

Insuficiencia cardíaca

J. Núñez Villota, F. J. Chorro Gascó,
V. Bodí Peris, J. Sanchis Forés, eds.



INSUFICIENCIA CARDIACA

Educació. Materials 118

*Luis Almenar, Antoni Bayés, Vicente Bertomeu,
Vicente Bodí, Clara Bonanad, Lourdes Bondanza,
Álvaro Bonet, Pilar Botija, Francisco Javier Chorro, José Civera,
Juan Antonio Colomar, Rafael de la Espriella, Eloy Domínguez,
Lorenzo Fácila, Sergio García, José Luis Górriz, Raquel López Vilella,
Pau Llácer, Luis Martínez, Gema Miñana, Anna Mollar,
Vicente Montagud, Jorge Navarro, Julio Núñez, Patricia Palau,
Josep Redón i Mas, Ricardo Ruiz, Vicente Ruiz,
Ignacio Sánchez-Lázaro, Juan Sanchis, Enrique Santas,
Clara Sastre, Ruth Usó, Ernesto Valero,
Alfonso Valle, Amparo Villaescusa*

INSUFICIENCIA CARDIACA

*Julio Núñez Villota, Francisco Javier Chorro Gascó,
Vicente Bodí Peris, Juan Sanchis Forés, eds.*

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Colección: Educació. Materials



Esta publicación no puede ser reproducida, ni total ni parcialmente, ni registrada en, o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, ya sea fotomecánico, fotoquímico, electrónico, por fotocopia o por cualquier otro, sin el permiso previo de la editorial.

© Del texto: los autores, 2020

© De esta edición: Universitat de València, 2020

Coordinación editorial: Maite Simón

Maquetación: Inmaculada Mesa

Corrección: Comunico-Letras y Píxeles S.L.

Cubierta: Celso Hernández de la Figuera

ISBN: 978-84-9134-710-1

Edición digital

Índice general

PRÓLOGO	13
<i>Jorge Navarro Pérez, Álvaro Bonet Pla</i>	
Capítulo 1. Introducción: Definiciones, magnitud del problema y avances necesarios	17
<i>Francisco Javier Chorro Gascó, Pilar Botija Yagüe, Álvaro Bonet Pla</i>	
Capítulo 2. Evolución histórica de los conceptos y enfoques terapéuticos.	35
<i>Francisco Javier Chorro Gascó, Gema Miñana Escrivá</i>	
Capítulo 3. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca	59
<i>Juan Antonio Colomar Jiménez, Ruth Usó Talamantes, Josep Redón i Mas</i>	
Capítulo 4. Etiología. Fisiopatología	83
<i>Gema Miñana Escrivá, Julio Núñez Villota, Vicente Bodí Peris</i>	
Capítulo 5. Diagnóstico de la insuficiencia cardiaca	101
<i>Lorenzo Fácila Rubio, Vicente Montagud Balaguer, Vicente Bertomeu-González</i>	
Capítulo 6. Clasificación y fenotipos clínicos de la insuficiencia cardiaca	119
<i>Rafael de la Espriella Juan, Julio Núñez Villota, Pau Llácer Iborra</i>	
Capítulo 7. Historia natural	135
<i>Enrique Santas Olmeda, Vicente Bodí Peris, Julio Núñez Villota</i>	
Capítulo 8. Estratificación del riesgo	155
<i>Enrique Santas Olmeda, Juan Sanchis Forés, Antoni Bayés Genís</i>	

Capítulo 9. Tratamiento. Medidas generales.....	185
<i>José Civera Gómez, Amparo Villaescusa Capilla, Anna Mollar Fernández</i>	
Capítulo 10. Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca crónica	197
<i>Pau Llàcer Iborra, Luis Almenar Bonet, Luis Martínez-Dolz</i>	
Capítulo 11. Tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda	221
<i>Rafael de la Espriella Juan, Mauricio Pellicer Bañuls, Joaquín Cánoves Femenía</i>	
Capítulo 12. Anticoagulación en el paciente con insuficiencia cardiaca.	239
<i>Enrique Santos Olmeda, Lorenzo Fácila Rubio, Julio Núñez Villota</i>	
Capítulo 13. Tratamiento de las comorbilidades	261
<i>Pau Llàcer Iborra, Jorge Navarro Pérez, José Luis Górriz Teruel</i>	
Capítulo 14. Fragilidad en insuficiencia cardiaca. Evaluación e Impli- caciones clínicas	283
<i>Vicente Ruiz Ros, Clara Bonanad Lozano, Juan Sanchis Forés</i>	
Capítulo 15. Dispositivos implantables e intervenciones antiarritmia en insuficiencia cardiaca	297
<i>Lourdes Bondanza Saavedra, Eloy Domínguez Mafé, Ricardo Ruiz-Granell</i>	
Capítulo 16. Revascularización e intervencionismo estructural.....	323
<i>Ernesto Valero Picher, Sergio García Blas, Juan Sanchis Forés</i>	
Capítulo 17. Asistencia ventricular y trasplante	349
<i>Ignacio Sánchez-Lázaro, Raquel López-Vilella, Luis Almenar Bonet</i>	
Capítulo 18. Rehabilitación cardiaca basada en el ejercicio físico en la insuficiencia cardiaca	367
<i>Patricia Palau Sampio, Clara Sastre Arbona, Eloy Domínguez Mafé</i>	
Capítulo 19. Organización asistencial de la insuficiencia cardiaca	381
<i>Alfonso Valle Muñoz, Rafael de la Espriella Juan, Jorge Navarro Pérez</i>	
ÍNDICE ANALÍTICO	395

PERFIL DE LOS AUTORES DE ESTA OBRA

Editores

JULIO NÚÑEZ VILLOTA, Departamento de Medicina de la Universitat de València, Estudi General. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. CIBERCV.

FRANCISCO JAVIER CHORRO GASCÓ, Departamento de Medicina de la Universitat de València, Estudi General. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. CIBERCV.

VICENTE BODÍ PERIS, Departamento de Medicina de la Universitat de València, Estudi General. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. CIBERCV.

JUAN SANCHIS FORÉS, Departamento de Medicina de la Universitat de València, Estudi General. Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. CIBERCV.

Autores

Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA:

Vicente Bodí Peris, Clara Bonanad Lozano, Lourdes Bondanza Saavedra, Francisco Javier Chorro Gascó, José Civera Gómez, Rafael de la Espriella Juan, Sergio García Blas, Gema Miñana Escrivá, Anna Mollar Fernández, Julio Núñez Villota, Ricardo Ruiz Granell, Vicente Ruiz Ros, Juan Sanchis Forés, Enrique Santas Olmeda, Clara Sastre Arbona, Ernesto Valero Picher, Amparo Villaescusa Capilla

Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA:

Juan Antonio Colomar Jiménez, Josep Redón i Mas, Ruth Usó Talamantes

Servicio de Nefrología del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA:

José Luis Górriz Teruel

Dirección Médica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA:
Jorge Navarro Pérez, Álvaro Bonet Plá, Pilar Botija Yagüe

Servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia:

Lorenzo Fácila Rubio, Vicente Montagud Balaguer

Servicio de Cardiología del Hospital General Universitario de Castellón:

Eloy Domínguez Mafé, Patricia Palau Sampio

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario y Politécnico «La Fe» de Valencia:

Luis Almenar Bonet, Raquel López Vilella, Luis Martínez Dolz, Ignacio Sánchez-Lázaro

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario «San Juan» de Alicante:

Vicente Bertomeu González

Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol de Badalona:

Antoni Bayés Genís

Servicio de Medicina Interna del Hospital de Manises (Valencia):

Pau Llácer Iborra

Servicio de Cardiología del Hospital Marina Salud de Denia (Alicante):

Alfonso Valle Muñoz

ABREVIATURAS

- ACC: *American College of Cardiology*
ACTP: Angioplastia coronaria transluminal percutánea
AHA: *American Heart Association*
AINE: Antiinflamatorios no esteroideos
ANP: Péptido natriurético de tipo A (auricular)
ARAI: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II
ARM: Antagonistas de los receptores mineralcorticoides
ARNI: Antagonistas de los receptores de la neprilisina
AVM: Asistencia ventricular mecánica
BCIAo: Balón de contrapulsación intra-aórtico
BCN Bio-HF: Barcelona Bio-HF
BNP: Péptido natriurético de tipo B (cerebral)
CA-125: Antígeno carbohidrato 125
CI: Cardiopatía isquémica
CNP: Péptido natriurético tipo C
CVRS: Calidad de vida relacionada con la salud
DAI: Desfibrilador automático implantable
DAV: Dispositivos de asistencia ventricular
DM2: Diabetes mellitus tipo 2
ECRE: Enfermedades crónicas relacionadas con la edad
ECV: Enfermedades cardiovasculares
EGI: Evaluación geriátrica integral
EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC: Enfermedad renal crónica
ESC: *European Society of Cardiology*
ETT: Ecocardiografía transtorácica
FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda
FR: Factores de riesgo
Gal-3: Galectina-3
HTA: Hipertensión arterial
IAM: Infarto agudo de miocardio
IC: Insuficiencia cardiaca
ICA: Insuficiencia cardiaca aguda
ICFEi: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección en rango intermedio
ICFEp: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

ICFER: Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida
IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
IM: Insuficiencia mitral
ISGLT2: Inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2
IT: Insuficiencia tricúspidea
MS: Muerte súbita
NO: Óxido nítrico
NYHA: New York Heart Association
NT-proBNP: Fragmento amino-terminal del BNP
PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica
PCR: Proteína C reactiva
PET: Tomografía por emisión de positrones
PN: Péptidos natriuréticos
SACS: Síndrome de apneas e hipopneas centrales durante el sueño
SAOS: Síndrome de apneas e hipopneas obstructivas durante el sueño
SEC: Sociedad Española de Cardiología
SG: Síndromes geriátricos
SHFM: *Seattle Heart Failure Model*
SPECT: Tomografía computarizada por emisión monofotónica
SRAA: Sistema renina angiotensina aldosterona
ST2: Supresor de la tumorigenicidad-2 soluble
TAPSE: Excursión sistólica del plano anular tricúspideo
TAVI: Implante de válvula aórtica transcáteter
TC: Trasplante cardiaco
Tn: Troponina
TRC: Terapia de resincronización cardiaca
hsTn: Troponina de alta sensibilidad
TNF- α : Factor de necrosis tumoral α
UIC: Unidad de insuficiencia cardiaca

Prólogo

La insuficiencia cardiaca (IC) es un importante problema de salud en nuestro país, pues su prevalencia aumenta exponencialmente con la edad, y España en unas décadas será el país con mayor esperanza de vida. Además, el impacto de la IC es comparable al de las neoplasias más prevalentes, con un pronóstico desfavorable a medio plazo.

La IC es la tercera causa de muerte cardiovascular en España, por detrás de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. En los países desarrollados el aumento de su prevalencia y de las hospitalizaciones por IC ha aumentado de manera considerable. De hecho, los ingresos hospitalarios por IC suponen la primera causa de ingreso en personas mayores de 65 años, representando el 65 % del coste de la enfermedad, y suponen una de las principales causas de pérdida de calidad de vida.

Asimismo, el envejecimiento progresivo de la población conlleva que en estos pacientes exista una alta prevalencia de comorbilidades, como fibrilación auricular, diabetes, obesidad, dislipemia, anemia o insuficiencia renal, que tiene un gran impacto en el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes y que dificulta su manejo.

Todo ello (la complejidad asistencial, los elevados costes hospitalarios y las implicaciones sociosanitarias) obliga a reformular la mejor atención a la población con IC. Si bien disponemos de tratamientos eficaces para mejorar la calidad de vida, reducir las hospitalizaciones y la mortalidad, es de crucial importancia alcanzar un modelo sanitario que implemente sustancialmente la atención domiciliaria, apoyándose de forma decidida en la coordinación entre diferentes especialidades y atención primaria.

Jorge Navarro Pérez y Álvaro Bonet Pla

INSUFICIENCIA CARDIACA

1. *Introducción: Definiciones, magnitud del problema y avances necesarios*

Francisco Javier Chorro Gascó

Pilar Botija Yagüe

Álvaro Bonet Pla

Índice del capítulo

1.1	Introducción	18
1.2	Definiciones.....	20
1.3	Magnitud del problema	21
1.4	Avances necesarios.....	25
1.4.1	<i>Mejorar la prevención de la IC</i>	26
1.4.2	<i>Mejorar la prescripción y la adherencia al tratamiento</i>	27
1.4.3	<i>Mejorar la organización de la atención sanitaria</i>	28
1.4.4	<i>Disponer de biomarcadores e indicadores proporcionados por técnicas de imagen que mejoren el diagnóstico, las decisiones terapéuticas y el control evolutivo</i>	28
1.4.5	<i>Disponer de nuevas opciones terapéuticas</i>	29
	<i>Bibliografía</i>	30

1.1 Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico muy prevalente originado por causas diversas y con una elevada morbimortalidad [1, 2] (figuras 1.1 y 1.2). Las manifestaciones clínicas de la IC (principalmente disnea, fatiga y aparición de signos congestivos) pueden aparecer de manera lenta y progresiva, o bien de forma aguda por descompensación de las formas más crónicas o como forma de presentación inicial. La utilización de criterios diagnósticos precisos, el establecimiento de las causas, el conocimiento de la fisiopatología, la evaluación del riesgo y el estudio de su relación con otras patologías y comorbilidades son elementos necesarios para una atención adecuada de los pacientes que padecen este síndrome.

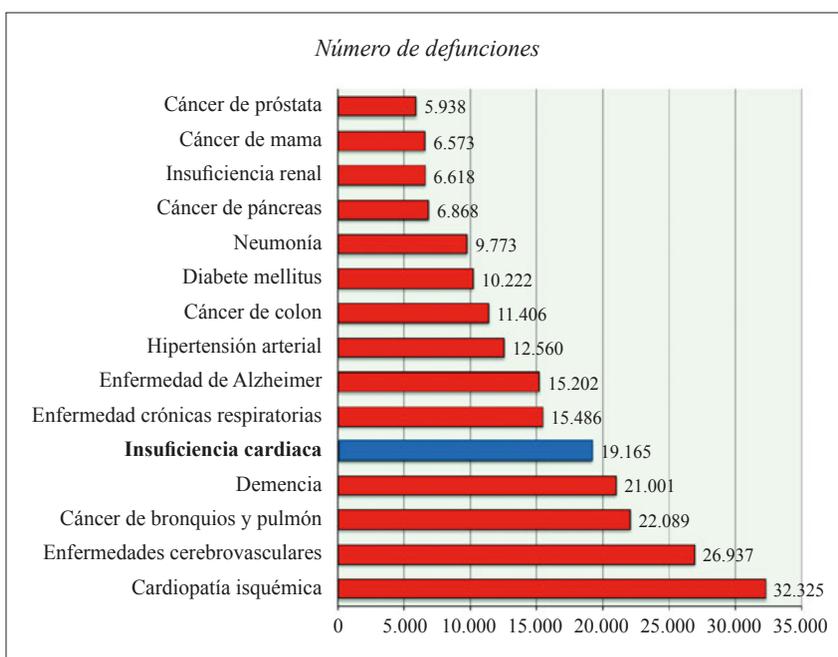


Fig. 1.1 Causas de muerte más frecuentes en España. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes al año 2017.

En las últimas décadas han tenido lugar avances notables tanto en los procedimientos diagnósticos utilizados para la identificación de estos pacientes y sus causas, como en los tratamientos disponibles, que en los pacientes con función sistólica deprimida han demostrado de manera consistente mejorar la calidad de vida y la supervivencia. Sin embargo, a pesar de los innegables avances, los pacientes con IC, especialmente los que ya han presentado episodios de descompensación y han necesitado hospitalización, siguen presentando un

pronóstico adverso, con reingresos frecuentes, importantes limitaciones en la actividad cotidiana y elevada mortalidad [2-6].

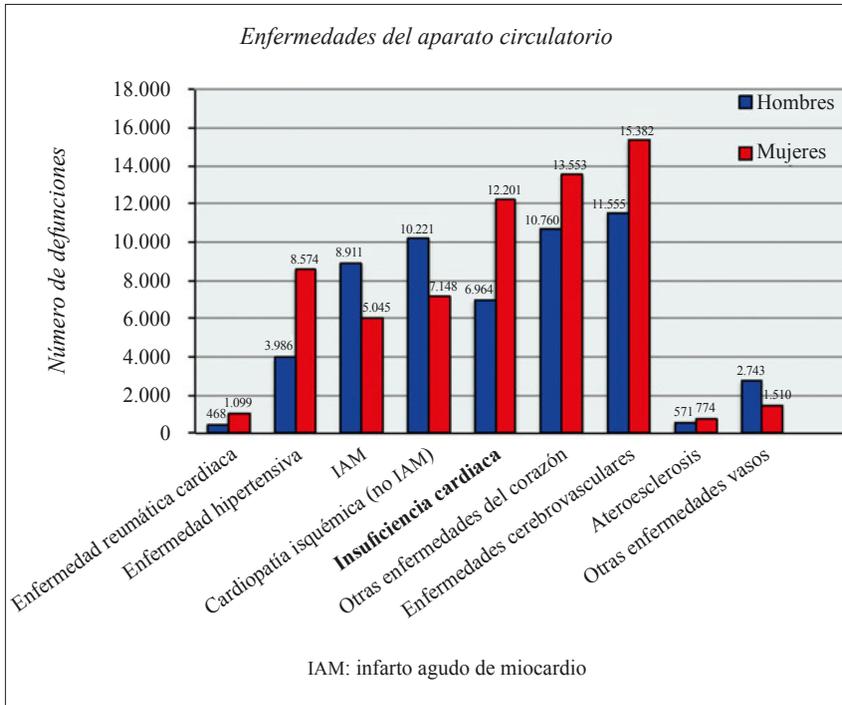


Fig. 1.2 Causas de muerte en el grupo de enfermedades del aparato circulatorio. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes al año 2017.

Las guías clínicas sobre la IC desarrolladas por las sociedades científicas resumen las recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con IC, basándose fundamentalmente en los resultados obtenidos en ensayos clínicos. Los objetivos se centran en evitar la progresión hacia la disfunción ventricular en los pacientes con riesgo alto de IC (prevención), en la disponibilidad de biomarcadores y técnicas asequibles que aporten información útil para el diagnóstico, la estratificación pronóstica y el control evolutivo, en el manejo adecuado de las comorbilidades que contribuyen a determinar la evolución de estos pacientes, y en la utilización precisa del arsenal terapéutico disponible (incluyendo la prescripción adecuada de fármacos en las dosis recomendadas y la adherencia al tratamiento). Las recomendaciones actuales, su utilidad y el conocimiento de sus limitaciones son el resultado de un proceso en el que se han ido clarificando tanto aspectos conceptuales y fisiopatológicos como los beneficios y los perjuicios de los abordajes terapéuticos aplicados a lo largo de la historia [1, 2, 7-9].

Sigue siendo necesario encontrar respuesta a las incógnitas que persisten en cuanto a la fisiopatología de la IC, a las posibilidades de curación y a las pautas terapéuticas recomendables en pacientes con IC con fracción de eyección preservada (ICFEp) o en la IC avanzada [1, 2, 7, 10]. Pese a los grandes avances que han tenido lugar en este terreno, que permiten ofrecer un mejor control de los síntomas, una mejora en la calidad de vida y una mayor supervivencia, la IC sigue planteando retos importantes que se pueden resumir en la necesidad de disminuir en mayor medida la alta mortalidad que conlleva esta patología y de encontrar estrategias útiles para una gran parte de los pacientes que presentan este síndrome.

1.2 Definiciones

Para llegar al diagnóstico de IC se han ido utilizado diversos criterios que abarcan los antecedentes, los tratamientos requeridos, los síntomas, así como la información proporcionada por diversas técnicas diagnósticas, entre ellas el electrocardiograma y técnicas de imagen como la radiografía de tórax, la ecocardiografía-doppler u otras más recientes, así como datos analíticos, entre ellos los péptidos natriuréticos.

Dependiendo de los aspectos de la fisiopatología cardiaca y vascular considerados o de la importancia que se ha ido atribuyendo a determinadas manifestaciones clínicas, las definiciones de la IC han ido variando, lo que determina los datos epidemiológicos, ya que pueden incluir a los pacientes con síntomas o pacientes asintomáticos con riesgo elevado o con disfunción ventricular asintomática [11, 12].

La definiciones de IC en las guías más recientes son:

- Sociedad Europea de Cardiología: «La IC es un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (e. g. disnea, edemas en tobillos y fatiga) que se puede acompañar de signos (e. g. presión venosa yugular elevada, crepitantes pulmonares y edemas periféricos), causado por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional, y que da lugar a reducción del gasto cardiaco y/o presiones intracardiacas elevadas en reposo o durante el estrés».
- American College of Cardiology/American Heart Association: «La IC es un síndrome clínico complejo que resulta de cualquier deterioro estructural o funcional del llenado ventricular o de la eyección de sangre. Las manifestaciones cardinales de la IC son disnea y fatiga, que pueden limitar la tolerancia al ejercicio, y la retención de fluidos que puede conducir a la congestión pulmonar y/o esplácnica y/o a los edemas periféricos».
- Guías NICE: Se define la IC como «un síndrome clínico complejo con síntomas y signos causados por deterioro del funcionamiento del cora-

zón como bomba que mantiene la circulación. Se origina por anomalías cardíacas estructurales o funcionales. Para efectuar el diagnóstico de IC es necesaria la demostración objetiva de las anomalías cardíacas. Los síntomas más frecuentemente encontrados son disnea (de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna), fatiga y edemas. Los signos en la IC pueden deberse a congestión pulmonar y sistémica o a las anomalías estructurales que causan o son originadas por la IC».

1.3 Magnitud del problema

En función de los criterios utilizados en la definición de IC y de las características de las poblaciones estudiadas, la prevalencia estimada varía entre el 1 % y el 14 % [13, 14]. La Sociedad Europea de Cardiología reseña una prevalencia del 1-2 % en la población, que aumenta con la edad. Además, es una causa frecuente de ingresos hospitalarios y se asocia a una elevada mortalidad (7-17 % anual) [1]. El aumento progresivo de la prevalencia se debe a la mayor longevidad de la población general, así como a la mayor supervivencia de los pacientes con cardiopatías, a quienes se aplican tratamientos más efectivos, unidos a la mayor prevalencia de condiciones que se relacionan con la aparición de IC, tales como la hipertensión arterial, la obesidad o la diabetes mellitus [2].

Los cuidados específicos destinados a estos pacientes requieren recursos elevados y disponibilidad de medios que se adecúen a la magnitud del problema, especialmente al considerar las personas de mayor edad, con elevadas tasas de hospitalización y reingresos y con limitaciones importantes en su calidad de vida, ya que quedan afectados las relaciones sociales, la sensación de bienestar y el estado psicológico. Las repercusiones no son solamente personales, ya que se modifican las relaciones familiares y sociales. Los costes derivados de la enfermedad pueden analizarse a nivel personal con sus repercusiones sociales, laborales y económicas, pero también desde el punto de vista del sistema sanitario, incluyendo hospitalizaciones, consultas ambulatorias, tratamientos tanto farmacológicos como de otra índole (dispositivos, cirugía, intervencionismo). En iniciativas parlamentarias como las del Reino Unido se ha reconocido la importancia social de la IC y se han establecido sugerencias para mejorar la atención de estos pacientes, con estimaciones de un millón de estancias hospitalarias (2 % del total de pacientes del sistema nacional de salud y 5 % del total de ingresos hospitalarios a través de los servicios de urgencias) y previsiones de crecimiento de los ingresos hospitalarios por IC del 50 % en los próximos 25 años. Las estimaciones sobre los costes anuales relacionados con la IC en el sistema de salud nacional del Reino Unido son del 2 % del total (70 % corresponden a costes de hospitalización) [2].

Los datos sobre la mortalidad de los pacientes con IC aportados por los registros y ensayos clínicos reflejan el pronóstico adverso que presentan los

pacientes con IC establecida, con elevadas tasas de mortalidad y de complicaciones. En el registro europeo de IC (ESC-HF-LT) la mortalidad de los pacientes hospitalizados por IC aguda fue del 4,9 % durante la hospitalización y del 23,6 % al año, con un porcentaje de nuevos ingresos hospitalarios por IC del 18,7 % [4]. Las muertes por causas cardiovasculares representaron el 51,7 % de las muertes totales [15]. Los datos correspondientes a los pacientes ambulatorios con IC crónica del registro europeo muestran que la mortalidad al cabo de un año fue del 8,1 % y que el porcentaje de hospitalizaciones por IC fue del 12,4 % [5]. Las variables que se asociaron de manera independiente con la mortalidad fueron la edad, la clase funcional, enfermedad renal crónica y, entre los pacientes con fracción de eyección reducida, el índice de masa corporal (relación inversa), la presión arterial sistólica (relación inversa), la frecuencia cardíaca (relación directa), la presencia de diabetes y la depresión [5].

Los datos obtenidos en los registros de pacientes de organizaciones como Medicare en Estados Unidos (estudio GWTG-HF) muestran una mortalidad del 75 % a los 5 años tras la hospitalización por IC, con una supervivencia media de 2,1 años. En ensayos clínicos efectuados en pacientes tras su hospitalización por IC como el EVEREST o el ASCEND-HF, la mortalidad fue del 25 % a los 10 meses en el primero de ellos y del 10 % a los 6 meses en el segundo. En el registro efectuado a nivel nacional en el Reino Unido, en el que se analizaron los factores asociados con los reingresos y la mortalidad de los pacientes ingresados en un hospital por IC, se observó una mortalidad al cabo de un año del 39,6 % (14,9 % durante el ingreso y 24,8 % tras el alta hospitalaria) con un porcentaje de reingreso a los 30 días del 19,8 %. En este registro la mayoría de los pacientes eran ancianos y presentaban comorbilidades múltiples. Entre los factores predictores de muerte estaban incluidos la edad, el sexo masculino, la raza blanca, la inasistencia a citas previas, la duración de la estancia hospitalaria y la presencia de comorbilidades [16].

Al igual que en el resto de los países de nuestro entorno, en el nuestro la IC también es un problema sanitario de gran magnitud y las estimaciones de la prevalencia se han situado en alrededor del 5 %, aunque se han reconocido limitaciones metodológicas en dicha estimación [17]. Los datos publicados en 2019 por el Instituto Nacional de Estadística (INE) que corresponden al año 2017 muestran que las enfermedades del aparato circulatorio fueron el diagnóstico principal más frecuente entre las altas producidas durante ese año (611.691 altas, 12,6 % del total), situándose por detrás las enfermedades del aparato digestivo (12,4 %) y las del aparato respiratorio (12,2 %). A su vez, de entre las enfermedades del aparato circulatorio, las altas hospitalarias más frecuentes correspondieron a la IC (127.714 altas), con una tasa por 100.000 habitantes de 274 (263 entre los hombres y 285 entre las mujeres) (tabla 1.1).

TABLA 1.1
Altas hospitalarias y estancias por enfermedades del aparato circulatorio e insuficiencia cardiaca

	Número de altas hospitalarias			Número de estancias hospitalarias		
	Global	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres
Enfermedades del aparato circulatorio	611.691	347.162	264.429	5.355.492	2.979.766	2.375.726
Insuficiencia cardiaca	127.714	60.059	67.655	1.183.541	555.789	627.752
	Altas hospitalarias /100.000 habitantes			Estancia media por alta (días)		
	Global	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres
Enfermedades del aparato circulatorio	1.315	1.521	1.116	8,76	8,58	8,98
Insuficiencia cardiaca	274	263	285	9,27	9,25	9,28
	Edad media (años)			Coeficiente de variación		
	Global	Hombres	Mujeres	Global	Hombres	Mujeres
Enfermedades del aparato circulatorio	71,92	69,34	75,32	21,57	21,82	20,40
Insuficiencia cardiaca	80,49	77,80	82,88	13,51	14,92	11,54

Fuente: datos del Instituto Nacional de Estadística, 2017.

Con respecto al número de estancias hospitalarias, también las cifras más elevadas correspondieron a las enfermedades del aparato circulatorio (5.355.492 estancias, 14,7% del total), y entre ellas las más elevadas correspondieron a la IC (1.183.541 en total, 555.789 estancias entre los hombres y 627.752 entre las mujeres), con una estancia media de 9,27 días (9,25 días entre los hombres y 9,28 días entre las mujeres) (figuras 1.3 y 1.4).

Con respecto a la evolución de los pacientes dados de alta tras un primer episodio de hospitalización por IC descompensada, en nuestro país el porcentaje de reingresos a los 30 días observado en un estudio unicéntrico fue del 9,2%, la mortalidad a los 30 días fue del 5,6% y los eventos adversos ocurrieron en un 13,8% de los pacientes [6]. En el estudio efectuado con los datos registrados en el sistema nacional de salud español durante el año 2012 a partir de los ingresos hospitalarios por IC, la mortalidad intrahospitalaria durante el episodio fue del 9,2%, y al año fue del 14,5%. El porcentaje de reingresos al cabo de un año fue

del 32,6%. En este estudio se observó que la disponibilidad de un servicio de cardiología en el hospital se asoció con menor mortalidad intrahospitalaria [18]. Los datos aportados por el registro de los pacientes dados de alta entre 2004 y 2013 con diagnóstico de IC aguda en el servicio de cardiología de un centro hospitalario mostraron que tras una mediana de seguimiento de 2,36 años las tasas de mortalidad fueron similares en los pacientes con función sistólica conservada (16,2 eventos/100 personas-año) y con función sistólica reducida (16,7/100 personas-año). Durante el seguimiento un 27,4% de los pacientes tuvieron al menos tres reingresos y un 10,9% al menos cinco [19]. Por otra parte, en los datos obtenidos a partir de los registros de salud, la existencia de una hospitalización previa reciente se ha relacionado con una mortalidad al año (24%) mayor que en el conjunto de pacientes con IC (14%) [20].

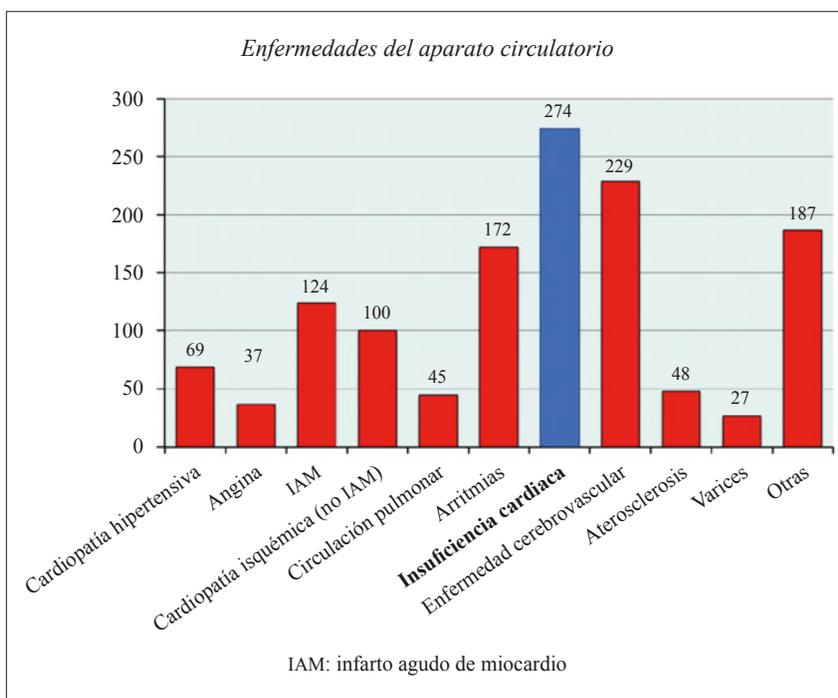


Fig. 1.3 Altas hospitalarias/100.00 habitantes correspondientes al grupo de enfermedades del aparato circulatorio. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes al año 2017.

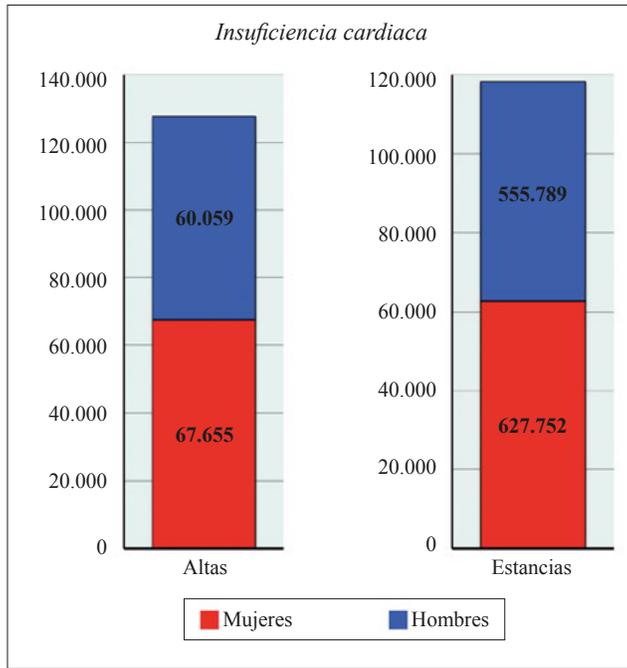


Fig. 1.4 Altas y estancias hospitalarias por insuficiencia cardiaca en hombres y mujeres. Datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) correspondientes al año 2017.

1.4 Avances necesarios

Al inicio de la segunda mitad del siglo XX las recomendaciones para el tratamiento de la IC incluían diuréticos, restricción de sal, digitálicos, xantinas y reposo. Estas recomendaciones han ido variando progresivamente y se han introducido nuevas aproximaciones terapéuticas gracias a los avances en la investigación básica y su traslación a la clínica, a los ensayos clínicos y a las mejoras organizativas en el ámbito sanitario. Los resultados de múltiples ensayos clínicos apoyan las pautas actuales y en los próximos años se incorporarán nuevos enfoques, ya que la investigación continúa, dado el gran impacto de esta enfermedad. Mientras que en algunos estudios se ha observado una reducción de la incidencia, la previsión es que la prevalencia aumente en las próximas décadas [2]. Es un reto conseguir incrementos en la supervivencia y mejorar aún más la calidad de vida de estos pacientes, disminuir los ingresos hospitalarios y disponer de los recursos suficientes para atender los gastos directos e indirectos relacionados con la enfermedad [14, 21-23].

En la actualidad está establecido que los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) deben recibir tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAI) y betabloqueantes, además de diuréticos en caso de congestión [1, 2, 7, 8]. En caso de persistencia de los síntomas, se indica un segundo escalón de tratamiento con antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM) y un tercer escalón con sacubitrilo/valsartán o ivabradina, en ausencia de contraindicaciones. Otras opciones, en casos seleccionados, son la digoxina, otros vasodilatadores, los dispositivos de resincronización cardiaca y los dispositivos de asistencia circulatoria y el trasplante cardiaco. Para el control de la muerte súbita en el contexto de la ICFEr los desfibriladores automáticos implantables (DAI) han demostrado su eficacia.

La definición de ICFEp, distinguiéndola de la ICFEr, ha ido cobrando importancia en las últimas décadas [1, 2, 5, 24-26]. Existen diferencias en cuanto a las causas, demografía, comorbilidades y respuesta al tratamiento [25, 26], y en la actualidad también se presta atención especial al subgrupo de pacientes con IC con fracción de eyección intermedia (ICFEi) (entre el 41 y el 49 %). La información disponible sobre los resultados y la idoneidad de los tratamientos utilizados en pacientes con ICFEp todavía es escasa. Siguiendo las recomendaciones de las principales sociedades científicas, hoy en día es necesario distinguir entre ICFEp o ICFEr y precisar si la IC ocurre en personas con fracción de eyección ventricular izquierda preservada, ya que, si bien presentan una sintomatología y una mortalidad similares, existen importantes diferencias en cuanto a las recomendaciones terapéuticas, claramente establecidas en los pacientes con ICFEr e imprecisas en los pacientes con ICFEp.

Entre los avances necesarios se encuentran los siguientes:

1.4.1 *Mejorar la prevención de la IC*

En los pacientes con función ventricular reducida, una de las causas más frecuente es la cardiopatía isquémica, y por este motivo su prevención y el tratamiento precoz y efectivo de sus manifestaciones clínicas impiden o retrasan la aparición de IC. Entre las medidas que también evitan o retrasan la progresión hacia la IC se encuentran las quirúrgicas y las asociadas a la aplicación de técnicas intervencionistas dirigidas a tratar y corregir alteraciones estructurales como las valvulopatías o las malformaciones cardíacas. La ICFEp se relaciona con determinados factores de riesgo como la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes mellitus o la fibrilación auricular, entre otros. Asimismo presenta diferencias demográficas, siendo más prevalente entre las mujeres, hecho que puede estar ligado a la existencia de diferencias fisiopatológicas que podrían determinar aproximaciones terapéuticas específicas. Las escalas de riesgo para el diagnóstico de la ICFEp incluyen los factores anteriormente mencionados (fibrilación auricular, obesidad, toma de fármacos antihipertensivos, edad, alteraciones de la relajación ventricular o de la presión sistólica pulmonar determinadas mediante ecocordio-

grafia-Doppler) [26]. Estas escalas ayudan a efectuar el diagnóstico y señalan la importancia del control de los factores modificables asociados al desarrollo de IC.

La detección de hipertensión arterial antes de la aparición de las manifestaciones clínicas de la IC y su adecuado tratamiento permite interrumpir o enlentecer los procesos que conducen al deterioro de la función ventricular y evita o dificulta la progresión hacia estadios más avanzados de la IC. En pacientes diabéticos tipo 2 los inhibidores de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina) han mostrado efectos beneficiosos en cuanto a mortalidad y al desarrollo de IC, y sus mecanismos de acción son objeto de investigación [27, 28]. El control de la fibrilación auricular, incluyendo los procedimientos de ablación transcatéter, también puede mostrar efectos beneficiosos [29]. Por otra parte, la utilización de biomarcadores como los péptidos natriuréticos ayuda en el diagnóstico de pacientes con sospecha de IC y en su evaluación pronóstica y favorece la adopción de intervenciones terapéuticas precoces. También se ha observado que los pacientes con IC presentan vulnerabilidad a factores climáticos que determinan variaciones estacionales en las manifestaciones clínicas de la enfermedad. La identificación de esta vulnerabilidad puede ayudar a establecer modificaciones en la conducta que protejan de sus efectos perjudiciales [30].

1.4.2 Mejorar la prescripción y la adherencia al tratamiento

Hoy se dispone de tratamientos eficaces que permiten mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes con IC. Sin embargo, los registros indican de manera consistente que tanto su prescripción como la adherencia a dichos tratamientos no son óptimas, y está demostrado que cuando ambas se ajustan a las recomendaciones vigentes se obtienen mejores resultados clínicos [31-34]. Existen diversas iniciativas por parte de las sociedades científicas y sistemas sanitarios para mejorar la prescripción adecuándola a las recomendaciones de las guías de tratamiento disponibles, entre ellas la difusión adecuada del contenido y recomendaciones de las guías o el desarrollo de programas de aprendizaje dirigidos a los profesionales que atienden a los pacientes con IC. Con respecto a la adherencia se han analizado las circunstancias que influyen en un menor seguimiento de las prescripciones por parte del paciente. Entre ellas se encuentran la edad avanzada, carencias en el apoyo social, bajo nivel económico, el sexo masculino, ser de raza no blanca, la presencia de comorbilidades o reingresos frecuentes, la depresión, información escasa o inadecuada, prejuicios, alteraciones cognitivas o problemas de salud mental [35]. En un meta-análisis efectuado en 2015 se observó que las intervenciones planteadas para mejorar la adherencia de los pacientes con IC a las prescripciones terapéuticas aumentaban dicha adherencia, principalmente las intervenciones centradas en el paciente, aunque la efectividad de estas medidas difería según la edad, la cultura y/o la región geográfica. En este estudio se observó que las intervenciones que se centraron en modificar un determinado comportamiento tuvieron mejores resultados que cuando se intentaron modificar simultáneamente diversas conductas del paciente [36].

1.4.3 *Mejorar la organización de la atención sanitaria*

El tratamiento de los pacientes con IC incumbe a diversos grupos profesionales cuya actividad se desarrolla mejor en el seno de equipos multidisciplinares. El desarrollo de las rutas asistenciales y los cambios organizativos centrados en el paciente son muy relevantes para conseguir una adecuada adherencia a los tratamientos, para prevenir e identificar los periodos de descompensación y para actuar de manera precoz cuando aparecen, evitando así ingresos hospitalarios y el deterioro de la calidad de vida. Estos equipos pueden aportar una comunicación más efectiva entre los distintos eslabones de la atención sanitaria, pueden permitir llevar a cabo las revisiones periódicas con mayor control, atender a los pacientes con rapidez tras el alta hospitalaria, ya que es una fase crítica, optimizar los planes de tratamiento y adaptarlos a las condiciones cambiantes. Hay que tener en cuenta que los pacientes con IC requieren controles periódicos y, en fases de inestabilidad, estos controles han de ser frecuentes. La monitorización domiciliaria permite precisar el estado congestivo, la capacidad funcional, el ritmo cardiaco, la nutrición, la necesidad de introducir modificaciones en la medicación, el control de efectos indeseables o la función renal, entre otros aspectos [2]. Su implementación requiere recursos y adiestramiento del paciente y de sus cuidadores en el control de las variables de interés, en los cambios que se deben introducir o en las decisiones que hay que tomar en caso de empeoramiento.

1.4.4 *Disponer de biomarcadores e indicadores proporcionados por técnicas de imagen que mejoren el diagnóstico, las decisiones terapéuticas y el control evolutivo*

La determinación de biomarcadores en sangre es útil en la evaluación de pacientes con riesgo alto de IC para ayudar a aplicar las medidas de prevención, también en la de pacientes que presentan disnea, para precisar el diagnóstico, así como en la evaluación pronóstica y en el manejo clínico de los pacientes con IC: péptidos natriuréticos, troponinas, marcadores de fibrosis como ST2, galectina-3, metaloproteinasas y marcadores de congestión como el antígeno carbohidrato 125 (CA-125) [1, 37, 38]. Las técnicas de imagen aportan parámetros clásicos como la fracción de eyección, la presencia de hipertrofia, dilatación de cavidades, disfunción valvular, alteraciones de la movilidad, signos de disfunción diastólica o disminución del *strain* longitudinal global, cuyo papel se une al de la información funcional proporcionada por técnicas como la ergoespirometría. Son necesarios biomarcadores e indicadores de la función cardiaca que mejoren la capacidad predictiva de parámetros como la fracción de eyección (tal como se ve en los pacientes con ICfEp, cuya mortalidad es similar a la de los pacientes con ICfEr). La información deberá contribuir a una mejor individualización del tratamiento. Se está incorporando la evaluación del grado de fibrosis o de edema tisular mediante resonancia magnética cardiaca y, por

otra parte, la implicación de procesos inmunológicos e inflamatorios en el desarrollo de la IC, que puede objetivarse con determinaciones analíticas o técnicas como la tomografía de emisión de positrones. Esta última permite indagar la presencia de alteraciones metabólicas o de la inervación cardíaca. Otras técnicas de imagen como la resonancia magnética pueden aportar más información sobre aspectos relevantes como la perfusión miocárdica o la función ventricular. En relación con la evaluación de la cardiotoxicidad de los tratamientos antineoplásicos, a la determinación de biomarcadores como las troponinas y los péptidos natriuréticos se une la de proteína C reactiva (PCR), metaloproteínas (MP) y la de metabolitos de arginina-NO. La utilidad de técnicas como la proteómica, la transcriptómica y la metabolómica, así como la determinación de determinados microRNA y el análisis de patrones de susceptibilidad genética a los efectos cardiotoxicos se encuentran en fase de investigación. Esta información podría ayudar en la elección individualizada de las pautas de tratamiento quimioterápico. Asimismo, parámetros derivados de técnicas de imagen como la ecocardiografía-doppler y la resonancia magnética cardíaca con modalidades de análisis como T1 *mapping* y la determinación de la fracción de volumen extracelular están demostrando utilidad en la evaluación de la cardiotoxicidad [39].

1.4.5 Disponer de nuevas opciones terapéuticas

Es necesario desarrollar nuevas dianas terapéuticas y tratamientos que permitan alcanzar mejores resultados que los actuales, ya que los pacientes con IC siguen mostrando una elevada morbi-mortalidad y un pronóstico adverso, especialmente tras haber necesitado hospitalización [2, 4, 40-42]. Desde el punto de vista de la investigación básica y clínica, opciones como la regeneración miocárdica con trasplantes celulares u otros procedimientos, la terapia génica, la disponibilidad de dispositivos de apoyo mecánico permanentes más desarrollados que los ya disponibles, o la disponibilidad de nuevos fármacos que actúen selectivamente sobre vías de señalización implicadas en el deterioro de la función ventricular, se encuentran todavía en fases de desarrollo inicial o todavía no se han trasladado a la clínica [43, 44]. Las líneas de investigación abarcan temas diversos como la inflamación, la fibrosis (figura 1.5), el metabolismo celular, la regulación del calcio intracelular, su interacción con la miosina y otros componentes del sarcómero o la regulación de la producción de energía en el miocardio, con la finalidad de conservar o mejorar la contractilidad y la función cardiovascular sin provocar efectos pro-arrítmicos u otro tipo de efectos deletéreos. Se han realizado avances concretos en el tratamiento de la amiloidosis sistémica senil por depósito de transtiretina que cursa con ICfEp. Sin lugar a duda, en los próximos años se irán incorporando aportaciones que permitirán avanzar en la prevención y el tratamiento de la IC para conseguir disminuir su prevalencia y mejorar la calidad de vida y la supervivencia de las personas que sufren esta enfermedad.

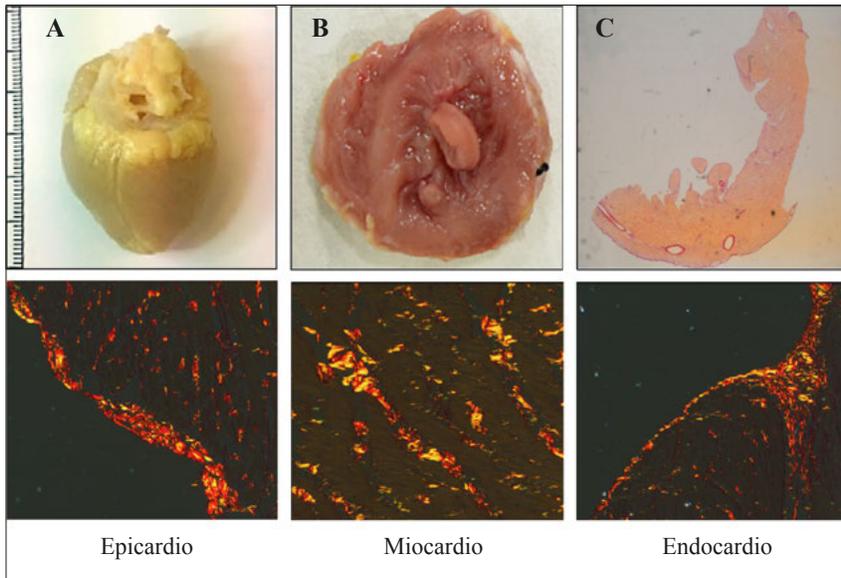


Fig. 1.5 Visualización del colágeno de la matriz extracelular mediante tinción con rojo picrosirius sin luz polarizada (C, 4x) y con luz polarizada (abajo, 20x) en un modelo experimental de corazón de conejo (A y B, visión macroscópica y corte transversal). (Proporcionada por las Dras. Patricia Genovés y Amparo Ruiz y el Dr. Óscar Arias).

Bibliografía

- [1] PONIKOWSKI, P., A. A. VOORS, S. D. ANKER, H. BUENO, J. G. F. CLELAND, A. J. S. COATS et al. (2016): «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», *European Heart Journal*, 37, pp. 2129-2200.
- [2] NICE GUIDELINE 106 (2018): *Chronic heart failure in adults. Diagnosis and management*, Londres, National Institute for Health and Care Excellence (UK). ISBN-13: 978-1-4731-3093-7.
- [3] STEINBERG, B. A. y J. C. FANG (2017): «Long-term outcomes of acute heart failure. Where are we now?», *Journal of the American College of Cardiology*, 70, pp. 2487-2489.
- [4] CANEPA, M., C. FONSECA, O. CHIONCEL, C. LAROCHE, M. G. CRESPOLEIRO, A. J. S. COATS et al. (2018): «ESC HF Long Term Registry Investigators. Performance of prognostic risk scores in chronic heart failure patients enrolled in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-

- Term Registry», *Journal of American College of Cardiology Heart Failure* 6, pp. 452-462.
- [5] CHIONCEL, O., M. LAINSCAK, P. M. SEFEROVIC, S. D. ANKER, M. G. CRESPO-LEIRO, V. P. HARJOLA et al. (2017): «Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry», *European Journal of Heart Failure*, 19, pp. 1574-1585.
- [6] MASIP, J., F. FORMIGA, J. COMÍN-COLET, X. CORBELLA (2019): «Short term prognosis of heart failure after first hospital admission», *Medicina Clínica (Barcelona)*, 29 de mayo, pii: S0025-7753(19)30249-0. doi: 10.1016/j.medcli.2019.03.020.
- [7] HASELHUHN, L. R., D. J. BROTMAN y I. S. WITTSTEIN (2019): «Heart failure guidelines: What you need to know about the 2017 focused update», *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 86, pp. 123-139.
- [8] YANCY, C. W., J. R. JANUZZI, L. A. ALLEN, J. BUTLER, L. L. DAVIS, G. C. FONAROW et al. (2018): «2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways», *Journal of the American College of Cardiology*, 71, pp. 201-230.
- [9] TENEGGI, V., N. SIVAKUMAR, D. CHEN y A. MATTER (2018): «Drug's development in acute heart failure: what went wrong?», *Heart Failure Reviews*, 23, pp. 667-691.
- [10] TADIC, M., C. CUSPIDI, S. PLEIN, E. BELYAVSKIY, F. HEINZEL y M. GALDERISI (2019): «Sex and Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: From Pathophysiology to Clinical Studies», *Journal of Clinical Medicine*, 8, pii: E792. doi: 10.3390/jcm8060792.
- [11] TRIPOSKIADIS, F., J. BUTLER, F. M. ABOUD, P. W. ARMSTRONG, S. ADAMOPOULOS, J. J. ATHERTON et al. (2019): «The continuous heart failure spectrum: moving beyond an ejection fraction classification», *European Heart Journal*, 8 de abril, pii: ehz158. doi: 10.1093/eurheartj/ehz158.
- [12] DUNLAY, S. M. y V. L. ROGER (2014): «Understanding the epidemic of heart failure: past, present, and future», *Current Heart Failure Reports*, 11, pp. 404-415.
- [13] ORSO, F., G. FABBRI y A. P. MAGGIONI (2017): «Epidemiology of Heart Failure», *Handbook of Experimental Pharmacology*, 243, pp. 15-33.
- [14] MOSTERD, A. y A. W. HOES (2007): «Clinical epidemiology of heart failure», *Heart*, 93, pp. 1137-1146.
- [15] CRESPO-LEIRO, M. G., S. D. ANKER, A. P. MAGGIONI, A. J. COATS, G. FILIPPATOS, F. RUSCHITZKA et al. (2016): «European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions», *European Journal of Heart Failure*, 18, pp. 613-625.

- [16] BOTTLE, A., K. HONEYFORD, F. CHOWDHURY, D. BELL y P. AYLIN (2018): *Factors associated with hospital emergency readmission and mortality rates in patients with heart failure or chronic obstructive pulmonary disease: a national observational study*, Eds Source Southampton (UK), NIHR Journals Library.
- [17] SAYAGO-SILVA, I., F. GARCÍA-LÓPEZ y J. SEGOVIA-CUBERO (2013): «Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years», *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 66, pp. 649-656.
- [18] MARTÍNEZ SANTOS, P., R. BOVER FREIRE, A. ESTEBAN FERNÁNDEZ, J. L. BERNAL SOBRINO, C. FERNÁNDEZ PÉREZ, F. J. ELOLA SOMOZA et al. (2019): «In-hospital mortality and readmissions for heart failure in Spain. A study of the index episodes and 30 days and 1-year cardiac readmissions», *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 28 de marzo, pii: S1885-5857(19)30039-8. doi: 10.1016/j.rec.2019.02.004.
- [19] SANTAS, E., F. J. CHORRO, G. MIÑANA, J. MÉNDEZ, J. MUÑOZ, D. ESCRIBANO et al. (2015): «Tricuspid regurgitation and mortality risk across left ventricular systolic function in acute heart failure», *Circulation Journal*, 79, pp. 1526-1533.
- [20] FARRÉ, N., E. VELA, M. CLÈRIES, M. BUSTINS, M. CAINZOS-ACHIRICA, C. ENJUANES et al. (2017): «Real world heart failure epidemiology and outcome: A population-based analysis of 88,195 patients», *PLoS One*, 12:e0172745. doi: 10.1371/journal.pone.0172745. eCollection 2017.
- [21] MEHTA, P. A., S. W. DUBREY, H. F. MCINTYRE, D. M. WALKER, S. M. HARDMAN y G. C. SUTTON (2008): «Mode of death in patients with newly diagnosed heart failure in the general population», *European Journal of Heart Failure*, 10, pp. 1108-1116.
- [22] JHUND, P. S., K. MACINTYRE, C. R., SIMPSON, J. D. LEWSEY, S. STEWART, A. REDPATH et al. (2009): «Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people», *Circulation*, 119, pp. 515-523.
- [23] STEWART, S., I. EKMAN, T. EKMAN, A. ODÉN y A. ROSENGREN (2010): «Population impact of heart failure and the most common forms of cancer: a study of 1162309 hospital cases in Sweden (1988 to 2004)», *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 3, pp. 573-580.
- [24] HUNT, S. A. (2005): «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)», *Journal of the American College of Cardiology*, 46, pp. e1-e82.
- [25] FONAROW, G. C. (2017): «Refining Classification of Heart Failure Based on Ejection Fraction», *JACC Heart Failure*, 5, pp. 808-809.
- [26] REDDY, Y. N. V., R. E. CARTER, M. OBOKATA, M. M. REDFIELD y B. A. A. BORLAUG (2018): «A simple, evidence-based approach to help guide

- diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction», *Circulation*, 138, pp. 861-870.
- [27] PHAM, D., N. ALBUQUERQUE ROCHA, D. K. MCGUIRE y I. J. NEELAND (2017): «Impact of empagliflozin in patients with diabetes and heart failure», *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27, pp. 144-151.
- [28] LYTVYN, Y., P. BJORNSTAD, J. A. UDELL, J. A. LOVSHIN y D. Z. I. CHERNEY (2017): «Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials», *Circulation*, 136, pp. 1643-1658.
- [29] PROVIDÊNCIA, R., C. DE ASMUNDIS, J. CHUN, G. CHERCHIA, P. DEFAYE, F. ANSELME et al. (2019): «Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure with reduced ejection fraction: Real world experience from 6 European centers», *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 12 de junio. doi: 10.1111/jce.14027.
- [30] STEWART, S., T. T. MOHOLDT, L. M. BURRELL, K. SLIWA, A. O. MOCUMBI, J. J. MCMURRAY et al. (2019): «Winter peaks in heart failure: An Inevitable or Preventable Consequence of Seasonal Vulnerability?», *Cardiovascular Failure Review*, 5, pp. 83-85.
- [31] DIAMANT, M. J., S. A. VIRANI, W. J. MACKENZIE, A. IGNASZEWSKI, M. TOMA y N. M. HAWKINS (2019): «Medical therapy doses at hospital discharge in patients with existing and de novo heart failure», *ESC Heart Failure*, 20 de junio. doi: 10.1002/ehf2.12454.
- [32] HERNÁNDEZ-PINZÓN C. y M. L. FLÓREZ-FLÓREZ (2017): «Adherencia al tratamiento en la insuficiencia cardíaca y las tecnologías de la información y la comunicación», *Revista Colombiana de Cardiología*, 24, pp. 96-104.
- [33] CRESPO-LEIRO, M. G., J. SEGOVIA-CUBERO, J. GONZÁLEZ-COSTELLO, A. BAYES-GENIS, S. LÓPEZ-FERNÁNDEZ, E. ROIG et al. (2015): «Adherence to the ESC Heart Failure Treatment Guidelines in Spain: ESC Heart Failure Long-term Registry», *Revista Española de Cardiología*, 68, pp. 785-793.
- [34] KOMAJDA, M., M. R. COWIE, L. TAVAZZI, P. PONIKOWSKI, S. D. ANKER y G. S. FILIPPATOS (2017): «Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry», *European Journal of Heart Failure*, 19, pp. 1414-1423.
- [35] ALBERT, N. M. y M. J. KOZINN (2018): «In-Hospital initiation of guideline-directed heart failure pharmacotherapy to improve long-term patient adherence and outcomes», *Critical Care Nurse*, 38, pp. 16-24.
- [36] RUPPAR, T. M., J. M. DELGADO y J. TEMPLE (2015): «Medication adherence interventions for heart failure patients: A meta-analysis», *European Journal of Cardiovascular Nursing*, 14, pp. 395-404.
- [37] NÚÑEZ, J., P. LLÁCER, V. BERTOMEU-GONZÁLEZ, M. J. BOSCH, P. MERLOS, S. GARCÍA-BLAS et al. (2016): «Carbohydrate Antigen-125-Guided

- Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study», *JACC Heart Failure*, 4, pp. 833-843.
- [38] NÚÑEZ, J., E. NÚÑEZ, A. BAYÉS-GENÍS, G. C. FONAROW, G. MIÑANA, V. BODÍ et al. (2017): «Long-term serial kinetics of N-terminal pro B-type natriuretic peptide and carbohydrate antigen 125 for mortality risk prediction following acute heart failure», *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 6, pp. 685-696.
- [39] CUOMO, A., A. RODOLICO, A. GALDIERI, M. RUSSO, G. CAMPI, R. FRANCO et al. (2019): «Heart failure and cancer: Mechanisms of old and new cardiotoxic drugs in cancer patients», *Cardiac Failure Review*, 5, pp. 112-118.
- [40] DE LA ESPRIELLA, R., E. SANTAS, F. J. CHORRO, G. MIÑANA, M. SOLER y V. BODÍ (2019): «Functional tricuspid regurgitation and recurrent admissions in patients with acute heart failure», *International Journal of Cardiology*, 27 de marzo, pii: S0167-5273(18)36458-1. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.051.
- [41] SANTAS, E., E. VALERO, A. MOLLAR, S. GARCÍA-BLAS, P. PALAU, G. MIÑANA et al. (2017): «Burden of recurrent hospitalizations following an admission for acute heart failure: Preserved versus reduced ejection fraction», *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 70, pp. 239-246.
- [42] IACOVONI, A., E. D'ELIA, M. GORI, F. OLIVA, F. L. LORINI y M. SENNI (2019): «Treating patients following hospitalisation for acute decompensated heart failure: An insight into reducing early rehospitalisations», *Cardiac Failure Review*, 5, pp. 78-82.
- [43] KUSTER, G. M. y O. PFISTER (2019): «Chronic heart failure: advances in pharmacological treatment and future perspective», *Swiss Medical Weekly*, 24 de marzo; 149:w20036. doi: 10.4414/smw.2019.20036. eCollection 2019 Mar 11.
- [44] PSOTKA, M. A., S. S. GOTTLIEB, G. S. FRANCIS, L. A. ALLEN, J. R. TEERLINK, K. F. ADAMS Jr. et al. (2019): «Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week», *Journal of the American College of Cardiology*, 73, pp. 2345-2353.

2. Evolución histórica de los conceptos y enfoques terapéuticos

Francisco Javier Chorro Gascó
Gema Miñana Escrivá

Índice del capítulo

2.1	Introducción	36
2.2	Evolución histórica de los conceptos	36
2.3	Evolución histórica de los enfoques terapéuticos	41
2.3.1	<i>Sistema Renina Angiotensina Aldosterona</i>	43
2.3.1.1	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de la angiotensina II (IECA/ARAI)	43
2.3.1.2	Antagonistas de los receptores mineralcorticoides	44
2.3.2	<i>Inhibidores de la neprilisina</i>	45
2.3.3	<i>Activación simpática: betabloqueantes</i>	46
2.3.4	<i>Otras medidas terapéuticas</i>	47
2.3.4.1	Glucósidos cardíacos o digitálicos	47
2.3.4.2	Inhibidores selectivos de los canales iónicos If	48
2.3.4.3	Inhibidores del co-transportador sodio-glucosa	48
2.3.4.4	Tratamiento de la ferropenia	48
2.3.4.5	Dispositivos implantables	49
2.4	Perspectivas futuras	50
2.4.1	<i>Líneas de investigación abiertas</i>	51
2.4.1.1	IC con función preservada	51
2.4.1.2	Dispositivos de apoyo circulatorio	52
2.4.1.3	Regeneración cardíaca	53
2.4.1.4	Nuevas aproximaciones al tratamiento de la IC	54
	<i>Bibliografía</i>	54

2.1 Introducción

A lo largo de la historia, en documentos relacionados con la medicina procedentes de distintas épocas, se han descrito síntomas y signos que hoy quedan incluidos en las definiciones actuales de la insuficiencia cardíaca (IC) [1-3]. El conocimiento de los procesos fisiopatológicos implicados ha ido progresando gracias al desarrollo de técnicas de estudio y métodos de análisis diversos, cada vez más precisos, y a los cambios en los marcos conceptuales en los que se han ido interpretando los hechos observados [4, 5]. El establecimiento de la relación existente entre síntomas, signos y alteraciones estructurales y funcionales del sistema cardiovascular ha pasado por etapas caracterizadas por los paradigmas de pensamiento predominantes: el empírico-técnico que, en el siglo XVI, dio paso al científico moderno, el cual tras la ruptura iniciada a finales del XVIII y principios del XIX se concretó en las mentalidades anatomoclínica (transformar en externo y visible lo que es interno y oculto), fisiopatológica (transformar los síntomas en signos) y etiopatológica (averiguar las causas de la enfermedad). La medicina actual ha incorporado la mentalidad preventiva (control de los factores de riesgo), la antropológica y la sociológica, a las que se han unido la revolución tecnológica y el desarrollo de la «Medicina basada en la evidencia» (el «destierro» de lo no demostrado) [4]. Los futuros avances en el ámbito de la medicina conducirán a nuevos escenarios en los que se intentará resolver las incógnitas que todavía persisten en el conocimiento de este síndrome y se plantearán nuevos enfoques terapéuticos que superen las limitaciones actuales.

2.2 Evolución histórica de los conceptos

En la antigüedad, la hidropesía, es decir la presencia de edemas generalizados y ascitis, se describió asociada a síntomas como la disnea y la sed, así como a alteraciones del pulso [1, 6]. También se describió la dificultad respiratoria, la intolerancia al esfuerzo o la exacerbación de la disnea en decúbito [1, 5]. En la etapa empírico-técnica se consideró al corazón como órgano generador y distribuidor del calor y del «espíritu vital» (culturas antiguas de Grecia, Roma y Europa medieval). En la Europa del renacimiento, con las aportaciones de la medicina árabe, que conservó y transmitió los conocimientos del mundo griego y formuló nuevos planteamientos, se avanzó en la descripción de la circulación sanguínea [4, 5, 7]. La información proporcionada por la realización progresivamente más generalizada de autopsias y la actividad de centros como las Universidades de Padua y Bolonia facilitaron la descripción de los circuitos menor y mayor de la circulación de la sangre y condujeron a una mejor comprensión de los signos y síntomas derivados de alteraciones cardiocirculatorias. A finales del siglo XVII y comienzos del XVIII se fueron relacionando los hallazgos anatomopatológicos con la sintomatología y con la información proporcionada por la exploración física [4, 5, 7]. Se describió tanto la hipertrofia como la dilatación

cardiaca y su relación con sobrecargas mecánicas como las que ocurren en la estenosis aórtica o en la enfermedad renal (siglos XVIII y XIX). Se desarrolló la exploración física de los pacientes aplicando procedimientos como la percusión, la palpación y la auscultación. A nivel microscópico comenzaron a definirse cambios miocárdicos como la hipertrofia y la hiperplasia celular.

A finales del XIX se introdujeron métodos precisos y asequibles para determinar la presión arterial que permitieron establecer el papel de la hipertensión en el desarrollo de la hipertrofia ventricular, y en los inicios del siglo XX se ampliaron las observaciones sobre los procesos de adaptación a las sobrecargas y sobre la transición de los mecanismos de compensación hacia la dilatación cardiaca y el fallo ventricular. A partir de la segunda mitad del siglo XVIII, diversos grupos de investigación hicieron progresar el conocimiento de la fisiología del sistema cardiovascular. Fue fundamental el desarrollo de técnicas que permitieron determinaciones muy exactas y controladas de diversas variables hemodinámicas, así como la obtención de parámetros cuantificables relacionados con la mecánica cardiaca y la función circulatoria. Se consideraron las características hidrodinámicas del sistema cardiovascular, se estudió el papel de bomba impulsora de los ventrículos y se analizaron las propiedades del músculo cardiaco tanto durante la contracción como durante la relajación [8, 9] (figuras 2.1 y 2.2).

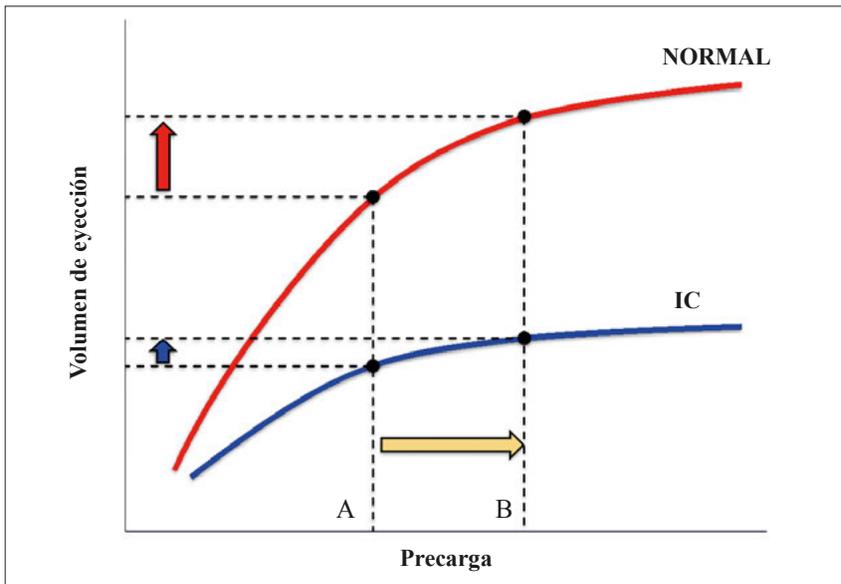


Fig. 2.1 Mecanismos de regulación de la función cardiaca. Ley de Frank-Starling: la variación de la longitud del sarcómero determina la fuerza de contracción del músculo cardiaco (regulación heterométrica). En sujetos con insuficiencia cardiaca (IC) y con depresión de la contractilidad, el incremento de la precarga (estiramiento de las fibras musculares, flecha amarilla) aumenta el volumen de eyección (flecha azul), de manera muy limitada y en menor medida que en condiciones de contractilidad normal (flecha roja).

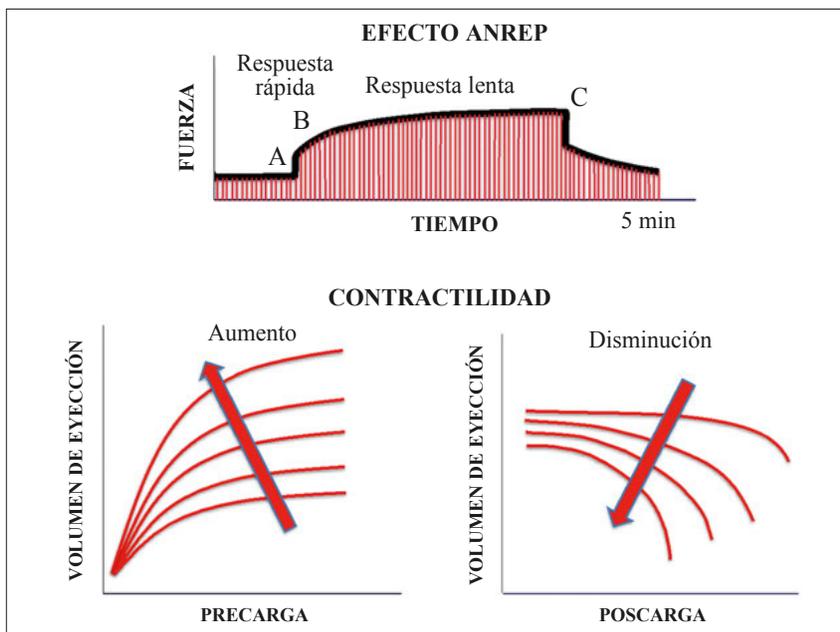


Fig. 2.2 Mecanismos de regulación de la función cardíaca. Arriba: el efecto Anrep: la fibra muscular aumenta, primero de manera rápida y después lentamente, la fuerza de contracción cuando se la somete a una sobrecarga. Tras la respuesta rápida inicial, el aumento lento y progresivo producido por el incremento de la poscarga (efecto Anrep) forma parte de la denominada regulación homeométrica. Abajo: las variaciones de contractilidad (sistema nervioso autónomo, deterioro de los miocitos, etc.) modifican las curvas de respuesta (volumen de eyección) ante distintos grados de precarga o de poscarga.

El desarrollo de técnicas de registro y de medida más versátiles y asequibles, así como la utilización de catéteres endocavitarios, hicieron posible la difusión de los estudios hemodinámicos con registros de presión y determinaciones de resistencias, del volumen de eyección ventricular, del gasto cardíaco y de indicadores relacionados con la contractilidad, tanto basales como bajo la acción de diversos fármacos. De este modo, en el periodo de tiempo comprendido entre finales del siglo XIX y mediados del XX se establecieron las bases actuales que explican la relación entre síntomas, como la disnea, la fatiga o la limitación para realizar esfuerzos, y la incapacidad del corazón para alcanzar las demandas circulatorias, así como su asociación con la dilatación y/o hipertrofia del corazón y con alteraciones en las funciones del músculo cardíaco [8, 10]. Los parámetros y determinaciones relacionados con la mecánica y la función cardíacas que se utilizan hoy en día en la práctica clínica, en los estudios hemodinámicos o con las diversas técnicas de imagen no invasivas (ecocardiografía-doppler, ventriculografía, resonancia magnética cardíaca, estudios isotópicos) proceden de esas líneas de investigación [8] (figuras 2.3, 2.4 y 2.5).

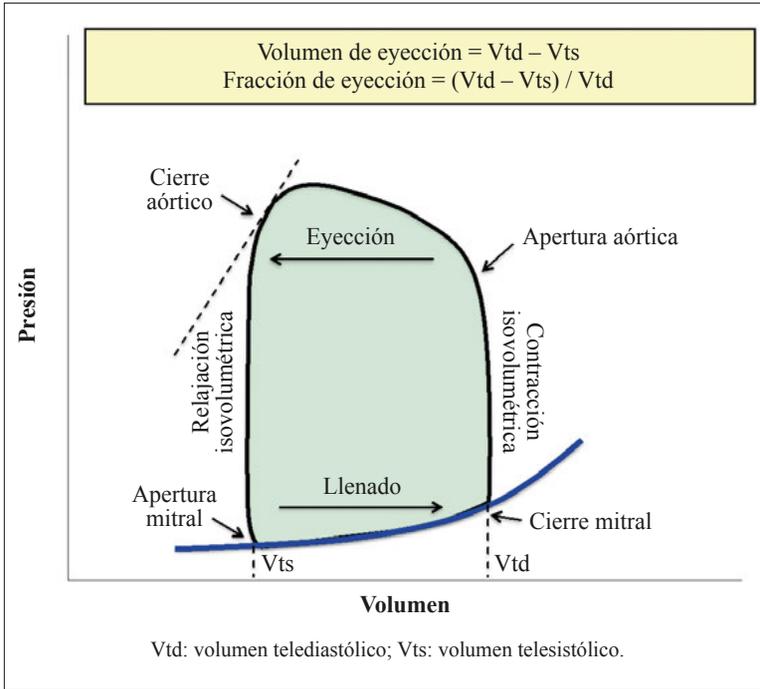


Fig. 2.3 Curva presión-volumen y parámetros relacionados.

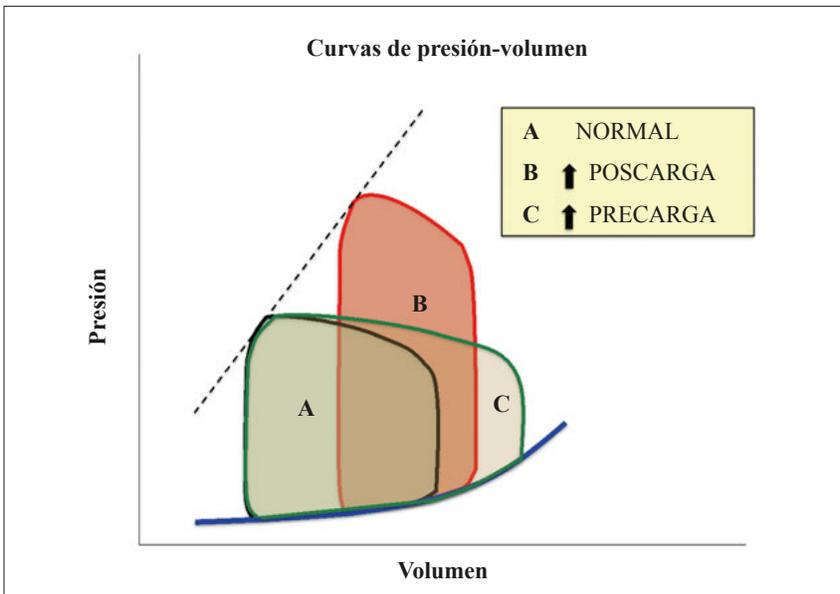


Fig. 2.4 Variaciones de la curva presión-volumen determinadas por aumentos de la poscarga (B) o de la precarga (C).

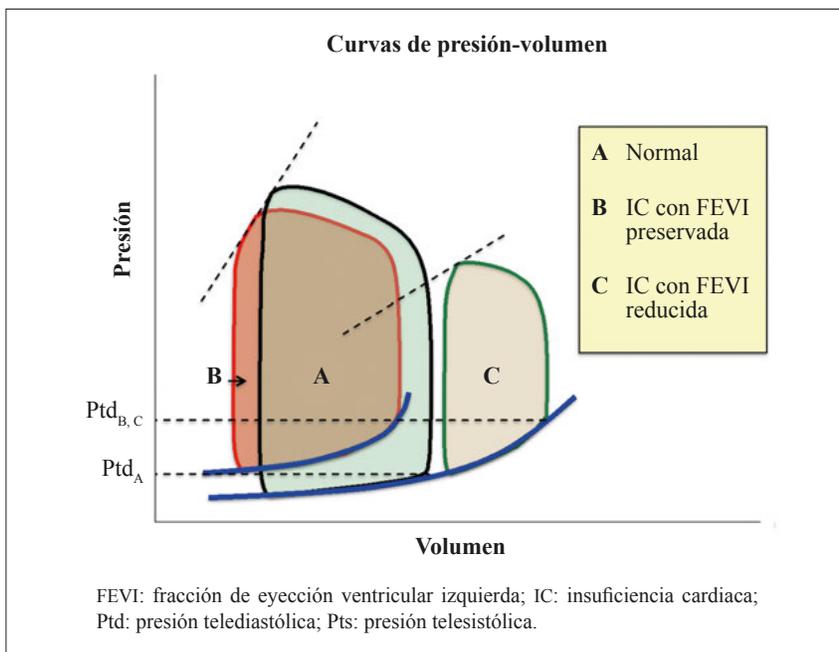


Fig. 2.5 Características de la curva presión-volumen en situaciones de deterioro de la función ventricular. C: curva correspondiente a un paciente con deterioro de la función sistólica (fracción de eyección ventricular izquierda reducida). B: paciente con alteración de la función diastólica (fracción de eyección preservada). La presión telediastólica (Ptd) está elevada en ambos casos y el volumen de eyección se reduce en C.

Actualmente, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) es uno de los parámetros más utilizados en la práctica clínica como indicador de la función de bomba hemodinámica global. Aunque se ha discutido la limitación inherente a su dependencia de la carga (precarga y poscarga) [11], la determinación precisa en la clínica de los volúmenes ventriculares y del volumen de eyección, mediante los métodos angiográficos inicialmente o mediante la utilización de otras técnicas de imagen, y el estudio de su relación con el acortamiento de los sarcómeros y con la capacidad de contracción (segunda mitad de la década de los sesenta del siglo XX), extendió su utilización como indicador de la función contráctil y del remodelado ventricular. Por otra parte, el interés por el proceso de relajación ha ido acrecentándose progresivamente y con ello el estudio de las características del llenado ventricular y sus repercusiones sobre la función cardiaca, de tal modo que hoy se considera que la disfunción sistólica y la diastólica forman parte del mismo proceso [8]. Los avances en la bioquímica y en la biología molecular están permitiendo conocer mejor el proceso de excitación-contracción y las vías de señalización implicadas. A estos avances se unen el mejor conocimiento de las modificaciones en la ultraestructura, de las altera-

ciones a nivel mitocondrial, de los mecanismos que intervienen en la utilización de sustratos y en la producción de fosfatos de alta energía a nivel celular o en la regeneración del tejido miocárdico dañado, cuyo conocimiento está aportando información relevante sobre la disfunción cardiaca, el remodelado cardiaco (estructural, funcional y metabólico) y su reversibilidad o irreversibilidad [12, 13].

2.3 Evolución histórica de los enfoques terapéuticos

Tal como se ha comentado anteriormente, las medidas terapéuticas relacionadas con la IC han evolucionado desde el empirismo que asociaba las mejoras en la hidropesía o en la disnea aguda con tratamientos basados en la extracción de sangre mediante flebotomías o sanguijuelas, o con otras medidas como purgas, laxantes y ayuno, hacia los tratamientos basados en modelos fisiopatológicos de la IC y en los resultados de ensayos clínicos controlados. La sangría era aplicada antiguamente en la hidropesía, pero también en muchas otras condiciones, algunas caracterizadas por la dificultad respiratoria y la disnea. Siguió aplicándose en la Edad Media, basándose en los principios prehipocráticos del equilibrio de los humores o de los contrarios (Empédocles, siglo V a. C., Alcmeon) con la finalidad de evitar el exceso de uno de ellos y, por tanto, el desequilibrio y la enfermedad (Hipócrates, Galeno) (figura 2.6).

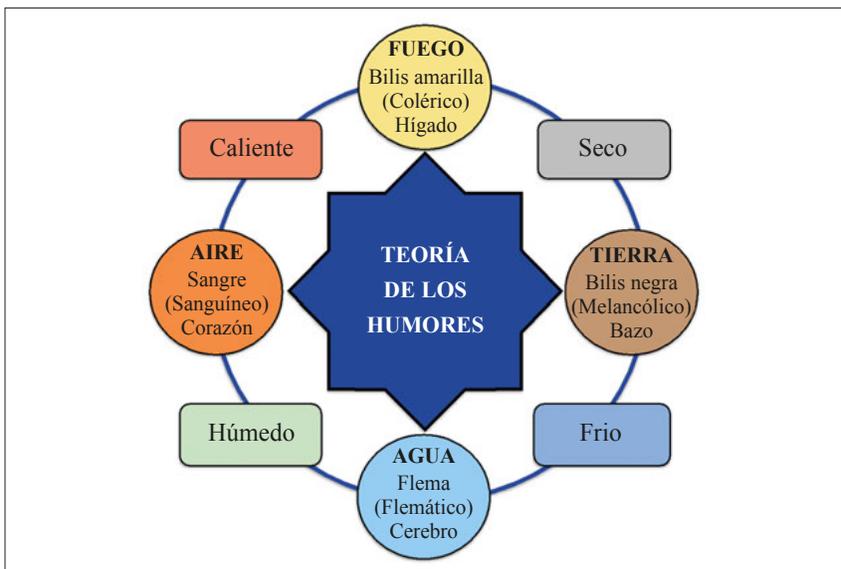


Fig. 2.6 Teoría de los humores (Hipócrates, Galeno) en la que se basaba la utilización de medidas terapéuticas como la sangría durante la Edad Media. El predominio de alguno de los humores conduciría al desequilibrio y a la enfermedad. La plétora atribuida a un exceso de «flema» (agua, «humedad») se combatía con la extracción de sangre, purgas, laxantes y/o ayuno, para restablecer el equilibrio.

En el renacimiento, los avances en el conocimiento de la fisiología de la circulación sanguínea permitieron desarrollar explicaciones fisiopatológicas sobre la retención de fluidos en el circuito pulmonar, aunque los medios terapéuticos no presentaron grandes cambios. En el siglo XIX, la hidropesía y la retención de fluidos se relacionaban con alteraciones cardíacas como la hipertrofia y la dilatación cardíacas y con las valvulopatías. Se introdujeron conceptos como el fallo retrógrado y se estableció que determinadas alteraciones del pulso también tenían que ver con la congestión.

Los compuestos digitálicos comenzaron a utilizarse en la clínica de manera sistemática en Europa a finales del siglo XVIII [14]. También se introdujo la sangría blanca con la finalidad de disminuir el retorno venoso, así como la utilización de agujas y tubos para efectuar el drenaje subcutáneo de fluidos. Estos procedimientos fueron abandonándose en el siglo XX, ante la disponibilidad creciente de otros medios más eficaces para controlar la sobrecarga de fluidos, como los diuréticos, primero los mercuriales y después los diuréticos de asa. La constatación de la retención de sal y agua y su relación con una menor función excretora renal fue la que promovió la utilización de los diuréticos para controlar la sintomatología asociada a la congestión tanto pulmonar como sistémica. Estos, junto con los compuestos digitálicos y las recomendaciones de reposo y dietas adecuadas bajas en sodio, constituían las bases del tratamiento de los pacientes con IC a mediados del siglo XX.

El reconocimiento del papel de la disfunción ventricular, la reducción del gasto cardíaco y la presencia concomitante de una excesiva vasoconstricción periférica en los pacientes con IC impulsaron la utilización tanto de fármacos inotrópicos positivos como de fármacos vasodilatadores, que mejoraban los síntomas, pero tenían escasa o nula repercusión sobre la supervivencia, una vez superados los episodios de descompensación aguda. La identificación de la sobreexpresión neurohormonal en la IC y de sus efectos sobre el corazón y la circulación promovió la utilización de fármacos encaminados a su control: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARAII), antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM), beta-bloqueantes y, más recientemente, los antagonistas o inhibidores de los receptores de la neprilisina (ARNI), con los que se han demostrado claros efectos beneficiosos sobre la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes con IC [15-17].

El reconocimiento del remodelado adverso y la progresión de la disfunción cardíaca hacia situaciones irreversibles ha promovido estrategias basadas en aspectos biomecánicos (resincronización, sistemas de apoyo circulatorio) y en la regeneración miocárdica, esta última todavía en fases iniciales y cuyos planteamientos, metodología y resultados todavía están en fases de desarrollo y evaluación.