

# Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: ¿la diana terapéutica es la inflamación?

## *Heart failure with preserved ejection fraction: the therapeutic target*

DOI: 10.5281/zenodo.13942013

Cuadrado Guevara, R.A.

*“Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: ¿la diana terapéutica es la inflamación?”*

SANUM 2023, 8(4) 126-128

### AUTOR

**Robert Alexander Cuadrado Guevara** M.D.-Egresado, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia. ORCID Cuadrado, R A: Robert Alexander Cuadrado Guevara <https://orcid.org/0000-0001-6599-7225>

### Correspondencia:

 [racuadrado@utp.edu.co](mailto:racuadrado@utp.edu.co)

### Tipo de artículo:

Carta al editor.

### Sección:

Cardiología.

**F. recepción:** 22-04-2024

**F. aceptación:** 18-06-2024

**DOI:** 10.5281/zenodo.13942013

### Sr. editor:

El objetivo de este documento redactado es dar a conocer el interés que hay en las bases moleculares y terapéuticas enfocadas en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.

## Introducción

Existen pacientes con un fenotipo cardiometabólico (inflamación metabólica), que se ha identificado de manera más concisa en varias cohortes de pacientes con fracción de eyección preservada. Los pacientes con este fenotipo suelen tener una mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, obesidad, de cualquier grado, diabetes y resistencia a la insulina (1).

La insuficiencia cardíaca, puede empeorar repentinamente debido a la falta de irrigación del miocardio (isquemia), alimentación inadecuada u otro evento cardíaco, ante las comorbilidades crónicas que repercuten en persistir con una inflamación metabólica (2,3).

Aunque en un primer momento, la inflamación favorece la adaptación del sistema cardiovascular a condiciones adversas, su activación a largo plazo tiene un efecto deletéreo, avocando a la disfunción endotelial y cardíaca y potenciando la fibrosis y el remodelado miocárdico adverso (2,3).

## Epidemiología

Una de cada 10 personas en el mundo, de 40 años de edad o más, desarrollará el síndrome de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, la cual, es, la forma más común de enfermedad cardiovascular crónica, para la que, actualmente no hay terapias efectivas disponibles (4).

## Terapias alternativas

Un avance reciente, ha sido la realización de ensayos, con resultados positivos, que utilizaron inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2), en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. Una de las razones clave de la incapacidad para desarrollar tratamientos exitosos para la fracción de eyección preservada, es su complejidad fisiopatológica y la comprensión limitada (2).

## Inflamación y estudios de respaldo

Independientemente del fenotipo subyacente, lo que se ha identificado, consistentemente, a lo largo de estos estudios es que la inflamación, es altamente prevalente, en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y se asocia con peores síntomas y pronóstico (2,5). La presencia de comorbilidades, aumenta la concentración de las especies oxidativas reactivas (ROS) en las células endoteliales cardíacas, lo que contribuye, aún más, a la disminución del óxido nítrico (NO) endotelial (2).

### Ensayo RELAX

En el ensayo RELAX, la presencia de un mayor número de comorbilidades como obesidad, diabetes, anemia y enfermedad renal crónica, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se asoció con niveles más altos de proteína C reactiva (PCR). Los niveles de biomarcadores como IL-6 y PCR también se han asociado con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca preservada (5,6).

Para demostrar aún más la asociación entre la adiposidad, la inflamación y la insuficiencia cardíaca, se ha informado, que el tejido adiposo visceral, es un factor de riesgo independiente de hospitalización y mortalidad en la insuficiencia cardíaca, con fracción de eyección preservada. La regulación positiva de la inflamación en estos pacientes, no solo conduce, a una peor estructura y función cardíaca, sino que también, se asocia con un peor pronóstico, como se demuestra mediante varios biomarcadores inflamatorios (5,6).

### Ensayo RENEWAL

En el ensayo RENEWAL, Etanercept, un inhibidor del receptor de TNF alfa, no redujo la incidencia de resultados primarios de mortalidad u hospitalización

por insuficiencia cardíaca. De hecho, hay un aumento de los niveles de anti-TNF alfa en la insuficiencia cardíaca avanzada, pero, se ha demostrado, que el tratamiento con anti-TNF alfa, empeora el pronóstico de la insuficiencia cardíaca, en ensayos controlados aleatorios (7,8).

### Ensayo DHART

En el ensayo DHART, el tratamiento de 2 semanas con anakinra, un antagonista del receptor de IL-1, redujo la inflamación sistémica, aumentó la tolerancia al ejercicio aeróbico y el VO<sub>2</sub> máximo en pacientes con falla cardíaca (2,9,10). Desafortunadamente, en el estudio de seguimiento más amplio, DHART2, a pesar de encontrar nuevamente una reducción en la PCR, NT-proBNP y una mejora en la tolerancia al ejercicio con anakinra, no hubo mejoría en el criterio de valoración principal del VO<sub>2</sub> máx ((Cantidad máxima de oxígeno (O<sub>2</sub>)) (9,10).

### Ensayo CANTOS

Un análisis del ensayo CANTOS, despertó un mayor interés en el bloqueo de la IL-1 beta, como estrategia terapéutica en la insuficiencia cardíaca (11,12). En CANTOS, el anticuerpo monoclonal beta anti-IL-1, canakinumab, se estudió en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio y evidencia de inflamación sistémica. No se discriminó una falla cardíaca preservada o reducida; sin embargo, considerando que muchos pacientes eran mayores y tenían antecedentes de obesidad, diabetes e hipertensión, esta hipótesis que genera el resultado plantea la posibilidad, de que, el bloqueo de IL-1 beta con canakinumab, podría tener beneficios en pacientes con fracción de eyección preservada (2,11,12).

### Ensayo SATELLITE

En el ensayo Satellite, se describe, el descubrimiento de AZD4831, un inhibidor irreversible de la mieloperoxidasa, basado en un mecanismo, como tratamiento potencial para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (12).

En el estudio SATELLITE (Estudio de seguridad y tolerabilidad de AZD4831 en pacientes con insuficiencia cardíaca), se investigó el inhibidor de mieloperoxidasa (AZD4831). Este ensayo se detuvo prematuramente después de lograr su objetivo original de alcanzar el objetivo y un perfil de seguridad satisfactorio, pero se necesitan más estudios y ensayos para comprender e investigar la eficacia de este posible tratamiento (12).

## Conclusiones

Existe una gran cantidad de evidencia observacional y de ensayos, que respaldan el papel de la inflamación, como una parte importante de la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. Es concluyente, que los pacientes que tienen FEVI conservada, tengan un mejor pronóstico, en cuanto al manejo inflamatorio temprano, esa es la hipótesis ante la indicación de mejorar con la reducción de peso y uso farmacológicos nuevos (2,4).

En el momento, la diana terapéutica de ayudar a los mecanismos celulares a mantener un control de la inflamación, permitirá mejorar la capacidad del corazón de aumentar o mantener el gasto cardíaco, reconociendo mecanismos celulares individuales, que, promuevan el incremento de su contractilidad, lo cual, depende de la integridad anatomofuncional de la miofibrilla. Esto se busca al comprender como mejorar la capacidad del corazón con modelos farmacológicos (2,4).

## Bibliografía

1. Samson R, Jaiswal A, Ennezat P V., Cassidy M, Jemtel THL. Clinical Phenotypes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2023 Dec 31];5(1):1–15. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26811159/>
2. Peh ZH, Dihoum A, Hutton D, Arthur JSC, Rena G, Khan F, et al. Inflammation as a therapeutic target in heart failure with preserved ejection fraction. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jun 29;10:1125687.
3. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meisner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: Results of the New York heart failure registry. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2004 Apr 21 [cited 2023 Dec 31];43(8):1432–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15093880/>
4. Schiattarella GG, Rodolico D, Hill JA. Metabolic inflammation in heart failure with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2021 Feb 2 [cited 2023 Dec 31];117(2):423. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/348599724/>
5. DuBrock HM, AbouEzzeddine OF, Redfield MM. High-sensitivity C-reactive protein in heart failure with preserved ejection fraction. *PLoS One* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Dec 31];13(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30114262/>
6. Hage C, Michaëlsson E, Linde C, Donal E, Daubert JC, Gan LM, et al. Inflammatory Biomarkers Predict Heart Failure Severity and Prognosis in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Holistic Proteomic Approach. *Circ Cardiovasc Genet* [Internet]. 2017 Feb 1 [cited 2023 Dec 31];10(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28100627/>
7. Sinagra E, Perricone G, Romano C, Cottone M. Heart failure and anti tumor necrosis factor-alpha in systemic chronic inflammatory diseases. *Eur J Intern Med* [Internet]. 2013 Jul [cited 2023 Dec 31];24(5):385–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23333028/>
8. Mann DL, McMurray JJV, Packer M, Swedberg K, Borer JS, Colucci WS, et al. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etorcept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* [Internet]. 2004 Apr 6 [cited 2023 Dec 31];109(13):1594–602. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15023878/>
9. Bozkurt B, Torre-Amione G, Warren MS, Whitmore J, Soran OZ, Feldman AM, et al. Results of targeted anti-tumor necrosis factor therapy with etanercept (ENBREL) in patients with advanced heart failure. *Circulation* [Internet]. 2001 Feb 27 [cited 2023 Dec 31];103(8):1044–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11222463/>
10. Van Tassel BW, Trankle CR, Canada JM, Carbone S, Buckley L, Kadariya D, et al. IL-1 Blockade in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2023 Dec 31];11(8):e005036. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30354558/>
11. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 Sep 21 [cited 2023 Dec 31];377(12):1119–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28845751/>
12. Everett BM, Cornel JH, Lainscak M, Anker SD, Abbate A, Thuren T, et al. Anti-Inflammatory Therapy With Canakinumab for the Prevention of Hospitalization for Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2019 Mar 5 [cited 2023 Dec 31];139(10):1289–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586730/>