

Avances en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (V)

Diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica

Manuel Anguita Sánchez y Soledad Ojeda Pineda

Servicio de Cardiología. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

La insuficiencia cardíaca diastólica, o con función sistólica conservada, representa entre el 30 y el 50% de todos los casos de insuficiencia cardíaca, y su pronóstico es casi tan desfavorable como el de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) con función sistólica deprimida. En la actualidad sólo se exige para su diagnóstico la presencia de criterios clínicos estrictos de insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada (mayor del 40-50%), aunque la determinación de los valores de péptido natriurético cerebral puede tener interés para el diagnóstico en el futuro. Puesto que no hay evidencia derivada de ensayos clínicos importantes, salvo el ligero beneficio obtenido con candesartán en el estudio CHARM en la reducción de los reingresos, su tratamiento se basa en la identificación y el tratamiento de su etiología (hipertensión arterial, cardiopatía isquémica), el control de la frecuencia cardíaca y el alivio de la congestión, por lo que la combinación de diuréticos a dosis bajas, antihipertensivos bradicardizantes (bloqueadores beta, antagonistas del calcio) y antagonistas de la angiotensina en la actualidad parece ser la mejor estrategia terapéutica.

Palabras clave: *Insuficiencia cardíaca. Pronóstico. Tratamiento.*

Diagnosis and Therapy for Diastolic Heart Failure

Diastolic heart failure (heart failure with preserved systolic function) causes 30% to 50% of all cases of heart failure, and its prognosis is almost as ominous as that of systolic heart failure. Currently, it is diagnosed when clinical criteria for heart failure are present and left ventricular ejection fraction is preserved (higher than 40% to 50%). However, determinations of brain natriuretic peptides may play an important role in the future. Because we have no evidence from clinical trials, with the exception of the slight benefit obtained with candesartan in reducing hospitalizations in the CHARM Study, treatment of diastolic heart failure is based on the identification and treatment of the causal factor (hypertension, coronary heart disease), control of heart rate, and relief of fluid congestion. Thus, combined therapy with low-dose diuretics, antihypertensive drugs for bradycardia (beta blockers, calcium antagonists) and angiotensin antagonists seems now to be the best therapeutic strategy.

Key words: *Heart failure. Prognosis. Therapy.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca crónica (ICC) es la vía final común de la mayoría de las enfermedades cardíacas. Su prevalencia está aumentando debido a diversos factores, como el envejecimiento de la población y el aumento de la supervivencia de pacientes afectados de otras enfermedades, como la enfermedad coronaria o la hipertensión arterial. A pesar de los avances realizados en el tratamiento farmacológico y no farmacológico de la insuficiencia cardíaca y la mejoría pronóstica

observada en la mayoría de los ensayos clínicos, los efectos del tratamiento farmacológico en la población general de pacientes con ICC han sido modestos, y persisten todavía unas tasas elevadas de mortalidad y morbilidad^{1,2}. Entre los factores que pueden explicar esta discordancia está el hecho de que la mayoría de los ensayos clínicos ha incluido a pacientes con disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (disfunción sistólica), mientras que entre el 30 y el 50% de los pacientes que sufren ICC en estudios poblacionales³ e incluso en registros hospitalarios^{4,5} tienen una FEVI conservada, y en estos pacientes no se ha evaluado hasta muy recientemente el efecto de los diversos fármacos disponibles para el tratamiento de la ICC. Este tipo de ICC con función sistólica conservada es más frecuente en pacientes ancianos y en mujeres^{3,6,7}, lo que puede contribuir a explicar su mal pronóstico. En los últimos años se está prestando

Sección patrocinada por el Laboratorio Dr. Esteve

Correspondencia: Dr. M. Anguita.
Damasco, 2, 2.º 9. 14004 Córdoba. España.
Correo electrónico: manuelp.anguita.sspa@juntadeandalucia.es

do mucha atención a este problema, desde el punto de vista tanto epidemiológico como clínico y de tratamiento, y hay numerosas publicaciones, cuyos principales resultados intentaremos resumir a continuación.

CONCEPTO

El término inicialmente utilizado para catalogar a los pacientes que sufrían insuficiencia cardíaca y tenían una contractilidad normal o casi normal fue el de «insuficiencia cardíaca diastólica». Sin embargo, en los últimos años ha habido controversia sobre esta nomenclatura, y la mayoría de los autores prefirió usar «insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada o preservada». Aunque en la práctica clínica habitual probablemente ambas denominaciones identifican a los mismos pacientes, desde el punto de vista conceptual y fisiopatológico pueden no significar lo mismo. El diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica exige la presencia de un síndrome clínico de ICC junto a la demostración objetiva de una alteración diastólica aislada o predominante⁸, mientras que cuando hablamos de insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada nos estamos refiriendo a pacientes que tienen el síndrome clínico de ICC y una FEVI normal o casi normal, sin exigir la demostración de una alteración diastólica. Puesto que el estudio de la función diastólica mediante técnicas no invasivas (ecocardiograma Doppler, ventriculografía isotópica) tiene aún en la actualidad numerosas limitaciones, y que existe una gran variabilidad en los parámetros habitualmente utilizados para su cuantificación (en relación con la edad, la situación de precarga y poscarga cardíaca, frecuencia cardíaca, etc.), parece más razonable utilizar el término «ICC con función sistólica conservada», sin exigir una demostración objetiva de alteración diastólica. De hecho, algunos estudios han demostrado que, de los pacientes que tienen ICC según los criterios de Framingham y una FEVI superior al 50%, sometidos a un estudio hemodinámico y de ecocardiograma Doppler, el 92% tenía al menos una anomalía diastólica en el estudio hemodinámico; el 94%, al menos una alteración diastólica por Doppler, y el 100%, al menos una alteración diastólica por alguno de esos métodos⁹. Por tanto, el estudio de la función diastólica sirve para confirmar el diagnóstico de ICC diastólica, más que para establecerlo.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Aunque ya se ha esbozado en el apartado anterior, resumimos a continuación la evolución que ha seguido el diagnóstico de la ICC diastólica. El grupo de trabajo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología propuso, para poder diagnosticar este problema, la presencia de 3 criterios obligatorios y simul-

táneos¹⁰: 1) presencia de síntomas y signos de ICC; 2) función sistólica ventricular izquierda normal o sólo ligeramente alterada, y 3) evidencia de alteración de la relajación, distensibilidad, llenado o rigidez del ventrículo izquierdo. Estos criterios merecieron varias críticas. En primer lugar, el diagnóstico clínico (por síntomas y signos) de la ICC es poco sensible y específico, por lo que parece necesario exigir el cumplimiento de los criterios de Framingham (tabla 1) u otra clasificación bien validada. En segundo lugar, el límite para considerar «normal» la FEVI ha sido muy variable (entre el 40 y el 50%); el valor escogido por el grupo de trabajo europeo fue del 45%, pero puede ser discutible considerar fracciones de eyección normales valores entre el 40 y el 50%. Además, el valor de la fracción de eyección puede variar según el momento en que se determine; por ejemplo, en un caso de insuficiencia cardíaca secundario a isquemia miocárdica aguda transitoria o a una crisis hipertensiva, la FEVI puede estar deprimida si se realiza el estudio de función durante las primeras horas, pero será normal si se determina a las 24 h. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que en pacientes con insuficiencia cardíaca e hipertensión no controlada no hubo diferencias significativas entre la FEVI determinada en urgencias y la FEVI medida a las 72 h, cuando el paciente ya estaba clínicamente estabilizado¹¹. Por tanto, en la mayoría de las ocasiones no es imprescindible determinar la FEVI durante la descompensación inicial, ya que el valor obtenido en los días posteriores es fiable; la excepción a esta regla probablemente sean los casos de isquemia aguda. La tercera crítica a los criterios europeos es la relativa a la baja fiabilidad, sensibilidad y especificidad de la determinación de alteraciones de la función diastólica, ya comentada.

TABLA 1. Criterios de Framingham para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca^a

Criterios mayores	
Disnea paroxística nocturna	
Ortopnea	
Ingurgitación yugular	
Crepitantes	
Tercer tono	
Cardiomegalia radiológica	
Edema pulmonar radiológico	
Criterios menores	
Edema en piernas	
Tos nocturna	
Disnea de esfuerzo	
Hepatomegalia	
Derrame pleural	
Frecuencia cardíaca > 120	
Pérdida de más de 4,5 kg en 5 días tras tratamiento diurético	

^aPara el diagnóstico de insuficiencia cardíaca se requiere la presencia de 2 criterios mayores o de 1 criterio mayor y 2 menores.

Vasan y Levy¹² propusieron clasificar el diagnóstico de ICC diastólica en 3 categorías: definitivo, probable y posible, de acuerdo con lo señalado en la tabla 2. La aplicabilidad clínica de estos 2 tipos de criterios es limitada, debido a su complejidad y a que ambos son empíricos y exigen la demostración de alteraciones de la función diastólica. Por ello, y como se ha comentado previamente, la tendencia actual mayoritaria es a obviar la necesidad del estudio de la función diastólica, y definir como ICC diastólica los casos con criterios clínicos de insuficiencia cardíaca y FEVI superior al 50 o al 45%⁹. Incluso en la rama de ICC con función sistólica preservada del ensayo CHARM, la fracción de eyección exigida se redujo hasta el 40%¹³.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

La utilidad diagnóstica de los síntomas y signos clínicos de insuficiencia cardíaca es reducida de forma aislada, y mejora cuando se agrupan tal como ocurre con los criterios de Framingham. Sin embargo, la fiabilidad de estos síntomas y signos para diferenciar la ICC sistólica de la diastólica es muy pobre, como se observa en la tabla 3¹⁴. En este trabajo no hubo diferencias significativas entre la prevalencia de ninguno de los síntomas, signos o datos radiológicos entre los pacientes con FEVI inferior o superior al 50%. Ni siquiera el hallazgo radiológico de cardiomegalia fue diferente entre unos casos y otros, a pesar de lo que podría esperarse. Tampoco el electrocardiograma diferencia la ICC con función sistólica conservada o deprimida, aunque sí es cierto que un electrocardiograma normal hace muy poco probable el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Por todo ello, en casos de sospecha por criterios clínicos de insuficiencia cardíaca es imprescindible realizar un ecocardiograma Doppler u otro estudio de función ventricular (ventriculografía isotópica) para determinar el valor exacto de la fracción de eyección. El ecocardiograma ofrecerá además información sobre la existencia o no de hipertrofia ventricular izquierda y puede orientar sobre la función diastólica (aunque, como ya se ha comentado, esto no es imprescindible para el diagnóstico de ICC con función sistólica conservada). El estudio hemodinámico, que representa el «patrón oro» para el diagnóstico de la ICC diastólica, sólo se reserva para casos muy seleccionados, o cuando existan otras indicaciones para su realización. Nuevas técnicas, como la resonancia magnética cardíaca, pueden tener en el futuro un papel importante en la valoración de la anatomía y la función cardíacas (aunque su aplicabilidad actual está muy limitada por su escasa disponibilidad).

En los últimos años ha cobrado un gran valor para el diagnóstico de la ICC la determinación de los péptidos natriuréticos cerebrales (BNP y NT-proBNP)¹⁵. Las concentraciones de BNP están elevadas en pacientes con disfunción diastólica, aunque algunos estudios han

TABLA 2. Criterios de Vasan y Levy para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca diastólica¹²

Diagnóstico definitivo	
Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca, y	Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, determinada en las 72 h siguientes a la descompensación clínica, y
Evidencia objetiva de disfunción diastólica en el estudio hemodinámico (aumento de la presión telediastólica con volumen telediastólico normal o reducido)	
Diagnóstico probable	
Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca, y	Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, determinada en las 72 h siguientes a la descompensación clínica
Diagnóstico posible	
Evidencia clínica definitiva de insuficiencia cardíaca, y	Función sistólica ventricular izquierda normal, con fracción de eyección mayor del 50%, pero determinada fuera de las 72 h siguientes a la descompensación clínica

TABLA 3. Prevalencia de los síntomas y signos más frecuentes de insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica y diastólica¹⁴

	Diastólica (%)	Sistólica (%)
Disnea de esfuerzo	85	96
Disnea paroxística nocturna	55	50
Ortopnea	60	73
Crepitantes	72	70
Tercer tono	45	65
Cuarto tono	45	66
Edemas	30	40
Ingurgitación yugular	35	46
Hepatomegalia	15	16
Latido del ápex desplazado	50	60
Cardiomegalia radiológica	90	96
Hipertensión venosa pulmonar	75	80

Diferencias estadísticamente no significativas.

encontrado que los valores de estos péptidos son más altos en pacientes con disfunción sistólica y en aquellos casos con disfunción mixta sistólica y diastólica. Los valores de BNP se correlacionan con la alteración de los índices de función diastólica. Otros estudios indican que la precisión diagnóstica de los valores de BNP son similares en la ICC diastólica y en la ICC sistólica¹⁶. En un estudio reciente, Bay et al¹⁷ encuentran que una determinación aislada de NT-proBNP realizada cuando ingresa el paciente con ICC puede diferenciar a los pacientes con FEVI superior e inferior al 40%. Con un valor de corte de 357 pmol/l, la sensibilidad de la prueba para identificar a pacientes con FEVI inferior al 40% fue del 73%, la especificidad, del 82% y el valor predictivo negativo, del 98%. En este trabajo, además, se encontró una correlación entre el valor de la FEVI y el del péptido natriurético.

Parece, pues, que la determinación de valores de péptidos natriuréticos cerebrales puede desempeñar un gran papel en el futuro en el estudio de la ICC con función sistólica conservada, y ya se está evaluando en algún ensayo clínico (I-Preserve).

PRONÓSTICO

Aunque clásicamente se consideraba que el pronóstico de la ICC estaba muy relacionado con la fracción de eyección, y que la mortalidad en pacientes con ICC con función sistólica deprimida era mucho más elevada, diversos estudios recientes han cuestionado esta presunción. En el clásico estudio de Senni³ la supervivencia a los 6 años no fue significativamente distinta entre los pacientes con ICC y FEVI inferior o superior al 50%, y fallecieron entre el 60 y el 70% de todos los pacientes en ese período. La supervivencia de estos pacientes en ambos casos fue muy inferior a la esperada en la población general de la misma edad y el mismo sexo ($p < 0,0001$). Resultados similares publicaron en España Varela-Román et al¹⁸ y nuestro propio grupo⁵. Varela-Román et al encontraron que la mortalidad a los 5 años fue del 54% en el grupo con disfunción sistólica y del 44% en el grupo de pacientes con FEVI conservada (diferencia no significativa). En nuestro estudio, la mortalidad a los 3 años fue del 49% en los casos de ICC con FEVI inferior al 45% y del 38% en los casos de ICC con FEVI superior al 45% ($p = 0,19$, no significativa). También fue similar la tasa de reingresos entre ambos grupos de pacientes (48 y 50%, respectivamente). La FEVI no fue un predictor independiente de mortalidad en el estudio de Permyner-Miralda et al¹⁹ ni tampoco en nuestra experiencia⁵; otros factores son más relevantes para el pronóstico, como la edad o la comorbilidad.

Todos estos datos parecen demostrar que el pronóstico de la ICC con función sistólica conservada es ligeramente menos ominoso que el de la ICC con función sistólica deprimida; la mortalidad anual de los pacientes con ICC diastólica es del 5 al 8% en comparación con el 10 al 15% de los pacientes con ICC sistólica⁸. La mortalidad para la población general sin ICC de edad similar es del 1% por año. La presencia de enfermedad coronaria, la edad y el valor de corte de la FEVI son factores importantes para el pronóstico; cuando se excluye a los pacientes con cardiopatía isquémica, la mortalidad anual de la ICC diastólica baja al 2-3%²⁰. En los pacientes de más de 70 años que tienen ICC, la mortalidad es absolutamente similar, independientemente del valor de la FEVI²¹.

Sin embargo, otros estudios han encontrado tasas de mortalidad y reingresos significativamente superiores en pacientes con FEVI conservada o deprimida²². En un estudio reciente realizado en nuestro país, Martínez-Sellés et al²³ encuentran que hay una interrelación entre el

sexo y la FEVI en cuanto al pronóstico; mientras que la supervivencia en mujeres con ICC no varía en relación con la FEVI, es significativamente menor en varones con FEVI menor del 30%. Dicho de otra forma, la supervivencia fue similar entre ambos sexos cuando la FEVI era superior al 30%, pero era mejor en mujeres que en varones en los casos de FEVI inferior al 30%. Datos del estudio CHARM promueven una mayor confusión sobre el pronóstico comparativo de la ICC con función sistólica conservada y deprimida. Los pacientes de este estudio con FEVI superior al 40% tuvieron una mortalidad sorprendentemente baja, inferior a la de los pacientes con FEVI menor del 40%, lo que pudo influir en la falta de diferencia observada en la mortalidad entre candesartán y placebo¹³. Estas diferencias y variabilidad observadas en los distintos estudios pueden estar relacionadas con el distinto perfil clínico de los pacientes, los métodos y los valores de corte utilizados en la determinación de la función ventricular y los distintos diseños de los estudios⁵. Además, los pacientes con ICC sistólica suelen estar en tratamiento con un mayor porcentaje de fármacos con efecto pronóstico favorable, como inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, espironolactona y bloqueadores beta^{5,13,18}.

TRATAMIENTO

Hasta la fecha sólo hay un gran ensayo clínico controlado que evaluó de forma comparativa y aleatorizada la utilidad de un fármaco frente a placebo en pacientes con ICC con función sistólica conservada (rama «preservada» del estudio CHARM con candesartán)¹³. Este ensayo comparó la eficacia de 32 mg diarios de candesartán frente a placebo en 3.023 pacientes con ICC y FEVI superior al 40%. Tras un tiempo mediano de seguimiento de 36,6 meses, la incidencia del objetivo primario combinado (muerte de causa cardiovascular o ingreso por ICC) fue similar entre ambos grupos, con una tendencia a favor del candesartán a expensas de una reducción significativa de los ingresos hospitalarios por ICC (reducción del 16%; $p = 0,047$). La mortalidad cardiovascular fue absolutamente similar. Hay que señalar la reducida tasa anual de mortalidad y de eventos cardiovasculares, ya comentada; la incidencia anual de muerte cardiovascular o ingreso por ICC fue de sólo el 8,1% en el grupo de candesartán y de sólo el 9,1% en el grupo placebo, lo que origina dudas sobre la aplicabilidad de estos resultados a otras poblaciones de pacientes con riesgos muy superiores de acontecimientos^{5,18}.

Hay otros estudios en marcha con otros antagonistas del receptor de la angiotensina, como el I-Preserve (con irbesartán), inhibidores de la ECA, como el PEP-CHF (con perindopril), o bloqueadores beta. El más importante de ellos, por el número de pacientes incluidos y el tiempo de seguimiento, es el I-Preserve, que compara la eficacia de 300 mg/día de irbesartán

TABLA 4. Principios y objetivos generales del tratamiento de la insuficiencia cardíaca diastólica

<i>Tratamiento sintomático</i>
Reducción de la congestión pulmonar
Mantenimiento de la contracción auricular
Prevención de taquicardias
Reducción del volumen plasmático
Mejorar la tolerancia al ejercicio
Medidas no farmacológicas:
Restricción moderada de sodio
Restricción moderada de líquidos
Prescripción de ejercicio físico aeróbico moderado
Tratamiento farmacológico
Utilizar con precaución los inotrópicos
Diuréticos en dosis bajas
Nitratos
Bloqueadores beta
Antagonistas del calcio
Antagonistas del sistema angiotensina-aldosterona
Tratamiento dirigido a la etiología específica
Isquemia miocárdica (prevención/tratamiento)
Hipertrofia ventricular izquierda (prevención/regresión)

TABLA 5. Recomendaciones de la ACC/AHA para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada

1. Control de la hipertensión arterial, de acuerdo con las directrices recomendadas (clase I)
2. Control de la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación auricular (clase I)
3. Diuréticos para mejorar los síntomas congestivos (disnea y edemas) (clase I)
4. Revascularización coronaria en pacientes con enfermedad coronaria en los que se piense que la isquemia influye en el desarrollo de la insuficiencia cardíaca (clase IIa)
5. Restauración del ritmo sinusal en pacientes en fibrilación auricular (clase IIb)
6. Uso de bloqueadores beta, antagonistas del calcio, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina o antagonistas del receptor de la angiotensina en pacientes con hipertensión ya controlada, para reducir los síntomas de insuficiencia cardíaca (clase IIb)

ACC: American College of Cardiology; AHA: American Heart Association.

frente a placebo en 3.600 pacientes con ICC y FEVI superior al 45%²⁴. En tanto no haya más datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, el tratamiento de la ICC diastólica o con función sistólica conservada es puramente sintomático y etiológico, aunque hay que señalar el beneficio obtenido con la administración de candesartán en la reducción de reingresos en el estudio CHARM¹³. Las pautas y los objetivos generales del tratamiento de la ICC diastólica se señalan en la tabla 4. Las guías europeas y norteamericanas sobre el tratamiento de la ICC recogen una serie de principios que se citan en la tabla 5^{25,26}. Es muy

importante el control de la presión arterial y de la frecuencia ventricular, así como la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el control de la isquemia miocárdica. No es, pues, imprevisible que los posibles fármacos recomendables sean los mismos que se utilizan en la disfunción sistólica, aunque con objetivos fisiopatológicos distintos. Algunos estudios han demostrado un efecto favorable de los bloqueadores beta y los antagonistas del calcio y de la angiotensina sobre los síntomas y la capacidad funcional de los pacientes con ICC diastólica^{27,28}. El efecto de la digital en pacientes en ritmo sinusal es dudoso; en casos de isquemia puede ser desfavorable y producir una sobrecarga de calcio en la diástole, aunque en el estudio DIG los pacientes con FEVI superior al 45% que tomaron digital también tuvieron menos ingresos y menos síntomas que los que no la tomaron^{27,28}. Los diuréticos son importantes para reducir la congestión y mejorar los síntomas, pero hay que usarlos con precaución, utilizando dosis bajas, para evitar la hipotensión y otros síntomas de bajo gasto. Las indicaciones de anticoagulación y antiagregación son las mismas que para los pacientes con ICC sistólica²⁶.

A la espera de nuevos resultados provenientes de ensayos clínicos en marcha, y siguiendo las recomendaciones señaladas en las tablas 4 y 5, la combinación de diuréticos, antihipertensivos bradicardizantes (bloqueadores beta o antagonistas del calcio) y antagonistas de la angiotensina parece ser la mejor estrategia farmacológica en estos pacientes^{26,28}, junto a la identificación y al correcto tratamiento de los procesos causales (isquemia miocárdica e hipertensión arterial, los más frecuentes).

BIBLIOGRAFÍA

1. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JWT, Boyd J, Finlayson A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66,547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-31.
2. Rodríguez-Artalejo F, Guallar-Castillón P, Banegas-Banegas JR, Del Rey-Calero J. Trends in hospitalization and mortality for heart failure in Spain, 1980-1993. *Eur Heart J* 1997;18:1771-9.
3. Senni M, Tribouilly CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:282-9.
4. Martínez-Sellés M, García-Robles J, Prieto L, Frads 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.
5. Ojeda S, Anguita M, Muñoz JF, Rodríguez MT, Mesa D, Franco M, et al. 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;56:1050-6.
6. Vasan RS, 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.

7. García-Castelao A, Muñoz J, Sesma P, Castro-Beiras A. Utilización de recursos diagnósticos o terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardíaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INCARGAL). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:49-56.
8. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic function and diastolic heart failure: part I. Diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.
9. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD. Heart failure with normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001;104:779-82.
10. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
11. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir A. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-20.
12. Vasani RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.
13. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al, for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.
14. McDermott MM, Feinglass S, Sy J. Hospitalized congestive heart failure patients with preserved versus abnormal left ventricular systolic function: clinical characteristics and drug therapy. *Am J Med* 1995;99:629-35.
15. De Lemos JA, McGuire D, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003;362:262-71.
16. Lubien E, DeMaria A, Khrisnaswamy P. Utility of B natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with doppler velocity records. *Circulation* 2002;105:595-601.
17. Bay M, Kirk V, Parner J, Hassager C, Nielsen H, Krogsgaard K, et al. NT-proBNP: a new diagnostic screening tool to differentiate between patients with normal and reduced left ventricular systolic function. *Heart* 2003;89:150-4.
18. Varela-Román A, González-Juanatey JR, Basante P, Trillo R, García-Seara J, Martínez-Sande JL, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized inpatients with heart failure and preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Heart* 2002;88:249-54.
19. Permanyer-Miralda G, Soriano N, Brotons C, Moral I, Pinar J, Cascan 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.
20. Brogen WC, Hillis LD, Flores ED. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992;92:627-30.
21. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghide M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135:S310-S9.
22. Ahmed A, Roserman JM, Duxbury AS, Allman RM, DeLong JF. Correlates and outcomes of preserved left ventricular systolic function among older adults hospitalized with heart failure. *Am Heart J* 2002;144:365-72.
23. 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.
24. Anguita M, Torres F, Vallés F. La insuficiencia cardíaca en el año 2003. *Rev Esp Cardiol* 2003;56(Supl 3):26E-35E.
25. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2002;21:189-203.
26. Anguita M. Esquema general del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. En: Anguita M, editor. *Manual de insuficiencia cardíaca*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 2003; p. 123-33.
27. González-Juanatey JR, Mazón P, Varela A. Insuficiencia cardíaca con función sistólica conservada (insuficiencia cardíaca diastólica). En: Anguita M, editor. *Manual de insuficiencia cardíaca*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología, 2003; p. 91-110.
28. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. Part II. Causal mechanisms and treatment. *Circulation* 2002;105:1503-8.