

## Editorial

## El síndrome de la insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada



## The Syndrome of Heart Failure With Preserved Systolic Function

Chaudhry M.S. Sarwar<sup>a</sup>, Javed Butler<sup>a</sup> y Stefan D. Anker<sup>b,\*</sup><sup>a</sup> Cardiology Division, Stony Brook University, Stony Brook, Nueva York, Estados Unidos<sup>b</sup> Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center (UMG), Göttingen, Alemania

Historia del artículo:

On-line el 9 de febrero de 2017

La insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección conservada (IC-FEc) es actualmente un síndrome plenamente reconocido y puede constituir hasta la mitad de los casos de IC<sup>1</sup>. En comparación con la IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr), los resultados clínicos en la IC-FEc no han mejorado en la última década, y ello pone de relieve la necesidad de tratamientos eficaces para este trastorno<sup>2,3</sup>. Los resultados de ensayos de fase III<sup>4,5</sup> han sido desalentadores y reflejan las lagunas existentes en el conocimiento sobre los mecanismos que subyacen a la IC-FEc. En los pacientes con IC que requieren hospitalización, la proporción de casos con IC-FEc ha ido aumentando<sup>6</sup> y la tasa de rehospitalizaciones de la IC-FEc es la misma que la de la IC-FEr<sup>7</sup>. Múltiples estudios epidemiológicos han puesto de manifiesto que los pacientes con IC-FEc son predominantemente ancianos, con más probabilidad mujeres y con unas tasas más altas de comorbilidades como hipertensión, enfermedad coronaria, diabetes mellitus, anemia, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrilación auricular<sup>7,8</sup>. Así pues, estos estudios de la IC-FEc indican su asociación con causas heterogéneas y mecanismos fisiopatológicos multifactoriales. Dado que la IC-FEc se está convirtiendo en todo el mundo en una de las principales cargas para la salud pública, se hace necesario un conocimiento más profundo de su comportamiento clínico y de la carga socioeconómica que supone.

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Santas et al.<sup>9</sup> presentan las diferencias de tasas de reingresos entre las poblaciones con IC-FEr y con IC-FEc a causa de un empeoramiento de la IC después del alta tras un primer ingreso por descompensación aguda. En el estudio se utilizó un análisis longitudinal que incluye todos los reingresos que se produjeron durante el periodo de seguimiento, en vez de un análisis de tiempo hasta el primer evento. Coincidimos en el concepto de que la elección de los objetivos del estudio ha de reflejar el patrón cambiante de la enfermedad, especialmente en la población con IC.

Así pues, el análisis de la mortalidad por cualquier causa ha dejado de considerarse un objetivo práctico, ya que no refleja plenamente la carga real que supone la enfermedad<sup>10</sup>. Por otro lado, el análisis de «tiempo hasta el primer evento» no tiene en cuenta las hospitalizaciones que se producen antes de la muerte cardiovascular y, por consiguiente, tampoco la influencia real de los tratamientos u otros factores y sus efectos en todos los eventos o los eventos repetidos, como las rehospitalizaciones. Para abordar estadísticamente estos inconvenientes y al mismo tiempo contabilizar múltiples eventos, los investigadores utilizaron un análisis multivariable de regresión binomial negativa. Otros métodos analíticos aplicables son el de Anderson-Gill con errores estándares sólidos y el método de Wei, Lin y Weissfeld<sup>11,12</sup>.

La mayor parte de los ensayos realizados en la IC clasifican la IC en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Esta clasificación resulta difícil en la IC con FEVI situada en la parte media del intervalo de valores (IC-FEm), que incluye a los pacientes con FEVI entre  $\geq 40\%$  y  $< 50\%$ . Aunque Santas et al. han utilizado como valor de corte una FEVI del 50%, en consonancia con lo establecido en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología<sup>1</sup> y con algunos resultados recientes<sup>13</sup>, actualmente se considera en la clasificación la IC-FEm<sup>14</sup>, si bien otros autores la denominan IC «en rango medio» o IC-FEr<sup>1</sup>. No hay ninguna base fisiopatológica real para los valores de corte, excepto la consideración de que la FEVI del 40–50% identifica a este «grupo intermedio» en los estudios. En este sentido, el registro GWTC-HF actualmente es el más amplio de hospitalizaciones por IC e incluye una cohorte de IC-FEm<sup>15</sup>. En el futuro, los datos de todo el espectro de FEVI podrá aportar una perspectiva más completa del comportamiento clínico y la fisiopatología de los distintos subgrupos de IC.

En el ensayo OPTIMIZE-HF, se evaluó a pacientes tanto con IC-FEr como con IC-FEc para determinar sus características durante la hospitalización y después del alta. No hubo diferencias significativas entre los grupos de IC-FEr y de IC-FEc en cuanto a la mortalidad posterior al alta entre los 60 y los 90 días (el 9,8 frente al 9,5% respectivamente;  $p = 0,459$ ) ni en las rehospitalizaciones (el 29,9 frente al 29,2%;  $p = 0,591$ ). De manera análoga, no hubo diferencias significativas en la mortalidad por cualquier causa ni en rehospitalizaciones: el 36,1% en la IC-FEr y el 35,3% en la IC-FEc ( $p = 0,577$ )<sup>7</sup>. En una cohorte de 19.477 pacientes de Medicare, Loop et al.<sup>16</sup> no observaron diferencias en la duración de la hospitalización ni en las tasas de reingresos en 30 días entre los pacientes con IC-FEc y

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.06.027>, Rev Esp Cardiol. 2017;70:239–246.

\* Autor para correspondencia: Institute of Innovative Clinical Trials, Department of Cardiology and Pneumology, University of Göttingen Medical School, Robert-Koch-Strasse 40, D-37075 Göttingen, Alemania.

Correo electrónico: [s.anker@cachexia.de](mailto:s.anker@cachexia.de) (S.D. Anker).Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.10.017>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

aquellos con IC–FEr. Santas et al.<sup>6</sup> no encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables de resultado evaluadas, si bien las tasas de reingresos no cardiovasculares fueron discretamente superiores, aunque de manera estadísticamente significativa, en los pacientes con IC–FEc (cociente de tasas de incidencia, 1,24; intervalo de confianza del 95%, 1,04–1,47;  $p = 0,012$ ). Este resultado puede deberse a unas tasas más altas de comorbilidades como enfermedad coronaria, fibrilación auricular, obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus. Estas comorbilidades crónicas resaltan el papel del estado proinflamatorio que causa una disfunción endotelial extensa que conduce a una disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO) en los miocardiocitos, una disminución de la concentración miocárdica de guanosina 3,5-monofosfato cíclico (GMPc) y una actividad baja de proteincinasa G (PKG). Sin embargo, los estudios de prueba de concepto realizados hasta ahora no han podido mostrar un beneficio clínico respecto al abordaje de la vía de NO–cGMP–PKG<sup>2</sup>. Deberán realizarse nuevos estudios, mejor diseñados, para examinar el papel de las tasas de comorbilidades más altas en la población con IC–FEc y su consiguiente efecto en la mayor carga de tasas de reingresos.

Desde el punto de vista terapéutico, hay varios enfoques novedosos, como los inhibidores de fosfodiesterasa-5, los estimuladores de la guanilatociclasa soluble, los antagonistas de los receptores de mineralcorticoides, los inhibidores de la neprililina, la ivabradina, las estatinas, los moduladores del ciclo del calcio, el micro-ARN y el ejercicio, que han mostrado efectos beneficiosos en los estudios clínicos iniciales de los pacientes con IC–FEc y deberán evaluarse con mayor detalle en cuanto a su seguridad y eficacia en ensayos clínicos a gran escala. Aunque el estudio de Santas et al. refleja alguna de las cuestiones en relación con la población con IC–FEc, como unas tasas de reingresos más altas, la naturaleza compleja del síndrome de IC–FEc y la falta de una estrategia terapéutica efectiva para esta población plantea unos retos específicos. Así pues, el valor real de estos datos en cuanto a la salud pública no se obtendrá hasta que identifiquemos y abordemos las necesidades no satisfechas de los subgrupos de la población con IC y sus comorbilidades.

## CONFLICTO DE INTERESES

J. Butler ha recibido apoyo para investigación de los *National Institutes of Health* y de la Unión Europea y ha sido consultor de

Amgen, Bayer, Boehringer Ingelheim, CardioCell, Celladon, Novartis, Trevena, Relypsa, Z Pharma y Zensun. S.D. Anker ha recibido honorarios y ha sido consultor de Thermo Fisher Scientific, Cardiorentis AG, Bayer HealthCare AG, ZS Pharma, Relypsa, Novartis Pharma AG y Vifor Pharma.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, 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 J Heart Fail*. 2016;18:891–975.
2. Komajda M, Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: A clinical dilemma. *Eur Heart J*. 2014;35:1022–1032.
3. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260–269.
4. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–1392.
5. Edelmann F. Facts and numbers on epidemiology and pharmacological treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2015;2:41–45.
6. Oktay AA, Rich JD, Shah SJ. The emerging epidemic of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep*. 2013;10:401–410.
7. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: A report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:768–777.
8. Shah SJ, Heitner JF, Sweitzer NK, et al. Baseline characteristics of patients in the treatment of preserved cardiac function heart failure with an aldosterone antagonist trial. *Circ Heart Fail*. 2013;6:184–192.
9. Santas E, Valero E, Mollar A, et al. Burden of Recurrent Hospitalizations Following an Admission for Acute Heart Failure: Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:239–246.
10. Anker SD, McMurray JJ. Time to move on from ‘time-to-first’: Should all events be included in the analysis of clinical trials? *Eur Heart J*. 2012;33:2764–2765.
11. Berhane K, Weissfeld LA. Inference in spline-based models for multiple time-to-event data, with applications to a breast cancer prevention trial. *Biometrics*. 2003;59:859–868.
12. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: A new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33:176–182.
13. Kasner M, Sinning D, Lober J, et al. Heterogeneous responses of systolic and diastolic left ventricular function to exercise in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2015;2:121–132.
14. Lam CS, Solomon SD. The middle child in heart failure: Heart failure with mid-range ejection fraction (40–50%). *Eur J Heart Fail*. 2014;16:1049–1055.
15. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail*. 2016;4:464–472.
16. Loop MS, Van Dyke MK, Chen L, et al. Comparison of length of stay, 30-day mortality, and 30-day readmission rates in Medicare patients with heart failure and with reduced versus preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2016;118:79–85.