

Trayectorias dinámicas de la fracción de eyección ventricular izquierda en la insuficiencia cardíaca



Josep Lupón, MD, PhD,^{a,b,c,d} Giovana Gavidia-Bovadilla, MSc,^{e,f} Elena Ferrer, MD,^b Marta de Antonio, MD, PhD,^{a,b} Alexandre Perera-Lluna, PhD,^{f,g,h} Jorge López-Ayerbe, MD,^b Mar Domingo, MD, PhD,^a Julio Núñez, MD, PhD,^{d,i,j} Elisabet Zamora, MD, PhD,^{a,b,c,d} Pedro Moliner, MD,^{a,b} Patricia Díaz-Ruata, MSc,^{f,g} Javier Santesmases, MD,^a Antoni Bayés-Genís, MD, PhD,^{a,b,c,d}

RESUMEN

ANTECEDENTES Las trayectorias a largo plazo de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en la insuficiencia cardíaca (IC) no se han caracterizado por completo.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo examinar las trayectorias de la FEVI en la IC con FEVI reducida (<40%) y FEVI de mitad de rango (40% a 49%), así como las repercusiones pronósticas de los cambios dinámicos de la FEVI observados a lo largo de un seguimiento de 15 años.

MÉTODOS En este estudio de registro prospectivo, observacional, consecutivo, de pacientes con IC de la práctica clínica real, los autores realizaron una ecocardiografía bidimensional en la situación inicial y luego, según una pauta estructurada, al cabo de 1 año y posteriormente cada 2 años, hasta completar un período de 15 años.

RESULTADOS El número medio de determinaciones de la FEVI en los 1160 pacientes incluidos fue de $3,6 \pm 1,7$. En conjunto las curvas Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo mostraron una forma de U invertida, con un notable aumento de la FEVI durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, y una disminución lenta posterior (p para la trayectoria $<0,001$). Este patrón fue más pronunciado en la IC de origen no isquémico y en las mujeres. Los pacientes con una IC de aparición reciente (≤ 12 meses) mostraron un aumento inicial superior de la FEVI, mientras que los pacientes con una IC isquémica presentaron un aumento inferior de la FEVI a 1 año; en ambos grupos se produjo luego una relativa estabilización. Los pacientes con una IC con FEVI de mitad de rango presentaron un aumento inferior ($3 \pm 9\%$) al de los pacientes con una IC con FEVI reducida ($9 \pm 12\%$) durante el primer año ($p < 0,001$), pero los grupos se solapaban a los 15 años. Los pacientes que fallecieron mostraron una FEVI final inferior y una peor dinámica de la FEVI en el período inmediatamente precedente, en comparación con los supervivientes.

CONCLUSIONES Las trayectorias de la FEVI varían en la IC en función de diversos factores modificadores de la enfermedad, pero se observó un patrón en forma de U invertida, con valores de FEVI inferiores en ambos extremos de la distribución. Una disminución de la FEVI en el período precedente se asoció a una mayor mortalidad. (J Am Coll Cardiol 2018;72:591-601) © 2018 by the American College of Cardiology Foundation. Publicado por Elsevier.



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor en Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster.



^aUnidad de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; ^bDepartamento de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España; ^cDepartamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España; ^dCentro de Investigación Biomédica en Red (CIBER) Cardiovascular, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España; ^eDepartamento de e-Salud, Eurecat, Centro Tecnológico de Cataluña, Barcelona, España; ^fDepartament d'Enginyeria de Sistemes, Automàtica i Informàtica Industrial, Universitat Politècnica de Catalunya, Barcelona, España; ^gCentro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN), Madrid, España; ^hInstitut de Recerca Pediàtrica Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España; ⁱDepartamento de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, INCLIVA, València, España; y ^jDepartamento de Medicina, Universitat de València, València, España. Los autores no tienen ninguna relación que declarar que sea relevante respecto al contenido de este artículo.

**ABREVIATURAS
Y ACRÓNIMOS****ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**ESC** = Sociedad Europea de Cardiología**FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda**IC** = insuficiencia cardíaca**ICFec** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada**ICFEmr** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda de mitad de rango**ICFER** = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección ventricular izquierda reducida**LME** = efectos mixtos lineal**Loess** = suma residual de cuadrados con ponderación local

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome con múltiples facetas que da lugar a un amplio espectro de síntomas, que van desde la intolerancia al ejercicio a la sobrecarga de líquidos y la congestión, y se asocia a anomalías cardíacas funcionales y estructurales (1). Los síntomas, junto con la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), son en la actualidad la base del diagnóstico y el tratamiento de la IC. Ambas cosas han sido fundamentales en los ensayos clínicos realizados a lo largo de las 3 últimas décadas, que han aportado la base de la evidencia para el tratamiento de la IC con una función sistólica deprimida. La IC con una función sistólica deprimida se divide actualmente en 2 categorías según la guía más reciente de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC): IC con FEVI reducida (ICFER) e IC con FEVI de mitad de rango (ICFEmr) (2).

Los avances en el tratamiento de la IC, incluida la terapia farmacológica, los dispositivos médicos, la revascularización coronaria y la reparación valvular (3), han aportado un aumento o incluso una normalización de la FEVI en un número considerable de pacientes, y se sabe que ello comporta un mejor pronóstico (4-6); sin embargo, el análisis longitudinal de las trayectorias de la FEVI a lo largo del tiempo es incompleto. Los estudios preliminares han tenido un tamaño y un seguimiento diverso, principalmente en pacientes seleccionados con un seguimiento más breve (6-11). Además, no se han caracterizado de manera completa las repercusiones de los cambios dinámicos de la FEVI en la supervivencia a lo largo del tiempo. Así pues, el objetivo del presente estudio fue evaluar prospectivamente las trayectorias de la FEVI y los resultados clínicos a largo plazo (hasta 15 años) en una cohorte de la práctica clínica real formada por pacientes con IC con una función sistólica deprimida, de diversas causas.

MÉTODOS

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y PARÁMETROS DE VALORACIÓN. Se consideró la posible inclusión en el estudio de todos los pacientes ambulatorios consecutivos remitidos a una clínica multidisciplinaria y estructurada de IC de un hospital universitario entre agosto de 2001 y diciembre de 2015, con independencia de la etiología. Durante el período de 15 años, las pautas clínicas y el área geográfica atendida, de ~850.000 habitantes de la zona norte del Área metropolitana de Barcelona, se mantuvieron estables. Los criterios para la remisión a la clínica de IC fueron la presencia de una IC con al menos 1 hospitalización, una función sistólica deprimida o ambas cosas (12).

Todos los pacientes fueron examinados de manera periódica en las visitas de seguimiento realizadas en la clínica de IC, en función de sus necesidades clínicas, y recibieron tratamiento según un protocolo unificado. Las visitas de seguimiento incluyeron un mínimo de 1 visita de una enfermera cada 3 meses y 1 visita de un médico (cardiólogo, internista o médico de familia) cada 6 meses (figura 1 online), así como visitas opcionales de especialistas en geriatría, psiquiatría y rehabilitación (12). Durante la visita inicial, los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito para el uso de sus datos clínicos con fines de investigación.

Los criterios de inclusión principales en el presente estudio fueron disponer de como mínimo 2 determinaciones ecocardiográficas, una en la situación inicial y la otra durante el seguimiento. Los pacientes a los que se practicó un trasplante cardíaco o se aplicó una terapia de resincronización cardíaca después del segundo examen de ecocardiografía fueron censurados para el análisis en el momento de la intervención.

El estudio se realizó cumpliendo la ley de protección de datos personales, así como las directrices internacionales sobre investigación clínica de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association*.

EXPLORACIONES DE ECOCARDIOGRAFÍA. Se programó la determinación de la FEVI en la situación inicial y a los 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 años de seguimiento (figura 1 online) mediante una ecocardiografía bidimensional realizada por cardiólogos expertos en diagnóstico por la imagen. La determinación de la FEVI se realizó a partir de proyecciones bicamerales y tetracamerales apicales y se calculó con el método de Simpson. La exactitud de todas las ecocardiografías fue revisada por personal experto.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Las variables discretas se expresaron mediante número absoluto y porcentaje. Las variables continuas se expresaron con la media \pm DE o la mediana (cuartil 1 a cuartil 3) según se tratara de distribuciones normales o no normales. La normalidad de la distribución se evaluó con gráficos de Q a Q normales. Se representaron gráficamente las curvas Loess (suma residual de cuadrados con ponderación local) para el conjunto de la cohorte y para los subgrupos de estudio preespecificados. La regresión Loess es un método no paramétrico que se desarrolló en 1988 (13). Las curvas Loess son útiles para apreciar una tendencia o una relación en datos no lineales observados a lo largo del tiempo. La Loess se desplaza por los datos examinando un segmento cada vez, ajustando un conjunto de rectas de regresión locales calculadas con los datos observados (se omiten los valores no disponibles) y conectando estas rectas para crear una línea suavizada. Se asumió que la falta de datos debida a una pérdida del seguimiento era aleatoria, ya que no había indicio alguno de que el hecho de no acudir a la visita

programada tuviera relación alguna con la FEVI. La regresión con ponderación local se basa en una función de ponderación que asigna la ponderación más alta a las observaciones que están más próximas a la observación focal. Los análisis estadísticos del cambio de la FEVI a lo largo del tiempo se realizaron con un modelo de efectos mixtos lineal (LME). El modelo LME tiene en cuenta la estructura a nivel de grupo en los datos mediante una evaluación simultánea de los efectos intragrupo y entre los diversos grupos. Los modelos LME incorporan tanto efectos fijos como efectos aleatorios (14) y describen la relación entre una respuesta y las covariables que se han observado junto con la respuesta (15). En este estudio, se elaboraron modelos de LME para evaluar y comparar el efecto del tiempo en el cambio de la FEVI para subgrupos preespecificados según la etiología de la IC, el tiempo de evolución de la IC en la situación inicial, la clasificación de la FEVI de la ESC (ICF_{er} frente a ICF_{Emr}) y el sexo. Nuestra hipótesis fue que hay efectos importantes a nivel individual y que los pacientes muestran una tasa de cambio a lo largo del tiempo similar. Así pues, ajustamos los modelos LME con ordenada en el origen aleatoria en los que se asumió que el valor medio de la FEVI tenía un conjunto de parámetros fijos en los diversos individuos, incluido un efecto aleatorio específico en cada individuo. Dado que la forma de las curvas Loess sugiere como mínimo una forma cuadrática en el tiempo, todos los modelos de LME incluyeron tanto el término lineal de *tiempo* como el término cuadrático de *tiempo*² como efectos fijos. Al añadir a los modelos el término cuadrático de *tiempo*², pudimos evaluar si el efecto del tiempo variaba de una manera significativa con el paso del tiempo. Se aplicó la prueba de χ^2 de Wald para evaluar el grado de confianza de nuestras estimaciones del efecto del tiempo en los valores. Se realizaron también comparaciones de la FEVI entre los distintos grupos en cada momento de valoración del estudio, con el empleo de pruebas de t de Student para datos emparejados. Las comparaciones de los pacientes incluidos con los excluidos y las de los pacientes vivos con los pacientes fallecidos se realizaron con la prueba de t de Student, la prueba de U de Mann-Whitney o la prueba de χ^2 , según procediera. Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con los programas SPSS 21 (SPSS, Chicago, Illinois, Estados Unidos) y R (A Language and Environment for Statistical Computing) del R Core Team (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria, 2017). Para los modelos de LME utilizamos el programa de nlme de R versión 3.1-131 de Pinheiro, Bates, DebRoy, Sarkar y R Core Team (2017). Se consideró significativo un valor de p bilateral <0,05.

RESULTADOS

Un total de 1921 pacientes fueron ingresados en la clínica de IC entre agosto de 2001 y diciembre de 2015, y

1656 de ellos tuvieron una FEVI <50%. Tras la aplicación de los criterios de exclusión, hubo 1160 en los que se dispuso como mínimo de 2 determinaciones de la FEVI, y estos pacientes constituyeron la población del estudio (figura 2 online). En la **tabla 1** se muestran las características clínicas, bioquímicas, ecocardiográficas y de tratamiento de la cohorte estudiada en la situación inicial, así como el tratamiento durante el período de seguimiento. La etiología principal fue la cardiopatía isquémica (56%), seguida de la miocardiopatía dilatada (14%). El tratamiento médico se optimizó durante el seguimiento (**tabla 1**). En la **tabla 1 online** se comparan los pacientes incluidos con los no incluidos (falta de una segunda ecocardiografía) para abordar el posible sesgo de grupo. Aunque se observaron algunas diferencias, las variables asociadas principalmente a la dinámica de la FEVI, como las de sexo, etiología, FEVI inicial y tiempo de evolución de la IC, no mostraron diferencias estadísticas.

Durante el período de estudio se realizaron en total 4183 ecocardiografías. La programación prospectiva de la ecocardiografía y la distribución de las ecocardiografías realizadas por paciente (media $3,6 \pm 1,7$, con valores de entre 2 en 398 pacientes y 9 en 16 pacientes) se muestran en la **figura 1 y 3 online**, respectivamente. Las curvas de supervivencia y las causas de muerte se muestran en la **figura 4 online** y en la **tabla 2 online**, respectivamente. Los valores medios de la FEVI fueron de $30 \pm 8\%$ (n = 1160), $38 \pm 12\%$ (n = 1024), $41 \pm 13\%$ (n = 803), $41 \pm 12\%$ (n = 471), $43 \pm 12\%$ (n = 302), $43 \pm 12\%$ (n = 187), $42 \pm 12\%$ (n = 126), $41 \pm 10\%$ (n = 73) y $42 \pm 9\%$ (n = 38) en la situación inicial y a los 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 y 15 años, respectivamente. En la **figura 1A** se muestran las trayectorias dinámicas de la cohorte completa en cada momento de valoración. Las comparaciones de datos emparejados mostraron diferencias estadísticas entre los valores iniciales y los de 1 año (p < 0,001), entre 1 y 3 años (p < 0,001) y entre 5 y 7 años (p = 0,002) (**tabla 3 online**). En conjunto los *splines* de Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo mostraron una forma de U invertida, con un notable aumento de la FEVI durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, y una disminución lenta posterior (p para la trayectoria <0,001) (**ilustración central**). Hubo un aumento más pronunciado de la FEVI durante el primer año en la IC de inicio reciente (≤ 12 meses) en comparación con los pacientes con una IC de mayor tiempo de evolución en la visita inicial, y ello fue seguido de una estabilización (**figura 1B**) (p < 0,001 para ambas trayectorias; p < 0,001 para la comparación de los grupos).

En la **figura 2** se muestran las trayectorias de la FEVI en relación con la etiología de la IC. Los pacientes con una IC isquémica mostraron un aumento moderado de la FEVI a 1 año, con una relativa estabilización posterior. Los pacientes con una IC no isquémica presentaron una

inflexión más pronunciada a 1 año y un aumento más prolongado durante el seguimiento, en comparación con los pacientes con una IC isquémica (~7 a 10 puntos de FEVI; $p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos) (figura 2A). El aumento máximo de la FEVI fue el observado en la IC hipertensiva (figura 2B). De entre las etiologías isquémicas, el aumento de la FEVI tendió a ser más limitado en el tiempo (3 años) en la IC tóxica (quimioterapia) y la IC valvular, mientras que se prolongó hasta una década en la miocardiopatía dilatada y en la IC hipertensiva, con una disminución posterior. La miocardiopatía inducida por alcohol

TABLA 1. Características demográficas, clínicas y terapéuticas de los pacientes en la situación inicial y tratamiento durante el seguimiento

		N
Edad, años	64,9 ± 12,3	1160
Varones	887 (76,5)	1160
Blancos	1153 (99,4)	1160
Etiología		1160
Cardiopatía isquémica	662 (57,1)	
Miocardiopatía dilatada	160 (13,8)	
Hipertensiva	82 (7,1)	
Inducida por alcohol	68 (5,9)	
Inducida por medicación	35 (3,0)	
Valvular	70 (6,0)	
Otras	83 (7,2)	
Tiempo de evolución de la IC, meses	6 (1-40)	1160
Clase funcional de la NYHA		1160
I	60 (5,2)	
II	817 (70,4)	
III	277 (23,9)	
IV	6 (0,5)	
FEVI, %	30,4 ± 8,4	1160
Diámetro telediastólico VI, mm	61,4 ± 8,3	1043
Diámetro telesistólico VI, mm	49,3 ± 9,5	1027
Diabetes mellitus	461 (40,0)	1160
Hipertensión	713 (61,5)	1160
Anemia*	497 (43,0)	1160
Insuficiencia renal†	471 (41,0)	1160
Fibrilación/flutter (aleteo) auricular	203 (17,5)	1160
BRI	155 (13,4)	1160
Frecuencia cardíaca, latidos/min	70,7 ± 14,6	1160
Presión arterial, mm Hg	125,5 ± 21,7	1160
IMC, kg/m ²	27,0 (24,3-30,3)	1156
NTproBNP, ng/l	1623 (709-3709)	714
Tratamientos (en la situación inicial)		
Inhibidor de la ECA o ARA	1063 (91,6)	1160
Betabloqueador	886 (76,4)	1160
ARM	391 (33,7)	1160
Diurético del asa	873 (75,3)	1160
Digoxina	258 (22,2)	1160
Ivabradina	72 (6,2)	1160
Sacubitrilo/valsartán	0 (0,0)	1160
TRC	0 (0,0)	1160
DAI	74 (6,4)	1160

Continúa en la columna siguiente

TABLA 1. Continuación

		N
Tratamientos (durante el seguimiento)		
Inhibidor de la ECA o ARA	1084 (93,4)	1160
Betabloqueador	1094 (91,6)	1160
ARM	778 (67,1)	1160
Diurético del asa	1062 (91,6)	1160
Digoxina	477 (41,1)	1160
Ivabradina	235 (20,3)	1160
Sacubitrilo/valsartán	44 (3,8)	1160
TRC	68 (5,9)	1160
DAI	171 (14,7)	1160
Intervención de revascularización	97 (8,4)	1160

ECA = enzima de conversión de la angiotensina; ARA = antagonista del receptor de angiotensina II; IMC = índice de masa corporal; CKD-EPI = *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; TRC = terapia de resincronización cardíaca; IC = insuficiencia cardíaca; DAI = desfibrilador automático implantable; BRI = bloqueo de rama izquierda del haz; VI = ventrículo izquierdo; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; NT-proBNP = péptido natriurético cerebral aminoterminal; NYHA = *New York Heart Association*. * Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (<13 g/dl en los varones y <12 g/dl en las mujeres). † Filtración glomerular estimada (ecuación de CKD-EPI) <60 ml/min/1,73 m².

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico).

como etiología se asoció a una recuperación plena a largo plazo ($p < 0,001$ para todas las trayectorias).

Por lo que respecta a la clasificación de la IC de la ESC, los pacientes con una ICFer presentaron un aumento pronunciado en el primer año ($9 \pm 12\%$), con una ligera tendencia al alza durante el seguimiento. En cambio, los pacientes con ICFEmr mostraron un aumento inferior de la FEVI ($3 \pm 9\%$) durante el primer año ($p < 0,001$ en comparación con la ICFer) y presentaron luego una tendencia decreciente. La etiología hipertensiva (10,7% frente a 6,3%, $p = 0,03$) fue significativamente más frecuente en la ICFEmr, mientras que la toxicidad del alcohol tendió a ser más frecuente en la ICFer (3,2% frente a 6,4%, $p = 0,09$).

Es de destacar que, a los 15 años, la ICFEmr se asoció a unos valores de FEVI ligeramente inferiores a los de la ICFer ($p = 0,98$; $p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos) (figura 3A). La evolución de la ICFer puso de manifiesto que un 56% de los pacientes no salieron de la categoría de ICFer, mientras que un 21% y un 23% pasaron a las categorías de ICFEmr e IC con fracción de eyección conservada (ICFec), respectivamente. En cambio, los pacientes que presentaban una ICFEmr en la situación inicial se distribuyeron de manera bastante equilibrada en los grupos de ICFer (25%), ICFEmr (39%) e ICFec (36%) al final del seguimiento (figura 3B).

Las mujeres presentaron una FEVI superior a la de los varones, tanto en la situación inicial ($p < 0,001$) como al cabo de 9 años ($p = 0,001$) (figura 4). Además, la recuperación de la FEVI fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los hombres ($p = 0,02$) durante

el primer año, sin que hubiera diferencias posteriores. Después de 9 años de seguimiento, las mujeres tendieron a presentar una disminución y mostraron unos valores prácticamente iguales a los de los varones a los 15 años ($p = 0,54$) ($p < 0,001$ para ambas trayectorias; $p < 0,004$ para la comparación de los dos sexos).

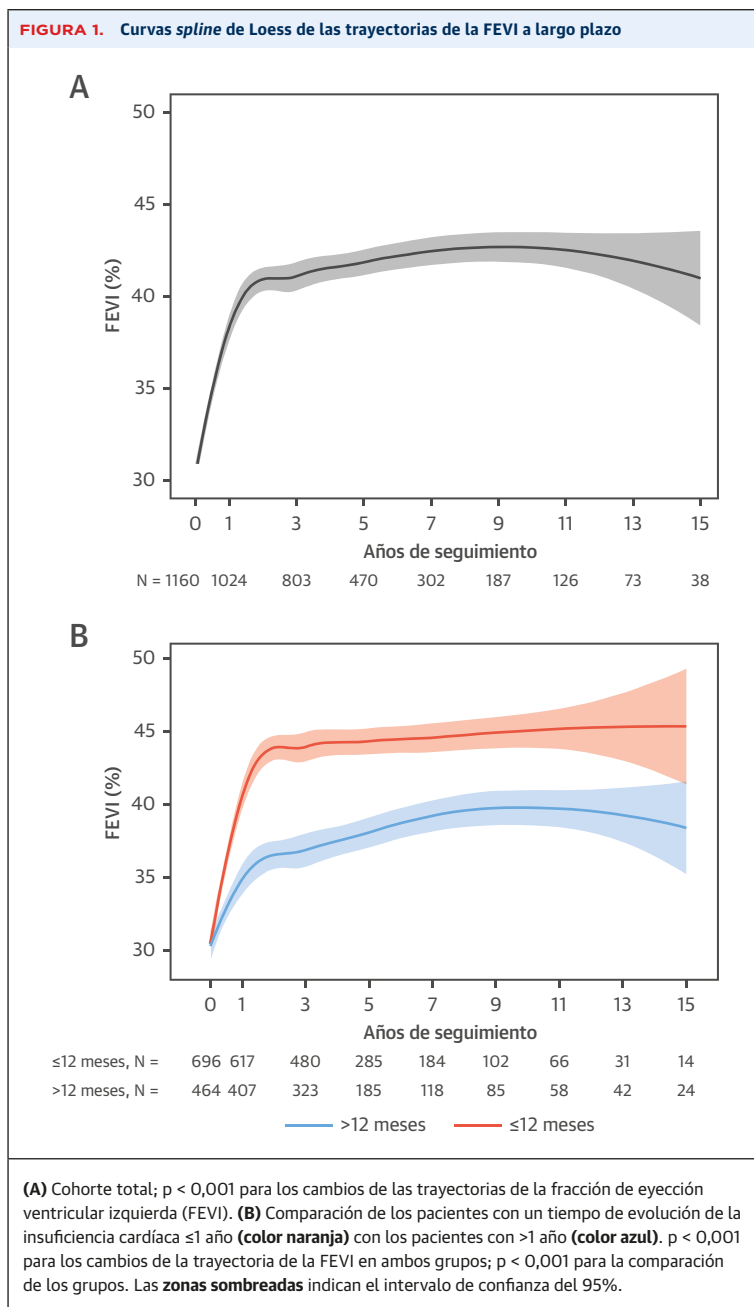
En la [figura 5 online](#) se muestran las trayectorias de la FEVI respecto a la hospitalización por IC del año precedente. Se observó una diferencia significativa ($p < 0,001$), con una mejoría inicial mayor en los pacientes con una hospitalización previa y una forma de U invertida pronunciada durante el seguimiento. Conviene señalar que, de los pacientes hospitalizados, la mayoría eran pacientes con una IC de un tiempo de evolución breve (<1 año; $p < 0,001$) y principalmente de la clase ICFer (88%; $p < 0,001$).

Es de destacar que, durante cada periodo de estudio, los pacientes que fallecieron tenían una FEVI previa inferior a la de los supervivientes ([figura 5A](#)) y presentaban una dinámica de la FEVI peor en el periodo de estudio inmediatamente precedente (cambios entre las 2 determinaciones previas de la FEVI) durante la mayor parte del seguimiento ([figura 5B](#)). En la [figura 6 online](#) se muestran las curvas Loess para las trayectorias de los pacientes supervivientes a los 15 años, para la cohorte total y para los pacientes fallecidos durante el seguimiento.

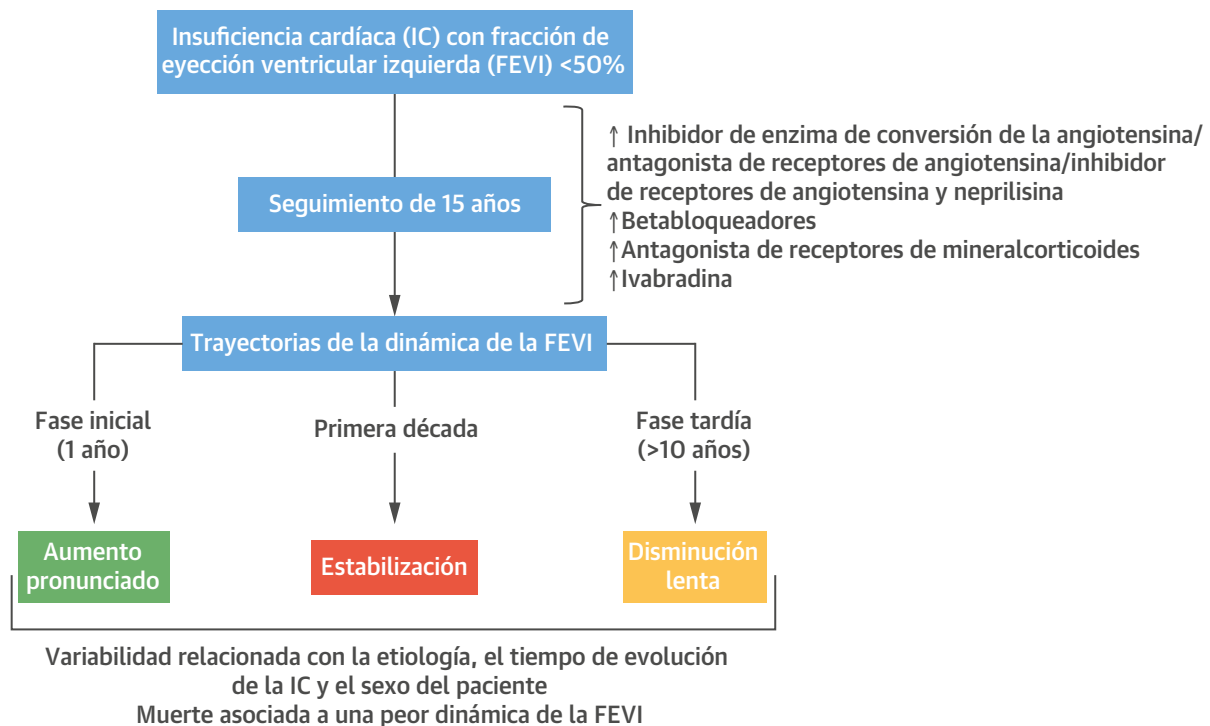
DISCUSIÓN

Este estudio destaca por su evaluación prospectiva de las trayectorias de la FEVI en una cohorte consecutiva de pacientes de la práctica clínica real con IC y una función sistólica deprimida, de diversas etiologías, tratados según la pauta de una clínica de IC estructurada y con una programación de ecocardiografías a lo largo de 15 años. Conviene señalar que la mortalidad de la IC a largo plazo continúa siendo demasiado alta, con una mortalidad a 15 años del 72%, si bien la mayoría de los pacientes con vida fueron estudiados adecuadamente. Los 2 resultados de interés principales son los siguientes. En primer lugar, las trayectorias de la FEVI son muy variables según la etiología, el tiempo de evolución de la IC en la visita inicial, la clasificación de la ESC y el sexo, pero en conjunto muestran una mejora significativa a 1 año, con un aumento de la FEVI durante hasta una década y un descenso lento posterior ([Ilustración central](#)). En segundo lugar, el descenso de la FEVI en el periodo precedente se asocia a una mayor mortalidad. Se comentan a continuación estos dos aspectos.

La mayoría de los estudios de la IC con una función sistólica deprimida, incluidos los ensayos clínicos y los estudios observacionales, presentan una sola determinación de la FEVI, obtenida generalmente en la situación inicial. No obstante, la IC incluye múltiples fenotipos



orientados al paciente divergentes, que dan lugar a un amplio espectro de trayectorias de la FEVI a lo largo del tiempo. Dunlay *et al.* (9) fueron los primeros en describir un aumento de la FEVI del 6,9% a lo largo de 5 años en un estudio retrospectivo iniciado en 1984 (antes de que se publicara siquiera el primer ensayo de consenso), lo cual queda lejos del beneficio alcanzado con los tratamientos actuales. El carácter transitorio de la recuperación de la FEVI se ha descrito ya anteriormente. Cioffi *et al.* (7), en un pequeño estudio prospectivo, observaron que la normalización de la FEVI se perdía posteriormente en un

ILUSTRACIÓN CENTRAL Trayectorias y dinámica de la fracción de eyección ventricular izquierda: 15 años

Lupón, J. *et al.* *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(6):591-601.

Las trayectorias de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a largo plazo de la cohorte total del estudio mostraron un aumento notable durante el primer año, que se mantuvo durante hasta una década, con una disminución posterior lenta de la FEVI. La mejora inicial estuvo relacionada con la etiología (mayor en los pacientes con etiología no isquémica), el tiempo de evolución de la insuficiencia cardíaca (IC) (mayor en la IC de <12 meses de evolución) y el sexo del paciente (mayor mujeres). La dinámica de la FEVI está relacionada con el resultado clínico: los pacientes que fallecieron mostraron una dinámica peor en el período de estudio inmediatamente precedente, en comparación con los pacientes que continuaron con vida (menor mejora inicial y mayores disminuciones posteriores).

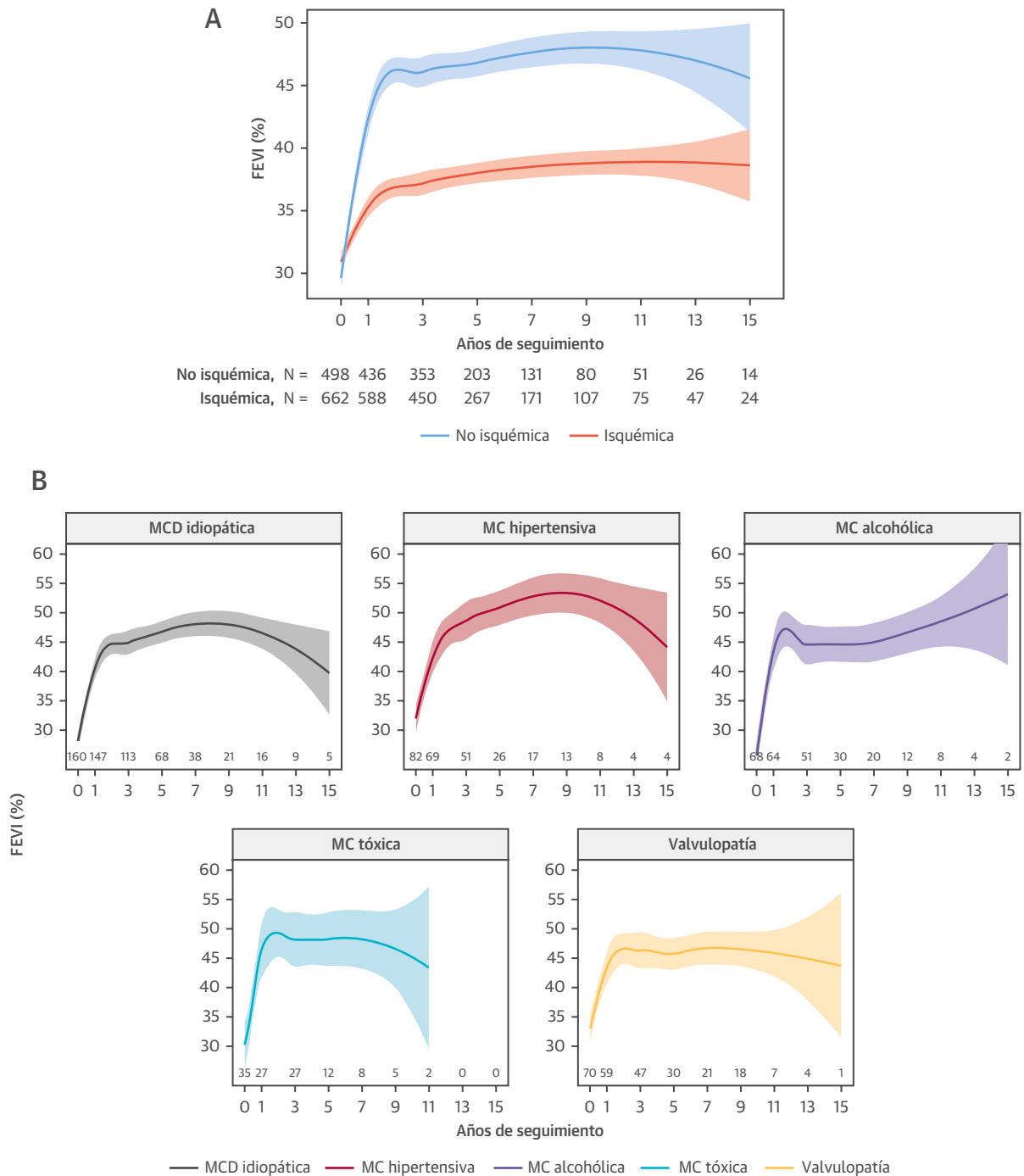
55% de los pacientes en los 2 años posteriores. De Groote *et al.* (8) señalaron que un 25% de los pacientes con recuperación de la FEVI tras un tratamiento con betabloqueadores experimentaban luego un descenso de la FEVI a lo largo del tiempo, y que esos pacientes tenían un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. Por último, en una cohorte de pacientes con miocardiopatía dilatada, Merlo *et al.* (10) describieron un deterioro de la FEVI del 37% a lo largo del tiempo en los pacientes que habían presentado un aumento inicial de la FEVI. Nuestros resultados confirman estos datos anteriores, pero en una cohorte amplia que fue objeto de un seguimiento prospectivo a lo largo de 15 años. Observamos un aumento de la FEVI durante un período de hasta una década, y luego la FEVI inició un descenso lento. Esta curva en forma de U mostró un máximo variable, dependiente del tiempo, en las diferentes etiologías de la IC.

Una observación destacable del presente estudio es la notable forma de U invertida de la trayectoria de la FEVI en los pacientes con IC de etiología no isquémica. Mantuvimos el tratamiento de bloqueo neurohormonal en

todos los pacientes, con independencia de la mejora de la FEVI, pero la conveniencia de continuar el tratamiento en los pacientes con una mejora significativa de la FEVI continúa siendo controvertida. Nuestros datos respaldan que la mejora de la FEVI en la mayoría de los pacientes constituye una remisión miocárdica más que una verdadera recuperación del miocardio indicativa de una curación miocárdica, y la decisión de retirar el tratamiento de mantenimiento de la IC, es decir, los betabloqueadores, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina y los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, es algo que requiere una consideración cuidadosa (16). Se observó un patrón diferente para la IC de causa alcohólica, que mostró un aumento continuado de la FEVI hasta la plena recuperación, lo cual sugiere que, en ausencia de consumo de alcohol, la retirada del tratamiento podría ser una opción.

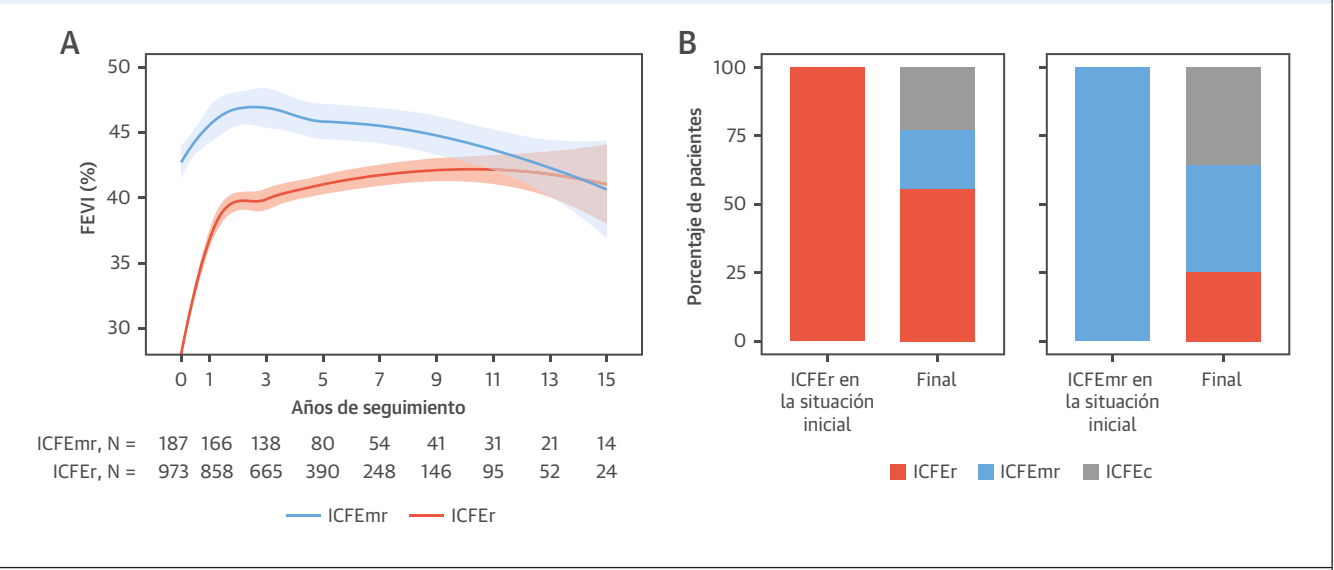
Por lo que respecta a la nueva clasificación de la IC de la ESC, observamos que los pacientes con una ICFer en la situación inicial presentaron un aumento de la FEVI más pronunciado que el de los pacientes con una ICFEmr. Los

FIGURA 2 Curvas *spline* de Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo según la etiología



(A) Etiología isquémica (color naranja) frente a no isquémica (color azul) de la insuficiencia cardíaca. $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en ambos grupos; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos. **(B)** Diferentes etiologías no isquémicas: (**arriba a la izquierda**) miocardiopatía dilatada (MCD); (**abajo en el centro**) miocardiopatía hipertensiva; (**arriba a la derecha**) inducida por alcohol; (**abajo a la izquierda**) inducida por fármacos; (**abajo a la derecha**) valvulopatía. $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la FEVI para todas las etiologías; Tomando la MCD como grupo de referencia, no hubo diferencias estadísticamente significativas con las demás etiologías, excepto en el caso de la valvulopatía, en el componente lineal de la trayectoria ($p < 0,05$). Las zonas sombreadas indican el intervalo de confianza del 95%. MC = miocardiopatía.

FIGURA 3 Evolución de la FEVI según la clasificación de la Sociedad Europea de Cardiología: ICFEr frente a ICFEmr

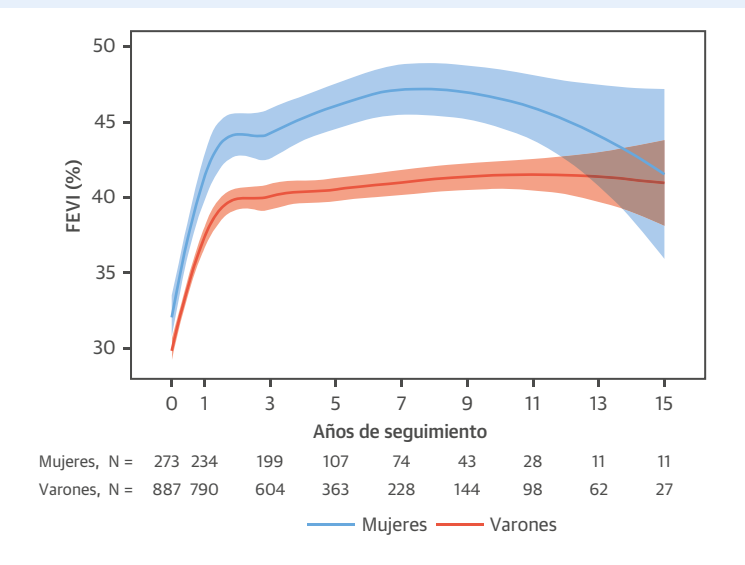


(A) Curvas spline de Loess de las trayectorias de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a largo plazo. El color naranja indica insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr); el color azul indica insuficiencia cardíaca con fracción de eyección de mitad de rango (ICFEmr). $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la FEVI en ambos grupos; $p < 0,001$ para la comparación de los grupos. Las zonas sombreadas indican el intervalo de confianza del 95%. **(B)** Distribución de los pacientes en las clases de ICFEr e ICFEmr en la situación inicial y en la última observación de cada paciente. **(Izquierda)** pacientes con ICFEr en la situación inicial; **(derecha)** pacientes con ICFEmr en la situación inicial. ICFEc = insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada

pacientes con ICFEr mostraron una FEVI peor en un plazo de ≤ 7 años, pero los supervivientes de ambas clases de IC se solaparon de manera progresiva, y los pa-

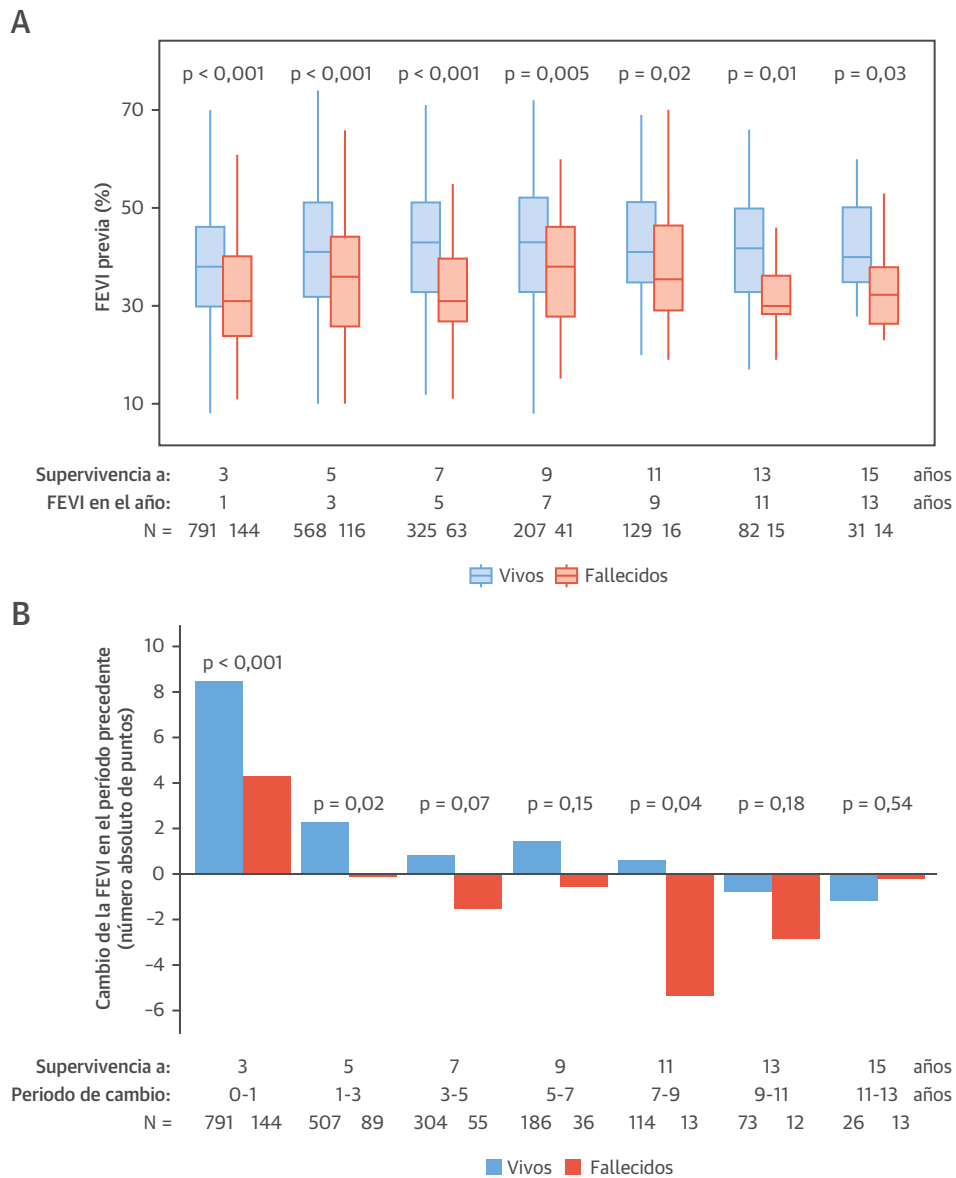
cientes con ICFEmr tendieron incluso a presentar resultados peores que los de los pacientes con ICFEr a los 15 años. Existe una controversia respecto a si la ICFEmr constituye realmente una entidad fisiopatológica distinta o se trata más bien de un fenotipo transicional. En muchos casos, la ICFEmr podría ser un fenotipo de transición de pacientes con una ICFEr que se están recuperando (6, 17). De hecho, en una cohorte de pacientes con IC del Olmsted County, Minnesota (Estados Unidos), cuando se cuantificó el cambio de la FEVI a lo largo del tiempo, se observó que la FEVI aumentó en $\sim 7\%$ a lo largo de 5 años en el grupo de ICFEr (9). Nuestros datos a largo plazo respaldan la caracterización de la ICFEmr como tan solo una instantánea en el camino hacia la recuperación o el deterioro de la función sistólica ventricular izquierda, más que como un fenotipo estable (18). De hecho, tal como se muestra en la figura 3, tan solo poco más de una tercera parte de los pacientes clasificados inicialmente en el grupo de ICFEmr continuaron estando en esta categoría durante todo el periodo de seguimiento, mientras que una tercera parte evolucionaron a una ICFEc y un 25% fueron clasificados en la clase de ICFEr. Se desconoce todavía cómo tratar a esos pacientes. En la actualidad, los pacientes con ICFEmr reciben un tratamiento poco uniforme, de tal manera que algunos clínicos usan el tratamiento de la ICFEr (como hacemos nosotros) y otros esperan a que haya mayor evidencia y recomendaciones de las guías.

FIGURA 4 Curvas spline de Loess de las trayectorias de la FEVI a largo plazo según el sexo del paciente



Varones (color naranja) frente a mujeres (color azul). $p < 0,001$ para los cambios de la trayectoria de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) en los dos sexos; $p < 0,004$ para la comparación de los sexos. Las zonas sombreadas indican el intervalo de confianza del 95%.

FIGURA 5 FEVI y supervivencia



(A) FEVI en la última ecocardiografía antes de la determinación de la supervivencia en el período de estudio. El **color naranja** indica los pacientes que fallecieron en el período de estudio posterior, y el **color azul** indica los pacientes que sobrevivieron durante la totalidad del período de estudio posterior. La **caja central** indica los valores del cuartil inferior y superior; la **línea central** indica la mediana; y las **líneas de límite** (*whiskers*) van del valor mínimo al máximo, excluidos los valores fuera de límites y extremos, que no se muestran. **(B)** Cambios entre las 2 últimas ecocardiografías antes de la determinación de la supervivencia en el período de estudio. El **color naranja** indica los pacientes que fallecieron en el período de estudio posterior, y el **color azul** indica los pacientes que sobrevivieron durante la totalidad del período de estudio posterior.

Se observaron también diferencias entre los sexos, incluida una mejor dinámica de la FEVI en las mujeres, las cuales tenían valores de FEVI iniciales y posteriores más altos hasta los 9 años. No está claro el mecanismo exacto que subyace en estas diferencias, pero entre las posibles explicaciones se encuentran las diferencias del remodelado cardíaco según el sexo del paciente y los efectos protectores de los estrógenos frente a la apoptosis (19).

No debe subestimarse la posibilidad de un “efecto de supervivencia” en las curvas loess presentadas durante todo el período de seguimiento. De hecho, en el presente estudio observamos que los pacientes que fallecieron tenían unos valores de FEVI finales inferiores y una dinámica de la FEVI peor en el período de estudio precedente. Esto tiene importantes consecuencias clínicas, y serán necesarias nuevas investigaciones para comprenderlo

mejor. Continúa sin estar claro si los efectos beneficiosos de los betabloqueadores y los fármacos que afectan a la angiotensina en el remodelado inverso se pierden en parte a largo plazo como consecuencia de un cierto grado de resistencia a la medicación. El efecto a largo plazo de sacubitrilo/valsartán podría aportar finalmente una cierta luz sobre esta cuestión. No obstante, carecemos de una orientación clara respecto a lo que debe hacerse en los pacientes que presentan una disminución de la FEVI a lo largo del tiempo a pesar de recibir un tratamiento médico óptimo. Es de destacar que, aun teniendo en cuenta el denominado efecto de supervivencia, la supervivencia a muy largo plazo se acompañó de un deterioro progresivo de la FEVI, que tuvo una intensidad diversa en función de las covariables clínicas comentadas.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO. La FEVI se determinó mediante ecocardiografía transtorácica en la asistencia clínica ordinaria. Sin embargo, en el presente registro todas las ecocardiografías se programaron de forma prospectiva a intervalos preespecificados, y no según el criterio del médico del paciente, y no se analizaron retrospectivamente. Reconocemos que la variabilidad intraobservador e interobservador de la FEVI determinada mediante ecocardiografía es ~5%; sin embargo, teniendo en cuenta el elevado número de exploraciones realizadas, podemos asumir que esta variabilidad se distribuyó aleatoriamente durante el seguimiento del estudio. Además, la ecocardiografía con contraste podría ser superior en la evaluación de los parámetros de remodelado ventricular izquierdo; sin embargo, su uso es infrecuente en la práctica clínica, y generalmente solo se emplea en pacientes seleccionados. La ecocardiografía tridimensional y la cardi resonancia magnética permitirán evaluar con mayor precisión los volúmenes y la función del ventrículo izquierdo, pero no se emplean de manera amplia en la práctica clínica. Como en todos los estudios publicados sobre los cambios de la función ventricular izquierda durante el seguimiento, nuestros análisis se realizaron en los pacientes que completaron el estudio, es decir, los pacientes en los que se dispuso para el análisis de una ecografía en la situación inicial y como mínimo a 1 año. No podemos descartar por completo un cierto sesgo en las curvas *spline* de Loess a causa de los abandonos, ya que no pudimos diferenciar estadísticamente las tendencias temporales autónomas de la pseudotendencia al alza causada por los abandonos sucesivos por muerte con valores de FEVI iniciales más bajos. Se asumió que la falta de datos debida a una pérdida del seguimiento era aleatoria. Además, las estimaciones de la curva *spline* de Loess al final del seguimiento son menos robustas debido al número limitado de pacientes. En la actualidad, hay una falta de datos basados en la evidencia sobre cuál es el mejor tratamiento para los pacientes con ICFeM, pero

en nuestra clínica de IC, el manejo es el mismo que para la ICFeR. En las opciones terapéuticas utilizables se han incluido los antagonistas de receptores de mineralcorticoides, ivabradina y sacubitrilo/valsartán cuando estos tratamientos han sido aceptados en las guías internacionales. No se ha establecido todavía por completo la forma en la que la introducción de estos tratamientos ha influido en la FEVI a largo plazo.

La cohorte de estudio fue una población general con IC tratada en una clínica de IC multidisciplinaria específica, en un hospital terciario, y la mayoría de los pacientes fueron remitidos por el departamento de cardiología; por consiguiente, hubo un predominio de varones relativamente jóvenes con IC de etiología isquémica, y fue una población casi exclusivamente blanca, por lo que los resultados pueden no ser plenamente extrapolables a otras poblaciones. Es de destacar que se aplicó un protocolo de tratamiento común a todos los pacientes, lo cual limita el posible sesgo introducido por el uso de estrategias terapéuticas o protocolos de tratamiento diferentes. Sin embargo, durante el seguimiento se producen a menudo cambios de dosis/retiradas y reintroducciones de los fármacos y no es posible analizar la influencia de todos estos cambios en la evolución de la FEVI. El bajo número de pacientes revascularizados a lo largo del seguimiento de 15 años nos impidió averiguar la repercusión real en la dinámica de la FEVI que añadía la revascularización más allá de la generada por el empleo del tratamiento médico según las guías.

CONCLUSIONES

Cada paciente con disfunción cardíaca sigue una trayectoria individual dentro del amplio espectro de la FEVI, en función de diversos factores modificadores de la enfermedad. Las trayectorias de la FEVI difieren según la etiología de la IC, el tiempo de evolución de la IC, la clasificación de la ESC y el sexo. En este estudio, los pacientes con IC no isquémica mostraron un patrón de remisión miocárdica a lo largo del tiempo, sin una recuperación plena (excepto la mayoría de los casos debidos al alcohol). Los pacientes con IC isquémica mostraron un aumento de la FEVI principalmente durante el primer año y luego se mantuvieron estables. Una disminución de la FEVI en el período precedente se asoció a una mayor mortalidad.

AGRADECIMIENTOS Los autores expresan su agradecimiento a Beatriz González, Roser Cabanes, Margarita Rodríguez, Carmen Rivas, Violeta Díaz, Nuria Benito y Alba Ros, enfermeras de la unidad de IC, por la recogida de los datos y su inestimable labor en la unidad. Los autores dan las gracias también a Nuria Vallejo, Francisco Gual, Albert Teis y Gladys Juncà del laboratorio de ecocardiografía del

servicio de cardiología por su valioso trabajo diario. Los autores expresan también su reconocimiento a las Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) y a la Red Cardiovascular (RD12/0042/0047).

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Antoni Bayés-Genís, Heart Institute, Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Carretera del Canyet s/n 08916 Badalona, España. Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com. Twitter: @hgermanstria, @UABBarcelona.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO MÉDICO:

Las trayectorias de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a medida que esta cambia a lo largo del tiempo son diversas en los pacientes con

insuficiencia cardíaca (IC), en función de varios factores modificadores de la enfermedad (por ejemplo, etiología y tiempo de evolución de la IC, sexo del paciente), pero habitualmente se observa un patrón en forma de U invertida, con una FEVI más baja en la fase inicial y la fase tardía del curso clínico. Una reducción de la FEVI en el período precedente se asocia a una mayor mortalidad.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: El tratamiento médico contemporáneo de la IC con una fracción de eyección reducida se asocia a un aumento inicial de la FEVI, seguido de una estabilización a lo largo de aproximadamente una década, y luego una disminución lenta. Los tratamientos que prolongan la recuperación del miocardio durante un mayor período de tiempo podrían reducir la mortalidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:e147-239.
2. 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;37:2129-200.
3. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther* 2012;30:172-81.
4. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014;129:2380-7.
5. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and outcomes of adult outpatients with heart failure and improved or recovered ejection fraction. *JAMA Cardiol* 2016;1:510-8.
6. Lupón J, Díez-López C, de Antonio M, et al. Recovered heart failure with reduced ejection fraction and outcomes: a prospective study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1615-23.
7. Cioffi G, Stefanelli C, Tarantini L, Opasich C. Chronic left ventricular failure in the community: prevalence, prognosis, and predictors of the complete clinical recovery with return of cardiac size and function to normal in patients undergoing optimal therapy. *J Card Fail* 2004;10:250-7.
8. de Groote P, Ferten M, Duva Pentiah A, Goéminne C, Lamblin N, Bauters C. Long-term functional and clinical follow-up of patients with heart failure with recovered left ventricular ejection fraction after β -blocker therapy. *Circ Heart Fail* 2014;7:434-9.
9. Dunlay SM, Roger VL, Weston SA, Jiang R, Redfield MM. Longitudinal changes in ejection fraction in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2012;5:720-6.
10. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc* 2015;4:e001504.
11. Green P, Anshelevich M, Talreja A, et al. Long-term effects of carvedilol or metoprolol on left ventricular function in ischemic and nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2005;95:1114-6.
12. Zamora E, Lupón J, Vila J, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification of Diet in Renal Disease Study-4. *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, and Cockcroft-Gault formulas. J Am Coll Cardiol* 2012;59:1709-15.
13. Cleveland WS, Devlin SJ. Locally weighted regression: an approach to regression analysis by local fitting. *J Am Stat Assoc* 1988;83: 596-610.
14. Bates DM. lme4: mixed-effects modeling with R. Springer, 2010. Available at: <http://lme4.r-project.org/>. Accessed January 2016.
15. Carey VJ, Wang Y-G. Book review: Mixed-Effects Models in S and S-Plus. *J Am Stat Assoc* 2001;96:1135.
16. Basuray A, Fang JC. Management of patients with recovered systolic function. *Progress Cardiovasc Dis* 2016;58:434-43.
17. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al., on behalf of the CHART-2 Investigators. 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: 1258-69.
18. Bayés-Genís A, Nuñez-Villota J, Lupón J. Heart failure with mid-range ejection fraction: a transition phenotype? *Eur J Heart Fail* 2017;19: 1635-7.
19. Piro M, Della Bona R, Abbate A, Biasucci LM, Crea F. Sex-related differences in myocardial remodeling. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1057-65.

PALABRAS CLAVE fracción de eyección, etiología, insuficiencia cardíaca, seguimiento a largo plazo, función ventricular

APÉNDICE Pueden consultarse las tablas y figuras del suplemento en la versión online de este artículo.