

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Disfunción cardiaca diastólica

Dr. Carlos E. Herrera Cartaya¹

Dr. Luis A. Santos Pérez²

RESUMEN

La insuficiencia cardiaca se define como un trastorno en el cual existe una incapacidad del corazón para bombear el volumen de sangre suficiente para mantener el gasto cardiaco adecuado en presencia de un retorno venoso normal. Gran cantidad de pacientes con esta enfermedad tienen una fracción de eyección normal o casi normal; sin embargo poseen una deficiente relajación ventricular. El conocimiento de estas particularidades nos ofrece un amplio campo en el manejo de estos enfermos que requieren una terapia diferente.

DeCS:

INSUFICIENCIA CARDIACA
CONGESTIVA/terapia
VENTRÍCULO CARDÍACO

SUMMARY

Heart failure is defined as a disorder of heart's inability to pump blood with normal efficiency for providing an adequate cardiac output in presence of a normal vein return. A great quantity of patients, that suffer from this disease have a normal ejection fraction or nearly normal, however they present a deficient ventricular relaxation. Knowing these particularities, offers us a wider field in the management with these patients who require a different therapeutics.

MeSH:

HEART FAILURE,
CONGESTIVE/therapy
HEART VENTRICLE

INTRODUCCIÓN

El fallo cardiaco (FC) es un estado fisiopatológico en el cual una anomalía de la función cardiaca (detectable o no) es responsable de la incapacidad del corazón para bombear sangre, a un costo proporcional a sus requerimientos metabólicos o solamente a expensas de una elevada presión de llenado.¹ El fallo cardiaco congestivo (FCC) es un síndrome clínico en el cual el FC está acompañado de síntomas y signos de congestión pulmonar y periférica o ambas. Los pacientes con esta condición constituyen un grupo heterogéneo con diversas razones para la ocurrencia de una elevada presión diastólica final (PDF) y un gasto cardiaco (GC) muy bajo o ambos. A causa de las importantes diferencias terapéuticas y pronósticas entre dos grupos de pacientes con FCC ha sido necesaria una estratificación adicional en aquellos

con disfunción ventricular izquierda sistólica o predominantemente diastólica.²

El FC es frecuente y costoso, está asociado a morbilidad y mortalidad significativas,³ es un serio problema de salud en los países desarrollados por el incremento de su incidencia y prevalencia a medida que la población envejece,^{4,5} y representa una carga para los pacientes, el personal de la salud y la sociedad.^{6,7} Puede ocurrir en presencia de una fracción de eyección (FE) ventricular normal o anormal; se conocen varios informes de hospitales que han documentado gran número de pacientes con una función sistólica ventricular izquierda normal y existen cuatro investigaciones epidemiológicas que han confirmado esta misma condición, referida como fallo cardiaco diastólico (FCD) en cerca de la mitad de los individuos con FCC en la comunidad.^{8,9} Estos pacientes difieren sustancialmente de aquellos con una FE normal, tanto en las características demográficas, las causas subyacentes, los mecanismos fisiopatológicos, la función ventricular y el remodelado ventricular como en el índice de mortalidad.^{8,10-20}

Es ampliamente aceptado que la fisiopatología del FC en pacientes con una FE disminuida involucra una disminución predominante (si bien no única) en la función sistólica, cuya asociación ha justificado el uso del término fallo cardiaco sistólico (FCS).^{2,21} Por el contrario, la fisiopatología subyacente en pacientes con FC y una FE normal involucra una anormalidad predominante (si bien no única) en la función diastólica, lo que justifica el término FCD,^{11,12,16-22} aunque un editorial ha cuestionado este punto de vista y ha concluido que no existen anormalidades consistentes de las propiedades diastólicas intrínsecas que puedan explicar el FC en estos pacientes,²³ y es menos pretencioso referirse a este estado como FC con FE normal.

Se estima que decenas de millones de individuos puedan tener anormalidades asintomáticas de la función cardiaca y anualmente se diagnostican muchos nuevos enfermos, con un aumento en el número de muertes y hospitalizaciones, por lo que la búsqueda de nuevas opciones basadas en un mejor entendimiento de la fisiopatología, la correcta comprensión de las diferencias entre disfunción diastólica y sistólica y el manejo terapéutico etiofisiopatológico nos ayudarán a tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas adecuadas.^{24,25}

Concepto y epidemiología:

La disfunción cardiaca diastólica (DCD) es una anormalidad de la relajación, la distensibilidad diastólica o el llenado del ventrículo izquierdo (VI), con independencia de una FE normal (0.50 o más) o no, en ausencia de enfermedad valvular⁸ y que el paciente esté asintomático o sintomático. Con intolerancia al esfuerzo o disnea, con congestión venosa y edema pulmonar sería adecuado el término FCD,^{26,27} donde una condición causada por un incremento en la resistencia al llenado de uno o ambos ventrículos es responsable de una inapropiada desviación hacia arriba de la relación diastólica Δ presión- Δ volumen.²⁸ Aunque esta definición describe el principal

mecanismo fisiopatológico del FCD, no es clínicamente aplicable, por lo que una definición más práctica para el uso clínico sería una condición que incluya hallazgos clásicos de FCC y una función diastólica anormal, con una función sistólica normal en reposo.²⁹ Los factores que facilitan la retención de fluido (similares en el FCS y en el FCD) son: hipertensión (HT) mal controlada, fibrilación auricular (FA), anemia, discontinuación del tratamiento, isquemia miocárdica, insuficiencia renal, antiinflamatorios no esteroideos y una dieta con sal.²⁶

La tasa de mortalidad varía de 5 a 8% anualmente, y es de 10 a 15% en pacientes con FCS;³⁰ en el FCD ésta se relaciona con la edad y la presencia o no de la enfermedad coronaria y su morbilidad. En un estudio de la insuficiencia cardíaca durante cinco años²⁷ se observó que el 11-15% de los pacientes eran mayores de 65 años, sin enfermedad cardíaca, pero con un doppler con evidencia de DCD del VI.

Los pacientes con FCD están envejecidos, a menudo son mujeres, usualmente obesas, que tienen asociada HT, diabetes y³¹⁻³³ enfermedad arterial coronaria o ambas; condiciones todas de co-morbilidad que han sido vinculadas a la hipertrofia miocárdica, la isquemia y la fibrosis intersticial o ambas, y que pueden prolongar la relajación e incrementar la rigidez miocárdica pasiva.²³

Patofisiología:

La diástole es la suma de todos los procesos mediante los cuales el corazón pierde su capacidad de generar fuerza y retorna a su estado de relajación precontráctil, es el período durante el cual el músculo cardíaco es perfundido. Convencionalmente puede ser dividida en cuatro fases: *la relajación isovolumétrica*, causada por el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral (VM); *el llenado ventricular rápido temprano*, localizado inmediatamente después de la apertura de la VM; *la diastasis*, un período de flujo lento durante la mitad de la diástole; y *un llenado tardío rápido* durante la contracción auricular.³⁴ Los dos procesos principales son la relajación y las propiedades compliáncicas "presión-volumen" del ventrículo. Sin embargo, las propiedades diastólicas del ventrículo son complejas, están determinadas multifactorialmente y relacionadas con la velocidad y la sincronía de la relajación e inactivación miocárdica, las condiciones de llenado, la viscoelasticidad, la frecuencia cardíaca, la función auricular y la interacción ventricular.

A nivel celular la diástole ocurre en una serie de pasos que consumen energía (una cantidad adecuada de adenosina trifosfato debe estar presente para que estos procesos ocurran en una amplitud y proporción suficiente), comienza con la liberación de calcio de la troponina C, el despegue de los puentes cruzados de actina-miosina, el secuestro de calcio dentro del retículo sarcoplásmico por la bomba Ca^{2+} adenosina trifosfatasa, la expulsión de calcio del citoplasma por el intercambiador de sodio-calcio y el retorno del mismo a la sarcómera para su período de reposo. En el músculo papilar

aislado la relajación es gobernada adicionalmente por fuerzas elásticas de retorno, ambas dentro de los filamentos y el miocardio sincitial y la predominante poscarga. Brutsaert y colaboradores²⁸ han definido que la relajación es dependiente tanto de la carga como de la inactivación. En un extremo del espectro, en los miocitos sin carga, la inactivación de los miofilamentos, posterior al descenso en el calcio temporal, parece ser el principal paso determinante.³⁵ Por otro lado, en el músculo aislado, el calcio es extraído del citosol rápidamente durante la relajación, sugiriendo que otros factores dependientes del llenado la determinan.²⁸ En estos términos, las determinantes fundamentales de la relajación miocárdica son las condiciones del llenado, la inactivación miocárdica y la distribución temporal y espacial no uniforme de la inactivación y la carga en el miocardio. La perturbación de cualquiera de los componentes de este sistema puede tener profundos efectos sobre la función diastólica. Aunque resulta conceptualmente atractivo extrapolar estos hallazgos en el músculo aislado al VI intacto, los datos al respecto permanecen controversiales. No obstante, estos conceptos han probado ser útiles en la comprensión de las complejidades de la relajación ventricular izquierda.

La relajación del VI puede ser estimada a partir del grado máximo de descenso de presión (dP/dt_{max}) y ciertos índices (por ejemplo, tiempo medio de relajación o $RT_{1/2}$), todos relacionados con el tiempo necesario para la relajación ventricular, pero estas mediciones son altamente dependientes de la carga previa de toda la circulación. En cambio Tau (T), el tiempo constante de relajación del VI durante la relajación isovolumétrica, es una medida más exacta y menos carga-dependiente de la relajación. Aunque existen varios modelos matemáticos de la disminución exponencial de la presión en el VI, un modelo simple monoexponencial que declina hasta cero, se emplea frecuentemente: $P(t) = P_0 e^{-t/T}$, donde "P(t)" es la presión ventricular izquierda en cualquier momento; Tau (T) es la constante de relajación, "P₀" es la presión ventricular izquierda al comienzo de la relajación, y "e" es la base del logaritmo natural. La transformación logarítmica natural de ambos lados de la ecuación produce $\ln P = -1/T + \ln P_0$. Por tanto, Tau es derivado al obtener el negativo del recíproco de la declinación de $\ln P(t)$ vs. tiempo "t", desde el cierre de la válvula aórtica a la apertura de la mitral (relajación isovolémica).

Además de la relajación, la viscoelasticidad pasiva del ventrículo es una determinante principal de la función diastólica. Durante la contracción las proteínas citoesqueléticas como la titina y los microtúbulos son deformados por los puentes cruzados cíclicos de actina-miosina, los que actúan como muelles viscoelásticos durante la diástole;³⁶ esta energía constituye una fuerza de recuperación que ayuda a restaurar la configuración miocárdica en reposo. También las proteínas de la matriz extracelular como el colágeno contribuyen a la fuerza de relajación. Ampliamente definida, la DCD aislada es el deterioro de la relajación ventricular isovolumétrica y una compliancia disminuida del VI. De esta manera, el único medio de demostrar que los

pacientes con FC (con FE normal) tienen una anomalía de las propiedades diastólicas es cuando la relación entre la PDF y el volumen ventricular está desviada hacia arriba en relación con la normal. El corazón es capaz de satisfacer las necesidades metabólicas del organismo, tanto en reposo como durante el ejercicio, pero a una presión de llenado más elevada. La transmisión de una PDF más alta a la circulación pulmonar puede causar congestión pulmonar, la cual lleva a la disnea y ulterior FC derecho. Con la disfunción ligera el llenado tardío se incrementa hasta que el volumen diastólico final (Vdf) retorna a lo normal. En casos severos el ventrículo se torna tan rígido que el músculo auricular falla y el Vdf no puede ser normalizado con una elevada presión de llenado. Este proceso reduce el volumen expulsado por latido y el GC, lo que causa intolerancia al esfuerzo.³⁷ La fisiopatología del FCD está caracterizada por un GC bajo que resulta típicamente de un ventrículo que ha engrosado sus paredes a expensas de una cavidad más reducida (incrementada masa ventricular izquierda/índice de volumen). El VI es rígido, la compliancia está reducida, el tiempo de llenado alterado, se relaja lentamente en la diástole temprana y ofrece gran resistencia al llenado en la diástole tardía, por lo que la PDF se encuentra elevada.³⁸ El GC bajo se manifiesta como fatiga, mientras que la mayor PDF es transmitida retrógradamente a través de las venas pulmonares, que carecen de válvulas, a los capilares pulmonares. Bajo estas circunstancias, un incremento ligero del volumen sanguíneo central, el tono venoso y la rigidez arterial o ambos producen un incremento sustancial de la presión en la aurícula izquierda (AI) y las venas pulmonares, todo resulta en edema pulmonar y disnea de esfuerzo. Los síntomas pueden ser desenmascarados por el ejercicio porque, a diferencia de los individuos normales, los pacientes con FCD son incapaces de aumentar su Vdf (mecanismo de Frank Starling). Los mecanismos que contribuyen a las propiedades diastólicas anormales incluyen: rigidez de las grandes arterias, HT, isquemia, diabetes y cambios miocárdicos intrínsecos con o sin hipertrofia asociada.³⁹⁻⁴⁰ Estas anomalías fisiopatológicas activan los mecanismos neurohormonales como ocurre en el FCS, por lo que tales pacientes tienen a menudo una exagerada respuesta en la presión sistólica durante el ejercicio.

Criterios diagnósticos:

El Colegio Médico Americano y la Asociación Americana del Corazón sugieren que el diagnóstico de FCD se basa en síntomas de FC en pacientes con FE normal del VI, y sin enfermedad valvular. Vasand y Levy²⁹ sugieren criterios específicos de diagnóstico para FCD probable o posible, lo cual incluye los criterios de FC con una FE normal. Los criterios para FC definido son la presencia de una FE normal (mayor que 50%) durante tres días después de un episodio de FC y evidencia objetiva de DCD como relajación o llenado anormal del VI, o una anormal distensibilidad, medidos durante la cateterización cardiaca. Otros consideran que el diagnóstico puede hacerse si

hay evidencias confiables de FCC y FE normal y que las evidencias objetivas de DCD obtenidas en laboratorios serían solo para confirmarlo.¹¹

La mayoría de los pacientes se presentan con descompensación aguda o FC crónico con tratamiento diurético, que inhibe la enzima convertasa de angiotensina (ACE inhibidores) o con bloqueadores de los receptores de angiotensina. Muchos de ellos tienen historia de HT, enfermedad coronaria o ambos. La co-morbilidad es la regla: un cuarto de los pacientes tendrá FA; hasta la mitad diabetes, el 46% son obesos y casi la mitad tiene algún grado de disfunción renal. La enfermedad pulmonar crónica tiene una prevalencia de alrededor de 20 a 25%.⁴¹ La función sistólica está preservada en la mitad de los pacientes, particularmente frecuente en mujeres hipertensas de avanzada edad. La isquemia aguda parece ser el factor precipitante menos común (10% en el registro de Nueva York), un 13% tienen pobre control de la presión, con sistólicas superiores a 200 mm Hg y poca compliancia con la medicación para la hipertensión o el FC (13%),⁴² el 15% tiene FA de novo.⁴³

Técnicas de diagnóstico:

El ecocardiograma (ECO) bidimensional juega un papel importante.⁴⁴ Una FE normal o casi normal, (>40% y ~ de 50%) es necesaria para el diagnóstico. Además, brinda información del tamaño de la cámara, grosor y motilidad de la pared y pueden descartarse la regurgitación mitral o aórtica agudas y la pericarditis constrictiva, las que se asocian a síntomas de FC con FE normal. La hipertrofia ventricular izquierda (definida como una masa del VI que excede 125 g/m² SC) es un hallazgo común; su presencia apoya, pero no es requerida para el diagnóstico de FCD. Por otra parte, estudios ecocardiográficos han demostrado que el volumen diastólico está reducido en pacientes con FCD (47 ±5 ml/m² SC, [normal: 56 ±10 ml/m² SC]).^{16,19,45} El ECO doppler es usado para evaluar las características del patrón de flujo transmitral y venoso pulmonar.⁴⁶ El flujo de la AI al VI a través de la mitral tiene dos componentes, la "onda E" (early filling phase) que representa la velocidad pico del flujo sanguíneo durante el llenado diastólico temprano y la "onda A" (atrial contraction) de una diástole tardía que se corresponde con la contracción atrial. La velocidad de flujo a través de la válvula depende de un gradiente de presión transmitral, por lo que la "onda E" es influenciada por la relajación al principio de la diástole y la presión en la AI. Bajo condiciones normales E es mayor que A y el índice E/A es aproximadamente 1.5.⁴⁷ En la DCD temprana, la relajación está deteriorada y con una contracción auricular vigorosa el índice E/A disminuye a menos de 1.0. A medida que la enfermedad progresa la compliancia del VI se reduce, lo que incrementa la presión en la AI y, a su vez, incrementa tempranamente el llenado del VI, a pesar de su anormal relajación. Esta normalización paradójica del índice E/A es llamada pseudonormalización. En pacientes con severa DCD el llenado del VI ocurre primariamente en la diástole temprana y crea un índice E/A mayor de 2.0. Aunque las alteraciones en estas velocidades dan una visión de la función diastólica del VI y del pronóstico, las velocidades en las ondas "A" y

"E" son afectadas por el volumen sanguíneo, la anatomía y la función de la VM y la FA, y hacen la ecocardiografía estándar menos confiable. En estos casos la imagen doppler de tejidos es útil para medir el movimiento anular mitral, que es independiente de los factores anteriormente mencionados. Estudios no invasivos para evaluar la función diastólica incluyen el examen doppler del flujo hacia la AI a través de las venas pulmonares y los que permiten de forma directa mediciones de la velocidad o de la longitud miocárdica y la relajación del VI. El último es menos sensible para precarga que el doppler estándar pero permite una determinación más exacta de la presión de llenado.⁴⁸ La cateterización cardiaca puede confirmar una presión de llenado ventricular elevada, pero está indicada solo cuando se sospecha isquemia miocárdica, cuando hay evidencia bioquímica de lesión miocárdica o comienzo rápido del FC en ausencia de HT, u otros factores predisponentes. La relación, generalmente exponencial entre presión y volumen del VI durante la diástole (dP/dV), define las propiedades pasivas de la cámara cuando está completamente relajada y cuantifica la rigidez diastólica (menor compliancia), pero las determinantes de esta relación son complejas e incluyen el volumen del VI, su masa, geometría, rigidez y restricción externa, todos dependientes del proceso subyacente, co-morbilidades, estado hemodinámico, reserva coronaria y terapia farmacológica y mecánica. La rigidez funcional cambia durante todo el llenado con diferentes volúmenes (dP/dV es menor con pequeño volumen y mayor con un volumen grande), cambia también dP/dV de una relación exponencial a una lineal desviada a la izquierda, cuya inclinación se incrementa a medida que aumenta la rigidez de la cámara. El tiempo de desaceleración de "E" (DT) está también inversamente relacionado con la rigidez de la cámara y, junto con el tiempo de relajación isovolumétrica (IVRT), son otras dos variables importantes de la función diastólica, derivadas de la forma de la onda de flujo transmitral. En el doppler modo-M a color pueden medirse las velocidades de flujo, lo que permite la distribución espacio-temporal de las mismas, de manera que de acuerdo con las velocidades de "E" e IVRT puede estimarse con exactitud la presión de oclusión pulmonar (PcaP). El patrón de flujo sanguíneo dentro de la vena pulmonar provee información adicional sobre el llenado diastólico. La inversión del flujo atrial representa flujo retrógrado durante la contracción atrial, el cual es generalmente menor de 20 cm/seg, con una duración considerablemente menor que el flujo sistólico atrial transmitral anterógrado. Cuando la anomalía predominante es la relajación, la caída de presión es lenta e IVRT prolongada (≥ 110 msec) porque el llenado del VI es dependiente del gradiente AI-VI, "E" está reducida y el llenado compensatorio durante la contracción atrial ocurre en la diástole tardía, lo que explica el por qué E/A es < 1 (generalmente < 0.75 [patrón de relajación anormal o grado 1]). El DT está prolongado (≥ 240 msec) porque el VI tarda en alcanzar la diastasis. Cuando la relajación es lenta y coexiste con elevada presión atrial, esta última puede compensar la primera al producir un patrón similar al normal (E/A 1.0-1.5 y DT 160-240 msec [patrón de pseudonormalización]) que representa un período de transición entre el

patrón normal y el llenado restrictivo. El patrón restrictivo está caracterizado por elevada velocidad temprana, relajación isovolumétrica y tiempo de desaceleración cortos, compliancia disminuida del VII, marcado aumento de la presión en la AI con apertura temprana de la mitral (IVRT<60 mseg) y una elevada velocidad de "E", lo que produce un DT corto (<150 mseg). El incremento en la postcarga sistólica auricular y la disfunción contráctil, si existe, resultan en una velocidad "A" baja y por tanto en un índice E/A>2.²⁸

Manejo:

La prevención primaria incluye la modificación del estilo de vida, dejar de fumar y un control agresivo de la HT, la hipercolesterolemia y la enfermedad arterial coronaria. El diagnóstico temprano es importante en la prevención de las alteraciones estructurales, pero lamentablemente ninguna droga tiene propiedades para aumentar selectivamente la relajación cardiaca, por lo que el tratamiento es empírico y no tan bien definido como en el FCS.

Las guías conjuntas del Colegio Americano de Cardiología y la Asociación Americana del Corazón recomiendan reducir el volumen sanguíneo central y la congestión, controlar la frecuencia cardiaca, normalizar la presión arterial, aliviar la isquemia miocárdica y eliminar o reducir los factores predisponentes.^{44,47} El edema pulmonar con o sin signos de congestión venosa sistémica puede ser tratado con oxígeno, morfina, diuréticos y nitroglicerina. Si ocurre HT severa sin respuesta a las medidas anteriores puede necesitarse nitroprusiato de sodio. La taquicardia aumenta la demanda de oxígeno, disminuye la perfusión coronaria y puede provocar un tiempo insuficiente de llenado ventricular, por tanto, la FA, especialmente con respuesta ventricular rápida, puede resultar en edema pulmonar e hipotensión, con necesidad de cardioversión, por lo que los betabloqueadores (Bb) y los anticálcicos (Ac) pueden ser utilizados para desacelerar el ritmo cardiaco y mantener la sincronía atrioventricular. Los anticálcicos y los ACE inhibidores pueden mejorar algo la relajación del VI y, ambos asociados a los antagonistas de la aldosterona, pueden disminuir la hipertrofia cardiaca. El papel exacto de la digoxina no está claro y puede ser deletéreo en pacientes viejos con hipertrofia del VI y cardiomiopatía obstructiva.⁴⁹

Manejo a largo plazo:

Los ACE inhibidores y los BRA son útiles para mejorar la capacidad de ejercicio. El estudio CHARM (Candesartan Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality) comparó el candesartan con placebos en pacientes con clase II, III y IV de IC de la New York Heart Association (NYHA) y se comprobó que a los 36 meses el tratamiento con este BRA fue asociado con una disminución en la hospitalización, pero no se observó reducción en el riesgo de muerte.⁵⁰ Los BRA bloquean el receptor de la angiotensina II tipo 1 (RA-1), inhiben los efectos de la angiotensina II (AII) sobre los RA-1 que incluyen: vasoconstricción, estímulo simpático y de la secreción de

aldosterona, vasopresina, factor de necrosis tumoral (FNT) y radicales libres, así como estimulan el crecimiento celular y de la matriz extracelular. También promueven un incremento en las concentraciones de AII, lo que produce una sobreestimulación de los RA tipos 2, 3 y 4, causan vasodilatación e inhibición del crecimiento celular y promoción de la apoptosis.

En el estudio RESOLVD (candesartán, enalapril o combinación de ambos) no se observaron cambios en la calidad de vida, FE, clase funcional o en los valores neurohormonales entre los tres grupos, sin embargo, los volúmenes diastólicos y sistólicos finales fueron más bajos en el grupo asignado a la terapia combinada, lo que sugiere un efecto sinérgico en la regulación de la remodelación ventricular. Basados en la experiencia existente con los inhibidores de la ECA, éstos son de elección en el tratamiento de la IC. Los BRA podrían considerarse aceptables para aquellos pacientes con intolerancia a los inhibidores de la ECA.

El levosimendan carece de propiedades electrofisiológicas significativas, ya que no afecta los valores de AMPc y calcio libre intracelular y, por tanto, tiene riesgo arritmogénico bajo, también es vasodilatador y actúa preferentemente en el sistema venoso, por activación de canales de potasio dependientes de ATP. Las dosis altas también causan inhibición de fosfodiesterasas.

En un análisis de 4 estudios que compararon levosimendan, dobutamina y placebo se observó que los pacientes asignados a levosimendan tuvieron una mortalidad menor frente al placebo (8.1 frente a 12.4%; $p < 0.05$) y dobutamina (8.1 frente a 13.3%; $p < 0.05$).

El endotelio normal funciona de un modo inhibitorio, mantiene la relajación del tono vascular e inhibe el crecimiento del músculo liso y la adhesión y la agregación de leucocitos y plaquetas. Los inhibidores de la ECA ejercen efectos beneficiosos, que pueden mejorar la supervivencia. Éstos producen un incremento en la síntesis de ON mediada por bradicininas y, al reducir la activación de la NADPH oxidada mediada por AII, disminuyen la producción de radicales libres. Los inhibidores de la ECA inhiben la síntesis de ET y parecen tener efectos hemodinámicos semejantes a los de los antagonistas de receptores de ET.⁴⁹

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Braunwald E. Pathophysiology of heart failure. In: Heart Disease. Philadelphia: Editorial Saunders; 1992. p. 393.
2. Jessup M, Brozena S. Heart failure. N Engl J Med. 2003;348:2007-18.
3. Neubauer S. The failing heart – An Engine Out of Fuel. N Engl J Med. 2007;356:1140-51.
4. Garg R, Packer M, Pitt B, Yusuf S. Heart failure in the 1990s: evolution of a major public health problem in cardiovascular medicine. J Am Coll Cardiol. 1993;22(suppl A):3A-5A.
5. Thom T. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee: Heart disease and stroke statistics-2006 update: A report from

the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113:85-151.

6. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality from congestive heart failure: United States, 1980-1990. *MMWR*. 1994;43:77-81.
7. O'Connell JB, Bristow MR. Economic impact of heart failure in the United States: time for a different approach. *J Heart Lung Transplant*. 1994;13:107-112.
8. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss C, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1948-55.
9. Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population: the Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447-55.
10. Kupari M, Lindroos M, Livanainen AM, Heikkila J, Tilvis R. Congestive heart failure in old age: prevalence, mechanisms and 4-year prognosis in the Helsinki Ageing Study. *J Intern Med*. 1997;241:387-94.
11. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. I. Diagnosis, prognosis, measurements of diastolic function. *Circulation*. 2002;105:1387-93.
12. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *An Rev Med*. 2004;55:373-94.
13. Chen HH, Lainchbury JG, 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;8:279-87.
14. Redfield MM, 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.
15. Dauterman KW, Go AS, Rowell R, Gebretsadik T, Gettner S, Massie BM. Congestive heart failure with preserved systolic function in a statewide sample of community hospitals. *J Card Fail*. 2001;7:221-28.
16. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA*. 2002;288:2144-50.
17. Gottdiener JS, McClelland RL, Marshall R. Outcome of congestive heart failure in elderly persons: influence of left ventricular systolic function: the Cardiovascular Health Study. *Ann Intern Med*. 2002;137:631-39.
18. Smith GL, Masoudi FA, Vaccarino V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1510-18.
19. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2001;88:530-33.
20. Zile MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1519-22.
21. Konstam MA, Mann DL. Contemporary medical options for treating patients with heart failure. *Circulation*. 2002;105:2244-46.
22. Nikitin NP, Witte KKA, Clark AL, Cleland JGF. Color tissue Doppler-derived long-axis left ventricular function in heart failure with preserved global systolic function. *J Am Cardiol*. 2002;90:1174-77.

23. Burkhoff D, Maurer MS, Packer M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation*. 2003;107:656-58.
24. Owan TE, David O, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, et al. Trends in Prevalence and Outcome of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-59.
25. Aurigemma GP, Gassch WH. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;351:1097-1105.
26. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): A survey on hospitalized acute heart failure patients: Description of population. *Eur Heart J*. 2006;27:2725-36.
27. Rudiger A, Harjola V-P, Muller A. Acute heart failure: Clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:662-70.
28. Hot BD. Left ventricular diastolic function. *Crit Care Med*. 2007;35:340-47.
29. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118-21.
30. Zile MR. Diastolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2004;350:1953-60.
31. Redfield MM. Understanding "Diastolic" heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:1930-31.
32. Yancy CW. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators: Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: A report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:76-84.
33. Jessup M, Brozena S. Heart failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.
34. Kovacs SJ, Meisner JS, Yellin EL. Modeling of diastole. *Cardiol Clin*. 2000;18:459-87.
35. Bers DM. Excitation-contraction Coupling and Cardiac Contractile Force. 2da ed. Philadelphia: Academic Publishers; 2001.
36. Bell SP, Nyland L, Tischler MD. Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res*. 2000;87:235-40.
37. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:317-327.
38. Vasan RS. Diastolic heart failure. *BMJ*. 2003;327:1181-82.
39. Nesto RW, Bell D, Bonow RO. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004;27:256-63.
40. Borges HA. Insuficiencia cardíaca diastólica en el corazón del paciente con hipertensión arterial esencial. *Rev Cubana Med Milit*. 2003;32(4)21-27.
41. Dar OMB, Cowie MR. Acute heart failure in the intensive care unit: Epidemiology. *Crit Care Med*. 2008;36:3-8.
42. Klapholz M, Maurer M, Lowe AM. Hospitalization for heart failure in the presence of a normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:1432-38.
43. Rudiger A, Harjola V-P, Muller A. Acute heart failure: Clinical presentation, one-year mortality and prognostic factors. *Eur J Heart Fail*. 2005;7:662-70.
44. Hunt SA, Baker DW, Chin MH. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology American Heart Association Task Force on Practice

- Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:2101-13.
45. 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;350:1953-59.
 46. Naqvi TZ. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4:81-99.
 47. Vinch CS, Aurigemma GP, Hill JC. Usefulness of clinical variables, echocardiography, and levels of brain natriuretic peptide and norepinephrine to distinguish systolic and diastolic causes of acute heart failure. *J Am Cardiol*. 2003;91:1140-43.
 48. Satpathy C, Mishra TK, Satpathy R, Satpathy HK, Barone E. American Family Physician. Diagnosis and Management of Diastolic Dysfunction and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;73:841-46.
 49. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet*. 2003;362:777.
 50. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1116-43.

DE LOS AUTORES

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Medicina Intensiva y Emergencia. Instructor del ISCM-VC.
2. Especialista de I y II Grados en Medicina Interna. Especialista de I y II Grados en Cuidados Intensivos. Profesor Asistente del ISCM-VC.