

Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada

CONSEJO DE INSUFICIENCIA CARDÍACA (SAC)

Coordinadores

Dr. José Luis Barisani^{MTSAC}
Dr. Alberto Fernández^{MTSAC}
Dr. Jorge Thierer^{MTSAC}

Integrantes

Dra. Patricia Avellana
Dr. César Belziti^{MTSAC}
Dr. Arturo Cagide^{MTSAC}
Dra. Mirta Diez^{MTSAC}
Dr. Enrique Fairman^{MTSAC}
Dr. Mariano Falconi^{MTSAC}
Dr. Miguel González^{MTSAC}
Dr. Hugo Grancelli^{MTSAC}
Dr. Alfredo Hirschson Prado^{MTSAC}
Dr. Javier Marino^{MTSAC}
Dr. Daniel Nul^{MTSAC}
Dr. Diego Pérez de Arenaza
Dr. Eduardo Perna
Dr. Rodolfo Pizarro^{MTSAC}
Dr. Rafael Porcile^{MTSAC}
Dr. Sergio Varini^{MTSAC}
Dr. Norberto Vulcano^{MTSAC}

Área de Normatizaciones y Consensos

Dr. Eduardo Sampó^{MTSAC}

Abreviaturas

AA	Antagonistas de la aldosterona	IC	Insuficiencia cardíaca
ARA II	Antagonistas de los receptores de la angiotensina II	ICD	Insuficiencia cardíaca diastólica
BB	Betabloqueantes	ICFSP	Insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada
BNP	Péptido natriurético cerebral	ICS	Insuficiencia cardíaca sistólica
FA	Fibrilación auricular	IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
FD	Función diastólica	pro-BNP	Propéptido natriurético cerebral
Fey	Fracción de eyección	SNA-SRAA	Sistema nervioso autónomo-sistema renina-angiotensina-aldosterona
FS	Función sistólica	SRA	Sistema renina-angiotensina
HTA	Hipertensión arterial	VI	Ventrículo izquierdo
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda		
IAM	Infarto agudo de miocardio		

El Consejo de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Argentina de Cardiología ha desarrollado y publicado recientemente el *Consenso de Insuficiencia Cardíaca*. En él se analizaron las presentaciones de insuficiencia cardíaca con depresión de la función sistólica (ICS), tanto en la forma crónica de la enfermedad (1) como las formas aguda y avanzada. (2) En la presente publicación se dan a conocer las conclusiones del *Consenso de Insuficiencia Cardíaca con Función Sistólica Preservada* (ICFSP), una forma que, aunque frecuente, es de difícil interpretación y sobre la que la evidencia es escasa y controversial.

El propósito de este documento es el de orientar el accionar del profesional ante el enfermo con ICFSP, sin intentar reemplazar el criterio del médico responsable frente al paciente individual. Este Consenso intenta desarrollar normas generales tendientes a aconsejar conductas y no ignora que la implementación de las medidas recomendadas puede verse afectada por la disponibilidad y la experiencia del medio y que podrán ser modificadas en el futuro a partir de la evidencia que pueda surgir de nuevos ensayos clínicos.

Los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) pueden dividirse en dos grandes categorías: aquellos con IC sistólica (ICS) y los que tienen IC diastólica (ICD). Entre ambas formas existe una serie de diferencias. (3) La ICS se vincula con dilatación ventricular progresiva, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) excéntrica y disminución de la función sistólica (FS) del ventrículo izquierdo (VI). La ICD, término en boga desde hace poco más de 20 años, (4) se caracteriza en general por volúmenes ventriculares normales, HVI concéntrica, FS preservada y alteración de la función diastólica (FD). (5)

Sin embargo, muchas veces ambas formas son indistinguibles por el examen físico y es el ecocardiograma la técnica que podrá diferenciarlas. (6) El diagnóstico diferencial entre la ICD y la ICS se basa en la fracción de eyección (Fey). Se han propuesto valores de corte de entre 40% y 50%, pero la selección de puntos de corte diferentes hace que varíe la proporción de pacientes con una u otra patología.

Existen discrepancias sobre la terminología correcta para referirse a este grupo de pacientes. Como la

alteración de la FD es un trastorno siempre presente en toda forma de IC, se ha planteado que el término ICD no es correcto. Por otra parte, la evaluación de la FD no es la regla en el estudio de los pacientes. (7) Por ello hay quienes sostienen que debe usarse la denominación IC con función sistólica preservada (ICFSP) para diferenciarla de la IC con FS deprimida o deteriorada (ICS).

Sin embargo, diferentes mecanismos fisiopatológicos pueden estar puestos en juego en pacientes con FS preservada, que incluyen mayor o menor alteración de la FD, del acoplamiento ventrículo-vascular, distensibilidad arterial y disfunción renal con menor efectividad en el manejo de los volúmenes. Ello hace que los mecanismos subyacentes en diferentes pacientes con IC y FS preservada no sean uniformes. A ello se suma que otras condiciones (obesidad, anemia, enfermedad pulmonar) pueden generar una clínica similar a la de la IC. Por estas razones se entiende que no todo cuadro clínico considerado ICFSP responde obligadamente a disfunción diastólica. (8)

La diferencia de cifras de prevalencia e incidencia en diferentes estudios clínicos y epidemiológicos se vinculan además con diferentes criterios diagnósticos. (9) Los criterios de Vasan y Levy consideran tres condiciones: IC clínica, Fey > 50% medida dentro de los 3 días del evento y evidencia objetiva de disfunción diastólica (para lo que se requiere cateterismo cardíaco). Sólo si se cumplen las tres condiciones el diagnóstico es definitivo; si la última está ausente, el diagnóstico es probable. Si hay clínica y la Fey fue medida más allá de las 72 horas previas la IC, es sólo posible. (10)

Los criterios diagnósticos del último consenso europeo se refieren a ICFSP y comprenden: a) clínica de IC, b) Fey > 50% e índice de volumen de fin de diástole < 97 ml/m² y c) evidencia de alteración de la FD con Doppler tisular en forma primaria, o tras la determinación de biomarcadores o medición hemodinámica directa. (11)

La necesidad de evaluar la diástole ha sido discutida por quienes entienden que en presencia de historia de IC, la combinación de Fey conservada e HVI concéntrica basta para definir el diagnóstico. (12)

Numerosos registros de pacientes con IC ambulatorios o internados revelan que aproximadamente la mitad de los casos presentan ICFSP. (13) La prevalencia comunicada varía ampliamente en los estudios clínicos, entre el 13% y el 74%. (14) Ello se debe a diferencias en las poblaciones consideradas en cuanto a edad, prevalencia de sexo femenino y fuente de las observaciones, así como a variación en los criterios diagnósticos, valor de corte considerado en la Fey para considerar disfunción sistólica y métodos empleados para evaluar la función ventricular. (15) Por las mismas razones, la prevalencia de ICFSP en la población general varía según diferentes estudios epidemiológicos entre el 1% y el 5%. (16, 17)

La incidencia de ambas formas de IC aumenta con la edad, pero en población muy añosa la incidencia de

ICFSP es mayor que la de la ICS. (18) De igual modo, la prevalencia de ICFSP ha aumentado en los últimos 15 a 20 años, mientras que la de ICS no se ha modificado. (19) Los factores vinculados al incremento de la prevalencia de ICFSP son: el aumento en la prevalencia de condiciones vinculadas con falla diastólica (Tabla 1), el envejecimiento progresivo de la población, la mayor conciencia de los médicos tratantes acerca de la existencia de la patología y, por lo tanto, mayor tendencia a diagnosticarla y el incremento en el uso del ecocardiograma y del dosaje de péptidos natriuréticos como métodos diagnósticos. (20)

Comparados con los pacientes con disfunción sistólica, los portadores de ICFSP tienen edad más avanzada, mayor prevalencia de sexo femenino, (21) hipertensión (HTA), diabetes y obesidad. Su presión arterial es mayor, así como la prevalencia de algunas comorbilidades. En cambio, el antecedente de infarto de miocardio (IAM) es significativamente menor. (22, 23)

El pronóstico alejado varía según el tipo de estudio. (24) En estudios aleatorizados que incluyeron pacientes en todo el rango de la IC, el pronóstico asociado con Fey por encima del 45% es mejor que el de los pacientes con peor función ventricular. (25, 26) En series poblacionales y estudios de pacientes hospitalizados (en los que alrededor de la mitad tienen Fey preservada), el pronóstico es similar o apenas algo mejor que el de los pacientes con ICS. (27) La tasa de mortalidad anual en pacientes ambulatorios oscila entre el 5% y el 8% para la ICFSP frente al 10% a 15% para la ICS.

En el caso de pacientes hospitalizados por IC, las diferencias clínicas entre ambas formas son las ya citadas; el pronóstico hospitalario es sólo ligeramente mejor para la ICFSP. (28) En algunas series, la mortalidad ajustada al año de aquellos con Fey > 50% no parece significativamente diferente de los que tienen Fey < 40%, ni hay diferencias notables en la tasa de readmisión, (29) pero en otras parece haber incluso peor pronóstico alejado para la ICFSP que para la sistólica. (30)

Los datos de los estudios epidemiológicos deben, sin embargo, considerarse con cautela, habida cuenta de los diferentes criterios diagnósticos usados, la dispar evaluación de la FD y la posible incorporación de pacientes que padecen otras patologías que tienen clínica similar a la IC pero no es IC. (31)

Es claro además que incluso en los pacientes con Fey conservada existe cierto monto de disfunción sistólica, como lo atestiguan estudios con Doppler tisular, por lo que hay quienes postulan que la IC es un síndrome único, con una distribución unimodal de la Fey. (32) Sin embargo, diferentes patrones de HVI e isoformas de diferentes proteínas estructurales y enzimáticas, así como diferencias en la población afectada y la respuesta al tratamiento, son argumentos para continuar considerando distintas estas dos entidades.

En base a la información citada, la práctica cotidiana (en la que la medición de la FD no es la regla) y las variaciones que la diástole puede presentar en fun-

ción de cambios en las condiciones de carga, frecuencia cardíaca y medicación, este Consenso decide adoptar la definición de ICFSP.

Respecto del punto de corte de Fey para definirla, debe tenerse en cuenta que los estudios aleatorizados en ICS incluyeron en general pacientes con Fey < 35-40%. Considerar como función sistólica preservada una Fey > 50% implica dejar una zona gris, la de los pacientes con Fey entre 40% y 50%. Para evitar dudas, y aun asumiendo que todo punto de corte se presta a discusión, los integrantes del Consenso decidimos por mayoría tomar una Fey > 45% para diferenciar la ICS de la ICFSP. (1)

Existe poca evidencia a favor de un tratamiento específico en los pacientes con ICFSP. Esta falta de evidencia, en gran medida debida a la heterogeneidad de los estudios realizados, nos impide en la actualidad elaborar un consenso con la estructura clásica, por lo que emitimos sólo recomendaciones diagnósticas y terapéuticas sin clasificar el grado de consenso ni el tipo de evidencia.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de ICFSP se basa en general en una tríada constituida por signos y/o síntomas de IC, respuesta clínica al tratamiento diurético y FS preservada (o levemente deprimida). A los efectos de este Consenso se considera una Fey > 45% como límite.

Habitualmente, el diagnóstico de ICFSP es de exclusión y requiere sistemáticamente la demostración de la preservación de la Fey por ecocardiograma. La demostración de parámetros de disfunción diastólica (ecocardiográficos, hemodinámicos, etc.) tiene valor agregado para categorizar la entidad y contribuye a la comprensión fisiopatológica, pero no se considera excluyente para el diagnóstico de ICFSP.

La ICFSP es más común en ancianos, en mujeres y en pacientes obesos, con HTA, diabetes o fibrilación auricular (FA). (33, 34) Otras condiciones etiológicas y comorbilidades también pueden asociarse con ICFSP y se detallan en la Tabla 1.

Historia clínica

Desde el punto de vista del diagnóstico, la anamnesis y el examen físico son primordiales para la detección de síntomas y signos sugestivos de IC. Los criterios de Framingham son de aplicación en este aspecto. El interrogatorio debe rastrear antecedentes de consumo de alcohol, enfermedad coronaria, arritmias, HTA, diabetes, enfermedades tiroideas, anemia, etc.

Electrocardiograma

De los estudios complementarios, el electrocardiograma es de utilidad para orientar acerca de la causa o fenómeno subyacente y/o desencadenante (arritmias, signos de HVI, crecimiento auricular izquierdo, cardiopatía isquémica, etc.).

Tabla 1. Etiologías y condiciones asociadas con ICFSP

- Edad avanzada
- Sexo femenino
- Hipertensión arterial
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes
- Obesidad
- Anemia
- Insuficiencia renal crónica
- Fibrilación auricular
- Taquiarritmias (acortamiento del llenado ventricular)
- Miocardiopatía hipertrófica
- Estenosis aórtica
- Estenosis mitral
- Miocardiopatía restrictiva
- Amiloidosis
- Hemocromatosis
- Fibroelastosis
- Enfermedad de Fabry
- Fibrosis por radiación
- Uso de AINE o tiazolidinedionas
- Sobrecarga de volumen y/o dilatación del VD
- Causas extramiocárdicas: taponamiento, pericarditis constrictiva

AINE: Antiinflamatorios no esteroides. VD: Ventrículo derecho.

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax es útil para evaluar la silueta cardíaca y signos de compromiso pleuropulmonar, así como la presencia de signos de congestión y edema pulmonar en los episodios de descompensación. (1) Habitualmente no hay cardiomegalia y permite excluir otras causas de disnea.

Laboratorio

En lo que respecta a las **pruebas de laboratorio generales** (hemograma, eritrosedimentación, glucemia, uremia, creatinina, ionograma, hepatograma, orina completa), valen las mismas consideraciones que para la ICS y deben solicitarse para el diagnóstico inicial y ante episodios de descompensación. (1) El análisis de las hormonas tiroideas debe solicitarse cuando se sospeche patología tiroidea, en pacientes con FA, taquicardia e ICFSP de etiología desconocida.

Las pruebas de laboratorio específicas, como son los **péptidos natriuréticos**, pueden ser de utilidad en esta entidad. Tanto el pro-BNP como el BNP se liberan ante sobrecargas de presión o volumen que generan un aumento en el estiramiento de la fibra miocárdica. En pacientes con disfunción diastólica se ha encontrado un aumento de los valores de estos péptidos, en especial en los sintomáticos y en los que presentaban un grado mayor de gravedad en la alteración de la relajación ventricular (patrón restrictivo) como expresión de aumento en la presión de fin de diástole del VI. (35) En sujetos que presenten diabetes, HVI, edad mayor de 65 años y sexo femenino, los niveles de estos neuropéptidos pueden encontrar-

se elevados, más allá de la alta coexistencia de disfunción ventricular en esta población.

Al igual que en los pacientes con ICS, la utilidad de estos péptidos radica en su valor predictivo negativo a la hora de descartar la presencia de IC en pacientes que consultan por disnea en una sala de emergencia. Además, es importante el valor pronóstico que representan valores elevados de los péptidos natriuréticos en pacientes con IC descompensada.

Ecocardiograma Doppler

El ecocardiograma es el método diagnóstico más útil en esta entidad. En principio, permite evaluar la función ventricular, requisito fundamental para definir si el paciente tiene IC con disfunción sistólica o disfunción diastólica pura o predominante (Fey > 45%). Además, es la herramienta más versátil y validada para evaluar en forma no invasiva la función diastólica. (36)

La evaluación de la morfología y la motilidad del VI orientan con frecuencia a la causa de la disfunción diastólica (presencia de HVI, signos sugestivos de cardiopatía restrictiva, alteraciones regionales sugestivas de cardiopatía isquémico-necrótica). La aurícula izquierda debe medirse de rutina (no sólo en eje largo, sino también su área y volumen indexado), dado que se dilata en presencia de disfunción diastólica por ser la cámara más sensible a la alteración de la relajación del VI. (37)

El flujo transmitral evaluado con Doppler tisular permite reconocer los patrones de llenado (normal, relajación prolongada, seudonormal y restrictivo) que orientan acerca del grado de disfunción diastólica y su repercusión en las presiones de llenado.

El Doppler tisular medido a nivel del anillo mitral (onda e tisular), y particularmente su relación con la onda E de llenado mitral, es de utilidad para diferenciar los patrones de llenado seudonormales de los normales. Permite además estimar la presión capilar pulmonar a través de una fórmula validada a tal efecto. (38)

También la pendiente del modo M color puede ser útil, en particular en pacientes con FS deprimida, para determinar elevación de las presiones de llenado y en esta población da información complementaria al Doppler tisular. Estos datos no sólo tienen valor diagnóstico, sino también pronóstico, dado que en pacientes con disfunción diastólica pura y onda e tisular menor de 3,5 m/s la mortalidad cardiovascular aumenta significativamente en el seguimiento, al igual que en aquellos con llenado mitral seudonormal o restrictivo en comparación con pacientes con llenado normal o relajación prolongada. (39) Al mismo tiempo, pacientes con una relación E/e' posinfarto superior a 15 tienen significativamente mayor mortalidad, tanto en el grupo con Fey < 40% como en aquellos con Fey > 40%. Este aumento de la mortalidad también se demostró en pacientes con insuficiencia renal crónica y FS conservada. (40)

La evaluación de las presiones pulmonares en forma no invasiva por ecocardiografía también tiene uti-

lidad diagnóstica y pronóstica y se ha validado en la práctica. (11)

La estimación de la FD por técnicas de *strain* y *strain rate* es motivo de estudio y su valor diagnóstico y pronóstico aún no está claramente establecido.

La respuesta al ejercicio con pruebas de **eco estrés** puede ser de utilidad en pacientes con síntomas de esfuerzo y hallazgos equívocos en el ecocardiograma de reposo, o en quienes se desee evaluar la respuesta al ejercicio de los patrones de llenado y presiones pulmonares.

Medicina nuclear

Si bien los estudios radioisotópicos, en particular las técnicas de perfusión miocárdica con SPECT, podrían tener un papel en la evaluación de la FS y la FD, su principal aplicación en esta población está en la evaluación diagnóstica y pronóstica de la presencia de isquemia y/o necrosis miocárdica. (41)

Resonancia magnética

La resonancia magnética no es una técnica de uso habitual para evaluar la FD, pero es de gran utilidad cuando se desea evaluar la presencia de cardiopatías que evolucionen particularmente con disfunción diastólica (HVI, miocardiopatías hipertróficas o restrictivas).

Coronariografía

La evaluación angiográfica de la anatomía coronaria debería solicitarse en pacientes con ICFSP que presenten angina de pecho, cambios electrocardiográficos sospechosos de isquemia y/o evidencias de territorios isquémicos extensos en las pruebas evocadoras de isquemia. Otra indicación la constituyen los pacientes que se presentan con edema agudo de pulmón y en quienes se sospecha etiología isquémica por sus antecedentes. La tomografía *multislice* coronaria podría tener un papel en el subgrupo de pacientes en los que se desee excluir la presencia de enfermedad coronaria sin llegar a la angiografía invasiva.

Monitorización hemodinámica

En contadas ocasiones, si persiste la sintomatología y no se cuenta con estudios no invasivos concluyentes de ICD, puede ser necesario recurrir a la monitorización hemodinámica invasiva con catéter de Swan-Ganz.

Recomendaciones diagnósticas en el paciente con ICFSP

En todo paciente con sospecha clínica de ICFSP, para el diagnóstico inicial, el seguimiento o ante episodios de descompensación, deben realizarse:

- Historia clínica.
- Electrocardiograma.
- Radiografía de tórax.
- Pruebas de laboratorio generales.
- Ecocardiograma Doppler transtorácico.

En situaciones especiales deben indicarse:

- Hormonas tiroideas en pacientes con FA, taquicardia e ICFSP de etiología desconocida.
- Prueba funcional evocadora de isquemia miocárdica (ergometría, SPECT, eco estrés) cuando se sospeche etiología isquémica.
- Coronariografía en pacientes con ICFSP y angina de pecho, cambios electrocardiográficos sospechosos de isquemia y/o pruebas evocadoras de isquemia de riesgo moderado-alto o en aquellos que presentaron edema agudo de pulmón de probable etiología isquémica.

Asimismo, puede ser recomendable, en ciertas situaciones, la realización de:

- Pruebas de laboratorio específicas (pro-BNP, BNP) en el paciente con dudas en el diagnóstico o con descompensación de ICFSP. No tienen indicación en pacientes compensados con diagnóstico establecido.
- Resonancia magnética frente a la sospecha de miocardiopatías hipertróficas o restrictivas no aclaradas.
- *Screening* de hemocromatosis, síndrome de apnea del sueño, amiloidosis, pruebas reumatológicas, sarcoidosis y feocromocitoma de acuerdo con el cuadro clínico.
- Biopsia endomiocárdica ante la sospecha de enfermedad sistémica con probable compromiso miocárdico (hemocromatosis, sarcoidosis, amiloidosis, endocarditis de Loeffler, fibrosis endomiocárdica).

TRATAMIENTO

A diferencia de la ICS, la evidencia para la terapéutica en la ICFSP está menos fundamentada. La mayoría de los estudios de intervención realizados en estos pacientes tienen limitaciones metodológicas importantes: criterios menos rígidos de diagnóstico de IC, heterogeneidad en la definición de puntos de corte para la FE y subpoblaciones de pacientes con diferentes características. Por otra parte, la alta tasa de comorbilidades y la edad avanzada, características en estos pacientes, dificultan una respuesta unificada al tratamiento.

Los objetivos del tratamiento son la reducción de la congestión y la reversión de la fisiopatología subyacente, para lo cual deberíamos actuar sobre la HVI, la fibrosis miocárdica, la activación neurohormonal, la HTA, la frecuencia cardíaca y la isquemia.

A partir de las limitaciones planteadas, por el bajo nivel de evidencia que avala los distintos tratamientos, el Comité de Redacción ha preferido establecer recomendaciones terapéuticas sin clasificarlas por grado de evidencia.

Medidas generales

El último consenso editado por el ACC-AHA establece algunas premisas generales en el tratamiento, las que son recomendables en el control de los pacientes con ICFSP. (42)

- Control de la HTA.
- Restauración y mantenimiento del ritmo sinusal en los enfermos con FA, cuando hay razonable probabilidad de hacerlo.
- Control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA crónica.
- Revascularización en pacientes con enfermedad coronaria e isquemia inducida, cuando ésta fuera responsable del cuadro de IC.
- Las recomendaciones respecto de la adherencia a la dieta y al tratamiento farmacológico, el cuidado del peso, la restricción del consumo de sodio, el control de la diabetes, la vacunación, la cesación del tabaquismo y la moderación en el consumo de alcohol, así como las recomendaciones de actividad física aeróbica y la implementación de programas de manejo de la IC, no distan de las ya señaladas en el Consenso de ICS. (1)

Tratamiento farmacológico

Fármacos inhibidores del sistema renina-angiotensina

La terapia de inhibición del sistema renina-angiotensina (SRA) está ampliamente probada para los pacientes portadores de ICS. No ocurre lo mismo en los pacientes con ICFSP.

Una de las principales limitaciones estriba en la heterogeneidad de los estudios realizados. En un metaanálisis recientemente publicado se pudieron evaluar sólo tres estudios. (43) De una revisión sistemática que incluía 382 artículos, sólo fueron aptos los ensayos PEP-CHF, CHARM-Preserved y el I-PRESERVE. (44-47) Entre los resultados obtenidos no se encontraron diferencias significativas tanto en la mortalidad por todas las causas (OR 1,03, IC 95% 0,92-1,15; $p = 0,62$) como en internación por IC (OR 0,90, IC 95% 0,80-1,02; $p = 0,9$).

Al evaluar en forma independiente los estudios con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y con antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARA II) encontramos, en el primer caso, al estudio PEP-CHF. Éste presentó limitaciones metodológicas importantes, con un porcentaje alto de pacientes en el segundo año de seguimiento que no recibían tratamiento o lo habían modificado y un resultado final absolutamente neutro en términos de morbimortalidad.

En el caso de los ARA II, ninguno de los dos estudios evaluados mostró impacto en la mortalidad. El CHARM-Preserved demostró sólo una reducción modesta en términos de prevención de las internaciones por IC (HR 0,85, IC 95% 0,70-1,03; $p = 0,072$, p ajustada por covariables 0,047), con lo cual podría quedar abierta la posibilidad de esta alternativa terapéutica.

No obstante la falta de evidencia concluyente, puede argumentarse que el bloqueo del SRA, generalmente activado en los enfermos con IC, podría ser

beneficioso en estos pacientes. Por otra parte, muchos de ellos son portadores de HTA y diabetes, por lo cual podrían tener indicación de recibir IECA o ARA II.

Betabloqueantes

En el caso de la terapia con betabloqueantes (BB), su indicación es aún más controversial debido a la ausencia de estudios diseñados específicamente para evaluar mortalidad e internación por IC. Los datos obtenidos hasta el presente provienen de trabajos con un número escaso de pacientes o de subestudios de ensayos en los que se incluyeron ambas poblaciones (FS deprimida y conservada). (48-52)

En el caso del subestudio del SENIORS trial, (52) el punto de corte para la Fey fue 35%. Aunque el resultado final nos informa una reducción del 14% en internación por IC y mortalidad, nuevamente hay confusión en la población estudiada dado el bajo punto de corte, por lo que no puede establecerse una comparación con otros estudios.

Actualmente, la indicación clara de BB estaría justificada para el tratamiento de condiciones predisponentes o asociadas como la HTA, la isquemia miocárdica o el control de la frecuencia cardíaca en pacientes con FA.

Diuréticos

Los diuréticos están indicados en pacientes que presenten congestión como complicación de la evolución, con el objetivo de lograr mejoría sintomática. (53) No existe evidencia en cuanto a disminución de la mortalidad en tratamientos crónicos de pacientes con ICFSP. Sin embargo, tal como sucede en pacientes con ICS, no puede soslayarse su intervención.

Deben dosificarse cuidadosamente, teniendo en cuenta que la población a tratar está compuesta generalmente por pacientes añosos y diabéticos, con falla renal crónica, por lo que la terapia debe ser ajustada, evitando una sobreutilización con la consecuente hipovolemia que podría generar mayor morbilidad.

Fármacos inhibidores de la aldosterona

A pesar de que desde el punto de vista fisiopatológico resulta atractiva la idea de mejoría clínica a través de la inhibición de la fibrosis u otros mecanismos relacionados con su acción, no hay evidencia en cuanto al uso de los antagonistas de la aldosterona (AA) en pacientes con ICFSP. Debemos esperar todavía resultados de estudios que se están llevando a cabo para definir su utilidad. (54) Ocasionalmente pueden utilizarse en pacientes portadores de miocardiopatía restrictiva que pueden presentar signos congestivos e incluso en anasarca.

Digital

El tratamiento con digital estaría indicado como modulador de la frecuencia cardíaca, en los casos de FA con respuesta ventricular elevada. (42)

Un subestudio del DIG mostró una reducción de las internaciones por IC, sin impacto en la mortalidad; no hay otros estudios con resultados similares. (55, 56)

Bloqueantes cálcicos

Su indicación en la ICFSP es muy controversial. Las indicaciones más aceptadas son la modulación de la frecuencia cardíaca en los casos de FA con alta respuesta ventricular, como terapia antiisquémica, o en la HTA en la prevención de la descompensación o del desarrollo de IC. (57, 58) Sin embargo, no se han encontrado evidencias claras en los estudios diseñados específicamente para evaluar su utilidad en términos de reducción de la morbimortalidad.

Estatinas

La utilización de estatinas en los pacientes con ICFSP surge de dos pequeños estudios observacionales que mostraron una reducción significativa en la mortalidad. (59) Los efectos pleiotrópicos conocidos sustentarían su uso. De cualquier manera, de acuerdo con lo que hemos aprendido de los ensayos realizados en ICS, serán necesarios nuevos estudios, diseñados para evaluar mortalidad, que avalen un uso racional de estas drogas.

COMENTARIO FINAL

En la indicación de los fármacos previamente evaluados se deben considerar las comorbilidades asociadas que pueden modificar el nivel de indicación. La HTA, la diabetes, la disfunción renal, la cardiopatía isquémica y la FA son entidades muy frecuentes en esta población y podrían elevar la consideración de la fuerza de la indicación. Por ejemplo, los BB en la enfermedad coronaria o en la HTA, los IECA y los ARA II en la HTA, etc.

Si bien la evidencia sobre los beneficios de la terapia farmacológica es escasa, si consideramos que el primer objetivo de tratamiento en el paciente con ICFSP será el de reducir la congestión, puede encontrar plena justificación la indicación de dieta reducida en sodio, diuréticos y también nitratos para lograr este fin. El otro objetivo terapéutico será el de revertir la fisiopatología subyacente y esto podría contemplar el bloqueo de la actividad neurohormonal, la regresión de la HVI, y la reducción de la fibrosis, para lo que han demostrado eficacia los BB, los inhibidores del SRA y los AA. De la misma forma, estaremos actuando sobre esta fisiopatología mediante el adecuado control de la TA (IECA, ARA II, BB, bloqueantes cálcicos, AA), de la FC (BB, bloqueantes cálcicos, digital, ivabradina, cardioversión de FA) o mediante el tratamiento de la isquemia (BB, bloqueantes cálcicos, nitratos, revascularización).

El síndrome de ICFSP incluye un grupo heterogéneo de pacientes, con una amplia variedad de factores que contribuyen a su desarrollo. Alteraciones como el

aumento de la rigidez arterial y la disfunción renal, característicos de este cuadro, son menos sensibles al tratamiento inhibidor del eje SNA-SRAA, por lo que no es seguro que la terapéutica que suprime dicho eje tenga la misma eficacia que en la ICS. (18)

Actualmente se encuentran en marcha numerosos estudios que tratarán de dilucidar la incógnita. Estos estudios evalúan el bloqueo de la aldosterona con espironolactona (TOP-CAT, ALDO-HF, PIE II) o con eplerenona (PREDICT). También están en curso estudios con BB, nebivolol (ELANDD) y metoprolol succinato (B-PRESERVE).

Aún falta por comprender en parte la fisiopatología de este síndrome, lo que nos crea incertidumbre por el hecho de que continuar buscando viejas recetas a partir de los conocimientos obtenidos del estudio de los pacientes con ICS nos puede llevar a nuevos fracasos. (60) El síndrome de ICFSP tiene una prevalencia alta y una incidencia creciente en la población y genera frecuentes internaciones que alteran la calidad de vida y la sobrevida de los enfermos, lo que acarrea costos importantes al sistema de salud. Por este motivo, deberíamos alentar todo esfuerzo por comprenderlo y poder hallar tratamientos efectivos que mejoren el pronóstico y prevengan las descompensaciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. Consejo de Insuficiencia Cardíaca; Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierier J, Nul D y col. Consenso de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:166-81.
2. Sociedad Argentina de Cardiología. Área de Normatizaciones y Consensos. Consejo de Insuficiencia Cardíaca; Barisani JL, Fernández A, Fairman E, Diez M, Thierier J, Christen A y col. Consenso de insuficiencia cardíaca aguda y avanzada. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:XXX-XXX.
3. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, Anderson RT, Hundley WG, Marburger CT, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288:2144-50.
4. Kessler KM. Diastolic heart failure. Diagnosis and management. *Hosp Pract (Off Ed)* 1989;24:137-41.
5. Zile MR, Baicu CF, Bonema DD. Diastolic heart failure: definitions and terminology. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:307-13.
6. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373-94.
7. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998;98:2282-9.
8. Caruana L, Petrie MC, Davie AP, McMurray JJ. Do patients with suspected heart failure and preserved left ventricular systolic function suffer from "diastolic heart failure" or from misdiagnosis? A prospective descriptive study. *BMJ* 2000;321:215-8.
9. Yturralde RF, Gaasch WH. Diagnostic criteria for diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:314-9.
10. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118-21.
11. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:2539-50.
12. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001;104:779-82.
13. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, Arnold A, Boineau R, Aurigemma G, et al; Cardiovascular Health Study Research Group. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients > or = 65 years of age. CHS Research Group. *Cardiovascular Health Study. Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
14. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1565-74.
15. Owan TE, Redfield MM. Epidemiology of diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:320-32.
16. Ceia F, Fonseca C, Mota T, Morais H, Matias F, de Sousa A, et al; EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure in Southwestern Europe: the EPICA study. *Eur J Heart Fail* 2002;4:531-9.
17. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003;289:194-202.
18. Lenzen MJ, Scholte op Reimer WJ, Boersma E, Vantrimpont PJ, Follath F, et al. Differences between patients with a preserved and a depressed left ventricular function: a report from the EuroHeart Failure Survey. *Eur Heart J* 2004;25:1214-20.
19. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006;355:251-9.
20. Tendra M, Wojakowski W. Epidemiology of diastolic heart failure. En: Smiseth OA, Tendra M, editors. *Diastolic heart failure*. London: Springer-Verlag; 2008. p. 205-12.
21. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, Fish RH, Steiner JF, Ordian DL, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:217-23.
22. 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.
23. Hogg K, Swedberg K, McMurray J. Heart failure with preserved left ventricular systolic function; epidemiology, clinical characteristics, and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:317-27.
24. Franklin KM, Aurigemma GP. Prognosis in diastolic heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2005;47:333-9.
25. Curtis JP, Sokol SI, Wang Y, Rathore SS, Ko DT, Jadbabaie F, et al. The association of left ventricular ejection fraction, mortality, and cause of death in stable outpatients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:736-42.
26. Solomon SD, Anavekar N, Skali H, McMurray JJ, Swedberg K, Yusuf S, et al; Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators. Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients. *Circulation* 2005;112:3738-44.
27. Smith GL, Masoudi FA, Vaccaro V, Radford MJ, Krumholz HM. Outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1510-8.
28. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC; 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.
29. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006;355:260-9.
30. Varadarajan P, Pai RG. Prognosis of congestive heart failure in

patients with normal versus reduced ejection fractions: results from a cohort of 2,258 hospitalized patients. *J Card Fail* 2003;9:107-12.

31. Thomas MD, Fox KF, Coats AJ, Sutton GC. The epidemiological enigma of heart failure with preserved systolic function. *Eur J Heart Fail* 2004;6:125-36.

32. Brutsaert DL, De Keulenaer GW. Diastolic heart failure: a myth. *Curr Opin Cardiol* 2006;21:240-8.

33. Task Force for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of European Society of Cardiology, Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008;29:2388-442.

34. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. *Circulation* 2002;105:1387-93.

35. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, Clopton P, Koon J, Kazanegra R, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002;105:595-601.

36. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22:107-33.

37. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1527-33.

38. Wang M, Yip GW, Wang AY, Zhang Y, Ho PY, Tse MK, et al. Tissue Doppler imaging provides incremental prognostic value in patients with systemic hypertension and left ventricular hypertrophy. *J Hypertens* 2005;23:183-91.

39. Hillis GS, Möller JE, Pellikka PA, Gersh BJ, Wright RS, Ommen SR, et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/e' is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:360-7.

40. Sharma R, Pellerin D, Gaze DC, Mehta RL, Gregson H, Streather CP, et al. Mitral peak Doppler E-wave to peak mitral annulus velocity ratio is an accurate estimate of left ventricular filling pressure and predicts mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:266-73.

41. Brindis RG, Douglas PS, Hendel RC, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM, et al; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American Society of Nuclear Cardiology; American Heart Association. ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI): a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group and the American Society of Nuclear Cardiology endorsed by the American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1587-605.

42. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009;119:1977-2016.

43. Shah RV, Desai AS, Givertz MM. The effect of renin-angiotensin system inhibitors on mortality and heart failure hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2010;16:260-7.

44. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al; CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-

ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777-81.

45. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al; I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359:2456-67.

46. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J; PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338-45.

47. Solomon SD, Dobson J, Pocock S, Skali H, McMurray J, Granger C, Yusuf S, et al for the Candesartan in Heart Failure. Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Investigators. Influence of non-fatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2007;116:1482-7.

48. Yip GW, Wang M, Wang T, Chan S, Fung JW, Yeung L, et al. The Hong Kong diastolic heart failure study: a randomised controlled trial of diuretics, irbesartan and ramipril on quality of life, exercise capacity, left ventricular global and regional function in heart failure with a normal ejection fraction. *Heart* 2008;94:573-80.

49. Aronow WS, Ahn C, Kronzon I. Effect of propranolol versus 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.

50. Nodari S, Metra M, Dei Cas L. Beta-blocker treatment of patients with diastolic heart failure and arterial hypertension. A prospective, randomized, comparison of the long-term effects of atenolol vs. nebivolol. *Eur J Heart Fail* 2003;5:621-7.

51. Bergström A, Andersson B, Edner M, Nylander E, Persson H, Dahlström U. Effect of carvedilol on diastolic function in patients with diastolic heart failure and preserved systolic function. Results of the Swedish Doppler-echocardiographic study (SWEDIC). *Eur J Heart Fail* 2004;6:453-61.

52. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005;26:215-25.

53. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, et al; SENIORS Investigators. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150-8.

54. Mottram PM, Haluska B, Leano R, Cowley D, Stowasser M, Marwick TH. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure. *Circulation* 2004;110:558-65.

55. Meyer P, White M, Mujib M, Nozza A, Love TE, Aban I, et al. Digoxin and reduction of heart failure hospitalization in chronic systolic and diastolic heart failure. *Am J Cardiol* 2008;102:1681-6.

56. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397-403.

57. Setaro JF, Zaret BL, Schulman DS, Black HR, Soufer R. Usefulness of verapamil for congestive heart failure associated with abnormal left ventricular diastolic filling and normal left ventricular systolic performance. *Am J Cardiol* 1990;66:981-6.

58. Hung MJ, Cherg WJ, Kuo LT, Wang CH. Effect of verapamil in elderly patients with left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure. *Int J Clin Pract* 2002;56:57-62.

59. Fukuta H, Sane DC, Brucks S, Little WC. Statin therapy may be associated with lower mortality in patients with diastolic heart failure: a preliminary report. *Circulation* 2005;112:357-63.

60. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010;55:526-37.