

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia: conocimiento actual y perspectivas futuras



Heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: current knowledge and future perspectives

Jesús Álvarez-García^{a,b}^a Servicio de Cardiología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Ilb-Sant Pau, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

En el año 2016 la Sociedad Europea de Cardiología publicó sus últimas guías de práctica clínica sobre insuficiencia cardiaca (IC)¹. Como controvertida novedad creó una categoría de pacientes según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), comprendida entre los valores 40 y 49%, anteriormente conocida como «zona gris», y ahora bautizada como «IC con FEVI intermedia» (ICFEi). Sin embargo, desde el principio de nuestra actividad asistencial fuimos conscientes de que existía un grupo no desdeñable de pacientes con IC inclasificable atendiendo a la venerable FEVI, situado en el limbo que flotaba entre las otras 2 categorías consagradas. Así, reconocíamos fácilmente un grupo agradecido —IC con FEVI reducida (ICFER)— donde casi siempre los tratamientos examinados, ya fueran farmacológicos o dispositivos, cosechaban éxitos notables. Por otro lado, como si de una «oveja negra» se tratara, teníamos el conjunto de pacientes con FEVI conservada (ICFEC), donde los intentos por encontrar una mejoría pronóstica han sido, en cambio, fallidos hasta el momento. El propósito principal del comité no fue descubrir una nueva enfermedad como algunos nos advirtieron, sino reconocer una realidad clínica marginada hasta entonces en la literatura científica, y a su vez, estimular la investigación específica en este terreno olvidado. Si algo se ha conseguido desde entonces es precisamente este objetivo, pues la tormenta de artículos originales y subanálisis de ensayos previos desde esta nueva perspectiva ha sido atronadora^{2–15}.

El objetivo de este editorial es resumir el conocimiento actual acerca de esta nueva categoría, desde la etiología hasta su tratamiento, y las perspectivas futuras que se vislumbran que, no porque su concepción haya sido polémica, dejan de ser apasionantes.

Prevalencia, etiología y perfil clínico

La proporción de pacientes con ICFEi puede fijarse en una horquilla entre el 10% y el 25%. Un argumento sólido por sí mismo para esgrimir ante los críticos que denuncian la obsesión de los médicos, especialmente de los cardiólogos, por la categorización de todas las cosas.

Un asunto diferente sería discutir si estamos ante una entidad clínica con naturaleza definida o frente a un momento evolutivo de la IC que transita de la ICFEC a la ICFER o viceversa. Dejando por el momento sus puntos más oscuros, empecemos por los rasgos más claros de la ICFEi (tabla 1). Si algo tienen en común los registros y estudios de cohortes es que señalan la cardiopatía isquémica como su causa más frecuente, apareciendo de promedio hasta en la mitad de los casos, en la línea de los pacientes con función sistólica deprimida. Otro rasgo recurrente de esta categoría es una mayor presencia del sexo femenino, en este caso similar a los pacientes con función sistólica conservada. En cambio, en lo que respecta a la edad

Tabla 1 – Principales características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y pronósticas de los pacientes con ICFei en estudios observacionales

Referencia	Diseño del estudio	Lugar	Escenario clínico	Pacientes	Prevalencia ICFei (%)	Edad (años)	Mujeres (%)	Etiología isquémica (%)	IECA/ARA-II (%)	Beta bloqueante	Anti aldosterónicos (%)	Reingreso IC (%)	Mortalidad global (%)
Kapoor et al. ² (2016)	Registro	Estados Unidos	Hospitalizados	99.825	13	74 ± 13	49	69	-	-	-	-	Intrahospitalaria: 2,6
Gómez-Otero et al. ³ (2016)	Cohortes multicéntrico	España	Hospitalizados	1.420	16	68 ± 13	33	44	72	72	45	1 m: 9,3 1 año: 29,5	Intrahospitalaria: 4,1 1 m: 8,4 1 año: 20,4 1 m: 9,4
Farmakis et al. ⁴ (2016)	Cohortes, multicéntrico internacional	Internacional	Hospitalizados	3.257	25	-	35	29	81	52	27	-	1 m: 9,4
Pascual-Figal et al. ⁵ (2017)	Cohortes multicéntrico	España	Ambulatorios	3.446	13	67 ± 12	27	56	87	77	40	-	4 años: 28
Tsuji et al. ⁶ (2017)	Cohortes multicéntrico	Japón	Ambulatorios	3.480	17	69 ± 12	28	53	80	64	29	-	1 año: 6,9
Chioncel et al. ⁷ (2017)	Registro	Internacional	Ambulatorios	9.134	24 (40-50)	64 ± 14	32	42	~90	~90	~54	1 año: 8,7	1 año: 7,6
Koh et al. ⁸ (2017)	Cohortes multicéntrico	Suecia	Hospitalizados	42.061	21	74 ± 12	39	53	84	86	24	-	1 año: 14 3 años: 27
Bhambhan et al. ⁹ (2017)	Registro	Estados Unidos	Ambulatorios	2.059	10	72 ± 8	48	25	-	-	-	-	1 año: 5,0
Choi et al. ¹⁰ (2017)	Cohortes multicéntrico	Corea	Hospitalizados	5.414	16	71 ± 13	47	45	66	56	40	-	Intrahospitalaria: 3,7 1 año: 23
Farré et al. ¹¹ (2017)	Cohortes multicéntrico	España	Ambulatorios	3.580	14	68 ± 13	33	52	82	89	44	3,7 años 31,2	3,7 años: 43,8
Guisado-Espartero et al. ¹² (2018)	Cohortes multicéntrico	España	Hospitalizados	2.753	10	80 (74-84)	42	38	79	71	41	1 año: 20	1 año: ~20
Lam et al. ¹³ (2018)	Cohortes multicéntrico	Nueva Zelanda, Singapur	Ambos	2.039	13	66 ± 13	30	54	88	83	32	-	2 años: 12
Miró et al. ¹⁴ (2018)	Registro	España	Urgencias	6.856	14	79 ± 10	42	47	60	54	24	1 m: 25,3	Intrahospitalaria: 7,9 1 m: 8,8
Yaku et al. ¹⁵ (2018)	Cohortes multicéntrico	Japón	Hospitalizados	4.056	19	80 (72-86)	40	40	57	71	44	-	Intrahospitalaria: 4,8

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ICFei: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección intermedia; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; m: mes.

media o la presencia de comorbilidades la ICFei hace honor a su apelativo y se sitúa habitualmente entre sus categorías vecinas.

Si nos centramos en datos de nuestro país, disponemos de hasta 5 grandes estudios que pueden presentarnos una imagen bastante fiable de la ICFei. Así, Gómez-Otero et al.³ describieron por primera vez la prevalencia y las características clínicas de los pacientes con ICFei en el registro nacional REDINSCOR II (1.440 pacientes hospitalizados a cargo de cardiología). El grupo con ICFei se parecía más al de ICFeC en cuanto a la edad, presencia de hipertensión arterial y fibrilación auricular, y compartía con la ICFeR el predominio del sexo masculino y la etiología isquémica. En cuanto al paciente ambulatorio seguido igualmente por cardiología, 2 análisis presentados en 2017^{5,11} coinciden en cuanto a la prevalencia, la enfermedad coronaria como causa más frecuente y a la proporción de mujeres. En cambio, el paciente con ICFei visitado habitualmente por especialistas de medicina interna o de urgencias^{12,14} suele ser mayor y presenta con menor frecuencia cardiopatía isquémica. Estos datos confirman el distinto perfil clínico de pacientes que históricamente atienden las diferentes especialidades¹⁶.

En cualquier caso, y al igual que ocurre con la ICFeR o la ICFeC, no existe ningún dato clínico que identifique *a priori* fiablemente al sujeto con ICFei, y tendremos que esperar a la medición de la FEVI para clasificar, al menos transitoriamente en la «casilla de salida», a nuestro paciente.

Tratamiento

Aunque aún no disponemos de ensayos clínicos específicamente diseñados para los pacientes con ICFei, podemos decir que en la práctica clínica es habitual que los tratemos de manera similar a aquellos con función sistólica deprimida. Tanto la indicación de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y de antagonistas del receptor de la angiotensina II, como de bloqueadores beta se sitúa en torno al 70%. En cuanto a los antialdosterónicos su presencia oscila entre un 20 y un 40% en la mayoría de registros y estudios de cohortes analizados.

Por tanto, los médicos han tratado a este grupo de pacientes de manera similar a los pacientes con ICFeR, lo que pone de manifiesto cómo los clínicos han sabido adelantarse a los prometedores resultados de los análisis *post-hoc* de ensayos clásicos, o el reciente metaanálisis que evalúa la eficacia de los bloqueadores beta según la FEVI. En el caso del TOPCAT¹⁷ se observó que la FEVI modificó el efecto del tratamiento con espinolactona, especialmente en los pacientes incluidos en América, para un objetivo primario compuesto de muerte cardiovascular, muerte súbita recuperada y reingreso por IC ($p=0,046$), y para la hospitalización por IC ($p=0,039$). Este beneficio fue más significativo en el subgrupo con FEVI < 50% para el objetivo primario (FEVI < 50%: *hazard ratio* [HR] = 0,72; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,50-1,05; FEVI ≥ 60%: HR = 0,97; IC95%, 0,76-1,23) y hospitalización por IC (FEVI < 50%: HR = 0,76; IC95%, 0,46-1,27; FEVI ≥ 60%: HR = 0,98; IC95%, 0,74-1,30). Igualmente, un subanálisis de los resultados del CHARM según la FEVI¹⁸ mostró que el candesartán redujo significativamente la incidencia del evento

primario (combinado de muerte cardiovascular y/o reingreso por IC) en el grupo de pacientes con ICFei (HR = 0,76; IC95%, 0,61-0,96), así como la tasa de incidencia de ingresos recurrentes por IC (0,48; IC95%, 0,33-0,70). El último turno ha llegado a los bloqueadores beta y su efecto en la ICFei con un metaanálisis de 11 ensayos (más de 14.000 pacientes)¹⁹ y una reducción significativa de la muerte por cualquier causa (HR = 0,59; IC95%, 0,34-1,03) y de la muerte cardiovascular (HR = 0,48; IC 95%, 0,24-0,97).

Pronóstico

La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con ICFei oscila entre el 2,6% del sistema americano² y el 4,1% en los servicios de cardiología de España³. En el caso de series con enfermos más ancianos se sitúa en torno al 5% en Japón¹⁵, o casi el 8% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias de nuestro país¹⁴. En cuanto a la mortalidad a 30 días las cifras varían menos independientemente de la edad y el entorno, con valores entre 8,4³ y 9,4%⁴, y al año oscilan entre un 14⁸ y un 23%¹⁰, según el país observado.

Si analizamos el pronóstico de la población ambulatoria la mortalidad anual se sitúa entre el 5% del registro americano⁹ y el 7,6% del europeo⁷. A largo plazo comprobamos que la mortalidad de este grupo, al igual que la ICFeR o ICFeC, es alta, con valores que oscilan entre el 28% a 4 años del registro REDINSCOR I⁵ o de casi el 44% a 3,7 años comunicado por Farré et al.¹¹, probablemente atribuible a una población seleccionada de pacientes seguidos en unidades de IC avanzada.

En cuanto al reingreso por IC a 12 meses podemos situarlo en nuestro medio entre el 20% en los pacientes atendidos por medicina interna¹² y el 30% en los enfermos ingresados a cargo de cardiología³.

Perspectivas futuras y conclusiones

Podemos decir que, efectivamente, las guías europeas de IC alcanzaron su objetivo. Después de su publicación en 2016 un aluvión de datos nos ha destripado esta nueva categoría, aclarando muchas de las incógnitas que hasta entonces teníamos y dibujando un «retrato robot» que se puede resumir como se muestra en la figura 1.

Sin embargo, se han abierto otros interrogantes que merecen un comentario. Sabemos que la IC es un síndrome complejo en el que confluyen muchas causas posibles y con una fisiopatología que va más allá de la teoría neurohormonal. ¿Qué papel puede desempeñar, por ejemplo, la inflamación o la disfunción endotelial en la ICFei? También somos conscientes del papel limitado que tiene la FEVI como parámetro pronóstico, de su variabilidad interobservador y, lo más importante, su evolución dinámica a lo largo del tiempo y sus implicaciones clínicas²⁰. Ambas cuestiones ponen de manifiesto que, aunque el intento del comité por simplificar el diagnóstico y manejo de la IC en la práctica habitual sea pedagógico y loable, nuestro deber como cardiólogos y científicos es no conformarnos. Deberíamos intentar superar (que no abandonar) la archiestablecida clasificación de la IC según la FEVI e incorporar en los futuros estudios nuevos enfoques más



Figura 1 – Principales características de los distintos tipos de insuficiencia cardíaca según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. IC: insuficiencia cardíaca; ICFeI: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia; ICFeC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada.

fisiopatológicos. La selección de pacientes según perfiles de biomarcadores, la presencia de fibrosis en técnicas de imagen o la medición de la función cardíaca con strain pueden ser una opción factible y atractiva a corto plazo.

La FEVI nos ha traído hasta aquí, y nos seguirá acompañando buena parte del camino, pero no deberíamos dejar que nos impida explorar senderos más ambiciosos para ayudar a nuestros pacientes a vivir más y mejor.

Conflicto de intereses

Sin conflicto de intereses que declarar en relación con este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- 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 Heart J*. 2016;37:2129–2200.
- 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.
- Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, et al. Mid-range ejection fraction does not permit risk stratification among patients hospitalized for heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:338–346.
- Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, et al. Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol*. 2017;106:359–368.
- Pascual-Figal DA, Ferrero-Gregori A, Gomez-Otero I, et al. Mid-range left ventricular ejection fraction: Clinical profile and cause of death in ambulatory patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2017;240:265–270.
- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1258–1269.
- Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1574–1585.
- Koh AS, Tay WT, Teng THK, et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1624–1634.
- Bhambhani V, Kizer JR, Lima JAC, et al. Predictors and outcomes of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:651–659.
- Choi KH, Lee GY, Choi JO. Outcomes of de novo and acute decompensated heart failure patients according to ejection fraction. *Heart*. 2018;104:525–532.
- Farré N, Lupon J, Roig E, et al. Clinical characteristics, one-year change in ejection fraction and long-term outcomes in patients with heart failure with mid-range ejection fraction: A multicentre prospective observational study in Catalonia (Spain). *BMJ Open*. 2017;7:e018719.
- Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol*. 2018;255:124–128.
- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J*. 2018;39:1770–1780.
- Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, et al. Comparative analysis of short-term outcomes of patients with heart failure with a mid-range ejection fraction after acute decompensation. *Am J Cardiol*. 2019;123:84–92.
- Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, et al. Demographics, management, and in-hospital outcome of hospitalized acute heart failure syndrome patients in contemporary real clinical practice in Japan — Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) registry —. *Circ J*. 2018;82:2811–2819.
- Álvarez-García J, Salamanca-Bautista P, Ferrero-Gregori A, et al. Prognostic impact of physician specialty on the prognosis of outpatients with heart failure: Propensity matched analysis of the REDINSCOR and RICA registries. *Rev Esp Cardiol*. 2017;70:347–354.
- Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2016;37:455–462.
- Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: Characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:1230–1239.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26–35.
- Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:591–601.