

## Clínica Práctica

# Insuficiencia cardíaca diastólica

Gerard P. Aurigemma and William H. Gaasch  
*N Engl J Med* 2004; 351:1097-1105

### Nota del Equipo Editorial de Cardioatrio.com

La prestigiosa revista médica **New England Journal of Medicine** presenta, con casos clínicos representativos, una forma muy interesante de analizar problemas clínicos frecuentes en una sección quincenal denominada **Clinical Practice**. Se introduce el caso clínico, se presentan las evidencias que apoyan las distintas estrategias de manejo seguidas de una revisión formal de las guías, si existen. El artículo finaliza con las recomendaciones clínicas de los autores encargados de la revisión. Hemos seleccionado el tema **Insuficiencia Cardíaca Diastólica** por su creciente incidencia e interés, precediendo a resumir y traducir el artículo para facilitar su lectura.

### RESUMEN DEL CASO CLÍNICO

*Una mujer de 78 años de edad con historia de hipertensión es hospitalizada por insuficiencia cardíaca. El examen físico revela una TA de 180/90 mmHg, aumento de la presión venosa yugular, edema y crepitantes pulmonares. La radiografía de tórax muestra edema pulmonar y cardiomegalia leve. Un ecocardiograma muestra hipertrofia ventricular izquierda, tamaño normal de la cavidad ventricular, crecimiento de la aurícula izquierda y una fracción de eyección del 70%. El patrón Doppler de llenado ventricular izquierdo es anormal y consistente con un incremento de la presión capilar pulmonar. ¿Cómo deber ser tratada esta paciente?*

### EL PROBLEMA CLÍNICO

La disfunción diastólica ventricular izquierda hace referencia a una anomalía de la distensibilidad, llenado o relajación del ventrículo izquierdo que es independiente de si la función sistólica es normal o anormal y de si el paciente está o no sintomático (1). Así, un paciente asintomático con hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda y un ecocardiograma que muestre fracción de eyección normal y llenado ventricular izquierdo anormal, puede decirse que tiene disfunción diastólica (1-4). Hoy en día se acepta que hasta la mitad de los casos de insuficiencia cardíaca tiene una fracción de eyección normal o casi normal (1-12). La prevalencia de insuficiencia cardíaca diastólica es más alta en pacientes mayores de 75 años (1,5-7) y las cifras de mortalidad tienden a igualarse a las de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida, en torno al 10% anual, y están directamente relacionadas con la edad y la presencia o no de enfermedad coronaria. Igualmente, la morbilidad asociada a este tipo de insuficiencia cardíaca, incluyendo las cifras de hospitalización, son similares a las observadas en la insuficiencia cardíaca sistólica (11-17). Existen pocos datos publicados sobre la incidencia de insuficiencia cardíaca entre los pacientes con disfunción diastólica demostrada por ecocardiografía Doppler. En un estudio poblacional se observó que en personas de más de 65 años con disfunción diastólica demostrada por Doppler pero sin clínica de insuficiencia cardíaca, del 11 al 15% de ellos desarrollaron insuficiencia cardíaca a los 5 años del seguimiento (10).

Los factores que facilitan la retención hídrica y precipitan el desarrollo de insuficiencia cardiaca son similares en los pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica y en aquellos con disfunción diastólica. Entre estos factores están la hipertensión no controlada, fibrilación auricular, incumplimiento terapéutico, isquemia miocárdica, anemia, insuficiencia renal, uso de antiinflamatorios no esteroideos o tiazolidindionas (18) y exceso en la ingesta de sal.

### Características fisiopatológicas

La función diastólica está determinada por las propiedades elásticas pasivas del ventrículo izquierdo y por el mecanismo de relajación activa. Generalmente, la alteración de las propiedades elásticas pasivas es debida a la combinación de incremento de la masa miocárdica y transformaciones de la matriz colágena. Los efectos de la alteración de la relajación activa pueden, además, aumentar la rigidez miocárdica, por lo que la curva para la presión diastólica ventricular izquierda en relación al volumen está desplazada hacia arriba y la izquierda, la *compliance* reducida, el tiempo de llenado alterado y la presión diastólica elevada (4). Bajo estas circunstancias, un incremento relativamente pequeño del volumen sanguíneo o en el tono venoso, en la rigidez arterial o ambos, puede ocasionar un incremento sustancial en la presión auricular izquierda y venosa pulmonar, desencadenando un edema agudo de pulmón (3,4,19).

Las diferencias y similitudes entre la insuficiencia cardiaca diastólica y sistólica se recogen en la siguiente tabla.

Característica	Insuficiencia cardiaca diastólica	Insuficiencia cardiaca sistólica
<b>Semiología clínica</b>		
<i>Síntomas (disnea)</i>	Sí	Sí
<i>Estado congestivo (edema)</i>	Sí	Sí
<i>Activación neurohormonal (BNP)</i>	Sí	Sí
<b>Estructura y función del VI</b>		
<i>FE (%)</i>	Normal	Reducida
<i>Masa ventricular izquierda</i>	Aumentada	Aumentada
<i>Grosor miocárdico relativo</i>	Aumentado	Reducido
<i>Volumen telediastólico</i>	Normal	Aumentado
<i>Presión telediastólica</i>	Aumentada	Aumentada
<i>Tamaño de la aurícula izquierda</i>	Aumentado	Aumentado
<b>Ejercicio</b>		
<i>Capacidad de ejercicio</i>	Reducida	Reducida
<i>Aumento del gasto cardíaco</i>	Reducido	Reducido
<i>Presión telediastólica</i>	Aumentada	Aumentada

Un número importante de pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica tienen el volumen latido y el gasto cardíaco reducidos a pesar de que la fracción de eyección esté conservada (20); en muchos de ellos, la capacidad para aumentar el gasto cardíaco durante el ejercicio está también limitada (21). El tamaño del ventrículo izquierdo y la fracción de eyección son normales, y el ventrículo izquierdo tiene una capacidad limitada para llenarse con una presión auricular izquierda normal.

Los pacientes con disfunción diastólica, con o sin insuficiencia cardiaca clínica, tienen intolerancia al ejercicio por dos razones fundamentales. Primero, las elevadas presiones diastólica ventricular izquierda y venosa pulmonar, provocan una reducción de la distensibilidad pulmonar lo cual incrementa el trabajo respiratorio y facilita la disnea. Segundo, el inadecuado gasto cardíaco durante el ejercicio puede provocar fatiga muscular de los miembros inferiores y de los músculos accesorios de la respiración (22-24). Este último mecanismo permite explicar la relación entre la mala tolerancia al ejercicio y los cambios en la presión capilar pulmonar.

## **ESTRATEGIAS Y EVIDENCIA**

### **Criterios diagnósticos**

Las guías del American Collage of Cardiology y de la American Heart Association sugieren que “el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica está generalmente basado en el hallazgo de síntomas y signos típicos de insuficiencia cardiaca en un paciente con fracción de eyección ventricular izquierda normal y sin alteraciones valvulares en el ecocardiograma” (25). Un grupo de estudio europeo exige además “demostración de alteraciones en la relajación, llenado, distensibilidad diastólica o rigidez del ventrículo izquierdo” (26). Vasan y Levy sugieren criterios más específicos para el diagnóstico definitivo, probable y posible de insuficiencia cardiaca diastólica (27). Los criterios propuestos para el diagnóstico definitivo de insuficiencia cardiaca diastólica son la presencia de una fracción de eyección normal (superior al 50%) en los tres días siguientes al episodio de insuficiencia cardiaca y la evidencia objetiva de disfunción diastólica medida por cateterismo. Otros, sin embargo, argumentan que el diagnóstico puede ser realizado de forma clínica, y que la evidencia de disfunción diastólica obtenida por cateterismo simplemente confirma el diagnóstico. Esta conclusión es coincidente con las guías del American Collage of Cardiology y la American Heart Association, pues usan el término “insuficiencia cardiaca diastólica” en oposición al más genérico “insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal”, el cual abarca situaciones como la insuficiencia mitral aguda severa y otros estados congestivos.

### **Técnicas diagnósticas**

La ecocardiografía juega un papel diagnóstico de máxima relevancia en los pacientes con insuficiencia cardiaca, en parte porque la exploración física, el electrocardiograma y la radiografía de tórax no aportan información concluyente para diferenciar la disfunción sistólica de la diastólica (1,28). La demostración de una fracción de eyección ventricular izquierda normal o casi normal (> 40-50%) es necesaria para el diagnóstico. Además, el ecocardiograma puede descartar de forma rápida diagnósticos como insuficiencia mitral o aórtica agudas o pericarditis constrictiva, situaciones en las que igualmente existe semiología de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección normal.

El Doppler, que mide la velocidad del flujo sanguíneo intracardiaco, es esencial en la valoración de la función diastólica. Durante el ritmo sinusal normal, el flujo diastólico transmitral desde la aurícula izquierda al ventrículo izquierdo tiene dos componentes, la onda E, que refleja el llenado diastólico precoz, y la onda A, en telediástole, que corresponde a la contracción auricular. Dado que la velocidad del flujo a través de la válvula mitral depende del gradiente de presión transmitral, la velocidad de la onda E se ve influenciada por la rapidez de la relajación diastólica precoz y la presión de la aurícula izquierda. Las alteraciones en los patrones de dichas velocidades reflejan el estado de la función diastólica ventricular y de la presión auricular izquierda. La medición del flujo en las venas pulmonares o la utilización del Doppler tisular, son otras aproximaciones ecocardiográficas que permiten, respectivamente, evaluar el flujo auricular izquierdo y las velocidades de cambio en la sístole y diástole ventricular.

El cateterismo cardiaco puede confirmar la presencia de presiones de llenado elevadas, pero en la práctica, este procedimiento se realiza únicamente cuando se sospecha la presencia de enfermedad coronaria.

## **MANEJO**

El manejo de la insuficiencia cardiaca diastólica tiene dos objetivos principales: revertir las consecuencias de la disfunción diastólica (congestión venosa e intolerancia al ejercicio) y eliminar o reducir los factores responsables de dicha disfunción diastólica.

### **Manejo inicial**

El tratamiento inicial de los pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica, al igual que aquellos con insuficiencia cardiaca sistólica, debe dirigirse a reducir la congestión pulmonar, empleando para ello fundamentalmente diuréticos. Sin embargo, una diuresis excesiva puede provocar hipotensión severa en los pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica, por lo que los diuréticos deben ser manejados con precaución. Por otra parte, la taquicardia produce un incremento en la demanda de oxígeno miocárdico y una reducción en el tiempo de perfusión coronaria, lo cual puede inducir isquemia miocárdica aún en ausencia de enfermedad coronaria obstructiva. Simultáneamente, al acortarse la duración de la diástole, existe menos tiempo para completar la relajación con un incremento resultante de la presión diastólica; el llenado ventricular puede así, verse comprometido. En definitiva, en pacientes con disfunción diastólica, el desarrollo de fibrilación auricular, especialmente si la respuesta ventricular es rápida, puede desencadenar edema agudo de pulmón e hipotensión, requiriendo en algunos casos cardioversión eléctrica urgente. No existen datos que apoyen la utilización de un fármaco específico o una determinada estrategia para el control de la frecuencia en pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica y fibrilación auricular, pero los betabloqueantes (25) o los calcioantagonistas no dihidropiridínicos (29) pueden ser usados para prevenir la taquicardia o enlentecer la frecuencia cardiaca en este tipo de disfunción ventricular.

### **Manejo a largo plazo**

Con la excepción de los resultados recientemente publicados de la rama preservada del CHARM (30), no existe evidencia sólida basada en ensayos clínicos a largo plazo sobre el tratamiento farmacológico más adecuado para la insuficiencia cardiaca diastólica. Sin embargo, los datos disponibles proporcionan alguna información. Varios estudios pequeños y a corto plazo de pacientes con enfermedad hipertensiva, enfermedad coronaria o ambas (y fracción de eyección normal o casi normal) indican que los calcioantagonistas, IECA o ARA II pueden ser útiles para mejorar la capacidad de ejercicio (31-34). Otro estudio, que incluía pacientes con infarto de miocardio previo, insuficiencia cardiaca y fracción de eyección mayor del 40%, mostró que el tratamiento con propranolol se asociaba a una reducción de la mortalidad; la capacidad de ejercicio no fue analizada en este estudio (32). El CHARM preservado comparó candesartán con placebo en pacientes con historia de insuficiencia cardiaca en clases funcionales II, III o IV de la NYHA, una hospitalización por causas cardiacas y una fracción de eyección superior al 40%. Tras un seguimiento medio de 36 meses, el tratamiento con candesartán añadido a otras terapias farmacológicas (los pacientes podían estar recibiendo betabloqueantes, calcioantagonistas, diuréticos, IECA, espironolactona o una combinación de ellos) se asoció a una reducción significativa en el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (30).

### **Tratamiento de la hipertensión**

El tratamiento de la hipertensión, incluyendo la hipertensión sistólica aislada del anciano, se traduce en una reducción drástica de la incidencia de insuficiencia cardiaca (35). En el estudio SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) un régimen terapéutico basado en una tiazida alcanzó una presión arterial media de 143/68 mmHg, en comparación con 155/72 mmHg en el grupo placebo, y se asoció a un 50% de reducción en los casos nuevos de insuficiencia cardiaca. Asimismo, parece existir una mejoría en la capacidad de ejercicio y en la calidad de vida cuando el tratamiento antihipertensivo es capaz de controlar las respuestas hipertensivas exageradas que se observan durante el ejercicio (34).

## **ÁREAS DE INCERTIDUMBRE**

Con frecuencia se cuestiona la habilidad del clínico para diagnosticar insuficiencia cardiaca diastólica (36); así, se argumenta, que habitualmente, existen explicaciones alternativas para justificar los síntomas de insuficiencia cardiaca en pacientes con disfunción diastólica (37). Esta afirmación asume que el diagnóstico de insuficiencia cardiaca congestiva está basado sólo en los síntomas. No obstante, tanto síntomas como signos físicos característicos deben estar presentes para considerar el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica. La radiografía de tórax, no mencionada explícitamente en ninguna de las guías, es útil para apoyar el diagnóstico clínico de congestión pulmonar. Los niveles de BNP suelen estar elevados en pacientes con disnea de origen cardiaco en contraposición a las causas no cardiacas de disnea (38,39). Además, disponemos de datos que indican que los niveles de BNP no están tan elevados en la insuficiencia cardiaca diastólica como en la sistólica (28,38,39), si bien, es necesario obtener más información para definir la utilidad diagnóstica del BNP en la insuficiencia cardiaca diastólica.

Como hemos mencionado con anterioridad, no existen datos suficientes obtenidos de ensayos aleatorizados para establecer la utilidad de los diversos fármacos sobre la evolución de la insuficiencia cardiaca diastólica. Ciertos agentes farmacológicos han sido propuestos para su uso en pacientes con disfunción diastólica por sus efectos biológicos, como el control de la taquicardia, el tratamiento de la isquemia o ambos (betabloqueantes y calcioantagonistas con efecto cronotrópico negativo), o la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (diuréticos e IECA) (40,41) y de la fibrosis (espironolactona)(42). Sin embargo, no existen datos suficientes para afirmar que dichos efectos biológicos reduzcan el riesgo de insuficiencia cardiaca (41).

## **GUÍAS CLÍNICAS**

Dos sociedades profesionales han publicado guías específicamente dirigidas al diagnóstico y manejo de la insuficiencia cardiaca diastólica (25,43) si bien ninguna de ellas puede considerarse basada, de forma estricta, en evidencias. Un informe realizado por un grupo de trabajo de la European Society of Cardiology (43), aunque reconoce la ausencia de evidencia científica sólida, recomienda el empleo de betabloqueantes y calcioantagonistas con efecto cronotrópico negativo para frenar la frecuencia cardiaca, diuréticos para el control o prevención del edema e IECA para tratar la hipertensión y promover la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda. Las guías del American College of Cardiology y de la American Heart Association (25) hacen especial énfasis en el control de la tensión arterial (hasta alcanzar un nivel inferior a 130/80 mmHg), el uso de diuréticos para aliviar la congestión, el tratamiento de la isquemia y el control de la frecuencia cardiaca y la eliminación de la taquicardia, sin recomendar fármacos concretos.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En la paciente descrita en la introducción, el diagnóstico de insuficiencia cardiaca diastólica puede realizarse en base a la existencia de hipertrofia ventricular izquierda, evidencia clínica de insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección normal, así como por hallazgos Doppler compatibles con disfunción diastólica y aumento de presiones de llenado. El tratamiento inicial debe dirigirse a reducir el estado congestivo con la utilización de diuréticos. Los objetivos a largo plazo se centran en controlar la congestión y los factores, incluyendo hipertensión, taquicardia e isquemia, que perpetúan o agravan la disfunción diastólica. Si bien reconocemos una evidencia científica limitada, recomendamos restricción de sal, uso de diuréticos a dosis ajustadas según la respuesta clínica y un IECA o ARA II para control de la tensión arterial. En caso de mal control tensional con este régimen terapéutico o si existe taquicardia en reposo, deben administrarse otros antihipertensivos, incluyendo betabloqueantes.

En la siguiente tabla se recogen las principales medidas terapéuticas aceptadas para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca diastólica.

Objetivos	Tratamiento	Dosis diaria de medicación
<b>Reducir la congestión</b>	Restricción de sal Diuréticos  IECA  ARA II	< 2 g de sal al día Furosemida, 10-120 mg Hidroclorotiazida, 12.5-25 mg Enalapril, 2.5-40 mg Lisinopril, 10-40 mg Candesartán, 4-32 mg Losartán 25-100 mg
<b>Mantener el ritmo sinusal y prevenir la taquicardia</b>	Cardioversión de fibrilación auricular Marcapasos AV Betabloqueantes  Calcioantagonistas  Modulación del nodo AV con radiofrecuencia	Atenolol, 12.5-100 mg Metoprolol, 25-100 mg Verapamilo, 120-360 mg Diltiazem, 120-540 mg
<b>Tratar y prevenir la isquemia</b>	Nitratos  Betabloqueantes  Calcioantagonistas  ACTP o By pass	Dinitrato de isosorbide, 30-180 mg Mononitrato de isosorbide, 30-90 mg Atenolol, 12.5-100 mg Metoprolol, 25-200 mg Verapamilo, 120-360 mg Diltiazem, 120-540 mg
<b>Controlar la HTA</b>	Agentes antihipertensivos	Clortalidona, 12.5-25 mg Hidroclorotiazida, 12.5-25 mg Atenolol, 12.5-100 mg Metoprolol, 25-100 mg Amlodipino, 2.5-10 mg Felodipino, 2.5-20 mg Enalapril, 2.5-40 mg Lisinopril, 10-40 mg Candesartán, 4-32 mg Losartán 25-100 mg
<b>Medidas con beneficio teórico en la insuficiencia cardiaca diastólica</b>		
<b>Promover regresión de la hipertrofia y prevenir la fibrosis miocárdica</b>	IECA  ARA II  Espironolactona	Enalapril, 2.5-40 mg Lisinopril, 10-40 mg Ramipril, 5-20 mg Captopril, 25-150 mg Candesartán, 4-32 mg Losartán 25-100 mg 25-75 mg

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gaasch WH, Zile MR. Left ventricular diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Annu Rev Med* 2004;55:373-94.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Gaasch WH. Diagnosis and treatment of heart failure based on left ventricular systolic or diastolic dysfunction. *JAMA* 1994; 27:1276-80.
6. Vasani 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.
7. Senni M, Tribouillois CM, Rodeheffer RJ, 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. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1628-37.
9. Kitzman DW, Gardin JM, Gottdiener JS, et al. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients  $\geq 65$  years of age. *Am J Cardiol* 2001;87:413-9.
10. Aurigemma GP, Gottdiener JS, Shemanski L, Gardin J, Kitzman D. Predictive value of systolic and diastolic function for incident congestive heart failure in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1042-8.
11. Gandhi SK, Powers JC, Nemeir AM, et al. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001;344:17-22.
12. Vasani R, Larson MG, Benjamin EJ, Evans JC, Reiss CK, Levy D. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1948-55.
13. Dauterman KW, Massie BM, Gheorghide M. Heart failure associated with preserved systolic function: a common and costly clinical entity. *Am Heart J* 1998;135: S310-S319.
14. O'Conner CM, Gattis WA, Shaw L, Cuffe MS, Califf RM. Clinical characteristics and long-term outcomes of patients with heart failure and preserved systolic function. *Am J Cardiol* 2000;86:863-7.
15. Setaro JF, Soufer R, Remetz MS, Perlmutter RA, Zaret BL. Long-term outcome in patients with congestive heart failure and intact systolic left ventricular performance. *Am J Cardiol* 1992;69:1212-6.
16. Judge KW, Pawitan Y, Caldwell J, Gersh BJ, Kennedy JW. Congestive heart failure symptoms in patients with preserved left ventricular systolic function: analysis of the CASS registry. *J Am Coll Cardiol* 1991;18: 377-82.
17. Brogan WC III, Hillis LD, Flores ED, Lange RA. The natural history of isolated left ventricular diastolic dysfunction. *Am J Med* 1992;92:627-30.
18. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004;27:256-63.

19. Gaasch WH, Blaustein AS, LeWinter MM. Heart failure and clinical disorders of left ventricular diastolic dysfunction. In: Gaasch WH, LeWinter MM, eds. Left ventricular diastolic dysfunction and heart failure. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994:245-58.
20. Aurigemma GP, Gaasch WH, McLaughlin M, McGinn R, Sweeney A, Meyer TE. Reduced left ventricular systolic pump performance and depressed myocardial contractile function in patients >65 years of age with normal ejection fraction and high relative wall thickness. *Am J Cardiol* 1995; 76:702-5.
21. Kitzman DW, Higginbotham BM, Cobb FR, Sheikh KH, Sullivan MJ. 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.
22. Massie B, Conway M, Yonge R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. *Circulation* 1987; 76:1009-19.
23. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1992;86:909-18.
24. Frenneaux MP, Porter A, Caforio ALP, Odawara H, Counihan PJ, McKenna WJ. Determinants of exercise capacity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:1521-6.
25. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101- 13. (Accessed August 16, 2004, at [http:// www.acc.org/clinical/guidelines/failure/VI\\_diastolic.htm](http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/VI_diastolic.htm).)
26. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure. *Eur Heart J* 1998;19:990-1003.
27. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000;101:2118- 21.
28. Vinch CS, Aurigemma GP, Hill JC, et al. Usefulness of clinical variables, echocardiography, and levels of brain natriuretic peptide and norepinephrine to distinguish systolic and diastolic causes of acute heart failure. *Am J Cardiol* 2003;91:1140-3.
29. Fuster V, Ryden LE, Asinger RW, et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines and Policy Conferences (Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1231-66.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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.



34. Warner JG, Metzger DC, Kitzman DW, Wesley DJ, Little WC. Losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1567-72.
35. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1997;278: 212-6.
36. 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.
37. Banerjee P, Banerjee T, Khand A, Clark AL, Cleland JG. Diastolic heart failure: neglected or misdiagnosed? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:138-41.
38. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:379-85.
39. Kitzman DW, Little WC, Brubaker PH, et al. Pathophysiological characterization of isolated diastolic heart failure in comparison to systolic heart failure. *JAMA* 2002;288: 2144-50.
40. Gottdiener JS, Reda DJ, Massie BM, Materson BJ, Williams DW, Anderson RJ. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension: comparison of six antihypertensive agents: the Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Circulation* 1997;95: 2007-14.
41. Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *Circulation* 2001;104:1615-21.
42. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-17.
43. Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60. [Erratum, *Eur Heart J* 2001;22:2217-8.]