

# Falla cardíaca con fracción de eyección preservada

Juan Manuel Sénior<sup>1</sup>, Juan Manuel Toro Escobar<sup>2</sup>, Clara Inés Saldarriaga Giraldo<sup>3</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** la falla cardíaca con fracción de eyección (FE) preservada se define como la presencia de signos y síntomas de esta enfermedad en presencia de una FE  $\geq$  40 % y alteración estructural o funcional miocárdica.

**Metodología:** para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social.

**Resultados:** se establecen las recomendaciones de tratamiento de la falla cardíaca con fracción de eyección preservada.

**Conclusión:** los avances en el tratamiento de la falla cardíaca con fracción de eyección reducida no han demostrado un efecto similar en los pacientes con FE preservada. Se establecen las recomendaciones específicas para el tratamiento de estos pacientes.

## PALABRAS CLAVE

*Guía; Hipertensión; Insuficiencia Cardíaca*

## SUMMARY

### Heart failure with preserved ejection fraction

**Introduction:** Heart failure with preserved ejection fraction (EF) is defined as the presence of signs and symptoms of this disease with an EF  $\geq$  40 % and myocardial structural or functional impairment.

**Methodology:** We followed the steps defined in the Methodological Guide for the Preparation of Clinical Practice Guidelines and Economic Evaluation in the General System of Social

<sup>1</sup> Coordinador del posgrado en Cardiología Clínica y Cardiología Intervencionista, Universidad de Antioquia. Cardiólogo intervencionista, Hospital Universitario San Vicente Fundación, Medellín, Colombia.

<sup>2</sup> Coordinador del Grupo de Cirugía Bariátrica, Hospital Pablo Tobón Uribe. Profesor Titular, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

<sup>3</sup> Cardióloga, Servicio de Urgencias, Cardiovid. Profesora, Departamento de Medicina Interna Universidad de Antioquia. Jefa del Programa de Cardiología, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Colombia.

Correspondencia: Juan Manuel Sénior; mmbt@une.net.co

La Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la falla cardíaca en población mayor de 18 años fue desarrollada por el grupo que aparece en la introducción de este suplemento. Este artículo fue redactado por los integrantes del grupo que se mencionan bajo su título. La fuente principal del documento es la guía. Aclaramos que algunos apartes fueron tomados textualmente del manuscrito de la guía pues no requerían ajustes o modificaciones.

Recibido: mayo 11 de 2016

Aceptado: julio 30 de 2016

Security of the Colombian Ministry of Health and Social Protection, to develop clinical practice guidelines based on evidence (GPC).

**Results:** In this issue we present the recommendations to treat heart failure with preserved ejection fraction.

**Conclusion:** Advances in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction have not shown a similar effect in patients with preserved EF. Specific recommendations for the treatment of these patients are established.

## KEY WORDS

*Guideline; Heart Failure; Hypertension*

## INTRODUCCIÓN

La falla cardíaca con fracción de eyección (FE) preservada se define como la presencia de signos y síntomas de esta enfermedad en presencia de una FE  $\geq$  40 % y alteración estructural o funcional miocárdica. Esta entidad ha adquirido gran importancia durante los últimos años por el incremento en la expectativa de vida y en la prevalencia de comorbilidades (1). Se ha establecido que alrededor del 50 % de los pacientes que se presentan con síntomas sugestivos de síndrome de falla cardíaca tienen la FE preservada y los factores de riesgo difieren, puesto que se relaciona con aumento de la presión arterial sistólica, presencia de fibrilación auricular y sexo femenino. Aunque en un principio se asoció con menor mortalidad, el seguimiento de algunas cohortes ha demostrado que puede incluso tener similar o mayor mortalidad que con la fracción de eyección reducida (1).

## METODOLOGÍA

Para la creación de la guía de práctica clínica (GPC) basada en la evidencia se siguieron los pasos definidos en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano del Ministerio de Salud y Protección Social (MSP) (Disponible en: [http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADA%20Metodol%C3%B3gica\\_Web.pdf](http://gpc.minsalud.gov.co/recursos/Documents/Gu%C3%ADA%20Metodol%C3%B3gica_Web.pdf)). La estrategia utilizada está organizada en 6 etapas: fase preparatoria, formulación de una GPC, desarrollo de

una GPC y evaluación económica (EE), redacción y preparación y finalmente un proceso de difusión.

**Fase preparatoria:** 1. Se priorizó y seleccionó el foco de la guía por la entidad correspondiente, en este caso el MSP: falla cardíaca etapas B y C; de acuerdo con la importancia del tema se propuso incluir la falla cardíaca avanzada, entre otros no contemplados inicialmente; 1. Se constituyó el grupo multidisciplinario desarrollador de la Guía (GDG) con expertos metodológicos y temáticos, así como expertos externos de las universidades participantes y sociedades/asociaciones; 3. Se identificaron y analizaron los conflictos de interés, que se actualizaron cada año.

**Formulación de la GPC:** 4. Definición del alcance y los objetivos; 5. Formulación de preguntas: se revisaron las preguntas generales tipo PECOT (Población, Exposición, Comparación, Resultados (*Outcomes*) y Tiempo) y se refinaron las específicas; se identificaron y graduaron los desenlaces; 6. Aprobación inicial de la GPC y primera socialización del alcance, los objetivos, las preguntas y los desenlaces; en esta fase se hizo la priorización de las preguntas de las EE.

**Desarrollo de la GPC:** 7. Búsqueda de GPC nacionales o internacionales disponibles de diferentes fuentes; 8. Evaluación de las GPC con el instrumento AGRE II; 9. Construcción del conjunto de la evidencia, que incluyó el desarrollo *de novo*; 10. Evaluación en conjunto de la calidad de la evidencia mediante el sistema GRADE; 11. Formulación de las recomendaciones.

**Redacción y preparación de la GPC:** 12. Definición de indicadores; 13. Elementos para la implementación de la GPC: barreras y facilitadores; 14. Redacción de la GPC.

**Validación de la GPC:** 15. Socialización de la GPC, se hizo en formatos electrónico y presencial con la participación de todos los actores interesados en el foco de la guía, además de la consulta con las sociedades/asociaciones involucradas en el tema; 16. Finalmente se hizo una evaluación por pares externos definidos por el MSP y se obtuvo la aprobación final.

**Proceso de difusión:** 17. Se hizo difusión de todos los pasos de la GPC en diversas formas: boletines, medios de difusión popular, página de internet, formatos digitales y se planea la publicación en revistas especializadas de aspectos conceptuales y temáticos; 18. Se hizo una propuesta de actualización al MSP.

## **Betabloqueadores, I-ECA/ARA II, espironolactona y digoxina en pacientes con fracción de eyección preservada**

### **Introducción**

En los últimos años se han producido grandes avances en el tratamiento de la falla cardíaca con función reducida, logrando disminuir la mortalidad y la morbilidad gracias al tratamiento farmacológico y al desarrollo de dispositivos como el resincronizador y el desfibrilador implantable, sin embargo, el pronóstico de los pacientes con falla cardíaca con función conservada continúa siendo desfavorable, pues hasta la fecha los ensayos clínicos de diferentes terapias farmacológicas no han mostrado un impacto en los desenlaces clínicos de esta población (2).

En pacientes mayores de 18 años con síndrome de falla cardíaca con FE preservada, ¿la administración de betabloqueadores I-ECA/ARA II, espironolactona o digoxina, comparada con placebo, disminuye la mortalidad y la tasa de rehospitalización a los 12-24 meses?

### **Resultados**

#### **Fundamentación de la evidencia**

Se hizo una búsqueda sistemática de la evidencia restringida a ensayos clínicos y metaanálisis; se encontraron 117 estudios de los cuales se excluyeron 100 porque no contestaban la pregunta, 6 porque existía mejor evidencia disponible y 6 porque existía evidencia más reciente; finalmente se analizaron 5 estudios que respondieron la pregunta.

#### **Descripción de la evidencia**

##### **Estudios de efectividad**

##### **Betabloqueadores**

El estudio SENIORS (3) evaluó el uso de nebivolol en una población de pacientes ancianos con falla cardíaca, la mayoría con FE reducida; no obstante, también se incluyeron 643 pacientes con FE  $\geq$  40 % y se comparó la administración del medicamento versus placebo durante un seguimiento promedio de 1,7 años. El estudio no encontró diferencias en el desenlace primario

compuesto (HR: 0,82; IC95 %: 0,62-1,08), en la mortalidad por cualquier causa (HR: 0,92; IC95 %: 0,61-1,36), ni en el compuesto de mortalidad u hospitalización por falla cardíaca (HR: 0,88; IC95 %: 0,63-1,23) (3).

El estudio J-DHF (4) evaluó 245 pacientes mayores de 20 años, con diagnóstico de falla cardíaca con función preservada y comparó la administración de carvedilol versus placebo con seguimiento de 3,2 años para evaluar el desenlace de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Al finalizar, no se encontraron diferencias en la mortalidad (RR: 0,99; IC95 %: 0,54-1,49), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR: 0,81; IC95 %: 0,49-1,35).

El metaanálisis de Liu y colaboradores (5) incluyó estos dos estudios y concluyó que no hay diferencias en la mortalidad con el uso de los betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca con función preservada (RR: 0,95; IC95 %: 0,69-1,3), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR: 0,83; IC95 %: 0,58-1,21).

##### **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina**

El estudio de Zi y colaboradores (6) evaluó la utilización de quinapril versus placebo en una población de 74 pacientes con FE  $\geq$  40 % y síntomas de falla cardíaca; luego de un seguimiento promedio de 6 meses no se encontraron diferencias en la mortalidad (OR: 0,67; IC95 %: 0,17-2,59).

El estudio de Cleland y colaboradores (7) evaluó el uso de perindopril versus placebo en una población de 850 pacientes con diagnóstico de falla cardíaca con función preservada, con un seguimiento promedio de 26 meses, al final de los cuales no se encontraron diferencias en la mortalidad (OR: 0,89; IC95 %: 0,46-1,75); sin embargo, se observó disminución en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR: 0,61; IC95 %: 0,39-0,97).

El metaanálisis de Fu y colaboradores (8) incluyó estos dos ensayos clínicos y varios estudios prospectivos en los que se comparó el uso de I-ECA versus otros medicamentos y concluyó que no existen diferencias en la mortalidad cardiovascular (OR: 0,88; IC95 %: 0,66-1,17), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (OR: 0,81; IC95 %: 0,63-1,05).

## Antagonistas del receptor de angiotensina II

El estudio CHARM PRESERVED (9) evaluó la población de pacientes con falla cardíaca con función preservada, definida como FE > 40 % y clase funcional NYHA II-IV; la intervención fue la administración de candesartán versus placebo para evaluar el desenlace compuesto de mortalidad y hospitalizaciones por falla cardíaca. Luego de 3 años de seguimiento no se encontraron diferencias significativas en el compuesto de muerte y hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,82; IC95 %: 0,74-1;  $p = 0,05$ ).

El estudio I-PRESERVED (10) evaluó la administración de irbesartán versus placebo en pacientes con FE  $\geq$  45 %, clase funcional NYHA II-IV. Luego de un seguimiento de 4 años se concluyó que no existen diferencias en la mortalidad y las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,95; IC95 %: 0,86-1,05).

A su vez el metaanálisis de Heran y colaboradores (11) que incluyó estos dos estudios, concluyó que no existen diferencias significativas en la mortalidad total (RR: 1,02; IC95 %: 0,93-1,12), en la mortalidad por causas cardiovasculares (RR: 1,02; IC95 %: 0,9-0,14), ni en las hospitalizaciones por falla cardíaca (RR: 0,90; IC95 %: 0,81-1,00).

## Espironolactona

El estudio TOPCAT (12) evaluó una población de pacientes mayores de 18 años, con FE  $\geq$  45 % y que tenían cifras tensionales controladas (presión arterial sistólica < 140 mm Hg o menor de 160 mm Hg si recibían 3 antihipertensivos), con antecedente de una hospitalización por falla cardíaca durante el último año o elevación de BNP o NT pro BNP (100 pg/mL o 360 pg/mL, respectivamente). Los pacientes se asignaron a la administración de espironolactona versus placebo y se hizo un seguimiento promedio de 3,3 años al final de los cuales se encontró que no existían diferencias significativas para el desenlace primario compuesto de muerte por causas cardiovasculares, muerte súbita y hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,89; IC95 %: 0,77-1,04). Tampoco se observaron diferencias en la mortalidad por causas cardiovasculares (HR: 0,9; IC95 %: 0,73-1,12), aunque se observaron menos hospitalizaciones por falla cardíaca en el grupo asignado a la espironolactona (HR: 0,83; IC95 %: 0,69-0,99). Adicionalmente, se hizo un análisis en el grupo de pacientes

que tenían los péptidos natriuréticos elevados y se encontró que en este grupo específico el desenlace primario fue significativamente menor (HR: 0,65; IC95 %: 0,49-0,87).

En el estudio Aldo-HF (13) se aleatorizaron 422 pacientes con falla cardíaca con FE preservada para recibir 25 mg diarios de espironolactona o placebo. La definición de falla con FE preservada ha sido cuestionada para este estudio, y sus desenlaces principales son sustitutos: cambios ecocardiográficos y mejoría del consumo de oxígeno ( $\dot{V}O_2$ ) en la prueba de esfuerzo, aunque las hospitalizaciones se midieron como secundario. Con la intervención mejoró la función diastólica por ecocardiografía, pero no la capacidad de ejercicio y las hospitalizaciones no se afectaron (OR: 1,70; IC95 %: 0,94-3,07).

Para el desenlace de hospitalizaciones se hizo un metaanálisis con los resultados de los dos estudios, y se encontró un OR combinado de 0,88 (IC95 %: 0,73-1,07).

## Digoxina

El estudio DIG (14) evaluó una población de 7788 pacientes con falla cardíaca y los asignó a recibir digoxina versus placebo; incluyó un grupo de 988 pacientes con FE  $\geq$  45 %. El desenlace primario fue el compuesto de muerte más hospitalizaciones por falla cardíaca y se hicieron análisis en los menores y mayores de 65 años, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,92; IC95 %: 0,42-2,03 y 2,27; IC95 %: 1,17-4,38, respectivamente); tampoco se encontraron diferencias en las hospitalizaciones por falla cardíaca (HR: 0,63; IC95 %: 0,23-1,78 y 2,82; IC95 %: 1,18-6,69).

## Discusión

**Calidad de la evidencia:** para valorar la calidad de la evidencia por el método GRADE para los betabloqueadores se utilizó el metaanálisis de Liu (5); hay imprecisión importante por el tamaño reducido de la muestra y la evidencia indirecta por considerar solo pacientes de más de 73 años, la dosis del medicamento en el estudio japonés incluido es insuficiente y el otro es un análisis *post hoc* del estudio SENIORS. La evidencia fue calificada como baja. En los I-ECA se utilizó el metaanálisis de Fu (8); hay sesgo de selección en 3 de los estudios incluidos, algunos de los

estudios no son contra placebo, sino comparando con otra terapia y los intervalos de confianza son amplios por el tamaño muestral reducido. La evidencia se calificó como muy baja. Para los bloqueadores del receptor de angiotensina se utilizó el metaanálisis de la Colaboración Cochrane de Heran (11); se considera alta por tratarse de estudios clínicos aleatorizados con bajo potencial de sesgos. El estudio de Hastrim (13) se usó para valorar la evidencia sobre digoxina, se considera evidencia indirecta por ser un subestudio del DIG, solo en el subgrupo de pacientes ancianos y con imprecisión, por lo que se consideró baja la calidad de la evidencia. Para antialdosterónicos se utilizó el estudio TOPCAT (12), estudio aleatorizado controlado con bajo potencial de sesgos. Para el desenlace de hospitalización por falla cardíaca se analizaron en conjunto los datos de los estudios TOPCAT y ALDO-DHF en un metaanálisis desarrollado por el GDG. (14). La calidad de la evidencia se consideró alta.

**Efectos adversos:** los pacientes que inician el tratamiento con betabloqueadores pueden presentar una tendencia al empeoramiento de los síntomas durante los primeros 120 días, pero este efecto es transitorio, no amerita suspender el tratamiento y puede mejorar al aumentar la dosis del diurético (5).

Los efectos adversos de la terapia con inhibidores de la ECA son la hipercaliemia que ocurre en 3,3 % de los

casos, la tos que puede ocurrir hasta en 20 % de los pacientes y el edema angioneurótico que se presenta en 0,3% de los casos (8). Los ARA II son mejor tolerados, la tos como efecto adverso se ha reportado en 3,2 % de los pacientes y el angioedema en 0,1% de los casos. Sin embargo la hipotensión (2,5 %) y la hipercaliemia (5,2 %) son más frecuentes que con el uso de los I-ECA (11).

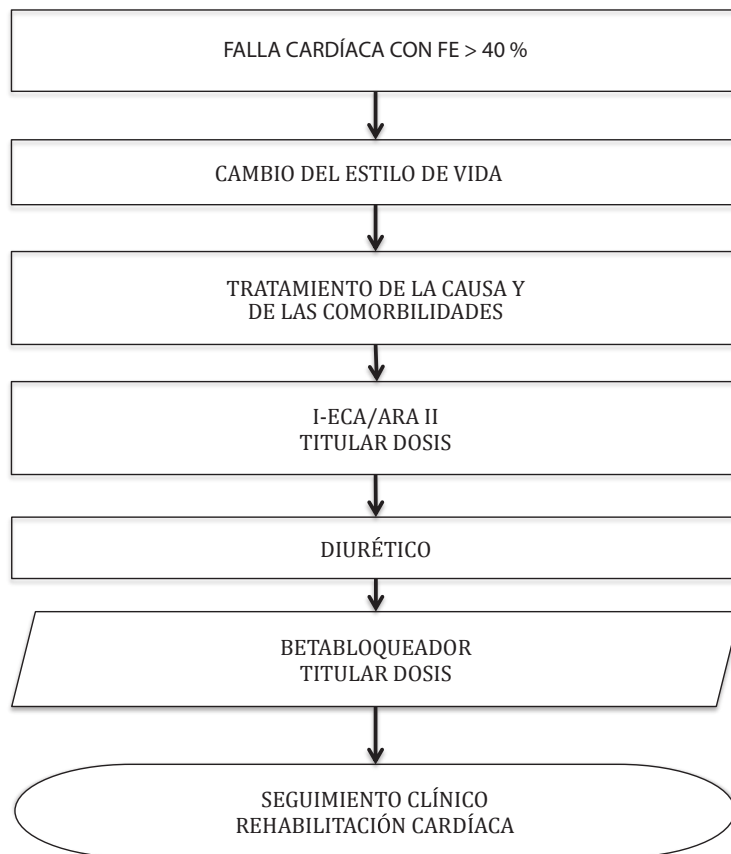
El estudio DIG (14) encontró un aumento del 4 % en las hospitalizaciones por angina inestable a 30 días en el grupo asignado a digoxina. El estudio TOPCAT (12) encontró una incidencia de hipercaliemia del 18 % versus 9 %, y 10,2 % de los pacientes duplicaron los valores iniciales de creatinina versus 7 % en el grupo placebo.

**Balace entre beneficios y daños:** los estudios mencionados no han demostrado beneficio de la administración de un grupo farmacológico específico en el tratamiento de la falla cardíaca con función preservada y no están exentos de efectos adversos por lo que el tratamiento de esta enfermedad debe estar dirigido al control de las comorbilidades y a la utilización de terapias con potencial de beneficio (figura 1).

**Costo-efectividad:** no existen estudios de costo-efectividad que evalúen la utilidad de los tratamientos mencionados para la falla cardíaca con función preservada.

## Recomendación

Recomendación	Betabloqueadores
<b>Débil a favor</b>	Se sugiere el uso de betabloqueadores en pacientes con falla cardíaca y FE > 40 % para disminuir la hospitalización por falla cardíaca.
Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○	
Recomendación	I-ECA
<b>Débil a favor</b>	Se sugiere el uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina en pacientes con falla cardíaca y FE > 40 % para disminuir la mortalidad.
Calidad de la evidencia: muy baja ⊕○○○	
Recomendación	Digoxina
<b>Débil en contra</b>	No se sugiere la utilización de digoxina en pacientes con falla cardíaca y FE > 40 %.
Calidad de la evidencia: baja ⊕⊕○○	
Recomendación	Espironolactona
<b>Débil en contra</b>	No se sugiere la utilización de espironolactona en pacientes con falla cardíaca y FE > 40 %.
Calidad de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕	



**Figura 1. Manejo falla cardíaca crónica con fracción de eyección preservada**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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 Jul;355(3):251-9.
- Huang D, Cheng JW. Pharmacologic management of heart failure with preserved ejection fraction. *Ann Pharmacother*. 2010 Dec;44(12):1933-45. DOI 10.1345/aph.1P372.
- van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009 Jun;53(23):2150-8. DOI 10.1016/j.jacc.2009.02.046.
- Yamamoto K, Origasa H, Hori M; J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013 Jan;15(1):110-8. DOI 10.1093/eurjhf/hfs141.
- Liu F, Chen Y, Feng X, Teng Z, Yuan Y, Bin J. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014 Mar;9(3):e90555. DOI 10.1371/journal.pone.0090555.
- Zi M, Carmichael N, Lye M. The effect of quinapril on functional status of elderly patients with diastolic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2003 Mar;17(2):133-9.



7. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2338-45.
8. Fu M, Zhou J, Sun A, Zhang S, Zhang C, Zou Y, et al. Efficacy of ACE inhibitors in chronic heart failure with preserved ejection fraction--a meta analysis of 7 prospective clinical studies. *Int J Cardiol*. 2012 Feb;155(1):33-8. DOI 10.1016/j.ijcard.2011.01.081.
9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003 Sep;362(9386):777-81.
10. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008 Dec;359(23):2456-67. DOI 10.1056/NEJMoa0805450.
11. Heran BS, Musini VM, Bassett K, Taylor RS, Wright JM. Angiotensin receptor blockers for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr;(4):CD003040. DOI 10.1002/14651858.CD003040.pub2.
12. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014 Apr;370(15):1383-92. DOI 10.1056/NEJMoa1313731.
13. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013 Feb;309(8):781-91. DOI 10.1001/jama.2013.905.
14. Hashim T, Elbaz S, Patel K, Morgan CJ, Fonarow GC, Fleg JL, et al. Digoxin and 30-day all-cause hospital admission in older patients with chronic diastolic heart failure. *Am J Med*. 2014 Feb;127(2):132-9. DOI 10.1016/j.amjmed.2013.08.006.

