

Editorial

Pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección preservada. ¿Es el mismo que con fracción de eyección baja?

Prognosis for Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. Is It the Same As Low Ejection Fraction?

Robert Neil Doughty*

Heart Foundation, Faculty of Medicine, The University of Auckland, Auckland, Nueva Zelanda

Historia del artículo:

On-line el 1 de julio de 2011

La insuficiencia cardiaca (IC) es un problema de salud pública importante y creciente en todo el mundo. En Estados Unidos, las hospitalizaciones por un diagnóstico principal de IC aumentaron de 399.000 en 1979 a 1.093.000 en 2003¹. El diagnóstico de IC sigue asociándose a mala calidad de vida y alta morbimortalidad pese al tratamiento actual de esta enfermedad^{2,3}. Una vez hospitalizados, los pacientes presentan también tasas elevadas de reingresos por IC y mortalidad².

La IC se ha considerado tradicionalmente como un fallo de la función contráctil, y se ha utilizado de manera generalizada la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) para definir la función sistólica, evaluar el pronóstico y seleccionar a los pacientes para las intervenciones terapéuticas. La combinación de farmacoterapia basada en la evidencia (principalmente antagonistas neurohormonales) y terapias basadas en dispositivos ha producido mejoras significativas en el pronóstico de los pacientes con IC y una fracción de eyección baja (IC-FE baja), con unas tasas de mortalidad anualizadas de tan sólo un 6% en los ensayos controlados y aleatorizados recientes al utilizar un tratamiento óptimo⁴. Sin embargo, la población de pacientes incluidos en estos ensayos no refleja a los pacientes de la práctica clínica, que habitualmente son de más edad y tienen más comorbilidades y unas tasas de mortalidad anual que se mantienen elevadas (el 30% o más en muchas series)^{3,5,6}.

La IC puede producirse también en presencia de una FE normal o casi normal: la denominada «insuficiencia cardiaca con FE preservada» (IC-FEP), que supone un 30-50% de los casos clínicos de IC^{5,7-9}. Los pacientes con IC-FEP han sido identificados mediante un proceso de exclusión con la determinación de la FE y la inclusión de los que presentan un valor de FEVI por encima de un determinado umbral. Se han utilizado distintos valores umbral de la FE, como el 40, el 45 o el 50%^{8,9}. Sin embargo, este proceso de exclusión, en vez de inclusión, probablemente conforme un grupo muy heterogéneo de pacientes, incluidos los que tienen dificultad respiratoria o edema periférico pero que pueden no sufrir IC. Por consiguiente, se han propuesto diversos criterios para definir a

los pacientes con «IC diastólica». Algunos incluyen algoritmos complejos que a menudo requieren determinaciones hemodinámicas invasivas, lo que lleva a una baja aceptación clínica de tales criterios¹⁰. A pesar de estas dificultades en la definición, los pacientes con IC-FEP constituyen una parte importante y creciente de la población con IC clínica. En 2007 se presentaron unas nuevas guías para el diagnóstico de la IC-FEP¹¹, en las que se incluyen los siguientes criterios: signos o síntomas de IC, función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) normal o levemente anormal (FEVI > 50% e índice de volumen telediastólico del VI < 97 ml/m²) y evidencia de disfunción diastólica del VI (presión telediastólica del VI > 16 mmHg o eco-Doppler con E/E' > 15 o NT-proBNP elevado > 220 pg/ml con parámetros de eco-Doppler anormales). Aunque, teóricamente, estos nuevos criterios son sólidos y de un uso más práctico en el contexto clínico que los de las guías anteriores, continúan sin estar claras las características detalladas y la evolución de los pacientes identificados con esos criterios.

Hay muchas diferencias entre los pacientes con IC-FE baja y los que presentan IC-FEP. Estos son de más edad y más frecuentemente mujeres, tienen menor probabilidad de presentar enfermedad coronaria y es más probable que tengan hipertensión subyacente^{5,7}. Además, los pacientes con IC-FEP no obtienen un efecto beneficioso clínico similar al de los pacientes con IC-FE baja con el tratamiento de inhibición de la enzima de conversión de la angiotensina o de antagonismo de los receptores de la angiotensina II¹²⁻¹⁴. Aunque actualmente hay algunos estudios que describen a pacientes con IC-FEP en comparación con pacientes con IC-FE baja, los resultados obtenidos son contradictorios. En estudios recientes de alto nivel, se ha descrito la prevalencia y los resultados clínicos en pacientes con IC-FEP en comparación con los pacientes con IC-FE baja. Un estudio realizado en Estados Unidos indica que el 47% de los pacientes hospitalizados por IC en *Olmsted County* (Estados Unidos) tenían una IC-FEP, que la proporción de pacientes con IC-FEP aumenta con el paso del tiempo (de 1988 a 2001) y que la supervivencia sólo es ligeramente mejor en los pacientes con IC-FEP que en los pacientes con IC-FE baja (razón de riesgos ajustada = 0,96; p = 0,01)⁵. En ese estudio, la supervivencia de los pacientes con IC-FE baja mejoró con el tiempo, mientras que no se modificó en los pacientes con IC-FEP. En un estudio de pacientes hospitalizados por IC en Ontario, Canadá (1999-2001), el 31% tenía IC-FEP y sus tasas de mortalidad y de reingreso hospitalario eran similares a las de los pacientes

* Autor para correspondencia: Dept. of Medicine, Level 12, Auckland Hospital Support Building, Park Road, Auckland, Nueva Zelanda.

Correo electrónico: r.doughty@auckland.ac.nz

Full English text available from: www.revespcardiolog.org

con IC-FE baja⁷. En el registro OPTIMIZE-HF, con un total de 41.267 pacientes, se indicó que el 51% de los pacientes tenían IC-FEP. Se dispuso de datos de los resultados a 90 días para un subgrupo preespecificado de un 10% de esos pacientes, y se observó que las tasas de supervivencia eran similares en los pacientes con IC-FEP y con IC-FE baja⁹.

Sin embargo, a pesar del número elevado de pacientes, estos y otros estudios pueden haber tenido sesgos importantes. De ser posible, los estudios sobre la evolución de los pacientes en este contexto deben incluir a pacientes consecutivos y se requiere una evaluación exacta de la FE en todos ellos, puesto que es el criterio que se usa para definir los grupos de pacientes con FE baja o preservada. Lamentablemente, muchos estudios tienen la limitación de no haber reclutado a pacientes consecutivos o no haber documentado la FEVI en todos ellos. Por ejemplo, en los estudios antes citados, no se dispuso de los valores de FE en el 15,9⁹, el 24,5⁵ y el 70%⁷ de los pacientes elegibles, lo que motivó su exclusión de los análisis. Esto no tendría consecuencias importantes si el número de pacientes de los que faltaran las determinaciones fuera bajo o la falta sucediera aleatoriamente en ambos grupos de pacientes, lo cual no es probable y comporta la posibilidad de un sesgo sistemático de selección. La determinación de la FE se realiza con menor frecuencia en los pacientes ancianos con IC¹⁵, y los pacientes de los que no se dispone de este parámetro pueden tener unos resultados diferentes de los que muestran los pacientes en los que sí se ha determinado¹⁶. Además, los pacientes con IC-FEP son, con frecuencia, de mayor edad y es más probable que se trate de mujeres, lo cual respalda nuevamente la probabilidad de un sesgo sistemático al comparar a los pacientes con IC-FEP con los que tienen IC-FE baja si se excluyen estos casos por no disponerse de determinaciones de la FE. La exclusión de esos pacientes tiene repercusiones en nuestro conocimiento de la prevalencia real y de la evolución de este trastorno.

Para abordar con mayor detalle esta cuestión, recientemente hemos realizado un metaanálisis basado en la literatura, en el que se ha puesto de manifiesto que los pacientes con IC-FEP pueden tener una mortalidad inferior que aquellos con IC-FE baja¹⁷. Sin embargo, la falta de datos de los pacientes impidió realizar un ajuste cuidadoso respecto a las diferencias entre estos grupos en cuanto a variables de posible importancia pronóstica, como edad, sexo, comorbilidad y etiología de la IC. En consecuencia, hemos realizado otro metaanálisis a gran escala utilizando datos de pacientes individuales para examinar las diferencias de resultados en estos grupos de pacientes con IC. El metaanálisis MAGGIC (*Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure*), basado en una amplia red de colaboración de investigadores de la IC, agregó los datos de 54.416 pacientes de 31 estudios de pacientes con IC con los que no se utilizó un criterio de exclusión basado en la FE y de quienes se dispuso de datos sobre los resultados. Los resultados de este metaanálisis indican que el grupo con IC-FEP tiene un riesgo de muerte por cualquier causa inferior al del grupo con IC-FE baja (razón de riesgos = 0,68; intervalo de confianza del 95%, 0,64-0,71) (presentado en *Clinical Trials Update European Society of Cardiology*, 2009). Estos resultados ponen claramente de relieve que el grupo con IC-FEP presenta un riesgo de muerte inferior que el grupo con IC-FE baja.

La extensa literatura existente sobre pacientes con IC-FE baja ha confirmado la importancia de tener en cuenta la causa de la muerte en los pacientes con IC. La muerte súbita y la muerte por IC progresiva son causas frecuentes de muerte de los pacientes con IC-FE baja, y los tratamientos adecuados basados en la evidencia reducen estas causas principales de muerte en este grupo. Teniendo en cuenta las diferencias en las características clínicas y mortalidad por cualquier causa entre los pacientes con IC-FEP y los pacientes con IC-FE baja, también tiene interés considerar la mortalidad por causas específicas en los primeros. Las causas de

muerte cardiovasculares son frecuentes en los pacientes con IC-FEP, aun cuando su proporción difiere según el diseño del estudio (el 60% de todas las muertes en los ensayos controlados y aleatorizados¹⁸⁻²⁰ y el 49% en los estudios observacionales de base comunitaria^{21,22}), lo cual puede reflejar que los estudios observacionales incluyen a menudo a pacientes de más edad y con gama más amplia de comorbilidades que los pacientes de los ensayos controlados y aleatorizados. La muerte súbita y la muerte por IC progresiva parecen ser menos frecuentes en los pacientes con IC-FEP que en los pacientes con IC-FE baja. Un mejor conocimiento de la causa de la muerte en los pacientes con IC-FEP facilitará el desarrollo de estrategias apropiadas para mejorar los resultados obtenidos en esos pacientes.

Los pacientes con IC-FEP constituyen un grupo importante en la práctica clínica relativa a la IC. En general, parece que los pacientes con IC-FEP tienen menos riesgo de muerte que aquellos con IC-FE baja, aunque la mortalidad continúa siendo elevada. La aplicación de las mismas hipótesis terapéuticas que se han utilizado con gran éxito en los pacientes con IC-FE baja no ha mostrado una mejora de la supervivencia. Así pues, actualmente no se pueden hacer recomendaciones claras basadas en la evidencia respecto a las intervenciones terapéuticas apropiadas en este grupo de pacientes. Es urgente caracterizarlos más detalladamente para poder comprender los mecanismos subyacentes en el síndrome de IC e identificar dianas terapéuticas adecuadas que finalmente permitan mejorar los resultados obtenidos en este grupo de enfermos.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al. Heart disease and stroke statistics —2006 Update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:e85-151.
2. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12 220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart*. 2003;89:615-20.
3. Schaufelberger M, Swedberg K, Koster M, Rosen M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden; Data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J*. 2004;25:300-7.
4. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al; the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225-37.
5. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
6. Wasywich CA, Gamble GD, Whalley GA, Doughty RN. Understanding changing patterns of survival and hospitalization for heart failure over two decades in New Zealand: utility of "days alive and out of hospital" from epidemiological data. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:462-8.
7. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355:260-9.
8. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76-84.
9. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiadu M, Greenberg BH, 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;50:768-77.
10. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
11. 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.

12. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; on behalf of PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006;27:2338–45.
13. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456–67.
14. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777–81.
15. Lindenfeld J, Fiske KS, Stevens BR, Debuhr J, Havranek EP, Abrams FR. Age, but not sex, influences the measurement of ejection fraction in elderly patients hospitalized for heart failure. *J Card Fail*. 2003;9:100–6.
16. McDermott MM, Feinglass J, Lee PI, Mehta S, Schmitt B, Lefevre F, et al. Systolic function, readmission rates, and survival among consecutively hospitalized patients with congestive heart failure. *Am Heart J*. 1997;134:728–36.
17. Somaratne JB, Berry C, McMurray JJV, Poppe KK, Doughty RN, Whalley GA. The prognostic significance of heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: a literature-based meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:855–62.
18. Zile MR, Gaasch WH, Anand IS, Haass M, Little WC, Miller AB, et al; I-Preserve Investigators. Mode of death in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: results from the Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Study (I-Preserve) Trial. *Circulation*. 2010;121:1393–405.
19. Solomon SD, Wang D, Finn P, Skali H, Zornoff L, McMurray JJV, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: The Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2004;110:2180–3.
20. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJV, Swedberg K, Yusuf S, et al; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation*. 2005;112:3738–44.
21. Henkel D, Redfield MM, Weston S, Gerber Y, Roger V. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail*. 2008;1:91–7.
22. Grigorian-Shamagian L, Raviña FO, Assi EA, Perez RV, Teijeira-Fernandez E, Roman AV, et al. Why and when do patients with heart failure and normal left ventricular ejection fraction die? Analysis of >600 deaths in a community long-term study. *Am Heart J*. 2008;156:1184–90.