

# Hipertensión arterial e Insuficiencia cardiaca con función ventricular conservada

¿Un desafío de la década 2020 – 2030?

**Dr. Hernán Gomez LLambí**

- Medico Cardiólogo. Doctor en Medicina
- Summa cum laude. Phd FAHA
- Director Centro Medico Carlos Taquini
- ExPresidente de la Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial



La Insuficiencia cardiaca (IC) representa la mitad de la internación cardiológica en los países desarrollados. El incremento de la incidencia de esta patología en las unidades de internación cardiológicas representa un elevado costo humano y económico.

Por otra parte, la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) es una entidad con una notable morbilidad y mortalidad, 35% de la tasa bianual de internación por IC y 14% de la mortalidad en similar periodo de tiempo. Aun más, la presencia de ICFEP se ha incrementado en un 10% respecto a la IC con FE reducida (ICFER) (1).

Este hecho se ha asociado al incremento de la hipertensión arterial (HTA), diabetes y la obesidad en las sociedades desarrolladas, siendo hoy día la ICFEP la forma más común de IC.

Aunque la ICFER y la ICFEP son clínicamente semejantes, ambas presentaciones de la IC son fisiológicamente diferentes. Por un lado, tenemos fundamentalmente una función contráctil sistólica deteriorada (ICFER) y por otro tenemos una función contráctil preservada pero una función diastólica reducida (ICFEP)

Esta diferencia fisiopatológica se expresa también en que todas las intervenciones farmacológicas sobre el Simpático o el sistema renina angiotensina no han resultado en una disminución de la mortalidad y sobrevida esperada, resultados que si hemos obtenido en la ICFER.

Aunque la transformación de ICFEP en ICFER se ha visto, esta evolución es clínicamente poco frecuente.

Ante esta realidad sanitaria los investigadores hemos tratado de desarrollar modelos experimentales que reproduzcan esta patología.

Lo que queda claro es que cualquier intento de reproducir el modelo humano de ICFEP debe incluir las tres entidades más importantes halladas como participantes necesarios de esta entidad, la hipertensión arterial, el estrés cardio metabólico y el envejecimiento.

La primera dificultad para tener un modelo que reproduzca esta entidad es que la ICFEP es una enfermedad crónica, por lo tanto, cualquier intento de desarrollar un modelo experimental debe incluir un tiempo prolongado de estímulo patológico. Las entidades que permiten este desarrollo son la HTA experimental, como en la cepa SHR, y los modelos genéticos de obesidad (Zucker) y la senescencia. (2)

Si pudiéramos combinar las tres entidades podríamos acelerar el conocimiento de la ICFEP y entender mejor los mecanismos fisiopatológicos que la producen.

Para el estudio experimental del efecto del envejecimiento contamos con la cepa C57BL/6 de ratón de más de 24 meses de vida. Esta cepa desarrolla con el envejecimiento todas las características clínicas de la ICFEP (2). Es importante destacar que si nosotros añadimos a la edad un estímulo externo extra como una sobrecarga calórica (como se puede observar en la rata Zucker.ZF1) o diabetes como en la rata goto Kakizaki o HTA, como es el modelo DOCA-sal (deoxicorticosterona) y o Angiotensina II, el fenómeno fisiopatológico puede resultar exitoso.

De esta manera este modelo tendría entonces todos los elementos patológicos observados en la especie humana (hipertensión arterial, obesidad, y diabetes)

Recientemente se ha demostrado que la obesidad asociada a la inhibición de la vía del óxido nítrico con L-Name (que potenciaría los fenómenos



inflamatorios vía I-Nos), permite obtener un modelo experimental muy semejante funcional y metabólicamente al humano corroborando la importancia de los procesos inflamatorios crónicos como la obesidad, la HTA y la respuesta inmunológica en el desarrollo de la ICFEP.

En el caso particular de la HTA, a pesar de la alta prevalencia de HTA en los pacientes con ICFEP no parece ser necesaria la presencia de hipertrofia cardiaca(HVI) para que esta se desarrolle.

Diferentes estudios multicentricos como I-PRESERVE, CHARM-Preserved, and TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial) demuestran que entre un tercio y dos tercios de los pacientes con ICFEP no presenta HVI. (3,4,5)

Este hallazgo hace suponer que otros mecanismos fisiopatológicos y humorales como la rigidez arterial y el desacople ventrículo aórtico jugarían un papel, suponiendo que sería necesario enfocarse en diferentes objetivos terapéuticos

La asociación de la ICFEP con otras patologías como la insuficiencia renal plantea que cualquier intento de reproducir este síndrome debe considerar otros sistemas en su evolución y desarrollo.

En conclusión, este tercer decenio nos encuentra abocados a la tarea de reproducir con diferentes esquemas experimentales una entidad patológica a la cual aun no hemos logrado aun tratar exitosamente.

Qué papel podrán jugar el bloqueo conjunto del simpático, el sistema renina angiotensina aldosterona-nepirilisina y la inhibición de la SGLT2 en su tratamiento permanece aún desconocido

Este breve editorial tiene como objetivo que los lectores visualicen que la dificultad descrita para desarrollar un modelo experimental que se pueda homologar a la ICFEP de los seres humanos, es también la dificultad de los especialistas en entender la complejidad de esta patología impidiendo el tratamiento adecuado.

Confiamos plenamente que la ciencia nos dé una respuesta en este decenio 2020-2030.

## Lectura recomendada:

1. Dunnlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14:591–602
2. Roh JD, Houstis N, Yu A, Chang B, Yeri A, Li H, Hobson R, Lerchenmüller C, Vujic A, Chaudhari V, et al. Exercise training reverses cardiac aging phenotypes associated with heart failure with preserved ejection fraction in male mice. *Aging Cell.* 2020;19:e13159.
3. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J, Yusuf S, Pocock S; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362:759–766.
4. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2008;359:2456–2467
5. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, et al; -TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370:1383–1392.

