the PARAGON-HF Trial. JACC Heart Fail. 2017;5:471–82.
- Solomon SD, Rizkala AR, Lefkowitz MP, Shi VC, Gong J, Anavekar N, et al. Baseline Characteristics of Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction in the PARAGON-HF Trial. Circ Heart Fail. 2018;11:e004962.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2019, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1908655>.
- Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. CHARM Investigators and Committees Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet. 2003;362:777–81.