

Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Normal

Meliza Goi Roscani, Luiz Shiguero Matsubara, Beatriz Bojikian Matsubara

Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, São Paulo, SP - Brasil

Resumen

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal (ICFEN) es un síndrome complejo que viene siendo ampliamente estudiado desde la última década. Es causado por disfunción ventricular diastólica manifestada por métodos complementarios como estudio hemodinámico o ecocardiograma, en presencia de fracción de eyección preservada. Afecta preferentemente a individuos más añosos y con comorbilidades, como hipertensión arterial sistémica, insuficiencia coronaria y obesidad. Los mecanismos fisiopatológicos son complejos y multifactoriales, involucrando la rigidez pasiva del miocardio, la geometría ventricular, la fuerza de contención pericárdica y la interacción entre los ventrículos. Los objetivos principales del tratamiento son reducir la congestión venosa pulmonar, la frecuencia cardíaca y controlar las comorbilidades. Todavía no hay evidencias de que el uso de medicaciones específicas, como inhibidores de la enzima de conversión o betabloqueadores, interfieran en la mortalidad. Los factores de peor pronóstico incluyen la edad avanzada, presencia de disfunción renal, diabetes, clase funcional III y IV (NYHA) y estado avanzado de disfunción diastólica, con patrón restrictivo al llenado ventricular. Otro aspecto viene cobrando espacio en la bibliografía es el cuestionamiento del papel de la disfunción sistólica en los cuadros de ICFEN. Todos estos aspectos se abordan detalladamente en la presente revisión.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome complejo caracterizado por intolerancia a los esfuerzos físicos, retención de líquidos y fenómenos congestivos, y después del inicio de los síntomas, presenta altas tasas de morbilidad-mortalidad. Se trata de una condición con prevalencia creciente en el mundo y se estima que, en 2025, habrá cinco millones de casos en Brasil¹. El riesgo acumulado de desarrollar IC en el transcurso

Palabras clave

Insuficiencia cardíaca, diástole, cardiomegalia, ecocardiografía, distensión.

Correspondencia: Meliza Goi Roscani •

R. Doutor José Augusto de Arruda Botelho, 70 - Jardim Maria Lu - 17203-030 - Jaú, SP - Brasil

E-mail: meliza10@cardiol.br, meliza10@hotmail.com

Artículo recibido el 27/07/09; revisado recibido el 04/09/09; aceptado el 21/09/09.

de una década es mayor en la población de adultos mayores que en jóvenes². Por lo tanto, en los adultos mayores con señales o síntomas clásicos de IC, la intolerancia a los esfuerzos físicos se debe frecuentemente al aumento de la presión en el atrio izquierdo, aun cuando la fracción de eyección permanezca dentro de los límites de la normalidad. Esta condición corresponde a la insuficiencia cardíaca diastólica (ICD). La entidad viene siendo foco de discusión en la última década y varios conceptos han sido reformulados, justificando la presente revisión.

Terminología

Existe una controversia en la bibliografía sobre cuál es la denominación más apropiada para esta condición clínica "IC diastólica" o "IC con función sistólica preservada". Aquellos que defienden la denominación de IC con función sistólica preservada dicen que esta forma más descriptiva evita confusión o diagnóstico incorrecto, teniendo en vista que la disfunción diastólica está presente en casi todos los casos de IC³.

Los autores que defienden la denominación de IC diastólica dicen que al especificar el término "diastólica", ya se sobreentiende que está siendo excluida la disfunción sistólica significativa y el fenómeno congestivo depende de la disfunción diastólica (DD). También se hace referencia a que el término insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada no permite la distinción de los casos de valvulopatía mitral en la que la fracción de eyección (FE) es normal y la IC no se debe a la disfunción diastólica⁴.

Actualmente, varios autores sustituyeron el término función sistólica preservada por FE normal, entendiendo que pacientes con IC diastólica pueden presentar algún grado de disfunción sistólica. En la bibliografía, estas denominaciones de utilizan como sinónimas. En esta revisión se utilizarán preferentemente el término IC con FE normal, o ICFEN, por ser más descriptivo.

Aspectos históricos y conceptos

Según Roelandt, la primera asociación entre relajación miocárdica y función ventricular fue descrita en 1923, por Yendell Handerson, el cual afirmó que la relajación miocárdica era tan importante como la contracción⁵. Dio el ejemplo de que un paciente añoso, con relajación miocárdica retardada, podría presentar intolerancia a los esfuerzos físicos. Por lo tanto, se describía lo que vendría a constituir la insuficiencia cardíaca con FE normal (ICFEN).

No obstante, el concepto sólo recibió atención en los años 60⁶ y en la década siguiente, con estudios asociando

a isquemia miocárdica con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI)^{7,8}.

En 1984, Brutsaert describió su teoría sobre el triple control de la relajación miocárdica⁹, la cual dependería de la precarga, de la desactivación muscular y de la uniformidad de desactivación en el tiempo y en el espacio.

Gaasch definió el término disfunción diastólica en 1994, como "incapacidad del corazón de acomodar el volumen de sangre durante la diástole con bajas presiones; el llenado ventricular es retardado o incompleto y la presión atrial aumenta, causando congestión pulmonar o sistémica"¹⁰. Diez años más tarde, en 2004, el mismo autor¹¹ redefinió la entidad, escribiendo: "La disfunción diastólica puede ocurrir independientemente de la FE ser normal o reducida. Si el paciente con FE normal desarrolla intolerancia al esfuerzo, disnea y congestión, es necesario usar el término Insuficiencia Cardíaca Diastólica."

Recientemente, varios investigadores argumentaron que la ICD sería, de hecho, la manifestación clínica de disfunción sistólica transitoria, secundaria a la isquemia o hipertensión. Para refutar este argumento, Baicu y colaboradores evaluaron pacientes con diagnóstico de ICD e individuos sin disfunción ventricular por medio de manometría del VI asociado al cálculo del volumen ventricular¹². Los pacientes con ICD presentaron todos los índices de función sistólica global y de contractilidad miocárdica preservados. Los autores concluyeron que, aun en presencia de discretas alteraciones de la función sistólica, el término ICD es aplicable, teniendo en vista la evidente contribución de la disfunción diastólica en el cuadro de IC.

Epidemiología

Entre los pacientes con el síndrome clínico de IC, la prevalencia de ICFEN varía ampliamente en los diferentes estudios, de 40%-71%, con promedio de 56%¹³. Esta variación se debe, probablemente, a la definición adoptada para el término "función sistólica preservada" y a las características de la población estudiada, como edad, raza y prevalencia del sexo femenino. Por ejemplo, dos estudios publicados en 2000, uno desarrollado en la población americana y otro en la población europea, utilizaron tres categorías de función sistólica: preservada, discretamente reducida y moderada o gravemente reducida. Con todo, en el estudio americano la función sistólica fue considerada preservada si FE = 0,50 y correspondió al 24% de los pacientes¹⁴; en el estudio europeo la FE = 0,45 fue considerada preservada y correspondió al 38% de los pacientes¹⁵. Otro aspecto es el hecho de algunos estudios agrupar pacientes con FE normal o discretamente reducida¹⁶.

Con relación a la edad, se sabe que la prevalencia de la ICFEN está directamente asociada a esta variable⁴. De esos individuos, el 41% presentaba FE mayor que 0,50¹⁷. Resultados similares fueron encontrados en publicaciones posteriores¹⁸⁻²⁰. En poblaciones de adultos mayores con más de 70 años, la prevalencia puede superar el 50%²¹. Finalmente, casísticas de pacientes con IC y con predominio del sexo femenino pueden presentar índices de FE preservadas con frecuencias tan elevadas como el 60%²².

Fisiopatología

El llenado ventricular en la diástole se define por las características físicas de la cámara, que establecen las relaciones entre presión y volumen. Estas características físicas están regidas por la complacencia ventricular que describe el cociente entre una variación dada de volumen y su correspondiente variación de presión²³⁻²⁷. Aunque estos conceptos sean aplicables a los dos ventrículos, se utilizará el ventrículo izquierdo como referencia para facilitar la comprensión.

La complacencia debe ser analizada considerando un ventrículo dado, al final del llenado diastólico, después de la contracción atrial, cuando todos los fenómenos activos de la diástole, teóricamente, ya se completaron (Figura 1). En ese momento particular del ciclo cardíaco, si el ventrículo opera en diferentes condiciones de carga, los puntos de asociación presión-volumen describen una curva característica en el plano cartesiano, típica de una función exponencial.

La primera implicación clínica de esa característica es que en un ventrículo dado, conteniendo poco volumen, aumentos adicionales expresivos de volumen son tolerados sin variación de la presión. Con todo, después de un cierto límite, pequeños aumentos de volumen causan variaciones importantes en la presión diastólica. Es decir, un mismo ventrículo puede presentar complacencia variable, dependiendo del volumen en que opera²⁵.

La segunda implicación es que ventrículos pequeños soportan volúmenes menores, mientras que ventrículos grandes pueden contener volúmenes mayores con baja presión. La Figura 2 ilustra de forma esquemática las desviaciones de la curva de complacencia en las situaciones patológicas. En

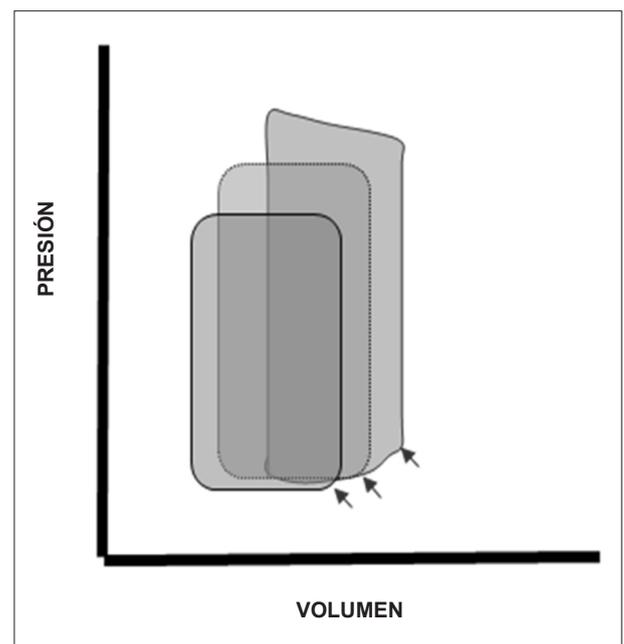


Fig. 1 - Representación esquemática de curvas presión-volumen del ventrículo izquierdo, en una situación hipotética, en tres condiciones diferentes de carga. Las flechas indican los puntos de los diagramas correspondientes al final de la diástole. Estos puntos componen la curva característica de la complacencia ventricular.

la hipertrofia concéntrica, por ejemplo, ocurren variaciones más acentuadas de la presión para una variación de volumen dada, aun dentro de los límites considerados normales. En esos casos, el paciente está propenso a desarrollar congestión venosa, aun cuando la FE esté preservada. Al contrario, en las cámaras dilatadas, cuando la curva está desviada hacia la derecha, la presión diastólica alcanzará valores elevados, sólo cuando haya exceso de volumen. Es lo que sucede en las disfunciones sistólicas, cuando el volumen residual en la cavidad está aumentado^{23,25}.

La diástole comprende cuatro fases: relajación isovolumétrica, llenado ventricular rápido, diástasis y contracción atrial. Durante la relajación isovolumétrica, no hay llenado ventricular. La fase de llenado rápida va del 70% al 80% del llenado ventricular total, en individuos normales y depende directamente del gradiente de presión atrioventricular. La diástasis es la fase en que las presiones de atrio y del ventrículo son prácticamente iguales y el flujo transvalvular mitral corresponde a apenas el 5% del flujo total. La diástasis podría ser entendida como la reserva funcional que garantiza el llenado ventricular, a pesar de variaciones de la frecuencia cardíaca. Es decir, habiendo taquicardia, el período a ser consumido sería la diástasis. Así, dentro de ciertos límites, el llenado no sería perjudicado. La contracción atrial contribuye con el 15% al 25% del volumen diastólico, y en situaciones fisiológicas, cursa con mantenimiento de la presión atrial media.

En los límites fisiológicos de variación de la frecuencia cardíaca, y considerando esas cuatro fases de la diástole, los factores que afectan la complacencia ventricular y están asociados a ICFEN son: rigidez pasiva del miocardio, geometría ventricular, fuerza de contención pericárdica e interacción entre los ventrículos.

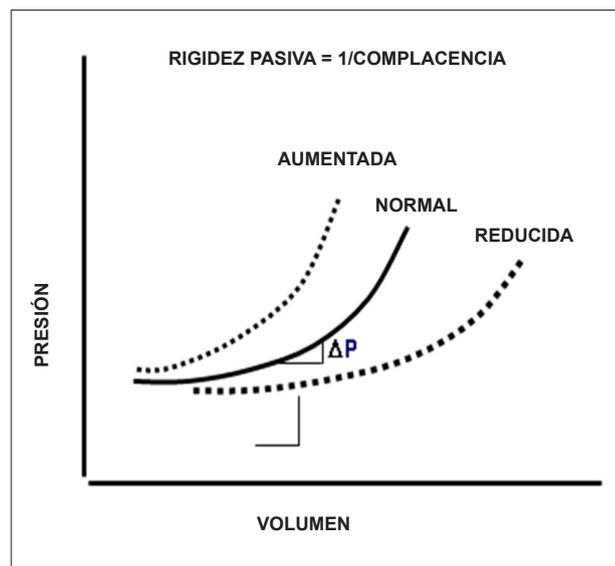


Fig. 2 - La curva exponencial típica de la complacencia ventricular se desvía hacia la izquierda cuando la complacencia está reducida. En los casos de complacencia aumentada, la desviación es hacia la derecha. Para una variación de volumen ventricular dada, la presión diastólica (P) aumenta en función de la complacencia. La rigidez pasiva de la cámara es la propiedad inversa a la complacencia.

Rigidez pasiva miocárdica

La rigidez pasiva del miocardio también corresponde a una propiedad mecánica y describe la fuerza necesaria a ser aplicada al músculo, para producir una deformación dada. Por lo tanto, según este concepto físico, el miocardio se considera un material inerte, con características físicas que dependen intrínsecamente de su composición y no del proceso activo de la relajación²⁷.

Con todo, biológicamente, la relajación alterada puede aumentar la rigidez pasiva del miocardio, en la medida en que no se completa. Es decir, al final de la diástole, el músculo todavía parcialmente contraído, se comporta como un material más rígido. Otro aspecto relevante es el caso de relajación miocárdica apenas retardada. Teóricamente, esta alteración no debería perjudicar la complacencia ventricular, ni causar IC. Sin embargo, habiendo taquicardia y supresión de la diástasis, la relajación más lenta puede comportarse como una relajación incompleta, y el llenado ventricular sucederá con presión elevada, pudiendo causar fenómenos congestivos. Esta es una de las explicaciones de por qué pacientes con ICFEN no toleran elevaciones de la frecuencia cardíaca.

De modo simplificado, se puede afirmar que la rigidez pasiva miocárdica depende de la relajación y de la composición del músculo.

Relajación miocárdica

La relajación miocárdica exige gasto energético y tiene su inicio durante la fase final de la eyección sistólica. Este proceso influye principalmente las fases iniciales de la diástole. En corazones normales, aun durante el ejercicio físico, el proceso se completa en este período. La liberación de catecolaminas acelera la relajación de las fibras miocárdicas, manteniendo la baja presión diastólica, a pesar de la taquicardia y del aumento del retorno venoso. Es la relajación miocárdica la que genera el gradiente de presión entre el atrio izquierdo (AI) y el VI, sin elevación adicional de la presión atrial izquierda, previniendo la congestión pulmonar²⁴.

La relajación depende principalmente de la oferta de ATP y de la homeostasis del calcio intracelular. La función inadecuada de varias proteínas involucradas en la homeostasis del calcio también puede afectar profundamente el proceso de relajación²⁸.

En los casos de atraso en la relajación del VI en los cuales todavía hay mantenimiento de la presión atrial izquierda, ocurre la disminución del gradiente de presión atrioventricular y la prolongación del tiempo de llenado rápido. Como consecuencia, hay una reducción del llenado ventricular en la fase inicial de la diástole. En etapas más avanzadas, cuando además de las alteraciones de la relajación miocárdica hay reducción de la complacencia ventricular, las presiones en las dos cámaras, atrio y ventrículo, crecen y los pacientes pueden presentar algún grado de intolerancia a los esfuerzos. Alteraciones más graves, como la relajación incompleta y complacencia reducida, llevan al aumento de la presión diastólica, hasta el punto de restringir el vaciado atrial. En esta condición, en general, hay señales típicas de IC izquierda, como disnea a pequeños esfuerzos o en reposo.

Composición del miocardio

Los miocitos ocupan el 70% del volumen del músculo cardíaco. Además de ellos, existen los vasos, los fibroblastos y una red fibrilar de colágeno, de estructura bastante compleja. Aunque el colágeno ocupe sólo el 4%-6% del volumen del músculo, su alta rigidez pasiva, similar a la del acero, hace que pequeñas variaciones en su concentración produzcan efectos expresivos en la rigidez pasiva del miocardio²⁹.

En las agresiones cardíacas, los factores mecánicos conducen a la activación secundaria de factores bioquímicos (activación neurohormonal y liberación de citocinas proinflamatorias). Entre los varios efectos de estas modificaciones están la pérdida de miocitos, la producción de inhibidores de las metaloproteasas tisulares por el endotelio y la producción de colágeno y colagenasas por los fibroblastos. La interacción de esos factores determina la concentración de colágeno en el proceso de remodelado miocárdico.

Tratándose de composición del miocardio, no es sólo la alteración del colágeno la que promueve la disfunción diastólica. La hipertrofia miocárdica es otra variable importante, que marca la evolución de la agresión cardíaca inicial a la insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular (CV). En los casos de hipertrofia concéntrica, hay reducción de la reserva coronaria y aumento del riesgo de isquemia miocárdica, independientemente de la presencia de enfermedad aterosclerótica coronaria, causando los disturbios de relajación ya discutidos. El propio cambio de la geometría del ventrículo podrá constituir un factor independiente de alteración de la complacencia y disfunción diastólica³⁰.

Geometría del ventrículo

La hipertrofia excéntrica (multiplicación en serie de los sarcómeros) resulta en la dilatación de la cámara ventricular proporcionando mayor tolerancia al volumen que llega a los ventrículos. En este caso, los fenómenos congestivos sólo aparecen cuando el volumen dentro de la cámara excede determinado límite. Es decir, la congestión y la disfunción diastólica son secundarias a la disfunción sistólica. Es importante comprender que el ventrículo dilatado puede comportarse como cámara complaciente, aun cuando el miocardio presente concentración anormal de fibrosis y rigidez pasiva aumentada.

La cámara con geometría concéntrica tiene comportamiento diferente porque el ventrículo es más propenso a la disfunción diastólica, independientemente de la presencia o de la ausencia de hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Desde el punto de vista físico, es fácil entender que una cámara de radio pequeño y con paredes gruesas presente mayor resistencia al estiramiento. No obstante, el cambio de geometría es más complejo y extrapola la característica física. La geometría concéntrica está asociada a cambios metabólicos expresivos, activación funcional y cambio del perfil de expresión génica del músculo³¹. Todos estos factores actúan sinérgicamente en el sentido de fomentar la disfunción miocárdica.

Fuerza de contención pericárdica

El corazón está contenido dentro de una estructura rígida compuesta por colágeno, que es el saco pericárdico. El pericardio

tiene gran capacidad de adaptación en situaciones de dilatación crónica ventricular, cuando hay aumento de complacencia.

Al contrario, en las situaciones de dilatación aguada de cualquiera de los ventrículos, como en algunos casos de insuficiencia mitral y cor pulmonale, el aumento de la presión diastólica y la eventual congestión pulmonar pueden presentar componente de la fuerza de contención impuesta por el saco pericárdico.

Interacción entre los ventrículos

Aumentos agudos del volumen y de la presión de uno de los ventrículos pueden afectar la complacencia del otro ventrículo. Con todo, esta interacción es muy acentuada en ausencia del pericardio.

Presentación clínica y diagnóstico

La presentación clínica es similar a la de insuficiencia cardíaca sistólica. Se ha descrito que, en la ICFEN, el cuadro de disnea se instala en forma más aguda y la respuesta a las intervenciones también es más rápida^{32,33}. En un estudio europeo que incluyó pacientes internados con IC, se observó que la prevalencia de ICFEN fue del 40%. Esa entidad fue asociada de forma significativa e independiente con el sexo femenino, edad avanzada y presencia de fibrilación atrial (FA). La insuficiencia cardíaca sistólica fue asociada con clase funcional (NYHA) más avanzada, cardiomegalia, presencia de tercer ruido, edema agudo del pulmón y bloqueo de rama izquierda³². El Cuadro 1 muestra las diferencias entre ICFEN e IC con FE reducida.

La insuficiencia cardíaca secundaria a la DD se entiende hoy como la entidad de las comorbilidades. Varios estudios mostraron que pacientes con ICFEN tienen hipertensión arterial (HAS), isquemia miocárdica, Diabetes mellitus (DM), obesidad y disfunción tiroidea. La asociación con enfermedades intrínsecas del corazón es menos frecuente^{34,35}.

Los índices capaces de cuantificar directamente la función diastólica son obtenidos de forma invasiva. El primero de ellos es la constante de tau, medida ampliamente utilizada de la tasa de relajación del ventrículo izquierdo^{36,37}. El segundo indicador derecho es la medida de la complacencia ventricular, que requiere el registro simultáneo de la presión y del volumen de la cámara¹². El ventrículo menos complaciente es aquel que presenta mayor elevación de la presión para una variación de volumen dada. Es claro que los dos índices son inviabilidades para uso rutinario en la práctica clínica.

Los marcadores disponibles en la práctica clínica reflejan, de hecho, un conjunto de variables que indirectamente evalúan la función diastólica. Aunque los indicadores más utilizados para la evaluación de la función diastólica se obtengan por medio del ecocardiograma, el diagnóstico debe seguir las recomendaciones de la Sociedad Brasileña de Cardiología para el diagnóstico de IC de cualquier etiología³⁸. Es decir, frente a la sospecha clínica de IC, resulta necesaria la realización del electrocardiograma, RX de tórax y, si fuera posible, la determinación del BNP. Si se detectaran alteraciones en esos exámenes de laboratorio, se solicita el ecocardiograma que permitirá confirmar o descartar el diagnóstico de ICFEN. Vale

Cuadro 1 - Principales características de la ICFEN e IC con FE reducida

	Fracción de eyección normal	Fracción de eyección reducida
Epidemiología		
Sexo femenino	+++	+
Edad > 65 años	+++	+
Síntomas		
Disnea	+++	+++
Angina	+++	+
Edema pulmonar agudo	+++	+
Señales		
Tercer ruido	-	+++
Cuarto ruido	+++	-
Señales de hipervolemia	+++	++
Hipertensión arterial	+++	+
Fibrilación atrial	+++	++
Ecocardiograma		
Fracción de eyección < 45%-50%	-	+++
BNP		
>1.000 pg/ml	+	+++
400 - 1.000 pg/ml	+++	+

Adaptado de Arch. Bras. Cardiol. 2009; 93(1 supl.1): 1-71.

destacar, por la facilidad de obtención del examen, que el RX de tórax, aunque no sea específico, puede auxiliar en la sospecha del diagnóstico. Es decir, frente a un caso de IC, la presencia de cardiomegalia aumenta la chance de disfunción sistólica. Al contrario, si el área cardíaca fuera normal, aumenta la probabilidad de ICFEN.

El ecocardiograma tiene mayor exactitud y permite el diagnóstico de alteraciones estructurales, como la hipertrofia y áreas de hipocinesias, frecuentemente asociadas con disfunción diastólica. La hipocinesia regional es fuertemente sugestiva de isquemia miocárdica, con efectos perjudiciales sobre la relajación, explicando la asociación. Además de ello, el Doppler pulsado permite el análisis del flujo diastólico transmitral, de la cual derivan los índices primarios de función y la estratificación de la gravedad de la disfunción³⁹. Como se describiera anteriormente, este flujo depende del gradiente de presión transvalvular. En condiciones normales, este gradiente es máximo inmediatamente después de la apertura de la válvula mitral, teniendo en vista la plenitud del volumen del atrio izquierdo y la baja presión intraventricular, debido a la relajación miocárdica y al pequeño volumen residual en la cámara. En ese momento, la velocidad de flujo es máxima, constituyendo la onda E.

Sigue el período de gradiente transvalvular reducido, con flujo casi nulo (diástasis). En la contracción atrial se genera un nuevo gradiente y flujo, correspondiente a la onda A. El cociente E/A, uno de los índices primarios para el estudio de

la diástole, permanece 1 (Figura 3, - A). Estando la relajación miocárdica perjudicada, hay reducción del gradiente transvalvular, al inicio de la diástole, con disminución de la onda E. La consecuencia es el perjuicio en el vaciado auricular, la contracción atrial es más vigorosa y la onda A crece, reduciendo la razón E/A (Figura 3, B). Este patrón de flujo es característico de DD leve o grado I. Si hubiera perjuicio adicional de la función, la presión en el atrio izquierdo crece, recomponiendo los gradientes de presión transvalvular durante la diástole, aunque en niveles mayores de presión y en presencia de síntoma de intolerancia a los esfuerzos. En esa etapa, la DD es grado II o moderado (Figura 3, C).

En los pacientes en que la presión diastólica del VI es suficientemente alta como para restringir el flujo transvalvular durante la contracción atrial, la presión elevada del AI permite apenas un flujo diastólico inicial de alta velocidad y corta duración, reduciendo notablemente la velocidad de flujo al final de la diástole (Figura 3, D). Este patrón, llamado restrictivo o grado III, es grave y causa intolerancia a los esfuerzos leves. Cuando la maniobra de Valsalva no alivia esta alteración, se define la DD como grado IV, también grave. Los otros dos indicadores primarios derivados del Doppler pulsado son el tiempo de desaceleración de la onda E y el tiempo de relajación isovolumétrica.

El análisis del flujo en las venas pulmonares por medio de Doppler pulsado permite la evaluación indirecta de la presión atrial que, en ausencia de valvulopatía mitral, corresponde a la presión diastólica del VI. En resumen, las presiones normales en el AI permiten un flujo constante a partir de las venas pulmonares, excepto durante la contracción atrial, cuando hay un pequeño flujo reverso. Cuando este patrón se altera, es posible diagnosticar disfunción diastólica.

Más recientemente, fueron incluidos en la evaluación de la función diastólica otros índices valiosos, como las medidas de la velocidad de movimiento del tejido anular mitral (Doppler tisular) y la estimativa del volumen de la fracción del AI. Actualmente, estas variables, conjuntamente con la evaluación del volumen ventricular y de la masa miocárdica, son consideradas fundamentales para la definición del diagnóstico y de la estratificación de la gravedad de la ICFEN^{15,39}. Es importante resaltar que las recomendaciones europeas, americana y brasileña sobre este tema incorporan las alteraciones fisiológicas propias del envejecimiento en los valores de los índices primarios y de aquellos derivados del Doppler tisular^{14,15,38}. Con ello, la exactitud del método en identificar individuos de mayor riesgo deberá ser mejorada.

Un aspecto relevante a ser considerado por el clínico que asiste al paciente con ICFEN es la labilidad de varios índices de función diastólica con relación a la actividad física. Como los exámenes se realizan con los pacientes en reposo, puede haber discrepancia entre la intensidad de la disnea de esfuerzo y el resultado de la estratificación del grado de la DD. En estos casos, la evaluación ecocardiográfica puede realizarse inmediatamente después del esfuerzo físico³⁹. La discusión detallada y técnica sobre estos indicadores interesa más al especialista en ecocardiograma y no es el foco de la presente revisión. Con todo, es preciso reforzar el hecho de que permanece en debate en la bibliografía la confiabilidad de los índices no invasivos, especialmente la razón velocidad de

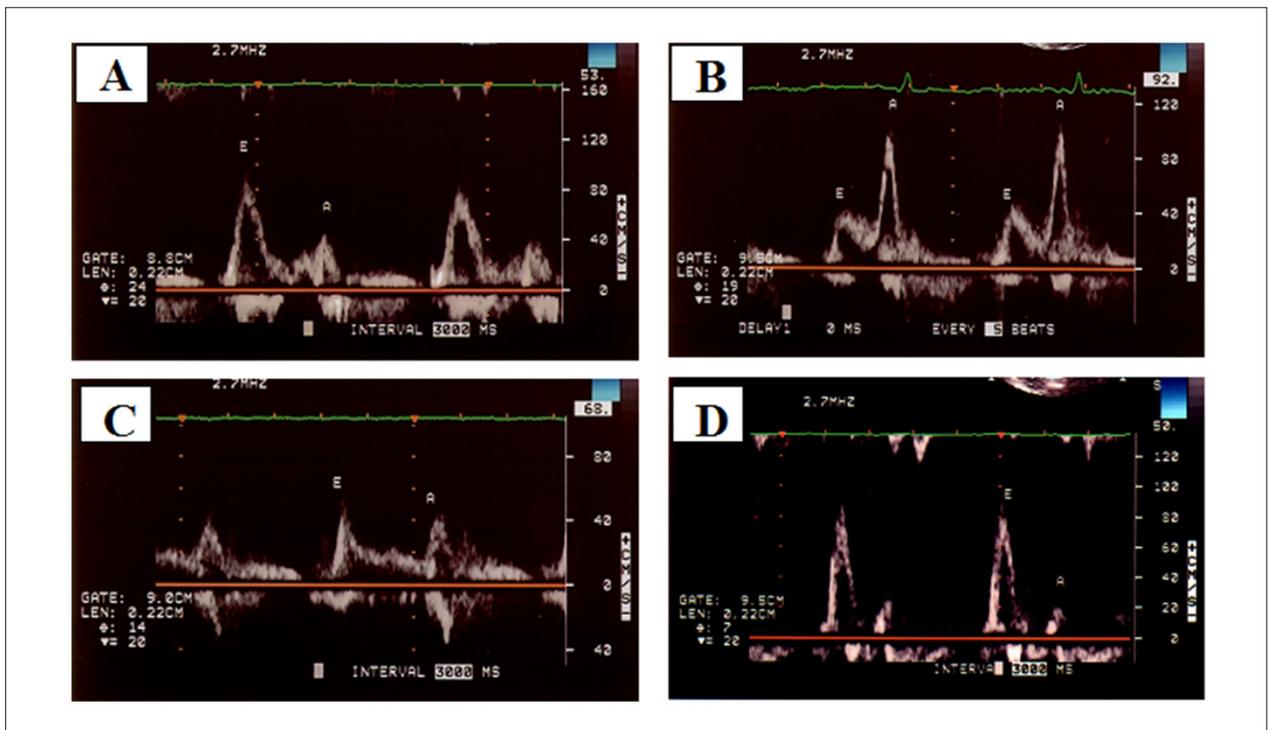


Fig. 3 - Flujo diastólico transvalvular mitral, registrado por medio de Doppler pulsado en individuo normal (A) y en presencia de disfunción diastólica grado I (B), grado II (C) o grado III (D).

flujo/velocidad de movimiento del anillo mitral, para estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo⁴⁰⁻⁴².

El diagnóstico definitivo de disfunción diastólica requiere tres criterios según el concepto actual¹⁵: dos mayores y uno confirmatorio. La evidencia inequívoca de DD y la evidencia objetiva de función sistólica preservada (FE mayor que 0,50 en las 72h de agudización de la IC) constituyen criterios mayores. La evidencia objetiva de ICD constituye criterio confirmatorio. La evaluación objetiva de DD podría ser derivada del ecocardiograma, según Paulos et al¹⁵, o de medida directa invasiva, según Vasan y Levy⁴³.

En 2001, Zile et al⁴⁴ evaluaron, por medio de cateterismo cardíaco, la función diastólica de pacientes con ICD y verificaron que todos presentaban DD. Zile et al⁴⁴ cuestionaron la necesidad de ese tercer criterio. En 2005, Yturralde y Gaasch⁴⁵ propusieron que los dos primeros criterios fueran considerados mayores, siempre que el tamaño del VI fuera normal y que el tercer criterio fuera apenas confirmatorio, asociado a la presencia de HVI y AI aumentado, en ausencia de valvulopatía mitral y FA⁴⁵.

De hecho, estas señales indirectas están siendo valorizadas como marcadores de DD. Pritchett et al⁴⁶ utilizaron los valores de volumen de AI en más de 2.000 individuos, con edad igual o superior a 45 años, incluidos en el Estudio del Condado de Olmsted, y observaron que esa variable tiene valor pronóstico en la predicción de mortalidad en 5 años⁴⁶. Lester et al⁴⁷ defendieron la posición de que el volumen del AI guardaría con la DD la misma relación que la hemoglobina glicosilada con la DM.

Con todo, pueden ocurrir muchas dificultades en el diagnóstico, como la imposibilidad de obtener el ecocardiograma, o síntomas no específicos y señales poco evidentes. Frecuentemente, los pacientes presentan enfermedad pulmonar asociada o son obesos; son añosos con varias comorbilidades o con dificultades de comunicación. En fin, hay una serie de circunstancias clínicas que impide la asociación directa entre una queja de limitación física o disnea con el diagnóstico de IC.

En esos casos, un marcador de laboratorio que se presenta y que puede ser útil es el nivel plasmático del BNP (*brain natriuretic factor*). Este péptido natriurético se almacena en el miocardio ventricular, y se libera cuando la pared sufre estiramiento. Presenta menor influencia de las variaciones de la presión en el atrio, y por ello refleja mejor la disfunción ventricular que el péptido natriurético atrial.

Muchos estudios mostraron la utilidad del BNP como marcador diagnóstico y pronóstico en la IC sistólica^{48,49}. En la IC diastólica, las evidencias no son tan contundentes, pero empiezan a aparecer. El nivel de BNP con mayor exactitud para detectar disfunción diastólica es 60-90 pg/ml⁵⁰. Además de ello, el nivel de BNP es mayor cuanto más grave es la disfunción y aumenta todavía más en presencia de señales clínicas de IC. El consenso actual entiende que el BNP es todavía más importante para descartar el origen cardíaco en pacientes atendidos con disnea en reposo³⁸.

Tratamiento

Pocos estudios evaluaron desenlaces clínicos en pacientes

Artículo de Revisión

con ICD y que fueron tratados con diferentes clases de drogas. Y el hecho es que ninguno de ellos mostró cambio en la historia natural del síndrome.

El primer gran estudio, y bastante conocido, fue el CHARM-preserved⁵¹, publicado en 2003 y destinado a evaluar el efecto del candesartán en 025 pacientes con IC y FE superior al 40%. La población que componía el estudio era predominantemente masculina y con intervalo de edades inferior a la que más presenta ICD. En este estudio no hubo reducción de la mortalidad, aunque el número de internaciones por IC haya sido significativamente menor.

El estudio PEP-CHF⁵² incluyó pacientes más añosos, con edad superior a 70 años y FE > 45%, y falló en mostrar reducción en la mortalidad con el uso prolongado de perindopril. Otros estudios tampoco manifestaron efectos relevantes con el uso de nebivolol⁵³ y con digoxina⁵⁴. Recientemente, el estudio I PRESERVED, incluyendo pacientes con más de 60 años y FE > 60%, mostró que el ibersartan no disminuyó el riesgo de desenlace compuesto muerte y hospitalización por causa cardiovascular⁵⁵. El estudio TOPCAT, con término previsto para 2011, pretende evaluar los efectos de la espirolactona en los desenlaces clínicos de 4.500 pacientes con función sistólica preservada.

En este contexto, actualmente los objetivos principales en el tratamiento de la ICFEN son controlar los síntomas por la reducción de la congestión venosa y de la frecuencia cardíaca. El control del ritmo también se considera válido en pacientes seleccionados, sea por medio de cardioversión eléctrica y/o química, o marcapaso secuencial.

Otras metas a ser alcanzadas son los controles de las comorbilidades asociadas con DD, como tratamiento de la isquemia miocárdica y de la HAS, prevención y reversión de la hipertrofia ventricular izquierda, atenuación o prevención de fibrosis miocárdica.

Es necesario recordar que esos pacientes con DD son típicamente añosos y con cavidad ventricular de tamaño normal. Por lo tanto, medidas como diuréticos y vasodilatación pueden tener efecto desproporcionado en la PA. Los cuidados específicos incluyen el monitoreo de la presión arterial, de la función renal y de señales de hipoflujo cerebral. Incluyen

también estimular la adherencia al tratamiento y cambios de hábitos de vida (alimentación, actividad física y tabaquismo, principalmente), teniendo en vista que estos pacientes son medicados simultáneamente con varias clases de drogas.

En adultos mayores, la conducta debe obedecer a algunos criterios especiales. Se orienta iniciar con una clase de droga e ir agregando otras clases, siempre una por vez. No hay evidencia de que la dosis objetivo de cada clase deba ser alcanzada, como ocurre en la IC sistólica.

Así, se recomienda:

- Iniciar diuréticos y betabloqueadores con cautela;
- Si la IC persistiera, agregar inhibidor de enzima de conversión de la angiotensina (IECA), o bloqueador del receptor de angiotensina (BRA), si hubiera intolerancia a IECA;
- Agregar dinitrato de isosorbida e hidralazina, si fuera necesario;
- Agregar antagonistas de los canales de calcio, si fuera necesario;
- Evitar el uso de digitálicos, en ausencia de FA.

El Cuadro 2 resume las principales opciones terapéuticas y respectivos niveles de evidencia en los casos de ICFEN, según la III Directriz Brasileña de Insuficiencia Cardíaca Crónica³⁸. Observar que los niveles de evidencia para cada opción terapéutica todavía no son elevados. Por lo tanto, en esos pacientes, es importante la individualización del tratamiento.

Pronóstico

Estudio de pacientes con ICFEN mostró que la sobrevida en 1, 3 y 5 años fue, respectivamente, 84%, 67% y 51%³². En otro estudio, el impacto de la gravedad de la DD fue evaluada en 2.042 adultos con más de 45 años, siendo el 95% asintomáticos. Se observó que la mortalidad fue significativamente mayor en aquellos con ecocardiograma manifestando DD grados II y III¹⁷. Estos resultados fueron similares a los descritos por Pritchett et al⁴⁶. Además de ello, esos autores observaron que el volumen del AI presentó valor pronóstico similar al de la gravedad de la DD. En pacientes con

Cuadro 2 - Orientaciones para tratamiento de pacientes con ICFEN

Clase de recomendación	Indicaciones	Nivel de evidencia
Clase I	Control de la HAS	C
	Control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA	C
	Diuréticos para control de la congestión pulmonar o periférica	B
Clase IIa	Revascularización miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria con tratamiento clínico optimizado e isquemia sintomática o demostrada en test de provocación y con efectos adversos en la función cardíaca.	C
	Restauración y mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA para mejora de los síntomas	C
	Uso de BB, IECA, BRA en el control de la ICFEN, independientemente de la presencia de HAS o isquemia	B
Clase IIb	Uso de ACC en el control de la ICFEN, independientemente de la presencia de HAS o isquemia	C
Clase III	Uso de digital para minimizar síntomas de ICFEN	C

ICFEN - insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal; HAS - hipertensión arterial sistémica; FA - fibrilación atrial; BB - betabloqueador; IECA - inhibidor de enzima convertidora de angiotensina; BRA - bloqueador del receptor de angiotensina; ACC - antagonistas de los canales de calcio. Arch. Bras. Cardiol. 2009; 93(1 supl.1): 1-71.

insuficiencia coronaria crónica, la mortalidad cardiovascular en tres años fue significativamente mayor (6%) en los casos con DD moderada o grave, al compararlos con alteración leve (3,6%) o diástole normal (1,1%)⁵⁶.

Jones et al³⁴ evaluaron la mortalidad en tres años de una cohorte de casi 1.000 pacientes con ICFEN y FE > 0,45, participantes en el ensayo clínico DIG. Entre las 18 variables analizadas, las que se asociaron con muerte fueron: filtración glomerular, clase funcional de NYHA, sexo masculino, edad avanzada, índice cardiotorácico, presencia de DM, necesidad de vasodilatadores o de diuréticos. En función de esas variables, los pacientes recibieron scores de riesgo y aquellos con los mayores scores (cuartil 75) presentaron mortalidad del 50% en el período. Por lo tanto, el paciente con ICFEN necesita ser evaluado por medio de un conjunto amplio de variables clínicas y de laboratorio, que extrapola la definición del grado de la disfunción o de otras variables ecocardiográficas.

Perspectivas

Finalmente, un aspecto que está cobrando nuevamente espacio en la bibliografía es el cuestionamiento sobre el papel de la disfunción sistólica en los cuadros de ICFEN. En el estudio de Yu et al, incluyendo pacientes normales y pacientes con DD o IC sistólica, se mostró que el índice función sistólica evaluado por Doppler tisular reducía progresivamente a medida que empeoraba el grado de disfunción diastólica⁵⁷. Este resultado sugiere que pacientes con DD también tienen disfunción sistólica, aun sin manifestación clínica o con la FE preservada.

Otro estudio que utilizó el análisis de la función ventricular

por medio del *strain rate*, identificó asociación directa entre pico de contracción y pico de relajación, en individuos normales o con diferentes cardiopatías, sugiriendo la interdependencia de las dos fases del ciclo cardíaco⁵⁸.

Un estudio más reciente, realizado por Yu et al⁵⁹, analizó a 56 pacientes con ICFEN y mostró que varios índices ecocardiográficos de función sistólica, obtenidos en reposo, eran significativamente menores al compararlos a 27 individuos saludables⁵⁹. Además de ello, en el grupo con ICFEN, estos índices no aumentaban con el ejercicio. Este estudio refuerza la hipótesis de que la ICFEN no es un desorden involucrando sólo la diástole, aun cuando la FE esté preservada. También ofrece subsidios para la afirmativa de Leste et al⁴⁷: "Tal vez, en un futuro próximo, disfunción sistólica y disfunción diastólica no serán interpretadas clínicamente como términos dicotómicos. Serán entendidas, simplemente, como disfunción cardíaca."

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. Ministério da Saúde. DATASUS. Informações de saúde. [Acesso em 2009 fev. 10]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br>
2. Ho KKL, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: the Framingham study. *J Am Coll Cardiol*. 1993; 22 (Suppl A): 6A-13A.
3. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93: 155-8.
4. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II. *Circulation*. 2002; 105: 1503-8.
5. Roelandt JRTC. On-invasive assessment of left ventricular diastolic (dys) function and filling pressure. *Heart Views*. 2001; 2 (3): September-November.
6. Parmley WW, Brutsaert DL, Sonnenblick EH. Effects of altered loading on contractile events in isolated cat papillary muscle. *Circ Res*. 1969; 24 (4): 521-32.
7. Grossman W, McLaurin LP, Rolett EL. Alterations in left ventricular relaxation and diastolic compliance in congestive cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 1979; 13 (9): 514-22.
8. Dodek A, Kassebaum DG, Bristow JD. Pulmonary edema in coronary-artery disease without cardiomegaly: paradox of the stiff heart. *N Engl J Med*. 1972; 286: 1347-50.
9. Brutsaert DL, Rademakers FE, Sys SU. Triple control of relaxation: implications in cardiac disease. *Circulation*. 1984; 69: 190-6.
10. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA*. 1994; 27: 1276-80.
11. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med*. 2004; 55: 373-94.
12. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, Gaasch WH. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 2306-12.
13. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33: 1948-55.
14. Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 381-96.
15. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the heart failure and echocardiography associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007; 28: 2539-50.
16. Pfeffer M, Swedberg K, Granger C, Held P, McMurray J, Michelson E, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003; 362: 759-66.
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003; 289: 194-202.
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006; 355: 251-9.

19. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, Swedberg K, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J*. 2004; 25 (14): 1214-20.
20. Peyster E, Norman J, Domanski M. Prevalence and predictors of heart failure with preserved systolic function: community hospital admissions of a racially and gender diverse elderly population. *J Card Fail*. 2004; 10: 49-54.
21. Aronow WS. Epidemiology, pathophysiology, prognosis, and treatment of systolic and diastolic heart failure. *Cardiol Rev*. 2006; 14 (3): 108-24.
22. Moutinho MA, Colucci FA, Alcoforado V, Tavares LR, Rachid MB, Rosa ML, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and systolic dysfunction in the community. *Arq Bras Cardiol*. 2008; 90: 132-7.
23. Kass DA, Bronzwaer JG, Paulus WJ. What mechanisms underlie diastolic dysfunction in heart failure? *Circ Res*. 2004; 94 (12): 1533-42.
24. Hay I, Rich J, Ferber P, Burkhoff D, Maurer MS. Role of impaired myocardial relaxation in the production of elevated left ventricular filling pressure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288: H1203-H1208.
25. Burkhoff D, Mirsky I, Suga H. Assessment of systolic and diastolic ventricular properties via pressure-volume analysis: a guide for clinical, translational, and basic researchers. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 289: H501-H512.
26. De Stefano LM, Matsubara LS, Matsubara BB. Myocardial dysfunction with increased ventricular compliance in volume overload hypertrophy. *Eur J Heart Fail*. 2006; 8: 784-9.
27. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, Bronzwaer JG, Edes I, Stienen GJ, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005; 111: 774-81.
28. Wehrens XH, Lehnart SE, Reiken SR, Marks AR. Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II phosphorylation regulates the cardiac ryanodine receptor. *Circ Res*. 2004; 94: e61-e70.
29. Matsubara LS, Matsubara BB, Okoshi M, Cicogna AC, Janicki JS. Alterations in myocardial collagen affect rat papillary muscle function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000; 279: H1534-H1539.
30. Hein S, Amon E, Kostin S, Schönburg M, Elässer A, Polyakova V, et al. Progression from compensated hypertrophy to failure in the pressure-overloaded human heart: structural deterioration and compensatory mechanisms. *Circulation*. 2003; 107: 984-91.
31. Matsubara LS, Narikawa S, Ferreira ALA, Paiva SAR, Zornoff LAM, Matsubara BB. Remodelação miocárdica na sobrecarga crônica de pressão ou de volume no coração de ratos. *Arq Bras Cardiol*. 2006; 86: 126-30.
32. Varela-Roman A, Grigorian L, Barge E. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005; 91: 489-94.
33. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function. A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47: 76-84.
34. Jones RC, Francis GS, Lauer MS. Predictors of mortality in patients with heart failure and preserved systolic function in the Digitalis Investigation Group Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 1025-9.
35. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006; 355: 260-9.
36. Yamamoto K, Masuyama T, Doi Y, Naito J, Mano T, Kondo H, et al. Noninvasive assessment of LV relaxation using continuous wave Doppler aortic regurgitant velocity curve: its comparative value to the mitral regurgitation method. *Circulation*. 1995; 91: 192-200.
37. Honda Y, Yokota Y, Yokoyama M. Evaluation of left ventricular relaxation using the continuous-wave Doppler velocity profile of aortic regurgitation: noninvasive measurement of left ventricular negative dP/dt and time constant. *Clin Cardiol*. 1996; 19: 709-15.
38. Sociedade Brasileira de Cardiologia. III Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93: 1-71.
39. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009; 22 (2): 107-33.
40. Mesquita ET, Jorge AJL. Insuficiência cardíaca com fração de ejeção normal - novos critérios diagnósticos e avanços fisiopatológicos. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2): 180-7.
41. Little WC, Oh JK. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*. 2009; 120 (9): 802-9.
42. Tshöpe C, Paulus. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation*. 2009; 120 (9): 810-20.
43. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diastolic criteria. *Circulation*. 2000; 101: 2118-21.
44. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation*. 2001; 104: 779-82.
45. Yturralde FR, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005; 47: 314-9.
46. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, Rodeheffer RJ, Karon BL, Redfield M. Diastolic dysfunction and left atrial volume. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 87-92.
47. Lester SJ, Tajik J, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51: 679-89.
48. Clerico A, Iervasi G, Del Chicca MG, Emdin M, Maffei S, Nannipieri M, et al. Circulating levels of cardiac natriuretic peptides (ANP and BNP) measured by highly sensitive and specific immunoradiometric assays in normal subjects and in patients with different degrees of heart failure. *J Endocrinol Invest*. 1998; 21 (3): 170-9.
49. Omland T, Aakvaag A, Bonarjee VVS, Caidahl K, Lie RT, Nilsen DW, et al. Plasma brain natriuretic peptide as an indicator of left ventricular systolic function and long-term survival after acute myocardial infarction: comparison with plasma atrial natriuretic peptide and N-terminal proatrial natriuretic peptide. *Circulation*. 1996; 93 (11): 1963-9.
50. Krishnaswamy P, Lubien E, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, Wanner E, et al. Utility of B-natriuretic peptide levels in identifying patients with left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *Am J Med*. 2001; 111: 274-9.
51. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray J, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003; 362: 777-81.
52. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27: 2238-45.
53. Shibata MC, Flather MD, Böhm M, Borbola J, Cohen-Solal A, Dumitrascu D, et al. Study of the effects of nebivolol intervention on outcomes and rehospitalisation in seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design. *Int J Cardiol*. 2002; 86: 77-85.
54. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects on digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation*. 2006; 114: 397-403.
55. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1-12.
56. Ren X, Ristow B, Na B, Ali S, Schiller NB, Whooley MA. Prevalence and prognosis of asymptomatic left ventricular diastolic dysfunction ambulatory patients with coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2007; 99: 1643-7.
57. Yu CM, Lin H, Yang H, Kong SL, Zhang Q, Lee SWL. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failures and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002; 105: 1195-201.
58. Takamura T, Dohi K, Fujimoto N, Kurita T, Kato S. Coupling of left ventricular relaxation to systolic contraction in normal, hypertrophied and dilated myocardium quantified by speckel-tracking global strain and strain rate imaging. *Circulation*. 2007; 116: 708-9.
59. Yu TT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 36-46.