

Comorbilidad en el paciente con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Ana M.^a Cebrián Cuenca

Médica especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena (Murcia)

RESUMEN

El complejo cuadro clínico de la insuficiencia cardíaca (IC) sigue siendo un reto. Se prevé que con los cambios demográficos en una población que envejece, la prevalencia de la IC —sobre todo insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)— aumente en los próximos años. El incremento asociado de comorbilidades en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica conduce a un pronóstico menos favorable. En este artículo se hace una revisión con datos actualizados de prevalencia de las principales comorbilidades asociadas a la ICFEp, como son la enfermedad coronaria, la disfunción microvascular coronaria, la disfunción renal, la diabetes mellitus tipo 2, el síndrome de apnea del sueño, la reserva linfática reducida o los efectos sobre la utilización del oxígeno y actividad física.

Palabras clave: insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada, comorbilidad.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica es una de las causas más frecuentes de hospitalización y muerte en los países industrializados. Se calcula que la mitad de las personas que padecen IC tienen ICFEp; sin embargo, esta forma de insuficiencia cardíaca sigue siendo un reto diagnóstico y terapéutico. Los recientes datos sobre la carga de enfermedad de la IC en el mundo, del grupo de estudio de insuficiencia cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología, muestran un aumento en la prevalencia de ICFEp en los últimos años con una incidencia estable o ligeramente en descenso (Figura 1).

Debido al envejecimiento poblacional y aumento de comorbilidades asociadas a la misma se espera que la prevalencia siga aumentando. Además la comorbilidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se asocia a un pronóstico de supervivencia menos favorable. De hecho, la mortalidad permanece muy elevada, sobre todo a expensas de la mortalidad de causa no cardiovascular, en relación precisamente con la ICFEp.

Un problema importante es el elevado coste en salud que conlleva la insuficiencia cardíaca, en aumento debido al envejecimiento poblacional, ligado en un 70 % al menos al coste directo generado sobre todo por las hospitalizaciones, de ahí la importancia de prevenirlas.

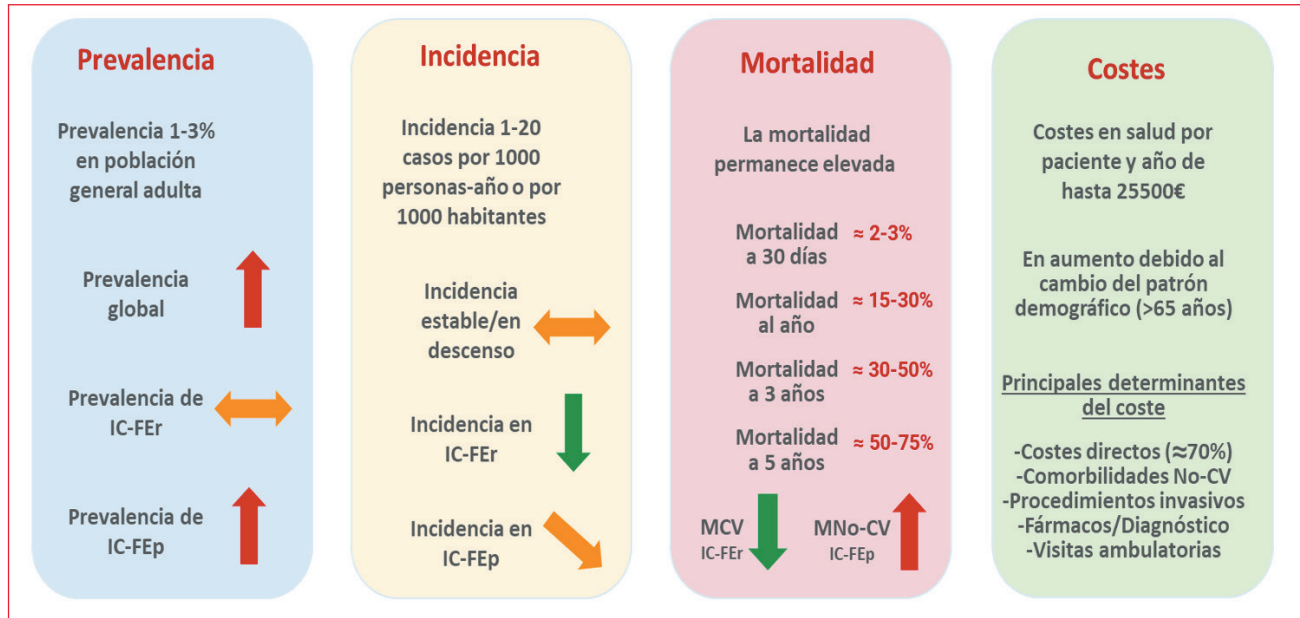
El abordaje, por tanto, de la comorbilidad en la insuficiencia cardíaca, especialmente ICFEp es fundamental a la hora de intentar mejorar la calidad de vida y supervivencia de estos pacientes y reducir la elevada carga económica que supone esta patología en nuestra sociedad¹⁻⁴.

La distribución de frecuencias de pacientes con comorbilidades con ICFEp en comparación con la IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) diferenciados por hombres y mujeres muestra que los hombres con ICFEp tienen un mayor número de enfermedades concomitantes —cuatro de media— que los pacientes de ambos sexos con ICFEr⁵.

El tratamiento actual de la ICFEp se centra en el alivio de los síntomas y el manejo de las comorbilidades asociadas, así como en el empleo de fármacos con mejoría pronóstica demostrada en todo el espectro de fracción de eyección de la IC, como dapagliflozina y empagliflozina, y el uso de diuréticos en caso necesario para el control de la congestión. Junto a ellos, la prevención a través del control precoz de los factores de riesgo es el mejor enfoque⁷.

Las peculiaridades asociadas a las personas con IC que a su vez presentan comorbilidad plantean ciertos retos en su abordaje

Figura 1. Carga global de la insuficiencia cardíaca en el mundo.



IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; MCV: mortalidad cardiovascular; MNo-CV: mortalidad no cardiovascular.

Fuente: Savarese et al.¹

asistencial: la interacción farmacológica que puede conllevar un empeoramiento clínico, efectos adversos, polimedicación y mayor riesgo de hospitalización, reingreso y, en general, tasas de mortalidad más elevadas⁸.

En el complejo escenario de la IC-FEp, además de las comorbilidades propias, otras condiciones como anemia, depresión, obesidad, hiperlipidemia, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, sarcopenia o hipertensión pulmonar, constituyen factores de riesgo independientes para el desarrollo de IC que requieren un abordaje específico⁵.

En la Tabla 1 se muestran las principales alteraciones estructurales y funcionales multisistémicas en la IC-FEp.

COMORBILIDADES CARDÍACAS

Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia prevalente en la IC. En pacientes con IC-FEp, la prevalencia de FA llega al 15-65 %. La IC puede llegar a cuadruplicar el riesgo de FA y los pacientes con FA tienen un riesgo de hasta cinco veces más de desarrollar IC, por ello tiene especial relevancia. Si coexisten la insuficiencia cardíaca y la FA, el riesgo de peor pronóstico no es

solo la suma de cada enfermedad individual, sino que aumenta exponencialmente, con un incremento de las hospitalizaciones y una mortalidad entre dos y tres veces mayor.

Los estudios epidemiológicos nos muestran que existe una asociación entre FA e IC-FEp: la FA es uno de los precursores y predictores más frecuentes del desarrollo de IC-FEp¹⁰⁻¹². A la inversa, si la arritmia no está ya presente, la mayoría de las personas con IC-FEp están destinadas a desarrollarla. Ambas afecciones se asocian a una miopatía auricular izquierda progresiva por la presencia de factores de riesgo cardiovascular comunes.

La coexistencia de FA e IC-FEp suele infravalorarse en la práctica clínica, presumiblemente porque la FA no reconocida se produce años antes del diagnóstico y los pacientes sufren disnea de esfuerzo antes de que detectemos la presencia de IC. Algunos estudios muestran una elevada tasa de prevalencia de IC-FEp en pacientes con FA y disnea de esfuerzo¹³.

Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es una situación concomitante frecuente, detectable en más del 50 % de los pacientes con IC-FEp. El riesgo de muerte cardiovascular, así como la incidencia de muerte súbita, es significativamente mayor en los pacientes con

Tabla 1. Alteraciones estructurales y funcionales multisistémicas en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

Alteraciones	Frecuencia, %
Cardíacas	
Geometría ventricular izquierda alterada; hipertrofia concéntrica o remodelación	60
Función diastólica ventricular izquierda anormal (alteración de la relajación, aumento de la rigidez)	80-90
Fibrosis miocárdica	Leve: 66. Moderada: 17. Grave: 10
Disfunción microvascular miocárdica y/o densidad reducida de microvasos	80
Aumento de la rigidez sistólica del ventrículo izquierdo	70
Disfunción sistólica ventricular izquierda sutil en reposo y deterioro de la reserva sistólica	70
Agrandamiento de la aurícula izquierda y/o disfunción sistólica y diastólica	70
Aumento de la grasa epicárdica	En los pacientes con obesidad: 40-50
Alteración pericárdica que limita el llenado del ventrículo izquierdo (constricción)	30
Incompetencia cronotrópica (incapacidad de aumentar adecuadamente la frecuencia cardíaca)	70-80
Fibrilación auricular	40-50
Enfermedad coronaria epicárdica	50-65
Pulmonar	
Poscapilar o combinada pre y poscapilar en hipertensión pulmonar	80
Remodelación arterial, venosa y de pequeños vasos pulmonares	20
Fisiología pulmonar restrictiva	Leve: 40-50. Moderada: 10
Disminución de la capacidad de difusión para el monóxido de carbono	Leve: 50-60. Moderada: 20
Lado derecho del corazón	
Disfunción diastólica del ventrículo derecho	50
Dilatación ventricular derecha y disfunción sistólica	30
Dilatación auricular derecha y/o disfunción sistólica sistólica y diastólica	50
Vascular	
Aumento de la rigidez arterial	70
Deterioro de la función microvascular sistémica	70
Reducción de la distensibilidad y capacitancia	70
Sistémica	
Obesidad	60-70
Hiperglucemia/resistencia a la insulina	60-70
Activación neurohumoral	30
Reducción de la masa muscular esquelética con disfunción contráctil y sustitución grasa	60
Disfunción microvascular del músculo esquelético y rarefacción	50
Aumento de la grasa visceral	70
Riñón	
Tasa de filtración glomerular reducida	60
Reducción de la excreción de sodio	70
Hepático	
Hígado graso no alcohólico	40-50
Hepatopatía congestiva	10

Fuente: Redfield, Borlaug⁹.

ICFEp con enfermedad coronaria en comparación con los pacientes con ICFEr con enfermedad arterosclerótica.

La estenosis de las arterias coronarias causa una reducción de la reserva de flujo coronario así como del suministro de oxígeno en el miocardio, lo que conduce a una disminución de la reserva diastólica. Además, se produce un remodelado estructural con hipertrofia compensatoria, cicatrización y alteración de la relajación similar a las consecuencias de un infarto de miocardio¹⁴.

COMORBILIDADES VASCULARES

Disfunción microvascular coronaria

La disfunción microvascular coronaria se considera un nuevo mecanismo subyacente en la patogenia de la ICFEp. Se ha planteado la hipótesis de que las comorbilidades asociadas a la ICFEp provocan una inflamación endotelial sistémica y coronaria que reducen el óxido nítrico endotelial, comprometiendo la biodisponibilidad de este y la producción de monofosfato de guanosa cíclico en los cardiomiocitos adyacentes. Este proceso conduce a la hipofosforilación de la titina y al aumento de la rigidez e hipertrofia de los cardiomiocitos, activación de los miofibroblastos y fibrosis intersticial, produciendo un aumento de la rigidez diastólica del ventrículo izquierdo¹⁵.

Déficit de hierro y anemia

En la población con insuficiencia cardíaca, el déficit de hierro se asocia a peor pronóstico. La anemia en la IC suele ser normocítica y se acompaña de un recuento de reticulocitos anormalmente bajo. Además, se asocia con un mayor riesgo de mortalidad. La anemia también se asocia con la reducción del ejercicio, el deterioro de la calidad de vida y un riesgo mayor de hospitalización¹⁶.

COMORBILIDADES PULMONARES

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La insuficiencia cardíaca puede dificultar o sobrediagnosticar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y el asma, por el solapamiento de signos y síntomas y por la interpretación de la espirometría, especialmente en pacientes con ICFEp¹⁴.

Apnea del sueño

Otra comorbilidad muy frecuente en la insuficiencia cardíaca es la apnea del sueño, que está presente en aproximadamente el 48 % de los pacientes con ICFEp. Hay que distinguir entre la apnea obstructiva del sueño (AOS) y la apnea central del sueño (ACS). Tanto la AOS como la ACS se asocian con una mayor mortalidad en los pacientes con ICFEp. Por lo tanto, en los pacientes con insuficiencia cardíaca debemos preguntar en la anamnesis por síntomas de somnolencia diurna, pausas respiratorias nocturnas, tendencia al sueño, etc.

En la ICFEp es más frecuente la AOS. En la AOS es fundamental el tratamiento de los factores desencadenantes conocidos, como la obesidad o el consumo excesivo de alcohol, además, de interrumpir o reducir los medicamentos desencadenantes como los opiáceos. Por otra parte, la ACS está causada frecuentemente por la insuficiencia cardíaca como enfermedad subyacente y puede mejorar mediante un tratamiento óptimo de la misma^{9,17}.

COMORBILIDADES SISTÉMICAS

Diabetes mellitus tipo 2

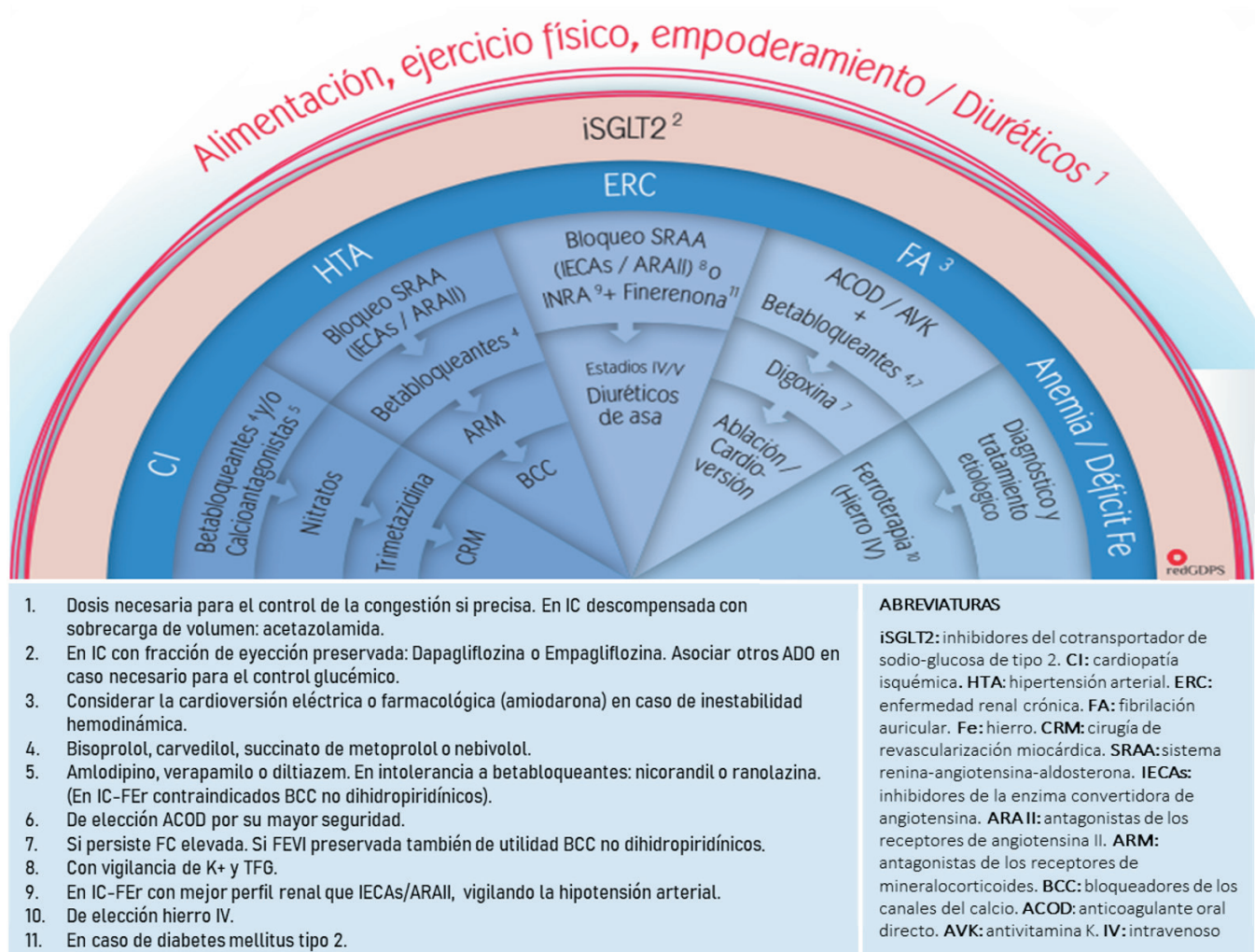
La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un factor de riesgo en pacientes con ICFEp y desempeña un papel importante en la disfunción diastólica. Aproximadamente un tercio de los pacientes con ICFEp tienen diabetes mellitus concomitante. Además, la DM2 se ha descrito como una comorbilidad con un alto riesgo de mortalidad y hospitalización. La diabetes provoca cambios funcionales, morfológicos y bioquímicos en el miocardio que inducen disfunción diastólica, independientemente de otros factores de riesgo cardiovascular^{5,6}.

La Figura 2 resume el manejo recomendado en esta condición clínica, en el que los iSGLT-2 son el tratamiento de base, junto a la alimentación, el ejercicio físico, el empoderamiento y los diuréticos si hay congestión. En el caso concreto de dapagliflozina, su eficacia en la reducción de la mortalidad cardiovascular y por todas las causas a lo largo de todo el espectro de fracción de eyección¹⁹ le sitúa como una opción terapéutica ideal en estos pacientes.

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo de IC y complica su diagnóstico porque causa disnea, intolerancia al ejercicio y edemas

Figura 2. Manejo de las principales comorbilidades en IC y DM2.



Fuente: Adán et al.¹⁶

moleculares. Es más común en la ICFEp que en la ICFEr. Ahora bien, una vez que la IC está establecida, se produce la paradoja de que se asocia con una menor mortalidad frente a pacientes con sarcopenia y caquexia^{16,18}.

Músculo y utilización del oxígeno

Varios estudios indican que el VO₂ máximo está significativamente reducido en pacientes con ICFEp. Estos presentan anomalías en la masa muscular esquelética, composición, densidad capilar y metabolismo oxidativo. Se ha podido demostrar que los pacientes de edad avanzada con ICFEp presentan una reducción significativa de la masa corporal magra y de la masa magra de las piernas en la prueba de esfuerzo, en comparación con los pacientes sanos de la misma edad. Las personas con

ICFEp tienen una utilización anormal del oxígeno que es independiente de su masa muscular reducida. Además, los pacientes con ICFEp tienen una composición muscular anormal con infiltración de tejido adiposo, lo que está directamente relacionado con su menor consumo máximo de oxígeno¹⁸.

Reserva linfática reducida

La disfunción microvascular desempeña un papel importante en la patogenia de la ICFEp. En pacientes con ICFEp, los vasos linfáticos periféricos muestran alteraciones estructurales y moleculares. Estas alteraciones morfológicas y funcionales en la vasculatura linfática se pusieron de manifiesto en pacientes con ICFEp, lo que conduce a una menor eliminación de líquido extravascular y, por tanto, a una mayor acumulación de líquido intersticial¹¹.

COMORBILIDADES RENALES

Enfermedad renal crónica

La insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica coexisten frecuentemente y comparten múltiples factores de riesgo (DM2, HTA, hiperlipemia, etc.) que interactúan y empeoran el pronóstico. La disfunción renal también es una comorbilidad frecuente en los pacientes con ICfEp. Más de 20-30 % de pacientes con ICfEp padecen insuficiencia renal crónica²⁰.

La insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal crónica se influyen mutuamente, y el riesgo cardiovascular y la mortalidad aumentan con la disminución de la función renal. El flujo sanguíneo renal y la excreción de sodio se reducen por el aumento de la presión venosa central resultante de la hipertensión pulmonar y la disfunción ventricular derecha. A su vez, la disfunción renal favorece la ICfEp al empeorar la inflamación sistémica y la disfunción endotelial, debido en parte a mediadores renales como niveles elevados de factores de crecimiento de fibroblastos o toxinas urémicas^{11,16}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Savarese G, Moritz-Becher P, Lund L, Seferovic P, Rosano G, Coats A. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res* 2022; 118 (17): 3272-3287.
2. Guthrie B, Payne K, Alderson P, et al. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *BMJ*. 2012 Oct 4;345:e6341.
3. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open* 2019;9:e031281.
4. Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G, et al. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1226-33.
5. Gevaert AB, Kataria R, Zannad F, Sauer AJ, Damman K, Sharma K, Shah SJ, Van Spall HGC. Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*. 2022 Aug 11;108(17):1342-1350. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319605. PMID: 35022210.
6. Fonarow GC, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(8):768-77.
7. Kittelson M, Gurusher S, Amancherla K, Davies L, Deswal A, Dixon D, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Col Cardiol*. In press.
8. Christiansen MN, Køber L, Torp-Pedersen C, et al. Preheart failure comorbidities and impact on prognosis in heart failure patients: a nationwide study *J Intern Med*. 2020 Jun;287(6):698-710.
9. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA*. 2023 Mar 14;329(10):827-838. doi: 10.1001/jama.2023.2020. PMID: 36917048.
10. Fauchier L, Bisson A, Bodin A. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: recent advances and open questions. *BMC Med*. 2023 Feb 13;21(1):54. doi: 10.1186/s12916-023-02764-3. PMID: 36782248; PMCID: PMC9926737.
11. Deichl A, Wachter R, Edelmann F. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz*. 2022 Aug;47(4):301-307. doi: 10.1007/s00059-022-05123-9. Epub 2022 Jun 8. PMID: 35674774; PMCID: PMC9355932.
12. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572. PMID: 31120821; PMCID: PMC6534165.
13. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2020 Sep;17(9):559-573. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32231333.
14. Omote K, Verbrugge FH, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms and Treatment Strategies. *Annu Rev Med*. 2022 Jan 27;73:321-337. doi: 10.1146/annurev-med-042220-022745. Epub 2021 Aug 11. PMID: 34379445; PMCID: PMC9002335.
15. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med*. 2020 Dec 30;21(4):531-540. doi: 10.31083/j.rcm.2020.04.154. PMID: 33387998.
16. Adán F, de la Puente JB, Cebrián-Cuenca AM, Franch-Nadal J, Franco JLP, Quintero MAR, Baile JLT (2020). Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes práctica*, 11(04-2020):120.
17. Arzt M, et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the Schla HF registry. *JACC Heart Fail* 2016 4(2):116-125.
18. Haass M, et al. Body mass index and adverse cardiovascular outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction/clinical perspective.

19. Jhund P, Kondo T, Butt J, Docherty K, Claggett B, Desai A, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022;28(9):1956-1964.
20. Escobar C, Palacios B, Varela L, Gutiérrez M, Duong M, Chen H, et al. Prevalence, Characteristics, Management and Outcomes of Patients with Heart Failure with Preserved, Mildly Reduced, and Reduced Ejection Fraction in Spain. *J. Clin. Med.* 2022, 11(17),5199:1-18.