

COMENTARIO EDITORIAL

Aplicación de la clasificación de insuficiencia cardiaca a nuestra práctica clínica

¿Es todo fracción de eyección?

Ezequiel Lerech, MD

Recientemente ha ocurrido un evento de gran relevancia dentro del universo de la insuficiencia cardiaca (IC). Las principales sociedades científicas que presentaban diferentes definiciones, variando entre enfoques clínicos y fisiopatológicos, han adoptado una definición universal, como un conjunto de signos y síntomas ocasionado por una alteración estructural o funcional cardiaca, corroborado con evidencia objetiva de aumento de las presiones de llenado, o elevación de los péptidos natriuréticos. Acompañando a esta nueva definición, se encuentra una modificación en la clasificación por fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Aquel rango de 41 a 49%, denominado previamente como de rango intermedio según las guías europeas, o “borderline” según las guías de la AHA/ACC, ahora se corresponde al rango ligeramente reducido, englobando dentro del mismo a los pacientes que presentan una función ventricular recuperada (1-2).

La modificación en la clasificación de la fracción de eyección traerá aparejado un probable cambio en la terapéutica de los pacientes que se encuentren dentro de ese rango, sumado a la nueva evidencia que se encontrará disponible. Es debido a esto que Lam y Solomon nos presentan una revisión acerca de la historia de las clasificaciones de IC por fracción de eyección (3). Nos brindan un recorrido a lo largo de los años, desde la dicotomía entre reducida y preservada, hacia la actual que mantiene a la reducida por debajo del 40%, la preservada desde el 50%, y el rango actual de ligeramente reducida entre el 41 y 49%. Para los pacientes con FEVI no reducida, con el transcurso del tiempo ha variado significativamente sus terminologías, desde sus inicios como “miocardiopatía hipertensiva” en pacientes mayormente añosos (4), hasta la definición de IC con FEVI preservada utilizada en la actualidad, siendo el origen de esta a partir del estudio CHARM “preserved” (5). En base a la eficacia demostrada en todo el espectro de la FEVI en el estudio PARADIGM HF y en

análisis de subgrupo y estudio post hoc del PARAGON HF (6-7), recientemente la FDA aprobó el uso de sacubitril-valsartan (SV) para pacientes con FEVI “menor de lo normal”, introduciendo una nueva posible clasificación, removiendo las referencias actuales de FEVI reducida o preservada (8).

Con variadas modificaciones a lo largo de la historia, es evidente que la modalidad de la clasificación por FEVI en pacientes con IC ha generado en el subgrupo de pacientes con una FEVI mayor al 40% más interrogantes que certezas. Mientras que en aquellos pacientes con FEVI reducida el bloqueo neurohormonal ha demostrado un notorio beneficio en reducir la morbimortalidad, dentro de los pacientes con FEVI preservada o ligeramente disminuida se encuentran pacientes que muestran un elevado aumento de la mortalidad y hospitalizaciones de causa cardiovascular, y podrían verse beneficiados con el mismo tratamiento (9).

A pesar de esta nueva clasificación aun no queda determinado qué grupo de pacientes con FEVI no reducida se verá beneficiado con el bloqueo neurohormonal. Si bien el subgrupo entre 41 a 49% se encuentra poco representado en los distintos ensayos clínicos, Lam y Solomon presentan los estudios más relevantes del tratamiento farmacológico aplicado a este grupo de pacientes (3). El CHARM preserved, que dio origen a la clasificación de FEVI preservada, mostró que aquellos pacientes con FEVI mayor a 40% una disminución en hospitalizaciones por IC (5,10) en análisis post hoc. Posteriormente se realizaron estudios como el TOPCAT, con antagonista de los receptores de mineralocorticoides (11), y el PARAGON HF con SV (6), evaluando pacientes con FEVI mayor a 45%. A pesar de que no lograron beneficio en sus objetivos primarios, en ambos estudios en análisis post hoc y de subgrupo se observaron beneficios en disminución de hospitalizaciones por IC en aquellos pacientes que presentaban una menor FEVI. Un metaanálisis que ha valo-



Ezequiel Lerech

rado el uso de betabloqueantes ha demostrado beneficio en pacientes en el rango intermedio, con reducción en la mortalidad cardiovascular (12-13). Basado en estas revisiones y análisis, se ha modificado el rango de 41 a 49%, previamente llamado moderado o "borderline", al actual de FEVI ligeramente reducida de las últimas guías de IC, entendiendo que hay ciertos pacientes en este rango que pueden verse beneficiados de estas terapias, previamente utilizadas solo para FEVI reducida (14). Debido a esto la última guía europea las incluye como potencial tratamiento, teniendo un grado de recomendación IIb clase de evidencia C (1), comprendiendo que si bien se puede observar una tendencia en el beneficio en estos pacientes, aun no se cuenta con evidencia suficiente.

A pesar de la relevancia de la clasificación según la fracción de eyección, analizar a los pacientes únicamente por la misma nos lleva a cometer un error que conllevaría a no tratar a una población que podría beneficiarse del bloqueo neurohormonal. ¿Es la FEVI entonces la mejor metodología de clasificación? Siendo la misma una variable continua, que varía con los años, dependiente de carga, insensible a pequeñas alteraciones de la contractilidad, y que presenta una gran variedad inter e intra observador (15-18)... La gran variedad de estudios analizados según la fracción de eyección del paciente haría parecer que es una clasificación que perdurará con el tiempo, sin embargo, no deberíamos enfocarnos únicamente en la misma y tener en cuenta otros parámetros ecocardiográficos, como el strain, que puede detectar alteraciones previas al deterioro de la fracción de eyección (19-20). Sumado a los datos de los estudios de imagen, es necesario comprender que la IC es la vía final de múltiples patologías, por lo que el comportamiento y la respuesta a los distintos tratamientos no será homogéneo en todos los pacientes. Las etiologías son múltiples, y la epidemiología variada, mientras que los pacientes con FEVI reducida suelen ser hombres, de etiología isquémico-necrótica y con un riesgo cardiovascular elevado, los pacientes con FEVI preservada suelen ser de múltiples y variadas etiologías, predominantemente de sexo femenino, añosos, hipertensos, y presentan un elevado riesgo no cardiovascular. En cuanto al fenotipo clínico de los pa-

cientes con FEVI ligeramente reducida, si bien comparte rasgos con ambos, se observa una mayor similitud con pacientes de FEVI reducida, en particular por la alta prevalencia de enfermedad coronaria (9).

Al beneficio observado en análisis de subgrupo y estudios post hoc del bloqueo neurohormonal en pacientes con FEVI ligeramente reducida, los resultados del Emperor preserved con Empagliflozina apoyan la nueva clasificación, siendo la primera medicación en demostrar un beneficio significativo en la reducción del compuesto primario de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, a través de la reducción de este último, observándose mayores beneficios en los pacientes con FEVI del 40 al 60% (21).

Al compararse las poblaciones del Emperor reduced, en pacientes con FEVI menor al 40%, y el Emperor preserved se observa que la población del primero presenta más del doble de eventos por año que la población del segundo estudio, observándose la diferencia de mortalidad cardiovascular y hospitalizaciones por IC en cada población. Este análisis denota que, si bien la población con FEVI ligeramente disminuida tienen una tendencia similar a la reducida, esta última presenta un peor pronóstico (21-22). Próximamente la publicación del estudio Deliver con Dapagliflozina podrá afirmar estos resultados.

Podemos concluir que la clasificación de la IC por fracción de eyección continúa teniendo un rol indispensable en el análisis de nuestros pacientes, y que el grupo entre 41 a 49%, catalogados como FEVI ligeramente reducida, presentan similares características a los pacientes con FEVI menor a 40%, y podrían beneficiarse del mismo tratamiento. Sin embargo, para seleccionar mejor a estos pacientes es necesario analizar la etiología y fenotipo clínico de los mismos y no solo su fracción de eyección.

Probablemente nuevos estudios traerán aparejado nuevas formas de individualizar a los pacientes con FEVI no reducida, seleccionando a aquellos que mejor se beneficien del tratamiento farmacológico determinando indicaciones con un mayor grado de evidencia.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Correo electrónico: EzequielLerech@gmail.com

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. 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.
3. Lam CSP and Solomon SD. Classification of Heart Failure According to Ejection Fraction JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Jun, 77(25) 3217-3225.
4. Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med* 1985;312:277-83.
5. Pfeiffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARMOverall programme. *Lancet* 2003;362:759-66.
6. 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.
7. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan across the spectrum of ejection fraction in heart failure. *Circulation* 2020; 141:352-61.
8. 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.
9. Savarese, G., Stolfo, D., Sinagra, G. et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* (2021). <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00605-5>.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018 Jan 1;39(1):26-35.
14. 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.
15. Echocardiographic Normal Ranges MetaAnalysis 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021 0028-4793.
22. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383:1413-1424.