

Concepto y pronóstico de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal

Alfonso Castro Beiras y Eduardo Barge Caballero

Servicio de Cardiología. Área del Corazón. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo.
A Coruña. España.

Aproximadamente un 40-50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca presenta una fracción de eyección normal. Hoy día se asume que la disfunción diastólica es la causa del cuadro, pero persiste cierto grado de controversia derivado de la dificultad que entraña su valoración ecocardiográfica y de una elevada tasa de errores diagnósticos. Se han descrito diferencias epidemiológicas respecto a los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica, aunque la presentación clínica y el pronóstico son similares, con una elevada mortalidad a medio plazo condicionada por una alta prevalencia de comorbilidad y la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que hayan probado terapias eficaces para modificar el curso de la enfermedad. Incluso en pacientes con disfunción diastólica asintomática –condición frecuente en la población general– se ha observado un incremento significativo de la mortalidad por todas las causas.

Palabras clave: *Insuficiencia cardiaca. Diástole. Diagnóstico. Pronóstico.*

Characteristics and Prognosis of Heart Failure With a Normal Ejection Fraction

Some 40%-50% of patients with heart failure present with a normal ejection fraction. Today, it is thought that this clinical syndrome is caused by diastolic dysfunction. However, the concept is still controversial because echocardiographic assessment is difficult and misdiagnosis is frequent. Although the epidemiological characteristics of these patients have been shown to differ from those of patients with systolic heart failure, both clinical features and prognosis are similar: medium-term mortality is elevated due to the high prevalence of comorbid conditions and no randomized clinical trial has identified an effective therapy able to change the natural history of this disease. In addition, a significant increase in all-cause mortality has even been observed in patients with asymptomatic diastolic dysfunction, a condition which occurs frequently in the general population.

Key words: *Heart failure. Diastole. Diagnosis. Prognosis.*

CONCEPTO DE INSUFICIENCIA CARDIACA DIASTÓLICA

La insuficiencia cardiaca se ha definido como la incapacidad del corazón para bombear la cantidad de sangre que satisfaga las necesidades del organismo sin tener que recurrir a una elevación anormal de las presiones de llenado. El diagnóstico de esta entidad ha sido exclusivamente clínico durante muchos años, mediante la detección de una serie de síntomas y signos recogidos en forma de criterios diagnósticos por los investigadores del estudio de Framingham¹. La llegada de la ecocardiografía, un instrumento sencillo y fiable para el estudio de la función cardiaca, permitió identificar la insuficiencia contráctil o disfunción sistólica del ventrículo como sustrato fisiopatológico del cuadro clínico de insuficiencia cardiaca. Esta situación se ha asociado en los estudios observacionales con un

ominoso pronóstico a largo plazo y una mortalidad superior a la de muchas neoplasias malignas². La generalización de las medidas terapéuticas que han demostrado una modificación del curso de la enfermedad en los ensayos clínicos se ha asociado con una lenta mejora del pronóstico global en la población de pacientes con insuficiencia cardiaca³.

Esta visión clásica de la insuficiencia cardiaca se ha visto cuestionada en los últimos años al observarse que una proporción variable de pacientes –el 40-50% según las series^{4,5} no presenta alteración de la función sistólica ni anomalías valvulares que pudiesen explicar el cuadro. Este hallazgo ha llevado a la comunidad científica a recuperar el interés por las propiedades diastólicas del ventrículo, la relajación activa y la distensibilidad pasiva, conocidas desde antiguo⁶⁻⁸ pero olvidadas por la medicina clínica durante muchos años ante la dificultad que supone su evaluación ecocardiográfica. Hoy en día se asume que el sustrato fisiopatológico subyacente al cuadro de insuficiencia cardiaca con función sistólica conservada es la disfunción diastólica, aunque persiste cierta controversia al respecto.

Correspondencia: Dr. E. Barge Caballero.
Servicio de Cardiología. Complejo Hospitalario Juan Canalejo.
Xubias, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: ebarcab@canalejo.org

ABREVIATURAS

BNP: péptido natriurético cerebral.
 ACC/AHA: American College of Cardiology/American Heart Association.
 FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.
 CHARM: Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity.
 DIG: Digitalis Investigation Group.
 SENIORS: Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors With Heart Failure.
 PEP-CHF: Perindopril for elderly people with chronic heart failure.
 TOPCAT: Trial of Aldosterone Antagonist Therapy in Adults With Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure.

TABLA 1. Parámetros hemodinámicos y ecocardiográficos empleados para la evaluación de la función diastólica

Parámetros hemodinámicos
– Relajación activa
Tiempo de relajación isovolumétrica del VI
Presión diastólica mínima del VI
– Distensibilidad pasiva
Presión y volumen telediastólicos del VI
Relación diastólica presión/volumen del VI
Constante de distensibilidad pasiva del VI
Parámetros ecocardiográficos
– Tiempo de relajación isovolumétrica del VI
– Relación E/A del flujo transmitral
– Fracción de llenado auricular
– Velocidad de propagación del flujo transmitral
– Velocidad protodiastólica del anillo mitral por Doppler tisular

VI: ventrículo izquierdo.

El primer motivo de discusión surge de la dificultad que supone en la práctica clínica demostrar disfunción diastólica sin necesidad de recurrir al estudio hemodinámico⁹. Se han propuesto varios parámetros ecocardiográficos con utilidad en la valoración de la función diastólica¹⁰ (tabla 1), aunque la concordancia obtenida cuando se aplican estas medidas a una población concreta es escasa. Así, Petrie et al¹¹ observaron una variabilidad de hasta 16 veces en función del parámetro y el punto de corte empleados al estimar la frecuencia de disfunción diastólica en una población de alto riesgo. No es de extrañar, por tanto, que varios autores hayan mostrado su desconfianza en la utilidad de la ecocardiografía para esta finalidad^{9,12}. Como consecuencia de esta dificultad diagnóstica se generalizó el término *insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada* para designar a este tipo de pacientes, mientras que el concepto *insuficiencia cardíaca por disfunción diastólica* quedaba reservado para aquellos en los que se demostraba dicha anomalía mediante un estudio hemodinámico. Zile et al^{13,14} emplearon parámetros ecocardiográficos y hemodinámicos (tabla 1) para valorar la función ventricular de un grupo de pacientes con insuficiencia cardíaca clínica, fracción de eyección normal y elevación de las presiones de llenado. La función sistólica resultó similar a la de los controles sanos, mientras que se demostraron diferencias significativas en cuanto a las propiedades diastólicas. Los pacientes estudiados presentaban una constante de relajación isovolumétrica y una elastancia parietal significativamente mayores, así como una curva de presión-volumen durante el llenado ventricular significativamente desplazada hacia arriba y a la izquierda¹⁴. Al menos un parámetro de valoración de función diastólica estaba alterado en más del 90% de ellos¹³. Ante estos resultados, el autor concluye que la disfunción diastólica es la causa de la insuficiencia cardíaca en

estos pacientes y postula que en la práctica clínica es suficiente con el hallazgo de una función sistólica conservada para establecer el diagnóstico. La demostración de disfunción diastólica contribuiría a confirmarlo, pero no es indispensable.

Otra razón para la controversia es la idoneidad de la propia fracción de eyección como parámetro de valoración de la función sistólica. Por un lado es una medida que presenta un carácter dinámico con variaciones llamativas en función de las condiciones de carga, de ahí la importancia de valorarla lo más precozmente posible tras la instauración de los síntomas. Además, aunque la fracción de eyección valora de forma fiable el acortamiento de las fibras circunferenciales del ventrículo, aporta poca información acerca de la contractilidad longitudinal¹⁵. La velocidad máxima por Doppler tisular del anillo mitral y su excursión sistólica máxima en modo M son 2 parámetros ecocardiográficos con elevada sensibilidad para detectar anomalías de la función sistólica longitudinal¹⁶. Varios autores¹⁷⁻¹⁹ han observado alteración de estos parámetros en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal, lo que sugiere la existencia de grados sutiles de disfunción sistólica que no son detectados mediante la determinación aislada de la fracción de eyección. A pesar de que todavía no se ha definido el significado de estos hallazgos, en este contexto resulta poco prudente equiparar fracción de eyección y función sistólica. Sería más correcto, por tanto, hablar de *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal* que de *insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada* o de *insuficiencia cardíaca diastólica*. En un comentario editorial reciente, Sanderson¹⁵ va más allá y sugiere que todo paciente con insuficiencia cardíaca debe ser abordado desde una nueva perspectiva, teniendo en cuenta que probablemente presentará en mayor o menor grado disfunción sistólica y disfun-

TABLA 2. Criterios propuestos para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica

	IC diastólica posible	IC diastólica probable	IC diastólica definitiva
Evidencia de IC	Síntomas y signos, concentraciones de BNP, radiografía de tórax	Síntomas y signos, concentraciones de BNP, radiografía de tórax	Síntomas y signos, concentraciones de BNP, radiografía de tórax
Evidencia objetiva de una función sistólica del VI conservada	FEVI $\geq$ 50% evaluada fuera del cuadro clínico de IC	FEVI $\geq$ 50% evaluada en los primeros 3 días tras el cuadro clínico de IC	FEVI $\geq$ 50% evaluada en los primeros 3 días tras el cuadro clínico de IC
Evidencia objetiva de disfunción diastólica del VI	No información concluyente	No información concluyente	Anomalías de la relajación, llenado o distensibilidad del VI en el cateterismo

IC: insuficiencia cardíaca; BNP: péptido natriurético cerebral; VI: ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

La Sociedad Europea de Cardiología²³ establece el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica cuando coexiste evidencia clínica de IC, una FEVI $\geq$ 45% y anomalías en la relajación, el llenado o la distensibilidad del VI.

Para la AHA/ACC²⁴, el diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal exige evidencia clínica de IC y una FEVI $\geq$ 50%.

Adaptado de Vasan y Levy et al²⁵.

ción diastólica, por lo que propone el abandono de la nomenclatura actual. La descripción de una elevada tasa de progresión a disfunción sistólica (21%) en el seguimiento de una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal²⁰, la elevada prevalencia de alteración de las propiedades diastólicas entre los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica²¹ y la historia natural de la hipertrofia ventricular hacia la dilatación y el deterioro de la contractilidad ventricular²² irían a favor de este planteamiento.

En el momento actual coexisten varios puntos de vista a la hora de abordar el diagnóstico de estos pacientes. El grupo de trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología²³ propone un planteamiento restrictivo según el cual el diagnóstico de *insuficiencia cardíaca diastólica* exige la conjunción de síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca, una función sistólica conservada o ligeramente deprimida y evidencia de anomalías de la relajación, el llenado o la distensibilidad ventricular. Desde una perspectiva más práctica, la ACC/AHA²⁴ aconseja el empleo del término *insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal*, de modo que para establecer el diagnóstico tan sólo se necesita un cuadro clínico compatible y evidencia de una fracción de eyección normal en el estudio ecocardiográfico. Esta definición resulta más operativa y presenta implicaciones terapéuticas, ya que en el momento actual tan sólo disponemos de evidencia de eficacia en el tratamiento farmacológico de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica. Siguiendo la propuesta de Zile et al¹³, la demostración de disfunción diastólica serviría para confirmar el diagnóstico, pero no cambiaría el tratamiento del enfermo y, por eso, no se considera imprescindible. Vasan et al²⁵ (tabla 2) se sitúan en una posición intermedia con su propuesta de unos criterios diagnósticos que definen *insuficiencia cardíaca diastólica definitiva*, *insuficiencia cardíaca diastólica probable* e *insuficiencia cardíaca diastólica posible* en

función del momento en que se objetiva la normalidad de la fracción de eyección y de la demostración o no de disfunción diastólica.

Con independencia del criterio empleado, el diagnóstico de esta entidad es eminentemente clínico y no siempre resulta fácil. Caruana et al²⁶ han observado que en una elevada proporción de pacientes con sospecha de insuficiencia cardíaca y una función sistólica conservada hay otras enfermedades concomitantes que podrían justificar la sintomatología, lo que sugiere que hay una alta prevalencia de errores diagnósticos²⁷. La determinación rutinaria de péptido natriurético cerebral (BNP) podría ser de utilidad en este sentido, aunque su valor diagnóstico en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal no ha sido establecido por el momento. Datos preliminares apuntan hacia una elevación moderada de sus concentraciones, con cifras superiores a las de los controles sanos pero inferiores a las de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica²⁸⁻³⁰.

PREVALENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se ha observado una importante variabilidad en la proporción de pacientes que presentan una fracción de eyección normal dentro de la población total de pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta variabilidad se explica por las diferentes características basales de las poblaciones estudiadas, el carácter comunitario u hospitalario de las muestras y el valor de fracción de eyección elegido como punto de corte. En el metaanálisis de Vasan et al³¹ se obtuvo un rango de prevalencia del 13-74%, mientras que en la revisión realizada por Hogg et al⁵ ésta oscilaba entre el 40 y el 71%. Varios estudios recientes sugieren que en torno a un 40-50% de los pacientes con insuficiencia cardíaca presenta una fracción de eyección conservada^{4,32-33}, cifra que resulta concordante con los datos publicados por grupos

españoles³⁴⁻³⁶. La edad avanzada, la hipertensión arterial y la isquemia miocárdica son los principales determinantes de la enfermedad en nuestro medio³⁷, en el que constituye la forma de insuficiencia cardíaca más frecuente por encima de los 75 años y continúa en aumento como consecuencia del envejecimiento poblacional.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal presentan algunas diferencias epidemiológicas respecto a los pacientes con disfunción sistólica^{5,33}. Habitualmente tienen una edad más avanzada, con una mayor proporción de mujeres y una mayor prevalencia de hipertensión arterial, hipertrofia ventricular y fibrilación auricular. El antecedente de infarto de miocardio es menos frecuente, mientras que no hay diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de diabetes o insuficiencia renal. Tampoco hay diferencias en cuanto a la presentación clínica, aunque en algunos trabajos se ha observado que los pacientes con fracción de eyección conservada presentan una mejor clase funcional basal⁵ y una mejor valoración subjetiva de su propia calidad de vida²⁹. La tasa de reingresos hospitalarios y el coste sanitario global³⁸ son similares a los que supone la insuficiencia cardíaca sistólica.

PRONÓSTICO

Hay discrepancias significativas a la hora de enjuiciar el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal derivadas de la amplia variabilidad de los resultados publicados. Varios autores^{33,39,40} han observado una supervivencia a largo plazo superior a la de los pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica, aunque con tasas de mortalidad anual que cuadruplican a la esperable para individuos sanos de iguales edad y sexo. Otros trabajos como los de Seni et al¹⁴ y Hogg et al⁵ no han corroborado esta hipótesis clásica de un pronóstico mejor que el de los pacientes con disfunción sistólica al observar una mortalidad similar en ambos grupos. Los resultados publicados por varios investigadores españoles son concordantes en este sentido^{34,36,41}. Tan sólo Martínez-Sellés et al⁴² han encontrado una correlación entre la función sistólica y el pronóstico, de modo que la mortalidad aumenta en pacientes varones con fracción de eyección < 30%, pero no en mujeres. La reciente publicación de los resultados del seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio CHARM⁴³ supone un motivo más para la controversia, ya que en este trabajo la fracción de eyección deprimida se identificó, junto con la edad y la presencia de diabetes, como un potente predictor de mortalidad.

La falta de consistencia entre los resultados obtenidos ha desatado un intenso debate en torno a cuál es la historia natural real de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal. Hoy día cree-

mos que esta condición clínica se asocia con un mal pronóstico vital, con una supervivencia a medio plazo tan sólo ligeramente superior a la de los pacientes con disfunción sistólica y con una mortalidad anual que alcanza el 8%⁴⁴. Al analizar con detalle las muestras estudiadas llama la atención la elevada prevalencia de enfermedad coronaria y enfermedad valvular sintomática entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal, que en algunas series alcanza el 50%³³ y el 30%^{34,41}, respectivamente. Este hecho podría contribuir de manera determinante al mal pronóstico observado, aunque la mortalidad atribuible a la cardiopatía de base no se ha definido con exactitud. En este sentido, Brogan et al⁴⁵ observaron una baja tasa de mortalidad, en torno al 3% anual, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal en los que se había descartado previamente enfermedad coronaria y valvular. Otros hechos que podrían condicionar la elevada mortalidad observada en la población con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal son su avanzada edad media y la elevada frecuencia de comorbilidad^{46,47}. Por el momento no contamos con información detallada acerca de las causas de fallecimiento en esta población, pero se ha observado una tendencia hacia una menor mortalidad y rehospitalización por causas cardíacas respecto a los pacientes con disfunción sistólica. Este hallazgo no se ha asociado a una reducción en la mortalidad por cualquier causa ni en el número de reingresos totales, indicando una mayor morbimortalidad de origen no cardíaco. Por último, la discreta mejoría del pronóstico de la población con insuficiencia cardíaca sistólica observada en los últimos años² podría contribuir a la desaparición de las diferencias entre ambos grupos.

Al contrario de lo que sucede en la insuficiencia cardíaca sistólica, y como consecuencia de la escasez de ensayos clínicos aleatorizados, no disponemos en el momento actual de ningún tratamiento que haya demostrado una modificación del curso vital de los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal. En un subestudio del DIG⁴⁸ se observó que el tratamiento con digoxina en estos pacientes no se asocia con una mejoría del pronóstico ni con una reducción significativa de las hospitalizaciones. En el estudio CHARM⁴⁹, el tratamiento con candesartán se asoció con una reducción significativa del número de ingresos sin efecto sobre la mortalidad. En el estudio SENIORS⁵⁰, el nebivolol demostró, frente a placebo, que reducía significativamente el objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa y hospitalización por causa cardiovascular en una población de pacientes > 70 años de los que el 36% tenía una fracción de eyección > 35%. En el momento actual están en marcha varios ensayos aleatorizados en los que se evalúan el beneficio y la seguridad del tratamiento con irbesartán (I-Preserve⁵¹), perindopril (PEP-CHF⁵²) y antialdosterónicos (TOPCAT) en pa-

cientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección normal.

Recientemente se han propuesto una serie de estadios²⁴ para clasificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca en un intento de reflejar el carácter evolutivo de la enfermedad, desde los factores de riesgo (estadio A) y la alteración estructural asintomática (estadio B) hasta la fase de síntomas clínicos (estadio C) y refractariedad al tratamiento (estadio D). A raíz de este cambio conceptual hemos asistido a un interés creciente por el estudio del valor de la disfunción diastólica asintomática como predictor de mortalidad y de desarrollo de insuficiencia cardíaca a largo plazo. Aurigemma et al⁵³ estudiaron el patrón de flujo transmitral en un grupo de voluntarios sanos y establecieron 3 grados de severidad para valorar las alteraciones de la función diastólica. En el análisis de los resultados se observó que cualquier grado de disfunción diastólica (leve, moderada o severa) se asociaba de modo independiente con un incremento del riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca a largo plazo. Mediante una metodología similar, Bella et al⁵⁴ encontraron una asociación entre disfunción diastólica asintomática y riesgo de mortalidad por causas cardíacas. Redfield et al³² valoraron las características y el valor pronóstico de la función diastólica en el ámbito poblacional mediante la medición del flujo transmitral basal y post-Valsalva, la motilidad del anillo mitral por Doppler tisular y el flujo de las venas pulmonares en una muestra transversal de 2.042 individuos > 45 años y residentes en el condado de Olmsted, Minnesota. La prevalencia poblacional estimada de disfunción diastólica fue del 28%. Asimismo, se objetivó una relación independiente entre la disfunción diastólica de cualquier grado de severidad y la mortalidad por todas las causas. Aunque muy relevantes, estos hallazgos no son suficientes por el momento para justificar un cribado poblacional en busca de anomalías asintomáticas de la función diastólica. De todos modos, su hallazgo incidental en un paciente aislado debería orientar hacia una intensificación terapéutica, especialmente cuando se trata de individuos hipertensores.

CONCLUSIONES

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección normal es una enfermedad frecuente, de diagnóstico eminentemente clínico y asociada con una elevada morbimortalidad. En la actualidad no disponemos de medidas terapéuticas eficaces para modificar el curso de la enfermedad, por lo que es necesario realizar ensayos clínicos aleatorizados que aporten información al respecto. Es importante también profundizar en el estudio de la disfunción diastólica asintomática de cara al diseño de estrategias que prevengan la aparición de complicaciones cardiovasculares en esta población.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB, Levy D. The epidemiology of heart failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol.* 1993; 22 Suppl A:A6-13.
2. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, Grossmann W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation.* 1993;88:107-15.
3. Levy D, Kenchaiah S, Larson MG, Benjamin EJ, Kupka MJ, Ho KK, et al. Long term trends in the incidence and survival with heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:1397-402.
4. Senni M, Tribouilloy C, Rodeheffer RJ, Jacobsen S, Evans J, Bailey K, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota in 1991. *Circulation.* 1998;98:2282-9.
5. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: epidemiology, clinical characteristics and prognosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:317-27.
6. Henderson Y. The volume curve of the ventricles of a mammalian heart and the significance of this curve in respect to the mechanics of the heart beat and the filling of the ventricles. *Am J Physiol.* 1906;16:32-6.
7. Wiggers CJ, Katz LN. The contour of the ventricular volume curves under different conditions. *Am J Physiol.* 1922;58:439-75.
8. Meek WJ. Cardiac tonus. *Physiol Rev.* 1927;7:259-87.
9. Gibson DG, Francis DP. Clinical assessment of left ventricular diastolic function. *Heart.* 2003;89:231-8.
10. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:500-6.
11. Petrie MC, Hogg K, Caruana ML, McMurray JJ. Poorly concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? *Heart.* 2004;90:511-7.
12. Maurer MS, Spevack D, Burkhoff D, Kronzon I. Diastolic dysfunction: can it be diagnosed by Doppler echocardiography? *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1543-9.
13. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaefer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis? *Circulation.* 2001;104:779-82.
14. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure-abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med.* 2004;350:1953-9.
15. Sanderson JE. Diastolic heart failure: fact or fiction? *Heart.* 2003;89:1281-2.
16. Henein MY, Gibson DG. Long axis function in disease. *Heart.* 1999;89:229-31.
17. Petrie MC, Caruana L, Berry C, McMurray JJ. Diastolic heart failure or heart failure caused by subtle left ventricle systolic dysfunction? *Heart.* 2002;87:29-31.
18. Yip GWK, Wang M, Zhang, Fung JW, Ho PY, Sanderson JE. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced both in diastole and systole: time for a redefinition. *Heart.* 2002;87:121-5.
19. García EH, Perna ER, Farias EF, Obregon RO, Macin SM, Parras JJ, et al. Reduced systolic performance by tissue Doppler in patients with preserved and abnormal ejection fraction: new insights in chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2006;108:181-8.
20. Cahill JM, Ryan E, Travers B, Ryder M, Ledwige M, McDonald K. Progression of preserved systolic function heart failure to systolic dysfunction: a natural history study. *Int J Cardiol.* 2006;106:95-102.
21. Yu CM, Sanderson JE. Right and left ventricular systolic function in patients with and without heart failure: effect of age, sex, heart rate and respiration on Doppler-derived measurements. *Am Heart J.* 1997;134:426-34.
22. Rame JE, Ramilo M, Spencer N, Blewett C, Mehta SK, Dries DL, et al. Development of a depressed left ventricular ejection fraction in patients with left ventricular hypertrophy and a normal ejection fraction. *Am J Cardiol.* 2004;93:234-7.

23. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
24. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult. *Circulation*. 2005;112:e154-235.
25. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure. A call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118-21.
26. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with preserved heart failure and preserved left ventricle function suffer from «diastolic heart failure» or misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ*. 2000;321:215-8.
27. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Gleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosis? *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:138-41.
28. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, Harrison A, Amirmovin R, Lenert R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:379-85.
29. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-50.
30. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, Fowle K, Kitzman DW, Rankin KM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001;344:17-22.
31. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1565-74.
32. Redfield M, Jacobsen SJ, Burnett JC, 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.
33. Vasan R, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, 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.
34. Varela-Román A, Grigorian L, Barge E, Bassante P, De la Pena MG, González-Juanatey JR. Heart failure in patients with preserved and deteriorated left ventricular ejection fraction. *Heart*. 2005;91:489-94.
35. Martínez-Sellés M, García Robles J, Prieto L, Frades E, Muñoz R, Díaz Castro O, et al. Características de los pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca según el estado de su función ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:579-86.
36. Permyer-Miranda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascant P, et al. Características basales y determinantes de la evolución en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca en un hospital general. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:571-8.
37. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komadja M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The Euro heart failure survey programme: a survey of quality of care among heart failure patients in Europe. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
38. Liao L, Jollis GJ, Anstrom KJ, Whellan DJ, Kitzman DW, Aurigemma GP. Costs for heart failure with normal versus reduced ejection fraction. *Arch Int Med*. 2006;166:112-8.
39. Tarantini L, Faggiano P, Senni M, Lucci D, Bertoli D, Porcu M, et al. Clinical features and prognosis associated with preserved left ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. *Ital Heart J*. 2002;3:656-64.
40. Philbin EF, Rocco TA Jr, Lindenmuth NW, Ulrich K, Jenkins PL. Systolic versus diastolic heart failure in community practice: clinical features, outcomes and the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*. 2000;109:605-13.
41. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JM, Rodríguez MT, Mesa E, Franco M. Características clínicas y pronóstico a medio plazo de la insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada. ¿Es diferente de la insuficiencia cardíaca sistólica? *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1050-56.
42. Martínez-Sellés M, García-Robles JA, Prieto L, Domínguez M, Frades E, Díaz-Castro O, et al. Systolic dysfunction is a predictor of long term mortality in men but not in women with heart failure. *Eur Heart J*. 2003;24:2046-53.
43. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, Yusuf S, McMurray JJ, Swedberg KB, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2006;27:65-75.
44. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part I: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387-93.
45. Brogan WC, Hillis LD, Flores ED, Lange AR. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med*. 1992;92:627-30.
46. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM, Messineo F, Meissner JS, Mitchell J, et al. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction: results of the New York Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1432-8.
47. Berry C, Hogg K, Norrie J, Stevenson K, Brett R, McMurray JJ. Heart failure with preserved left ventricular systolic function: a hospital cohort study. *Heart*. 2005;91:907-13.
48. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med*. 1997;336:525-33.
49. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: The CHARM-preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777-81.
50. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Velhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J*. 2005;26:215-25.
51. Carson P, Massie BM, McKelvie R, McMurray JJ, Komadja M, Zile M, et al. for the I-Preserve investigators. The irbersartan in heart failure with preserved systolic function trial: rationale and design. *J Cardiac Fail*. 2005;11:576-85.
52. Cleland JG, Tenders M, Adamus J, Freemantle N, Gray CS, Lye N, et al. Perindopril for elderly people with chronic heart failure: The PEP-CHF Study. *Eur J Heart Fail*. 1999;1:211-7.
53. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1042-8.
54. Bella JN, Palmieri V, Roman MJ, Liu JE, Welty TK, Lee ET, et al. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study. *Circulation*. 2002;105:1928-33.