

Características de la insuficiencia cardíaca en pacientes con fracción de eyección preservada: Resultados del Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca, Grupo ICARO

José Luis Vukasovic R, Pablo Castro G, Luis Sepúlveda M, Carolina Nazzari N, Eduardo Garcés F, Roberto Concepción Ch, Juan Ramón Soto S, Patricio Yovaniniz L, Marcela Ferrada K y Gabriel Cavada Ch. En representación del grupo ICARO (Insuficiencia Cardíaca: Registro y Organización)

Characteristics of heart failure with preserved ejection fraction: Results of the Chilean National Registry of Heart Failure, ICARO

Background: Heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF) is a condition of growing interest due to its high prevalence and difficult management. **Aim:** To evaluate the clinical profile of patients hospitalized with HF and preserved EF in Chilean hospitals. **Material and Methods:** Prospective registry of 15 centers. Among 649 patients hospitalized in functional class III and IV, an echocardiogram was performed to 353. Preserved EF was defined quantitatively as an EF >50%. **Results:** Out the 353 patients, 45% presented an EF >50%. Mean age in patients with EF >50% and ≤50% was 66±13 and 67±13 years, respectively. Among patients with HF and EF >50%, the proportion of women was higher (73.7 and 36.3%, $p < 0.001$), the proportion of patients with a history of hypertension (76.8 and 65.5%, $p < 0.05$) and the presence of atrial fibrillation was also higher (62.3 and 47.8%, $p < 0.01$) and a history of myocardial infarction was lower (17.1 and 29.5%, $p < 0.05$). The diastolic diameter of the left ventricle was significantly lower in HF with preserved EF (51.0±10 and 63.5±10 mm respectively, $p < 0.001$). No differences in the length of hospital stay and mortality were observed between HF with depressed and preserved EF. Female gender was an independent predictor for the presence of HF with preserved EF (Odds ratio: 2.62; confidence intervals: 1.1-6.1). **Conclusions:** HF and preserved EF is common among hospitalized patients, particularly in women and subjects with a history of hypertension and atrial fibrillation. Hospitalization length and mortality were similar in patients with either preserved or depressed EF (Rev Méd Chile 2006; 134: 539-48).

(Key words: Echocardiography; Heart failure, congestive; Heart function tests; Stroke volume).

Recibido el 24 de junio, 2005. Aceptado el 8 de noviembre, 2005.

Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca. Departamento de Estudios Multicéntricos, Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Correspondencia a: Dr. José Luis Vukasovic. Departamento de Cardiología, Hospital del Salvador, Avda del Salvador 364, Santiago, Chile. E mail: jvukasovic@med.uchile.cl

La insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FE) preservada es una entidad de creciente interés debido a su alta prevalencia y difícil manejo. Estudios previos han evidenciado que al menos 50% de los pacientes con IC presentan una FE preservada^{1,2}.

La complejidad en el correcto entendimiento de esta entidad se fundamenta en los múltiples factores esenciales de esta patología que aún no están esclarecidos, entre los más relevantes es posible identificar:

1. La etiopatogenia de este tipo de IC no está aclarada, lo que ha determinado que la terminología utilizada para su definición sea heterogénea y controvertida³.
2. Existe escasa representatividad en los distintos estudios y ensayos clínicos de la IC con FE preservada. Esta realidad ha determinado una carencia de conocimiento sobre sus características y tratamiento más apropiado.

Estudios epidemiológicos recientes se han diseñado para dar respuesta a las variadas interrogantes no resueltas en la IC con FE preservada⁴⁻⁶. Estos registros, con el objeto de obviar al máximo errores de tipo metodológico, han clasificado a los pacientes con IC de una manera simple y descriptiva en: a) IC con fracción de eyección preservada y b) IC con fracción de eyección disminuida. Esta posición representa la postura de nuestro grupo y, por lo tanto, fue implementada en el presente registro.

En nuestro país aún no existe información sobre las características de los pacientes hospitalizados por IC con FE preservada. Con el propósito de dar respuesta a estas interrogantes, la Sociedad Chilena de Cardiología constituyó, en 2001, un grupo de trabajo en IC que, entre otros objetivos, se propuso analizar las características clínicas, tratamiento y evolución intrahospitalaria de los pacientes ingresados en hospitales chilenos con el diagnóstico de IC descompensada con FE preservada.

Objetivo. Analizar las características demográficas y clínicas de la IC intrahospitalaria con FE preservada y compararlas con las de la IC con FE disminuida.

MATERIAL Y MÉTODO

Entre 2002 y 2004 se ingresaron al registro 649 pacientes hospitalizados por IC en 15 hospitales chilenos.

Los criterios de ingreso fueron: síntomas de IC y evidencias objetivas de disfunción cardíaca, objetivada en el ecocardiograma o la radiografía de tórax; en casos dudosos, se consideró la respuesta al tratamiento dirigido a la IC. Se excluyeron todos los pacientes en los cuales el motivo principal de hospitalización no fue la IC y aquellos pacientes que estando previamente asintomáticos y sin antecedente de IC previa presentaron IC o shock cardiogénico secundario a un cuadro coronario agudo.

Se consideraron pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada a todos aquellos que cumplieron con los criterios de ingreso para insuficiencia cardíaca y que presentaron en el ecocardiograma de hospitalización una fracción de eyección (FE) >50%. La fracción de eyección se calculó por método área-longitud 4 cámaras.

Las diferencias se evaluaron de acuerdo a: edad, sexo, antecedentes clínicos, electrocardiograma, ecocardiograma, forma de presentación, tratamiento y evolución intrahospitalaria.

Estadística. Se realizó en la división de Bioestadística de la Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile, utilizando el sistema Stata 7.0. Las características de los pacientes con FE disminuida y preservada fueron comparadas por t test para variables continuas y por Chi cuadrado para variables categóricas. Las variables que resultaron significativas en el análisis univariado se ingresaron a un modelo multivariado. La razón de riesgo se expresó como *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza de 95% (IC 95). Se consideró significación estadística un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Se recolectó información de 649 pacientes. El 56,5% fueron hombres, la edad promedio fue 69 ± 13 años, correspondiendo 79% a pacientes mayores de 60 años y 21% a mayores de 80 años.

La distribución por sexo fue similar entre los diferentes rangos de edad.

Las principales etiologías de la IC fueron cardiopatía hipertensiva en 35% de los pacientes, enfermedad coronaria en 33%, enfermedad valvular en 15% y miocardiopatía dilatada idiopática en 7,4% de los pacientes.

A 353 pacientes se le realizó un ecocardiograma lo que permitió identificar a 45% de los pacientes con una FE >50% (61,9±10) y 55% con una FE <50% (31,7±9). Figura 1.

La distribución por edad fue similar en pacientes con FE >50% o <50%, 66,4±13,2 vs 66,6±13,1

años, respectivamente (p=ns). Las mujeres presentaron IC con FE >50% en número significativamente mayor que los hombres, 73,7 vs 36,3%, p <0,001 (Figura 2).

El antecedente de hipertensión arterial fue significativamente mayor en la IC con FE >50%, 76,8 vs 65,5%, p <0,05. Por el contrario, el antecedente de infarto agudo al miocardio fue significativamente mayor en la IC con FE <50%, 29,5 vs 17,1%, p <0,05. La presencia de fibrilación auricular fue significativamente mayor en la IC con FE >50% 62,3 vs 47,8%, p <0,01.

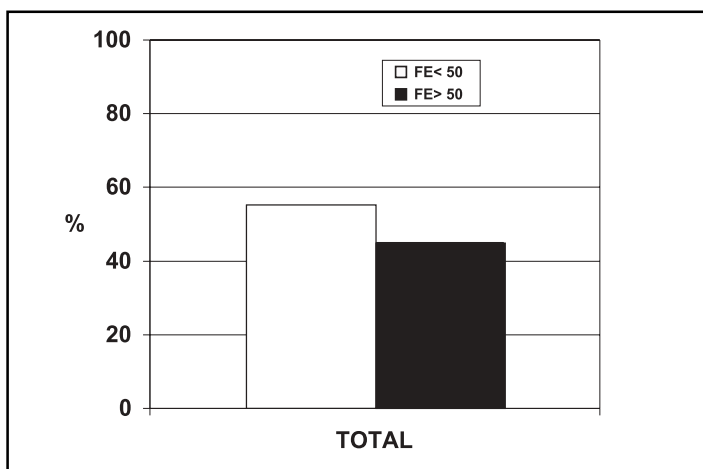


Figura 1. Insuficiencia cardíaca de acuerdo a la fracción de eyección.

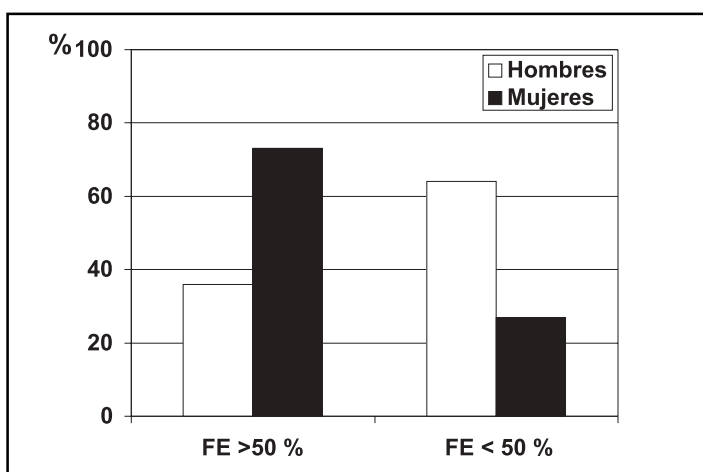


Figura 2. Distribución por sexo en pacientes con insuficiencia cardíaca preservada o disminuida.

Al ecocardiograma, las mediciones de los diámetros diastólico y sistólico del ventrículo izquierdo fueron significativamente menores en la IC con FE >50% $51,0 \text{ mm} \pm 10$ vs $63,5 \text{ mm} \pm 10$ ($p < 0,001$) y $38,7 \text{ mm} \pm 8$ vs $52,7 \text{ mm} \pm 11$ ($p < 0,001$), respectivamente (Figura 3).

La proporción de los pacientes que presentó una IC aguda fue significativamente mayor en los pacientes con FE preservada $16,3\%$ vs $33,3\%$ $p < 0,01$. La falta de adherencia al tratamiento o dieta fue la principal causa de descompensación para ambos tipos de IC, $33,7\%$ en FC <50% y $34,5\%$ en FE >50% ($p = \text{ns}$). La fibrilación auricular como factor precipitante de la hospitalización de IC fue significativa-

mente más frecuente en la IC con FE preservada $24,4\%$ vs $12,7\%$ mmHg ($p < 0,01$). Del mismo modo, la crisis hipertensiva como factor precipitante de la hospitalización de IC, fue significativamente mayor en la IC con FE preservada $15,8\%$ vs $6,2\%$ mmHg ($p < 0,01$).

La presión arterial sistólica y diastólica al ingreso fue significativamente mayor en la IC con FE preservada $148,5 \pm 36$ vs $128,1 \pm 28$ mmHg ($p < 0,001$) y $85,2 \pm 18$ vs $77,7 \pm 19$ mmHg ($p < 0,05$).

No hubo diferencias significativas en el tratamiento utilizado en ambos grupos de IC, tanto en su estadía intrahospitalaria como a su alta (Figura 4). Tampoco hubo diferencias significativas entre

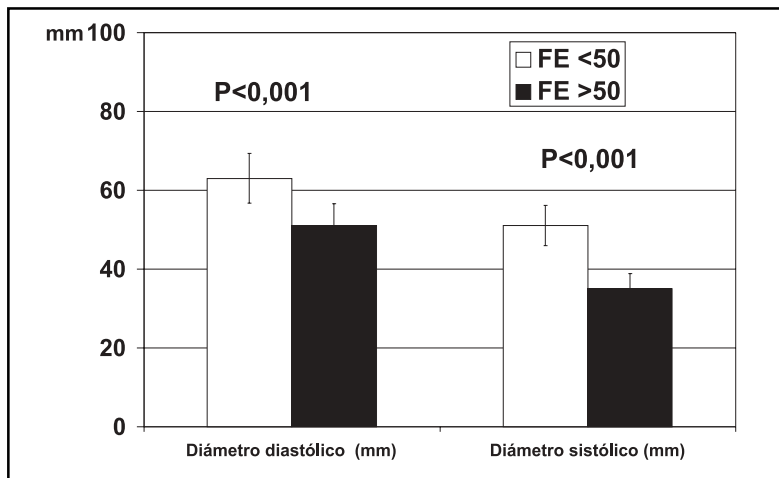


Figura 3. Diferencias en los diámetros del ventrículo izquierdo en diástole y en sístole entre los pacientes con FE disminuida o preservada.

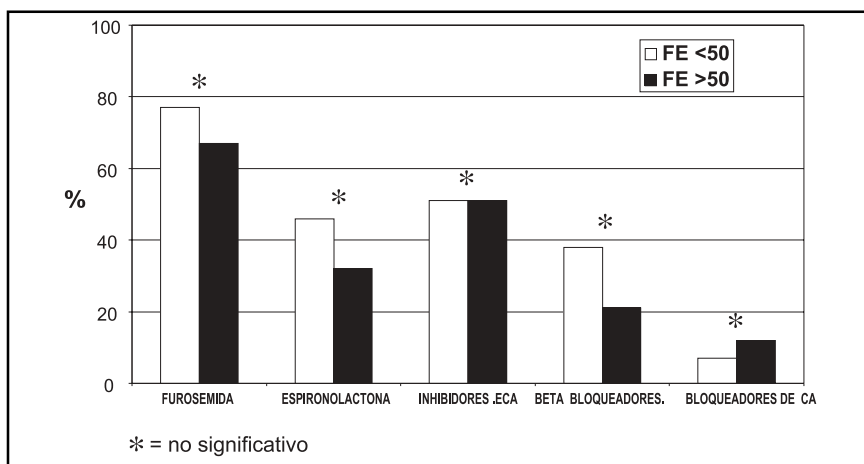


Figura 4. Tratamiento de la insuficiencia cardíaca de acuerdo a la fracción de eyección.

ambos grupos de IC en su estadía intrahospitalaria y mortalidad (Figura 5).

Al aplicarse un análisis estadístico multivariado para variables demográficas y clínicas se constató que el sexo femenino fue el único factor predictivo independiente para presentar IC con función ventricular preservada (*Odds ratio*: 2,62 intervalo de confianza 1,1-6,1) (Tabla 1).

DISCUSIÓN

La IC con fracción de eyección preservada es un tema de creciente interés y que aún presenta múltiples aspectos no esclarecidos, sin duda alguna que entre los primordiales se encuentra la falta de acuerdo en relación a su etiopatogenia y definición. En consideración a la relevancia de

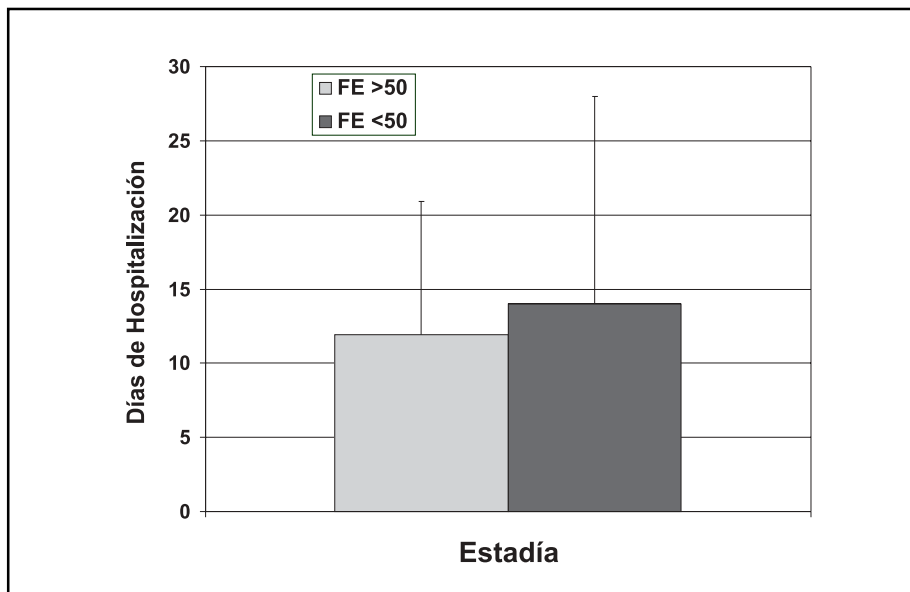


Figura 5. Estadía hospitalaria de la insuficiencia cardíaca de acuerdo a la fracción de eyección.

Tabla 1. Análisis Multivariado de las diferencias entre pacientes con FE \geq 50 y FE <50

	<i>Odds Radio</i>	P	Int Conf. 95%
Sexo femenino	2,62 \pm 1,1	0,002	1,1-6,1
Hipertensión arterial	1,43 \pm 0,6	0,39	0,6-3,2
Infarto al miocardio	0,41 \pm 0,2	0,10	1,4-1,2
Valvulopatía	1,9 \pm 0,8	0,15	0,7-4,7
Fibrilación auricular	1,5 \pm 0,6	0,26	0,7-3,5
Presión sistólica al ingreso	1,01 \pm 0,1	0,19	0,1-0,3
Presión diastólica al ingreso	1,00 \pm 0,1	0,62	0,1-1,0

este punto se discuten a continuación brevemente las ponencias más relevantes y cuál es nuestra posición al respecto.

La denominación IC por disfunción diastólica es la que con mayor frecuencia se ha utilizado para describir la IC con FE preservada⁷. El principal problema al utilizar dicha terminología es que parte de la base de que el mecanismo involucrado en la IC está identificado y relacionado con una alteración en la función diastólica del ventrículo izquierdo, condición que en muchos casos no es posible precisar⁸. La dificultad en identificar una disfunción diastólica en el ventrículo izquierdo, se origina en la falta de un método diagnóstico de fácil acceso, que pueda contestar esta interrogante. Actualmente, el método más utilizado en la evaluación de la función diastólica es el ecocardiograma Doppler endocavitario. Este método, que inicialmente pareció muy promisorio, ha demostrado, en todos los últimos trabajos, su falta de especificidad, debido a su directa dependencia de las condiciones de precarga al momento de realizar el examen^{3,9}. Esta limitación ha sido superada de manera importante con la incorporación del Doppler tisular, el cual ha significado un aporte determinante en contar con un método no invasivo reproducible en la evaluación de la función diastólica¹⁰.

Más recientemente, la medición del péptido natriurético cerebral (BNP) también ha demostrado ser un examen de utilidad en identificar pacientes en cuya etiopatogenia se presume está presente una disfunción diastólica¹¹.

Por otro lado, en una postura totalmente contraria a la anteriormente expuesta, se encuentra una sólida línea de investigación que postula que la IC con función sistólica preservada corresponde, en su mayoría, a un fenómeno etiopatogénico que no guarda relación con la función diastólica del ventrículo izquierdo. Estos investigadores plantean que en este tipo de IC el mecanismo involucrado es un desacoplamiento entre la función cardíaca y la resistencia vascular sistémica¹². Esta posición se encuentra actualmente en extensa etapa de experimentación y validación.

Del análisis previo queda claro que aún no existe acuerdo sobre la etiopatogenia y definición de este tipo de IC. Por lo tanto, para obviar un

error de tipo metodológico, el presente registro acordó identificar a estos pacientes exclusivamente con una evaluación descriptiva de la función ventricular izquierda. Para tal efecto los pacientes con IC se diferenciaron de acuerdo a si presentaban una FE mayor o menor al 50%. El valor de 50% de FE se utilizó de manera arbitraria, adhiriendo a las normas que entrega la Sociedad Europea de Cardiología al respecto¹³.

Uno de los hallazgos de mayor relevancia del presente estudio fue el constatar que, en nuestro país, de todos los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca descompensada 45% presentó una fracción de eyección mayor a 50%. Estos datos están en concordancia con los registros internacionales, en los cuales la prevalencia de la insuficiencia cardíaca con FE preservada o levemente disminuida alcanza cifras cercanas a 50%^{1,2}.

Otro hecho de considerable interés fue el constatar que en el sexo femenino la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada fue la más frecuente, observación que no se observó en el sexo masculino. A su vez, el sexo femenino resultó ser un predictor independiente de IC con función sistólica preservada, condición que se mantuvo posterior a la realización de ajustes estadísticos de todos los otros factores clínicos y de laboratorio analizados en el presente registro. Estudios preliminares también han constatado que, en la mujer, la presencia de IC con fracción de eyección preservada es significativamente más frecuente¹⁴. No existe una explicación definitiva sobre estos hallazgos, sin embargo, evidencias tanto en estudios experimentales como clínicos han demostrado que la mujer tiene un comportamiento diferente al hombre en procesos fisiopatológicos que están en estricta relación con la génesis de la IC. En este sentido, se ha observado que en pacientes con estenosis aórtica severa con igual grado de severidad y sintomatología el sexo femenino presenta un significativo mejor índice de función ventricular y menos grados de estrés parietal que el sexo masculino¹⁵. Del mismo modo, en el estudio de Framingham, Krumholz y cols¹⁶, reportaron que en pacientes con hipertensión sistólica aislada el sexo femenino se asoció a una mayor hipertrofia ventricular izquierda en tanto

que los hombres presentaron una asociación mayor con dilatación ventricular.

Otros datos que aportan información relevante en el entendimiento de la IC con fracción de eyección preservada, son el hecho de que estos pacientes presentaron el antecedente de hipertensión arterial, como así también cifras de presión arterial, al ingreso de su hospitalización, en rangos significativamente mayores que el grupo con fracción de eyección disminuida. Por otro lado, el antecedente de enfermedad coronaria con infarto agudo al miocardio, fue significativamente mayor en los pacientes con fracción de eyección disminuida. Estudios preliminares han sido consistentes con nuestros hallazgos tanto en el antecedente de hipertensión arterial como en el de patología coronaria¹⁷⁻¹⁹. El estudio de Masoudi y cols¹⁴, además, encontró, en un análisis multivariado, que la presencia hipertensión fue un predictor independiente para IC con fracción de eyección preservada.

Directamente relacionado con lo anteriormente discutido, fue el constatar que los pacientes con IC y fracción de eyección preservada mostraron dimensiones internas del ventrículo izquierdo dentro de rangos normales o levemente aumentadas, en tanto que los pacientes con FE disminuida presentaron dimensiones ventriculares significativamente aumentadas. En relación con este hecho, una posible explicación se encuentra en la significativa mayor frecuencia de hipertensión arterial presentada por los pacientes con IC y FE >50%, condición que se ha correlacionado con una remodelación del ventrículo izquierdo, expresada por un crecimiento muscular en paralelo, con hipertrofia concéntrica y discreto aumento en los diámetros ventriculares izquierdos²⁰. Por otro lado, en los casos de FE disminuida, el antecedente más frecuente encontrado fue el de infarto al miocardio, etiología que ha sido consistentemente relacionada con remodelación asociada a dilatación del ventrículo izquierdo²¹.

La fibrilación auricular fue otra de las condiciones que de manera significativa se encontró con mayor frecuencia en los pacientes con FE preservada. Este hallazgo también fue constatado por Masoudi y Tsang^{14,22}. Sin embargo, llama la atención que en nuestro estudio la incidencia de

fibrilación auricular al ingreso fue cercana a 50%, cifra que es mayor a la reportada por estudios previos. Esta diferencia, probablemente, responde a que nuestros pacientes representan una población de IC de mayor riesgo, condicionada porque los centros que conforman nuestro registro son de tipo terciario y, por lo tanto, los pacientes derivados son de mayor complejidad. Es importante destacar que la alta incidencia de fibrilación auricular en pacientes con FE preservada, obliga a plantear que, en determinados casos, ésta podría estar jugando un rol primario en la etiología de la insuficiencia cardíaca, consideración que también fue expresada por Tsang²².

En el presente registro, a diferencia de investigaciones previas, no se encontró que los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada correspondieran a un grupo etario mayor⁸, esto responde probablemente a que el grupo total presentaba una edad avanzada.

En relación al tratamiento, no encontramos diferencias significativas en el manejo de la insuficiencia cardíaca de acuerdo a su fracción de eyección. La variabilidad en el manejo de este tipo de pacientes ha sido reportada en múltiples estudios²³ y responde, probablemente, a la carencia de trabajos multicéntricos randomizados que hayan abordado en particular este problema. Uno de los pocos estudios multicéntricos randomizados que ha evaluado este punto fue el CHARM- preserved Trial²⁴. En dicho trabajo, efectuado en una población de 3.032 sujetos con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección mayor a 40%, se constató que el uso de un bloqueador del receptor de la angiotensina II (candesartan) fue efectivo en disminuir las readmisiones hospitalarias, pero no varió de manera significativa la mortalidad cardiovascular. Se espera que muchas de las interrogantes sobre el manejo de estos pacientes sean respondidas cuando se conozcan los resultados de los estudios Perindopril versus placebo (PEP-CHF study) e Irbersartan versus placebo (I-Preserve).

La morbimortalidad fue otra de las variables estudiadas en nuestro registro, que no demostró una diferencia significativa de acuerdo a si los pacientes con IC tenían o no una FE preservada. En relación a este punto, la mayoría de los

estudios previos han observado una discreta pero consistente mayor mortalidad en la IC con fracción de eyección disminuida^{17,25}. En el registro de Framingham¹⁷, los pacientes con IC y función sistólica preservada presentaron una mortalidad anual de 8,7% vs 18,9% en aquellos con una función sistólica disminuida. La principal diferencia metodológica de nuestro estudio con los trabajos previos, y que probablemente explica la diferencia en mortalidad encontrada, fue que en este registro, la morbimortalidad fue evaluada durante el periodo en que los pacientes estuvieron hospitalizados, en tanto que los estudios previos la han analizado en periodos de seguimiento de mediano a largo plazo. Sobre este punto, es nuestro parecer que independientemente de cuál es el tipo de IC, lo que debe destacarse es que todos los trabajos han sido consistentes en demostrar que aquella con función sistólica preservada es una patología cardiovascular con alta morbimortalidad y, por lo tanto, requiere una particular atención en su pesquisa, control y seguimiento.

Limitaciones del estudio. Este registro no representa la totalidad de los pacientes hospitalizados por IC en Chile. Además, otro posible sesgo está dado porque la totalidad de los profesionales participantes fueron cardiólogos especialistas, altamente motivados en el manejo de la IC y cuyos centros de referencia corresponden a hospitales de nivel terciario.

A su vez, es importante reconocer que sólo 54% de la población con insuficiencia cardíaca que ingresó al estudio, dispuso de un ecocardiograma para evaluar su función ventricular.

Al compararlo con registros internacionales, la disponibilidad de ecocardiograma en nuestro estudio es categóricamente inferior²⁶. Este hecho pone de manifiesto las limitaciones en el correcto diagnóstico de insuficiencia cardíaca en nuestro país, aun en los centros de mayor complejidad y con profesionales capacitados.

Otro punto que es atingente a las limitaciones de este proyecto es el hecho de haber usado, de manera arbitraria, el límite mayor a 50% de fracción de eyección para considerar a pacientes con función ventricular preservada. Como se discutió previamente, reconocemos que este valor probablemente incluyó a pacientes con discreta disfunción sistólica, sin embargo, adherimos a este valor, con el objeto de seguir las últimas normas entregadas por la sociedad europea de cardiología¹³.

A pesar de las limitaciones enumeradas, consideramos que los hallazgos reportados son del mayor interés y representan una adecuada muestra de la realidad de la insuficiencia cardíaca con función preservada en nuestro país.

CONCLUSIONES

En resumen, en Chile, la hospitalización por IC con fracción de eyección mayor a 50% es una condición de alta frecuencia, que se presenta de preferencia en mujeres y en pacientes con antecedente de hipertensión arterial y en fibrilación auricular. La morbimortalidad intrahospitalaria de la IC con FE disminuida no difiere significativamente de la IC con función sistólica preservada.

REFERENCIAS

1. 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.
2. SENNI M, TRIBOUILLOWY C, REDFIELD M. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
3. MAURER M, SPEVACK D, BURKHOFF D, KRONZON I. Diastolic Dysfunction Can it Be Diagnosed by Doppler Echocardiography? *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1543-9.
4. SMITH GL, MASOUDI FA, VACCARINO V, RADFORD MJ, KRUMHOLZ HM. Outcomes in heart failure patients

- with preserved ejection fraction: mortality, readmission, and functional decline. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1510-8.
5. GUSTAFSSON F, TORP-PEDERSEN C, BRENDORP B, SEIBAEK M, BURCHARDT H, KOBER L. Long-term survival in patients hospitalized with congestive heart failure: relation to preserved and reduced left ventricular systolic function. *Eur Heart J* 2003; 24: 863-70.
 6. 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.
 7. ZILE MR. Heart failure with preserved ejection fraction: is this diastolic heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1519-22.
 8. MC MURRAY J, PFEFFER M. The Year in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 12: 2398-405.
 9. AURIGEMMA G, ZILE M, GAASCH W. Lack of relationship between Doppler indices of diastolic function and left ventricular pressure transients in patients with definite diastolic heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 3: 1-6.
 10. DE BOECK BW, CRAMER MJ, OH JK, VAN DER AA RP, JAARSMA W. Spectral pulsed tissue Doppler imaging in diastole: a tool to increase our insight in and assessment of diastolic relaxation of the left ventricle. *Am Heart J* 2003; 146: 411-9.
 11. 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.
 12. BURKHOF D, MAURER MS, PACKER M. Heart failure with a normal ejection fraction: is it really a disorder of diastolic function? *Circulation* 2003; 107: 656-8.
 13. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
 14. MASOUDI FA, HAVRANEK EP, SMITH G, FISH RH, STEINER JF, ORDIN DL. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 217-23.
 15. CARROLL JD, CARROLL EP, FELDMAN T, WARD DM, LANG RM, MCGAUGHEY D, KARP RB. Sex-associated differences in left ventricular function in aortic stenosis of the elderly. *Circulation* 1992; 86: 1099-107.
 16. KRUMHOLZ HM, LARSON M, LEVY D. Sex differences in cardiac adaptation to isolated systolic hypertension. *Am J Cardiol* 1993; 72: 310-13.
 17. VASAN RS, LARSON MG, BENJAMIN EJ. 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.
 18. VASAN RS, LEVY D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure. A clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1789-96.
 19. GANDHI SK, POWERS JC, NOMEIR AM, FOWLE K, KITZMAN DW, RANKIN KM, LITTLE WC. The pathogenesis of acute pulmonary edema associated with hypertension. *N Engl J Med* 2001; 344: 17-22.
 20. TARAZI RC. The heart in hypertension. *N Engl J Med* 1985; 312: 308-9.
 21. RUMBERGER JA, BEHRENBEC T, BREEN JR, REED JE, GERSH BJ. Nonparallel changes in global left ventricular chamber volume and muscle mass during the first year after transmural myocardial infarction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 673-82.
 22. TSANG TSM, GERSH BJ, APPLETON CP, TAJIK AJ, BARNES ME, BAILEY KR. Left ventricular diastolic dysfunction as a predictor of the first diagnosed nonvalvular atrial fibrillation in 840 elderly men and women. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1636-44.
 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. 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.
 25. TARANTINI L, FAGGIANO P, SENNI M, LUCCI D, BERTOLI D, PORCU M ET AL. Clinical features and prognosis associated with a preserved left

ventricular systolic function in a large cohort of congestive heart failure outpatients managed by cardiologists. Data from the Italian Network on Congestive Heart Failure. *Ital Heart J* 2002; 3: 656-64.

26. COHEN-SOLAL A, DESNOS M, DELAHAYE F, EMERIAN JP, HANANIA G. A national survey of heart failure in French hospitals. *Eur Heart J* 2000; 21: 763-9.

Lista de centros e investigadores participantes grupo ICARO:

Hospital Regional de Antofagasta: Dr. Manuel Saavedra; Hospital Regional La Serena: Dr. Carlos Echeverría, EU Alejandra Montes; Hospital Regional de Talca: Drs. Enrique Mercadal, Claudio Pacheco; Hospital Naval de Viña del Mar: Dr. Fernando Cárdenas; Hospital Regional de Temuco: Dr. Fernando Lanas. Hospital Regional de Valdivia: Drs. Eduardo Garcés, Germán Eggers, EU Pilar Muñoz; Hospital Base Puerto Montt: Dr. Jaime Venegas; Hospital Clínico Universidad Católica: Dr. Pablo Castro, EUs Marcela Marchant, Ilse González; Hospital Clínico Universidad de Chile: Dr. Luis Sepúlveda; Hospital del Salvador: Drs. José Luis Vukasovic, Víctor Rossel; Hospital San Juan de Dios: Dr. Juan Ramón Soto; Clínica Las Condes: Dr. Ronald Kauffmann; Hospital Barros Luco: Drs. Crisólogo Venegas, Patricio Yovaniz; Hospital Dipreca: Dr. Roberto Concepción; Hospital Militar: Dr. Beltrán González.

Agradecimientos a Laboratorio Roche por la colaboración en la confección de fichas de registro y cooperación a la Sociedad Chilena de Cardiología para la organización del grupo ICARO.