

PRESENTE Y FUTURO

REVISIÓN JACC TEMA DE LA SEMANA

Clasificación de la insuficiencia cardiaca según la fracción de eyección



Revisión JACC Tema de la semana

Carolyn S.P. Lam, PhD, MBBS,^{a,b} Scott D. Solomon, MD^c

RESUMEN

La reciente ampliación de la indicación de sacubitrilo/valsartán por parte de la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos introduce una posible nueva taxonomía para la insuficiencia cardiaca, que no hace referencia a la fracción de eyección "preservada" sino que considera la fracción de eyección "inferior a la normal" como la que tiene una mayor probabilidad de obtener un beneficio. En esta revisión se resume la evolución de la nomenclatura de la insuficiencia cardiaca y se examina la evidencia que indica que los pacientes con una fracción de eyección "de la parte intermedia del rango" pueden obtener un beneficio del bloqueo neurohormonal similar al que se observa en los pacientes con una reducción más importante de la fracción de eyección (< 40%). Además, se han observado diferencias notables entre los sexos, de tal manera que el beneficio del bloqueo neurohormonal parece ampliarse a un rango de valores más altos de la fracción de eyección en las mujeres en comparación con lo que ocurre en los hombres. A la vista de la evidencia que está surgiendo, se propone una modificación de la nomenclatura para definir la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección "reducida" (< 40%), "ligeramente reducida" y "normal" (≥ 55% en los varones, ≥ 60% en las mujeres). Esta nomenclatura apunta que hay que tener en cuenta tratamientos que pueden resultar beneficiosos en el grupo más amplio de pacientes con fracción de eyección reducida o ligeramente reducida. (J Am Coll Cardiol 2021;77:3217-25) © 2021 American College of Cardiology Foundation.

Recientemente se han producido hechos remarcables en las publicaciones médicas relativas a la insuficiencia cardiaca (IC). Por primera vez, las sociedades dedicadas a la IC de todo el mundo han acordado una definición universal de la IC como "un síndrome clínico con síntomas y/o signos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional y confirmada por unas concentraciones elevadas de péptido natriurético y/o signos objetivos de congestión pulmonar o sistémica", junto con una clasificación universal en IC con fracción de eyección (FE) reducida (FE ventricular izquierda [VI] [FEVI]: ≤ 40%), IC con FE ligeramente reducida (ICFE_{lr}) (FEVI: 41% a 49%), IC con FE preservada (ICFE_p) (FEVI: ≥ 50%) e IC con FE recuperada (1).

También por primera vez, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos ha aprobado una ampliación de la indicación del sacubitrilo/valsartán "para reducir el riesgo de muerte de causa cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes adultos con IC crónica", con un beneficio "que se evidencia de la forma más clara en los pacientes con una FEVI inferior a la normal" (2) —una decisión basada en datos de eficacia en todo el espectro de la FEVI en los ensayos PARADIGM-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*) y PARAGON-HF (*Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Nephrilysin Inhibitor With Angio-*



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

^a National Heart Centre Singapore and Duke–National University of Singapore, Singapur; ^b University Medical Centre Groningen, Groningen, Países Bajos; y el ^c Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts, Estados Unidos.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 12 de abril de 2021; aceptado el 13 de abril de 2021.

PUNTOS CLAVE

- Existe evidencia reciente que sugiere que los pacientes con insuficiencia cardiaca y un valor de fracción de eyección situado en la parte intermedia del rango entre la "reducida" y la "preservada" podrían obtener un beneficio con el bloqueo neurohormonal, igual que ocurre en los pacientes con una fracción de eyección más baja.
- Existen diferencias importantes según el sexo del paciente, de tal manera que las mujeres con insuficiencia cardiaca obtienen un beneficio con el bloqueo neurohormonal a valores de fracción de eyección más altos que los de los varones.
- La evidencia actual apoya redefinir la insuficiencia cardiaca como con "fracción de eyección reducida" como aquella con un valor < 40%, "fracción de eyección ligeramente reducida" y la "fracción de eyección normal" (≥ 55% en los hombres y ≥ 60% en las mujeres).

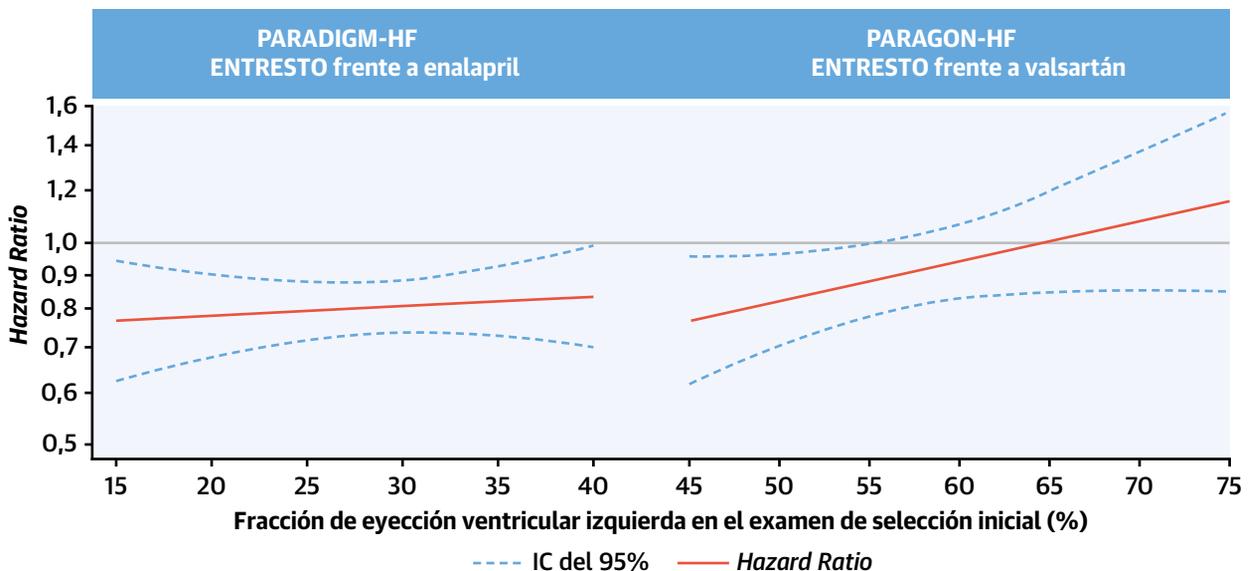
tensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction) (figura 1)— y esta designación introduce una posible nueva taxonomía para la IC. Es de destacar que esta indicación elimina toda referencia a la FE "reducida" o "preservada", que han sido los elementos estándares del glosario de la IC a lo largo de las últimas décadas. Al mismo tiempo, la indicación hace referencia a los valores de FEVI "inferiores al normal" para establecer el grupo de pacientes en los que es más probable la obtención de un beneficio con el empleo de la inhibición de receptor de angiotensina y neprilisina. Estos cambios van a causar confusión en los clínicos. Para desenmarañar estas cuestiones, nos corresponde examinar la evolución que ha tenido la nomenclatura empleada para el trastorno de IC sin una reducción manifiesta de la FEVI (< 40%) (tabla 1).

Tanto la definición universal de la IC (1) como la definición fisiopatológica tradicional de "incapacidad del corazón de bombear sangre al organismo acorde con las necesidades, o el hecho de que solamente pueda hacerlo a costa de unas presiones de llenado altas" (3) dejan de lado de manera notable conocer la FEVI y se basan fundamentalmente en la presencia de una congestión hemodinámi-

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

- FDA** = Food and Drug Administration de Estados Unidos
- FE** = fracción de eyección
- FEVI** = fracción de eyección ventricular izquierda
- IC** = insuficiencia cardiaca
- ICFEI_r** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida
- ICFE_p** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
- ICFE_r** = insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
- VI** = ventrículo izquierdo

FIGURA 1. Efecto del tratamiento en la variable de valoración combinada del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o la muerte de causa cardiovascular según la fracción de eyección ventricular izquierda en los ensayos PARADIGM-HF y PARAGON-HF



La relación entre la fracción de eyección ventricular izquierda y la variable de valoración combinada del tiempo transcurrido hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca o la muerte de causa cardiovascular en los ensayos PARADIGM-HF y PARAGON-HF mostró que los pacientes con una fracción de eyección menor ("inferior a la normal") presentaron una mayor reducción del riesgo con el tratamiento de sacubitrilo/valsartán. Reproducido con permiso de Novartis (2). IC = intervalo de confianza; PARADIGM-HF = *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure*; PARAGON-HF = *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor-Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*.

TABLA 1. Evolución de la nomenclatura para la insuficiencia cardiaca sin reducción manifiesta de la fracción de eyección

Terminología	Comentario
Miocardiopatía hipertrófica hipertensiva del anciano	Descrita en series de casos aislados
Insuficiencia cardiaca diastólica	La disfunción diastólica es frecuente en los pacientes ancianos asintomáticos sin insuficiencia cardiaca e incluso más frecuente en la insuficiencia cardiaca "sistólica"
Insuficiencia cardiaca con función sistólica normal	Existe una disfunción sistólica sutil (disfunción de la contractilidad miocárdica) incluso en ausencia de una reducción manifiesta de la fracción de eyección
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal	La fracción de eyección normal varía según la edad, el sexo y el origen étnico
Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada	Término acuñado inicialmente en el ensayo CHARM-P para hacer referencia a los pacientes con insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección > 40% que no se clasifica como "reducida" (< 40%) ni como completamente "normal"

CHARM = Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved.

ca que da lugar al síndrome clínico de IC con independencia de la FEVI. Sin embargo, en las décadas de 1980 y 1990, el diagnóstico de la IC pasó a ser sinónimo de la presencia de una FEVI reducida, debido en gran parte a la aparición de grandes ensayos clínicos aleatorizados en la IC, que utilizaron como criterio de exclusión un límite máximo de la FEVI. El hecho de centrarse en pacientes con una FEVI reducida era comprensible dadas sus elevadas tasas de mortalidad, que proporcionaron la potencia estadística adecuada para demostrar un beneficio en cuanto a la mortalidad con los antagonistas neurohormonales en los primeros ensayos, y que luego se trasladaron a los médicos caracterizando a los pacientes con una FEVI baja como aquellos aptos para el empleo de medicamentos para la IC que podían salvarles la vida. Las presentaciones de casos aislados y de pequeñas series de pacientes en la década de 1980 fueron un recordatorio de que la IC podía producirse sin que hubiera una reducción manifiesta de la FEVI (4-6). Sin embargo, se prestó poca atención a este síndrome hasta que un uso más generalizado de las determinaciones de la FEVI proporcionó una evidencia epidemiológica robusta de la magnitud del problema de la IC en ausencia de una FEVI reducida. Considerados conjuntamente, estos datos epidemiológicos iniciales de los estudios *Helsinki Ageing Study* (7), *Olmsted County Study* (8-10), *Framingham Heart Study* (11), *Strong Heart Study* (12), *Cardiovascular Health Study* (13,14) y *Ontario Study* (15) pusieron de manifiesto que aproximadamente la mitad de los pacientes con IC no mostraban una reducción notable de la FEVI y que esos pacientes presentaban un aumento significativo del riesgo de muerte y hospitalización.

El reconocimiento de la importancia del síndrome de IC en ausencia de una reducción de la FEVI condujo a un esfuerzo por comprender el trastorno, y a una evolución de su nomenclatura a medida que se profundizaba en ese conocimiento (tabla 1). Se utilizó el término "miocardiopatía hipertensiva hipertrófica del anciano" para describir a 21 pacientes ancianos, predominantemente mujeres

hipertensas con síntomas de IC, hipertrofia VI, FEVI alta y disfunción diastólica VI (6). Con el trabajo clave que estableció la característica distintiva de una desviación a la izquierda de la relación entre presión y volumen del VI, indicativa de una disfunción diastólica VI en la mayoría, si no la totalidad de los pacientes, se acuñó el término de "IC diastólica". La distinción entre IC sistólica y diastólica se popularizó, dado que dividía de forma cómoda a la población con IC en 2 mitades reflejando el factor fisiopatológico clave que se creía que causaba cada síndrome. Sin embargo, en consonancia con la definición fisiopatológica de la IC, en la que se incluía un aumento de la presión de llenado del VI con independencia de la FEVI, en la IC, los estudios de base poblacional mostraron que los pacientes con una "IC sistólica" tenían una probabilidad de presentar una disfunción diastólica VI aún mayor que la de los pacientes con la denominada "IC diastólica"; además, la disfunción diastólica VI estaba presente en una gran proporción de individuos adultos de edad avanzada, sin que hubiera IC (9,16). Esto dio origen al término "IC con función sistólica normal" —un término que no partía de ningún supuesto respecto a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes y permitía acomodar la evidencia que estaba surgiendo sobre mecanismos que van más allá de la disfunción diastólica VI para involucrar una disfunción de la aurícula izquierda (17), vascular (18,19), del corazón derecho (20,21) y de órganos no cardíacos (por ejemplo, renal, pulmonar) (22). No obstante, aparecieron estudios que indicaban que la función sistólica no era necesariamente normal en esos pacientes y que había una disfunción contráctil del miocardio a pesar de la función global normal de bombeo de la cámara (18,23,24).

Las guías de práctica clínica adoptaron entonces el término "IC con FE normal" (25). El énfasis en la FEVI resultaba práctico, dada la facilidad y comodidad de su determinación de forma no invasiva, así como el hecho de que los clínicos estaban familiarizados y aceptaban bien la FEVI como medida estándar de la función VI en la IC. Sin embargo, continuó existiendo una controversia respecto al umbral de corte de la FEVI para definir el valor "normal." La FEVI es una variable continua con una distribución normal en la población general (y la distribución cambia con la edad y el sexo, lo cual dificulta establecer un solo umbral preciso para el valor "normal"). De hecho, aunque las guías sobre la IC utilizaban un valor de corte del 50%, las guías de ecocardiografía aplicaban un umbral del 55% para definir la FEVI normal. Los investigadores de los ensayos clínicos en la IC utilizaron un valor de corte de la FEVI del 50%, dejando un espacio de "mitad de rango" de la FEVI de entre el 40% y el 50% en el que podía clasificarse a los pacientes sin una FEVI "reducida" (< 40%) según los criterios de inclusión de los grandes ensayos previos de resultados clínicos en la IC, pero que no tenían tampoco una FEVI completamente "normal". La

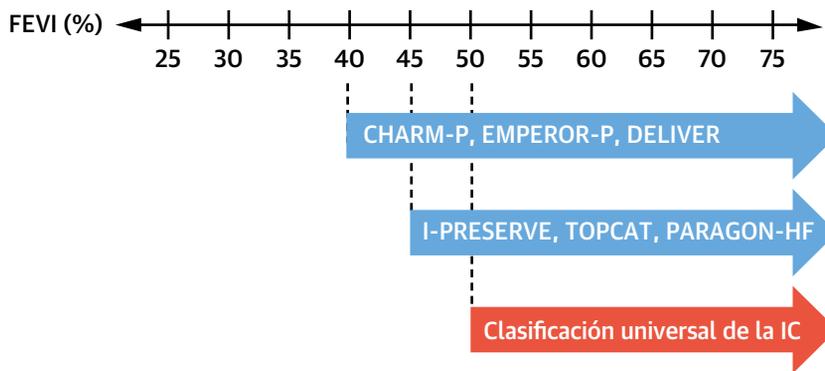
necesidad de abordar esta brecha de falta de evidencia en tales pacientes llevó a los investigadores del programa CHARM (*Candesartan in HF Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*) (26) a diseñar el componente “preservado” del CHARM utilizando una FEVI > 40%, que complementaba a los demás componentes del programa correspondientes a pacientes con una FEVI de ≤ 40%, lo cual permitió un abordaje muy pragmático al incluir en la asignación aleatoria a pacientes con IC, independientemente de la FEVI, en 1 de los 3 componentes del programa global. El empleo del término “IC con FE preservada” (ICFEp) en este importante ensayo de resultados clínicos, junto con la incertidumbre persistente respecto a lo que constituye una FEVI realmente “normal” en la IC, llevó a la adopción generalizada del término “ICFEp” hasta la actualidad (tabla 1). Aunque hoy en día no se emplea de forma generalizada, el término “ICFEp” se ha aplicado con diversos valores de corte de la FEVI, del 40% o del 45%, en ensayos clínicos (figura 2) y se ha definido con el uso de un valor de corte de ≥ 50% en las guías de la IC, incluida la definición universal (1,27-29).

La definición de las guías con el empleo de un valor de corte de la FEVI del 40% para la ICFEr y del 50% para la ICFEp deja una “zona gris” de valores de FEVI de entre el 40% y el 50%. La guía sobre la IC de 2016 de la Sociedad Europea de Cardiología adoptó el término “IC con FE en la parte intermedia del rango (ICFE_{mr})” para hacer referencia a los pacientes con una FEVI de entre el 40% y el 50%, mientras que la guía sobre la IC de 2013 del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* utilizó el término “borderline” para describir este grupo. Es importante señalar que esta nueva nomenclatura condujo a la aparición de numerosas publicaciones relativas

a este subgrupo de la IC al que no se había prestado la atención suficiente anteriormente (30), así como a un nuevo examen de los ensayos previos en la IC en los que se incluyó en la asignación aleatoria a pacientes de una amplia gama de valores de FEVI (tabla 2). Considerados conjuntamente, estos análisis retrospectivos sugirieron que los pacientes con una FEVI situada en la parte baja del rango de valores de la ICFEp, incluidos los de la categoría de la ICFE_{mr}, podían obtener un beneficio con el empleo de antagonistas de mineralcorticoides (31), betabloqueantes (32), antagonistas de los receptores de angiotensina (33), digoxina (34) y, muy recientemente, con inhibidores de receptor de angiotensina y neprilisina (35), de manera similar a lo observado en los pacientes con una FEVI de < 40% y a diferencia de lo que ocurría en los pacientes con valores de FEVI más altos. A la vista de estas observaciones, se ha propuesto cambiar la denominación de la “IC con FE en la mitad del rango” (ICFE_{mr}) a la de “IC con FE ligeramente reducida” (ICFE_{lr}) (1,36) (con lo cual se mantiene el acrónimo en inglés de “HF_{mrEF}”) que recuerda a los clínicos que estos pacientes pueden obtener un beneficio con el empleo de los tratamientos establecidos para la IC que se reservaban tradicionalmente para los pacientes con una reducción más intensa de la FEVI (ilustración central).

Es importante señalar que la distribución “normal” de la FEVI aumenta con la edad, es superior en las mujeres en comparación con los hombres, y difiere según el origen étnico en la población general (37). Esto tiene sentido teniendo en cuenta que la FEVI es una fracción cuyo denominador, el volumen telediastólico VI, se reduce con el remodelado asociado a la edad y es más bajo en las mujeres que en los hombres. Así pues, un umbral de corte

FIGURA 2. Valores de corte de la FEVI utilizados en los criterios de inclusión de ensayos clínicos y en la definición universal de la IC

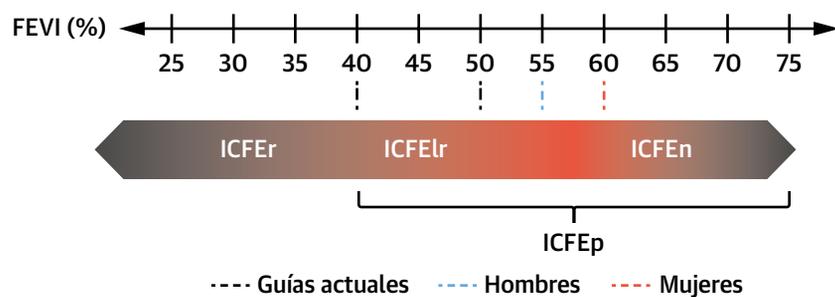


CHARM-P = *Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity-Preserved*; DELIVER = *Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure*; EMPEROR-P = *Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; IC = insuficiencia cardiaca; I-PRESERVE = *Irbesartan in Heart Failure With Preserved Systolic Function*; PARAGON-HF = *Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction*; TOPCAT = *Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist*.

TABLA 2. Resultados de los análisis *post hoc* en los que se incluyó a pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda de entre el 40% y el 50%

Medicación	Ensayo	Resultados
Antagonistas de mineralcorticoides	TOPCAT (31)	Los resultados globales mostraron una reducción del riesgo del 11%, no significativa, en la variable de valoración principal combinada con espironolactona en comparación con el placebo; la FEVI modificaba el efecto del tratamiento, en especial en los pacientes del continente americano, de tal manera que los beneficios estimados con la espironolactona fueron mayores en los pacientes con una FEVI más baja. En los pacientes con una FEVI del 45% al 50%, hubo una evidencia indicativa de un beneficio, con una HR para la espironolactona en comparación con el placebo de 0,72 (IC del 95%: 0,50 a 1,05), a diferencia de lo ocurrido en los pacientes con una FEVI de $\geq 60\%$ (HR: 0,97; IC del 95%: 0,76 a 1,23).
Betabloqueantes	<i>Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group</i> (32)	Un metanálisis a nivel de pacientes individuales del efecto de los betabloqueantes en todo el espectro de valores de la FEVI en 18.637 pacientes que participaron en 11 ensayos aleatorizados diferentes mostró que los betabloqueantes redujeron la mortalidad en ritmo sinusal en las categorías de FEVI inferiores, hasta un valor de FEVI del 40% al 49%, inclusive, pero no en los pacientes con una FEVI $\geq 50\%$.
Antagonistas de receptores de angiotensina	Programa CHARM (33)	En todo el espectro de los valores de FEVI en la IC, el beneficio del candesartán en comparación con el placebo en cuanto a la variable de valoración principal fue más manifiesto en los pacientes con valores de FEVI inferiores, incluidos los que tenían una FEVI del 40% al 49% (HR para el candesartán en comparación con el placebo: 0,76; IC del 95%: 0,61 a 0,96) pero no así en los pacientes con una FEVI de $\geq 50\%$ (HR: 0,95; IC del 95%: 0,79 a 1,14).
Digoxina	DIG (34)	La digoxina redujo la hospitalización por IC en mayor medida en los pacientes con valores más bajos de FEVI. La HR para la digoxina en comparación con el placebo fue de 0,71 (IC del 95%: 0,65 a 0,77) en los pacientes con una FEVI de $< 40\%$, 0,80 (IC del 95%: 0,63 a 1,03) en los que tenían una FEVI del 40% al 49%, y de 0,85 (IC del 95%: 0,62 a 1,17) en los que tenían una FEVI de $\geq 50\%$.
Inhibidores de los receptores de angiotensina y neprilisina	PARAGON-HF (50)	Aunque en el ensayo PARAGON-HF no se llegó a alcanzar la significación estadística en cuanto a su objetivo principal consistente en el total de hospitalizaciones por IC y muertes cardiovasculares (razón de tasas: 0,87; IC del 95%: 0,75 a 1,01; $p = 0,059$), un análisis especificado <i>a priori</i> mostró una heterogeneidad terapéutica significativa según la FEVI, de tal manera que los pacientes que se encontraban en el extremo inferior del espectro de la FEVI mostraron un beneficio superior con el empleo de sacubitrilo/valsartán en comparación con el de valsartán solo. En los pacientes con un valor de FEVI de la mediana del 57% o inferior a ella, el beneficio se evidenció en la HR del sacubitrilo/valsartán en comparación con el valsartán de 0,78 (IC del 95%: 0,64 a 0,95) pero no así en los pacientes con una FEVI de $< 57\%$ (HR: 1,00; IC del 95%: 0,81 a 1,23).

CHARM = Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity; DIG = Digitalis Investigation Group; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda; HR = hazard ratio; IC = intervalo de confianza; IC = insuficiencia cardiaca; PARAGON-HF = Prospective Comparison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blocker Global Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction; TOPCAT = Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist.

ILUSTRACIÓN CENTRAL Nomenclatura propuesta en la insuficiencia cardiacaLam, C.S.P. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(25):3217-25.

La nomenclatura propuesta basada en la fracción de eyección ventricular izquierda define la "insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida" (ICF_{Er}) como una FEVI de $< 40\%$, la "insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida" (ICF_{Elr}) como un valor $40\% \leq FEVI < normal$, y la "insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal" (ICF_{En}) como una FEVI de $\geq 55\%$ en los varones y de $\geq 60\%$ en las mujeres. El término "insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada" (ICF_{Ep}) para la FEVI de $> 40\%$, se acuñó inicialmente en el programa CHARM (*Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity*), y en él se solapan la ICF_{Elr} y la ICF_{En}.

común de la FEVI con un valor "normal" del 50%, con independencia de la edad o el sexo, comportaría la inclusión de mujeres ancianas que en realidad tienen una FE relativamente reducida en relación con su edad y sexo. De hecho, en el ensayo PARAMOUNT (*Prospective Compa-*

parison of Angiotensin Receptor–Neprilysin Inhibitor With Angiotensin Receptor Blockers on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction), hubo una evidencia sutil que indicaba una mayor disfunción sistólica VI, a pesar de la FEVI más elevada, en las mujeres en

comparación con los hombres con ICFeP (38). Además, en los análisis combinados de los datos de los ensayos PARAGON-HF y PARADIGM-HF, los *splines* del efecto del tratamiento específico según el sexo en todo el espectro de valores de la FEVI mostraron la eficacia de sacubitrilo/valsartán en el intervalo de valores de FE del 40% al 50%, en ambos sexos, con un límite superior del intervalo de confianza del 95% de la razón de tasas con sacubitrilo/valsartán en comparación con el comparador antagonista de la renina-angiotensina que se mantenía por debajo de 1,0 (lo cual indica un beneficio del tratamiento con sacubitrilo/valsartán) hasta valores de FEVI más altos en las mujeres que en los hombres (39). Al ampliar estos análisis de la interacción entre sexo y FE a los datos agrupados a nivel de pacientes de los ensayos de antagonistas de los receptores de angiotensina y antagonistas de mineralcorticoides en todo el espectro de la FEVI en la IC; se observaron patrones similares (**figura 3**) (40). Se observó que el tratamiento de bloqueo neurohormonal era beneficioso más allá del límite superior de elegibilidad de la FEVI utilizado en los ensayos clínicos contemporáneos en la ICFeP (40%), y que ese beneficio se extendía al intervalo de valores de FE del 40% al 50%. Es de destacar que el beneficio aportado por cada tratamiento parecía extenderse a valores de FEVI más altos en las mujeres que en los hombres (**figura 3**) (40).

¿De qué manera pueden informar estos datos nuestra clasificación de la FEVI o la nomenclatura utilizada en la IC? Lo más sencillo puede ser una simple dicotomía entre FEVI “reducida” o no reducida. Sin embargo, combinar los pacientes con una FEVI “ligeramente reducida” con los que tienen una reducción más intensa en un solo grupo de FEVI “reducida” no tendría en cuenta las importantes diferencias de pronóstico, magnitud del efecto del tratamiento, relación riesgo-beneficio y fuerza de la evidencia de ensayos clínicos existentes en la ICFeP respecto a los pacientes con una FEVI más baja. Así pues, parece justificado mantener una distinción entre la FEVI “ligeramente reducida” y la reducida en mayor grado.

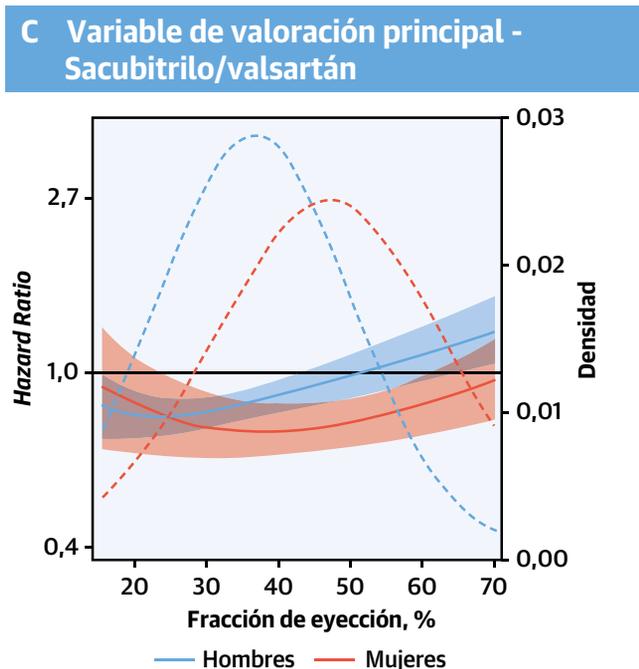
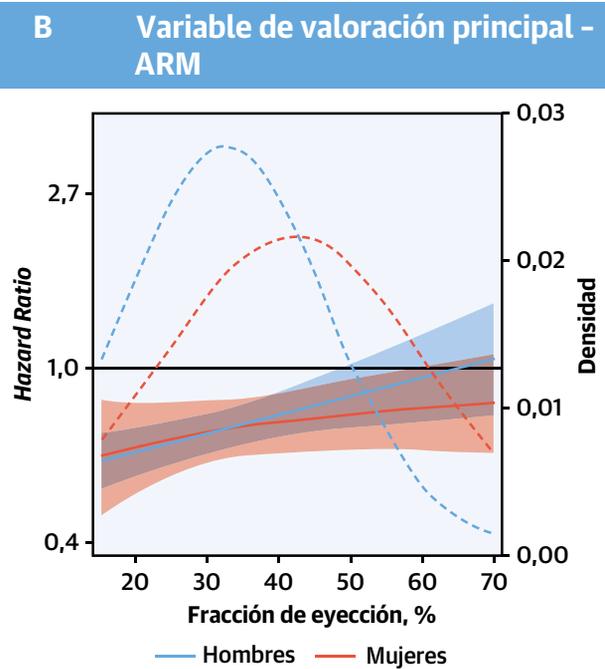
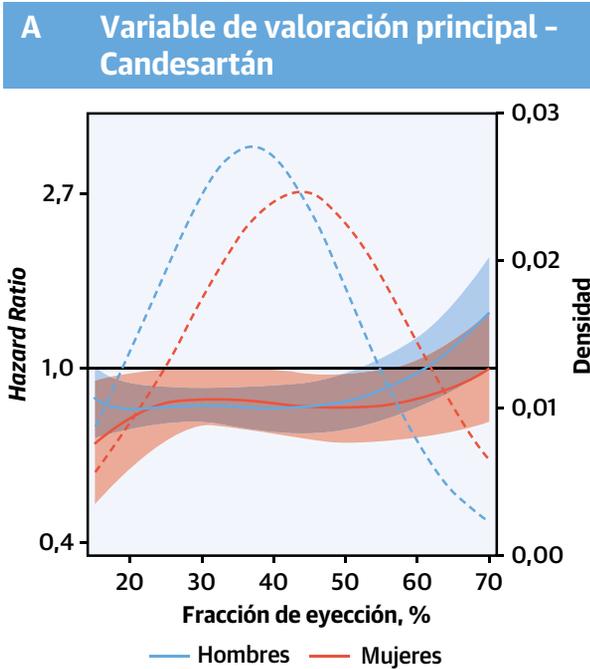
Esto continúa dejando abiertas las cuestiones de cuál es el valor de corte de la FEVI que debe usarse para definir el grupo sin reducción y qué denominación usar para hacer referencia a ese grupo. Los datos que están apareciendo de ensayos en la IC (31,33,35) y algunos registros ecocardiográficos grandes recientes que incluyen la IC (41,42) sugieren que el valor de corte de la FEVI del 50% es demasiado bajo y que los umbrales del 55% o 60% pueden ser más apropiados, teniendo en cuenta el valor de FEVI por debajo del cual aumenta el riesgo de mortalidad o en el que el efecto protector del bloqueo neurohormonal pasa a ser más evidente. Es de destacar que un valor de corte superior, del 55%, coincidiría con los umbrales de FEVI empleados para definir el valor “normal” en la población general, según lo recomendado en las

guías de ecocardiografía. De hecho, las guías de la *American Society of Echocardiography* y la Sociedad Europea de Ecocardiografía definen una FE normal como un valor > 55% (43). Es importante señalar que hay una evidencia abrumadora tanto de ensayos clínicos en la IC como de estudios en la población general, que indica que existen diferencias entre los sexos, lo cual va a favor de contemplar valores de corte específicos según el sexo en la nomenclatura (**ilustración central**). Por último, con un nuevo valor de corte del 55% (en los hombres) o del 60% (en las mujeres), que se aproxima a la definición del valor “normal” en la población general, es posible que haya llegado el momento de completar el círculo para volver al término de “IC con FEVI normal” (**ilustración central**).

Los umbrales de FEVI y la nomenclatura de la IC que se proponen para la IC, con “FE ligeramente reducida” y “FE normal” tienen varias consecuencias clínicas importantes (**ilustración central**). En primer lugar, la ampliación del rango de valores de FEVI incluidos en los valores “ligeramente reducido” (< 55%) implica que haya una mayor proporción de pacientes que podrían ser candidatos al empleo de tratamiento de eficacia probada que actualmente se limitan a la IC con una reducción más intensa de la FEVI. Este enfoque proporciona a la mayoría de los pacientes el beneficio de la duda, con lo que se reduce el riesgo de que a pacientes con una FEVI ligeramente reducida, en especial mujeres, se les puede privar de tratamientos que pueden ser beneficiosos. En consonancia con ello, esta nomenclatura designa sin ambigüedad a la población con IC con FE normal ($\geq 55\%$ en los varones y $\geq 60\%$ en las mujeres) en la que no disponemos todavía de tratamiento de eficacia probada. Es crucial que, al referirnos a este grupo como pacientes con “IC con FE normal,” el término “normal” no se malinterprete como indicativo de que se trata de personas sanas que no tienen IC, es decir, personas que no requieren tratamiento. Por el contrario, se trata del grupo que debe ser identificado de forma específica por la necesidad urgente de nuevas investigaciones y que continúa requiriendo el tratamiento básico de la IC de descongestión, control hemodinámico y búsqueda de causas subyacentes tratables (amiloidosis, miocardiopatía hipertrófica o síndromes de alto gasto).

Es probable que nuestra capacidad de identificar tratamientos para la IC con una FEVI de > 40% se haya visto dificultada por la nomenclatura que hemos utilizado para describir este síndrome. Nosotros proponemos dejar que sea la ciencia la que impulse la nomenclatura y no al revés. En futuros abordajes de la IC podría considerarse sustituir la FEVI por otros parámetros de medición de la función sistólica (por ejemplo, el *strain* (deformación)) (44,45) o utilizar métodos completamente diferentes para clasificar la IC de una forma que tenga sentido (por ejemplo, según la etiología o el perfil de biomarcadores) (46). Las limitaciones de la FEVI como medida de

FIGURA 3. Interacción entre FEVI, sexo y moduladores neurohormonales en la IC



Las **líneas continuas** muestran una *hazard ratio* continua para la variable de valoración principal combinada (hospitalización por IC/muerte de causa cardiovascular) estratificada según el sexo (hombres en azul y mujeres en rojo) y según el grupo de tratamiento dentro del rango de valores de FEVI incluido en los respectivos ensayos; las **áreas sombreadas** indican el IC del 95%. Las **líneas punteadas** indican la distribución de la FEVI normalizada según el sexo. En los 3 gráficos se aprecia una evidencia indicativa de un beneficio (*hazard ratio*: < 1,0) con el tratamiento activo —(A) candesartán frente a placebo, (B) antagonista de receptores de mineralcorticoides frente a placebo y (C) sacubitrilo/valsartán frente a inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona— que se extiende al rango de valores de la fracción de eyección de entre el 40% y el 50% y a una FEVI más alta en las mujeres que en los hombres. Adaptado de Dewan *et al.* (40). ARM = antagonista de receptores de mineralcorticoides; otras abreviaturas como en las figuras 1 y 2.

la función sistólica son bien conocidas (47): depende de la precarga, no es sensible a las reducciones sutiles de la contractilidad y tan solo es moderadamente reproducible en la ecocardiografía, con una variabilidad interobservadores e intraobservador de hasta un 21% y 13%, respectivamente (48). Además, los métodos clínicos mediante los que se determina la FEVI no proporcionan necesariamente mediciones comparables y la FEVI puede cambiar a lo largo del tiempo en el mismo paciente con IC (49), causando confusión en la clasificación basada en la FEVI. Al identificar las consecuencias pronósticas del cambio longitudinal de la FEVI en los pacientes con IC, la definición universal tiene en cuenta específicamente la evolución de la FEVI en su clasificación (1). A pesar de sus limitaciones, la FEVI continúa siendo el marcador más ampliamente aceptado de la función sistólica en la práctica clínica, y los ensayos clínicos que son el fundamento de las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia se han basado todos ellos en valores de corte de la FEVI. El paso de la FEVI a otro parámetro de medida alternativo (por ejemplo el *strain*) se vería dificultado por la carga de la generación de evidencia necesaria para sustituir la base de evidencia existente, así como por la necesidad de modificar las percepciones y la práctica clínica de los médicos. La futura realización de ensayos clínicos “paraguas” en la IC, que abarquen todo el espectro de la FEVI y el análisis retrospectivo de ensayos previos (tabla 2), aun viéndose limitados por los peligros de análisis de subgrupos *post hoc*, podría constituir nuestro mejor abordaje actual ya que no sería viable repetir todos los ensayos previos con el empleo de nuevos criterios. La reciente aprobación por parte de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos de sacubitrilo/valsartán para la IC en general, sin designarla específicamente como ICFer o ICFep (aunque con la advertencia de que “los beneficios son claros sobre todo en pacientes con una FEVI inferior a la normal” y de que “la FEVI es una medida variable, por lo que debe aplicarse el juicio

clínico para decir a qué pacientes tratar” (2)) constituye también un avance para alejarse de los valores de corte rígidos de la FEVI y de una nomenclatura ambigua. Esta reciente aprobación y la evidencia que se está acumulando respecto a tratamientos beneficiosos en este grupo de pacientes llevan a la comunidad clínica dedicada a la IC a reconsiderar la nomenclatura existente y a aceptar posibles nuevos enfoques que puedan facilitar la aplicación clínica y la investigación futura.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

La Dra. Lam ha recibido ayuda para investigación de Boston Scientific, Bayer, Roche Diagnostics, AstraZeneca, Medtronic y Vifor Pharma; es consultora o forma parte del consejo asesor/comité directivo/comité ejecutivo de Abbott Diagnostics, Amgen, Applied Therapeutics, AstraZeneca, Bayer, Biofourmis, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Corvia Medical, Cytokinetics, Darma Inc., Us2.ai, JanaCare, Janssen Research & Development LLC, Medtronic, Menarini Group, Merck, MyoKardia, Novartis, Novo Nordisk, Radcliffe Group Ltd., Roche Diagnostics, Sanofi, Stealth BioTherapeutics, The Corpus, Vifor Pharma y WebMD Global LLC; y es cofundadora y directora no ejecutiva de Us2.ai. El Dr. Solomon ha recibido subvenciones pagadas a su institución por presidir el ensayo PARAGON-HF de Novartis; ha recibido subvenciones pagadas al Brigham and Women's Hospital de Alnylam, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Bellerophon, Bristol Myers Squibb, Celladon, Cytokinetics, Gilead, Celladon, Eidos, GlaxoSmithKline, Ionis, Lone Star Heart, Mesoblast, MyoKardia, los National Institutes of Health/National Heart, Lung, and Blood Institute, Novartis, Sanofi Pasteur, y Theracos; y ha recibido pagos por consultoría de Alnylam, Amgen, AoBiome, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Cardiac Dimensions, Corvia, Cytokinetics, Daichi-Sankyo, Gilead, GlaxoSmithKline, Ironwood, Janssen, Merck, MyoKardia, Novartis, Quantum Genomics, Roche, Takeda, Tenaya y Theracos.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Carolyn S.P. Lam, National Heart Centre Singapore, 5 Hospital Drive, Singapore 169609. Correo electrónico: Carolyn.lam@duke-nus.edu.sg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-80.
2. Novartis. Entresto (sacubitril and valsartan) tablets, for oral use. Prescribing information. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf. Accessed February 28, 2021.
3. Braunwald E. Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 4th edition. Philadelphia: W.B. Saunders, 1992.
4. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, Hicks CH, Goldstein RA. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984; 54:778-82.
5. Soufer R, Wohlgeleer D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985;55: 1032-6.
6. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985;312:277-83.
7. Kupari M, Lindroos M, Iivanainen AM, Heikkilä J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med* 1997;241: 387-94.
8. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
9. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA* 2006;296:2209-16.
10. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
11. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1948-55.

12. Devereux RB, Roman MJ, Liu JE, et al. Congestive heart failure despite normal left ventricular systolic function in a population-based sample: the Strong Heart Study. *Am J Cardiol* 2000;86:1090-6.
13. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study*. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
14. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R, et al. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function. The Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med* 2002;137:631-9.
15. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
16. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr., Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
17. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction versus nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:198-207.
18. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Redfield MM. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:410-8.
19. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-54.
20. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1119-26.
21. Thenappan T, Shah SJ, Gomberg-Maitland M, et al. Clinical characteristics of pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2011;4:257-65.
22. Lam CS, Lyass A, Kraigher-Krainer E, et al. Cardiac dysfunction and noncardiac dysfunction as precursors of heart failure with reduced and preserved ejection fraction in the community. *Circulation* 2011;124:24-30.
23. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:36-46.
24. Liu YW, Tsai WC, Su CT, Lin CC, Chen JH. Evidence of left ventricular systolic dysfunction detected by automated function imaging in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. *J Card Fail* 2009;15:782-9.
25. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:e1-82.
26. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
27. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776-803.
28. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: 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.
29. 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.
30. Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail* 2017;19:1569-73.
31. 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;37:455-62.
32. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Heart rate and rhythm and the benefit of beta-blockers in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2885-96.
33. 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;20:1230-9.
34. Abdul-Rahim AH, Shen L, Rush CJ, et al. Effect of digoxin in patients with heart failure and mid-range (borderline) left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2018;20:1139-45.
35. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020;141:352-61.
36. Lam CSP, Voors AA, Piotr P, McMurray JJV, Solomon SD. Time to rename the middle child of heart failure: heart failure with mildly reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2020;41:2353-5.
37. Echocardiographic Normal Ranges Meta-Analysis of the Left Heart Collaboration. Ethnic-specific normative reference values for echocardiographic LA and LV size, LV mass, and systolic function: the EchoNormal study. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:656-65.
38. Gori M, Lam CS, Gupta DK, et al. Sex-specific cardiovascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2014;16:535-42.
39. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of sacubitril-valsartan versus valsartan in women compared with men with heart failure and preserved ejection fraction: insights from PARAGON-HF. *Circulation* 2020;141:338-51.
40. Dewan P, Jackson A, Lam CSP, et al. Interactions between left ventricular ejection fraction, sex and effect of neurohumoral modulators in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020;22:898-901.
41. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020;41:1249-57.
42. Stewart S, Playford D, Scalia GM, et al. Ejection fraction and mortality: a nationwide register-based cohort study of 499 153 women and men. *Eur J Heart Fail* 2021;23:406-16.
43. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39.
44. Reimer Jensen AM, Zierath R, Claggett B, et al. Association of left ventricular systolic function with incident heart failure in late life. *JAMA Cardiol* 2021;6:509-20.
45. Yancy CW, Fonarow GC. Is the left ventricular ejection fraction measurement still preeminent? New measures to quantify subclinical systolic dysfunction. *JAMA Cardiol* 2021;6:521.
46. Tromp J, Ouwerkerk W, Demissei BG, et al. Novel endotypes in heart failure: effects on guideline-directed medical therapy. *Eur Heart J* 2018;39:4269-76.
47. Cikes M, Solomon SD. Beyond ejection fraction: an integrative approach for assessment of cardiac structure and function in heart failure. *Eur Heart J* 2016;37:1642-50.
48. McGowan JH, Cleland JG. Reliability of reporting left ventricular systolic function by echocardiography: a systematic review of 3 methods. *Am Heart J* 2003;146:388-97.
49. 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.
50. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1609-20.