
TEMA DE REVISION

INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCION DE EYECCION PRESERVADA

DR. JORGE ALAYO PAREDES*

EPIDEMIOLOGIA

El aumento de la población con insuficiencia cardiaca (IC) se atribuye en parte a cambios demográficos, siendo más prevalente en ancianos de sexo femenino. La insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es la forma más predominante de IC en adultos mayores con una incidencia > 90% los casos con IC, sumándose la presencia de otros factores de riesgo comunes como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus tipo 2 (DM), enfermedad arterial coronaria (EAC), obesidad, apnea del sueño, y enfermedad cardiaca valvular (ECV) (1).

La ICFEP tiene impacto económico como la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFER), con similar tasa de hospitalización aguda, mayor estancia hospitalaria y alta mortalidad (1). La prevalencia de la ICFEP en el tiempo es mayor que la ICFER, este aumento varía entre 1.1% y 5.5% dependiendo de la edad y otras variables, criterios y métodos diagnósticos, y aumenta a 3.1%-5.5% cuando las personas son mayores de 65 años. La ICFEP (llamada IC diastólica) ocurre en 40 a 60% de pacientes con IC, cuyo pronóstico es similar o peor que la ICFER.

La mortalidad y tasa de readmisión a los 30-90 días del alta es similar a la ICFER. Las readmisiones de causa no cardiaca y la mortalidad son más frecuentes que la ICFER, y el número de comorbilidades correlaciona con el incremento de hospitalización de todas las causas y la mortalidad (2). La ICFEP tiene una mortalidad entre 5 y 8% comparada con la IC sistólica (ICFER) que varía entre 10 y 15%. En los pacientes con ICFEP/ICFmr las hospitalizaciones y muertes son más probables por

causas no cardiovasculares en comparación ICFER (1). En resumen, desde el punto de vista epidemiológico la ICFEP tiene: prevalencia de 40-71% (1.1-5.5% de la población general); incidencia de 52%; mortalidad de todas las causas en el hospital a corto plazo (30-90 días) de 5-10%, a largo plazo (5años) 55-74%, y tasa de mortalidad anual de de 3.5-15%; mortalidad relacionada a causas no CV de 30-49%; tasa de readmisión al año de 13.5%; tasa de mortalidad y readmisión a los 60-90 días de 35%; mortalidad combinada y readmisión por IC al años de 32%; y la readmisión por IC a largo plazo de 33-39% (3).

FISIOPATOLOGIA

El entendimiento de su fisiopatología es incompleto (1). Esta es diferente de la ICFER, se caracterizada por disfunción diastólica (DD) del ventrículo izquierdo (VI), la que consiste en relajación activa anormal del (VI) así como también aumento de la rigidez pasiva del mismo (4). La rigidez miocárdica no solo está relacionada a la rigidez de los cardiomiocitos, sino también a cambios en la matriz extracelular, los que están determinados por la cantidad de colágeno. La DD puede ser evaluada por cateterismo cardiaco o ecocardiograma doppler y/o elevación de la concentración del péptido natriuretico (5). Hay muchos pacientes con ICFEP sintomatica que no tienen índices de disfuncion diastolica en reposo. Estudios recientes indican que la ICFEP es un desorden sistémico, que no solo compromete al corazón, también involucra a otras importantes anormalidades periféricas que afectan la función del musculo esquelético y musculo vascular; tal vez influenciados por el envejecimiento que es un proceso progresivo que afecta a todos los órganos sistémicos, incluyendo el corazón y el sistema arterial (3). El envejecimiento y las comorbilidades asociadas pueden iniciar y/o agravar la inflamación sistémica crónica que afecta al remodelamiento y disfunción

(*): Cardiólogo del Hospital Regional Docente de Trujillo
Profesor principal de Medicina - Universidad Nacional de Trujillo.
Miembro de la Sociedad Peruana de Cardiología.
Past Presidente de la Filial Trujillo - Sociedad Peruana de Cardiología

miocárdica en la ICFEP a través de una señal de cascada, que empieza con disfunción endotelial de la microvasculatura coronaria (6). Finalmente, múltiples comorbilidades, incluyendo las no-cardiovasculares, pueden jugar un rol en el desarrollo de los síntomas y respuesta al tratamiento.

La ICFEP está más relacionada a la disfunción diastólica del VI y al aumento de la rigidez arterial, los que pueden llevar a un anormal acoplamiento ventrículo-vascular (VI-aorta). Además, esos pacientes pueden tener una performance VI anormal e incompetencia cronotrópica, el cual contribuye a una respuesta anormal al ejercicio (Figura 1) (7). La morbilidad y mortalidad en la ICFEP es mayor que la población normal.

La disfunción diastólica, como parte de la ICFEP tiene como causas principales la DM, la obesidad, la EAC, la fibrilación auricular (FA), la cardiomiopatías hipertrófica o restrictiva, la disfunción del musculo esquelético, la disfunción renal y pulmonar, y la obesidad. Todas estas llevan a un estado inflamatorio crónico reduciendo la disponibilidad del óxido nítrico (ON) y a la rigidez e hipertrofia miocárdica y anemia entre otros cambios sistémicos (1). En la disfunción diastólica la rigidez miocárdica, está relacionado a cambios en la matriz extracelular (aumento de la célula colágeno tipo I). Finalmente, la DD puede ser el resultado de un proceso activo anormal de la relajación relacionada a altas concentraciones de calcio en reposo, lo cual contribuye a sobrecarga intracelular de calcio intracelular (7).

Hay mecanismos adicionales que juegan un rol importante en la ICFEP tales como disfunción sistólica

VI, reserva sistólica empeorada de ambos ventrículos, disfunción autonómica, envejecimiento cardiaco, disfunción neuroendocrina, disfunción de aurícula izquierda (AI), presión arterial pulmonar (AP) y ventrículo derecho (VD) empeorado en reposo, reserva vasodilatadora de AP anormal así como también acoplamiento anormal de arteria pulmonar-ventrículo derecho (AP-VD), incompetencia cronotrópica, anormal acoplamiento vascular-ventricular, y cambio gaseoso y función pulmonar alterada (3).

Pacientes con ICFEP tienen empeoramiento de la vasodilatación al flujo y reducida distensibilidad aortica (rigidez arterial). Esta disfunción vascular está relacionada a disfunción endotelial secundaria a baja disponibilidad de ON y puede afectar tanto a arterias proximales y distales (7). Este aumento en la rigidez y disminución en la compliance arterial llevan a una respuesta vasodilatadora anormal al ejercicio con menos flujo sanguíneo al musculo esquelético (12).

El principal mecanismo fisiopatológico de la ICFEP es el acoplamiento anormal ventrículo-vascular como resultado de la rigidez arterial y del VI (1). Un estudio con Nitroprusiato (vasodilatador) redujo la presión arterial sistólica (PAS) más en ICFEP que ICFER. Sin embargo, los pacientes con ICFER tuvieron 3 veces más incremento del volumen de eyección (SV) y del rendimiento cardiaco (CO) mientras que los pacientes con ICFEP tuvieron aumentaron poco y casi el 35% tuvieron disminución del SV. Por lo tanto, el uso de los vasodilatadores en ICFEP puede llevar a mayor riesgo de hipotensión y caída del SV, excepto en pacientes con edema agudo de pulmón e hipertensión severa (1).

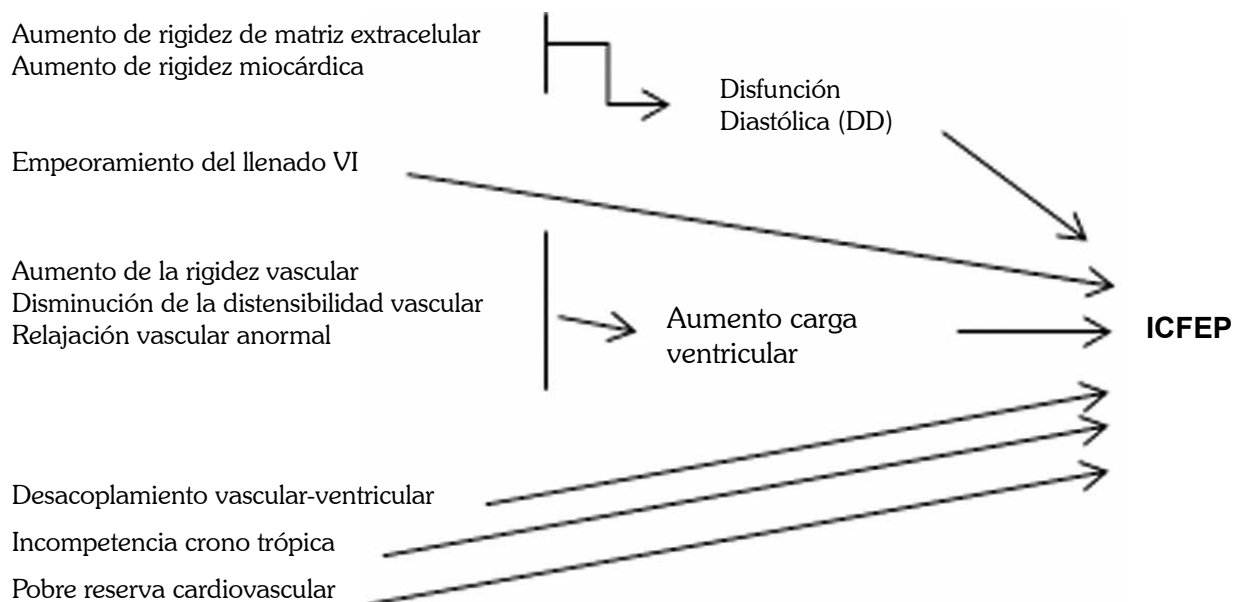


Figura 1: Fisiopatología de la ICFEP (1).

En pacientes con ICFEP aumenta tanto la frecuencia cardiaca (FC) en aproximadamente 40% como el rendimiento cardiaco durante el ejercicio, pero la recuperación de la FC después del ejercicio es retardada (incompetencia crono trópica) (1).

Estudios basados en la comunidad muestran que el 83% de los pacientes con ICFEP tienen hipertensión pulmonar (HP) asociada. En la HP hay un aumento pasivo de la presión venosa pulmonar y de la resistencia arterial pulmonar, lo cual lleva a una “desproporcionada” HP; estos cambios hemodinámicos llevan a disfunción del ventricular derecho (VD) por sobrecarga sistólica que empeora el pronóstico (14). El 30% de pacientes con ICFEP tienen disfunción VD, por sobrecarga de volumen de la aurícula derecha, mayor dilatación de VD, aumento de la rigidez diastólica VD y mayor mortalidad en comparación a los que no tienen disfunción VD (14).

En estos mecanismos fisiopatológicos de la ICFEP ocurren congestión del lado izquierdo del corazón (disfunción diastólica, hipertrofia AI) que llevan a enfermedad vascular pulmonar (hipertensión pulmonar en 40-80%), y disfunción de ventrículo derecho (30%) con sobrecarga de volumen, luego inflamación micro vascular, y anomalías cardio-metabólicas, y finalmente a cambios de la estructura celular/extracelular (48).

Otro de los mecanismos en IC crónica es la activación inflamatoria-inmune con la liberación de mediadores inflamatorios que aumentan los procesos pro-inflamatorios y fibróticos llevando a remodelación, disfunción VI e IC (1). En este paradigma inflamatorio de la ICFEP las comorbilidades llevan a inflamación microvascular, que afectan adversamente a los miocardiocitos por la disminución de la disponibilidad de ON, y la reducción de la habilidad del cGMP. Como evidencias de inflamación en el corazón humano en la ICFEP tenemos aumento de los biomarcadores inflamatorios circulantes como las interleuquinas, proteína C reactiva (PCR), factor de necrosis tisular.

Se ha propuesto que la ICFEP puede ser la vía final común de los efectos inflamatorios y citokinas sobre los miocitos, intersticio cardiaco, y microvasculatura miocárdica llevado por la concurrencia común de comorbilidades tales DM, obesidad, y síndrome metabólico (8). Este concepto puede también aplicarse a ICFER, y puede ser considerado bajo el concepto de IC inflamatoria o metabólica (9).

Se han identificado 3 tipos de pacientes con ICFEP cuyas características clínicas difieren en edad, carga de comorbilidad, estructura auricular y ventricular, y distintos resultados en su trayectoria.

DIAGNOSTICO

Como parte importante en el diagnóstico de ICFEP debemos tener en cuenta las anomalías clínicas antes descritas como la relajación anormal, HTA, obesidad o síndrome metabólico, envejecimiento o rigidez vascular, incompetencia cronotrópica, cardiomiopatía hipertrófica o infiltrativa por su historia natural pueden progresar a ICFEP, manifestándose con síntomas como disnea en reposo (10).

En el diagnóstico definitivo de ICFEP se requiere de la presencia simultánea de las 3 siguientes anomalías clínicas/ecocardiografías:

- 1) evidencia clínica de ICC (edema agudo de pulmón, marcada hipotensión, arritmias auriculares como FA, sobrecarga de volumen, insuficiencia renal)
- 2) FEVI > 50% medidos en los 3 días de la presentación de la IC.
- 3) disfunción diastólica de VI (VI empeorado) (Criterio de Vasan y Levy) (49).

La disfunción diastólica se define como incremento de la rigidez de VI, relajación isovolumétrica prolongada; lento llenado de VI y presión de fin de llenado de VI elevada (5). Se han considerado en 4 grados o patrones de disfunción diastólica por ecocardiografía doppler (tabla 1).

Tabla 1: Patrones de disfunción diastólica (ASE) (16)

1. Grado cero o llenado normal:
Relación E/A > 1 y < 2, DT > 150 ms, Ea/Aa > 1, la maniobra de Valsalva no cambia la E/A.
2. Primer grado o relajación anormal:
E/A < 0.8, DT > 200 ms, Ea/Aa < 1, IVRT > 100 ms, S>D, e' < 8 cm/s, Ar-A < 30cm/sec, la Maniobra de Valsalva no cambia la E/A
3. Segundo grado o llenado patrón Pseudonormal:
E/A entre 0.8 y 1.5, DT > 150 ms, Ea/Aa < 1, S/D < 1, Ar-A > 30 cm/s, E/e > 9-12, maniobra de Valsalva reduce la E/A.
4. Tercer grado o patrón llenado restrictivo: relación E/A > 1.5, DT < 150 ms, Ea/Aa < 1, maniobra de Valsalva no cambia, no reversible.

Según la ESC, ACC/AHA otra alternativa diagnóstica de ICFEP no invasiva es por estudio de la función de VI por eco doppler tisular hallando la relación E/E' :

- E/E' < 8: probable no ICFEP
- E/E' de 8 a 15: son limítrofes, y si agregamos NT-pro BNP >220 pg/ml o BNP >200 pg/ml hacen el diagnóstico de ICFEP
- E/E' > 15: junto con o con índice masa VI > 122 g/m² en mujeres y > 149 g/m² en varones (15) apoya el diagnóstico de ICFEP. Estos valores reflejan aumento PAI.

Por lo tanto, la combinación de PN (péptido natriuretico) elevado y anormal doppler tisular favorecen el diagnóstico de ICVEP (49).

Otros indicadores de disfunción diastólica son: medida del “picos sistólicos (S) del flujo pulmonar (Doppler pulsado), pico diastólico anterógrado (D) y velocidad reversa auricular (Ar) en 4 cámaras; y doppler tisular mitral que mide la velocidad sistólica, diastólica temprana (e'), velocidad diastólica tardía (a). Pacientes con onda e' septal < 8 tienen anormal relajación, relación $E/e' > 15$ indica presión VI elevada (sensibilidad 83% y especificidad 93%) (Normal < 8). Finalmente el volumen de la AI e índice funcional de AI (> 34 ml/m²).

Cuando la relación E/E' esta entre 8 y 15, la ESC recomienda evaluar el NT-pro BNP (> 220 pg/ml) o el BNP (> 200 pg/mL) el que puede ayudar al diagnóstico de ICVEP. Si las cifras son menores, agregar en la ECO la relación $E/A < 0.5$, tiempo de desaceleración > 280 ms, o índice de volumen de aurícula izquierda (IVAI) > 40 mL/m², PCAP > 15 mm Hg, PFDVI > 12 mm Hg o la presencia de FA pueden confirmar el diagnóstico (17). Otra imagen que puede ayudar al diagnóstico de IC, es la imagen de resonancia magnética cardiaca (MRI), que es el estándar de oro para evaluar volumen de VI, volumen de aurícula derecha, y medida de masa.

TRATAMIENTO

Muchos de los tratamientos actuales de ICVEP están basados sobre beneficios de la mortalidad y en la

reducción de los síntomas. Ningún tratamiento ha sido convincente en reducir morbilidad y mortalidad. En contraste a los avances en terapia para ICVEP hay escasas evidencias que los beta-bloqueadores (BBs), inhibidores del receptor de aldosterona (MRAs), del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) como los ARA-II y IECAs mejoren los síntomas (Tabla 1) (1), por lo que actualmente, la modificación agresiva de los factores de riesgo queda como la principal terapia en ICVEP (Figura 1.2). La alta prevalencia de comorbilidades en ICVEP ha contribuido a la idea que esta condición no puede existir como independiente, sino que puede ser una colección de comorbilidades (52).

La terapia actual que se usa en ICVEP es la misma que para ICVEP a pesar que las evidencias de los Inhibidores del SRAA son débiles. Datos recientes sugieren que en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 55\%$ pueden beneficiarse de los inhibidores de SRAA más que los que tienen valores más bajos de FEVI (48).

Los lineamientos actuales (ACCF/AHA/ESC) para el manejo de la ICVEP recomiendan adecuado control del estado de volumen con diuréticos para aliviar los síntomas debido a sobrecarga de volumen (clase I B), control de las comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA) (clase IIb), y educación dietaria (18). También soportan el uso de los BBs sobre todo si tienen infarto de miocardio, HTA, o fibrilación auricular (FA), y los IECAs, ARA-II que bloquean la formación de la angiotensina II responsable de la hipertrofia VI y fibrosis ambas contribuyen a la ICVEP así como también a la

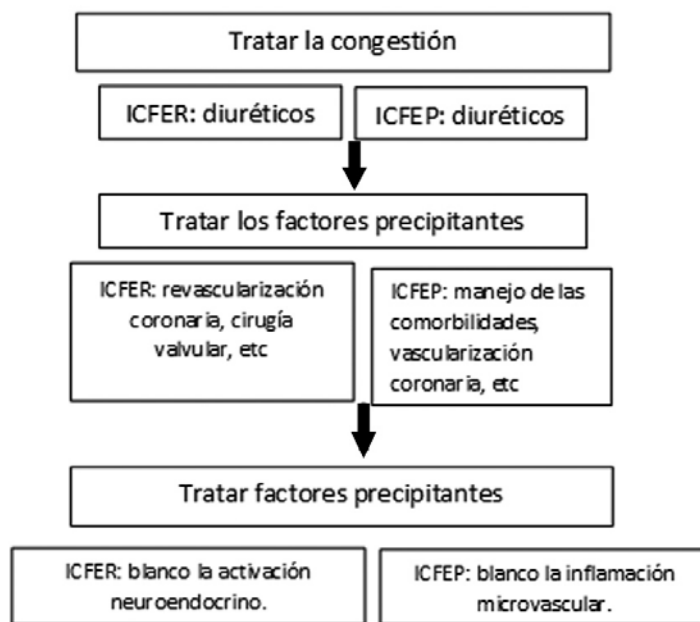


Figura 1.2: Principios para el manejo de ICVEP e ICFER.

vasoconstricción y el remodelamiento vascular (19). Entonces el bloqueo del sistema RAA es el blanco potencial en el tratamiento de la ICFEP (1).

Estudios clínicos confirman que los IECAs/ARA-II y la espironolactona son seguros y bien tolerados en ICFEP (1). Sin embargo, el estudio SENIORS en pacientes ancianos con ICFER, ICFEP o ICFEmr, el nebivolol mostro reducción de muerte o hospitalización CV (20). Datos de 18 estudios controlados randomizados y 12 observacionales (n=54,000 pacientes) sobre tolerancia al ejercicio, capacidad funcional, y mortalidad en pacientes con ICFEP demostró que la terapia combinada solo mejoro la tolerancia al ejercicio, pero fracaso para mostrar beneficio sobre mortalidad (1).

En consideración a las evidencias de datos disponibles a la fecha que no hay beneficio con las múltiples intervenciones de drogas sobre los resultados de la historia natural, se sugiere que la terapia de la ICFEP debe estar dirigida a la mejoría los síntomas y de la capacidad funcional (9). Al respecto hay estudios publicados enfocados sobre los síntomas y capacidad funcional, muchos de los cuales no han mostrado beneficio sobre los síntomas o medidas funcionales incluyendo los IECAs, sildenafil, MRAs, y mono nitrato de isosorbide (9).

Inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y bloqueadores del receptor de la Angiotensina II (IIb) Muchos medicamentos que han mostrado beneficiosos en pacientes con ICFER como con IECA (PEP-CHF study con perindopril vs control) en pacientes con ICFEP no mostro diferencia en la mortalidad de todas las causas u hospitalización libre de IC.

Estudios clínicos han evaluado a los IECAs, ARA-II, o MRAs en pacientes con ICFEP. En el estudio CHARMAN Preserved, en pacientes con ICFEP el candesartan se asoció con una reducción de 11% no significativa en muerte cardiovascular u hospitalización por IC, aunque análisis pos-hoc sugieren reducción significativa en el total de hospitalizaciones (57 o rossing). Sin embargo, en pacientes con ICFmr demostró una reducción significativa de 24% (p= 0.02) en muerte CV y sobre la primera hospitalización por IC (22). El estudio I-PRESERVE identifico un grupo de pacientes con ICFEP con fenotipo metabólico (alta prevalencia de diabetes, hiperlipidemia y obesidad) en quienes hubo beneficio con irbesartan. Por lo tanto, los ARA-II fracasaron en efectos positivos en pacientes con ICFEP (22).

Un total de 13 estudios randomizados y epidemiológicos (n=17,000) que evaluó la terapia de IECA o ARA-II contra placebo o terapia estándar en pacientes con ICFEP (47) no mostraron efecto positivo sobre la mortalidad de todas las causas (RR=1.02), hubo una tendencia en la reducción del riesgo de hospitalización por IC

(RR=0.91, p=0.074); los estudios observacionales si mostraron mejoría significativa (RR=0.91) pero, en el análisis de todos los estudios, los IECAs mostraron una reducción de la mortalidad de todas las causas (RR=0.91) no hubo reducción en la mortalidad CV, Por lo tanto, estos datos sugieren que los IECA y ARAs pueden tener un rol de mejorar los resultados en pacientes con ICFEP (47).

Un meta análisis de 25 estudios clínicos randomizados con más de 18,000 pacientes con ICFEP (FEVI > 40%) mostro que los BBs vs placebo redujeron la mortalidad de todas en las causas en 22% y mortalidad CV en 25% (p=0.008) (solo propranolol redujo mortalidad, el nebivolol y el carvedilol mostraron resultados neutros sobre mortalidad) pero no hubo beneficio en la hospitalización por IC; mientras que los bloqueadores del SRAA no demostraron efectos sobre mortalidad (IECA, ARA, MRAs vs placebo). Como drogas simples los BBs no redujeron la hospitalización por IC comparado con placebo (50).

Inhibidores del receptor de aldosterona

La aldosterona puede promover depósito de colágeno intersticial y fibrosis, llevando a rigidez ventricular, entonces su inhibición con los MRAs puede reducir la rigidez vascular-ventricular y disfunción diastólica del VI. Los MRAs han mostrado mejoría de la relación E/A, disminución del tiempo de desaceleración, y disminución del grosor de la pared del VI (23). En pacientes con IC diastólica el estudio Aldo-DHF (25 mg espironolactona/día) mostro mejoría de la función diastólica VI, pero no hubo mejoría en la capacidad de ejercicio, síntomas, o calidad de vida (24).

El estudio TOPCAT (25) comparo espironolactona con placebo, basándose en el éxito en pacientes con ICFER y la posibilidad que la fibrosis miocárdica tiene un rol en la fisiopatología de ICFEP, hubo una reducción de 11% no significativa en la muerte cardiovascular o tasa de hospitalización por IC, probablemente porque muchos de esos pacientes de Rusia y Georgia no tenían IC. Sin embargo, en los pacientes de América si hubo una reducción significativa de riesgo de los puntos primarios de 18% sugiriendo que la espironolactona puede mejorar los resultados en pacientes con ICFEP (18). La potencial eficacia de la espironolactona fue más en pacientes con FEVI < 50% (ICFER) (HR: 0.72) comparados con FEVI > 60% (ICFEP) (HR: 0.97 cuyos resultados fueron sustancialmente neutros (21,25). Estos resultados permiten que las guías americanas consideren a la espironolactona en ICPEP refractaria (18). Finalmente, la espironolactona está siendo estudiada en dos estudios separados cuyos resultados esperamos sean aclaratorios en pacientes con ICFEP. Para pacientes que están en ritmo sinusal hay

algo de evidencias que el nebivolol, la digoxina, la espirolactona y el candesartan pueden reducir las hospitalizaciones por IC (21). Para pacientes que están en FA, los BB no parecen ser efectivos y la digoxina no ha sido estudiada, y respecto a los IECAs o ARA-II las evidencias son inconclusas (22).

Dada la escasa evidencia concerniente al tratamiento de la IC/FEP, es vital importancia tratar los factores que exacerbaban la disfunción diastólica VI tales como la obesidad, diabetes, HTA enfermedades miocárdicas primarias, o enfermedades del pericardio en adición al tratamiento de la isquemia miocárdica, manejo del estado de volumen con diuréticos (1).

Los lineamientos actuales recomiendan que en el tratamiento de la IC/FEP se deba incluir el tratamiento de la HTA, control de la frecuencia cardiaca, reducción de la presión venosa, prevenir la isquemia miocárdica. Se ha sugerido la reducción agresiva de la presión arterial en los pacientes con HTA con el uso de los BB, IECAs (IIa), la combinación de un ARA-II y un calcio antagonista, el ARA-II para disminuir las hospitalizaciones por IC (IIb) y los diuréticos asociados con la mejoría de la función diastólica (26).

La Sociedad Europea de Cardiología (SEC), y la sociedad americana de insuficiencia cardiaca (HFSA) soportan el uso de los IECAs o ARA-II en los pacientes con enfermedad aterosclerótica sintomática o diabetes y un factor de riesgo adicional. Los BB son recomendados en pacientes con historia de infarto miocardio, HTA, o fibrilación auricular (FA). Los diuréticos usualmente mejoran la congestión (síntomas y signos), y son recomendados en IC/FEP e IC/FEmr (IB) (1).

Beta bloqueadores adrenérgicos

El primer estudio con los BBs fue hecho con propranolol en IC/FEP 30 mg/tid VO que mostro reducción de la mortalidad total versus placebo ($p < 0.007$), y reducción en la mortalidad total combinado con infarto no fatal ($p < 0.002$), pero este beneficio ocurrió en pacientes que tuvieron infarto de miocardio restándole significancia al resultado (27,28).

Como la taquicardia es pobremente tolerada en presencia de disfunción diastólica VI las guías recomiendan a los BB o calcio antagonistas para reducir la FC. Estas drogas también ayudan a estabilizar el ritmo y prevenir las arritmias auriculares. La FA es común en IC/FEP con una prevalencia de 41% y recientes meta análisis sugieren que la presencia de FA está asociada con pronóstico adverso independiente de la función sistólica VI. La reducción de la FA aumenta el periodo diastólico temprano de la diástole por mejorar la relajación, aumenta el tiempo de llenado ventricular VI mejorando el gasto cardiaco, y reduce los síntomas durante el ejercicio.

Las guías de la ESC y la AHA recomiendan primariamente el uso de los BBs para el control de la frecuencia ventricular en IC/FEP (1). El estudio J-DHF encontró efecto favorable con dosis de carvedilol > 7.5 mg/día sobre los puntos de enfermedad CV y hospitalización no planeada vs controles ($p=0.035$). Sin embargo, no mejoro el pronóstico en dosis pequeñas o en términos de resultados primarios (27). Un sub-análisis del estudio SENIORS con nebivolol hallo una mejoría de la función sistólica VI en pacientes ancianos con IC/FEP e IC/FEP en relación a mortalidad de todas las causas u hospitalización CV pero con una diferencia estadística no significativa (28).

Un meta-análisis de estudios observacionales seguidos de 1-5 años mostro una asociación entre los BB y una reducción significativa (9-19%) del riesgo relativo de mortalidad de todas las causas en pacientes con IC/FEP. Sin embargo, la tasa de hospitalización por IC no fue afectada (29,30).

En los estudios J-DHF (carvedilol) y ELANDD (nebivolol) los efectos fueron neutros sobre los resultados primarios en pacientes con IC/FEP (29, 30). Del mismo modo en el registro OPTIMIZE-HF los BB no tuvieron efecto sobre la mortalidad o tasa de hospitalización al año (31). Todos los estudios que evaluaron el rol de los BB hallaron que impactan positivamente sobre mortalidad pos IMA y otras morbilidades.

Antagonistas del calcio

Las guías de ACC/AHA para IC dicen que pueden ser peligrosos en pacientes con IC/FEP debido a sus efectos inotrópicos negativos (26).

Nitratos

Recientemente en un estudio prospectivo en pacientes con IC/FEP evaluó el mononitrato de isosorbide a dosis desde 30 a 120 mg/día y comparo con placebo durante las actividades diarias, concluyéndose que el mononitrato de isosorbide no mejoro la capacidad de ejercicio submaxima, la calidad de vida, o los niveles de BNP en esos pacientes (32).

Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa

Los Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (IPDE5) usados para tratamiento de hipertensión pulmonar (HP) no son recomendados por las guías de la ESC en el tratamiento de IC/FEP. El sildenafil por aumentar la disponibilidad del cGMP puede proveer beneficio a nivel del remodelamiento miocárdico y vascular, incluyendo la atenuación de la hipertrofia miocárdica, fibrosis, y relajación miocárdica empeorada (33). El estudio RELAX (34) en pacientes con IC/FEP no mostro mejoría significativa en la capacidad del ejercicio o calidad de vida, y se asoció con modesta reducción de la función

renal e incremento de los niveles hormonales.

Antagonistas de la endotelina y análogos de las prostaciclina

Así mismo, otras drogas usadas en HP sin IC como los antagonistas de la endotelina y análogos de las prostaciclina, (rociguat y vericiguat) no han proveído efectos favorables, y no son recomendados para ICFEP. Estos pueden proveer beneficio sobre remodelamiento vascular y miocárdico atenuando la hipertrofia, la fibrosis y la relajación cardiaca empeorada.

El Riociguat, su mecanismo es único comparado al PDF-5. En el estudio DILATE-1 en pacientes con FE > 50%, PAP > 15 mm Hg a dosis de 0.1 mg, o 2 mg redujo la PAP media a las 6 horas, aumento significativamente el volumen sistólico (SV) e índice cardiaco (IC) y disminuyo la presión arterial sistólica de fin de diástole del VD (35).

Digitalicos

En cuanto a los digitalicos, la digoxina en el estudio DIG en pacientes con ICFEP (FE > 45%) comparado a placebo, no hallo beneficio sobre la combinación de hospitalización o mortalidad por IC o mortalidad después de 2 años seguimiento, con una tendencia a disminuir la hospitalización y a mejoría en la tolerancia al ejercicio (36,37). Por lo tanto, los digitalicos, no han mostrado algun beneficio sobre mortalidad por IC o mortalidad CV de todas las causas. Debemos hacer notar que el 56% de los pacientes con IC tuvieron etiología isquémica por lo que estos resultados no pueden aplicarse a pacientes con típica ICFEP. La digoxina tiene efecto benéfico sobre la hospitalización en ICFER, pero no en ICFEP, pero no tiene impacto sobre mortalidad en ICFER e ICFEP.

Vasodilatadores de segunda generación

La Ranolazine, en el estudio RALI-DHF en pacientes con ICFEP (FE > 45%) (38) comparado con placebo mostro mejoría en algunos parámetros hemodinámicos pero no en parámetros de relajación. Por lo tanto, no se puede recomendar la Ranolazine para el tratamiento de ICFEP. En la ICFEP la inflamación parece tener un rol importante en la relajación miocárdica lo que justificaría fisiopatológicamente el uso de la Ranolazine (21).

La Ivabradine, fue aprobada por la FDA en 2015 para el tratamiento de ICFER por reducir las hospitalizaciones en pacientes sintomáticos estables con FC > 70 lpm cuando están a máxima dosis de tolerancia de los BBs. Es la droga de elección en pacientes con ICFER con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma bronquial, debido al riesgo de broncoconstricción de los beta-bloqueadores. Estudios pequeños han encontrado que alivia los síntomas en ICFEP, por mejorar llenado diastólico y reducir la frecuencia cardiaca, por lo que se

puede usar en estos pacientes, pero se necesitan futuras investigaciones que nos dé mejor conocimiento (39, 40).

Inhibidores del receptor de Neprilysin (Sacubitril/valsartan

El inhibidor del receptor de Neprilysin (Sacubitril/valsartan) en el estudio PARAMOUNT (41) por sus resultados positivos ha sido aprobado por la FDA para reducir el riesgo de muerte CV y hospitalización por IC en ICFER (clase II-IV NYHA) pero no ha sido aprobado para ICFEP. En este estudio, los pacientes con ICFEP el 50% de los pacientes tenían severa disfunción diastólica VI.

Como la isquemia miocárdica es uno de los mecanismos subyacentes más importantes de la ICFEP, es importante usar drogas que reduzcan el consumo de oxígeno por el miocardio (BBs, calcio antagonistas, nitratos) para la prevención de la isquemia miocárdica y mejorar el aporte de oxígeno al miocardio (1).

Ejercicio fisico

Un estudio randomizado controlado comparo solo ejercicio, solo dieta, y la combinación vs control en pacientes con ICFEP, obesos, y mayores de 60 años, y encontró que la restricción de calorías en la dieta o ejercicios aeróbicos aumentaron el consumo de oxígeno (45).

Es por eso que la ACC y AHA han establecido al ejercicio como terapia adjunta de la IC estable (clase I) porque aumenta de 10%-30% la capacidad física máxima, mejora la calidad de vida, la disfunción endotelial, el nivel de catecolaminas circulantes, la morbilidad y admisión hospitalaria.

Se recomienda ejercicios aeróbicos de 30 minutos/día, 5 o más días/semana (1). Los ejercicios de entrenamiento han mostrado mejoría en la tolerancia al ejercicio en IC (44, 45).

Estatinas

Las estatinas pueden tener beneficio en la ICFEP porque al reducir los lípidos impactan en la función diastólica VI, la hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y fibrosis, asociándose a mejoría de la sobrevida, como ha sido demostrado en un estudio de 270 pacientes con ICFEP que recibieron estatinas comparado a terapia sin estatinas (HR=0.65; P =0.029) (1).

No hay estudios que soporten su uso de rutina en ICFEP. En un estudio observacional de pacientes con ICFEP (FE > 50%), las estatinas estaban asociadas a mejoría de mortalidad a 1 y 3 años (RR 0.69). Esta mejoría fue independiente de la edad, perfil lipídico, y comorbilidades incluyendo enfermedad arterial coronaria (EAC), diabetes, e HTA. Mientas que la FDA recomienda su uso en el tratamiento de enfermedad

aterosclerótica conocida, no lo recomienda solo para IC en la ausencia de otras indicaciones (26).

Estudios observacionales en IC-FEP sugieren un beneficio en la mortalidad con las estatinas, pero efecto neutro en la ICFER. Un reciente estudio prospectivo en pacientes con IC-FEP, las estatinas estaban asociadas con una alta tasa de sobrevida a un año comparado con los que no usaron (42). Un reciente meta-análisis sugiere un potencial beneficio sobre la mortalidad con las estatinas (43).

Diuréticos

La expansión de volumen plasmático ha sido sugerida como un mecanismo primario en la patogénesis en un subgrupo de pacientes con IC-FEP. Aun cuando, el beneficio de los diuréticos en IC-FEP no ha sido rigurosamente probada en estudios clínicos, estos quedan como la terapia básica para la reducción del retorno venoso (a dosis menores) y mejoría de los síntomas similar al tratamiento de la ICFER sintomática (1,52). El estudio CHAMPION mostro reducción de la hospitalización por IC usando diuréticos.

Inhibidores de SGLT2

Los inhibidores SGLT2 (empaglifosin) por su efecto de diuresis osmótica al reducir la reabsorción renal de glucosa e incrementar su excreción urinaria causando diuresis y natriuresis (51).

Los resultados de EMPA-REG (empaglifozin) y CANVAS proveen la razón para su uso en IC-FEP. El Enfaglifozin, ha mostrado reducción de admisión por IC en diabetes mellitus tipo 2, con un consistente beneficio en pacientes con y sin IC. Por lo tanto, puede usarse por sus efectos benéficos cardio metabólicos y renales (57). Estos efectos son más atractivos en pacientes obesos y con sobrecarga de volumen e inflamación adiposa (51).

La ACCF/AHA recomienda en IC-FEP que la revascularización puede beneficiar en pacientes con enfermedad cardíaca isquémica con IC-FEP (IIa).

CONCLUSION

La IC-FEP es probablemente un síndrome sistémico, con una fisiopatología multi factorial, cambios relacionados a la edad subyacente, comorbilidades crónicas múltiples frecuentes, compromiso multiorgánico, y heterogeneidad clínica. Estos conceptos han llevado a proponer los fenotipos en IC-FEP, con distintas fisiopatologías e implicancias terapéuticas (46). La IC-FEP es la forma más común de IC en pacientes mayores de 65 años. El tratamiento ideal para IC-FEP debe ser no solo aliviar los síntomas sino también dar beneficio sobre la mortalidad y morbilidad.

La IC-FEP ocurre en la mitad de los casos de IC, para

cuyo diagnóstico se requiere de 3 niveles de evidencias (cuadro clínico de IC, FE normal, disfunción diastólica), no hay datos probados sobre efectividad del tratamiento en reducir la mortalidad y morbilidad, y es importancia tener una definición uniforme de IC para mejorar los estudios clínicos, y muchos de los estudios sobre IC-FEP sufren de fallas metodológicas.

Tabla 1: Resumen de estudios relevantes en IC-FEP-clase II-IV NYHA:

CHARMA-preserved (candesartan): muerte CV/admisión por IC; efecto: pocas admisiones IC
 PEP-CHF (perindopril): mortalidad todas causas y admisión por IC; efecto: poca admisiones IC
 I-PRESEVE (irbesartan): muerte de alguna causa/hospitalización por IC; efecto: neutro.
 TOPCAT (espirone), Aldo-DHF, RAAM-PEF: muerte CV, hospitalización por IC; efecto: neutro.
 J-DHF (carvedilol): muerte o hospitalización por IC; efecto: neutro.
 ELANDD (nebolol): objetivo 6MWD; efecto: neutro.
 NEAT-HFPEF (mononitrato isosorbide): nivel de actividad diaria; efecto: neutro.
 RELAX (sildenafil): efecto neutro.
 DILATE-1 (riociguat): cambio en PAP media; efecto: neutro.
 RALI-DHF (ranolazine): objetivo: PFDVI; efecto: alguna mejoría hemodinámica.
 Sitaxsentan: cambio en el tiempo en la prueba de esfuerzo; efecto: positivo.
 PARAMOUNT (LCZ696): cambio en NT-proBNP; efecto: positivo.
 Ivabradine: efecto positivo.
 Entrenamiento al ejercicio: efecto positivo.
 Restricción de calorías y entrenamiento al ejercicio: efecto: positivo.
 CHAMPION (cardiomens sensor): objetivo: hospitalización por IC; efecto: positivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kanwar M, Walter C, Clarke M and Patarroyo-Aponte M. Target heart failure with preserved ejection fraction: current status and future prospects. *Vascular Health and risk management* 2016; 12:129-141.
2. Ather S, Chan w, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59:998-1005.
3. Upadhyia Bharathi and Kitzman Dalane W. Management of heart failure with preserved ejection fraction: current challenges and future directions. *AM J Cardiovasc drugs.* March 2017.
4. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350:1953-9.
5. Lidija V Miljkicik, Vera Spiroska. Heart Failure with preserved ejection fraction-concept, pathophysiology, diagnosis and challenges for treatment. *OA Maced J Med Sci* 2015 sep 15; 3(3):521-527.
6. Franssen C, Chen S, Unger A, et al. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2015;4:312-24.
7. Kovacs A, Papp Z, Nagy L, et al. Causes and pathophysiology

- of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014;10:389-398.
9. Udelson JE, Lynne Warner S. The future of heart failure diagnosis, therapy, and management. *Circulation* 2016; 133:2671-2686.
 10. Mc Murray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2012;33:1787-1847.
 11. Paulus WJ, Tschope CA. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263-271.
 12. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M et al. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens.* 2008;11:1194-1202.
 13. Weber T, O'Rourke MF, Ammer M et al. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction. *Am J Hypertens.* 2008; 11:1194-1202.
 14. Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, et al. Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation.* 2012; 125:289-297.
 15. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J.* 2011; 32:670-679.
 16. Lang RM, Badano LP, Moric-Avi, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015; 16:233-270.
 17. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J.* 2007; 28:2539-2550.
 18. Yance CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA guidelines for the management of heart failure. *JACC* 2017;70:776-803.
 19. Wright JW, Mizutani S, Harding JW. Pathways involved in the transition from hypertension to hypertrophy to heart failure. *Heart Failure Rev.* 2008; 13:367-75.
 20. Mulder BA, van Veldhuisen DJ, Criens HJ, Bohm M, et al. Effect of nebivolol on outcome in elderly patients with heart failure and atrial fibrillation. From SENIORS. *Eur J Heart Fail* 2012; 14:1171-1178.
 21. Agnetti G, Piepoli MF, Siniscalchi G, Nicolini F. New insights in the diagnosis and treatment of heart failure. *Bio Med Research International* 2015.
 22. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Cleland J.G, Coats, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J of Heart Failure*, 2016.
 23. Roongsritong C, Sutthiwan P, Bradley J, et al. Spironolactone improves diastolic function in the elderly. *Clin Cardiol* 2005; 10:484-487.
 24. Edelmann F, Wachter R, Schimith AG, et al. Aldo-DHF investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA.* 2013; 309:781-791.
 25. Pfeifer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the treatment of Preserved cardiac function heart failure with aldosterone antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015;131:34-42.
 26. Yance CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure. *Circulation* 2013; 128:1810-52.
 27. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I, et al. Effect of propranolol versus no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction >40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol.* 1997;80:207-309.
 28. Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal, et al. SENIORS investigators. *J Am Coll Cardiol.*2009;53:2150-2158.
 29. Yamamoto K, Origasa H, Hori M. J-DHF investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction. J-DHF study. *Eur j Heart Fail.* 2013; 15:110-8.
 30. Conraads V, Metra M, Kamp O, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14:219-25.
 31. Hernandez AF, Hammill BC, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure. OPTIMIZE-HF registry. *J Am Col Cardiol* 2009; 53:184-92.
 32. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. NHLBI Heart failure clinical research network. Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015; 373:2314-2324.
 33. Kanwar M, Agarwal R, Barnes M et al. Role of phosphodiesterase-5 inhibitors in heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2013; 10:26-35.
 34. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al; RELAX trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* 2013; 12:1268-1277.
 35. Bonderman D, Pretsch I, Sterling MR, et al. Acute hemodynamic effects of riociguat in patients with pulmonary hypertension associated with diastolic heart failure (DILATE-1). *Chest* 2014; 146:1274-1285.
 36. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on mortality and morbidity in diastolic heart failure. DIG study. *Circulation* 2006; 114:397-403.
 37. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GY, et al. Safety and efficacy of dofexin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015;351:h4451.
 38. Maier LS, Layug B, Karwatowska PE et al. Ranolazine for the treatment of diastolic heart failure In patients with preserved ejection fraction. RALI-DHF proof-of-concept study. *JACC Heart Fail.* 2013; 1:115-122.
 39. Bohm M, Robertson M, Ford I, et al. Influence of cardiovascular and non-cardiovascular co-morbidities on morbidities on outcomes and treatment effect of heart reduction with ivabradine in stable heart failure /from the SHIT trail). *Am J Cardiol.* 2015; 116:1890-7.
 40. Dodd K, Lampert BC, et al. The use and indication of ivabradine in heart failure. *Heart Fail Clin.* 2018;14:493-500.
 41. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on management of heart failure preserved ejection fraction (PARAMONT). *Lancet.*2012;380:1387-1395.
 42. Alehagen U, Benson L, Edner M et al. Association between use of statins and mortality in patients with heart failure and ejection fraction of greater than or equal to 50. *Cir Heart Fail.* 2015;8:862-70.
 43. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. the effect of statins on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: *Int J Cardiol.*2016;214:301-6.
 44. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effects of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA* 2016;315:36-46.
 45. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA;* 2016; 315:36-46.
 46. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2016;134:73-90.
 47. Khan MS, Fonarow GC, Khan H, et al. Renin-angiotensin blockade in heart failure with preserved ejection fraction. A systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Failure.* 2017.
 48. Lam CS, Voors AA, Boer RA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart Journal.* 2018; 0:1-13.
 49. Ohad Oren, Sheldon Goldberg. Heart Failure Preserved Ejection Fraction-Diagnosis and Management. *Amjmed.*2016.
 50. Zheng EL, Chan FT, Shah AM, et al. Drug treatment effects on outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2017; 0:1-9.
 51. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, et al. SGLT-2 inhibitors' and cardiovascular risk. *Dia Vasc Dis Res* 2015; 12:90-100.
 52. Rossignol P, Hernandez AF, Solomon S, et al. Heart Failure drug treatment. *Lancet* 2019;393:1034-44.