



## EDITORIAL

## Betabloqueantes en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada: ¿prescribir o deprescribir?



### Beta-blockers in heart failure with preserved ejection fraction: Prescribe or deprescribe?

Francesc Formiga<sup>a,\*</sup>, Patricia Palau<sup>b</sup> y Julio Nuñez<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Programa de Geriatria, Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitari de Bellvitge, Instituto de Investigación Biomédica de Bellvitge (IDIBELL), L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Universitat de València, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

<sup>c</sup> Centro en Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

La insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección preservada (ICFep) es una entidad clínica fisiopatológicamente muy heterogénea que es muy prevalente en la población de edad avanzada, siendo más frecuente en mujeres y comúnmente asociada a comorbilidades tales como la hipertensión arterial y la fibrilación auricular<sup>1,2</sup>. En el momento actual, no disponemos de ningún tratamiento que haya demostrado consistentemente mejorar el pronóstico en este grupo de pacientes<sup>3</sup>. Además, y añadiendo más confusión al tema, los estudios que han evaluado los diferentes tratamientos farmacológicos en ICFep han incluido pacientes con IC con fracción de eyección intermedia, pacientes con un perfil clínico más parecido a la IC con fracción de eyección reducida<sup>4</sup>. De acuerdo con las guías europeas actuales para el manejo de la IC<sup>4</sup>, las recomendaciones para el tratamiento de la ICFep son el tratamiento sintomático de la congestión y las comorbilidades asociadas (sobrepeso, diabetes mellitus, fibrilación auricular, hipertensión arterial y cardiopatía isquémica). Por ende, la falta de evidencia nos lleva, por inercia terapéutica, a extrapolar el tratamiento de la IC con fracción de eyección reducida a los pacientes con ICFep.

Los betabloqueantes (BB) forman parte esencial del tratamiento de base de la IC con fracción de eyección reducida y, aunque en la ICFep apenas existen evidencias científicas<sup>5,6</sup>, su uso es muy frecuente. Así, en el reciente ensayo clínico PARAGON, el 75% de los participantes recibían tratamiento previo con BB, porcentaje similar al de otros registros previos<sup>7</sup>. En nuestro entorno, en el registro RICA, donde se incluyeron pacientes de edad avanzada (edad media de 80 años), el porcentaje de tratamiento con BB fue del 53%<sup>2</sup>. La prescripción de BB en pacientes sin comorbilidades asociadas (taquiarritmias y/o angina de esfuerzo) es frecuente y se basa en postulados fisiopatológicos no bien esclarecidos y muchas veces paradójicos. Por ejemplo, es fácil plantear que el antagonismo simpático promoverá una reducción de la demanda miocárdica de

oxígeno, efectos antiisquémicos, antiarrítmicos y antirremodelado, reducción de la presión arterial y alargamiento del tiempo de llenado ventricular, entre otros<sup>8</sup>. Por el contrario, es conocido que el gasto cardiaco en miocardios hipertróficos y rígidos se vuelve muy dependiente de la frecuencia cardiaca, por lo que el enlentecimiento de esta impide un adecuado aumento del gasto cardiaco con el esfuerzo<sup>9</sup>. Además, el enlentecimiento de la frecuencia cardiaca lleva a la prolongación del llenado diastólico, con el consiguiente aumento de los volúmenes, las presiones telediastólicas y el estrés de la pared miocárdica<sup>10</sup>. Asimismo, para el manejo de la presión arterial en pacientes con ICFep, se ha observado que la eficacia antihipertensiva de los BB es baja en comparación con otros fármacos<sup>11</sup>.

En este sentido, en un estudio preliminar, Nambiar et al.<sup>12</sup> mostraron que la retirada de BB en pacientes estables con ICFep se asoció a una reducción significativa de péptidos natriuréticos. Dejando atrás los supuestos teóricos y los estudios observacionales, estudios controlados que han evaluado los efectos de BB en pacientes con ICFep han mostrado resultados inconsistentes y heterogéneos<sup>13–15</sup>.

La evidencia actual en pacientes con ICFep y cardiopatía isquémica solo recomienda la prescripción de BB en la fase precoz tras un síndrome coronario agudo y para el manejo de la angina<sup>16</sup>. En pacientes sin infarto agudo de miocardio previo, un análisis *ad hoc* del estudio Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist ?TOPCAT? mostró que el uso de BB en pacientes con ICFep sin infarto de miocardio previo se asoció con un mayor riesgo de muerte por todas las causas, eventos cardiovasculares mayores y hospitalización por IC<sup>17</sup>.

Cada día hay más evidencia que muestra como la ICFep es un síndrome fisiopatológicamente muy heterogéneo en el que contribuyen numerosos mecanismos cardiacos y extracardiacos<sup>1,9,10,18</sup>. En este sentido, en los últimos años se ha puesto de relieve la posible importancia de la incompetencia cronotrópica como mecanismo fisiopatológico que podría explicar la incapacidad funcional de ciertos pacientes con ICFep<sup>9,10,13</sup>. Trabajos recientes, sobre todo en población anciana, muestran que la incompetencia cronotrópica es

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [fformiga@bellvitgehospital.cat](mailto:fformiga@bellvitgehospital.cat) (F. Formiga).

muy frecuente y se asocia a una peor capacidad funcional máxima evaluada mediante ergoespirometría<sup>9</sup>. Probablemente sean este tipo de pacientes en los que el tratamiento con BB agrave aún más la situación clínica. Son necesarios futuros estudios para mejorar la identificación de los mecanismos fisiopatológicos predominantes en cada paciente y evaluar estrategias terapéuticas personalizadas. Con respecto al uso de BB, esperamos que estudios controlados nos ayuden a identificar qué grupo de pacientes se podría beneficiar de los BB y, por el contrario, en cuáles de ellos deberían evitarse. En este último sentido, ensayos clínicos aleatorizados en marcha en nuestro país, como el PRESERVE-HF (ClinicalTrials.gov: NCT03871803), nos ayudarán a resolver si la retirada de BB puede ser una estrategia útil para mejorar la capacidad funcional de pacientes con ICFeP e incompetencia cronotrópica.

## Bibliografía

- Formiga F, Vidán MT, Nuñez J. [Heart failure with preserved ejection fraction. A dim light at the end of the tunnel] Spanish. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2019;54:307–8.
- Franco J, Formiga F, Cepeda J, Llacer P, Arévalo-Lorido J, Cerqueiro J, et al., en representación del grupo de investigadores RICA. Influence of atrial fibrillation on the mortality of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Med Clin (Barc)*. 2018;150:376–82.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 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. *Eur Heart J*. 2016;37:2129–200.
- Formiga F. Is heart failure with midrange ejection fraction similar to preserved ejection fraction? Against. *Rev Clin Esp*. 2017;217:299–301.
- Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al., SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:2150–8.
- Fukuta H, Goto T, Wakami K, Ohte N. The effect of beta-blockers on mortality in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of observational cohort and randomized controlled studies. *Int J Cardiol*. 2017;1;228:4–10.
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1609–20.
- Topol EJ, Traill TA, Fortuin NJ. Hypertensive hypertrophic cardiomyopathy of the elderly. *N Engl J Med*. 1985;312:277–83.
- Domínguez E, Palau P, Nuñez E, Ramón JM, López L, Melero J, et al. Heart rate response and functional capacity in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2018;5:579–85.
- Meyer M, LeWinter MM. Heart rate and heart failure with preserved ejection fraction. Time to slow  $\beta$ -blocker use? *Circ Heart Fail*. 2019;12:e006213.
- Argulian E, Bangalore S, Messerli FH. Misconceptions and facts about beta-blockers. *Am J Med*. 2019;132:816–9.
- Nambiar L, Silverman D, Vanburen P, LeWinter M, Meyer M. Beta-blocker cessation in stable outpatients with heart failure with a preserved ejection fraction. *J Card Fail*. 2019, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.08.020>. En prensa.
- Conraads VM, Metra M, Kamp O, De Keulenaer GW, Pieske B, Zamorano J, et al. Effects of the long-term administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: Results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail*. 2012;14:219–25.
- Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, et al., Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: An individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J*. 2018;39:26–35.
- Yamamoto K, Origasa H, Hori M, J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: The Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15:110–8.
- Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The evolution of  $\beta$ -blockers in coronary artery disease and heart failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:672–82.
- Silverman DN, Plante TB, Infeld M, Callas PW, Juraschek SP, Dougherty GB, et al. Association of  $\beta$ -blocker use with heart failure hospitalizations and cardiovascular disease mortality among patients with heart failure with a preserved ejection fraction: A secondary analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916598.
- Palau P, Domínguez E, Sanchis J, Bayés-Genis A, Nuñez J. Heart rate in heart failure with preserved ejection fraction: Another example of the heterogeneity of this syndrome. *JACC Heart Fail*. 2018;6:350–1.