

Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada: Combatir Equívocos para un Nuevo Abordaje

Ricardo Fontes-Carvalho^{1,2} y Adelino Leite-Moreira^{1,3}

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto¹; Serviço de Cardiologia do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia²; Centro de Cirurgia Torácica do Hospital de São João³, Porto - Portugal

Resumen

Durante las últimas décadas, la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEP) fue blanco de menor atención por parte de las comunidades médica y científica, lo que llevó a la aparición de un conjunto de equívocos relativos a sus características, diagnóstico y abordaje terapéutico.

En los últimos años surgieron nuevos estudios que alteraron los conceptos clásicamente asociados a la ICFEP, contribuyendo a una nueva visión de esa enfermedad. Con esta revisión pretendemos abordar las más recientes evidencias existentes en el área de la ICFEP y combatir los principales equívocos asociados a ella, para mejorar su abordaje diagnóstico y terapéutico.

Tenemos hoy varios datos que demuestran que la ICFEP es una entidad que necesita un abordaje clínico distinto del utilizado en la insuficiencia cardíaca sistólica (ICS). La ICFEP dejó de ser vista como una enfermedad “benigna”, porque está asociada a un mal pronóstico y a una elevada prevalencia. Su fisiopatología es compleja, no está totalmente aclarada y, más allá de la disfunción diastólica, fueron descubiertos recientemente otros factores, cardíacos y extracardíacos, que están también implicados en su aparición. Disponemos hoy de criterios objetivos para su diagnóstico, sobre todo recurriendo a los nuevos parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica, principalmente al cálculo de la relación E/e' obtenida por medio del Doppler tisular. Finalmente, el tratamiento de la ICFEP continúa siendo una incógnita, porque no disponemos actualmente de ninguna estrategia terapéutica capaz de alterar el pronóstico de la ICFEP. De ese modo, abordaremos también los potenciales nuevos blancos terapéuticos que podrán revolucionar el tratamiento futuro de la ICFEP.

Palabras clave

Insuficiencia cardíaca/terapia, diástole, función ventricular, envejecimiento de la población.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un importante y creciente problema de salud pública en la sociedad actual, afectando 2%-3% de la población adulta de los países desarrollados¹.

Los pacientes con IC son clásicamente divididos en dos grupos: los que presentan IC con fracción de eyección preservada (ICFEP), también llamada IC diastólica (ICD), y aquellos con IC y reducción de la fracción de eyección (ICFER), más conocida como IC sistólica (ICS)¹.

En las últimas décadas, la ICFEP ha recibido mucho menor atención por parte de las comunidades médica y científica, situación que comienza finalmente a revertirse. Ese déficit de atención se tradujo en la aparición progresiva en la comunidad médica de una serie de equívocos y dogmas relativos a la epidemiología, al diagnóstico, a la fisiopatología y al tratamiento de la ICFEP.

Con esta revisión pretendemos explorar y combatir los principales equívocos asociados a la ICFEP. Abordaremos las más recientes evidencias existentes en el área de la ICFEP, proporcionando una nueva visión de ese complejo síndrome, con el propósito de mejorar su abordaje clínico y terapéutico.

Equívocos frecuentes en el abordaje de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Equívoco 1: la ICFEP es una entidad benigna

Hasta hace poco tiempo, la ICFEP era vista como una enfermedad esencialmente “benigna”, y asociada a un mejor pronóstico. Los estudios epidemiológicos demostraron que el pronóstico de esos pacientes es tan malo como el de aquellos que presentan IC sistólica (ICS)^{2,3}. Los pacientes con ICFEP presentan tasas de mortalidad al cabo de un año de 29% (*versus* 32% en los pacientes con IC sistólica), y de 65% al cabo de cinco años (*versus* 68%)³.

La morbilidad de la ICFEP es igualmente muy elevada, con necesidad de hospitalizaciones frecuentes y de un consumo significativo de recursos^{4,5}. Una vez hospitalizados por IC, esos pacientes tienen una elevada tasa de rehospitalización de 50% al cabo de un año⁵.

Igualmente preocupantes son las evidencias que demuestran que la supervivencia de los pacientes con ICFEP no mejoraron en las últimas décadas, contrariamente a aquello que ha sido observado en los pacientes con IC sistólica⁶. Esa

Correspondencia: Ricardo Fontes-Carvalho •

Serviço de Fisiologia da Faculdade de Medicina do Porto -

Al. Prof. Hernâni Monteiro 4200 - 319 - Porto - Portugal

E-mail: fontes.carvalho@gmail.com, ricardo@med.up.pt

Artículo recibido el 01/12/09; revisado recibido el 17/02/10; aceptado el 24/03/10.

observación está probablemente relacionada con el hecho de que el abordaje y el tratamiento de esos pacientes no esté produciendo los efectos deseados, probablemente debido a los varios equívocos alrededor de la ICFEP.

Equívoco 2: la IC diastólica es un síndrome poco frecuente

Un segundo equívoco en la ICFEP es pensar que esta es una entidad clínica menos frecuente que la ICS. ¡Por el contrario! Sabemos hoy que la ICFEP es responsable por cerca de 50% de todos los pacientes internados con IC, una proporción que aumenta con la edad^{2,4,6-8}. Además de eso, en las últimas dos décadas la proporción de pacientes con ICFEP aumentó de 38% a 54% del total de casos de IC⁶, proporción que continuará aumentando, debido al progresivo envejecimiento de la población y al esperado aumento de la prevalencia de la hipertensión, de la obesidad y de la diabetes.

Equívoco 3: la IC diastólica y la IC sistólica son la misma entidad

La división clásica de la IC en ICFEP y ICFER es cuestionada por diversos autores que argumentan que es todo una misma entidad, aunque con diferentes fenotipos de presentación^{9,10}.

Existen, con todo, muchos argumentos demográficos, epidemiológicos, histológicos, moleculares, de estructura y función ventricular y aun de eficacia terapéutica, que parecen indicar claramente que estas dos entidades son distintas (Tab. 1)^{6,11}.

Con referencia a las características de la población, los pacientes con ICFEP son más añosos, más frecuentemente del sexo femenino, y presentan una elevada prevalencia de hipertensión, diabetes y obesidad, así como varias comorbilidades asociadas como fibrilación atrial, insuficiencia renal y anemia^{2-4,7,12,13} (Tab. 1).

Los corazones de los pacientes con ICFEP y IC sistólica presentan también diferencias significativas en cuanto a la estructura y función ventricular (Tab. 1). Los corazones de los pacientes con ICS presentan remodelado ventricular excéntrico con aumento de los volúmenes diastólicos y la principal anomalía ocurre en las propiedades sistólicas del VI¹⁴ (Fig. 1). Por el contrario, en los pacientes con ICFEP ocurre remodelado concéntrico, los volúmenes están normales o aun disminuidos, y la principal alteración ocurre en las propiedades diastólicas, con retraso de la relajación y/o aumento de la rigidez ventricular¹⁴⁻¹⁶ (Fig. 1 y Tab. 1).

Otros estudios recientemente publicados demostraron también diferencias a nivel histológico y molecular. Por ejemplo, el análisis de biopsias endomiocárdicas reveló que los cardiomiocitos de los pacientes con ICFEP son estructuralmente diferentes, presentando mayores diámetros, mayor rigidez y aumento de la densidad de miofilamentos, comparativamente a los de los pacientes con ICS¹⁷. También fueron descubiertas diferencias significativas a nivel molecular. La titina es una molécula existente en el interior del sarcómero que, dadas sus propiedades elásticas, es el principal determinante de la rigidez del cardiomiocito. Se descubrió que en los pacientes con ICFEP hay una alteración en la expresión de las isoformas de esa molécula - con aumento de la expresión de la isoforma más rígida - o

Tabla 1 – Comparación de las características de los pacientes con ICFEP y IC sistólica

Características	ICFEP	IC sistólica
Función sistólica		
Fración eyección	N (o ↑)	↓↓
Volumen de eyección	N (o ↓)	↓ (o N)
Contractilidad	N	↓
Función diastólica		
Presión telediastólica VI	↑↑	↑
Constante tiempo de relajación	↑↑	↑
Espesor relativo de la pared ¹	↑	↓
Tasa de llenado ventricular	↓↓	↓
Rigidez ventricular	↑↑	↓
Rigidez del miocardio	↑	N
Remodelado ventricular		
Volumen del VI	N (o ↓)	↑↑
Masa del VI	↑	↑
Geometría del VI	Concéntrica	Excéntrica
Cardiomiocitos	↑ Diámetro	↑ Largo
Colágeno matriz extracelular	↑↑	↓ (o N o ↑)
BNP	↑	↑↑
Edad	Frecuentemente añosos	Todas edades, típicamente 50-70 A
Sexo	Frecuentemente mujeres	Más frecuente en hombres
Comorbilidades		
Hipertensión	+++	++
Diabetes	+++	++
Infarto miocardio previo	+	+++
Obesidad	+++	+
Insuficiencia renal	++	0
Fibrilación atrial	++	+
Enfermedad pulmonar crónica	++	0

VI - ventrículo izquierdo; N - normal; ↑ - aumentado; ↓ - disminuido; BNP - brain natriuretic peptide; El espesor relativo de la pared describe la geometría del ventrículo izquierdo y es definida como la razón entre el espesor del ventrículo izquierdo y el diámetro de la cavidad ventricular izquierda.

de su grado de fosforilación, lo que contribuye al aumento de la rigidez ventricular observada en esos pacientes^{17,18}. Fueron también detectadas diferencias en la fibrosis y en la red de colágeno extracelular entre los pacientes con ICFEP y IC sistólica, con la presencia de estándares muy distintos de expresión de las metaloproteinasas de la matriz extracelular (MMP) y de los inhibidores tisulares de esas metaloproteinasas (TIMP). Mientras en la ICFEP ocurre una disminución de la degradación de la matriz extracelular (originando aumento de la rigidez ventricular), en la cardiopatía dilatada ocurre aumento de la degradación de la matriz^{19,20}. En la fisiopatología de la ICFEP ocurren no sólo

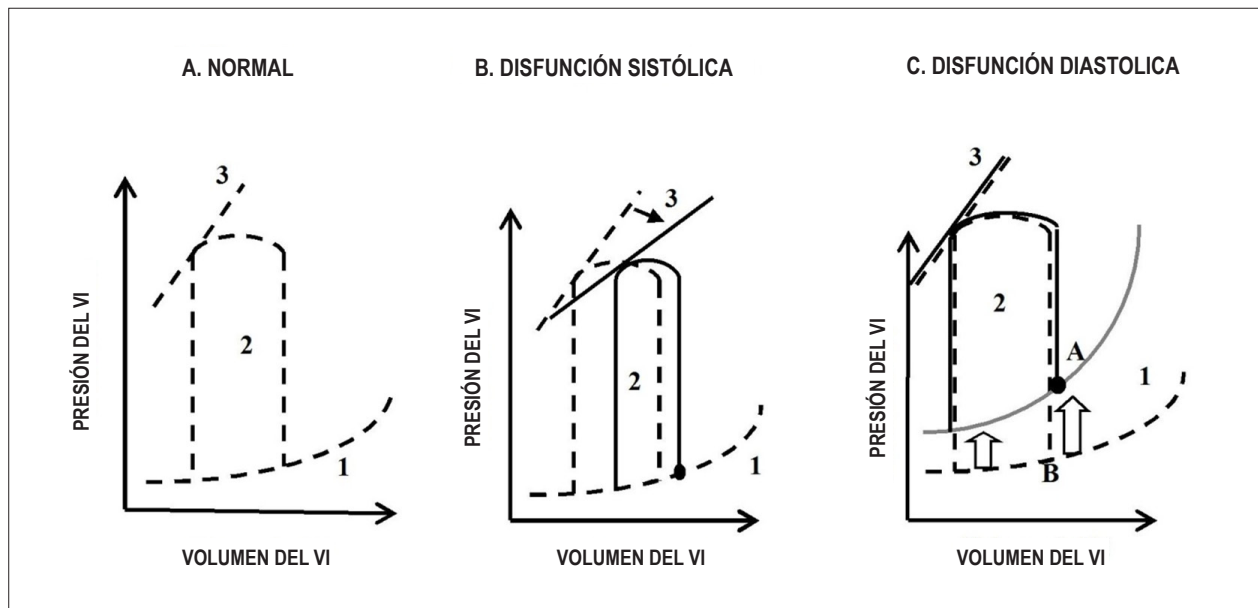


Fig. 1 - Aumento y relaciones presión-volumen (P-V) ventriculares izquierdas en la disfunción sistólica y diastólica. En los paneles A, B y C están representadas en líneas de puntos los aumentos y relaciones P-V de un corazón normal. La línea 1 corresponde a la relación presión-volumen telediastólica, la línea 2 al aumento P-V y la línea 3 a la relación presión-volumen telesistólica. En presencia de disfunción sistólica (panel B, línea llena) se observa una disminución de la fracción de eyección (traducida por el menor ancho del aumento P-V) y una reducción de la contractilidad miocárdica, expresada por el menor declive de la relación P-V telesistólica (flecha). Por el contrario, en la disfunción diastólica (Panel C) la relación P-V telediastólica está desplazada hacia arriba y hacia la izquierda (línea gris). Eso hace que un determinado volumen de llenado ventricular sólo sea alcanzado a costa de presiones de llenado muy superiores a las observadas para el mismo volumen en un individuo normal (ver puntos A y B del panel C). (Adaptado de Rev Port Cardiol, 2009. 28: p. 63-82).

alteraciones en las propiedades pasivas del miocardio - con aumento de la rigidez ventricular -, como también ocurren alteraciones en la relajación miocárdica. En la fisiopatología de la ICFEP se observó que el retraso de la relajación ventricular se debe también a alteraciones de la cinética del calcio, principalmente a una disminución de la actividad de la SERCA₂ - la principal proteína responsable por la recaptación del calcio de nuevo al retículo sarcoplasmático²¹.

Finalmente, existen fuertes argumentos relacionados con la respuesta a la terapéutica farmacológica que justifican la separación de esas dos entidades. Los (pocos) ensayos clínicos conducidos hasta la fecha en la ICFEP muestran que esos pacientes no responden tan bien a la terapéutica habitualmente usada en la IC sistólica, sugiriendo que existen diferentes mecanismos fisiopatológicos operando en las dos entidades.

Esas diferencias hacen que el abordaje terapéutico de la ICFEP tenga que ser diferente del utilizado en la IC sistólica, tal como viene siendo ya contemplado en las "guidelines" de insuficiencia cardíaca^{1,22}.

Equívoco 4: la fisiopatología de la IC diastólica se caracteriza apenas por alteraciones en la diástole

Persisten aun muchas dudas en cuanto a la comprensión completa de la fisiopatología de la ICFEP, hasta porque, la ICFEP engloba un grupo heterogéneo de pacientes en que diferentes mecanismos fisiopatológicos podrán tener una importancia relativa distinta.

La disfunción diastólica desempeña un papel central en la fisiopatología de esa entidad, una vez que la gran mayoría de los pacientes evidencia un atraso de la relajación del miocardio

y/o un aumento de la rigidez ventricular²³. De tal forma que la ICFEP es frecuentemente designada por IC diastólica. Más recientemente, después del descubrimiento de otros mecanismos que también parecen contribuir a la fisiopatología de esa entidad, se prefirió la substitución del término IC diastólica por el término más abarcador de ICFEP^{1,24}.

Por otro lado, sabemos que la disfunción diastólica del VI, por sí sola, no parece ser suficiente para causar el cuadro clínico de insuficiencia cardíaca. Existe un grupo importante de pacientes, que presentan disfunción diastólica, a pesar de mantenerse asintomáticos y sin IC²⁵. Además de eso, la prevalencia de disfunción diastólica en la población en general (presente en hasta 25% de la población²⁶) es muy superior a la prevalencia de IC. Permanece no obstante por explicar por que algunos pacientes con disfunción diastólica tienen ICFEP, mientras otros permanecen asintomáticos.

Más allá de la disfunción diastólica: contribución de otros mecanismos fisiopatológicos

Recientemente, varios estudios han demostrado que en la fisiopatología de la ICFEP están envueltos otros mecanismos fisiopatológicos adicionales, incluyendo factores "cardíacos" y "extracardíacos" (Fig. 2)^{27,28}. La explicación para la diferencia sintomática entre los pacientes con disfunción diastólica asintomática y con ICFEP puede deberse a la existencia simultánea de esas alteraciones fisiopatológicas adicionales apenas en los pacientes con ICFEP.

Entre las alteraciones "extracardíacas" presentes en la ICFEP, ha sido dada una particular importancia a las alteraciones a nivel del árbol arterial, principalmente a un aumento de

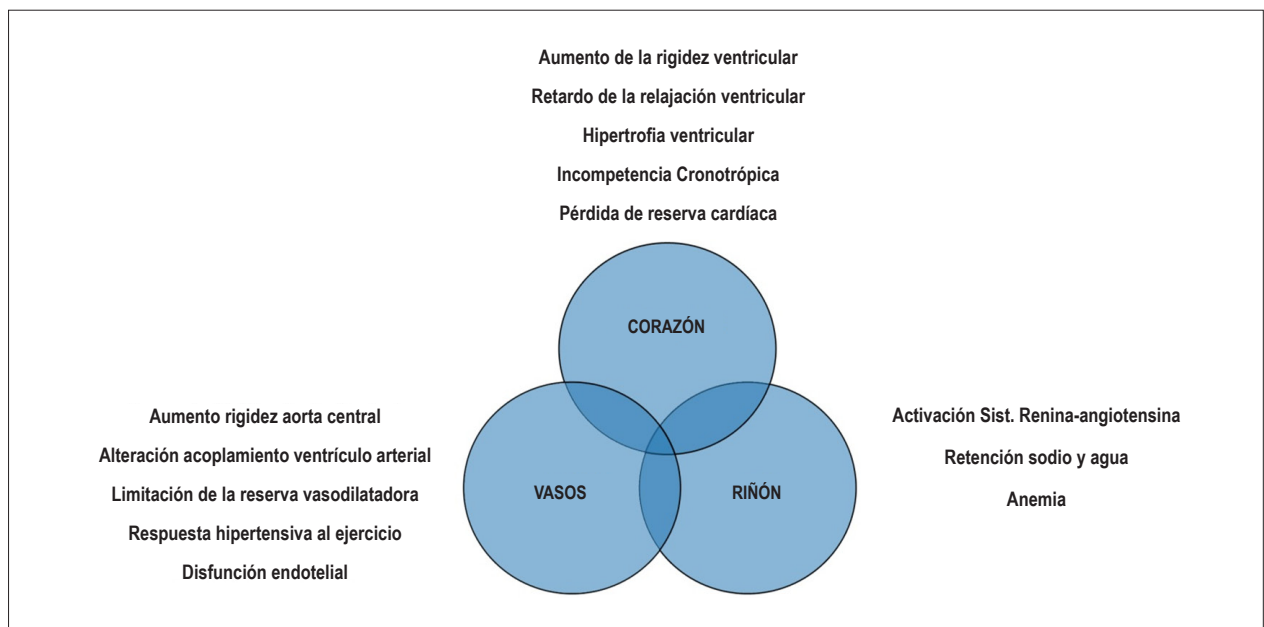


Fig. 2 - Potenciales mecanismos fisiopatológicos envueltos en la fisiopatología de la IC-FEP.

la rigidez arterial, a alteraciones del acoplamiento entre el ventrículo y el árbol arterial^{29,30} y a la presencia de disfunción endotelial y disminución de la reserva vasodilatadora³¹.

Existen otros factores extracardíacos potencialmente envueltos en la IC-FEP. Se demostró que en esos pacientes el aumento de las presiones de llenado ventriculares es también debido a un aumento del volumen circulante efectivo, debido a una mayor retención de sodio y agua a nivel renal³². Se debe destacar que en la IC-FEP, debido al aumento simultáneo de la rigidez ventricular y arterial, los pacientes son muy sensibles a pequeñas variaciones del volumen "central"¹⁶.

Recientemente, fueron descubiertos nuevos factores "cardíacos" que ayudan a comprender la fisiopatología de ese síndrome. Fue demostrado que en los pacientes con IC-FEP una parte de la intolerancia al esfuerzo puede ser también debida a una incompetencia cronotrópica³¹ y, recurriendo a datos obtenidos por speckle tracking fueron demostradas alteraciones en el estiramiento, en la rotación y en la torsión ventriculares³³.

Importa aun destacar que prácticamente todos los estudios para la comprensión de la fisiopatología de la IC-FEP fueron efectuados en pacientes en reposo. Los pocos estudios que evaluaron las alteraciones fisiopatológicas en respuesta al ejercicio mostraron importantes alteraciones durante el esfuerzo^{31,34-36}.

¿En la IC-FEP la función ventricular sistólica es enteramente normal?

El hecho de que los pacientes con IC-FEP tengan una fracción de eyección normal no significa que su función sistólica sea enteramente normal. La fracción de eyección es un parámetro impreciso para la evaluación de la función sistólica por lo que la función sistólica puede estar profundamente alterada, aun cuando esté mantenida una fracción de eyección normal. En la IC-FEP algunos pacientes

tienen alteraciones de la función sistólica, cuando esa es evaluada por Doppler tisular^{37,38}. Muy recientemente, en pacientes con IC-FEP fueron demostradas alteraciones de la función sistólica sobre todo en respuesta al ejercicio³³.

Equívoco 5: no existen criterios objetivos para el diagnóstico de la IC-FEP

Una parte de la polémica y de los equívocos en referencia a la IC-FEP resultó de la ausencia de consenso en cuanto a sus criterios de diagnóstico.

Esa limitación fue recientemente superada después de la publicación en 2007 de un documento de consenso de la Sociedad Europea de Cardiología con la actualización de los criterios de diagnóstico de la IC-FEP²⁴. Según ese documento tienen que ser llenadas simultáneamente tres condiciones para el diagnóstico de IC-FEP: 1) presencia de síntomas y señales de IC; 2) una FE > 50%, en un VI no dilatado (definido como un VI con un volumen telediastólico < 97 ml/m²); 3) evidencia de presiones de llenado del VI elevadas.

La demostración de la elevación de las presiones de llenado del VI puede ser hecha por medio del estudio hemodinámico invasivo (el examen gold standard, pero de difícil aplicación en la práctica clínica) o por la combinación de varios parámetros ecocardiográficos y del dosaje de los péptidos natriuréticos. Con el ecocardiograma es posible obtener varios parámetros diastólicos que permiten estimar las presiones de llenado del VI³⁹. El parámetro más utilizado y más fácil de interpretar es la relación E/e', obtenida por la razón entre el pico de velocidad del flujo transmitral (onda E) y la velocidad de desplazamiento del anillo mitral, determinada a partir del Doppler tisular (onda e') (Fig. 3). La presencia de una relación E/e' > 15, a nivel de la pared septal, significa la presencia de presiones de llenado elevadas, mientras un valor de E/e' < 8 traduce presiones normales²⁴. Para valores intermedios de E/e', entre 8

Artículo de Revisión

y 15, es necesario integrar este valor con los otros parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica, como será abordado más adelante.

El nuevo algoritmo diagnóstico de la ICPEP, a pesar de presentar algunas limitaciones²⁸, permitió uniformar el diagnóstico de la ICPEP.

Equívoco 6: los parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica son aun poco específicos y no influyen en el abordaje clínico

La evaluación de la función diastólica del VI debe ser una parte integrante de la evaluación ecocardiográfica de rutina⁴⁰, sobre todo en los pacientes con disnea y/o insuficiencia cardíaca, por su importancia diagnóstica²⁴ y pronóstica⁴¹.

Inicialmente la evaluación de la función diastólica por ecocardiografía era hecha sobre todo por el análisis por Doppler pulsado del estándar del flujo transmitral, un parámetro que cuando es usado aisladamente es poco específico y que presenta varias limitaciones. Ese hecho llevó a la aparición de la idea (equivocada) de que la evaluación ecocardiográfica de la función diastólica es poco específica y poco útil en la práctica clínica. Existen hoy varios parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica, cuyas aplicaciones, ventajas y limitaciones fueron blanco de un documento de consenso de las sociedades europea y americana de ecocardiografía³⁹, y que serán brevemente abordadas a continuación (Tab. 2).

Análisis Doppler del estándar del flujo transmitral

El análisis del flujo transmitral por Doppler pulsado es simple de obtener en prácticamente todos los pacientes (Fig.

4, A). Por medio del análisis del estándar de llenado transmitral pueden ser definidos cuatro grados de disfunción diastólica, además del estándar normal (Fig. 3).

Ese parámetro, con todo, presenta varias limitaciones (Tab. 2)³⁹ y, aisladamente, no permite la distinción entre un individuo normal y un individuo con estándar pseudonormal (Fig. 3). A pesar de sus limitaciones, el análisis de la relación E/A y del DT, cuando es usado de forma integrada con otros parámetros, es importante en la práctica clínica auxiliando en el diagnóstico de ICPEP²⁴ y dando información pronóstica, cuando está presente un estándar restrictivo⁴¹.

Tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV)

Ese parámetro, que evalúa sobre todo la relajación ventricular, mide el intervalo de tiempo entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral (Fig. 5, panel C). El valor normal de TRIV es de 70-90 mseg, valor que va a aumentar con el retardo de la relajación, pero a acortarse cuando las presiones de llenado están muy aumentadas³⁹.

Velocidad de propagación del flujo mitral (Vp)

La velocidad de propagación del flujo mitral (Vp) es evaluada de acuerdo con la figura 5, panel A. Cuando surge disfunción diastólica, el retardo de la relajación ventricular reduce la inclinación de la Vp.

Análisis del flujo en las venas pulmonares

Por el análisis del flujo en las venas pulmonares pueden ser obtenidos múltiples parámetros, pero aquel que demostró ser más confiable es el análisis de la diferencia entre la duración

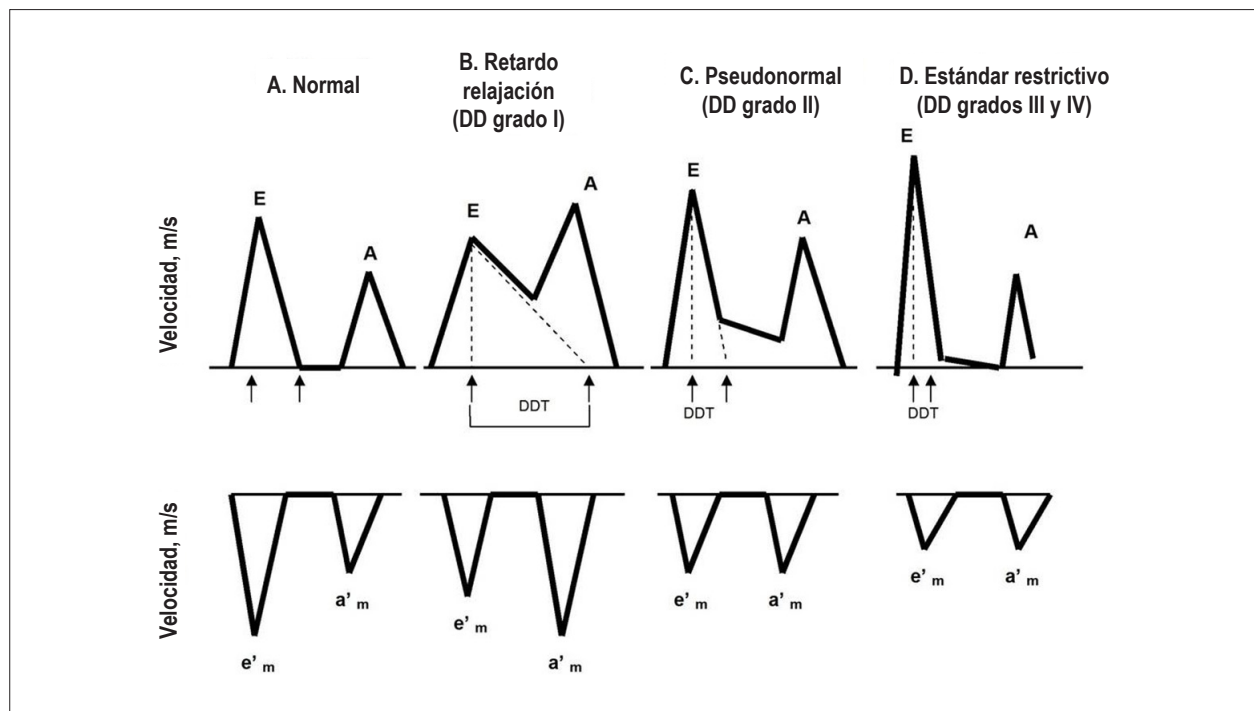


Fig. 3 - Evaluación de los diferentes grados de disfunción diastólica utilizando los datos obtenidos del estándar de flujo transmitral (arriba) y del análisis del Doppler tisular a nivel del anillo mitral (abajo). Epígrafe: DD - disfunción diastólica; DDT - tiempo de desaceleración diastólica; E - velocidad de flujo transmitral durante el llenado ventricular precoz; A - velocidad de flujo transmitral durante la contracción atrial; e' - velocidad del Doppler tisular a nivel del anillo mitral durante el llenado ventricular precoz.

Tabla 2 - Ventajas y limitaciones de los diferentes parámetros ecocardiográficos de evaluación de la función diastólica

Parámetros ecocardiográficos	Ventajas	Limitaciones
Estándar del flujo transmitral	<ol style="list-style-type: none"> 1. Fácil de obtener en todos pacientes 2. Provee información diagnóstica y pronóstica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dependiente de la precarga 2. Depende de la posición de colocación de la muestra del Doppler pulsado 3. Difícil de valorar en la fibrilación atrial, frecuencias cardíacas elevadas, ritmos de marcapasos 4. Varía con la edad
Doppler tisular (relación E/E')	<ol style="list-style-type: none"> 1. Puede ser obtenido en la mayoría de los pacientes 2. No influenciado por la precarga o por la frecuencia cardíaca 3. Marcador precoz de disfunción diastólica 4. Relación con el pronóstico 5. Puede ayudar a excluir pericarditis constrictiva 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Influenciado por alteraciones de la contractilidad segmentaria (p.ej. después de infarto) 2. Requiere cuidado en la interpretación en pacientes con enfermedad mitral significativa 3. Subsisten algunas dudas en relación al mejor lugar para evaluación del e' (lado septal, lateral o media de los dos) 4. Dificultad de interpretación cuando E/e' está entre 8 y 15 5. Menos fiable en individuos normales y en las cardiopatías hipertrofica y dilatada
Tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evalúa la fase más precoz de la diástole (relajación) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultad técnica de registrar 2 eventos en el mismo plano de imagen 2. Baja reproducibilidad 3. Dependiente de la precarga
Análisis del flujo de las venas pulmonares	<ol style="list-style-type: none"> 1. El parámetro Ar pulm - A mitral permite una buena estimativa de las presiones de llenado del VI 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Difícil de obtener en algunos pacientes 2. Influenciado por la frecuencia cardíaca y por la presencia de fibrilación atrial
Velocidad de propagación del flujo mitral		<ol style="list-style-type: none"> 1. Gran variabilidad interobservador 2. Dependiente de la precarga y del tamaño de las cámaras cardíacas
Volumen del atrio izquierdo	<ol style="list-style-type: none"> 1. Provee evidencia de presiones de llenado crónicamente aumentadas 2. Información pronóstica 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Existen otras situaciones clínicas asociadas a aumento del volumen de la AI (enfermedad mitral, Fib. Atrial, anemia) 2. No detecta alteraciones agudas de las presiones de llenado
Análisis de la deformación miocárdica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Independiente del ángulo de evaluación 2. Potencialmente útil cuando el valor E/e' es entre 8 y 15 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Experiencia y aplicabilidad en la práctica clínica aun limitadas
Test de esfuerzo diastólico	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evalúa la respuesta de la función diastólica (relación E/e') con el ejercicio físico 2. Útil en pacientes con disnea de esfuerzo inexplicada y presiones de llenado normales en reposo 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Dificultad técnica en la ejecución 2. Las mismas del Doppler tisular

Adaptado de [43].

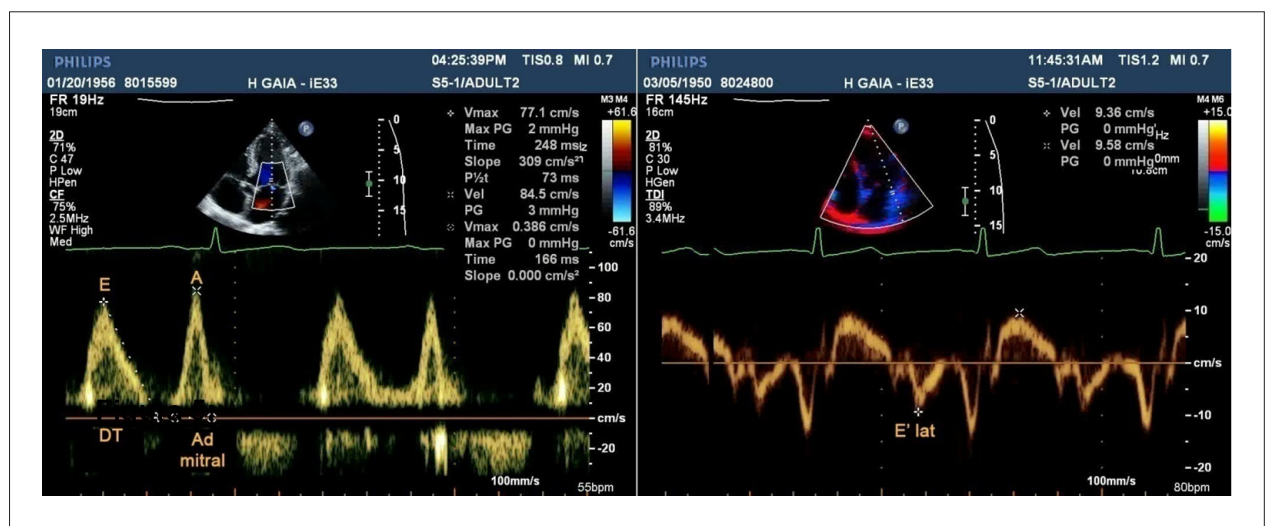


Fig. 4 - Determinación de la relación E/e'. En el panel de la izquierda es mostrado el estándar del Doppler pulsado transmitral, con las ondas E y A, tiempo de desaceleración de la onda E (DT) y la duración de la onda A. En el panel de la derecha es mostrado el estándar del Doppler tisular, a nivel de la pared lateral del anillo mitral, con determinación de la velocidad de E' lat.

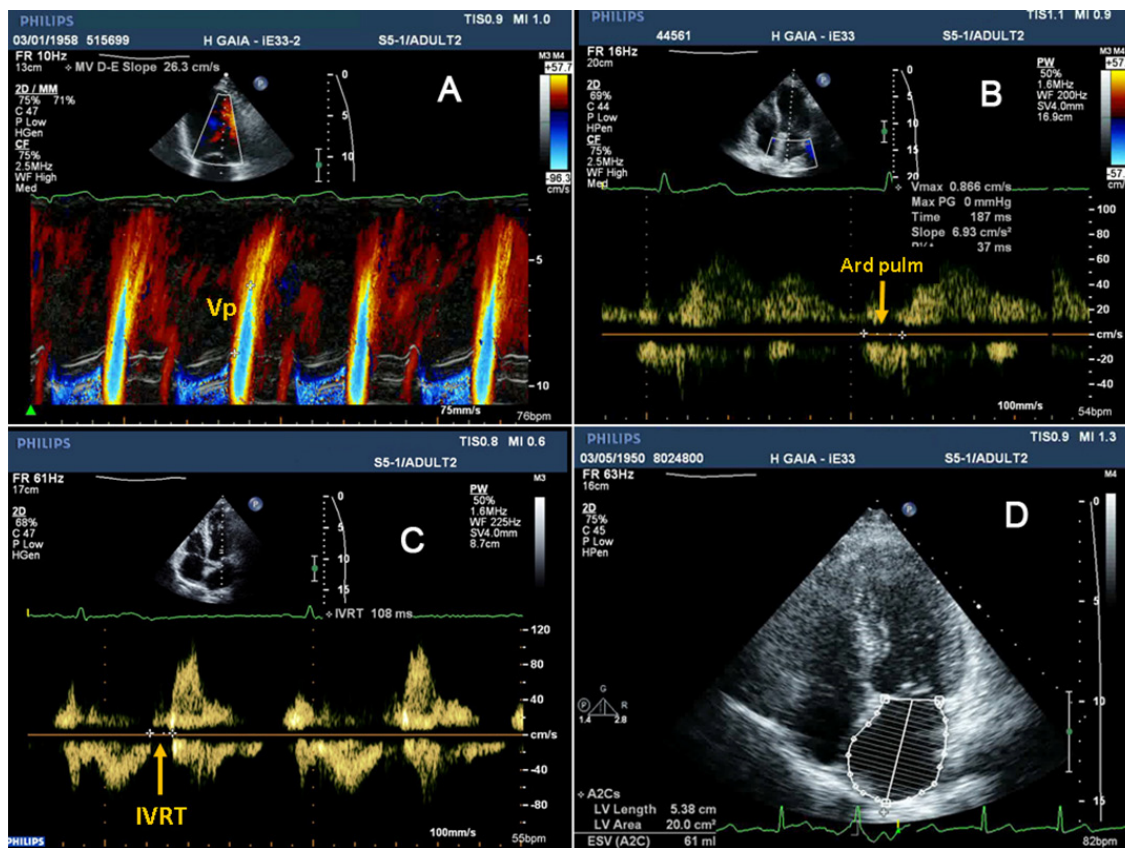


Fig. 5- Utilización de los diferentes parámetros ecocardiográficos de evaluación ecocardiográfica de la función diastólica. En el panel A es mostrada la forma de evaluación de la velocidad de propagación del flujo mitral (V_p); en el panel B se encuentra registrado el flujo en las venas pulmonares, a partir del cual es posible determinar la duración de la onda A reversa del flujo pulmonar (Ar_{pulm}), y así la relación entre Ar_{pulm} - Ad_{mitral} (panel A, Fig. 4); en el panel C es mostrado el cálculo del tiempo de relajación isovolumétrico (TRIV); finalmente, en el panel D, es calculado el volumen del atrio izquierdo.

de la onda A reversa del flujo en las venas pulmonares y la duración de la onda A del flujo transmitral (Ar_{pulm} - A_{mitral} ; Fig. 5, B), que cuando > 30 msec traduce presiones de llenado aumentadas²⁴.

Velocidades a nivel del anillo mitral por Doppler tisular y relación E/e'

El parámetro ecocardiográfico más utilizado para evaluación de la función diastólica es el cálculo de la relación E/e' (Fig. 4)^{24,40}, que cuantifica la razón entre la velocidad de la onda E del flujo transmitral y la velocidad de la onda e' obtenida por Doppler tisular. Aplicando el Doppler pulsado tisular, en el lado septal o en el lado lateral del anillo mitral, es posible evaluar la velocidad de desplazamiento del anillo mitral y calcular las velocidades de las ondas sistólica (S), diastólica precoz (E' , e' o Ea) y diastólica tardía (A' , a' o Am).

Fue demostrado que la relación E/e' se relaciona con las presiones de llenado del VI, independientemente de los valores de la fracción de eyección. Un valor $E/e' > 15$, a nivel de la pared septal, indica presiones de llenado aumentadas, mientras un $E/e' < 8$ se asocia a presiones normales. Es

de notar que cuando el e' es evaluado a nivel de la pared lateral, en vez de la pared septal, debe ser usado un $cut-off$ de $E/e'_{lat} > 12$ (en vez de 15) una vez que las velocidades de desplazamiento son mayores a nivel lateral⁴².

Volumen del atrio izquierdo

El aumento del volumen del atrio izquierdo (AI) (Fig. 5, D) es un marcador morfológico de presiones de llenado diastólicas crónicamente aumentadas⁴³ (no traduce las presiones en el momento del examen) y es también un importante predictor de mortalidad⁴⁴. Una vez que ese parámetro puede también estar aumentado en situaciones como la fibrilación atrial o enfermedad mitral significativa, es importante integrarlo con el estado clínico del paciente y con los otros marcadores de evaluación de la función diastólica³⁹.

Análisis de la deformación miocárdica (Strain)

La deformación miocárdica puede ser ahora evaluada por ecocardiografía recurriendo a speckle-tracking, lo que puede proveer informaciones esenciales en relación a la función diastólica³⁹, y ser más confiable que la relación E/e' ⁴⁵.

Test de estrés diastólico

Considerando que muchos pacientes con disfunción diastólica sólo desarrollan síntomas con el ejercicio físico, es importante evaluar las presiones de llenado del VI en respuesta al ejercicio, realizando un test de estrés diastólico. En esa prueba es sobre todo evaluada la variación de la relación E/e' en respuesta al ejercicio físico, una vez que, mientras en los individuos con relajación normal las velocidades de la onda E y e' aumentan proporcionalmente (manteniéndose la relación E/e'), en los pacientes con disfunción diastólica hay un aumento progresivo de la relación E/e' ⁴⁶.

En conclusión, a pesar de subsistir aun algunas limitaciones⁴⁷, una evaluación integrada y paso a paso de la función diastólica por ecocardiograma, iniciada con análisis de la relación E/e' , ofrece información esencial para el diagnóstico, pronóstico y abordaje de los pacientes con IC y particularmente de aquellos con ICFEP⁴².

Equívoco 7: sabemos tratar la IC con FE preservada

Probablemente el mayor equívoco en la ICFEP es el de pensar que existen estrategias terapéuticas eficaces para la ICFEP y que ese tratamiento podrá ser semejante al de la IC sistólica.

En primer lugar, a pesar de su relevancia clínica y epidemiológica el tratamiento de la ICFEP permanece ampliamente empírico y no basado en la evidencia una vez que pocos fueron los ensayos clínicos dirigidos específicamente a esa población de pacientes.

En segundo lugar, los pocos ensayos clínicos realizados en la ICFEP evaluaron apenas la eficacia de los inhibidores del eje renina-angiotensina. En todos ellos los resultados fueron decepcionantes, dado que ninguno de los agentes testeados evidenció un beneficio significativo en términos de aumento de supervivencia de los pacientes. De ese modo, la utilización de otros agentes en la ICFEP sólo puede ser recomendada con base en argumentos teóricos o en datos extraídos de estudios de carácter observacional.

Finalmente, en las últimas décadas, el pronóstico de la ICFEP se ha mantenido inalterado a lo largo del tiempo, contrariamente a lo observado en la ICS⁶, demostrando que el tratamiento y el abordaje de esos pacientes no son los más correctos.

Utilización de antagonistas del eje renina-angiotensina

Contrariamente a lo que se observa en la IC sistólica, en la ICFEP el bloqueo del eje renina-angiotensina es poco útil en términos de reducción de los eventos clínicos o de la mortalidad, como fue demostrado en los estudios con perindopril (PEP-CHF)⁴⁸, con irbesartan (I-PRESERVE)⁴⁹ o candesartan (CHARM-Preserved)⁵⁰.

Papel de los betabloqueantes en la ICFEP

Desde un punto de vista teórico, los betabloqueantes (BB) tienen beneficios potenciales en el tratamiento de la ICFEP: i) al reducir la frecuencia cardíaca aumentan la duración de la diástole y el tiempo de llenado ventricular; ii) reducen las necesidades de oxígeno del miocardio; iii) disminuyen la

presión arterial; iv) pueden inducir regresión de la HVE. Por otro lado, esos efectos benéficos podrán ser parcialmente atenuados por el hecho de que los BB atrasan la relajación ventricular y reducen la contractilidad¹⁶.

A pesar de que no existen ensayos clínicos que evalúen específicamente los BB en ese grupo de pacientes, es de esperar que la utilización de BB podrá ser potencialmente benéfica en la ICFEP, sobre todo de aquellos con acción vasodilatadora asociada (por ejemplo, nebivolol y carvedilol) por su efecto en la reducción de la rigidez arterial.

En relación a la eficacia de los BB en la ICFEP prácticamente sólo disponemos de datos extraídos de estudios observacionales, que señalan un beneficio en términos de reducción de la mortalidad⁵¹. Recientemente, en un subanálisis del estudio SENIORS, se observó que en el subgrupo de pacientes con una FE > 35% los beneficios de los BB fueron semejantes, lo que parece demostrar que la eficacia de este BB es independiente de la fracción de eyección⁵². Con tantas incertezas es urgente la realización de un ensayo clínico que teste la utilización de los BB en la ICFEP.

Los antagonistas de la aldosterona en la ICFEP

La utilización de los antagonistas de la aldosterona en la ICFEP puede ser benéfica, por lo menos del punto de vista teórico. La aldosterona actúa sobre el miocardio y sobre los vasos, induciendo hipertrofia miocitaria, fibrosis y depósito de colágeno, llevando al aumento de la rigidez miocárdica y arterial y contribuyendo a la fisiopatología de la ICFEP⁵³. En un pequeño ensayo clínico fue demostrado que la espirolactona mejoró los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica⁵⁴. Está actualmente en curso un ensayo clínico, designado TOPCAT, que evaluará el papel de la espirolactona en los pacientes con ICFEP.

Otras estrategias terapéuticas

De ese modo, ante tantas incertezas, apenas son recomendados algunos principios generales para el tratamiento de la ICFEP [1]: i) *control agresivo* de la presión arterial, para la prevención de la aparición de la ICFEP, para la reducción del número de descompensaciones de la IC, para la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y mejora del acoplamiento ventrículo-arterial; ii) reducción de las presiones de llenado ventricular, mediante la restricción de la ingestión de sal y por la administración de diuréticos, una vez que esos pacientes son extremadamente sensibles a variaciones del volumen y de la precarga; iii) en la manutención del ritmo sinusal, para preservar la contracción atrial; iv) en el control de la frecuencia cardíaca, evitando la taquicardia, que acorta el tiempo de duración de la diástole; y v) en el tratamiento de las comorbilidades subyacentes, en un abordaje integrado y multidisciplinario.

Potenciales nuevos blancos terapéuticos en la ICFEP

El futuro del tratamiento de la ICFEP depende de una mejor comprensión de su fisiopatología y de la intervención sobre los varios mecanismos fisiopatológicos subyacentes. Dada la heterogeneidad de los mecanismos causantes de la ICFEP, su tratamiento será siempre multifactorial e individualizado para cada paciente.

Artículo de Revisión

Asumiendo que las alteraciones de la relajación y el aumento de la rigidez son la principal alteración fisiopatológica en la IC-FEP es necesario desarrollar estrategias terapéuticas específicamente dirigidas. El alagebrium, o ALT-177, induce la ruptura de las ligaciones cruzadas de los productos de glicosilación avanzada, permitiendo mejorar la función diastólica (por la reducción de la rigidez ventricular), la función vascular (por el aumento de la distensibilidad arterial) y, el acoplamiento ventrículo-arterial, lo que mostró resultados promisorios en un pequeño ensayo clínico con pacientes con IC-FEP⁵⁵.

Dada la importancia de la fibrosis en el aumento de la rigidez ventricular, están siendo estudiados (con resultados promisorios) los efectos antifibróticos no sólo de los antagonistas de la aldosterona, como de factores de crecimiento, citocinas y moléculas de señalización⁵⁶.

En los últimos años, nuestro grupo de investigación ha también contribuido al esclarecimiento de los determinantes de las propiedades pasivas del ventrículo izquierdo, demostrando que la rigidez ventricular no es apenas una propiedad pasiva, sino que puede ser activamente modulada (y reducida) por medio de la manipulación neurohormonal (por ejemplo del sistema renina-angiotensina o de la endotelina, entre otros), abriendo nuevos blancos terapéuticos para la reducción de la rigidez ventricular⁵⁷⁻⁶⁰.

En la IC-FEP deberá también ser mejorada la relajación ventricular. Como fue abordado anteriormente, la relajación es dependiente de la recaptación de calcio al retículo sarcoplasmático por acción de la SERCA_{2A'} que a su vez es regulada por el fosfolamban⁶¹. Estudios animales demostraron que la terapéutica de transferencia genética de la SERCA_{2A} o de fosfolamban modificado mejora la función ventricular diastólica^{62,63}.

Considerando los efectos benéficos del óxido nítrico (NO) sobre la función endotelial, sobre la función vascular y sobre la función miocárdica, los *inhibidores* de la fosfodiesterasa tipo 5 (por ejemplo el sildenafil) podrán desempeñar un papel en el tratamiento de la IC, incluyendo en la IC-FEP⁶⁴, lo que está siendo estudiado en un ensayo clínico en pacientes con IC-FEP.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

Referencias

1. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008; 29 (19): 2388-442.
2. Tribouilloy C, Resinaru D, Mahjoub H, Soulière V, Levy F, Peltier M, et al. Prognosis of heart failure with preserved ejection fraction: a 5 year prospective population-based study. *Eur Heart J*. 2008; 29 (3): 339-4.
3. Bhatia RS, Tu J, 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 (3): 260-9.
4. 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.
5. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I. Diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002; 105 (11): 1387-93.
6. Owan TE, Hodge D, 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 (3): 251-9.
7. 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 ADHERE Database. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 47 (1): 76-84.
8. 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 (2): 132-7.
9. Brutsaert DL, De Keulenaer. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol*. 2006; 21 (3): 240-8.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert D. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3044-6.
11. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this DHF? *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41 (9): 1519-22.
12. Lee DS, Gona P, Vasan RS, Larson MB, 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 NHLBI Institute. *Circulation*. 2009; 119 (24): 3070-7.
13. Chen HH, Lainchbury J, Senni M, Bailey KR, Redfield MM. Diastolic heart failure in the community: clinical profile, natural history, therapy, and impact of proposed diagnostic criteria. *J Card Fail*. 2002; 8 (5): 279-87.
14. Zile MR, Baicu C, Bonnema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005; 47 (5): 307-13.
15. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart*. 2006; 92 (5): 712-8.
16. Fontes-Carvalho R, Leite-Moreira AF. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction and its therapeutic implications. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28 (1): 63-82.
17. van Heerebeek L, Borbély A, Niessen HW, Bronzwaer JG, van Der Velden J, Stienen GJ, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006; 113 (16): 1966-73.
18. Borbély A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, Hamdani N, Edes I, Gavina C, et al. Hypophosphorylation of the Stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009; 104 (6): 780-6.
19. Ahmed SH, Clark L, Pennington WR, Webb CS, Bonnema DD, Leonardi AH, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006; 113 (17): 2089-96.

20. Spinale FG, Coker M., Heung LJ, Bond BR, Gunasinghe HR, Etoht, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is upregulated in heart failure. *Circulation*. 2000; 102 (16): 1944-9.
21. Periasamy M, Jansen P. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart Fail Clin*. 2008; 4 (1): 13-21.
22. Hunt SA, Abraham W, Chin MH, Feldman AM, Francis S, Ganiats TG, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. A Report of the ACC Foundation/AHA Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53 (15): e1-e90.
23. Zile MR, Baicu C, Gaasch WH. Diastolic heart failure: abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med*. 2004; 19 (19): 1953-9.
24. Paulus W, Tchoppe C, Sanderson J, Rusconi C, Flachskampf FE, 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 (20): 2539-50.
25. Redfield MM, Jacobsen S, 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 (2): 194-202.
26. Kuznetsova T, Herbotz L, Lopez B, Jin Y, Richart T, Thys L, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in a general population. *Circ Heart Fail*. 2009; 2 (2): 105-12.
27. Maurer MS, King D, El-Khoury R, Packer M, Burkhoff D. Left heart failure with a normal ejection fraction: identification of different pathophysiologic mechanisms. *J Card Fail*. 2005; 11 (3): 177-87.
28. Maeder M, Kaye D. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (11): 905-18.
29. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, Kass DA. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003; 107 (5): 714-20.
30. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008; 4 (1): 23-36.
31. Borlaug BA, Melenovski V, Russell SD, Kessler K, Pacak K, Becker LC, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006; 114 (20): 2138-47.
32. Maurer MS, Burkhoff D, Fried LP, Gottdiener J, King DL, Kitzman DW. Ventricular structure and function in hypertensive participants with heart failure and a normal ejection fraction: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49 (9): 972-81.
33. Wang J, Khoury D, Yue Y, Torre-Amione G, Nagueh SF. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008; 29 (10): 1283-9.
34. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54 (10): 36-46.
35. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, Spillmann F, Riead A, Weitmann K, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008; 117 (16): 2051-60.
36. Kitzman DW, Higginbotham M, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991; 17 (5): 1065-72.
37. Bruch C, Gradaus R, Gunia S, Breithardt G, Wichter T. Doppler tissue analysis of mitral annular velocities: evidence for systolic abnormalities in patients with diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2003; 16 (10): 1031-6.
38. Yip G, Wang M, Zhang Y, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart Fail Clin*. 2002; 87 (2): 121-5.
39. Nagueh SF, Appleton C, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth AO, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009; 10 (2): 165-93.
40. Mesquita E, Jorge A. Heart failure with normal ejection fraction: new diagnostic criteria and pathophysiological advances. *Arq Bras Cardiol*. 2009; 93 (2): 180-7.
41. Somaratne JB, Whalley G, Gamble CD, Doughty R. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based meta-analysis. *J Card Fail*. 2007; 13 (5): 346-52.
42. Little WC, Oh J. Echocardiographic evaluation of diastolic function can be used to guide clinical care. *Circulation*. 2009; 120 (9): 802-9.
43. Lester SJ, Tajik A, Nishimura RA, Oh JK, Khandaria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51 (7): 679-89.
44. Douglas P. The left atrium: a biomarker of chronic diastolic dysfunction and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 42 (7): 1206-7.
45. Dokainish H, Sengupta R, Pillai M, Bobek J, Lakkis N. Usefulness of new diastolic strain and strain rate indexes for the estimation of left ventricular filling pressure. *Am J Cardiol*. 2008; 101 (10): 1504-9.
46. Ha JW, Oh JK, Pellikka PA, Ommen SR, Stussy VL, Bailey KR, et al. Diastolic stress echocardiography: a novel noninvasive diagnostic test for diastolic dysfunction using supine bicycle exercise Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005; 18 (1): 63-8.
47. Tschöpe C, Paulus W. 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.
48. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor I. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J*. 2006; 27 (19): 2338-45.
49. Massie BM, Carson P, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008; 359 (23): 2456-67.
50. Yusuf S, Pfeffer M, 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.
51. Dobre D, van Veldhuisen D, DeJongste MJ, Lucas C, Cleuren G, Sanderman R, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9 (3): 280-6.
52. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al. SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: data from SENIORS. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53 (23): 2150-8.
53. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2001; 345 (23): 1689-97.
54. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2004; 110 (5): 558-65.
55. Little WC, Zile M, Kitzman DW, Hundley WG, O'Brien TX, Degroff RC. The effect of alagebrium chloride (ALT-711), a novel glucose cross-link breaker, in the treatment of elderly patients with diastolic heart failure. *J Card Fail*. 2005; 11 (3): 191-5.
56. Kaye DM, Krum H. Drug discovery for heart failure: a new era or the end of the pipeline? *Nat Rev Drug Discov*. 2007; 6 (2): 127-39.
57. Leite-Moreira AF, Castro-Chaves P, Pimentel-Nunes P, Lima-Carneiro A, Guerra MS, Soares JB, et al. Angiotensin II acutely decreases myocardial stiffness: a novel AT1, PKC and Na⁺/H⁺ exchanger-mediated effect. *Br J Pharmacol*. 2006; 147 (6): 690-7.
58. Leite-Moreira AF, Bras-Silva C, Pedrosa CA, Rocha-Sousa AA. ET-1 increases distensibility of acutely loaded myocardium: a novel ETA and

Artículo de Revisión

- Na⁺/H⁺ exchanger mediated effect. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 284 (4): 1332-9.
59. Castro-Chaves P, Fontes-Carvalho R, Pintalhão M, Pimentel-Nunes P, Leite-Moreira AF. Angiotensin II-induced increase in myocardial distensibility and its modulation by the endocardial endothelium in the rabbit heart. *Exp Physiol.* 2009; 94 (6): 665-74.
60. Ladeiras-Lopes R, Ferreira-Martins J, Leite-Moreira AF. Acute neurohumoral modulation of diastolic function. *Peptides.* 2009; 30 (2): 419-25.
61. Periasamy M, Jansen PM. Molecular basis of diastolic dysfunction. *Heart. Fail Clin.* 2008; 4 (1): 13-21.
62. Gupta D, Palma J, Molina E, Gaughan JP, Long W, Houser S, et al. Improved exercise capacity and reduced systemic inflammation after adenoviral-mediated SERCA-2a gene transfer. *J Surg Res.* 2008; 145 (2): 257-65.
63. Schmidt U, del Monte F, Miyamoto MI, Matsui T, Gwathmey JK, Rosenzweig A, et al. Restoration of diastolic function in senescent rat hearts through adenoviral gene transfer of sarcoplasmic reticulum Ca(2 β)-ATPase. *Circulation.* 2000; 101 (7): 790-6.
64. Goldsmith SR. Type 5 Phosphodiesterase inhibition in heart failure: the next step. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50 (22): 2145-7.