

Insuficiencia cardíaca con fracción de expulsión preservada (ICFEP). Impacto del cambio en el paradigma de la disfunción diastólica aislada

José Antonio Magaña-Serrano, Martín Rosas-Peralta*, Carlos Candanosa-Arias, Salvador Valencia-Sánchez, Martín Garrido-Garduño, Roberto Arriaga-Nava y Moisés C. Calderón-Abbo
UMAЕ. Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional SIGLO XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México

Resumen

La ICFEP es un problema importante y creciente de salud pública, ya que actualmente representa la mitad de todos los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC). A pesar de las mejoras en la comprensión de la enfermedad, no hay tratamientos de beneficio comprobados del todo. Los avances en los algoritmos de diagnóstico, proyección de imagen, y la evaluación invasiva permitirán un diagnóstico más preciso y temprano, para que los tratamientos de forma más temprana en la progresión de la enfermedad se apliquen, ya que el potencial para el beneficio puede ser mayor. Si bien avances importantes se han hecho en nuestra comprensión de la fisiopatología, hemodinámica y mecanismos celulares de la falla diastólica y mecanismos no diastólicos de la enfermedad, la investigación adicional se requiere con prontitud para determinar el cómo dirigir mejor estas anomalías para reducir la importante carga de morbilidad y mortalidad en esta forma de IC, que está alcanzando proporciones pandémicas.

PALABRAS CLAVE: Insuficiencia Cardíaca. ICFEP. Carga económica. Pandemia.

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction is a significant and growing public health problem, since it currently represents half of all patients with heart failure. Despite improvements in the understanding of the disease, there is no benefit form treatments tested at all. Advances in diagnostic imaging and invasive evaluation algorithms will allow a more accurate and early diagnosis so that treatment of earliest forms in the progression of the disease are applied since the potential for benefit may be higher. Although important progress has been made in our understanding of the pathophysiology, cardiac catheterization, and cellular of diastolic failure mechanisms and not diastolic mechanisms of disease, further research is required promptly to determine how best to address these anomalies to reduce the significant burden of morbidity and mortality in this form of heart failure, which is reaching pandemic proportions. (Gac Med Mex. 2015;151:635-47)

Corresponding author: Martín Rosas Peralta, mrosas_peralta@hotmail.com

KEY WORDS: Heart failure. HFpEF. Burden of disease. Pandemic.

Correspondencia:

*Martín Rosas-Peralta
División de Investigación en Salud
UMAЕ Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional
SIGLO XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social
Av. Cuauhtémoc, 330
Col. Doctores, Del. Cuauhtémoc, C.P. 06725, México, D.F., México
E-mail: mrosas_peralta@hotmail.com

Fecha de recepción: 06-08-2014
Fecha de aceptación: 28-12-2014

Introducción

El interés clínico en la ICFEP surgió de la confluencia de dos líneas de investigación que se ocupan, respectivamente (i) con disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en los corazones hipertrofiados, y (ii) con la remodelación del VI después de pequeños infartos de miocardio.

A finales de los años setenta, los primeros estudios mostraron que la aparición de disfunción diastólica del VI podría contribuir de manera importante a la IC en la miocardiopatía hipertrofica^{1,2}, estenosis aórtica^{2,3}, y cardiopatía hipertensiva⁴.

Poco después de esta incursión en el pequeño nicho de la disfunción diastólica del VI en los corazones hipertrofiados, la ICFEP también fue identificada y abordada en los estudios. Estos estudios, en general, eran un «subproducto» de los grandes ensayos de IC que investigaban el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) en la IC con fracción de expulsión (FE) reducida (ICFER) y en la remodelación posinfarto del VI⁵⁻⁷.

Las poblaciones ICFEP derivadas de los últimos estudios fueron, sin embargo, claramente diferentes, ya que consistían en los pacientes con infarto de miocardio limitado y pequeño pero en riesgo de una desfavorable remodelación excéntrica del VI. Este origen ambiguo de ICFEP contribuyó a la confusión que rodea a esta entidad como un diagnóstico diferenciado⁸⁻¹⁰, y el resultado neutro de muchos grandes ensayos sobre ICFEP aún son necesarios^{11,12}.

La hipertrofia cardíaca en verdad tiene poco en común con el infarto de miocardio limitado, y en ambas condiciones, los mecanismos subyacentes que conducen al remodelado del VI es probable que sean diferentes y de hecho reaccionan de manera diferente al tratamiento farmacológico. Recientemente, se han propuesto criterios estrictos para el diagnóstico de ICFEP que consisten no sólo en los signos o síntomas de falla cardíaca y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada, sino también en la evidencia de la disfunción diastólica del VI^{13,14}.

Esto originó que la mayoría de los pacientes ICFEP en la actualidad sean aquellos con un remodelado concéntrico del VI generalmente secundario a la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y la diabetes, todos estos sin evidencia de enfermedad de las arterias coronarias epicárdicas. Una baja prevalencia de la enfermedad arterial coronaria ha sido recientemente propuesta como una medida estratégica para

la inclusión de los pacientes correctos en los ensayos clínicos sobre ICFEP¹⁵.

En el pasado, ICFEP se refirió con frecuencia como un equivalente de IC «diastólica» (ICD) en oposición a la ya tradicional IC «sistólica» (ICS), que se correspondía con una ICFER. Debido a que la disfunción diastólica del VI no es exclusiva de ICFEP sino que también se observa en pacientes con ICFER, el término ICD en la última década ha sido abandonado y reemplazado por ICFEP^{16,17} o bien, por IC con FEVI normal (ICFEN)¹⁷. Los términos ICFEP e ICFEN, sin embargo, también tienen sus deficiencias. La noción de una FEVI conservada implica el conocimiento de una FEVI preexistente, que es casi siempre ausente, y el rango exacto de una «normalidad» de la FEVI es difícil de definir. Es decir, nadie puede garantizar que una FEVI del 50% sea normal para un individuo que usualmente tenía 65%^{18,19}.

No se ha establecido si ICFEP y/o ICFER representan formas distintas de IC o coexisten como parte de un «espectro del continuo de la IC»¹³. A pesar de los distintos patrones de la cámara ventricular y la remodelación miocelular observada en los acoplamientos con respuestas dispares a las terapias médicas sería todo sugerente de que se trata de dos procesos reservados de la enfermedad. La ICFEP se observa actualmente en alrededor del 50% (38-60%) de los pacientes con IC, y los resultados son cercanos a los observados en ICFER²⁰. El pronóstico sombrío es probablemente un reflejo de la compleja implicación multisistémica y multifactorial que caracteriza a toda la IC, independientemente de la FEVI incluyendo sistemas como el músculo esquelético y la disfunción vascular, la hipertensión pulmonar, la insuficiencia renal, la anemia, y la fibrilación auricular²¹. La prevalencia de ICFEP en relación con ICFER está aumentando a un ritmo alarmante de aproximadamente 1% por año, con lo que se está girando rápidamente a la ICFEP como el fenotipo de IC más prevalente en la siguiente década; sin embargo, en contraste con ICFER, ninguna mejora en los resultados terapéuticos se ha logrado en las últimas dos décadas²⁰. A pesar de estas tendencias epidemiológicas preocupantes, los mecanismos fisiopatológicos subyacentes ICFEP y las estrategias para el diagnóstico o la terapéutica siguen siendo inciertas^{21,22}. Por lo tanto, la presente revisión tiene los siguientes:

Objetivos y métodos

Realizar una revisión sistemática con el método de exploración, reducción, síntesis y enfoque a nuestras

tasas epidemiológicas de los factores de riesgo asociados. Utilizando los buscadores digitales en línea PubMed y Google Scholar en idioma inglés, francés y español, al menos en sus resúmenes. Así, los autores seleccionaron 102 artículos originales, las 7 revisiones más recientes, así como editoriales y resúmenes estructurados relacionados.

Fisiopatología

Los estudios clave sobre ICFEP se explicaron bajo el contexto de IC en presencia de la FE preservada del VI pero con disfunción diastólica del VI, que consistió en tiempos prolongados de relajación isovolumétrica del VI, el llenado del VI lento, y el aumento de la rigidez diastólica del VI¹⁻⁴. Sin embargo, nuestro grupo consideró también la hipótesis de tratarse de una disfunción diastólica asociada a una disfunción sistólica en tránsito (DST).

Con el advenimiento de la ecocardiografía Doppler, la disfunción diastólica del VI puede ser fácilmente apreciada desde los parámetros a través de la válvula mitral o grabaciones de la velocidad del flujo de la vena pulmonar²³. Las grabaciones de velocidad de flujo mitral anormal sugestivo de disfunción diastólica del VI han sido sin embargo consideradas como no específicas para ICFEP, ya que también se encuentran con alta frecuencia en las personas adultas mayores²⁴, y en pacientes con ICFER²⁵. La importancia de la disfunción diastólica del VI para ICFEP ha sido reevaluada recientemente por estudios invasivos, que mostraron la presencia uniforme en reposo de relajación lenta del VI con elevada rigidez diastólica²⁶ y se ha demostrado también que esta elevada rigidez limita el rendimiento cardíaco durante la estimulación auricular y el ejercicio^{27,28}. Esta nueva estimación también se ha hecho evidente en las recientes guías para el diagnóstico de la disfunción diastólica del VI por las asociaciones europeas y americanas de ecocardiografía^{13,14}.

La reevaluación de la disfunción diastólica del VI como un importante mecanismo subyacente de ICFEP no implica que este último represente el único mecanismo contribuyente a la fisiopatología de la enfermedad. Muchos otros mecanismos han sido recientemente identificados como componentes que juegan un papel importante. Estos incluyen la disfunción sistólica inducida por ejercicio²⁹⁻³⁵, el acoplamiento ventrículo-vascular alterado inducido por el ejercicio^{33,34,36,37}, y el flujo anormal mediado por vasodilatación^{28,31-33}, la incompetencia cronotrópica y la hipertensión arterial pulmonar^{31,33,34,38}.

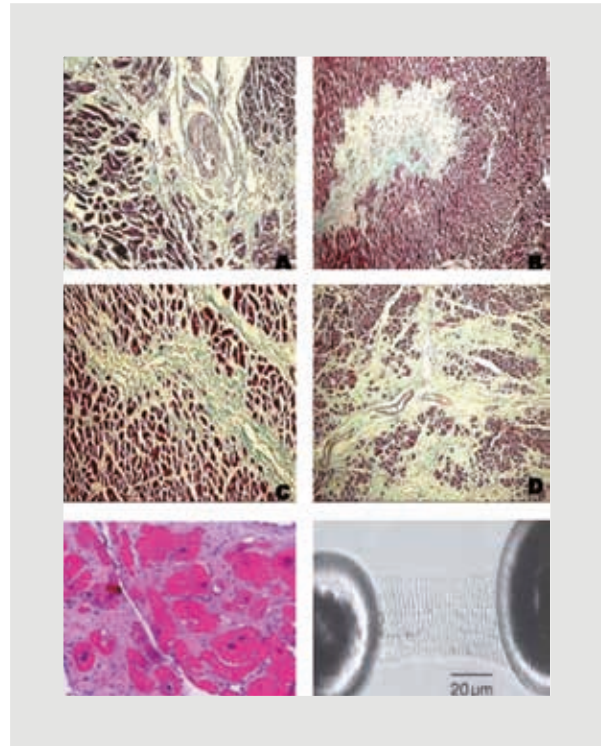


Figura 1. Fotografía que demuestra la contribución a la rigidez ventricular mediada por la matriz extracelular (A, B, C, D; abajo izquierda) y la propia función de los cardiomiocitos (abajo derecha).

Disfunción diastólica del VI

En ausencia de enfermedad endocárdica o pericárdica, la disfunción diastólica del VI se considera como una manifestación del aumento de la rigidez miocárdica. Dos compartimentos dentro del miocardio regulan su rigidez diastólica. Estos compartimentos son (i) la matriz extracelular (MEC), y (ii) los propios cardiomiocitos. Un cambio de rigidez dentro de un compartimento también se transmite al otro compartimento a través de proteínas mecanorreceptoras de la MEC (Fig. 1).

MEC

La rigidez de la MEC se determina en gran parte por el colágeno a través de: (i) la regulación de su cantidad total, (ii) la abundancia relativa de colágeno de tipo I, y (iii) el grado de entrecruzamiento del propio colágeno. En pacientes con ICFEP, los tres mecanismos parecen estar implicados.

El exceso del depósito de colágeno tipo I es consecuencia de un desequilibrio entre la síntesis exagerada y una degradación reducida⁴¹. Varios pasos parecen estar implicados en el proceso de la síntesis de colágeno tipo I (Fig. 2).

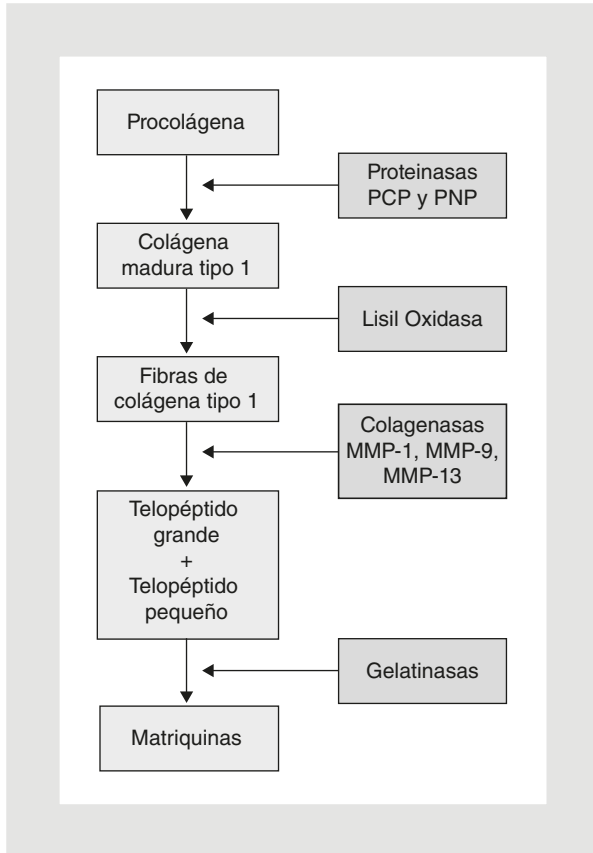


Figura 2. Pasos en la síntesis y degradación de colágeno tipo 1. PCP: procolágeno tipo I proteína carboxi-terminal; PNP: procolágeno tipo I proteína N-terminal; PICP, PINP, carboxi-terminal y propéptidos amino-terminales; MMP: metaloproteína de la matriz extracelular.

De relevancia clínica es la observación de que el tipo de procolágeno I carboxi-terminal propéptido, que se escinde por PCP de tipo procolágeno I, se libera en el torrente sanguíneo y, por tanto, un biomarcador potencial de la actividad del sistema PCP-PCPE^{42,43}. El exceso del acúmulo de colágeno tipo I puede resultar no sólo de una síntesis exagerada, sino también de una disminución de la velocidad de degradación. En pacientes hipertensos con ICFEP⁴⁴ y en pacientes con estenosis aórtica⁴⁵, hay una disminución de degradación de la MEC debido a la regulación a la baja de metaloproteinasas de la MEC (MMP) y la regulación positiva de inhibidores tisulares de las metaloproteinasas de la MEC (TIMP). Los niveles plasmáticos de TIMP-1 han sido recientemente propuestos como un biomarcador potencial de desarrollo de ICFEP en pacientes con hipertensión arterial⁴⁶. Por el contrario, en los pacientes con miocardiopatía dilatada, hay una mayor degradación de la MEC debido a la regulación positiva de MMP⁴⁷. Estos distintos perfiles de expresión de las MMP y TIMP se corresponden también con los patrones desiguales del depósito de colágeno

miocárdico con la fibrosis intersticial principalmente en la disfunción diastólica, como de la degradación y el reemplazo de la fibrosis intersticial en la miocardiopatía dilatada⁴⁸. En pacientes con estenosis aórtica, que desarrollan una FEVI deprimida, hay reversión del equilibrio entre antiproteólisis de colágeno y su proteólisis⁴⁹.

Los cardiomiocitos (Fig. 3)

En las biopsias endomiocárdicas del VI, un tercio de los pacientes que se presentan con ICFEP tienen una aparente fracción de volumen normal de concentraciones de colágeno⁵⁰. Su tensión parietal al final de la sístole de presión diastólica final del ventrículo izquierdo (PDFVI), su patrón de movilidad VI y su rigidez han sido, sin embargo, comparables a los de los pacientes que presentan una fracción de volumen de colágeno discretamente alta. Este hallazgo sugiere que, además de depósito de colágeno, la rigidez de los cardiomiocitos intrínseca también contribuye a la disfunción diastólica del VI en ICFEP⁵⁰.

Así, algunos trabajos han sugerido que la rigidez intrínseca de los cardiomiocitos está, en efecto, elevada en los pacientes con ICFEP^{48,50,51}, así como en los pacientes con hipertrofia ventricular debida a una enfermedad cardíaca congénita⁵². Esta elevación de la rigidez de los cardiomiocitos se ha relacionado con la proteína del citoesqueleto denominada «titina».

La titina (Figs. 4 y 5) es una proteína elástica gigante expresada en los cardiomiocitos en dos isoformas principales: (i) N2B (resorte más rígido), y (ii) N2BA (resorte más complaciente)⁵³. Trabajos previos demostraron que la proporción de la expresión de la isoforma N2BA aumentó en los corazones explantados excéntricamente remodelados de pacientes con miocardiopatía dilatada cuando se compara con corazones de donantes control⁵⁴⁻⁵⁶.

Aunque la conmutación de las isoformas de titina es un mecanismo confirmado para el ajuste de la rigidez miocárdica pasiva, estudios recientes sugieren que el aumento de la rigidez pasiva del miocardio insuficiente también puede surgir de las alteraciones en el estado de fosforilación de la titina⁵⁷⁻⁵⁹ o de la formación inducida por el estrés oxidativo de los puentes disulfuro dentro de la propia molécula de titina (Fig. 5)⁶⁰.

Un rasgo característico de la relajación del VI en ICFEP es su lentitud o retraso, lo que puede contribuir a la reducción del volumen sistólico del VI, especialmente a altas frecuencias cardíacas^{61,62}.

Este hallazgo es opuesto con el corazón normal, donde se acelera la relajación del VI a altas frecuencias de

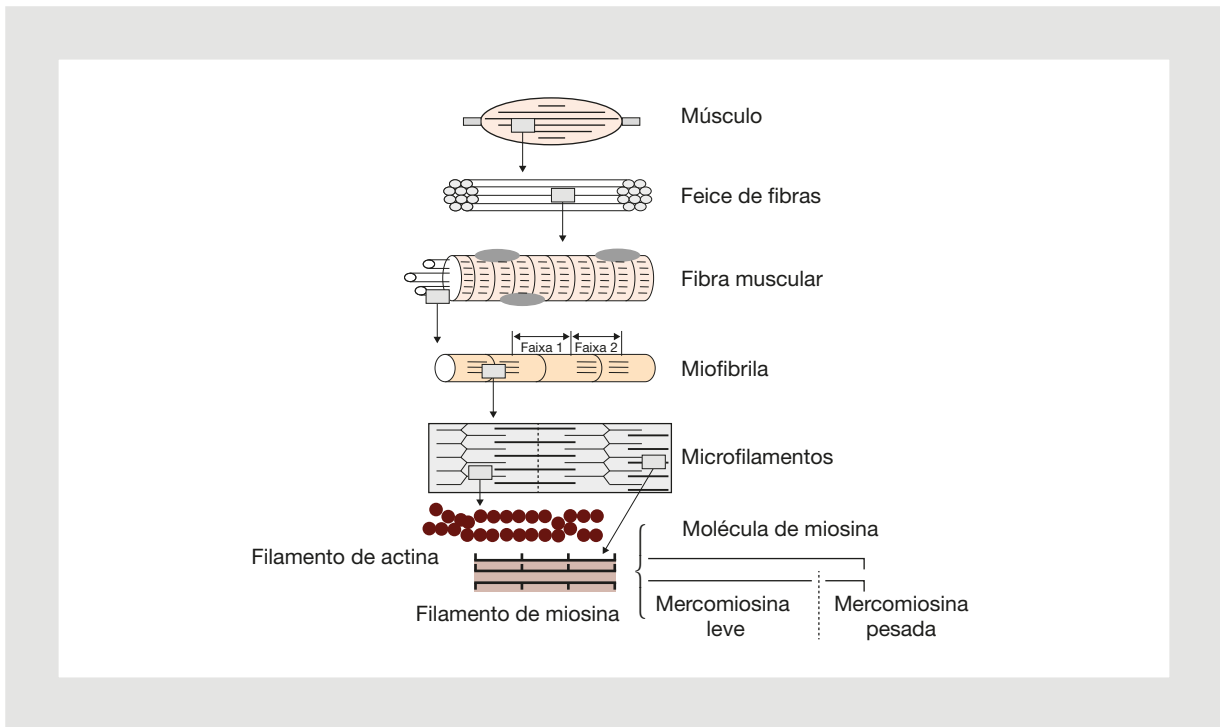


Figura 3. Esquema de la sarcómera y su estructura.

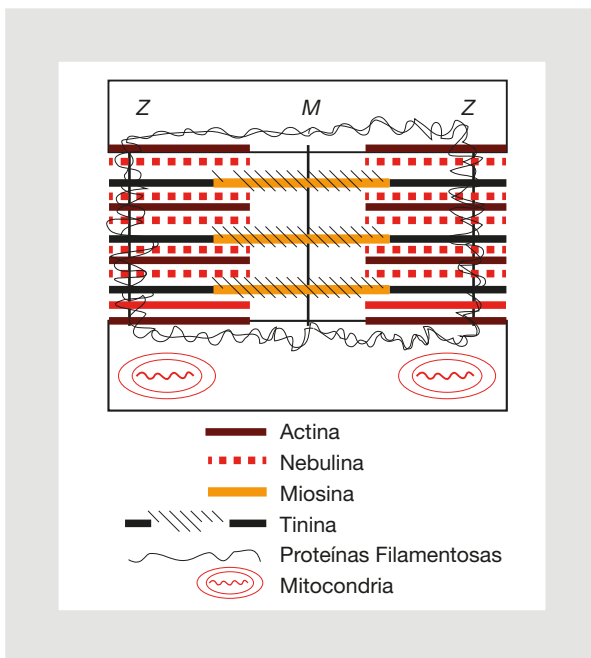


Figura 4. Titina: proteína de soporte.

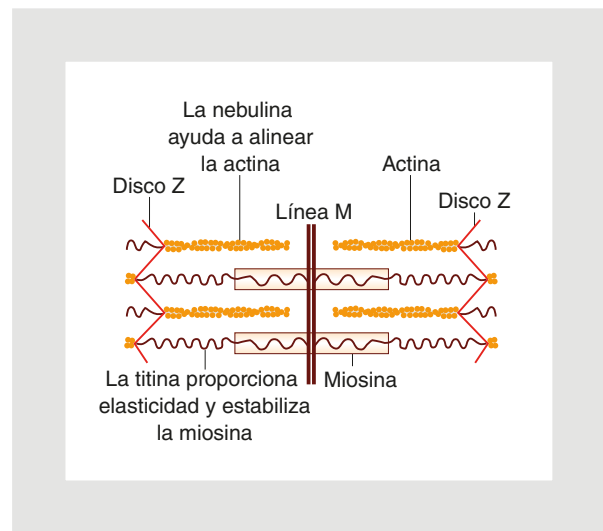


Figura 5. Función de la titina.

corazón. La relajación ventricular izquierda depende tanto del (i) desprendimiento de los puentes cruzados, como de(ii) la recaptación de Ca^{2+} por el retículo sarcoplásmico⁶³.

Mecanismos de señalización del óxido nítrico (ON) también están implicados. Su regulador a la baja, el

monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) reduce la sensibilidad al Ca^{2+} del miofilamento y, por lo tanto, facilita el desprendimiento de los puentes cruzados⁶⁴.

La implicación que tiene en esto el ON fue también recientemente reevaluada debido a la estrecha correlación entre dimetilarginina asimétrica y la disfunción diastólica del VI en los corazones humanos^{65,66}. Existe un desacoplamiento de la ON sintasa-1 induciendo formas de ICPEP en un modelo animal⁶⁷. Como el desprendimiento de los puentes cruzados es un proceso que consume

energía, la relajación del VI lenta puede también dar por resultado un déficit de energía del miocardio. Estudios recientes utilizando la espectroscopia de resonancia magnética de fósforo en el infarto presentaron menor proporción fosfato del trifosfato de creatina/adenosina miocárdica en pacientes con ICFEP en comparación con los controles normales^{34,68}, consistente con una disminución de la reserva de energía del miocardio.

Proteínas de la MEC

La inducción de las proteínas mecanosensitivas de la MEC afecta a la función de los fibroblastos y regula la hipertrofia de los cardiomiocitos y su supervivencia⁶⁹. Mediante la unión a colágeno, los receptores de la superficie celular, y MMP, las proteínas de la MEC parecen mejorar tanto la calidad de la matriz como la función de los cardiomiocitos⁷⁰. Su papel en ICFEP permanece inexplorada (Fig. 1).

La falla sistólica

La FE se conserva en ICFEP, pero la FEVI se ha considerado con más precisión como una medida del acoplamiento ventrículo-arterial y no sólo de la contractilidad³⁰. En 2002, dos estudios relevantes informaron de que las mediciones regionales de la función sistólica, evaluada por Doppler tisular, se veían afectadas en ICFEP, a pesar de una FEVI normal^{29,71}. Lo anterior ha hecho que nuestro grupo defienda la hipótesis de insuficiencia cardíaca con DST. Numerosos estudios posteriores han demostrado de manera similar una deprimida función de acortamiento longitudinal^{72,73} y de la función sistólica radial en la ICFEP⁷⁴. Sin embargo, la importancia de estas anomalías persiste para ser dilucidada⁷⁵, ya que las medidas globales de la función sistólica aparecieron preservadas en ICFEP⁷⁶. Recientemente, un gran estudio epidemiológico demostró que tanto a nivel de la cámara como de la contractilidad miocárdica están «sutil» pero significativamente reducidos en ICFEP, en comparación con los controles hipertensos y sanos³⁰. Es importante destacar que el grado de disfunción contráctil del miocardio en ICFEP se asoció con un aumento de la mortalidad, lo que sugiere que puede ser un mediador o nominalmente un marcador de enfermedad más grave³⁰.

La elastancia sistólica final (ESF), definida por la pendiente y la intersección de la relación presión-volumen sistólica final, es una medida estándar de oro de la contractilidad que, en contraste con otras medidas, se eleva en ICFEP^{30,36,76,77}. La coexistencia de

elevada elasticidad sistólica final (ESF) y reducción de la función sistólica en otros índices ha sido difícil de conciliar. Sin embargo, además de ser sensible para la contractilidad, la rigidez de la ESF está también influenciada por la geometría de la cámara ventricular en el ciclo reposo/esfuerzo. La ESF está elevada en ICFEP a pesar de la depresión de la contractilidad, cuando es medida utilizando otros índices contráctiles, a través de cada patrón de la geometría de la cámara ventricular³⁰. Se especula que los mismos procesos que promueven la rigidez diastólica ventricular en ICFEP también aumentan la ESF y contribuyen a la reducción de la contractilidad en el infarto limitando la reserva sistólica. La función sistólica no está tan claramente deteriorada en ICFEP como en ICFER⁷³, pero estudios recientes han demostrado que incluso las limitaciones leves en la contractilidad basal en ICFEP pueden llegar a ser más problemáticas con el ajuste de la tensión durante el ejercicio³¹⁻³⁵, donde la incapacidad para mejorar la contractilidad puede ser asociada con la reserva deteriorada del gasto cardíaco, haciendo que los síntomas de intolerancia al ejercicio y disminución de la capacidad aeróbica sean más severos.

Defectos en el acoplamiento ventrículo-arterial

La rigidez ventricular y vascular se sabe que aumentan con la edad, la hipertensión arterial sistémica y la diabetes, y se elevan en los pacientes con ICFEP^{20,77}. La distensibilidad aórtica reducida en la ICFEP está fuertemente asociada con una reducción de la capacidad en el ejercicio⁷⁸. Algunos autores³⁶ demostraron que tanto la distensibilidad arterial (elastancia arterial, Ea) como la ESF están elevadas en tándem en la ICFEP, explicando los cambios de la presión arterial lábiles comúnmente vistos en la ICFEP⁷⁹. La rigidez combinada ventrículo-arterial conduce a una mayor labilidad de la presión arterial, mediante la creación de un sistema de «alta ganancia» con los cambios de presión arterial amplificados para cualquier alteración en la precarga y/o poscarga (Fig. 6)³⁷. La elevación de la poscarga aguda en el contexto de la rigidez ventrículo-arterial provoca mayor aumento de la presión arterial, que puede entonces deteriorar aún más la relajación diastólica^{80,81} produciendo un aumento importante en las presiones de llenado durante el estrés (Fig. 7). Estudios recientes también han puesto de relieve la importancia del acoplamiento ventrículo-arterial anormal durante el ejercicio en ICFEP^{33,34}, donde se incrementa el aturdimiento de la contractilidad y

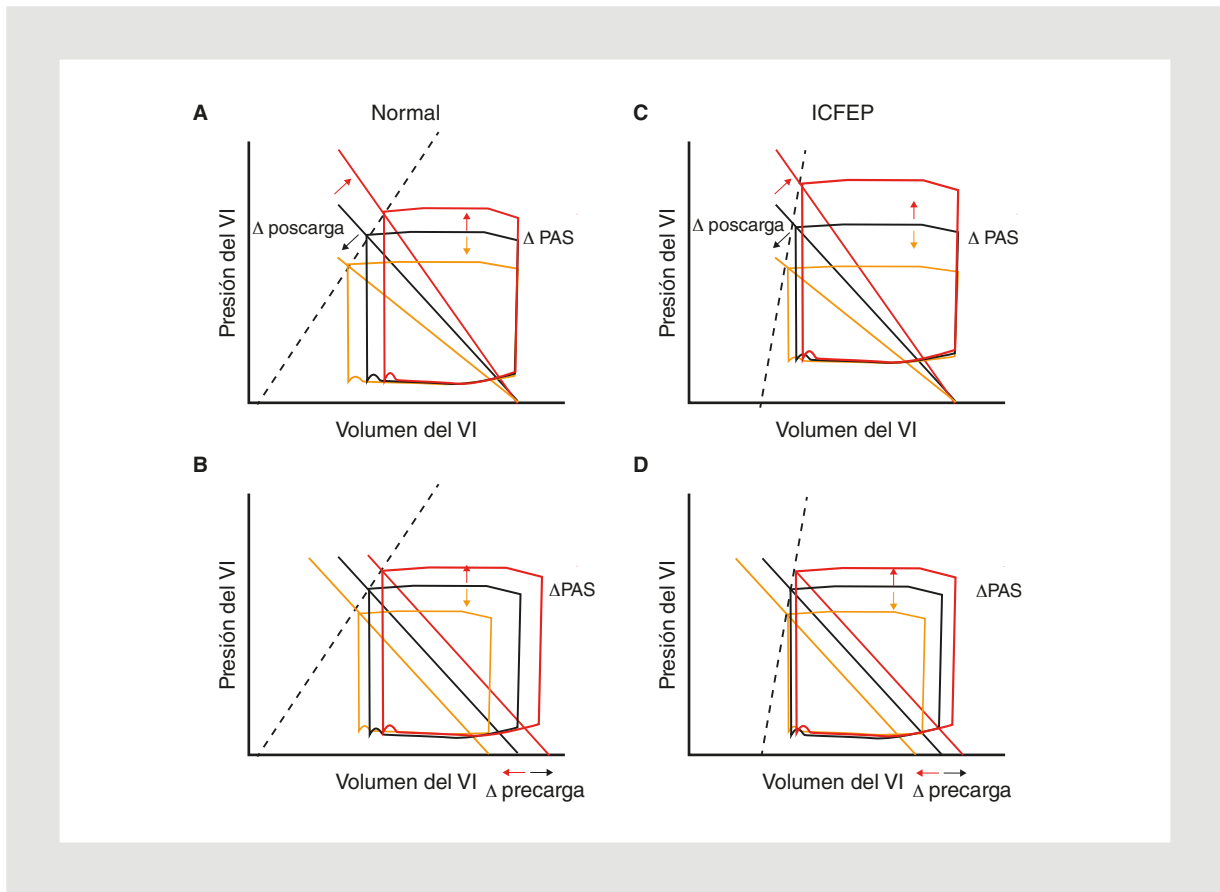


Figura 6. En comparación con los controles normales (**A y B**), la pendiente de la relación presión-volumen sistólico final (elastancia de fin de sístole; Ees, líneas de puntos) se aumenta en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (ICFEP) (**C y D**). Esto conduce a los aumentos exagerados y disminuciones de la presión arterial por el mismo cambio en la poscarga (**A y C**) o la precarga (**B y D**) en ICFEP, lo que representa mayor predilección por la crisis y/o hipotensión y azotemia con hipertensión y excesiva diuresis o vasodilatación excesivamente vigorosa.

la reducción de impedimentos en la poscarga arterial que con el estrés contribuyen cada uno a la intolerancia de esfuerzo⁸². Las terapias dirigidas a mejorar la interacción ventrículo-arterial de esfuerzo en los pacientes hipertensos de edad avanzada⁸³ sugieren su posible papel en ICFEP.

La vasorelajación sistémica con el ejercicio se encuentra atenuada en la ICFEP³¹⁻³³, promoviendo la alteración en la entrega del flujo de sangre al músculo esquelético. La disfunción vascular en ICFEP puede ser debida en parte a la disfunción endotelial, tal como un estudio reciente demostró la vasodilatación mediada por flujo deteriorada en ICFEP en comparación con los controles sanos pareados por edad³³. Los síntomas de la disnea y la fatiga en la insuficiencia cardíaca pueden estar relacionados con esta activación patológica ergorefleja, la cual también se relaciona con la biodisponibilidad de ON⁸⁴.

Curiosamente, el grado de vasodilatación mediada por flujo (un marcador de la función endotelial) se relaciona con la gravedad de los síntomas de la intolerancia a los esfuerzos durante el ejercicio de baja intensidad en ICFEP³³, con énfasis en el complejo entre procesos periféricos y la percepción de los síntomas en la IC⁸⁵. Estos datos proporcionan una explicación más amplia de las posibles terapias dirigidas a ON en ICFEP.

Pero la disfunción vascular no se limita a la circulación sistémica en ICFEP, sino que la hipertensión pulmonar se observa con suma frecuencia también⁴⁰. Entre los pacientes de edad avanzada con FEVI normal y presión de la arteria pulmonar alta, ICFEP suele ser la etiología más común⁸⁶. Las presiones pulmonares aumentan con el envejecimiento y se han correlacionado con la rigidez vascular sistémica. Ambos, factores de riesgo comunes para ICFEP⁸⁷. La hipertensión

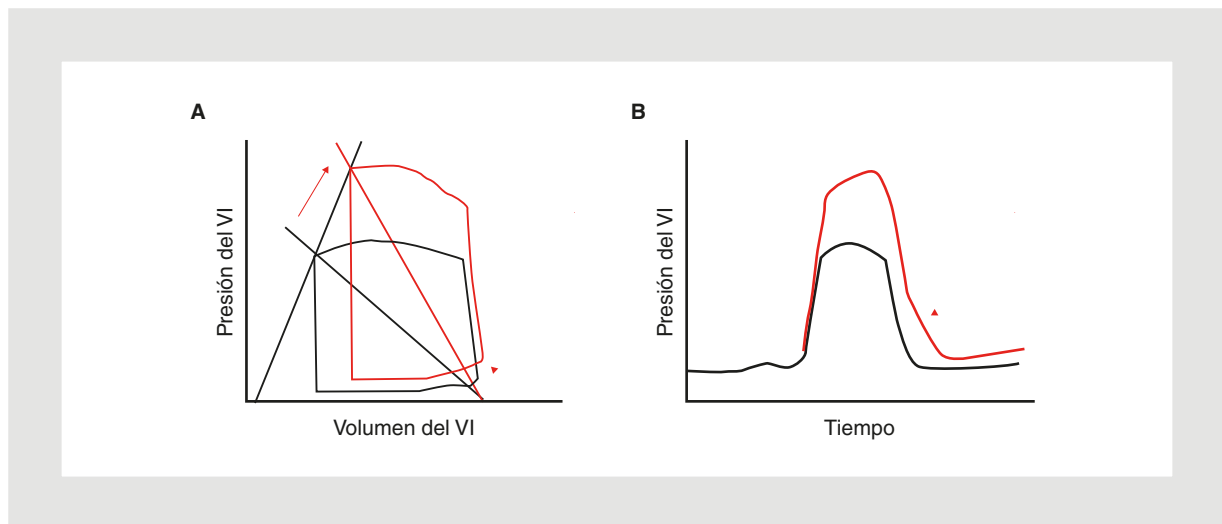


Figura 7. A: la rigidez del ventrículo arterial combinada en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada puede llevar a elevaciones dramáticas en la presión arterial con aumento de la poscarga (flecha roja). Esto alimenta de nuevo a aumentar las presiones VI final diastólica (punta de flecha), mediante la alteración de la pendiente o la posición de la relación presión-volumen diastólica, y/o **(B)** por la prolongación de caída de presión del VI durante la relajación isovolumétrica (punta de flecha).

pulmonar en ICFEP parece deberse tanto a las elevadas presiones telediastólicas del VI del corazón y alta resistencia vascular pulmonar, que pueden desarrollarse como respuesta a la primera⁴⁰. En las primeras etapas de ICFEP, la vasodilatación pulmonar con el ejercicio se conserva, y la hipertensión pulmonar de esfuerzo es pasiva y secundaria principalmente a las altas presiones del corazón izquierdo²⁸. Las presiones elevadas de la arteria pulmonar pueden predecir un aumento de la mortalidad en ICFEP⁴⁰ y puede representar un nuevo blanco terapéutico, aunque la vasodilatación arterial pulmonar desequilibrada en estos pacientes puede conducir a elevaciones patológicas en las presiones izquierdas del corazón o incluso a franco edema pulmonar, y se necesitan más estudios para definir el posible papel de los vasodilatadores pulmonares en ICFEP⁸⁸.

La respuesta cronotrópica y la reducción de la reserva cardiovascular

La mayoría de los pacientes con IC no se quejan de síntomas en reposo, sino más bien con el esfuerzo físico. Un número de estudios recientes han puesto de relieve la importancia de las alteraciones en la función de reserva cardiovascular al estrés del ejercicio en la fisiopatología de ICFEP^{31-35,38}. Durante el esfuerzo físico, se incrementa el gasto cardíaco a través de mejoras integrales en el retorno venoso, la contractilidad, la frecuencia cardíaca y la vasodilatación periférica⁸⁹.

Las anomalías en cada uno de estos componentes de la función de reserva anormal al ejercicio se han identificado en ICFEP y todos pueden contribuir a la fisiopatología en pacientes individuales (Fig. 8).

La reserva diastólica normal con el ejercicio permite que el ventrículo se llene hasta un volumen de precarga más grande, en un corto periodo de tiempo, sin aumento de las presiones de llenado⁹⁰. En efecto, el corazón envejecido es más lábil de lo normal como resultado del aumento de reservas de precarga para compensar las reducciones en la reserva contráctil y cronotrópica relacionadas con la edad⁹¹. Del mismo modo que la función diastólica se altera en ICFEP, la reserva diastólica también se reduce, donde los pacientes muestran aumentos en el volumen de precarga inducidos por el esfuerzo, a pesar de elevaciones marcadas en la presión de llenado^{28,92}. Esto está probablemente relacionado con el aumento de la rigidez de la cámara²⁷ y mejora inadecuada de la relajación temprana^{61,62} a pesar de la modulación por el pericardio y la mejoría de la interacción ventricular, que pueden también contribuir⁹³.

La reserva sistólica (RS) también se altera con el ejercicio en ICFEP ocasionando FE no suficientes, con aturdimiento de la contractilidad, y velocidades de acortamiento sistólico-longitudinales durante el ejercicio³¹⁻³⁵. El estrés por ejercicio puede «desenmascarar» los déficits leves en el reposo de la función sistólica, y la incapacidad para reducir el volumen telesistólico, combinado con menos aumento en el volumen diastólico final, lo que limita en gran medida las

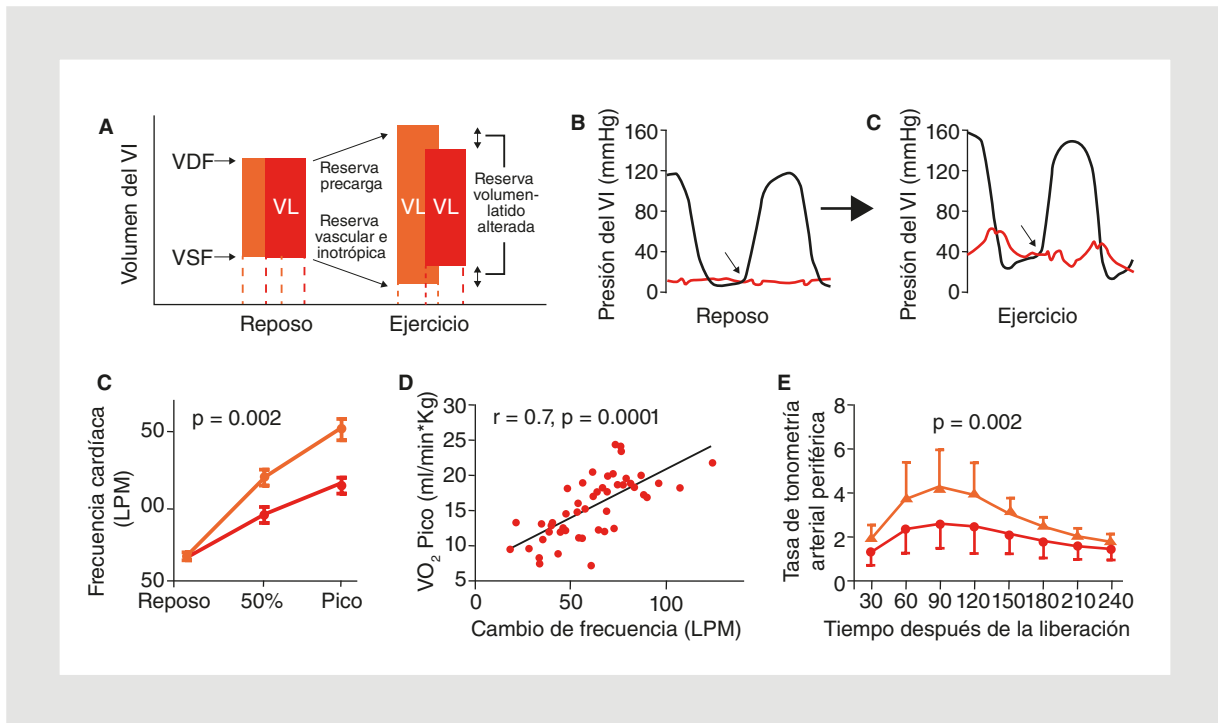


Figura 8. Se muestra **(A)** que el volumen de la cámara y la FEVI son similares en reposo en la insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección conservada (ICFEP) (rojo) vs. los controles (naranja), pero los pacientes con ICFEP son menos capaces de mejorar el volumen de precarga (volumen diastólico final, VDF) y también lograr minimizar el volumen sistólico final (VSF) durante el esfuerzo físico. Estas deficiencias están relacionadas con la disfunción diastólica, sistólica y la disfunción de la reserva vasodilatadora, que contribuyen al deterioro del volumen sistólico (SV) con el ejercicio en ICFEP. **B:** a pesar de menor mejora de EDV con el ejercicio, hay un aumento mucho mayor en las presiones de llenado del VI, medidas como la presión VI diastólica final (flecha) o la presión en cuña pulmonar (rojo). **C:** la respuesta cronotrópica durante submáxima y máxima carga de trabajo se ve afectada en ICFEP (rojo) en comparación con los controles (naranjas) y el grado de deterioro cronotrópico está asociado con una disminución más severa de la capacidad aeróbica **(D)**. La función vascular periférica también se ve afectada en ICFEP, que puede estar relacionado a la vasodilatación dependiente del endotelio alterada, medido como el aumento en el flujo sanguíneo arterial periférico después de la oclusión del manguito de brazo superior **(E)**. (Datos publicados en Borlaug, et al.^{28,33})

respuestas del volumen sistólico durante el ejercicio. Las causas de la disfunción de RS y reserva diastólica en ICFEP siguen sin estar claras, pero pueden estar relacionadas con la isquemia miocárdica (enfermedad coronaria epicárdica/microvascular o alteraciones de la distensibilidad vascular), en la señalización deteriorada del sistema β -adrenérgico⁹⁴, en la energética del miocardio^{34,68}, o bien el anormal manejo del calcio⁹⁵.

La reserva cronotrópica está deprimida en ICFEP^{31,33,34,38,96}, incluso en comparación con los controles, los mayores de la misma edad y el uso de medicamentos independientes de la tasa-desaceleración. Similar a ICFEP⁹⁷, este está probablemente relacionado con los déficits a la baja en la estimulación β -adrenérgica, debido a que el aumento de las catecolaminas plasmáticas con ejercicio es similar en ICFEP y en controles sanos³¹. La disfunción autonómica puede contribuir a la incompetencia cronotrópica, ya que la sensibilidad barorrefleja³¹ se reduce y la recuperación de la frecuencia cardíaca está alterada en ICFEP^{31,96}.

Los pacientes con ICFEP muestran reducciones inducidas por ejercicio en la resistencia y la distensibilidad media vascular arterial, junto con alteraciones en la función endotelial y el acoplamiento ventrículo-arterial dinámico³¹⁻³³. Muchas de estas anomalías se observan con el envejecimiento normal y son simplemente más anormalmente marcadas en ICFEP, lo anterior en consonancia con la idea de que ICFEP se desarrolla como una forma exagerada progresiva y patológica del envejecimiento en la cardiopatía hipertensiva⁸². Los pacientes con ICFEP son más propensos a mostrar un mayor número de anomalías individuales discretas en la reserva ventricular y vascular, la evidencia reciente sugiere que la adquisición de un número suficiente de alteraciones individuales en la reserva promueve la transición de la disfunción diastólica asintomática a sintomática en la ICFEP hipertensiva³³. De esta manera, ICFEP puede ser concebida como un trastorno fundamental del complejo: reserva cardiovascular, de la función diastólica, sistólica, cronotrópica, y vascular.

Se requiere más investigación para determinar cómo estas anomalías pueden ser tratadas eficazmente.

Diagnóstico

En contraste con ICFER, el diagnóstico de ICFEP es más laborioso, sobre todo en pacientes que se presentan en una clínica ambulatoria con disnea de esfuerzo y múltiples comorbilidades, pero sin signos físicos evidentes de sobrecarga de líquidos. Para evitar una baja especificidad en el diagnóstico de ICFEP, disnea de esfuerzo y una FEVI normal deben complementarse con medidas objetivas de la disfunción diastólica del VI, hipertrofia ventricular izquierda, la complacencia y área de la aurícula izquierda (AI), o los niveles plasmáticos de los péptidos natriuréticos (PN), tales como el BNP.

Hasta ahora se han publicado varias guías para el diagnóstico de ICFEP^{13,98-100}. Todas requieren la presencia simultánea y obligatoria de los signos y/o síntomas de IC, pruebas de la función sistólica «normal» del VI, y la evidencia de la disfunción diastólica del VI o de marcadores de disfunción diastólica del VI, como la hipertrofia del VI, la complacencia y tamaño de la AI, la fibrilación auricular, o los niveles plasmáticos elevados de BNP. El primer grupo de trabajo sobre la función del miocardio es de la Sociedad Europea de Cardiología⁹⁸. Un segundo conjunto de guías fue proporcionado por el Estudio del Corazón de Framingham⁹⁹. Un tercer conjunto de directrices fue propuesto por Yturralde y

Gaasch¹⁰⁰, quienes implementaron en su evaluación un sistema de puntuación de los criterios mayores y menores y el uso de la hipertrofia del VI y el tamaño de la AI, así como marcadores indirectos de la disfunción diastólica del VI. Finalmente, el último conjunto de guías fue proporcionado por las asociaciones de Insuficiencia Cardíaca y Ecocardiografía de la Sociedad Europea de Cardiología¹³. De acuerdo a este último grupo, el diagnóstico de ICFEP requiere signos o síntomas de IC, una FEVI > 50%, un volumen telediastólico < 97 ml/m², y la evidencia de la disfunción diastólica del VI. PDFVI > 16 mmHg, PCP > 12 mmHg y/ o una relación E/E' > 15 proporcionando, así, evidencia independiente de la disfunción diastólica del VI, mientras que el BNP siempre tenía que estar asociada con una E/E' > 8, una señal de la velocidad del flujo Doppler mitral que muestra una relación E/A < 0,5, tiempo de desaceleración (TD) + > 280 ms, una señal de la velocidad del flujo de la vena pulmonar mostrando un índice Ard-Ad > 30 ms (donde, Ard: duración del flujo de la vena pulmonar en sístole auricular inverso; Ad: duración de flujo de la válvula mitral de ondas auriculares), un tamaño de AI > 40 ml/m², o una masa del VI > 149 g/m² (hombres) o > 122 g/m² (mujeres) (Tabla 1).

Nuestro grupo recientemente ha validado en población mexicana estos índices. Esfuerzos de validación valiosos realizados también por las asociaciones de la Insuficiencia cardíaca y Ecocardiografía de la Sociedad Europea de Cardiología lo tienen ya hasta cierto punto abordado, entre ellas: (i) el valor diagnóstico de

Tabla 1. Parámetros ecocardiográficos para medir el grado de disfunción diastólica

		Normal	Falla leve	Falla moderada	Falla severa reversible	
					Sí	No
FM	E/A	0.75-1.5	< 0.75	0.75-1.5	> 1.5	> 1.5
	DT	> 140 ms	> 140 ms	< 140 ms	< 140 ms	
FM(VSL+)	E/A	< 0.5	< 0.5	> 0.5	> 0.5	< 0.5
IDT	E/E'	< 10	< 10	> 10	> 10	> 10
	S:D	>	>	<	<	<
FVP	DurAr:RA	<	<	> + 30 ms	> + 30 ms	> + 30 ms
	RVI	Normal	Alterada	Alterada	Alterada	Alterada
	CVI	Normal	Normal o ↓	↓↓	↓↓↓	↓↓↓↓
	PAI	Normal	Normal	↑↑	↑↑↑	↑↑↑↑

FM: flujo mitral; FM(VSL+): flujo mitral con maniobra de Valsalva; IDT: imagen con doppler tisular; FVP: flujo venoso pulmonar; S:D: flujo venoso pulmonar (pico sistólico: pico diastólico); DurAr:RA: duración del reflujo atrio-pulmonar; Pico del reflujo atrio-pulmonar; RVI: resistencia del ventrículo izquierdo; CVI: complacencia del ventrículo izquierdo; PAI: presión del atrio izquierdo.

E/E' en contra de un modelo de rigidez del VI calculado a partir de múltiples puntos de volumen-presión diastólica final del VI observados durante la oclusión con balón de la vena cava^{101,102}; (ii) el valor diagnóstico de la AI > 40 ml/m², la masa del VI > 149 g/m² (hombres) o > 122 g/m² (mujeres), Ard-Ad > 30 ms y relación E/A < 0,5 TD + > 280 ms en contra de E/E'¹⁰³, y (iii) el valor diagnóstico del NT-proBNP > 220 pg/ml frente a E/E'¹⁰⁴.

En contraste con las críticas recientes sobre la validez de E/E' como una medida de las presiones de llenado del VI en pacientes ICFER aguda descompensada¹⁰⁵, una comparación directa de E/E' contra el catéter de flotación derivados de modelos de disfunción diastólica del VI arrojó una sensibilidad del 83%, una especificidad del 92% y un área bajo la curva ROC de 0,907 para E/E' > 8 como una medida del modelo de alta rigidez en pacientes ICFEP¹⁰².

Estos resultados han sugerido que un valor de E/E' > 8 puede ser capaz de proporcionar evidencia independiente de la disfunción diastólica del VI, sin más necesidad de pruebas no invasivas¹⁰⁶. Así, se puede explicar el valor distintivo de E/E' como una medida indirecta de las presiones de llenado del VI en ICFER y ICFEP¹⁰⁷. Una comparación directa entre los valores de diagnóstico de E/E' o índices de la velocidad del flujo pulmonar mostraron que este último es incluso poco confiable para el diagnóstico de la disfunción diastólica del VI¹⁰³. En contraste, sin embargo, el tamaño de AI > 40 ml/m² proporciona tanto una alta sensibilidad como una alta especificidad para detectar E/E' > 15.

Prueba de esfuerzo: ¿Un marcador de riesgo subestimado?

La ICFER se caracteriza por la dilatación de la cámara y una FEVI baja fácilmente detectable por ecocardiografía. En ICFEP, el tamaño de la cámara y la FEVI son normales, y la alteración hemodinámica principal es una elevación de las presiones de llenado²⁶.

Cuando las presiones son altas y la congestión está presente en reposo, ICFEP se diagnostica fácilmente basándose en la historia, el examen físico, radiografías, los niveles de BNP, y los parámetros de ecocardiografía¹³.

Sin embargo, muchos pacientes con estadio temprano de ICFEP tienen síntomas significativos de la intolerancia de esfuerzo en la ausencia de sobrecarga de volumen aparente. Una evaluación invasiva en algunos pacientes puede revelar elevación patológica de las presiones de llenado que no se había

sospechado previamente¹⁰⁸, y un estudio reciente encontró que, incluso entre los pacientes con examen normal, con la ecocardiografía, los niveles de BNP, y la hemodinámica normal de reposo, muchos pueden no obstante desarrollar elevaciones patológicas en las presiones de llenado característico de ICFEP durante el estrés del ejercicio²⁸. El diagnóstico de ICFEP sólo se podría hacer con el uso de la evaluación hemodinámica al ejercicio, ya que en estos pacientes fue también un fuerte predictor de ICFEP. Las presiones de la arteria pulmonar dan una pista muy de cerca con las presiones de llenado del corazón izquierdo en las primeras etapas ICFEP²⁸. Por lo anterior la valoración en el esfuerzo es altamente recomendada y necesaria.

La relación E/E' es una piedra angular en la evaluación no invasiva de la función diastólica en reposo^{13,14}, y algunos grupos han comenzado a aplicar las evaluaciones basadas en imágenes de doppler tisular (TDI) durante el ejercicio, con los primeros estudios que muestran correlaciones razonables con medidas invasivas¹⁰⁹. Sin embargo, E/E' puede ser menos robusta en el entorno de la taquicardia, hiperventilación, y la fusión de las velocidades de llenado transmitral temprana y tardía. En los pacientes que no cumplen los criterios establecidos para el diagnóstico positivo de ICFEP¹³, pero en quienes hay razonablemente una fuerte sospecha clínica, la evaluación invasiva se debe considerar seriamente cuando las medidas disponibles del estrés al ejercicio y en reposo son normales²⁸.

Conclusiones

La ICFEP es un problema importante y creciente de salud pública, ya que actualmente representa la mitad de todos los pacientes con IC. A pesar de las mejoras en la comprensión de la enfermedad, no hay tratamientos de beneficio comprobados del todo. Los avances en los algoritmos de diagnóstico, proyección de imagen, y la evaluación invasiva permitirán un diagnóstico más preciso y temprano, para que los tratamientos de forma más temprana en la progresión de la enfermedad se apliquen, ya que el potencial para el beneficio puede ser mayor. Si bien avances importantes se han hecho en nuestra comprensión de la fisiopatología, hemodinámica y mecanismos celulares de la falla diastólica y mecanismos no diastólicos de la enfermedad, la investigación adicional se requiere con prontitud para determinar el cómo dirigir mejor estas anomalías para reducir la importante carga de morbilidad y mortalidad en esta forma de IC, que está alcanzando proporciones pandémicas.

Bibliografía

1. Sanderson JE, Gibson DG, Brown DJ, et al. Left ventricular filling in hypertrophic cardiomyopathy. An angiographic study. *Br Heart J*. 1977;39:661-70.
2. Hanrath P, Mathey DG, Siegert R, et al. Left ventricular relaxation and filling pattern in different forms of left ventricular hypertrophy: an echocardiographic study. *Am J Cardiol*. 1980;45:15-23.
3. Hess OM, Grimm J, Krayenbuehl HP. Diastolic simple elastic and viscoelastic properties of the left ventricle in man. *Circulation*. 1979;59:1178-87.
4. Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol*. 1985;55:1032-6.
5. Aronow WS, Kronzon I. Effect of enalapril on congestive heart failure treated with diuretics in elderly patients with prior myocardial infarction and normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 1993;71:602-4.
6. Carson P, Johnson G, Fletcher R, et al. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction <35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:642-9.
7. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol vs. no propranolol on total mortality plus nonfatal myocardial infarction in older patients with prior myocardial infarction, congestive heart failure, and left ventricular ejection fraction > or = 40% treated with diuretics plus angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Cardiol*. 1997; 80:207-9.
8. Petrie MC, Caruana L, Berry C, et al. "Diastolic heart failure" or heart failure caused by subtle left ventricular systolic dysfunction? *Heart*. 2002;87:29-31.
9. Heusch G. Diastolic heart failure: a misNomer. *Basic Res Cardiol*. 2009;104:465-7.
10. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. The heart failure spectrum: time for a phenotype-oriented approach. *Circulation*. 2009;119:3044-6.
11. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, 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.
12. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456-67.
13. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:2539-50.
14. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22:107-33.
15. McMurray JJ, Carson PE, Komajda M, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: clinical characteristics of 4133 patients enrolled in the I-PRESERVE trial. *Eur J Heart Fail*. 2008;10:149-56.
16. Sanderson JE. Heart failure with a normal ejection fraction. *Heart*. 2007; 93:155-8.
17. McMurray J, Pfeffer MA. New therapeutic options in congestive heart failure: part II. *Circulation*. 2002;105:2223-8.
18. Davies M, Hobbs F, Davis R, et al. Prevalence of left-ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Echocardiographic Heart of England Screening study: a population based study. *Lancet*. 2001;358:439-44.
19. Petrie M, McMurray J. Changes in notions about heart failure. *Lancet*. 2001;358:432-4.
20. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006;355:251-9.
21. Maeder MT, Kaye DM. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:905-18.
22. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol*. 2010; 55:526-37.
23. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:8-18.
24. Mantero A, Gentile F, Gualtierotti C, et al. Left ventricular diastolic parameters in 288 normal subjects from 20 to 80 years old. *Eur Heart J*. 1995; 16:94-105.
25. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation*. 1995;91:2775-84.
26. 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.
27. Westermann D, Kasner M, Steendijk P, et al. Role of left ventricular stiffness in heart failure with normal ejection fraction. *Circulation*. 2008;117:2051-60.
28. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;117:2051-60.
29. Yu CM, Lin H, Yang H, et al. Progression of systolic abnormalities in patients with "isolated" diastolic heart failure and diastolic dysfunction. *Circulation*. 2002; 05:1195-201.
30. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL, et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:410-8.
31. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation*. 2006;114:2138-47.
32. Ennezat PV, Lefetz Y, Marechaux S, et al. Left ventricular abnormal response during dynamic exercise in patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction at rest. *J Card Fail*. 2008;14:475-80.
33. Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:845-54.
34. Phan TT, Abozguia K, Nallur Shivu G, et al. Heart failure with preserved ejection fraction is characterized by dynamic impairment of active relaxation and contraction of the left ventricle on exercise and associated with myocardial energy deficiency. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:402-9.
35. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:36-46.
36. Kawaguchi M, Hay I, Fetis B, et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations. *Circulation*. 2003;107:714-20.
37. Borlaug BA, Kass DA. Ventricular-vascular interaction in heart failure. *Heart Fail Clin*. 2008;4:23-36.
38. Brubaker PH, Joo KC, Stewart KP, et al. Chronotropic incompetence and its contribution to exercise intolerance in older heart failure patients. *J Cardiopulm Rehabil*. 2006;26:86-9.
39. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2007;99:1146-50.
40. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community based study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1119-26.
41. Weber KT, Brilla CG, Janicki JS. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors. *Cardiovasc Res*. 1993;27:341-8.
42. Querejeta R, Varo N, López B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation*. 2000;101:1729-35.
43. López B, González A, Díez J. Circulating biomarkers of collagen metabolism in cardiac diseases. *Circulation*. 2010;121:1645-54.
44. Ahmed SH, Clark LL, Pennington WR, et al. Matrix metalloproteinases/tissue inhibitors of metalloproteinases: relationship between changes in proteolytic determinants of matrix composition and structural, functional, and clinical manifestations of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2006;113:2089-96.
45. Heymans S, Schroen B, Vermeersch P, et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart. *Circulation*. 2005;112:1136-44.
46. González A, López B, Querejeta R, et al. Filling pressures and collagen metabolism in hypertensive patients with heart failure and normal ejection fraction. *Hypertension*. 2010;55:1418-24.
47. Spinale FG, Coker ML, Heung LJ, et al. A matrix metalloproteinase induction/activation system exists in the human left ventricular myocardium and is up regulated in heart failure. *Circulation*. 2000;102:1944-9.
48. van Heerebeek L, Borbely A, Niessen HW, et al. Myocardial structure and function differ in systolic and diastolic heart failure. *Circulation*. 2006;113:1966-73.
49. Polyakova V, Hein S, Kostin S, et al. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pressure-overloaded human myocardium during heart failure progression. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:1609-18.
50. Borbely A, van der Velden J, Papp Z, et al. Cardiomyocyte stiffness in diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:774-81.
51. van Heerebeek L, Hamdani N, Handoko ML, et al. Diastolic stiffness of the failing diabetic heart: importance of fibrosis, advanced glycation end products, and myocyte resting tension. *Circulation*. 2008;117:43-51.
52. Chaturvedi RR, Herron T, Simmons R, et al. Passive stiffness of myocardium from congenital heart disease and implications for diastole. *Circulation*. 2010;121:979-88.
53. Bang ML, Centner T, Fornoff F, et al. The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res*. 2001;89:1065-72.
54. Neagoe C, Opitz CA, Makarenko I, et al. Gigantic variety: expression patterns of titin isoforms in striated muscles and consequences for myofibrillar passive stiffness. *J Muscle Res Cell Motil*. 2003;24:175-89.

55. Nagueh SF, Shah G, Wu Y, et al. Altered titin expression, myocardial stiffness, and left ventricular function in patients with dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;110:155-62.
56. Makarenko I, Opitz CA, Leake MC, et al. Passive stiffness changes caused by upregulation of compliant titin isoforms in human dilated cardiomyopathy hearts. *Circ Res*. 2004;95:708-16.
57. Kruger M, Kotter S, Grutzner A, et al. Protein kinase G modulates human myocardial passive stiffness by phosphorylation of the titin springs. *Circ Res*. 2009;104:87-94.
58. Borbely A, Falcao-Pires I, van Heerebeek L, et al. Hypophosphorylation of the stiff N2B titin isoform raises cardiomyocyte resting tension in failing human myocardium. *Circ Res*. 2009;104:780-6.
59. Hidalgo C, Hudson B, Bogomolovas J, et al. PKC phosphorylation of titin's PEVK element: a novel and conserved pathway for modulating myocardial stiffness. *Circ Res*. 2009;105:631-8.
60. Grutzner A, Garcia-Manyes S, Kotter S, et al. Modulation of titin-based stiffness by disulfide bonding in the cardiac titin N2-B unique sequence. *Biophys J*. 2009;97:825-34.
61. Wachter R, Schmidt-Schweda S, Westermann D, et al. Blunted frequency dependent up-regulation of cardiac output is related to impaired relaxation in diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2009;30:3027-36.
62. Sohn DW, Kim HK, Park JS, et al. Hemodynamic effects of tachycardia in patients with relaxation abnormality: abnormal stroke volume response as an overlooked mechanism of dyspnea associated with tachycardia in diastolic heart failure. *J Am Soc Echocardiogr*. 2007;20:171-6.
63. Ramirez-Correa GA, Murphy AM. Is phospholamban or troponin I the "prima donna" in beta-adrenergic induced lusitropy? *Circ Res*. 2007;101:326-7.
64. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Acute effects of nitric oxide on left ventricular relaxation and diastolic distensibility in humans: assessment by bicoronary sodium nitroprusside infusion. *Circulation*. 1994;89:2070-8.
65. Wilson Tang WH, Tong W, Shrestha K, et al. Differential effects of arginine methylation on diastolic dysfunction and disease progression in patients with chronic systolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:2506-13.
66. Bronzwaer JG, Paulus WJ. Nitric oxide: the missing lusitrope in failing myocardium. *Eur Heart J*. 2008;29:2453-5.
67. Silberman GA, Fan TH, Liu H, et al. Uncoupled cardiac nitric oxide synthase mediates diastolic dysfunction. *Circulation*. 2010;121:519-28.
68. Smith CS, Bottomley PA, Schulman SP, et al. Altered creatine kinase adenosine triphosphate kinetics in failing hypertrophied human myocardium. *Circulation*. 2006;114:1151-8.
69. Schellings MW, Pinto YM, Heymans S. Matricellular proteins in the heart: possible role during stress and remodeling. *Cardiovasc Res*. 2004;64:24-31.
70. Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure prone cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2004;95:515-22.
71. Yip G, Wang M, Zhang Y, et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart*. 2002;87:121-5.
72. Brucks S, Little WC, Chao T, et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2005;95:603-6.
73. Fukuta H, Little WC. Contribution of systolic and diastolic abnormalities to heart failure with a normal and a reduced ejection fraction. *Prog Cardiovasc Dis*. 2007;49:229-40.
74. Wang J, Khoury DS, Yue Y, et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J*. 2008;29:1283-9.
75. Aurigemma GP, Zile MR, Gaasch WH. Contractile behavior of the left ventricle in diastolic heart failure: with emphasis on regional systolic function. *Circulation*. 2006;113:296-304.
76. Baicu CF, Zile MR, Aurigemma GP, et al. Left ventricular systolic performance, function, and contractility in patients with diastolic heart failure. *Circulation*. 2005;111:2306-12.
77. Melenovsky V, Borlaug BA, Rosen B, et al. Cardiovascular features of heart failure with preserved ejection fraction vs. nonfailing hypertensive left ventricular hypertrophy in the urban Baltimore community: the role of atrial remodeling/dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:198-207.
78. Hundley WG, Kitzman DW, Morgan TM, et al. Cardiac cycle-dependent changes in aortic area and distensibility are reduced in older patients with isolated diastolic heart failure and correlate with exercise intolerance. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:796-802.
79. Gandhi SK, Powers JC, Nomeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med*. 2001;344:17-22.
80. Gillebert TC, Leite-Moreira AF, De Hert SG. Load dependent diastolic dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2000;5:345-55.
81. Borlaug BA, Melenovsky V, Redfield MM, et al. Impact of arterial load and loading sequence on left ventricular tissue velocities in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1570-7.
82. Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol*. 2008;105:1342-51.
83. Chen CH, Nakayama M, Talbot M, et al. Verapamil acutely reduces ventricular-vascular stiffening and improve aerobic exercise performance in elderly individuals. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:1602-9.
84. Guazzi M, Samaja M, Arena R, et al. Long-term use of sildenafil in the therapeutic management of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2136-44.
85. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol*. 1996;28:1092-102.
86. Shapiro BP, McGoon MD, Redfield MM. Unexplained pulmonary hypertension in elderly patients. *Chest*. 2007;131:94-100.
87. Lam CS, Borlaug BA, Kane GC, et al. Age-associated increases in pulmonary artery systolic pressure in the general population. *Circulation*. 2009;119:2663-70.
88. Boilson BA, Schirger JA, Borlaug BA. Caveat medicus! Pulmonary hypertension in the elderly: a word of caution. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:89-93.
89. Higginbotham MB, Morris KG, Williams RS, et al. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Circ Res*. 1986;58:281-91.
90. Nonogi H, Hess OM, Ritter M, et al. Diastolic properties of the normal left ventricle during supine exercise. *Br Heart J*. 1988;60:30-8.
91. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, et al. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation*. 1984;69:203-13.
92. Kitzman DW, Higginbotham MB, Cobb FR, et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:1065-72.
93. Dauterman K, Pak PH, Maughan WL, et al. Contribution of external forces to left ventricular diastolic pressure. Implications for the clinical use of the Starling law. *Ann Intern Med*. 1995;122:737-42.
94. Chattopadhyay S, Alamgir MF, Nikitin NP, et al. Lack of diastolic reserve in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:35-43.
95. Liu C-P, Ting C-T, Lawrence W, et al. Diminished contractile response to increased heart rate in intact human left ventricular hypertrophy: systolic vs. diastolic determinants. *Circulation*. 1993; 88(part 1):1893-906.
96. Phan TT, Nallur Shivu G, Abozguia K, et al. Impaired heart rate recovery and chronotropic incompetence in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:29-34.
97. Colucci WS, Ribeiro JP, Rocco MB, et al. Impaired chronotropic response to exercise in patients with congestive heart failure. Role of post-synaptic beta-receptor desensitization. *Circulation*. 1989;80:314-23.
98. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur Heart J*. 1998;19:990-1003.
99. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation*. 2000;101:2118-21.
100. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*. 2005;47:314-9.
101. Lam CS. Heart failure with preserved ejection fraction: invasive solution to diagnostic confusion? *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1711-2.
102. Kasner M, Westermann D, Steendijk P, et al. Utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of diastolic function in heart failure with normal ejection fraction: a comparative Doppler-conductance catheterization study. *Circulation*. 2007;116:637-47.
103. Emery WT, Jadavji I, Choy JB, et al. Investigating the European Society of Cardiology Diastology Guidelines in a practical scenario. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:685-91.
104. Edelmann F, Schmidt AG, Gelbrich G, et al. Rationale and design of the aldosterone' receptor blockade in diastolic heart failure' trial: a double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study to determine the effects of spironolactone on exercise capacity and diastolic function in patients with symptomatic diastolic heart failure (Aldo-DHF). *Eur J Heart Fail*. 2010;12:874-82.
105. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation*. 2009;119:62-70.
106. Handoko ML, Paulus WJ. Polishing the diastolic dysfunction measurement stick. *Eur J Echocardiogr*. 2008;9:575-7.
107. Tschope C, Paulus WJ. Is echocardiographic evaluation of diastolic function useful in determining clinical care? Doppler echocardiography yields dubious estimates of left ventricular diastolic pressures. *Circulation*. 2009;120:810-20.
108. Penicka M, Bartunek J, Trakalova H, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in outpatients with unexplained dyspnea: a pressure-volume loop analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1701-10.
109. Burgess MI, Jenkins C, Sharman JE, et al. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1891-1900.