

# Dilemas de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Verónica González<sup>1</sup>

## Resumen

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) y reducida presentan marcadas diferencias. Mientras que la última tiene un algoritmo diagnóstico y terapéutico desde hace años, con guías y fármacos que mejoran su pronóstico, la ICFEp no solo presenta dificultades para llegar al diagnóstico, sino que tampoco hay fármacos que hayan demostrado disminuir la mortalidad. En esta revisión se hace un abordaje amplio de la ICFEp, comenzando por definirla y distinguirla de la disfunción diastólica. Se describe el *gold standard* para su diagnóstico invasivo y se analizan los *scores* no invasivos recientemente desarrollados que estiman la probabilidad de tener la enfermedad. A través del análisis de las comorbilidades frecuentemente asociadas, se describen los mecanismos fisiopatológicos implicados. Asimismo, se detallan los fenotipos propuestos para agrupar pacientes y diseñar ensayos clínicos con fármacos que prueben disminuir la mortalidad. Por último, se reseñan las medidas terapéuticas no farmacológicas y farmacológicas recomendadas.

**Palabras clave:** INSUFICIENCIA CARDÍACA  
FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA  
DISFUNCIÓN DIASTÓLICA

## Dilemmas of heart failure with preserved ejection fraction

### Summary

Heart failure with preserved and reduced ejection fraction have significant differences. While the latter has had a diagnostic and therapeutic algorithm for years, with guidelines and drugs that improve its prognosis, heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) not only presents difficulties in reaching a diagnosis, but also there are no drugs that have been proven to be effective in reducing mortality. In this review, a broad approach to HFpEF is made, beginning by defining it and distinguishing it from diastolic dysfunction. The gold standard for its invasive diagnosis is described and recently developed non-invasive scores that estimate the probability of having the disease are analyzed. Through the analysis of the frequently associated comorbidities, the pathophysiological mechanisms involved are described. Likewise, the phenotypes proposed to group patients and design clinical trials with drugs that try to reduce mortality are detailed. Finally, the recommended non-pharmacological and pharmacological therapeutic measures are outlined.

**Key words:** HEART FAILURE  
PRESERVED EJECTION FRACTION  
DIASTOLIC DYSFUNCTION

---

1. Centro de Investigación Científica Uruguayo

Correspondencia: Dra. Verónica González. Correo electrónico: vgonza77@gmail.com

Recibido Mar 24, 2022; aceptado Jul 7, 2022

## Dilemas da insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada

### Resumo

A insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp) e reduzida apresentam diferenças marcantes. Enquanto esta última conta com um algoritmo diagnóstico e terapêutico há anos, com diretrizes e medicamentos que melhoram seu prognóstico, a ICFEp não só apresenta dificuldades no diagnóstico, mas nenhum há medicamentos que tenham demonstrado reduzir a mortalidade. Nesta revisão, é feita uma abordagem ampla da ICFEp, começando por defini-la e distinguindo-a da disfunção diastólica. O padrão ouro para seu diagnóstico invasivo é descrito e são analisados os escores não invasivos recentemente desenvolvidos que estimam a probabilidade de ter a doença. Através da análise de comorbidades frequentemente associadas, são descritos os mecanismos fisiopatológicos envolvidos. Da mesma forma, são detalhados os fenótipos propostos para agrupar pacientes e desenhar ensaios clínicos com medicamentos que podem ser mostradas para reduzir a mortalidade. Por fim, são delineadas as medidas terapêuticas não farmacológicas e farmacológicas recomendadas.

**Palavras-chave:** INSUFICIÊNCIA CARDÍACA  
FRAÇÃO DE EJEÇÃO PRESERVADA  
DISFUNÇÃO DIASTÓLICA

### Emperor preserved

Recientemente se publicó el estudio Emperor preserved (Empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada) y sus resultados son una novedad esperanzadora para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp)<sup>(1)</sup>.

A continuación, realizaremos una revisión comentada de este estudio y sus hallazgos, para luego describir la evidencia actual sobre definición, diagnóstico, fenotipos y tratamiento de la ICFEp.

El Emperor preserved fue un estudio doble ciego, randomizado, se llevó a cabo en 622 centros de Europa, América Latina, América del Norte, Asia, África y Australia entre los años 2017 y 2020. Enroló 5.988 pacientes con diagnóstico de ICFEp a empagliflozina 10 mg vs. placebo.

Los criterios de inclusión fueron:

- edad mayor de 18 años (mayor de 20 en Japón);
- insuficiencia cardíaca (IC) mayor a 3 meses de diagnosticada;
- clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) II-IV;
- fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 40% (por ecocardiograma, ventriculograma, centellograma, resonancia nuclear magnética o tomografía) y ausencia de antecedente de FEVI < 40% en cualquier situación de estabilidad;
- NT-proBNP > 300 pg/ml en ritmo sinusal o > 900 pg/ml en fibrilación auricular (FA);
- al menos uno de: *a*) cardiopatía estructural (dilatación de la aurícula izquierda o hipertrofia ventricular izquierda) o *b*) hospitalización por IC en los 12 meses previos;
- dosis estable de diuréticos vía oral en la semana previa;

- índice de masa corporal (IMC) < 45 kg/m<sup>2</sup>.
- Los criterios de exclusión fueron:
- infarto de miocardio, cirugía cardíaca, accidente cerebrovascular en los 3 meses previos;
- cualquier cirugía mayor en los 3 meses previos o posteriores al enrolamiento;
- implante de cardiodesfibrilador (CDI) en los 3 meses previos;
- terapia de resincronización cardíaca;
- FA o flutter auricular con respuesta ventricular > 110 cpm en reposo;
- presión arterial sistólica (PAS) > 180 mmHg o < 100 mmHg;
- enfermedad pulmonar obstructiva crónica severa;
- enfermedad renal crónica (ERC) con filtrado glomerular (FG) < 20 mL/min/1,73m<sup>2</sup> o diálisis;
- hemoglobina < 9 g/dL;
- expectativa de vida < 1 año;
- antecedentes de cetoacidosis.

Objetivo primario combinado:

- primera hospitalización por IC o muerte cardiovascular (CV).

Objetivos secundarios principales:

- hospitalización por IC (la primera y las siguientes),
- deterioro de la función renal.

### Características basales

La ICFEp se presenta con más frecuencia en mujeres y en este estudio fueron el 45% del total de la población. Un 81% de los pacientes se encontraban en clase funcional (CF) II de la NYHA y un 18% en CF III. La FEVI promedio fue 54% y  $\frac{2}{3}$  de los pacientes tenían FEVI > 50% y  $\frac{1}{3}$  > 60%.

En cuanto a la etiología y comorbilidades:  $\frac{2}{3}$  de los pacientes presentaban una cardiopatía no isquémica y  $\frac{1}{3}$  isquémica, un 50% de los pacientes tenía FA, 49% diabetes mellitus (DM) y el 90% hipertensión arterial (HTA). El FG promedio fue 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, pero 50% de los pacientes tenía un FG menor al promedio.

En cuanto al tratamiento farmacológico de base, el 85% de los pacientes recibía betabloqueantes, el 80% inhibidores del sistema renina-angiotensina (iSRAA), el 37% antagonistas de los mineralocorticoides (MRA), el 2% antagonistas de los receptores de la neprilisina (ARNI).

## Resultados

El seguimiento promedio fue de 26 meses. El objetivo primario ocurrió en 13,8% de los pacientes en el grupo empagliflozina y en 17,1% en el grupo control; lo que indica una reducción de 21% en el grupo tratamiento (HR 0,79, IC 95%, 0,69-0,90;  $p < 0,001$ ). El número de pacientes tratados con empagliflozina necesarios para tratar y disminuir un evento primario fue de 31.

## Objetivo primario

Al analizar las variables del objetivo primario compuesto se observó que el beneficio ocurrió a expensas de una disminución en la primera hospitalización por IC de 27% (HR 0,71, IC 95%, 0,60-0,83). La mortalidad CV ocurrió en 7,3% de los pacientes en el grupo tratamiento y en 8,2% en el grupo placebo, no alcanzando significación estadística (HR 0,91, IC 95%, 0,76-1,09).

El beneficio con empagliflozina se mantuvo también entre los subgrupos preespecificados (por ejemplo, DM vs. no DM; FEVI > 50% vs. < 50%).

## Objetivos secundarios principales

Las hospitalizaciones por IC también fueron menores en el grupo empagliflozina, con una disminución de 27% (HR 0,73, IC 95%, 0,61-0,88,  $p < 0,001$ ).

Asimismo, la tasa de declinación del FG fue menor en el grupo tratamiento (-1,25 vs. -2,62 mL/min/1,73m<sup>2</sup> por año,  $p < 0,001$ ).

No se observó una diferencia significativa en la mortalidad global entre los dos grupos.

## Seguridad

Se considera evento adverso (EA) a cualquier evento médico adverso en un paciente de investigación clínica al que se le administró un medicamento, sin tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.

Se registraron 85,9% de EA en el grupo empagliflozina, de los cuales 47,9% fueron clasifica-

dos como EA serios (EAs); mientras que el grupo placebo el total de EA fue de 86,5%, de los cuales 51,6% fueron clasificados como EAs. Si bien la frecuencia de hipotensión fue mayor en el grupo empagliflozina (10,4 vs. 8,6%), la hipotensión sintomática fue apenas superior (6,6 vs. 5,2%).

Otros eventos importantes fueron similares en ambos grupos: *a*) la cetoacidosis se produjo en pacientes con DM; *b*) la hipoglicemia se registró en el 4,3% de los pacientes con DM y empagliflozina vs. 4,5 en el grupo placebo, en tanto se observó en un 0,7% de los pacientes no DM y empagliflozina vs. 0,8% en el grupo placebo; *c*) la falla renal aguda se produjo en el 12,1% en el grupo tratamiento y 12,8% en el grupo placebo.

A su vez, al igual que todos los estudios previos con gliflozinas, la presencia de infecciones genitourinarias fue más frecuente en pacientes del grupo tratamiento (2,2 vs. 0,7% para las infecciones genitales y 9,9 vs. 8,1% para las urinarias). Este hecho es inherente al principal mecanismo de acción de estas moléculas que produce glucosuria y no requiere suspensión del tratamiento.

El 23% de los pacientes enrolados suspendieron el tratamiento por una razón distinta a la muerte que no se especifica en la publicación del estudio ni en el suplemento.

## Discusión

Este ensayo clínico mostró que pacientes con IC-FEp que recibieron empagliflozina tuvieron una reducción del objetivo primario combinado de hospitalizaciones por IC o muerte CV de 21%. Este resultado es a expensas de la reducción de las hospitalizaciones, que al finalizar el seguimiento se redujeron un 29%. El resultado fue independiente de la presencia o no de DM. Al analizar los subgrupos según la FEVI se observó que el beneficio fue mayor en los pacientes con FEVI entre 40-50%, se mantuvo en los pacientes con FEVI > 50% y se perdió en aquellos con FEVI > 60%.

Estos hallazgos son similares a los de los estudios realizados con pacientes con FEVI reducida, lo que haría suponer que el beneficio es independiente de la FEVI.

Este es el primer ensayo clínico en demostrar una reducción de eventos duros en pacientes con IC-FEp. Ensayos clínicos realizados con antelación con espirolactona, candesartán y sacubitril-valsartán obtuvieron resultados en límite de la significación estadística. Aún no contamos en el arsenal terapéutico para la IC-FEp con ningún fármaco que disminuya la mortalidad.

## Dilemas de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

### Introducción

La prevalencia de IC en la población adulta mundial ronda el 2% y llega a 6-10% en los mayores de 65 años<sup>(2)</sup>.

La evidencia indica que la prevalencia y la incidencia de ICfEp han aumentado un 10% durante la última década<sup>(3-5)</sup> y representa en la actualidad más del 50% de las internaciones por IC. Esto se explica por el aumento en la expectativa de vida y de las comorbilidades asociadas, como obesidad, HTA, FA y DM.

A su vez, los avances en el tratamiento de los síndromes coronarios, las miocardiopatías y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICfEr) han provocado un aumento en la prevalencia de la ICfEp con respecto a la ICfEr.

El costo destinado al tratamiento de la IC es 2-3% del gasto total de los sistemas de salud en los países de ingresos altos y se prevé que aumente más de 200% en los próximos 20 años<sup>(2)</sup>.

Recientemente han surgido publicaciones que intentan dar un marco a la ICfEp y abordan aspectos tales como definición, diagnóstico, fenotipos y tratamiento. Se trata de un síndrome sistémico con fenotipos distintos que no presentan un mecanismo fisiopatológico único y que asocian múltiples comorbilidades<sup>(6)</sup>.

A continuación, intentaremos realizar un abordaje global de la ICfEp que ayude a los cardiólogos clínicos al manejo de esta patología.

### Definición de ICfEp

Las guías de práctica clínica definen a la ICfEp como un síndrome clínico de IC con FEVI  $\geq 50$ <sup>(7,8)</sup>. La guía de la Sociedad Europea de Cardiología agrega para el diagnóstico los péptidos natriuréticos (PN) y al menos uno de: hipertrofia ventricular izquierda (HVI), dilatación de la aurícula izquierda (AI) o disfunción diastólica (DD). Esta definición presenta debilidades que describiremos.

Con respecto al síndrome, uno de los de los signos más específicos es la congestión y el síntoma principal la disnea. Sin embargo, ambos pueden estar ausentes en reposo y ponerse de manifiesto solo con el ejercicio, lo que hace más difícil el diagnóstico.

La FEVI es uno de los parámetros más utilizados en los ensayos clínicos y en la práctica clínica habitual refleja cambios del volumen entre diástole y sístole que son muy dependientes de las condiciones de pre y poscarga y que reflejan más el acoplamiento ventrículo-arterial que la

contractilidad del VI. Asimismo, se ha observado que disminuciones sutiles de la FEVI en reposo se exacerban con el ejercicio en pacientes con ICfEp, sobre todo por un impedimento en disminuir el volumen de fin de sístole<sup>(9-13)</sup>.

Estas consideraciones de la FEVI, así como la determinación de un punto de corte dicotómico entre preservada o disminuida, que oscila entre 40-50% según el caso, es uno de los aspectos que más dificultan la interpretación de la evidencia.

Otro aspecto para destacar de los pacientes con ICfEp es la presencia de comorbilidades que, si bien se asocian a ICfEp, son patologías definidas con tratamientos específicos, como la cardiopatía isquémica, la miocardiopatía hipertrófica o la amiloidosis. Este hecho permite hacer una disquisición entre ICfEp *primaria* o *secundaria*. En esta revisión nos centraremos en la primaria.

Por lo tanto, una definición más correcta de ICfEp es la hemodinámica, que define a la ICfEp como una incapacidad del corazón para bombear sangre sin generar un aumento de las presiones de llenado del VI en presencia de una FEp. Este aumento de presiones se transmite en forma retrógrada a las aurículas, al circuito pulmonar y al venoso sistémico, y provoca el síndrome clínico de IC.

El *gold standard* para el diagnóstico de ICfEp es la medición invasiva de las presiones de llenado; pero se trata de un método difícil de ser aplicado a gran escala, requiere entrenamiento y no está exento de riesgos. Esto ha llevado al desarrollo de métodos no invasivos que permiten ser usados en un grupo amplio de pacientes.

Un elemento relevante es la distinción entre DD e ICfEp, términos que durante tiempo fueron utilizados como sinónimos. Si bien los pacientes con DD tienen un riesgo aumentado de desarrollar ICfEp y los pacientes con ICfEp tienen *per se* DD, esta puede ponerse de manifiesto solamente durante el esfuerzo y tener una función diastólica normal en el ecocardiograma de reposo.

Dicho de otra manera, las alteraciones de la diástole son habituales en el grupo de pacientes con ICfEp, como los añosos, obesos o con HTA y, si bien esto aumenta el riesgo de desarrollar ICfEp, no lo determina<sup>(14)</sup>. Más aún, hasta un tercio de los pacientes con ICfEp no presentan DD en reposo y tampoco tendrán aumento de los PN, que usado como parámetro aislado llevaría a un diagnóstico erróneo de disnea de causa no cardíaca<sup>(15)</sup>.

A modo de síntesis, aunque no existe una definición única de ICfEp, se trata de un síndrome

clínico con síntomas y signos de IC en pacientes con FE<sub>p</sub>. Desde una visión fisiopatológica, la IC-FE<sub>p</sub> incluye DD, disfunción microvascular y alteraciones en la extracción periférica de O<sub>2</sub><sup>(16)</sup>.

### Definición de disfunción diastólica

La diástole es el período del ciclo cardíaco que transcurre desde el cierre de la válvula aórtica hasta el cierre de la válvula mitral. Se subdivide en cuatro períodos: 1) relajación isovolumétrica, 2) llenado precoz, 3) diástasis o llenado lento y 4) llenado tardío o patada auricular. De los cuatro períodos, el primero y el último son los de mayor impacto para una función diastólica normal.

El período 1 va desde el cierre aórtico hasta la apertura mitral. Puede ser medido por el cambio máximo negativo en la curva presión/volumen (-dP/dT) y está determinado principalmente por la recaptación de calcio intracelular, dependiente fundamentalmente de la función de la ATPasa de Ca<sup>2+</sup> del retículo sarco/endoplásmico (SERCA por su sigla en inglés, *Sarco Endoplasmic Reticulum Calcium ATPase*). Este aumento del calcio intracelular podría explicar, en parte, la intolerancia al ejercicio que presentan estos pacientes<sup>(14)</sup>. Este período se mide en forma invasiva utilizando la constante de tiempo Tau (normal < 48 ms) o en forma indirecta por su subrogante ecocardiográfico que es onda e' del doppler tisular a nivel del anillo mitral. Durante el período 1 se produce un desplazamiento de los miofilamentos de miosina y actina secundario a la recaptación del calcio, dando al VI una función de *aspiración* que favorece el vaciado de la AI y evita el aumento de las presiones retrógradas.

Esta función se logra a través de la generación de un gradiente de presión intraventricular determinado por la velocidad de relajación, la magnitud y la velocidad del movimiento longitudinal del anillo mitral (onda e'), la *detorsión* del VI que ocurre durante la diástole temprana y el volumen sistólico final logrado en el ciclo previo.

Frente a la pérdida del normal funcionamiento de la AI se genera un aumento de las presiones en el circuito pulmonar que de mantenerse lleva a la hipertensión pulmonar (HTP)<sup>(17)</sup> y posterior falla del ventrículo derecho (VD). La disfunción de la AI también predispone al desarrollo de FA, presente hasta en 50% de los pacientes con IC-FE<sub>p</sub>, que precede la disfunción del VD y aumenta la mortalidad<sup>(17)</sup>. La disfunción de la AI, aún en presencia de ritmo sinusal, aumenta el riesgo de desarrollo de HTP. La presencia de FA provoca disminución de la tolerancia al esfuerzo, secunda-

ria a la pérdida de la contribución de la AI al llenado del VI, que en pacientes con IC-FE<sub>p</sub> es mayor al 20% habitual.

El período 4 puede ser medido por el cambio máximo positivo en la curva presión/volumen (+dP/dT) y está determinado por la constante K (normal > 0,27 ms). Las alteraciones en este período se deben a cambios en las propiedades viscoelásticas de la matriz extracelular que provocan un aumento de la rigidez, donde la inflamación y la pérdida de actividad de la estructura de los miocitos, fundamentalmente cambios en la titina (la proteína más abundante luego de la actina y miosina), tiene un rol primordial<sup>(18)</sup>.

El rol de la inflamación en las alteraciones que se producen en este período explica en parte la asociación de IC-FE<sub>p</sub> con la obesidad, DM y edad.

En cualquier caso, al observar la curva presión/volumen del VI en presencia de DD, se observa un desplazamiento hacia arriba y hacia la izquierda.

### Criterios para el diagnóstico de IC-FE<sub>p</sub>

El *gold standard* para el diagnóstico de IC-FE<sub>p</sub> es la medición invasiva de las presiones intracavitarias, con un punto de corte de la presión capilar pulmonar (PCP)  $\geq 15$  mmHg en reposo,  $\geq 25$  mmHg durante el ejercicio o una presión diastólica final del VI  $\geq 16$  mmHg<sup>(15,19,20)</sup>.

Si bien el diagnóstico clínico de IC-FE<sub>p</sub> es sencillo en los pacientes con disnea y congestión, esto no siempre ocurre. Hasta un tercio de los pacientes solo presentan disnea al esfuerzo y no tienen elementos clínicos de congestión<sup>(15)</sup>.

Los biomarcadores como los PN son una herramienta de gran utilidad para el diagnóstico de IC en los pacientes que consultan por disnea. La ley de Laplace: (tensión = [presión x radio]/ 2x grosor parietal) explica que el aumento de la presión del VI determina una tensión parietal elevada y como respuesta al estiramiento de los miocitos, la síntesis de PN.

Este hecho es habitual en los pacientes con IC-FE<sub>r</sub>, pero en pacientes con FE<sub>p</sub> que tienen un espesor parietal aumentado y cavidades pequeñas, el aumento de la tensión parietal no es tan marcado. Esto se traduce en valores normales de PN en reposo y ausencia de elementos ecocardiográficos que traduzcan presiones de llenado elevadas. Hasta un tercio de los pacientes con IC-FE<sub>p</sub>, diagnosticada invasivamente, tienen valores normales de PN. Este fenómeno se conoce como *síndrome de deficiencia de PN* y presenta múltiples causas: la obesidad, un estrés parietal bajo y la

resistencia a la insulina son algunas de ellas, y suelen estar presentes en estos pacientes<sup>(21)</sup>.

A esto se agrega que la obesidad, comorbilidad con alta prevalencia en esta patología, provoca una síntesis y un *clearance* menor de PN. Por tal motivo, la ausencia de valores elevados de PN en pacientes con sospecha de ICFEp y sobre todo en obesos no deben excluir *per se* el diagnóstico.

Otro aspecto controvertido para el diagnóstico de ICFEp es la diferencia en los criterios de inclusión utilizados en los ensayos clínicos, los estudios epidemiológicos y la definición de las guías de práctica clínica.

Los criterios de inclusión de los ensayos clínicos son fundamentalmente la disnea y la FE<sub>p</sub>. Sin embargo, a diferencia de la ICFEr, donde la FE<sub>r</sub> es suficiente para el diagnóstico, en la ICFEp, la FE<sub>p</sub> y la disnea no son parámetros suficientes para establecer el diagnóstico de IC.

Asimismo, si bien la FEVI es una de las variables más estudiadas en la IC, tiene limitaciones como expresión de contractilidad miocárdica. Las más notorias son la dependencia de las condiciones de pre y poscarga, de la geometría ventricular y el hecho de mantenerse dentro de rangos normales, aun cuando exista daño estructural. Esto es así porque mide acortamiento o engrosamiento global, es más una medida de acoplamiento ventrículo-arterial que de contractilidad<sup>(22)</sup>.

El parámetro ideal debería reflejar contractilidad de manera independiente a la precarga, poscarga, la frecuencia cardíaca y al remodelado. En este sentido, la deformación mecánica o *strain* por *speckle tracking*, sin ser un parámetro perfecto, mide el cambio porcentual en la longitud o grosor de la fibra miocárdica, es independiente de la FEVI, tiene escasa variabilidad interobservador y, sobre todo, tiene la ventaja de afectarse en estadios subclínicos, donde la toma de decisiones terapéuticas redundaría en mayor beneficio. Esto explica que el *strain* en pacientes con FE<sub>p</sub> o levemente reducida es donde ha demostrado mayor valor pronóstico comparado con la FEVI<sup>(23)</sup>.

Por otro lado, los ensayos clínicos usan un punto de corte de FEVI para definir ICFEp en forma binaria y variable, entre 40, 45 o 50%, lo que hace más imprecisa aún la denominación. Las guías de la práctica clínica, como se mencionó, definen ICFEp a partir de una FEVI  $\geq 50\%$ <sup>(24,25)</sup>.

La guía de IC de la Sociedad Europea de Cardiología del 2016 incluyó una nueva categoría de IC con FEVI levemente disminuida para valores entre 40-49%. El objetivo de incluir la nueva clasificación fue estimular la investigación en este grupo de pacientes que está poco representado en los

ensayos clínicos. La prevalencia de pacientes con FEVI levemente disminuida oscila entre un 10-25%. La evidencia indica que comparten aspectos con el grupo ICFEr, como la alta prevalencia de cardiopatía isquémica, y con el grupo ICFEp, el menor riesgo de eventos CV y el mayor riesgo de eventos no CV.

Sin embargo, lo más relevante del punto de vista terapéutico es que responden a los fármacos como el grupo ICFEr, lo que sugiere que se trata de una forma leve de ICFEr<sup>(20,26,27)</sup>.

Los estudios epidemiológicos definen la ICFEp basándose fundamentalmente en los criterios de Framingham<sup>(28)</sup>, que usa las variables del síndrome clínico de IC asignándoles una especificidad que permite dividirlos en criterios mayores y menores.

### Scores diagnósticos

Las dificultades señaladas para el diagnóstico de ICFEp han llevado en los últimos años a la elaboración de algoritmos que utilizan criterios bayesianos y no dicotómicos, que determinan la probabilidad de que un paciente con disnea y FE<sub>p</sub> tenga IC.

El primero en ser publicado fue un estudio retrospectivo de casos y controles de Reddy et al. realizado en la Clínica Mayo que evaluó pacientes con disnea de causa no aclarada con FEVI<sub>p</sub> vs. pacientes con disnea de causa no cardíaca<sup>(19)</sup>. Como resultado, los autores encontraron que seis variables, cuatro clínicas y dos ecocardiográficas, predecían de forma independiente la presencia de ICFEp. Las variables fueron: obesidad, HTA con al menos dos fármacos, FA, HTP > 35 mmHg, edad > 60 años y relación E/e' > 9; H<sub>2</sub>FPEF (por su sigla en inglés). Posteriormente, a través de una regresión logística estimaron la capacidad del *score* de discriminar casos de controles con un buen poder de discriminación y un área bajo la curva de 0,841 (p < 0,0001).

El *score* H<sub>2</sub>FPEF recomienda la dosificación de PN luego de la determinación de las variables mencionadas y solo en aquellos pacientes con probabilidad intermedio. El hecho de que este estudio haya encontrado que los PN eran una variable débil está en consonancia con el mencionado síndrome de déficit de PN habitual en la ICFEp. Este *score* tampoco encontró como variable con poder de discriminación el tamaño de la AI.

Dos estudios posteriores independientes, usando los pacientes del Topcat que tenían datos sobre las variables requeridas, demostraron el valor pronóstico del *score*<sup>(29,30)</sup>.

Luego, la Sociedad Europea de Cardiología pu-

blicó un consenso para el diagnóstico de la ICFEp basado en un el *score* HFA-PEFF, que incluye variables funcionales de DD, morfológicas de remodelado cardíaco y biomarcadores<sup>(20)</sup>.

El algoritmo planteado se basa en la valoración en pasos: 1) pretest, 2) ecocardiograma y PN, 3) test funcional o invasivo, 4) etiologías específicas.

De estos cuatro pasos se obtiene la sigla PEFF, de su traducción al inglés, que va precedido de la sigla HFA que indica las comorbilidades asociadas con más frecuencia: HTA, FA y edad.

Este consenso sugiere excluir las patologías que secundariamente generan ICFEp como las valvulopatías, arritmias, pericarditis constrictiva y enfermedad coronaria relevante. No obstante, mantiene dentro de la clasificación patologías con tratamiento farmacológico específico: miocardiopatías infiltrativas, restrictivas, inflamatorias o genéticas.

#### HFA-PEFF: parámetros funcionales

Se incluyen la onda e' del anillo mitral, la relación E/e', la insuficiencia tricuspídea > 2,8 m/s o una presión sistólica de arteria pulmonar (PSAP) > 35 mmHg. Como ya fuera mencionado, la velocidad diastólica inicial del anillo mitral u onda e' es un subrogante de la relajación del VI. Sin embargo, la relajación es un proceso que se modifica con el envejecimiento, lo que provoca un retardo habitual y un valor menor de e'. La relación E/e', por el contrario, mantiene una correlación con la relajación que no se modifica con la edad.

El aumento de la presión diastólica final (PDF) del VI produce dilatación de la AI, aumento de las presiones pulmonares y disfunción del VD. Por cada 10 mmHg de aumento en la PSAP aumenta 28% la mortalidad a 3 años de los pacientes con ICFEp<sup>(31)</sup>.

En cuanto al valor de la velocidad de la insuficiencia tricuspídea, debe ser interpretada junto con otras variables, ya que puede alterarse en pacientes sin DD secundaria a un aumento del flujo pulmonar durante el esfuerzo.

Este algoritmo no requiere la medición de todos los parámetros para determinar una probabilidad, hecho no menor si consideramos que en aproximadamente la mitad de los pacientes no es posible medir la insuficiencia tricuspídea y en otro 10% la relación E/e'.

#### HFA-PEFF: parámetros morfológicos

En este ítem se incluyen volumen de la AI y masa del VI. En ambos casos existen puntos de corte distintos según se trate de un criterio mayor, donde se opta por un valor más alto priorizando la

especificidad, o uno menor con un valor más bajo jerarquizando la sensibilidad. Además, en el caso de la AI, presenta puntos de corte diferentes para pacientes en ritmo sinusal vs. en FA, porque en el último caso lo habitual es una AI de mayor tamaño.

#### HFA-PEFF: biomarcadores

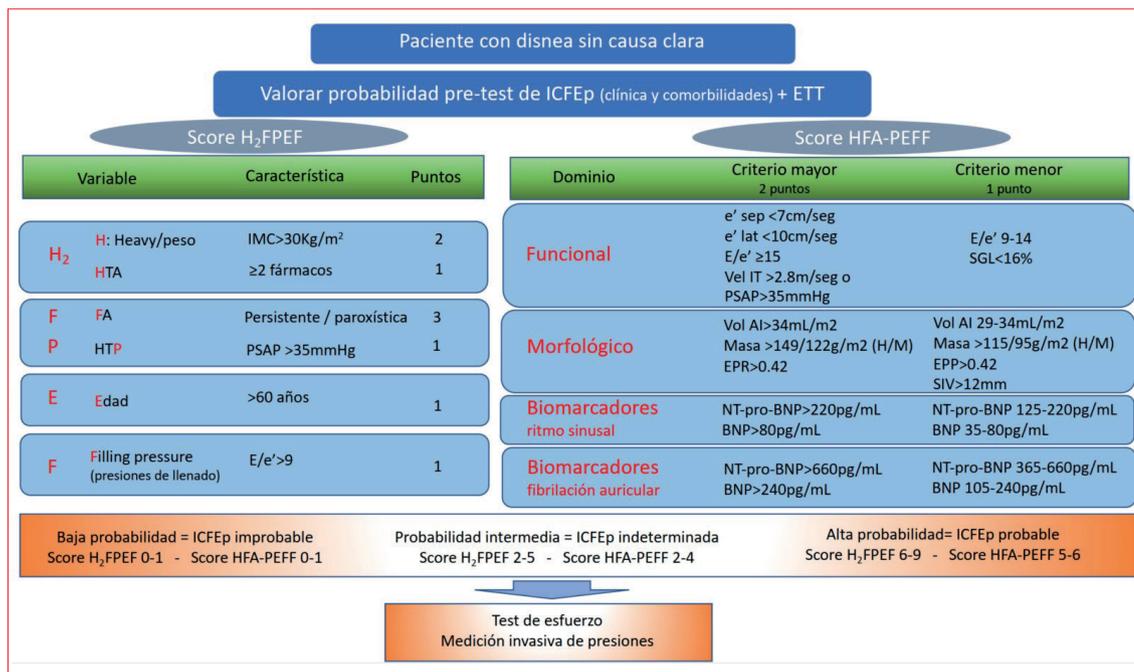
En este algoritmo y a diferencia del H<sub>2</sub>FPEF, la dosificación se hace inicialmente en el paso 1, donde los puntos de corte son más bajos y se da mayor sensibilidad; luego en el paso 2, se utiliza un punto de corte mayor para aumentar la especificidad. También en este caso, como en los valores de AI, los puntos de corte son distintos según se trate de ritmo sinusal o FA donde suelen estar más elevados.

El *score* HFA-PEFF fue validado en dos cohortes donde se observó que la presencia de un *score* de 5-6 puntos tuvo una especificidad del 93%, mientras que un puntaje de 0-1 excluyó el diagnóstico de IC con una sensibilidad del 99%. Un 36% de los pacientes tuvo un *score* de probabilidad intermedia y requirió la valoración con ecoejercicio o invasiva<sup>(32)</sup>.

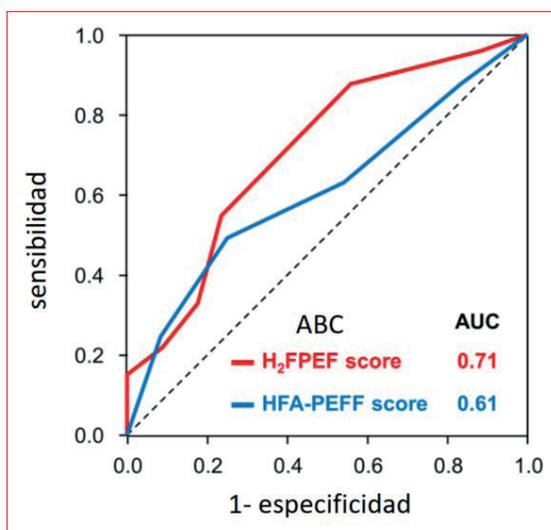
La aplicación de los dos *scores* permite clasificar a los pacientes como de baja o alta probabilidad de tener ICFEp, reservando solo para los pacientes con probabilidad intermedia la indicación de la medición de las presiones con el ejercicio, inicialmente a través de un eco estrés y, de persistir dudas, con métodos invasivos (figura 1).

La aplicación de estos *scores* es de gran utilidad, dado que la realización de mediciones invasivas en reposo, si bien es muy específica en pacientes con síntomas de IC en reposo, es poco sensible en aquellos pacientes que solo presentan síntomas al esfuerzo, además de ser un método impracticable en forma masiva.

Hasta el momento dos estudios compararon ambos *scores*. En Japón, Amanai et al. observaron que con el H<sub>2</sub>FPEF hubo más pacientes con probabilidad baja o intermedia, mientras que con el HFA-PEFF hubo más con probabilidad alta. Como era de esperar, las puntuaciones de H<sub>2</sub>FPEF y HFA-PEFF fueron más altas para los pacientes con ICFEp que para controles. Tanto las puntuaciones altas de H<sub>2</sub>FPEF (6-9 puntos) como las de HFA-PEFF (5-6 puntos) mostraron valores predictivos positivos (VPP) muy altos (100% y 83%) para diagnosticar ICFEp, mientras que las puntuaciones bajas (H<sub>2</sub>FPEF: 0-1 puntos y HFA-PEFF: 0-1 puntos) tuvieron valores predictivos negativos (VPN) también elevados (94% y 100%)<sup>(33)</sup> (figura 2).



**Figura 1.** Algoritmos diagnósticos de ICfEp: paciente con disnea de causa no clara, primero valorar probabilidad pretest con datos clínicos, del examen físico y comorbilidades más el ETT. A la izquierda el score H<sub>2</sub>FPEF y a la derecha el HFA-PEFF. Con ambos se llega a una de tres opciones que permiten determinar la posibilidad de que el paciente tenga ICfEp. La probabilidad intermedia indica la necesidad de realizar un ecoestrés de ejercicio y de permanecer dudoso el diagnóstico está indicada la medición invasiva de las presiones. Adaptado de Borlaug B<sup>(78)</sup>. ETT: ecocardiograma transtorácico; IMC: índice de masa corporal; PSAP: presión sistólica de la arteria pulmonar; IT: insuficiencia tricuspídea; BNP: péptido natriurético B; NT-pro-BNP; péptido netriurético pro B terminal N; AI: aurícula izquierda; EPR: espesor parietal relativo.



**Figura 2.** Curvas de ROC de scores H<sub>2</sub>FPEF y HFA-PEFF para predecir ICfEp. Tomado de Amanai<sup>(33)</sup>. ABC: área bajo la curva.

El otro estudio realizado recientemente en el Massachusetts General Hospital aplicó ambos scores en 150 pacientes sometidos a un test cardiopulmonar de ejercicio. Los resultados mostraron que el H<sub>2</sub>FPEF tuvo una sensibilidad de 31% y una especificidad de 92%, con un VPP de 81%

y un VPN de 55 %. El HFA-PEFF, en tanto, tuvo una sensibilidad de 72%, especificidad de 91%, un VPN de 75% y un VPP de 89%<sup>(34)</sup>.

### Comorbilidades y fisiopatología

La presencia de comorbilidades CV (HTA y FA) no CV (obesidad, síndrome metabólico, DM o ERC) es tan prevalente en la ICfEp que no sorprende que los eventos no CV sobrepasen a los CV<sup>(22)</sup>.

Es importante diferenciar la presencia de patologías que son factores de riesgo para el desarrollo de ICfEp de las enfermedades que, si bien se presentan con ICfEp, tienen un tratamiento específico y deben, por tanto, ser consideradas como una entidad distinta.

El primer grupo es sin duda el que engloba el mayor número de pacientes con ICfEp; el segundo merece un análisis aparte que excede el objetivo de esta revisión.

Las comorbilidades que representan mayor riesgo de desarrollo de ICfEp son: edad, HTA, obesidad, DM/síndrome metabólico, FA.

### Edad

Como ya fuera mencionado, las alteraciones de la función diastólica son intrínsecas al aumento de

la edad que, si bien es un factor de riesgo para el desarrollo de IC, no es un factor *sine qua non*.

En los mayores de 60 años la prevalencia de ICFEp es de 5%<sup>(35)</sup> y más del 90% de los pacientes con ICFEp tienen una edad mayor a 60 años al momento del diagnóstico<sup>(36)</sup>.

El Registro ESCC-HF-LT enroló en forma prospectiva más de 9.000 pacientes con diagnóstico de IC, de los cuales 1.462 tenían ICFEp. En el subgrupo de más de 75 años, un 22% tenía FEVI < 40%, 26% entre 40-50% y 39% tenía una FEVI > 50% ( $p < 0,001$ )<sup>(37)</sup>.

En el universo de los ensayos clínicos también se observa mayor proporción de pacientes añosos con ICFEp. Por ejemplo, comparando el Emperor reduced con el Emperor preserved, la edad promedio en el primero fue 67 años mientras que en el segundo fue 72 años. En el Programa CHARM<sup>(38)</sup>, la edad promedio en el estudio con FEVI < 40% fue 66 años vs. 67 en el grupo FEVI > 40%; en el TOPCAT<sup>(39)</sup> la edad promedio fue 66 años; en el PARAGON<sup>(40)</sup>, 72 años; y en el I-Preserved fue 71 años.

En el estudio de Reddy del 2018 la edad mayor a 60 años tuvo una sensibilidad de 80% y una especificidad de 60% para el diagnóstico de ICFEp.

## HTA

En el estudio Framingham, el 91% de los pacientes con IC *de novo* tenían como antecedente HTA en el seguimiento a 20 años, siendo la HTA un factor de riesgo para el desarrollo de IC. En el Emperor preserved, 90% de los pacientes eran hipertensos. La HTA aumenta el riesgo de IC por 2 en hombres y por 3 en mujeres. Dicho de otra manera, la ausencia de HTA a mediana edad atribuye un menor riesgo de IC en el resto de la vida.

La DD y la IC son las principales complicaciones de la HTA. La cardiopatía hipertensiva se ha dividido en 4 estadios: estadio I: DD sin HVI; estadio II: DD con hipertrofia concéntrica del VI; estadio III: síndrome de ICFEp; estadio IV: síndrome de ICFEr.

La presencia del estadio I indica que la DD no es secundaria al remodelado; de hecho, tres de cuatro pacientes con ICFEp no presenta HVI (Topcat, I-Preserve, Paragon-HF). Se han descrito otros factores para explicar la DD, como la disfunción microvascular, el estrés oxidativo, la inflamación, el desarreglo de los microtúbulos, la hiperfosforilación de la titina y las alteraciones en la recaptación de calcio<sup>(41)</sup>.

La evolución del daño miocárdico lleva a la HVI secundaria al aumento de la poscarga con disminución de la relajación y aumento de la rigidez. Esto puede llevar a una ICFEr con el consi-

guiente riesgo de eventos CV. Sin embargo, subestudios de I-Preserve y del CHARM preserved mostraron que la presencia de HVI en pacientes con ICFEp también aumenta el riesgo de eventos CV<sup>(38,42)</sup>.

La HTA también es un factor de riesgo para el desarrollo de comorbilidades que aumentan el riesgo de ICFEp, como la cardiopatía isquémica o la ERC.

El estudio de Reddy mostró que la HTA tiene una sensibilidad del 86% y una especificidad de 47% para el diagnóstico de ICFEp, en tanto la HVI tuvo una especificidad de 88% y una sensibilidad de 26%.

## Obesidad y síndrome metabólico

La prevalencia de obesidad se ha duplicado en 70 países desde 1980 y en 2015 el 12% de la población adulta era obesa<sup>(43)</sup>. La obesidad y el síndrome metabólico (SM), con o sin DM, tiene una prevalencia que llega al 50% de pacientes con ICFEp. La presencia de obesidad empeora el pronóstico de estos pacientes.

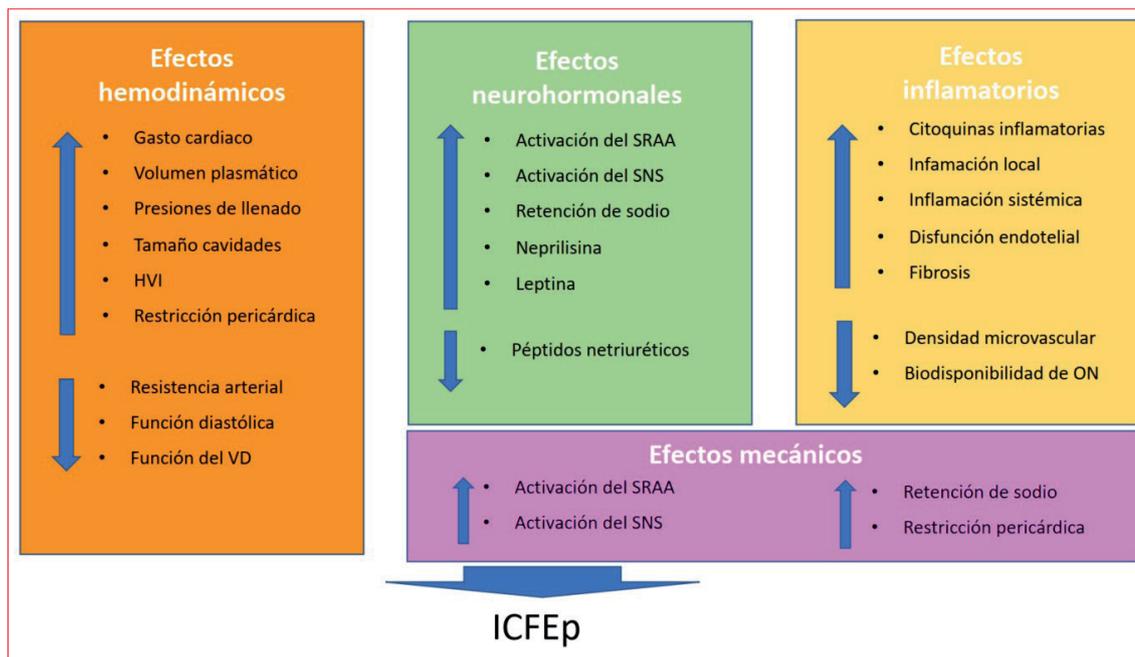
En la serie de ICFEp del Hospital Johns Hopkins, el promedio de IMC fue 40 kg/m<sup>2</sup>, solo el 25% tuvo un IMC < 35 kg/m<sup>2</sup> y el 70% asociaba DM<sup>(44)</sup>. La obesidad es el principal factor de riesgo para el desarrollo de ICFEp<sup>(45)</sup>. La obesidad y la DM son más prevalentes en las mujeres, que es el grupo mayoritario de pacientes con ICFEp.

El aumento del IMC secundario al aumento del tejido adiposo, sobre todo visceral, genera expansión del volumen sanguíneo y una disminución de la resistencia vascular sistémica, lo que determina un incremento del gasto cardíaco. A nivel estructural, primero se genera un aumento de la PDF del VI y de la PCP. En una segunda fase, a través del mecanismo compensatorio de Frank Starling, se produce un aumento del volumen de fin de diástole e HVI excéntrica.

Estos datos fueron corroborados en un metaanálisis con 500 pacientes que observó que los obesos tienen un riesgo marcado de desarrollar HVI, que es el subtipo excéntrico más frecuente. Este estudio también mostró que la relación entre IMC y masa del VI es lineal<sup>(46)</sup>.

Sin embargo, en los obesos no solo aumenta la masa del VI, sino que también se produce un aumento del tamaño de la AI que es proporcional al IMC e independiente de la presencia de HTA e, incluso, a la masa del VI. Un estudio reciente muestra la asociación entre IMC con dilatación y función del VD<sup>(47)</sup>.

Asimismo, un trabajo demostró que los pacientes obesos tenían mayor prevalencia de disfunción



**Figura 3.** Mecanismos fisiopatológicos en la obesidad que llevan al desarrollo de ICFEp. Tomado de Tomonari Harada y col. <sup>(48)</sup>. SRAA: sistema renina angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervioso simpático; HVI: hipertrofia ventricular izquierda; VD: ventrículo derecho; ON: óxido nítrico.

de la AI, elemento que predispone a DD y al desarrollo de FA<sup>(48)</sup>.

Savji et al. publicaron en el 2018 un metaanálisis de cuatro estudios de cohortes que muestra la relación entre obesidad y variables del SM con el desarrollo de IC. En 22.000 pacientes con seguimiento a 12 años encontraron que la obesidad, la circunferencia abdominal y la glicemia alterada de ayuno se asociaron independientemente a un aumento de riesgo de ICFe e ICFEp. La obesidad se relacionó principalmente con aumento del riesgo de ICFEp y la resistencia a la insulina solo se asoció a riesgo de ICFEp. En cuanto al género, la obesidad en el hombre se asoció con igual riesgo de ambos tipos de IC, pero en el caso de las mujeres, solo con el de ICFEp. La misma asociación se observó para la circunferencia abdominal<sup>(45)</sup>.

En la fisiopatología se combinan alteraciones hemodinámicas, inflamatorias, neurohormonales y mecánicas. De hecho, la obesidad es un subrogante de la DM, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), HTA y SM<sup>(49)</sup> (figura 3).

El aumento de los depósitos de grasa a nivel epicárdico e intramiocárdico, sumado al aumento de la masa del VI, generan restricción pericárdica y aumento de la interdependencia interventricular. El aumento de la grasa epicárdica (GE) confiere un aumento del riesgo x 2 de desarrollar FA. Un estudio demostró que, a igual IMC, los pacientes con ICFEp tienen un 40% más de GE<sup>(50)</sup>.

Los efectos nocivos sobre el miocardio de la GE son varios: al no existir plano de separación entre ambos, la GE se infiltra al miocardio y provoca alteraciones de la conducción que aumentan el riesgo de FA; comparten la microcirculación exponiendo al miocardio a los efectos parácrinos de la GE; la secreción de proteínas proinflamatorias y sustancias aterogénicas de la GE producen fibrosis, inflamación y disfunción miocárdica; por último, genera efectos mecánicos como restricción y aumento de las presiones.

Este hecho se ve agravado por el aumento del volumen y la disfunción del VD, frecuentes en los pacientes con ICFEp y más aún en obesos. Durante el esfuerzo aumenta el retorno hacia el VD, lo que hace más marcada la repercusión sobre el llenado del VI y provoca más síntomas<sup>(47)</sup>.

Como se describió, los PN son un pilar del diagnóstico en IC, sobre todo en pacientes con FEr. Esto se debe en parte a que el aumento de la tensión parietal, que antecede a la secreción de PN. Sin embargo, en los pacientes obesos existe mayor degradación de los PN en el tejido adiposo, supresión de la generación de PN por andrógenos, resistencia a la insulina o hiperinsulinismo; además de menor estrés de la pared miocárdica por restricción pericárdica que impide la dilatación de las cavidades cardíacas. Por lo tanto, en este grupo de pacientes la falta PN elevados debe ser interpretado con cautela para evitar el subdiag-

nóstico de IC. De hecho, un reporte reciente de la Sociedad Europea de Cardiología recomienda bajar el valor de PN un 50% en estos pacientes<sup>(51)</sup>.

Otro elemento que dificulta el diagnóstico de ICFEp en los pacientes obesos es el tamaño de la AI. Los distintos algoritmos utilizados para el diagnóstico de DD indexan a la superficie corporal (SC) el volumen de la AI, pero en los pacientes obesos, la indexación suele subestimar el tamaño. Se requieren nuevos estudios que analicen, por ejemplo, la indexación solo por talla y no por SC en obesos<sup>(52)</sup>.

Se ha hablado sobre la “paradoja de la obesidad en la IC”, que hace referencia a la morfología en U de la curva de IMC vs. eventos, donde un IMC levemente aumentado se asociaría a menos eventos que un IMC normal. La evidencia es más consistente para la ICFeR y se explica porque en estadios avanzados de IC los pacientes pueden tener IMC bajos, secundario a un estado de caquexia, que es *per se* un indicador de mal pronóstico. Sin embargo, la evidencia no es tan clara en la ICFEp. Por ejemplo, el I-Preserve mostró un aumento de la mortalidad u hospitalizaciones CV con IMC < 23,5 kg/m<sup>2</sup> y > 35 kg/m<sup>2</sup>. El GWTG-HF Registry, en cambio, observó que esta paradoja solo se presentó en la ICFeR, pero no en la ICFEp<sup>(53)</sup>. A su vez, la asociación entre obesidad abdominal y obesidad mórbida con eventos es lineal, se sugieren que pueden ser estos los objetivos del tratamiento en la ICFEp<sup>(54,55)</sup>.

En el estudio de Reddy et al. la obesidad grado II o más ( $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) tuvo una especificidad y una sensibilidad de 88% vs. 35%, respectivamente, para diagnóstico de ICFEp.

### Fibrilación auricular

La relación entre ICFEp y FA (ICFEp-FA) tiene particularidades que la distinguen del resto de las comorbilidades. Si bien existe una correlación bidireccional entre ambas patologías, que hace que un paciente con FA tenga un riesgo aumentado de ICFEp y que un paciente con ICFEp tenga mayor riesgo de desarrollar FA, un paciente con ICFEp en ritmo sinusal también tiene un riesgo aumentado de desarrollar FA. La prevalencia de FA en los pacientes con ICFEp oscila entre 30-50% (Topcat, Emperor preserved, Paragon-HF) y la de ICFEp en los pacientes con FA con medición invasiva de presiones, la prevalencia es de 30-65%<sup>(56,57)</sup>.

La utilización de los *scores* H<sub>2</sub>FPEF y el HFA-PEFF aumentó el diagnóstico de ICFEp en pacientes con FA, pero una gran proporción de estos pacientes tiene una probabilidad intermedia y requiere medición de presiones por eco estrés o invasiva para el diagnóstico definitivo.

En registros, la prevalencia de FA en pacientes con ICFEp es del 50%<sup>(18,58-62)</sup> y de ICFEp en pacientes con FA es del 30%<sup>(63-65)</sup>. Históricamente, la presencia de ICFEp-FA ha sido difícil de diagnosticar, pero estudios invasivos han demostrado que la prevalencia es mayor aún a la observada en registros<sup>(56,57,66)</sup>.

El estudio de Framingham Heart, que siguió a personas con FA de inicio reciente o IC durante 7,5 años, mostró que los pacientes con FA tenían más del doble de riesgo de desarrollar ICFEp en comparación con aquellos sin FA<sup>(59)</sup>. De manera similar, los pacientes con ICFEp tenían 3 veces más probabilidades de desarrollar FA. El estudio PREVENT mostró que la FA aumentaba el riesgo de desarrollar ICFEp casi 7 veces en comparación con aquellos sin FA en el seguimiento a 10 años<sup>(61)</sup>.

La disnea y la intolerancia al ejercicio son los síntomas característicos en ambas patologías y factores de riesgo como obesidad, HTA, edad, SAOS y DM predisponen al desarrollo de ambas a través de alteraciones estructurales (dilatación) y miopatía (disfunción eléctrica, mecánica y trombotogenicidad) de la AI.

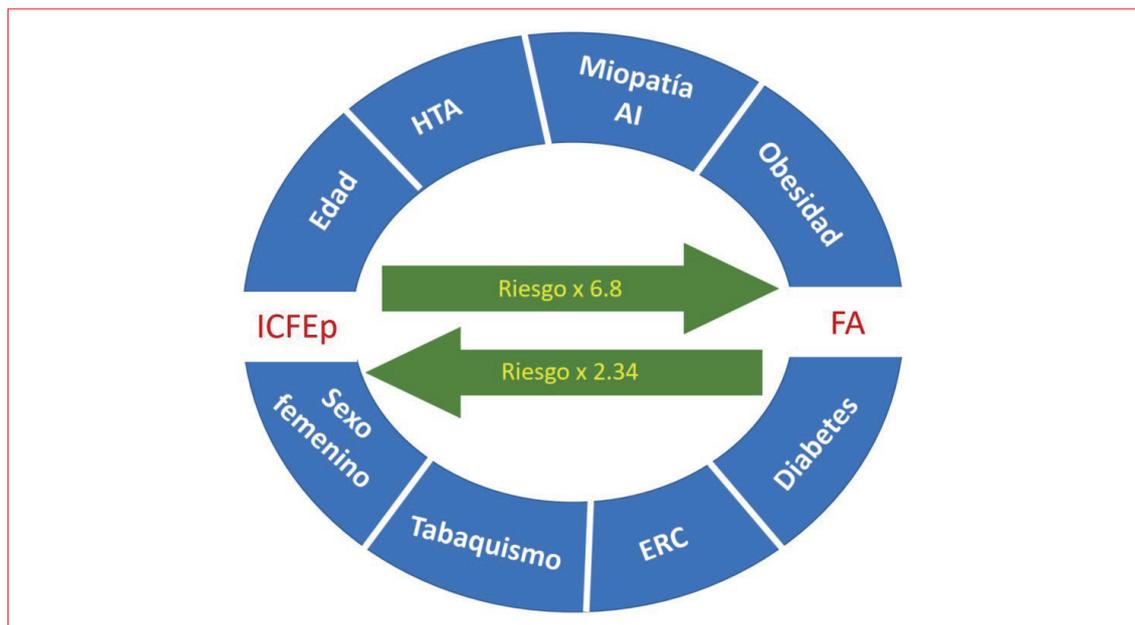
Los mecanismos por los que estos factores de riesgo conducen a ICFEp-FA incluyen la inflamación sistémica, las alteraciones hemodinámicas, la disfunción coronaria microvascular (DCM) y la fibrosis<sup>(67)</sup>.

La fibrosis es la vía final común de la inflamación y de la activación neurohormonal, suele estar presente a nivel de la AI y del VI como respuesta a una afectación sistémica y explica que el tratamiento aislado de la IC o de la FA no disminuya significativamente el riesgo de eventos en estos pacientes (figura 4).

Sin embargo, hay aspectos que dificultan la interpretación de esta relación. Uno de los principales es el diagnóstico por métodos no invasivos de ICFEp en pacientes con FA. En este caso, tanto el punto corte del volumen de la AI y de los PN deberían ser redefinidos tal como lo sugiere el *score* HFA-PEFF y la valoración de la relación E/e' requiere más detenimiento.

Asimismo, la medición invasiva de las presiones, tanto la PDF del VI como la PCP, en pacientes en FA tampoco está exenta de dificultades. De los cuatro estudios en los que se ha hecho, se destaca que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de ICFEp pudo ser realizado durante el esfuerzo y no en reposo y que la variabilidad del valor de las presiones sugiere que se trata de un proceso continuo en donde elegir un punto de corte es difícil.

Un elemento que ha adquirido relevancia en el último tiempo es la miopatía de la AI. Este térmi-



**Figura 4.** Relación bidireccional entre ICFEp y FA con comorbilidades en común. Adaptado Ariyaratnam y col. <sup>(66)</sup>. ICFEp: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada; AI: aurícula izquierda; ERC: enfermedad renal crónica.

no es más abarcativo que la definición electrocardiográfica de FA e incluye la disfunción mecánica, la alteración estructural y la trombogenicidad de la AI. Si bien no existe un *gold standard* para su diagnóstico, tanto la fibrosis cuantificada por resonancia magnética cardíaca como el *strain* en la fase de reservorio por ecocardiografía son elementos útiles a la hora de valorarlo. Es un parámetro progresivo que se relaciona tanto con el riesgo de FA y su patrón evolutivo (paroxística, recurrente o persistente) como con el riesgo de eventos CV. En el estudio de Telles et al. el *strain* de la AI en la fase de reservorio con un punto de corte de  $\leq 33\%$  predijo el diagnóstico de ICFEp con una sensibilidad del 88% y una especificidad del 77%<sup>(68)</sup>. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento de la miopatía de la AI podría disminuir el riesgo de ICFEp-FA.

La coronariopatía de vasos epicárdicos tiene una prevalencia que oscila entre 0-67% en la ICFEp. Los estudios funcionales para detección de isquemia en estos pacientes suelen tener un alto porcentaje de falsos negativos por la presencia de HVI y de falsos positivos por DCM<sup>(69)</sup>.

La isquemia miocárdica en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica macrovascular se define como DCM. Más del 75% de los pacientes con ICFEp tienen DCM<sup>(70)</sup>; de estos, el 58% asocian FA; mientras que solo 25% de los pacientes con FA y sin DCM tienen ICFEp. Este

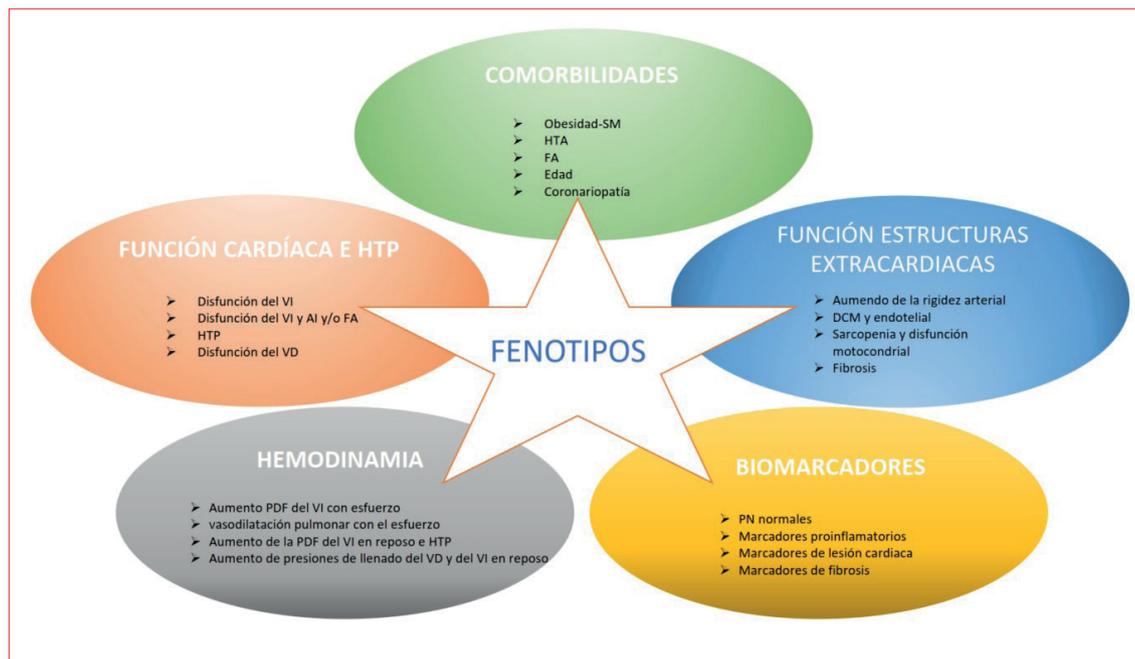
hallazgo hace pensar que el tratamiento de la DCM puede ser un objetivo en los pacientes con ICFEp.

### Fenotipos en la ICFEp

Se postula que la heterogeneidad de estos pacientes sea la principal causa de la ausencia de respuesta a los fármacos y que la subdivisión en grupos con características similares permitirá encontrar un tratamiento que mejore su pronóstico. Sin embargo, existe poca evidencia sobre procesos biológicos diferentes que sustenten una respuesta determinada a fármacos.

La primera publicación que intentó realizar un análisis de subgrupos a través del análisis de clases latente (ACL) fue en el año 2015. El ACL identifica grupos de individuos con perfiles clínicos similares y ha sido utilizada para la identificación, caracterización y validación de subtipos de distintas enfermedades, incluida la IC. En este trabajo se utilizaron los pacientes enrolados en el I-Preserve para definir subgrupos con pronóstico similar y se usaron los pacientes del CHARM Preserved para validarlo<sup>(71)</sup>.

Más recientemente, Cohel et al. publicaron un subestudio del Topcat en el que realizan un ACL del grupo de pacientes de América<sup>(72)</sup>. En los pacientes que contaban con la información se analizaron PN, datos ecocardiográficos y de tonometría arterial.



**Figura 5.** Fenotipos de la ICFEp: de la interacción de las variables agrupadas en los cinco grupos se definen grupos de pacientes similares. Adaptado de Borlaug <sup>(71)</sup>. AI: aurícula izquierda; VI: ventrículo izquierdo; FA: fibrilación auricular; HTP: hipertensión pulmonar; VD: ventrículo derecho; SM: síndrome metabólico; DCM: disfunción coronaria microvascular; PDF: presión diastólica final; PN: péptidos natriuréticos.

Se identificaron tres fenogrupos. El primero, compuesto por individuos más jóvenes, con mayor prevalencia de tabaquismo, 9% DM y mejor clase funcional. El segundo grupo estaba compuesto por pacientes más añosos, mayor porcentaje de mujeres, elevada prevalencia de FA, ERC y baja prevalencia de obesidad y DM. El tercer grupo estaba compuesto por individuos de edad intermedia, con alta prevalencia de obesidad y DM y con mala clase funcional. En cuanto a las variables restantes, se destaca que en el grupo 1 la mayoría tenía un VI normal; en el grupo 2 presentaban rigidez arterial e HVI concéntrica; en tanto que el grupo 3 estaba integrado por individuos con HVI. Al analizar los eventos se vio que los pacientes del grupo 2 tuvieron más eventos (mortalidad CV, hospitalización por IC y muerte súbita abortada) que los del grupo 1 y que el grupo 3 fue el que presentó el mayor número de eventos. La espirolactona logró demostrar reducción del objetivo primario en el subgrupo 3.

Un registro asiático, cuyo objetivo fue determinar el patrón de comorbilidades asociado a la IC, observó que en pacientes con FEp los fenotipos más predominantes fueron: añosos-FA (edad promedio 68 años, FA 68%, ERC 64%), metabólico (obesos 45%, HTA 88%, DM 64%) y diabetes (DM 97%, obesos 22%, ERC 89%)<sup>(73)</sup>.

Borlaug et al. sugieren una forma de determinar el fenotipo de cada paciente tomando en

cuenta las comorbilidades, la función cardíaca y vascular pulmonar, la situación hemodinámica, la función de estructuras extracardíacas y los biomarcadores<sup>(74)</sup> (figura 5).

Si bien hasta el momento no existe consenso sobre cómo definir los fenotipos, sí hay bastante acuerdo en cuanto a que su definición permitirá realizar ensayos clínicos dirigidos con la esperanza de encontrar fármacos que disminuyan la mortalidad de la ICFEp.

### Tratamiento

El manejo de la congestión con diuréticos para mejorar los síntomas y disminuir las internaciones<sup>(75)</sup>, así como el tratamiento de las comorbilidades eran hasta el momento las herramientas disponibles para los pacientes con ICFEp.

### Medidas generales

En los últimos años han surgido herramientas útiles en el manejo no farmacológico de estos pacientes que demuestran mejoras en la clase funcional y en eventos CV menores.

### Manejo de la FA

En este sentido, el manejo de control del ritmo para disminuir la carga de FA y su concepción del riesgo de eventos han cambiado significativamente.

El tratamiento de la FA estaba enfocado en la prevención del *stroke* y el manejo de los síntomas mediante control de la frecuencia o del ritmo. Sin embargo, datos recientes sugieren que el avance de la miopatía de la AI y su asociación con el desarrollo y la progresión de la ICFE<sub>p</sub> pueden ser la causa del mal pronóstico de la FA. Este hecho sugiere necesaria una reevaluación de las estrategias de tratamiento para la ICFE<sub>p</sub>-FA, con un enfoque centrado en evitar su progresión<sup>(57,76,77)</sup>.

#### Monitorización de la presión arterial pulmonar

El estudio Champion marcó un hito en la prevención de reinternaciones por IC a través de la monitorización invasiva con control a distancia de la presión de la arteria pulmonar (PAP) y de la frecuencia cardíaca. Enroló 84 pacientes con IC CF II, independiente de la FEVI (20% tenía FEVI  $\geq 40\%$ ) e internación en el último año. Se randomizaron a monitorización de la PAP a través del dispositivo CardioMEMS<sup>MR</sup> vs. control<sup>(75)</sup>. En el seguimiento a 15 meses, los pacientes del grupo intervención tuvieron un 37% de reducción de las hospitalizaciones. Este estudio motivó la autorización de la Food and Drug Administration (FDA) para su utilización en 2014.

En 2021 se publicaron los resultados del estudio Guide-HF que enroló 1.000 pacientes a CardioMEMS<sup>MR</sup> vs. control. En este caso, fueron incluidos pacientes en CF II-IV, que hubieran tenido una internación previa o tuvieran PN elevados. El 45% de pacientes tenía FEVI  $> 40\%$  y 35% FEVI  $> 50\%$ . En objetivo primario combinado fue muerte CV o eventos por IC (internación o consulta de urgencia). El análisis del estudio se vio modificado por la pandemia por covid-19. El resultado global no mostró diferencias significativas, pero un análisis precovid mostró una disminución del objetivo primario en el grupo intervención a expensas de reducción de las hospitalizaciones en un porcentaje similar al hallado en el Champion<sup>(78)</sup>.

#### Ejercicio y control de peso

Se ha hecho mención de la “paradoja de la obesidad” en la IC y la falta de evidencia en la ICFE<sub>p</sub>. En este sentido, Kitzman et al. realizaron un estudio con 100 pacientes para evaluar los efectos de una dieta con restricción calórica y/o el ejercicio aeróbico. Observaron que ambos por separado y con efecto aditivo combinados mejoraron la capacidad de ejercicio medida a través del consumo de O<sub>2</sub>, disminuyeron la masa del VI y aumentaron la relación E/e'<sup>(79)</sup>. El estudio Legacy analizó el beneficio de la pérdida de peso en 1.400 pacientes obesos con FA y observó que la sobrevida libre de

FA fue significativamente mayor en los pacientes que perdían más del 10% de peso. Los pacientes que perdieron más de un 3% mejoraron además parámetros de DD como el tamaño de la AI y la relación E/e'<sup>(80)</sup>.

El ejercicio físico y la rehabilitación también han demostrado mejorar la clase funcional y el entrenamiento cardiorrespiratorio, sin cambios en la función sistólica o diastólica<sup>(81)</sup>.

#### Manejo de la hipertensión

El objetivo de cifras de presión arterial (PA) así como el riesgo de eventos en los pacientes con ICFE<sub>p</sub> no han sido estudiados. Las guías recomiendan en forma genérica en pacientes con IC una PA  $< 130/80$  mmHg<sup>(8)</sup>. Un metaanálisis del año 2019 que incluye 10 estudios randomizados que comparan distintos fármacos contra placebo y analiza mortalidad CV, hospitalizaciones por IC, deterioro de la función renal e hipotensión en ICFE<sub>p</sub> mostró una reducción significativa en las hospitalizaciones por IC en el grupo tratamiento<sup>(82)</sup>.

Un subestudio del Topcat recientemente publicado utiliza un análisis de tiempo en cifras objetivo definido como una PAS entre 110 y 130 mmHg. Se usó el objetivo primario del Topcat: mortalidad CV, muerte súbita abortada, hospitalizaciones por IC, y se subdividió a los pacientes en cuatro subgrupos según el porcentaje de tiempo que lograban las cifras objetivo: 0-25%, 25-50%, 50-75%,  $> 75\%$ . Los resultados muestran que los pacientes que estuvieron  $> 75\%$  en cifras objetivo tuvieron una reducción significativa del objetivo primario. Este grupo estaba compuesto por pacientes más jóvenes, mayor proporción de pacientes de raza blanca y con menor IMC.

#### Medidas farmacológicas

No existe en la actualidad ningún fármaco que haya demostrado disminuir la mortalidad en pacientes con ICFE<sub>p</sub>.

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAI) son fármacos con probados beneficios en el tratamiento de la ICFE<sub>p</sub>. Sin embargo, la fisiopatología de la ICFE<sub>p</sub> hace que SRAA no esté tan estimulado y de ahí que los resultados en este grupo de pacientes no hayan sido igual de alentadores y que su mortalidad sea menor respecto al grupo ICFE<sub>r</sub><sup>(22,74)</sup>.

En el 2003, el CHARM Preserved enroló pacientes con IC y FEVI  $> 40\%$  y los randomizó a candesartán o placebo. Si bien no se logró el objetivo primario de muerte CV u hospitalización por IC en el grupo candesartán, la hospitalización por

IC, que fue un objetivo secundario preespecificado, quedó en el límite de la significación estadística (HR 0,84; 95% CI, 0,07-1,00;  $p = 0,047$ )<sup>(38)</sup>.

Los MRA son fármacos que reducen la fibrosis, uno de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la ICfEp. El primer estudio realizado con espirolactona fue el Aldo-DHF en el 2013. Se incluyeron pacientes con CF II-III, FEVI > 50%, DD  $\geq$  1 o FA. Se vio una reducción de la relación E/e', un descenso de la masa del VI y de los PN, pero no demostró mejoría en los síntomas ni en el consumo de  $O_2$ <sup>(83)</sup>.

En el 2014, el estudio Topcat con espirolactona en pacientes con FEVI > 45% tampoco logró demostrar el objetivo primario de muerte CV, muerte cardíaca abortada u hospitalización por IC. Sin embargo, la variable hospitalización por IC (65% de los eventos totales) tuvo una disminución del 31% en la rama tratamiento<sup>(84)</sup>. De modo similar, un análisis posterior del Topcat<sup>(85)</sup> que evaluó los pacientes según la zona geográfica de procedencia, mostró que el objetivo primario fue estadísticamente significativo en la población de América (Estados Unidos, Canadá, Argentina y Brasil). Sin embargo, se observaron otras diferencias entre las poblaciones; por ejemplo, el grupo Georgia y Rusia tuvo cuatro veces menos eventos que el grupo América y la dosificación de un metabolito activo de la espirolactona en la población rusa que dijo tomar espirolactona fue indetectable en un porcentaje alto de los pacientes (30% vs. 3%), lo que hace dudar sobre el cumplimiento del tratamiento<sup>(86)</sup>.

De cualquier manera, el rigor científico indica que la falla en demostrar la hipótesis nula invalida la interpretación de otros resultados. En la actualidad, hay 3 trabajos en curso que arrojarán datos sobre el papel de los MRA en la ICfEp (Spirit-HD, Spirit-HF y Finearts-HF).

Con el tiempo se volvió a probar un ARAII, pero en este caso asociado a una molécula que inhibe la degradación del NT-proBNP, sustancia con efecto natriurético y vasodilatador.

La introducción de la molécula de sacubitril-valsartán marcó un cambio en el tratamiento y en el pronóstico de los pacientes con ICfEr, a partir de la publicación de un único estudio con importantes resultados: el Paradigm-HF<sup>(87)</sup>. Esto generó expectativas en la investigación en la ICfEp.

El primer estudio con ARNI fue el Paramount, que incluyó pacientes en CF II-III, FEVI  $\geq$  45% y NT-proBNP elevado y los randomizó a sacubitril-valsartán o placebo. En el seguimiento a 12 meses, el descenso de NT-proBNP fue significati-

vo en el grupo tratamiento, así como el cambio en el volumen de la AI<sup>(88)</sup>.

Sin embargo, el estudio Paragon-HF<sup>(40)</sup> que analizó el efecto en pacientes con FEVI > 45% no logró demostrar un beneficio en el objetivo primario de mortalidad CV u hospitalizaciones por IC. Si bien los pacientes en el grupo tratamiento tuvieron menos internaciones, no se alcanzó la significación estadística. En el análisis de subgrupos, sacubitril-valsartán mostró una reducción en el objetivo primario en mujeres con FEVI < 57%.

Un análisis agrupado del Paradigm-HF y del Paragon-HF mostró que el beneficio de ARNI vs. un iSRAA varía con la FEVI y en particular para la hospitalización por IC, parece extenderse a pacientes con FEVI levemente reducida. Este beneficio se extiende a un rango mayor de FEVI en las mujeres en comparación con los hombres<sup>(89)</sup>. Estos hallazgos hicieron que la FDA ampliara la indicación de sacubitril-valsartán para pacientes con FE por debajo de lo normal (valor que queda a interpretación del médico)<sup>(90)</sup>.

Un metaanálisis que incluye 5 estudios con más de 10.000 pacientes que evalúan el efecto de los iSRAA en ICfEp (PEP-CHF, Charm preserved, I-Preserved, Topcat y Paragon-HF) concluye que sacubitril-valsartán disminuye las hospitalizaciones por IC (HR 0,73; 95% CI, 0,61-0,87) y que los iSRAA no muestran efecto sobre la mortalidad<sup>(91)</sup>.

El primer fármaco en mostrar un claro beneficio en eventos, a expensas de las internaciones por IC, es la empagliflozina. Esto llevó a que las agencias reguladoras de medicamentos en Estados Unidos y en Europa, FDA y Agencia Europea de Medicamentos dieran la aprobación para su uso en IC independiente de la FEVI.

El desarrollo de la investigación con gliflozinas en tres patologías que tienen mecanismos fisiopatológicos comunes y que suelen asociarse, como la DM, la IC y la ERC, ha sido exponencial.

La evidencia es firme en cuanto al beneficio en los tres escenarios, actualmente son fármacos de primera línea para su tratamiento. Estrictamente en la ICfEr integran el grupo de las cuatro drogas con indicación clase I. Esto generó expectativas para la investigación en la ICfEp, donde hasta el momento solo están disponibles los resultados de un estudio con empagliflozina, pero en breve estarán los del estudio Deliver con dapagliflozina<sup>(92)</sup>.

Las gliflozinas cuentan con varios mecanismos de acción que contrarrestan los mecanismos fisiopatológicos de distintos fenotipos de ICfEp. Estos incluyen la diuresis osmótica con disminución de la congestión sin provocar el estímulo rebote del

SRAA, la acción sobre el receptor NHE1 que disminuye la concentración de Ca intracelular y previene la fibrosis, la modificación del metabolismo energético que prioriza la generación de ATP por la vía de las cetonas, que es la que tiene mejor relación costo/beneficio para el miocardio, y efectos antiinflamatorios estimulando la SIRT1 y AMPK e inhibiendo la de mTOR y Akt.

Todo esto conduce a una disminución del estrés oxidativo, mejora la función mitocondrial, disminuye el daño sobre la microvasculatura coronaria y mejora la función contráctil del miocardio<sup>(93)</sup>.

### Conclusión

La ICFEp es una entidad con características especiales que la hacen diferente a la ICFer que estamos acostumbrados a diagnosticar y tratar. La evidencia sugiere que se trata de una patología distinta, más que de una variante de la IC, con definiciones diagnósticas complejas, múltiples mecanismos fisiopatológicos implicados y comorbilidades acompañantes, que según su presentación arrojan un fenotipo que requiere un tratamiento individualizado.

La evidencia reciente, con la disminución de las internaciones en pacientes tratados con empagliflozina, es auspiciosa. Las internaciones en estos pacientes son frecuentes y determinan un pronóstico ominoso, además de un gasto al sistema de salud importante. Sin embargo, parece necesario definir con mayor precisión este grupo heterogéneo de pacientes y realizar una investigación mejor direccionada que redunde en tratamientos que logren disminuir la mortalidad.

**Verónica González**, ORCID: 0000-0002-8578-1517

Editora responsable: Dra. Victoria Ramos

### Bibliografía

1. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-61. doi: 10.1056/NEJ-Moa2107038
2. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390(10106):1981-95. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31071-1.
3. Shah AM, Claggett B, Loehr LR, Chang PP, Matsushita K, Kitzman D, et al. Heart failure stages among older adults in the community: the atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 2017;135(3):224-40. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023361
4. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
5. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrcardio.2017.65.
6. Kim M-N, Park S-M. Current status of pharmacologic and nonpharmacologic therapy in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin*. 2021;17(3):463-82. doi: 10.1016/j.hfc.2021.02.008.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* [Internet]. 2017 Ago [consulta: 10 Mar 2022];136(6) [aprox.24p.]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000509>
9. Iannaccone M, Conrotto F, Pennone M, D'Amico M. Tears are words that heart cannot express. *Eur Heart J*. 2016;37(43):3293.1-3293. doi: 10.1093/eurheartj/ehw178.
10. Tan YT, Wenzelburger F, Lee E, Heatlie G, Leyva F, Patel K, et al. The pathophysiology of heart failure with normal ejection fraction: exercise echocardiography reveals complex abnormalities of both systolic and diastolic ventricular function involving torsion, untwist, and longitudinal motion. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1):36-46. doi: 10.1016/j.jacc.2009.03.037.
11. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(11):845-54. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.077.
12. Biering-Sørensen T, Santos M, Rivero J, McCullough SD, West E, Opatowsky AR, et al. Left ventricular deformation at rest predicts exercise-induced elevation in pulmonary artery wedge pressure in patients with unexplained dyspnoea. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):101-10. doi: 10.1002/ejhf.659.
13. Opdahl A, Remme EW, Helle-Valle T, Lyseggen E, Vartdal T, Pettersen E, et al. Determinants of left ventricular early-diastolic lengthening velocity: independent contributions from left ventricular relaxation, restoring forces, and lengthening load. *Circulation*. 2009;119(19):2578-86 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.791681..

14. Ma C, Luo H, Fan L, Liu X, Gao C. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Braz J Med Biol Res.* 2020;53(7):e9646. doi: 10.1590/1414-431X20209646.
15. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CSP, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010;3(5):588-95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
16. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2014;11(9):507-15. doi: 10.1038/nrcardio.2014.83.
17. Santos ABS, Roca GQ, Claggett B, Sweitzer NK, Shah SJ, Anand IS, et al. Prognostic relevance of left atrial dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* [Internet]. 2016 Abr [consulta: 22 Feb 2022];9(4):e002763. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002763>
18. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS, Stroud RE, Nierert PJ, Bradshaw AD, et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation.* 2015;131(14):1247-59. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013215.
19. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2018;138(9):861-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
20. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641.
21. Shah SJ. BNP: Biomarker Not Perfect in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2022;43(20):1952-4 doi: 10.1093/eurheartj/ehac121.
22. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, Lund LH. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2022;19(2):100-16. doi: 10.1038/s41569-021-00605-5.
23. Park JJ, Park J-B, Park J-H, Cho G-Y. Global longitudinal strain to predict mortality in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(18):1947-57. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.064.
24. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-52. doi: 10.1161/CIR.0b013e31829e8807.
25. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129-200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
26. Lund LH, Claggett B, Liu J, Lam CS, Jhund PS, Rosano GM, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(8):1230-9. doi: 10.1002/ejhf.1149.
27. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, Desai A, Anand I, Sweitzer NK, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2016;37(5):455-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehv464.
28. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med.* 1971;285(26):1441-6. doi: 10.1056/NEJM1971112232852601.
29. Segar MW, Patel KV, Berry JD, Grodin JL, Pandey A. Generalizability and implications of the H2FPEF score in a cohort of patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2019;139(15):1851-3. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039051.
30. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, Lam CSP, Desai AS, Anand IS, et al. Application of the H2 FPEF score to a global clinical trial of patients with heart failure with preserved ejection fraction: the TOPCAT trial. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(10):1288-91. doi: 10.1002/ejhf.1542.
31. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53(13):1119-26. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
32. Barandiarán Aizpurua A, Sanders van Wijk S, Brunner La Rocca H, Henkens M, Heymans S, Beussink Nelson L, et al. Validation of the HFA PEFF score for the diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(3):413-21. doi: 10.1002/ejhf.1614.
33. Amanai S, Harada T, Kagami K, Yoshida K, Kato T, Wada N, et al. The H2FPEF and HFA-PEFF algorithms for predicting exercise intolerance and abnormal hemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Sci Rep.* 2022;12(1):13. doi: 10.1038/s41598-021-03974-6.
34. Churchill TW, Li SX, Curreri L, Zern EK, Lau ES, Liu EE, et al. Evaluation of 2 existing diagnostic scores for heart failure with preserved ejection fraction against a comprehensively phenotyped cohort. *Circulation.* 2021;143(3):289-91. doi: 10.1161/CIR-

- CULATIONAHA.120.050757.
35. van Riet EES, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MAJ, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review: prevalence of heart failure and ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(3):242-52. doi: 10.1002/ejhf.483.
  36. Bursi F, Weston SA, Redfield MM, Jacobsen SJ, Pakhomov S, Nkomo VT, et al. Systolic and diastolic heart failure in the community. *JAMA.* 2006;296(18):2209-16. doi: 10.1001/jama.296.18.2209.
  37. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, Coats AJ, Filippatos G, Ruschitzka F, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-25. doi: 10.1002/ejhf.566.
  38. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *The Lancet.* 2003;362(9386):777-81. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14285-7.
  39. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
  40. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–Neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1609-20. doi: 10.1056/NEJMoa1908655.
  41. Shah SJ, Aistrup GL, Gupta DK, O’Toole MJ, Nahhas AF, Schuster D, et al. Ultrastructural and cellular basis for the development of abnormal myocardial mechanics during the transition from hypertension to heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;306(1):H88-100. doi: 10.1152/ajpheart.00642.2013.
  42. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2008;359(23):2456-67. doi: 10.1056/NEJMoa0805450.
  43. Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, Lee A, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med.* 2017;377(1):13-27. doi: 10.1056/NEJMoa1614362.
  44. Kass DA. Understanding HFpEF with obesity: will pigs come to the rescue?. *JACC Basic Transl Sci.* 2021;6(2):171-3. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.12.010.
  45. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, Bhambhani V, Cushman M, Naylor M, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic Traits With Incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):701-9. doi: 10.1016/j.jchf.2018.05.018.
  46. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: a systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens.* 2014;32(1):16-25. doi: 10.1097/HJH.0b013e328364fb58.
  47. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the existence of a distinct obese phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2017;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
  48. Yagmur J, Cansel M, Kurtoglu E, Hidayet S, Acikgoz N, Ermis N, et al. Assessment of left atrial volume and function by real time three-dimensional echocardiography in obese patients. *Echocardiogr.* 2017;34(2):210-6. doi: 10.1111/echo.13417.
  49. Harada T, Obokata M. Obesity-Related heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis and potential therapies. *Heart Fail Clin.* 2020;16(3):357-68. doi: 10.1016/j.hfc.2020.02.004.
  50. van Woerden G, Gorter TM, Westenbrink BD, Willems TP, van Veldhuisen DJ, Rienstra M. Epicardial fat in heart failure patients with mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2018;20(11):1559-66. doi: 10.1002/ejhf.1283.
  51. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, Maisel A, Cleland JGF, Kozhuharov N, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(6):715-31. doi: 10.1002/ejhf.1494.
  52. de Simone G, Devereux RB, Roman MJ, Alderman MH, Laragh JH. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension.* 1994;23(5):600-6. doi: 10.1161/01.hyp.23.5.600.
  53. Powell-Wiley TM, Ngwa J, Kebede S, Lu D, Schulte PJ, Bhatt DL, et al. Impact of body mass index on heart failure by race/ethnicity from the Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) Registry. *JACC Heart Fail.* 2018;6(3):233-42. doi: 10.1016/j.jchf.2017.11.011.
  54. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(22):2739-49. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1111.
  55. Chandramouli C, Tay WT, Bamadhaj NS, Tromp J, Teng T-HK, Yap JLL, et al. Association of obesity with heart failure outcomes in 11 Asian regions: a cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(9):e1002916. doi: 10.1371/journal.pmed.1002916. eCollection 2019 Sep.
  56. Reddy YNV, Obokata M, Gersh BJ, Borlaug BA. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation.* 2018;137(5):534-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030093.
  57. Sugumar H, Nanayakkara S, Vizi D, Wright L, Chieng D, Leet A, et al. A prospective Study using invasive haemodynamic measurements following

- catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(5):785-96. doi: 10.1002/ejhf.2122.
58. Pellicori P, Urbinati A, Kaur K, Zhang J, Shah P, Kazmi S, et al. Prevalence and Incidence of Atrial Fibrillation in Ambulatory Patients With Heart Failure. *Am J Cardiol.* 2019;124(10):1554-60. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.08.018.
59. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, Magnani JW, McManus DD, Lubitz SA, et al. Atrial fibrillation begets heart failure and vice versa: temporal associations and differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circulation.* 2016;133(5):484-92. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018614.
60. Sartipy U, Dahlström U, Fu M, Lund LH. Atrial fibrillation in heart failure with preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):565-74. doi: 10.1016/j.jchf.2017.05.001.
61. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, Tieleman RG, Van der Harst P, Hillege HL, et al. Incidence of atrial fibrillation and relationship with cardiovascular events, heart failure, and mortality: a community-based study from the Netherlands. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(9):1000-7. doi: 10.1016/j.jacc.2015.06.1314.
62. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, Redfield MM. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013;128(10):1085-93. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001475.
63. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow GC, Gersh BJ, et al. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2015;8(4):393-402. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001303.
64. Lip GYH, Laroche C, Popescu MI, Rasmussen LH, Vitali-Serdoz L, Dan G-A, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation in Europe: a report from the EURObservational Research Programme Pilot survey on Atrial Fibrillation. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(6):570-82. doi: 10.1002/ejhf.254.
65. Silva-Cardoso J, Zharinov OJ, Ponikowski P, Nadjitch-Brûlé L, Lewalter T, Brette S, et al. Heart failure in patients with atrial fibrillation is associated with a high symptom and hospitalization burden: the RealiseAF survey. *Clin Cardiol.* 2013;36(12):766-74. doi: 10.1002/clc.22209.
66. Sramko M, Wichterle D, Melenovsky V, Clemens M, Fukunaga M, Peichl P, et al. Resting and exercise-induced left atrial hypertrophy in patients with atrial fibrillation: The causes and implications for catheter ablation. *JACC Clin Electrophysiol.* 2017;3(5):461-9. doi: 10.1016/j.jacep.2016.12.010.
67. Ariyaratnam JP, Elliott AD, Mishima RS, Gallagher C, Lau DH, Sanders P. Heart failure with preserved ejection fraction: an alternative paradigm to explain the clinical implications of atrial fibrillation. *Heart Rhythm O2.* 2021;2(6):771-83. doi: 10.1016/j.hroo.2021.09.015.
68. Telles F, Nanayakkara S, Evans S, Patel HC, Mariani JA, Vizi D, et al. Impaired left atrial strain predicts abnormal exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(4):495-505. doi: 10.1002/ejhf.1399.
69. Sorimachi H, Omote K, Borlaug BA. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2021;17(3):483-98. doi: 10.1016/j.hfc.2021.02.009.
70. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, Saraste A, Hage C, Tan R-S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J.* 2018;39(37):3439-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehy531.
71. Kao DP, Lewsey JD, Anand IS, Massie BM, Zile MR, Carson PE, et al. Characterization of subgroups of heart failure patients with preserved ejection fraction with possible implications for prognosis and treatment response. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(9):925-35. doi: 10.1002/ejhf.327.
72. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, Basso MD, Cvijic ME, Li Z, et al. Clinical phenogroups in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2020;8(3):172-84. doi: 10.1016/j.jchf.2019.09.009.
73. Tromp J, Tay WT, Ouwerkerk W, Teng T-HK, Yap J, MacDonald MR, et al. Multimorbidity in patients with heart failure from 11 Asian regions: a prospective cohort study using the ASIAN-HF registry. *PLoS Med.* 2018;15(3):e1002541. doi: 10.1371/journal.pmed.1002541.
74. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):559-73. doi: 10.1038/s41569-020-0363-2.
75. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9766):658-66. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60101-3.
76. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, Brandes A, Eckardt L, Elvan A, et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020;383(14):1305-16. doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
77. Treatment-Related Changes in Left Atrial Structure in Atrial Fibrillation: Findings From the CABANA Imaging Substudy [Internet]. [citado 21 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCEP.120.008540>
78. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, Bhatt K, Ducharme A, Horstmanshof D, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *The Lancet.* 2021;398(10304):991-1001. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01754-2.

79. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled trial. *JAMA*. 2016;315(1):36-46. doi: 10.1001/jama.2015.17346.
80. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M, Mehta AB, Mahajan R, Wong CX, et al. Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(20):2159-69. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.002.
81. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, Agarwal S, Garg J, Kitzman D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Circ Heart Fail*. 2015;8(1):33-40. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001615.
82. Kawano H, Fujiwara A, Kai H, Kumagai E, Okamoto R, Shibata R, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res*. 2019;42(4):504-13. doi: 10.1038/s41440-019-0216-8.
83. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of Spironolactone on Diastolic Function and Exercise Capacity in Patients With Heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA*. 2013;309(8):781-91. doi: 10.1001/jama.2013.905.
84. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370(15):1383-92. doi: 10.1056/NEJMoa1313731.
85. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Clausell N, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) Trial. *Circulation*. 2015;131(1):34-42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013255.
86. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, et al. Spironolactone metabolites in TOPCAT — New insights into regional variation. *N Engl J Med*. 2017;376(17):1690-2. doi: 10.1056/NEJMc1612601.
87. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(11):993-1004. doi: 10.1056/NEJMoa1409077.
88. Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, et al. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9851):1387-95. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61227-6.
89. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett B, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation*. 2020;141(5):352-61. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044586.
90. Highlights of prescribing information [Internet]. Maryland: Food and Drug Administration; 2021 [consulta: 21 marzo 2022]. Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/207620s0181bl.pdf)
91. Kuno T, Ueyama H, Fujisaki T, Briasouli A, Takagi H, Briasoulis A. Meta-analysis evaluating the effects of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on outcomes of heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2020;125(8):1187-93. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.009.
92. Solomon SD, Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(7):1217-25. doi: 10.1002/ejhf.2249.
93. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura [Internet]. *Rev Urug Cardiol*. 2021 Jul [consulta: 8 marzo 2022];36(1). Disponible en: <https://suc.org.uy/sites/default/files/2021-12/1688-0420-ruc-36-2-e401.pdf>