

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia: ¿Nueva entidad?

Dra. Patricia Javaloyes^{1,2}, Dr. Víctor Marquina^{1,2}, y Dr. C. Pere Llorens^{1,2,3}✉

¹ Servicio de Urgencias, Corta Estancia y Hospital a Domicilio, Hospital General de Alicante. Alicante, España.

² Grupo de Investigación de la Insuficiencia Cardíaca Aguda de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (ICA-SEMES). España.

³ Departamento de Medicina Clínica, Universidad Miguel Hernández. Elche, Alicante, España.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 29 de abril de 2018
Aceptado: 31 de mayo de 2018

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

BNP: siglas en inglés de péptido natriurético cerebral
FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HTA: hipertensión arterial
IC: insuficiencia cardíaca
ICA: IC aguda
ICFEi: IC con fracción de eyección intermedia
ICFEp: IC con fracción de eyección preservada
ICFER: IC con fracción de eyección reducida

RESUMEN

En la actualidad se describe una nueva clasificación de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC con FEVI intermedia (ICFEi) entre 40 y 49%. Esta se incluye en la anterior clasificación en IC con FEVI mayor del 50% o FEVI preservada (ICFEp) y la IC con FEVI reducida (ICFER), menor del 40%. Este nuevo grupo de pacientes representa entre el 16-20% de los pacientes con IC, por lo que desde su publicación han habido varios estudios interesados en descubrir las características de estos. Tras revisar los estudios de los que disponemos actualmente se pueden extraer algunas conclusiones respecto a los que presentan ICFEi, que comparten características clínicas, epidemiológicas y etiológicas con los otros dos patrones (ICFEp e ICFER); por lo que cabe la posibilidad de que la ICFEi represente más un estado transicional entre ICFER y ICFEp que una entidad independiente en sí misma. Los pacientes con ICFEi no presentan diferencias en la mortalidad frente a los otros 2 grupos, excepto en aquellos con cardiopatía isquemia en los cuales la mortalidad es similar a la de pacientes con ICFER. Se recomienda tratar a los que tienen ICFEi de forma similar a aquellos con ICFEp, aunque se ha observado que los primeros se benefician de un tratamiento similar a los que padecen ICFER.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, Clasificación, Terapéutica

Heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: New entity?

ABSTRACT

Currently, a new classification of patients with heart failure (HF) according to the left ventricular ejection fraction (LVEF), the HF with mid-range LVEF (HFmrEF) between 40 and 49% is described. This is included in the previous classification of HF with LVEF greater than 50% or preserved LVEF (HFpEF) and HF with reduced LVEF (HFrEF), less than 40%. This new group of patients represents between 16-20% of patients with HF, thus, since its publication, there have been several studies interested in discovering the characteristics of these. After reviewing the studies that we currently have, we can draw some conclusions regarding those with HFmrEF, which share clinical, epidemiological and etiological characteristics with the other two patterns (HFpEF and HFrEF); therefore, it is possible that the HFmrEF represents more a transitional state between HFrEF and HFpEF than an

✉ P Llorens

Servicio de Urgencias Generales,
UCE y UHD. Hospital General de
Alicante. Calle Pintor Baeza, nº 12.
03010. Alicante, España.
Correo electrónico:
llorens_ped@gva.es

independent entity in itself. Patients with HFpEF do not show differences in mortality compared to the other two groups, except in those with ischemic heart disease in whom mortality is similar to that in patients with HFrEF. It is recommended to treat those who have HFmrEF in a similar way to those with HFpEF, although it has been observed that the former benefit from a treatment similar to those with HFrEF.

Keywords: Heart Failure, Left ventricular ejection fraction, Classification, Therapeutics

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad con una elevada prevalencia (2%) en la edad adulta, que puede llegar hasta un 8% en pacientes mayores de 65 años. Constituye una de las principales causas de hospitalización y llega a ser responsable del 2,5% del gasto sanitario^{1,3}. Por dicho motivo, es importante el conocimiento de la enfermedad y por ello, continuamente se está indagando para conocer mejor el mecanismo de la IC y cómo mejorar su tratamiento.

La terminología más importante para describir la IC se basa en la clasificación según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)⁴; la cual, históricamente, ha sido definida en 2 grupos: IC con FEVI menor del 40%, o IC con FEVI reducida (ICFEr), y con FEVI mayor del 50% o IC con FEVI preservada (ICFEp). Hasta entonces los pacientes con FEVI entre 40-49% representaban una zona gris⁵. En el 2013 la guía de la Asociación Americana de Cardiología definió por primera vez el término de fracción de eyección del ventrículo izquierdo intermedia (ICFEi) que abarca a estos pacientes con FEVI entre el 40 y el 49%⁶. Posteriormente en el 2016, la Sociedad Europea de Cardiología definió la ICFEi en los pacientes con fracción de eyección entre el 40 y el 49%⁷.

La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante, dada su relación con diferentes causas subyacentes, características demográficas, comorbilidades y respuesta a los tratamientos. Soloamente en aquellos con ICFEr los tratamientos han logrado la reducción de la morbimortalidad⁸. Por lo que es importante estimular la investigación clínica y terapéutica en el nuevo grupo de pacientes con FEVI entre 40 y 49%, y poder describir si existe una conducta terapéutica que mejore la morbilidad y mortalidad de estos pacientes^{9,10}.

EPIDEMIOLOGIA DE LA ICFEi

La FEVI representa un papel principal en la clasifi-

cación de los pacientes con IC. En los estudios previos solamente se incluían enfermos con ICFEp e ICFEr, excluyendo a los que presentaban FEVI entre el 40-49% o, incluso, incluyéndolos en el grupo de pacientes con ICFEp. En estudios recientes se ha observado que la prevalencia de ICFEi está en aumento, pues se estima que representa el 20% de los casos con IC y se prevé que con el aumento de la edad de la población esta cifra crecerá en los próximos años¹¹⁻¹³. Por ello es importante identificar la ICFEi como un grupo separado y estudiar las características, fisiopatología y tratamiento de este grupo de pacientes, ya que actualmente existe evidencia de qué tratamientos mejoran la mortalidad en los que presentan ICFEr pero no de los que tienen ICFEp o ICFEi⁸.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las características clínicas de los pacientes con ICFEi son heterogéneas, en los últimos años se han realizado múltiples estudios para intentar concretarlas. En el 2007, en el estudio OPTIMIZE-HF, un análisis de 41267 pacientes que analizó a los hospitalizados con IC según el perfil ecocardiográfico, entre otras variables, se encontró que los que presentaban ICFEi se asemejan más a los pacientes con ICFEp¹⁴. El mismo resultado se observó en el registro GWTG-HF, en el cual se comparaban pacientes con ICFEi con quienes presentaban ICFEp e ICFEr; en este registro se observó que los que mostraban ICFEi compartían una característica con los que tenían ICFEr, que era la cardiopatía isquémica¹⁵. En un registro sueco de IC, con 42987 pacientes, se observó que los porcentajes de cardiopatía isquémica fueron del 60% en enfermos con ICFEr, 61% con ICFEi y 52% con ICFEp¹⁶; y en un registro global de los que padecían insuficiencia cardíaca aguda (ICA) en 9 países de Europa, América Latina y Australia, en el cual se incluyeron 4953 pacientes, se obtuvo como resultado que los que tenían ICFEi compartían

características con los de ICFeR y ICFeP. Se observó, además, que los pacientes con ICFeI presentaban mayor prevalencia de hipertensión arterial (HTA), y una baja prevalencia de insuficiencia renal aguda, tuvieron más hospitalizaciones por síndrome coronario agudo y se les administró más tratamiento vasodilatador intravenoso. La mortalidad a corto plazo fue menor que en los que tenían ICFeR y similar en pacientes con ICFeP¹⁷.

En el registro REDINSCOR II, donde se incluyeron 1420 pacientes de 20 hospitales españoles, se observó que aquellos con ICFeI se asemejan a los que presentaban ICFeP en características como la edad, la HTA y la fibrilación auricular. En cambio con los pacientes con ICFeR comparten el predominio de sexo masculino y una mayor tasa de cardiopatía isquémica. No se observaron diferencias en la mortalidad entre estos grupos¹⁸.

En el CHART-2, donde se incluyeron 3480 pacientes, se observó que las características clínicas de aquellos con ICFeI son intermedias entre los que tienen ICFeP y ICFeR; por lo que los enfermos con ICFeI parecen representar un estado transicional entre ICFeR y ICFeP, más que una entidad independiente¹². Un resultado similar se obtuvo en el registro español RICA donde se observa que las características clínicas de los pacientes con ICFeI son similares a los que padecen ICFeP. En este registro se observa un mejor pronóstico en los que tienen ICFeI respecto a los diagnosticados de ICFeR¹⁹. En la misma línea, en un estudio realizado sobre el registro español EAHFE, donde se analizaron 6856 pacientes con ICA, se apreció que aquellos con ICFeI presentan características intermedias entre los pacientes con ICFeP y ICFeR²⁰.

Respecto al tratamiento, a día de hoy está demostrado que los betabloqueadores mejoran el pronóstico en los pacientes con ICFeR, y en estudios recientes los resultados apuntan a que este beneficio es también aplicable a los que presentan ICFeI²¹.

FISIOPATOLOGIA DE LA ICFeI

Estudios sugieren que la ICFeR y la ICFeP representan distintos síndromes fisiopatológicos²². La primera se caracteriza por presentar disfunción sistólica y la segunda, diastólica. La guía Europea de la Sociedad de Cardiología (ESC), sugiere que los pacientes con ICFeI presentan ambas: disfunción diastólica y sistólica; lo que nos hace plantearnos si estos presentan una entidad en sí misma, o si simplemente

–como hemos comentado– representan una transición entre pacientes con ICFeP y ICFeR.

La cardiopatía isquémica pudiera ser la base fisiopatológica de estos pacientes. Al igual que el registro sueco²³, otros estudios como el de Chioncel *et al*²⁴ o el de Rickenbacker *et al*²⁵ mostraron mayores porcentajes de cardiopatía isquémica subyacente en los pacientes con ICFeI. El registro REDINSCOR II¹⁸ también obtuvo que la causa más frecuente fue la isquemia miocárdica, con un 39,1%, y la FA con 39,4%. En el registro *ESC HF Long Term*²⁴ se observó que las similitudes entre ICFeI y el ICFeR, sugieren que la primera representa la recuperación de pacientes con ICFeR o un estadio temprano de ésta.

PRONÓSTICO

El pronóstico de pacientes con ICFeI se asemeja más al de aquellos con ICFeP, excepto en los que padecen cardiopatía isquémica, en los cuales la mortalidad es similar a pacientes con ICFeR²³.

En el registro OPTIME HF¹⁴ se observó una mortalidad en pacientes con ICFeR de 3,9%, en ICFeI de 3% y en ICFeP de 2,9%. En el GWTG-HF la mortalidad registrada, a los 30 días y al año, en pacientes con ICFeI fue de 8,2% y de 35,1%, respectivamente; en ICFeP, de 8,5% y 35,6%; y en ICFeR de 9,5% y 37,5%¹³.

En el REDINSCOR II no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad hospitalaria entre los 3 grupos, la causa de muerte más frecuente fue la IC refractaria y la muerte de causa no cardiovascular¹⁸.

En otro estudio del registro EAHFE, con 3958 pacientes con ICA, se observó que tras ajustar los cocientes de riesgo (*HR* por sus siglas en inglés) por las variables discordantes entre los grupos, no se encontraron diferencias significativas de mortalidad tras un episodio de agudización para el grupo de ICFeI respecto al grupo de ICFeP y el grupo de ICFeR²⁰.

En el reciente estudio de Hamatani *et al*²⁶, basado en 2 registros japoneses (WET-HFy NaDEF), que analiza el papel pronóstico de los péptidos natriuréticos (BNP) en pacientes con IC según su FEVI, se observó que el valor pronóstico del BNP en aquellos con ICFeI presenta características intermedias entre los grupos de pacientes con ICFeP y ICFeR²⁶. El BNP es un péptido hormonal liberado predominantemente por el miocardio ventricular, en respuesta al estrés del miocardio, por lo que en pacientes con ICFeP se observan niveles más bajos de BNP que en los que tienen ICFeR. Al parecer los casos con ICFeI

presentan características intermedias entre estos dos grupos.

Respecto a cuál es el destino más apropiado para los pacientes con ICFEi, en el registro EAHFE se apreció que los pacientes con ICA con ICFEi que ingresan en Cardiología presentan menos reconsultas a los 30 días que los que ingresan en Medicina Interna, o que son egresados directamente desde el Servicio de Urgencias²⁷.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La definición de ICFEi es todavía muy reciente por lo que no tenemos información suficiente para afirmar cuál debe ser el tratamiento de estos pacientes, la guía de la Sociedad Europea de Cardiología sugiere que hasta disponer de más información, se deben tratar de forma similar a los que presentan ICFEr⁷.

Dentro de esta guía se pueden encontrar algunos estudios clínicos en fase II y III en pacientes con IC con FEVI intermedia o preservada, respecto al beneficio del uso de ciertos fármacos frente a placebo. En el *CHARM-Preserved*²⁸ se realizó un estudio con candesartán frente a placebo en pacientes con FEVI mayor de 40%, estadio II-IV de la *NYHA* y con historia de hospitalización por causas cardíacas con un seguimiento de 3 años, en el cual se observó una tendencia a la reducción del 11% en la variable combinada de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC (22% frente al 24%; $p=0,12$ sin ajustar, $p=0,051$ ajustado).

En el *SENIORS*²⁹ se realizó un estudio de nebivolol frente a placebo en pacientes con IC confirmada como ingreso por IC en los últimos 12 meses o FEVI menor o igual del 35%, o ambas; en los últimos 6 meses, edad mayor o igual a 70 años y con un seguimiento de 1,8 años; en el cual se observó reducción del 14% en la variable combinada de mortalidad por todas las causas u hospitalización cardiovascular (31% frente al 35%; $p=0,04$).

En el *PARAMOUNT*³⁰ se realizó un estudio de sacubitrilo/valsartán frente a valsartán en pacientes con IC con FEVI mayor o igual a 45%, estadio II-III de la *NYHA*, NT-proBNP mayor de 400pg/ml y con un seguimiento de 12 semanas; en el cual se observó una reducción de NT-proBNP-cociente de cambio con sacubitrilo/valsartán, 0,77(IC95%; 0,64-0,92; $p=0,005$).

En el resto de estudios realizados: PEP-CH³¹ donde se estudió el perindopril frente a placebo; el I-PRESERVE³², irbesartán frente a placebo; el ALDO-

DHF³³ y el TOPCAT³⁴, espironolactona frente a placebo; el DIG-PEF³⁵, digoxina frente a placebo; y el RELAX³⁶, sildenafil frente a placebo, no se encontraron diferencias significativas respecto a la mortalidad.

A pesar de que en la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) se recomienda tratar a los pacientes con ICFEi de forma similar a los que tienen ICFEp, se ha observado que aquellos con ICFEi se benefician de un tratamiento similar a los que padecen ICFEr.

En el estudio de Cleland *et al*¹ se observó que el uso de betabloqueadores en pacientes con IC, en ritmo sinusal, presentaba un beneficio sobre la morbilidad y mortalidad más evidente en quienes presentaban ICFEr, pero también observado en ICFEi.

Si observamos la medicación usada en pacientes con disfunción ventricular en los registros sobre IC según su FEVI, se puede ver que los que padecen ICFEi presentan una estrategia terapéutica significativamente diferente a aquellos con ICFEr e ICFEp, lo cual refleja la ausencia de recomendaciones específicas sobre la conducta a seguir en los pacientes con ICFEi.

En el registro RENDINSCOR II¹⁸ se observó que el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) en los pacientes con ICFEr fue de 78,8%, en ICFEi de 72,4% y en ICFEp de 63,1%. El uso de betabloqueadores en la ICFEr fue de 86,2%, ICFEi 71,8% y ICFEp 59,5%. Los antialdosterónicos en ICFEr, 65,8%; ICFEi, 45%; el ICFEp, 28,5%; y los diuréticos de asa en ICFEr 89,4%, ICFEi 82,6% y ICFEp 84,6%.

En el *Heart Failure Long-Term Registry*²⁴ el uso de betabloqueadores e IECA fue de 90% en pacientes con ICFEr e ICFEi, y en pacientes con ICFEp fue del 75%. El uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides fue del 70% en pacientes con ICFEr, 55% en ICFEi y 35% en ICFEp. Respecto al uso de ivabradina, fue del 10% en pacientes con ICFEr, ICFEi y de tan solo el 5% en pacientes con ICFEp.

En cuanto a la terapéutica aguda de los pacientes con IC, el registro EAHFE objetivó que no existen diferencias en el tratamiento administrado en urgencias a pacientes con ICFEi que acuden por una descompensación aguda de IC, si los comparamos con los otros dos grupos²⁰. Con lo que actualmente el papel de los servicios de urgencias hospitalaria y extrahospitalaria con respecto al pronóstico de los pacientes con ICA, independientemente de su FEVI, continúa siendo incierto³⁷⁻⁴¹.

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

Como hemos descrito, la fisiopatología de la ICFEi es, a día de hoy, desconocida; y según la guía de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ presenta similitudes con la ICFEp, donde se pueden encontrar afecciones que se asocian a fenotipos diferentes, entre los que se incluyen enfermedades cardiovasculares (fibrilación auricular, HTA, hipertensión pulmonar, enfermedad arterial periférica) y enfermedades no cardiovasculares (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia, deficiencia de hierro, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y obesidad). Si se compara la mortalidad de los pacientes con ICFEp e ICFEi con los que tienen ICFEr se observa que las muertes en los que padecen ICFEp e ICFEi suelen ocurrir por causas no cardiovasculares.

Hasta la actualidad no se ha demostrado que ningún tratamiento reduzca la morbilidad y mortalidad en los pacientes con ICFEi, pero sí parece importante realizar intervenciones que mejoren los síntomas, la calidad de vida y la evolución, sin exacerbar la IC^{7,42}.

En el CHART-2¹² se observó que los pacientes que inicialmente presentan ICFEi y pasan a ICFEr, muestran peor pronóstico que los que permanecen en ICFEi o mejoran su fracción de eyección a conservada. En este estudio se encontró que en el primer año el 44% de los pacientes con ICFEi pasan a ICFEp y el 16% pasan a ICFEr; y a los 3 años, el 45% y el 21%, respectivamente. Se observaron como factores predictivos de cambios en la FEVI, la cardiopatía isquémica como factor negativo y el sexo femenino como positivo. No se observaron cambios significativos en la asociación del uso de determinados fármacos y los cambios en la FEVI, los betabloqueantes y los diuréticos no presentaron mejoría en la FEVI de los pacientes con ICFEr.

EL FUTURO SOBRE ICFEI

El término de ICFEi es relativamente reciente, aunque ya en guías previas de la Sociedad Europea de Cardiología⁷ se mencionaba la existencia de una zona gris entre la ICFEr y la ICFEp. Es probable que el identificar la ICFEi como grupo separado estimulara la investigación sobre las características, fisiopatología y el tratamiento de este grupo de pacientes. Se cree que probablemente los pacientes con ICFEi tengan una disfunción sistólica leve pero con características de disfunción diastólica.

Todavía tenemos un elevado desconocimiento respecto a los pacientes con ICFEi; por ello, es importante realizar estudios futuros donde se puedan incluir enfermos con ICFEi y conocer más a fondo la fisiopatología de estos pacientes, su etiología, el fenotipo, cómo tratar las comorbilidades, de qué tratamiento se benefician para mejorar la morbilidad y mortalidad, y la conveniencia de su inclusión en las escalas de riesgo para pacientes ambulatorios o con ICA⁴³⁻⁴⁵. Se cree que estos estudios son factibles ya que los que tiene ICFEi representan una cuarta parte de los pacientes con IC, por lo que disponemos de herramientas para poder realizar estudios prospectivos y aprender más sobre sus características.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-70.
3. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, *et al*. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (*Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments*). *Emergencias*. 2015;27(1):11-22.
4. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Aurichio A, Böhm M, Dickstein K, *et al*. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16):e147-239.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H,

- Cleland JG, Coats AJ, *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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
8. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
 9. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Povar-Marco JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias.* 2017;29(6):412-5.
 10. De Andrés Lázaro AM. Acerca de los errores de medicación en los servicios de urgencias hospitalarios: pasos para la mejora en la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2017;29(6):371-2.
 11. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, *et al.* Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
 12. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamauchi T, Onose T, *et al.* Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.
 13. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75.
 14. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, *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.
 15. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, *et al.* Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014;168(5):721-30.
 16. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, *et al.* Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2017 [citado 18 Abr 2018];10(6):e003875. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.003875>
 17. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S, *et al.* Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(5):359-68.
 18. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, *et al.* La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(5):338-46.
 19. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, Conde-Martel A, Arias-Jiménez JL, Llàcer-Iborra P, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2018;255:124-8.
 20. Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, Jacob J, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, *et al.* Mortalidad tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda en una cohorte de pacientes con función ventricular intermedia: análisis global y en relación con el lugar de ingreso. *Med Clin (Barc).* 2018;151(6):223-30.
 21. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, *et al.* 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(1):26-35.
 22. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, *et al.* Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-7.
 23. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, *et al.* A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
 24. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, *et al.* 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. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
25. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT, Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-96.
 26. Hamatani Y, Nagai T, Shiraiishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, *et al.* Long-term prognostic significance of plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2018;121(6):731-8.
 27. Miró O, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, *et al.* Comparative analysis of short term outcomes of patients with heart failure with mid-range ejection fraction after acute decompensation. *Am J Cardiol.* 2018 [En prensa]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.021>
 28. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87.
 29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25.
 30. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67.
 31. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015;385(9982):2107-17.
 32. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochio-ka K, Miura M, *et al.* Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(15):915-23.
 33. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):655-7, A10-1.
 34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
 35. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):270-6.
 36. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45.
 37. Jacob J, Arranz M, Sancho Ramoneda M, López A, Navarro Sáez MC, Cousiño Chao JR, *et al.* Estudio de cohortes de pacientes tratados con ventilación no invasiva en servicios de urgencias prehospitalarios y hospitalarios de Cataluña: registro VNICat. *Emergencias.* 2017;29(1):33-8.
 38. Park JJ, Kim SH, Oh IY, Choi DJ, Park HA, Cho HJ, *et al.* The effect of door-to-diuretic time on clinical outcomes in patients with acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):286-94.
 39. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, *et al.* Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3042-51.
 40. Harjola P, Harjola VP. ¿Podemos hacer más por los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en la fase prehospitalaria? *Emergencias.* 2017;29(4):221-2.
 41. Miró O, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V, *et al.* Atención prehospitalaria a los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en España: estudio SEMICA. *Emergencias.* 2017;29(4):223-30.
 42. Aguirre Tejedó A, Miró O. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardíaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Emergencias.* 2017;29(3):185-93.
 43. Llorens P. Necesidad de evaluar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda en los servicios de urgencias más allá del juicio clínico. *Emergencias.* 2018;30(2):75-6.

44. García-Gutiérrez S, Quintana López JM, Antón-Ladislao A, Gallardo Rebollal MS, Rilo Miranda I, Morillas Bueno M, *et al.* Validación externa de la escala EAHFE-3D para la evaluación del pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias*. 2018;30(2):84-90.
45. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. Valor de los instrumentos ISAR y TRST para predecir resultados adversos en población general geriátrica asistida en los servicios de urgencias: metanálisis. *Emergencias*. 2017;29(1):49-60.

Heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: New entity?

Patricia Javaloyes^{1,2}, MD; Víctor Marquina^{1,2}, MD; and Pere Llorens^{1,2,3}✉, PhD

¹ Emergency Department, Short Stay and Hospital at Home, *Hospital General de Alicante*. Alicante, Spain.

² *Grupo de Investigación de la Insuficiencia Cardíaca Aguda de la Sociedad Española de Urgencias y Emergencias (ICA-SEMES)*. Spain.

³ Clinical Medicine Department, *Universidad Miguel Hernández*. Elche, Alicante, Spain.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: April 29, 2018

Accepted: May 31, 2018

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

AHF: acute heart failure

BNP: brain natriuretic peptide

HF: heart failure

HFmrEF HF with mid-range left ventricular ejection fraction

HFpEF: HF with preserved left ventricular ejection fraction

HFrEF: HF with reduced left ventricular ejection fraction

HBP: high blood pressure

LVEF: left ventricular ejection fraction

ABSTRACT

Currently, a new classification of patients with heart failure (HF) according to the left ventricular ejection fraction (LVEF), the HF with mid-range LVEF (HFmrEF) between 40 and 49% is described. This is included in the previous classification of HF with LVEF greater than 50% or preserved LVEF (HFpEF) and HF with reduced LVEF (HFrEF), less than 40%. This new group of patients represents between 16-20% of patients with HF, thus, since its publication, there have been several studies interested in discovering the characteristics of these. After reviewing the studies that we currently have, we can draw some conclusions regarding those with HFmrEF, which share clinical, epidemiological and etiological characteristics with the other two patterns (HFpEF and HFrEF); therefore, it is possible that the HFmrEF represents more a transitional state between HFrEF and HFpEF than an independent entity in itself. Patients with HFpEF do not show differences in mortality compared to the other two groups, except in those with ischemic heart disease in whom mortality is similar to that in patients with HFrEF. It is recommended to treat those who have HFmrEF in a similar way to those with HFpEF, although it has been observed that the former benefit from a treatment similar to those with HFrEF.

Keywords: Heart Failure, Left ventricular ejection fraction, Classification, Therapeutics

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia: ¿Nueva entidad?

RESUMEN

En la actualidad se describe una nueva clasificación de pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC con FEVI intermedia (ICFEi) entre 40 y 49%. Esta se incluye en la anterior clasificación en IC con FEVI mayor del 50% o FEVI preservada (ICFep) y la IC con FEVI reducida (ICFer), menor del 40 %. Este nuevo grupo de pacientes representa entre el 16-20% de los pacientes con IC, por lo que desde su publicación han habido varios estudios interesados en descubrir las características de estos. Tras revisar los estudios de los que disponemos actualmente se pueden extraer algunas conclusiones respecto a los que presentan ICFEi, que comparten características clínicas, epidemiológicas y etiológicas con los otros dos patrones (ICFep e ICFer); por lo que cabe la posibilidad de que la ICFEi represente más un estado transicional en-

✉ P Llorens

Servicio de Urgencias Generales, UCE y UHD. Hospital General de Alicante. Calle Pintor Baeza, nº 12. 03010. Alicante, España.

E-mail address: llorens_ped@gva.es

tre ICFeR y ICFeP que una entidad independiente en sí misma. Los pacientes con ICFei no presentan diferencias en la mortalidad frente a los otros 2 grupos, excepto en aquellos con cardiopatía isquémica en los cuales la mortalidad es similar a la de pacientes con ICFeR. Se recomienda tratar a los que tienen ICFei de forma similar a aquellos con ICFeP, aunque se ha observado que los primeros se benefician de un tratamiento similar a los que padecen ICFeR.

Palabras clave: Insuficiencia cardíaca, Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, Clasificación, Terapéutica

INTRODUCTION

The heart failure (HF) is a disease with a high prevalence (2%) in adulthood, that can reach up to 8% in patients older than 65 years. It is one of the main causes of hospitalization, being responsible for 2.5% of health expenditure¹⁻³. For this reason, all facts about the disease are important and, therefore, the constant research for a better understanding of the HF's mechanism and how to improve its treatment.

The most important terminology for describing HF is based on the classification according to the left ventricular ejection fraction (LVEF)⁴, which, historically, has been defined in two groups: the HF with LVEF less than 40%, or the HF with reduced LVEF (HFrEF), and with LVEF greater than 50%, or HF with preserved LVEF (HFpEF). Until then, patients with LVEF between 40-49% represented a blurred area⁵. In 2013, the guidelines of the American Heart Association defined for the first time the term "mid-range left ventricular ejection fraction (HFmrEF)" that includes these patients with LVEF between 40 and 49%⁶. Later, in the 2016, the European Society of Cardiology (ESC) defined the HFmrEF in patients with ejection fraction between 40 and 49%⁷.

The differentiation of patients with HF according LVEF is important, as it relates to different underlying causes: demographic characteristics, comorbidities and response to treatments. Only in those with HFrEF, treatments have achieved the reduction of morbidity and mortality⁸. Thus, it is important to stimulate clinical and therapeutic research in the new group of patients with LVEF between 40 and 49%, and to describe whether there is a therapeutic behavior to improve the morbidity and mortality of these patients^{9,10}.

EPIDEMIOLOGY OF THE HFmrEF

The LVEF represents a major function in the classifica-

tion of patients with HF. In previous studies, only patients with HFpEF and HFrEF were included, excluding those with LVEF between 40-49% or even including them in the group of patients with HFpEF. Recent studies have shown that the prevalence of HFmrEF is increasing, as it is estimated to represent 20% of the cases with HF, and it is expected that with the increasing age of the population this figure will grow in coming years¹¹⁻¹³. It is, therefore, important to identify the HFmrEF as a separate group and to study the characteristics, pathophysiology and treatment of this group of patients, since there is currently evidence of which treatments improve mortality in those presenting HFrEF but not of the ones that have HFpEF or HFmrEF⁸.

CLINICAL FEATURES

The clinical characteristics of patients with HFmrEF are heterogeneous. In recent years, multiple studies have been carried out to try to specify them. In 2007, in the OPTIMIZE-HF study, an analysis of 41267 patients that considered the hospitalized ones with HF according to the echocardiographic profile, including other variables, found that those with HFmrEF resembled more patients with HFpEF¹⁴. The same result was observed in the GWTG-HF registry, in which patients with HFmrEF were compared with those who presented HFpEF and HFrEF; in this registry was pointed out the fact that patients with HFmrEF shared a characteristic with those who had HFrEF, which was the ischemic heart disease¹⁵. A Swedish registry of HF, with 42987 patients, yielded that the rates of ischemic heart disease were 60% in patients with HFrEF, 61% with HFmrEF and 52% with HFpEF¹⁶; and a global registry of those who suffered from acute heart failure (AHF) in nine countries of Europe, Latin America and Australia, in which 4953 patients were included, the result was that those who had HFmrEF shared characteristics with those

of HFrEF and HFpEF. It was also observed that patients with HFmrEF presented higher prevalence of high blood pressure (HBP), and low prevalence of acute renal failure, they had more hospitalizations for acute coronary syndrome and they were given more intravenous vasodilator treatment. In this case, short-term mortality was lower than in those who had HFrEF and similar in patients with HFpEF¹⁷.

The REDINSCOR II registry, where 1420 patients from 20 Spanish hospitals were included, yielded that those with HFmrEF were alike those who had HFpEF in characteristics such as age, HBP and atrial fibrillation. On the other hand, patients with HFrEF share the male predominance and a higher rate of ischemic heart disease. There were no differences in mortality between these groups¹⁸.

The CHART-2, where 3480 patients were included, yielded that the clinical characteristics of those with HFmrEF are intermediate among those with HFpEF and HFrEF; that is why patients with HFmrEF seem to represent a transitional state between HFrEF and HFpEF rather than an independent entity¹². A similar result was obtained in the Spanish registry RICA, where can perceived that the clinical characteristics of patients with HFmrEF are similar to those who suffer from HFpEF. In this registry, a better prognosis is observed in those who have HFmrEF with respect to those diagnosed with HFrEF¹⁹. In the same way, in a study conducted the Spanish registry EAHFE, where 6856 patients with AHF were analyzed, yielded that those with HFmrEF present intermediate characteristics between patients with HFpEF and HFrEF²⁰.

Regarding the treatment, nowadays beta-blockers have proved to enhance the prognosis in patients with HFrEF, and in recent studies the results suggest that this benefit also applies to those with HFmrEF²¹.

PATHOPHYSIOLOGY OF THE HFmrEF

Studies suggest that the HFrEF and the HFpEF represent different pathophysiological syndromes²². The first is characterized by systolic dysfunction and the second diastolic. In the ESC guidelines is suggested that patients with HFmrEF present both: diastolic and systolic dysfunction; what makes us wonder if they have an entity in themselves, or simply –as mentioned– represent a transition between patients with HFpEF and HFrEF.

The ischemic heart disease may be the patho-

physiological basis of these patients. Like the Swedish registry²³, other studies such as Chioncel *et al.*²⁴ or Rickenbacker *et al.*²⁵ showed higher percentages of underlying ischemic heart disease in patients with HFpEF. The REDINSCOR II¹⁸ registry also obtained that the most frequent cause was myocardial ischemia, with 39.1%, and AF with 39.4%. In the ESC HF Long Term²⁴ registry was observed that the similarities between HFmrEF and HFrEF suggest that the first represents the recovery of patients with HFrEF or an early stage of it.

PROGNOSIS

The prognosis of patients with HFmrEF is alike those with HFpEF, except for those with ischemic heart disease, in which mortality is similar to patients with HFrEF²³.

In the OPTIME HF¹⁴ registry, a mortality of 3.9% was perceived in patients with HFrEF, in HFmrEF of 3% and in HFpEF of 2.9%. In the GWTG-HF the recorded mortality, at 30 days and a year, in patients with HFmrEF was of 8.2% and 35.1%, respectively; in the HFpEF of 8.5% and 35.6%; and in the HFrEF of 9.5% and 37.5%¹³.

In the REDINCOR II, no significant differences were found in hospital mortality among the three groups; the most frequent cause of death was refractory HF and death from non-cardiovascular causes¹⁸.

Another study of the EAHFE registry, with 3958 patients with AHF, yielded that after adjusting the hazards ratios (HR) for the discordant variables among the groups, no significant differences in mortality were found after an episode of worsening, for the group HFmrEF with respect to the HFpEF and HFrEF groups²⁰.

The recent study of Hamatani *et al.*²⁶, based on two Japanese registries (Wet-HF and NaDEF), which analyzes the prognosis role of the brain natriuretic peptide (BNP) in patients with HF according to their LVEF, yielded that the prognostic value of the BNP in those with HFmrEF has intermediate characteristics between patients with HFpEF and HFrEF²⁶. The BNP is a hormonal peptide released predominantly by the ventricular myocardium, in response to myocardial stress, hence, in patients with HFpEF, lower levels of BNP are observed than in those who have HFrEF. It seems that the cases with HFmrEF have intermediate characteristics between these two groups.

Concerning to what is the most appropriate destination for patients with HFmrEF, in the EAHFE registry was appreciated that AHF patients with HFmrEF entering the Cardiology Department have less reconsultations at 30 days than the ones admitted at the Internal Medicine Department, or those discharged directly from the Emergency Department²⁷.

THERAPEUTIC STRATEGIES

The definition of HFmrEF is still very recent, therefore, we have not enough information to state what should be the treatment of these patients. The ESC guidelines suggest that until more information is available, they should be treated in a similar way of those with HFrEF⁷.

Within these guidelines can be found some clinical studies in phase II and III in patients who suffer from HF with LVEF, regarding the benefit of certain drugs against placebo. In the CHARM-Preserved²⁸, a study was carried out with candesartan versus placebo in patients with LVEF greater than 40%, stage II-IV of the NYHA and history of hospitalization for cardiac causes with a follow-up of 3 years, in which a trend towards reduction of 11% was observed in the combined endpoint of cardiovascular mortality and hospitalization due to HF (22% vs. 24%; $p=0.12$ unadjusted, $p=0.051$ adjusted).

In the SENIORS²⁹, a study of nebulolol versus placebo was performed in patients with confirmed HF as admission for HF in the last 12 months or LVEF less than or equal to 35%, or both; in the last 6 months, age greater than or equal to 70 years and with a follow-up of 1.8 years; in which a reduction of 14% was observed in the combined variable of all-cause mortality or cardiovascular hospitalization (31% vs. 35%; $p=0.04$).

In the PARAMOUNT³⁰, a study of sacubitril/valsartan versus valsartan was performed in patients with HF with LVEF greater than or equal to 45%, stage II-III of the NYHA, NT-proBNP greater than 400pg/ml and with a follow-up of 12 weeks; in which a reduction of change NT-proBNP-ratio with sacubitril/valsartan was observed, 0.77 (HF95%; 0.64-0.92; $p=0.005$).

In the rest of the studies carried out, no significant differences in mortality were found: PEP-CH³¹, where perindopril was studied against placebo; I-PRESERVE³², ibesartan versus placebo; ALDO-DHF³³ and TOPCAT³⁴, spironolactone versus placebo; DIG-

PEF³⁵, digoxin versus placebo; and RELAX³⁶, sildenafil versus placebo.

Although in the ESC guidelines is recommended to treat patients with HFmrEF similar to those with HFpEF, it has been proven that those with HFmrEF benefit from a similar treatment to those suffering from HFrEF.

The study of Cleland *et al.*²¹ yielded that the use of beta-blockers in patients with HF, in sinus rhythm, had a benefit on morbidity and mortality more evident in those who had HFrEF, but also in those with HFmrEF.

If we observe the medication used in patients with ventricular dysfunction in the HF registries according to their LVEF, it can be confirmed that those who suffer from HFmrEF present a significantly different therapeutic strategy compared to those with HFrEF and HFpEF, what reflects the absence of specific recommendations on the conduct to be followed in patients with HFmrEF.

In the RENDINSCOR II¹⁸ registry was observed that the use of angiotensin-II receptor antagonists (ARA-II) in patients with HFrEF was 78.8%, in HFmrEF of 72.4% and in HFpEF of 63.1%. The use of beta-blockers in the HFrEF was 86.2%, HFmrEF 71.8% and HFpEF 59.5%. The antialdosterone in HFrEF, 65.8%, HFmrEF, 45%, and HFpEF, 28.5%; and diuretics in HFrEF 89.4%, HFmrEF 82.6% and HFpEF 84.6%.

In the Heart Failure Long-Term Registry²⁴, using beta-blockers and ARA-II was of 90% in patients with HFrEF and HFmrEF, and in patients with HFpEF was 75%. The use of mineralocorticoid receptors' antagonists was 70% in patients with HFrEF, 55% in HFmrEF and 35% in HFpEF. Regarding the use of ivabradine, it was 10% in patients with HFrEF and HFmrEF and 5% in patients with HFpEF.

As for the acute therapeutics in patients with HF, the EAHFE registry yielded that there are no differences in the treatment provided at the emergency department compared to patients with HFpEF who are attended for an acute decompensation of HF, when compared with the other two groups²⁰. With this, the role of in-hospital and out-hospital emergency departments with respect to the prognosis of patients with AHF, regardless of their LVEF, remains uncertain³⁷⁻⁴¹.

TREATMENT OF COMORBIDITIES

As we have described, the pathophysiology of the

HFmrEF is, until today, unknown; and according to the ESC guidelines⁷ it has similarities with the HFpEF, where can be found conditions associated with different phenotypes, including cardiovascular diseases (atrial fibrillation, HBP, pulmonary hypertension, peripheral arterial disease) and non-cardiovascular diseases (diabetes mellitus, chronic kidney disease, anemia, iron deficiency, chronic obstructive pulmonary disease and obesity). If the mortality of patients with HFpEF and HFmrEF are compared with those who have HFrEF, there can be observed that the first ones usually take place due to non-cardiovascular causes.

Until now, it has not been shown that any treatment reduces the morbidity and mortality in patients with HFmrEF, but it seems important to carry out interventions to improve symptoms, quality of life and evolution, without exacerbating the HF^{7,42}.

In CHART-2¹² was observed that patients who initially have HFmrEF and pass to HFrEF show worse prognosis than those who remain in HFmrEF or improved its preserved ejection fraction. In this study was found that in the first year, 44% of patients with HFmrEF pass to HFpEF and 16% to HFrEF; and at 3 years, 45% and 21%, respectively. There were observed as predictive values of changes in the LVEF: the ischemic heart disease as a negative factor and female sex as a positive. No significant changes were confirmed in the association of the use of certain drugs and changes in the LVEF; beta-blockers and diuretics did not show improvement in the LVEF of patients with HFrEF.

THE FUTURE ABOUT THE HFmrEF

The term of HFmrEF is relatively recent, although in previous ESC guidelines⁷, the existence of a blurred area between the HFrEF and the HFpEF was mentioned. It is likely that identifying HFmrEF as a separate group will stimulate research on the characteristics, pathophysiology and treatment of this group of patients. It is believed that patients with probable HFmrEF have a slight diastolic dysfunction but with characteristics of systolic dysfunction.

There is still ignorance concerning patients with HFmrEF; therefore, it is important to carry out future studies where patients with HFmrEF can be included and to learn more about the pathophysiology of these patients, their etiology, the phenotype, how to treat comorbidities, what treatment is beneficial to

improve morbidity and mortality, and the convenience of their inclusion in the risk scales for ambulatory patients or with AHF⁴³⁻⁴⁵. It is believed that these studies are feasible since those that have HFmrEF represent a quarter of patients with HF, thus, we have tools to develop prospective studies and learn more about their characteristics.

REFERENCES

1. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart*. 2007;93(9):1137-46.
2. Rodríguez-Artalejo F, Banegas Banegas JR, Guallar-Castillón P. Epidemiología de la insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57(2):163-70.
3. Llorens P, Escoda R, Miró Ò, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, *et al*. Características clínicas, terapéuticas y evolutivas de los pacientes con insuficiencia cardíaca aguda atendidos en servicios de urgencias españoles: Registro EAHFE (*Epidemiology of Acute Heart Failure in Spanish Emergency Departments*). *Emergencias*. 2015;27(1):11-22.
4. Wang TJ, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, LeRoy EC, Vasan RS. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation*. 2003;108(8):977-82.
5. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Aurichio A, Böhm M, Dickstein K, *et al*. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-847.
6. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62(16):e147-239.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, *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 J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
8. Butler J, Fonarow GC, Zile MR, Lam CS, Roessig L, Schelbert EB, *et al.* Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: current state and future directions. *JACC Heart Fail.* 2014;2(2):97-112.
 9. Pérez-Díez C, Real-Campaña JM, Noya-Castro MC, Andrés-Paricio F, Abad-Sazatornil MR, Povar-Marco JB. Errores de medicación en un servicio de urgencias hospitalario: estudio de situación para mejorar la seguridad de los pacientes. *Emergencias.* 2017;29(6):412-5.
 10. De Andrés Lázaro AM. Acerca de los errores de medicación en los servicios de urgencias hospitalarios: pasos para la mejora en la seguridad del paciente. *Emergencias.* 2017;29(6):371-2.
 11. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, *et al.* Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-72.
 12. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, Yamuchi T, Onose T, *et al.* Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction - A report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(10):1258-69.
 13. Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, Peterson ED, Bhatt DL, Cannon CP, *et al.* Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation.* 2012;126(1):65-75.
 14. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, *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.
 15. Cheng RK, Cox M, Neely ML, Heidenreich PA, Bhatt DL, Eapen ZJ, *et al.* Outcomes in patients with heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction in the Medicare population. *Am Heart J.* 2014;168(5):721-30.
 16. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT, *et al.* Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: A Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail* [Internet]. 2017 [citado 18 Abr 2018];10(6):e003875. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR>
 - CHEARTFAILURE.117.003875
 17. Farmakis D, Simitsis P, Bistola V, Triposkiadis F, Ikonomidis I, Katsanos S, *et al.* Acute heart failure with mid-range left ventricular ejection fraction: clinical profile, in-hospital management, and short-term outcome. *Clin Res Cardiol.* 2017;106(5):359-68.
 18. Gómez-Otero I, Ferrero-Gregori A, Varela Román A, Seijas Amigo J, Pascual-Figal DA, Delgado Jiménez J, *et al.* La fracción de eyección intermedia no permite estratificar el riesgo de los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2017;70(5):338-46.
 19. Guisado-Espartero ME, Salamanca-Bautista P, Aramburu-Bodas Ó, Conde-Martel A, Arias-Jiménez JL, Llàcer-Iborra P, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction in patients admitted to internal medicine departments: Findings from the RICA Registry. *Int J Cardiol.* 2018;255:124-8.
 20. Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, Jacob J, Herrero-Puente P, Martín-Sánchez FJ, *et al.* Mortalidad tras un episodio de insuficiencia cardiaca aguda en una cohorte de pacientes con función ventricular intermedia: análisis global y en relación con el lugar de ingreso. *Med Clin (Barc).* 2018;151(6):223-30.
 21. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, Altman DG, Holmes J, Coats AJS, *et al.* 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(1):26-35.
 22. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Wang TJ, *et al.* Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation.* 2009;119(24):3070-7.
 23. Koh AS, Tay WT, Teng THK, Vedin O, Benson L, Dahlstrom U, *et al.* A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1624-34.
 24. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD, Crespo-Leiro MG, Harjola VP, *et al.* 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. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1574-85.
 25. Rickenbacher P, Kaufmann BA, Maeder MT,

- Bernheim A, Goetschalckx K, Pfister O, *et al.* Heart failure with mid-range ejection fraction: a distinct clinical entity? Insights from the Trial of Intensified versus standard Medical therapy in Elderly patients with Congestive Heart Failure (TIME-CHF). *Eur J Heart Fail.* 2017;19(12):1586-96.
26. Hamatani Y, Nagai T, Shiraiishi Y, Kohsaka S, Nakai M, Nishimura K, *et al.* Long-term prognostic significance of plasma B-type natriuretic peptide level in patients with acute heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fractions. *Am J Cardiol.* 2018;121(6):731-8.
27. Miró Ò, Javaloyes P, Gil V, Martín-Sánchez FJ, Jacob J, Herrero P, *et al.* Comparative analysis of short term outcomes of patients with heart failure with mid-range ejection fraction after acute decompensation. *Am J Cardiol.* 2018 [En prensa]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2018.09.021>
28. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, *et al.* ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013;34(39):3035-87.
29. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, *et al.* Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26(3):215-25.
30. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, *et al.* Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67.
31. Gilbert RE, Krum H. Heart failure in diabetes: effects of anti-hyperglycaemic drug therapy. *Lancet.* 2015;385(9982):2107-17.
32. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nochio-ka K, Miura M, *et al.* Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J.* 2015;36(15):915-23.
33. Faggiano P, D'Aloia A, Gualeni A, Gardini A, Giordano A. Mechanisms and immediate outcome of in-hospital cardiac arrest in patients with advanced heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2001;87(5):655-7, A10-1.
34. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, *et al.* Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362(9386):777-81.
35. Camm AJ, Corbucci G, Padeletti L. Usefulness of continuous electrocardiographic monitoring for atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2012;110(2):270-6.
36. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J, *et al.* The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J.* 2006;27(19):2338-45.
37. Jacob J, Arranz M, Sancho Ramoneda M, López A, Navarro Sáez MC, Cousiño Chao JR, *et al.* Estudio de cohortes de pacientes tratados con ventilación no invasiva en servicios de urgencias prehospitalarios y hospitalarios de Cataluña: registro VNICat. *Emergencias.* 2017;29(1):33-8.
38. Park JJ, Kim SH, Oh IY, Choi DJ, Park HA, Cho HJ, *et al.* The effect of door-to-diuretic time on clinical outcomes in patients with acute heart failure. *JACC Heart Fail.* 2018;6(4):286-94.
39. Matsue Y, Damman K, Voors AA, Kagiya N, Yamaguchi T, Kuroda S, *et al.* Time-to-furosemide treatment and mortality in patients hospitalized with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(25):3042-51.
40. Harjola P, Harjola VP. ¿Podemos hacer más por los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en la fase prehospitalaria? *Emergencias.* 2017;29(4):221-2.
41. Miró O, Llorens P, Escalada X, Herrero P, Jacob J, Gil V, *et al.* Atención prehospitalaria a los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en España: estudio SEMICA. *Emergencias.* 2017;29(4):223-30.
42. Aguirre Tejedó A, Miró O. Prevalencia de factores precipitantes de insuficiencia cardiaca aguda y su impacto pronóstico: una revisión sistemática. *Emergencias.* 2017;29(3):185-93.
43. Llorens P. Necesidad de evaluar el riesgo de los pacientes con insuficiencia cardiaca aguda en los servicios de urgencias más allá del juicio clínico. *Emergencias.* 2018;30(2):75-6.
44. García-Gutiérrez S, Quintana López JM, Antón-Ladislao A, Gallardo Rebolal MS, Rilo Miranda I, Morillas Bueno M, *et al.* Validación externa de la escala EAHFE-3D para la evaluación del pronóstico en insuficiencia cardiaca aguda. *Emergencias.* 2018;30(2):84-90.
45. Rivero-Santana A, Del Pino-Sedeño T, Ramallo-

Fariña Y, Vergara I, Serrano-Aguilar P. Valor de los instrumentos ISAR y TRST para predecir resultados adversos en población general geriátrica

asistida en los servicios de urgencias: metanálisis. *Emergencias*. 2017;29(1):49-60.