

## Artículo de Revisión

# Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y sus diferentes fenotipos

## Heart failure with preserved ejection fraction and its different phenotypes

Miguel Camafort MD PhD FEFIM<sup>1-2</sup>; Ana Suárez-Lombraña MD<sup>1</sup>; Emmanuel Coloma MD<sup>1</sup>.

1 Hospital CLÍNIC. Universidad de Barcelona. España. 2 Centro de Investigación Biomédica en Red de Obesidad y Nutrición (CIBER-OBN). Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España.

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 16 de Septiembre de 2023

Aceptado después de revisión

el 18 de Septiembre de 2023

[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

**Keywords:**

Insuficiencia Cardíaca con Fracción de eyección preservada, comorbilidades, Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

**Palabras clave:**

Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, comorbilidades, Type 2 Diabetes mellitus, hypertension, chronic obstructive pulmonary disease.

## RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) es una condición clínica que se caracteriza por una variedad de variables que influyen en su aparición y progresión. Estos factores incluyen una variedad de comorbilidades. Asimismo, la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo, origen de la ICFEp puede ser causada por un gran número de diferentes interacciones entre las variables hemodinámicas, metabólicas, pulmonares, renales y geriátricas. Por lo tanto, en combinación con la administración de inhibidores del co-transportador de sodio/glucosa tipo 2 (ISGLT2) en todos los pacientes, el tratamiento personalizado basado en los perfiles clínicos individuales puede ser el medio más eficaz para mejorar el pronóstico. Esto se debe a que los enfoques terapéuticos personalizados son capaces de dirigir mejor los síntomas y las condiciones específicas que los pacientes están experimentando. En este estudio, se han analizado los fenotipos más comunes que deben considerarse en la administración de ICFEp para optimizar la terapia usualmente difícil de estos pacientes.

**Heart failure with preserved ejection fraction and its different phenotypes**

## ABSTRACT

Heart Failure with Preserved ejection fraction (HFpEF) is a clinical condition that is characterized by a variety of variables that influence its start and progression. These factors include a variety of comorbidities. Diastolic dysfunction of the left ventricle of the heart can be caused by a wide number of different interactions between circulatory, metabolic, pulmonary, renal, and geriatric variables. Therefore, combined with the administration of sodium/glucose co-transporter type2 (ISGLT2) inhibitors in all patients, having a personalised treatment approach based on individual clinical profiles may represent the most effective means of improving the prognosis. This is because personalised therapeutic approaches are able to better target specific symptoms and conditions that patients are experiencing. In this study, we have analysed the most common phenotypes that should be considered in the management of HFpEF in order to optimise the usually challenging therapy of these patients.

**INTRODUCTION**

En las últimas guías de la ESC, se clasifica la IC según la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)<sup>1</sup>. La ICFEp (FEVI  $\geq$  50%) se caracteriza por una disfunción diastólica miocárdica, que resulta en aumentos desproporcionados de las presiones de llenado del corazón a fin de mantener el gasto cardíaco. El tratamiento de pacientes con diferentes perfiles clínicos puede diferir sustancialmente, pudiendo ser beneficioso para ciertos fenotipos y

no ser apropiado para otros. Por ello, es importante perfilar los fenotipos de pacientes para ejecutar un enfoque terapéutico personalizado<sup>2</sup>. En el presente artículo se revisarán las características de los diferentes grupos fenotípicos de la ICFEp tanto primaria como secundaria.

**ICFEP PRIMARIA**

La ICFEp primaria se define como un deterioro en la relajación o distensibilidad del miocardio (disfunción dias-



**FIGURA 1**  
Mecanismos patogénicos de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

tólica miocárdica) debido a múltiples factores de riesgo como hipertensión (HTA), envejecimiento, trastornos metabólicos, estados inflamatorios y otras condiciones, pero sin ninguna causa subyacente específica, por lo que se considera como un síndrome heterogéneo con múltiples mecanismos patogénicos (Figura 1)<sup>2</sup>. Los diferentes fenotipos que caracterizan la ICfEp<sup>1</sup> son edad, sexo, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, apnea del sueño, hipertensión arterial e hipotensión arterial, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, deficiencia de hierro, enfermedad de las arterias coronarias, fibrilación auricular, frecuencia cardíaca alta, Incompetencia cronotrópica, regurgitación mitral funcional auricular, regurgitación tricuspídea funcional, caquexia y sarcopenia, fracción de eyección muy alta (>65% / >70%), FEVI entre 50% y 55%, e ICfEp en pacientes con cáncer.

### Edad

Se han definido 2 fenotipos; el primero incluye a una población joven, de sexo masculino, con presencia factores de riesgo cardiovascular, como obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2), predominantemente en razas negra y asiática. Mientras que el otro grupo, se caracteriza por mujeres de raza blanca mayores que presentan más comorbilidades como HTA, fibrilación auricular (FA) y enfermedad renal crónica (ERC); polimedicadas, mayor prevalencia de hiperpotasemia y con más depleción de volumen. Como dato importante, a pesar de que las tasas de mortalidad son más altas en pacientes mayores, éstas son de causa no cardiovascular<sup>3</sup>.

### Sexo

En las mujeres es más prevalente la ICfEp probablemente por varios factores, que incluyen diferencias sexuales

en genética y epigenética, entorno estrogénico, antropometría, entre otros. Sin embargo, a nivel miocárdico, existen otras características que predisponen al sexo femenino a presentar ICfEp, como menor tamaño y mayor grosor de las cavidades ventriculares y estructuras vasculares más pequeñas, remodelado ventricular concéntrico, menos reserva diastólica, menor distensibilidad miocárdica, mayor consumo de oxígeno a nivel miocárdico y más rigidez arterial entre otros<sup>4</sup>.

Por otro lado, otras condiciones específicas del sexo femenino promueven la aparición de ICfEp como factores de riesgo metabólicos (HTA, hipercolesterolemia, obesidad y DM2), déficit de hierro (DH), enfermedades autoinmunes (inflamación y riesgo de hipertensión pulmonar), preeclampsia, cáncer de mama y sus tratamientos oncoespecífico<sup>4</sup>.

También se ha demostrado que las mujeres presentan peores síntomas (y más graves) relacionados con la insuficiencia cardíaca (IC), además de peor calidad de vida; sin embargo, presentan menos mortalidad cardiovascular, menos muertes de causa no cardiovascular y menor mortalidad por todas las causas, en comparación con los varones<sup>5</sup>.

### Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2)

Su presencia está asociada a mayor riesgo de hospitalización y muerte por todas las causas.

A nivel fisiopatológico los productos finales de la glicosilación, como consecuencia de la hiperglicemia, produce un aumento de la utilización de ácidos grasos por mayor consumo de oxígeno en el miocardio, que conlleva su acumulación en los miocitos (lipotoxicidad), promoviendo la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina, observándose mayor apoptosis de miocitos, aumento de colágeno en la matriz extracelular, presencia de citoquinas proinflamatorias, más fibrosis intersticial, afectando finalmente a la relajación cardíaca por mayor rigidez miocárdica<sup>6</sup>.

### Obesidad

Los cambios observados en personas con obesidad e ICfEp son aumento de la resistencia vascular pulmonar, mayor presión arterial pulmonar media, indicadores de disfunción del ventrículo derecho y aplanamiento del tabique VI.

Además, la ICfEp con obesidad es el factor más importante para el desarrollo de síndrome de apnea obstructiva del sueño, que se asocia a mala calidad de vida y disminución de la supervivencia.

### Hipertensión Arterial

Es el factor de riesgo cardiovascular más prevalente de todos los relacionados a ICfEp, no siendo claro si es más un factor o una causa que favorece su aparición. Un mejor control de la presión arterial puede reducir tanto las hospitalizaciones por ICfEp como los diagnósticos de novo<sup>7,8</sup>.

Por otra parte, la hipotensión podría considerarse una barrera para optimizar el tratamiento de la IC, como la implementación de nuevos tratamientos como los ISGLT2 que han demostrado su efectividad y seguridad en ICfEp<sup>8,9</sup>.

### Hipertensión Pulmonar (HTP)

Su prevalencia no está claramente establecida por la baja frecuencia sistemática de cateterismo cardíaco derecho, pero la prevalencia combinada de HTP (pre y post capilar) en ICfEp es muy variable y puede llegar a ser del 55%<sup>10</sup>.

Los pacientes con ICfEp e HTP tienen peor pronóstico, tienden a ser mayores, presentan HTA y ciertos cambios en parámetros ecocardiográficos, como aumento de volumen de la AI y elevación del índice E/e<sup>11</sup>.

### Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Se sabe que el 14,4% pacientes con ICfEp padece de EPOC, además de duplicar la presencia de EPOC el riesgo de padecer ICfEp.

Ciertos mecanismos como la inflamación sistémica, disfunción endotelial, HTP por vasoconstricción, remodelado de arterias pulmonares y alteración del llenado del VI, asociado a la obstrucción de vías respiratorias e hiperinsuflación pulmonar resultan en una peor calidad de vida, más hospitalizaciones y aumento de la mortalidad. Los pacientes con EPOC e ICfEp frecuentemente son hombres, fumadores, con uso de diuréticos y hospitalizaciones previas, además de presentar mayor hipertrofia del VI, aumento de la masa ventricular y de la fibrosis, y más rigidez de la aorta torácica<sup>12</sup>.

### Enfermedad renal

La mitad de los pacientes con ICfEp tienen enfermedad renal, y estos pacientes tienen el riesgo elevado de ICfEp ya que está asociada frecuentemente a HTA (activación de la rigidez miocárdica, hipertrofia y fibrosis intersticial) y a un peor remodelado miocárdico<sup>13</sup>. Por otro lado, el trastorno hemodinámico inducido por la ICfEp se caracteriza por aumento de las presiones de llenado, mayor congestión periférica y presencia de HTP, que pueden alterar la función renal e incrementar el desarrollo de enfermedad renal, siendo un predictor independiente de mal pronóstico en ICfEp. En el estudio TOPCAT, se observó una relación inversamente proporcional entre los valores de FG con la mortalidad y el número de hospitalizaciones por IC<sup>14</sup>.

### Déficit de hierro

Su prevalencia oscila entre el 50-75% en pacientes con ICfEp, además presentan menor consumo máximo de oxígeno, más disnea, menos distancia en la prueba de la marcha de 6 minutos y peor calidad de vida. Mientras que algunos estudios sugieren peor pronóstico en pacientes con DH e ICfEp, otros no han encontrado relación entre hospitalizaciones y mortalidad; por lo que existen ensayos

clínicos en marcha para investigar los potenciales beneficios del tratamiento con hierro endovenoso en pacientes con ICfEp.

### Enfermedad coronaria

La enfermedad arterial coronaria (EAC) y la disfunción microvascular coronaria (DMC) son frecuentes en ICfEp, teniendo como factores predisponentes la edad, sexo femenino, DM2, HTA, tabaquismo y las enfermedades inflamatorias crónicas. La EAC en la ICfEp presenta disminución de la presión de perfusión coronaria, mayor deterioro hemodinámico durante el ejercicio y aumento de los niveles de troponinas, lo que conlleva a isquemia miocárdica con su posterior disfunción y fibrosis<sup>15</sup>. En la DMC, existe un flujo de reserva sanguínea coronaria anormal y una elevada resistencia microvascular, se evidencia aumento de la fibrosis en la resonancia magnética nuclear, mayor disfunción diastólica y peor pronóstico<sup>16</sup>.

### Alteraciones del ritmo y frecuencia

Existe una fuerte asociación entre ICfEp y la fibrilación auricular (FA), teniendo una prevalencia por encima del 50%. Fisiopatológicamente la base es una miopatía atrial, con aumento de la presión de las aurículas, remodelado de miocardiocitos y fibroblastos, fibrosis atrial y procesos inflamatorios. Muchas hospitalizaciones son debidas a episodios de FA por lo que es un factor importante para tener en cuenta.

En la ICfEp se observa una baja tolerancia al ejercicio, siendo la insuficiencia cronotrópica un ente causal muy importante. Asimismo, un aumento de la FC en reposo se asocia a peor pronóstico en enfermedades cardiovasculares.

### Regurgitación mitral funcional atrial

La regurgitación mitral funcional es una entidad con una alta prevalencia, pudiendo llegar a estar presente en más del 50% los pacientes afectados de FA y/o ICfEp. Su fisiopatología se basa en una mayor apertura del anillo mitral secundario a la dilatación auricular con imposibilidad del adecuado cierre de las valvas, asimismo se observa un ventrículo izquierdo de tamaño y funcionalidad preservados. La reconstrucción de la válvula mitral con técnicas percutáneas se abre como una opción para mejorar síntomas y calidad de vida, si bien faltan estudios más dirigidos que avalen la eficacia y seguridad<sup>17,18</sup>.

### Regurgitación tricuspídea funcional

La regurgitación tricuspídea funcional (RTF) está presente en aproximadamente el 20% los pacientes con ICfEp. En los últimos tiempos ha adquirido importancia clínica, al considerarse que en los pacientes con ICfEp y FA, se asocia a una mayor mortalidad<sup>19</sup>. La RTF es la consecuencia del remodelado del ventrículo derecho secundario a la hipertensión pulmonar postcapilar, que resulta en una mayor dilatación del anillo tricúspideo. Sin embargo, se ha evidenciado que algunos pacientes con

dilatación auricular derecha pueden presentar regurgitación tricúspide leve o moderada independientemente de la funcionalidad del ventrículo derecho<sup>20</sup>. A pesar de que aún se necesita mayor evidencia, los avances en las técnicas percutáneas se están posicionando como una nueva opción terapéutica<sup>21</sup>.

### Caquexia y sarcopenia

La ICfEp suele aparecer a partir de los 65 años y aumenta exponencialmente su incidencia con la edad. Este perfil de sujeto suele ir asociado a mayor comorbilidad y menor reserva funcional. Estas características hacen que sea muy probable que también presenten caquexia y sarcopenia, entidades que ya de por sí confieren peor pronóstico independientemente de las comorbilidades<sup>22</sup>. En los estudios realizados con los iSGLT2, no se ha demostrado una peor respuesta clínica ni mayor número de efectos adversos, en pacientes con caquexia y sarcopenia. Por todo ello, debe tenerse en cuenta tanto en el manejo integral del paciente como en la formulación de futuros estudios de cara a adecuar el tratamiento según la situación basal.

### Fracción de eyección entre 50% y 55%:

Se habla de este fenotipo ya que en diferentes ensayos clínicos con ICfEp el subgrupo con FEVI 50%-55% presenta características y respuesta al tratamiento diferente respecto al resto. En el Estudio TOP-CAT se observó un efecto beneficioso del uso de espirolactona en pacientes con FEVI 50-55% respecto a >55%, hallazgo similar en el PARAGON-HF con sacubitrilo/valsartan donde se observó una menor mortalidad por causa cardiovascular.

### Fracción de eyección muy alta (>65%/>70%)

Tradicionalmente se ha considerado dentro de la misma categoría a todas las IC con una fracción de eyección >50%. Sin embargo, varios trabajos publicados en la última década demuestran que se trata de un grupo muy heterogéneo con connotaciones tanto diagnósticas como terapéuticas<sup>23</sup>.

En este subgrupo es de especial relevancia descartar causas tratables no cardíacas que condicionen hiperdinamia del ventrículo izquierdo, como son las alteraciones del perfil tiroideo, alteraciones del ritmo, la anemia o infecciones, entre otras<sup>24</sup>. A su vez, debe completarse un examen exhaustivo de despistaje de otras patologías cardíacas que también pueden cursar con FEVI>65%, y para las cuales se disponen de métodos diagnósticos y terapéuticos como son la cardiomiopatía hipertrófica, la enfermedad de Fabry y la amiloidosis cardíaca.

### ICfEp en pacientes con cáncer

Los tratamientos oncológicos, tanto farmacológicos como radioterápicos, pueden presentar efectos adversos en el sistema cardiovascular aumentando el riesgo de desarrollar IC. Por ello, se recomienda previo al inicio del

tratamiento una valoración del riesgo cardiovascular y la realización de un ecocardiograma para detectar patología estructural y disfunción diastólica de manera precoz, así como descartar otras causas de ICfEp tratables (amiloidosis). En los últimos años se ha comenzado a reportar también su implicación en el desarrollo de ICfEp, como es el caso de las antraciclinas, la doxorubicina para el cáncer de mama, las terapias con anticuerpos monoclonales o los inhibidores del check point<sup>25</sup>. Hasta el momento, este perfil de paciente ha sido excluido de los estudios realizados por lo que se desconoce la eficacia y seguridad en este subgrupo de pacientes.

### ICFEP SECUNDARIA

Entre las situaciones que pueden dar lugar a una ICfEp secundaria, se deben tener en cuenta fundamentalmente las miocardiopatías restrictivas, la miocardiopatía hipertrófica, la miocardiopatía constrictivas y la enfermedad cardíaca valvular<sup>2</sup>.

### Miocardiopatía restrictiva

La cardiomiopatía restrictiva es una condición caracterizada por una disminución de la adaptabilidad del miocardio con la consiguiente disfunción diastólica, se produce principalmente por enfermedades infiltrativas, como la fibrosis endo-miocrárdica, la radioterapia torácica, los estados de sobrecarga férrica y miocardiopatía eosinofílica.

En su tratamiento se pueden utilizar, con la debida precaución, diuréticos para mejorar los síntomas asociados a la congestión, también se debe tener en cuenta que los beta-bloqueadores a menudo son mal tolerados en esta población.

La amiloidosis por acúmulo de transtirretina (ATTR) es una causa particularmente importante de miocardiopatía restrictiva, siendo el tipo salvaje (ATTRwt) más frecuente que el tipo familiar. Se ha observado que en los pacientes con ICfEp e hipertrofia ventricular izquierda, la ATTRwt puede estar presente en un 13%, mientras que en aquellos sin hipertrofia su prevalencia es de solo el 5%. Por ello debe sospecharse en ICfEp que ocurra, habitualmente a partir de los 60 años, y en pacientes no hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda significativa y QRS de bajo voltaje en el electrocardiograma. Otros aspectos que deben hacer sospechar esta entidad es la presencia de angina con coronarias normales, ictus de repetición, síndrome del túnel carpiano, estenosis del canal lumbar, neuropatía autonómica, estenosis aortica, fibrilación auricular, ictus cardioembólicos de repetición, IC de predominio derecho con derrame pleural de difícil resolución, hipotensión ortostática y mala tolerancia a los tratamientos antihipertensivos y de IC<sup>26</sup>.

Tafamidis, ha demostrado una reducción de la morbilidad y la mortalidad, pero se necesita más investigación sobre otros medicamentos potenciales y una terapia combinada para las etapas avanzadas<sup>27</sup>.

### Miocardiopatía Hipertrófica (MH)

La MH obstructiva produce ICFEp en la mayoría de los pacientes afectados y en un 10% de las MH no obstructiva. Los pacientes sintomáticos pueden ser tratados con betabloqueadores no vasodilatadores, verapamilo, disopiramide y mavacamten.

### Pericarditis Constrictiva

Se trata de una situación resultante de la reducción de la adaptabilidad pericárdica por un aumento del grosor del pericardio o su calcificación, debe sospecharse en pacientes con factores de riesgo como pericarditis, irradiación torácica, trauma o cirugía cardíaca, o enfermedades sistémicas con afectación pericárdica.

### Cardiopatía valvular

La enfermedad cardíaca valvular, produce una sobrecarga aguda o crónica del ventrículo y / o aurícula izquierda. La estenosis aórtica con bajo gradiente de presión transvalvular (< 40 mm Hg) puede presentarse asociada a ICFEp, siendo más común en personas de edad avanzada, mujeres y diabetes o hipertensión.

Una intervención temprana y la terapia dirigida pueden mejorar el pronóstico<sup>28</sup>.

### CONCLUSIÓN

Se ha observado en pacientes diagnosticados con ICFEp un grado considerable de heterogeneidad clínica, lo que puede conducir a una eficacia variable del tratamiento farmacológico específico de esta patología en diferentes subgrupos de pacientes con ICFEp. Actualmente se considera a los inhibidores de SGLT2, en combinación con los diuréticos, como tratamiento fundamental en la ICFEp. A fin de conseguir una mejoría pronóstica en pacientes con ICFEp, es recomendable para planificar el tratamiento complementario a los ISGLT2 tener en cuenta otros factores que se describen en esta revisión, tales como sexo, índice de masa corporal (IMC) y la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 (T2DM), hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrilación atrial y enfermedad de las arterias coronarias (CAD).

### BIBLIOGRAFIA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; ehad195. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195
- Anker SD, Usman MS, Anker MS, et al. Patient phenotype profiling in heart failure with preserved ejection fraction to guide therapeutic decision making. A scientific statement of the Heart Failure Association, the European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology, and the European Society of Hypertension. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 936 - 955.
- Tromp J, Shen L, Jhund PS, et al. Age-Related Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 601 - 612.
- Beale AL, Meyer P, Marwick TH, et al. Sex Differences in Cardiovascular Pathophysiology: Why Women Are Overrepresented in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138: 198 - 205.
- Stolfo D, Uijl A, Vedin O, et al. Sex-Based Differences in Heart Failure Across the Ejection Fraction Spectrum: Phenotyping, and Prognostic and Therapeutic Implications. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 505 - 515.
- Amaral N, Okonko DO. Metabolic abnormalities of the heart in type II diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2015; 12: 239 - 248.
- Zawadzka MM, Grabowski M, Kapłon-Cieślicka A. Phenotyping in heart failure with preserved ejection fraction: A key to find effective treatment. *Adv Clin Exp Med* 2022; 31: 1163 - 1172.
- Kasiakogias A, Rosei EA, Camafort M, et al. Hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: position paper by the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2021; 39: 1522 - 1545.
- Lee SE, Lee HY, Cho HJ, et al. Reverse J-curve relationship between on-treatment blood pressure and mortality in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 810 - 819.
- Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: Pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290 - 299.
- Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: A community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119 - 1126.
- Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction - a report from the JASPER registry. *J Cardiol* 2019; 73: 459 - 465.
- Casado J, Montero M, Formiga F, et al; Grupo RICA. Función renal en pacientes con insuficiencia cardíaca: valor pronóstico [Renal function in patients with heart failure: prognostic value]. *Rev Clin Esp* 2012; 212: 119 - 126.
- Beldhuis IE, Myhre PL, Claggett B, et al. Efficacy and safety of spironolactone in patients with HFpEF and chronic kidney disease. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 25 - 32.
- Obokata M, Reddy YN, Melenovsky V, et al. Myocardial injury, and cardiac reserve in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 29 - 40.
- Yang JH, Obokata M, Reddy YN, et al. Endothelium-dependent and independent coronary microvascular dysfunction in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 432 - 441.
- Doldi P, Stolz L, Orban M, et al. Transcatheter Mitral Valve Repair in Patients with Atrial Functional Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 1843 - 1851.
- Gertz ZM, Herrmann HC, Lim DS, et al. Implications of Atrial Fibrillation on the Mechanisms of Mitral Regurgitation and Response to MitraClip in the COAPT Trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2021; 14: e010300.
- Ren QW, Li XL, Fang J, et al. The prevalence, predictors, and prognosis of tricuspid regurgitation in stage B and C heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 4051 - 4060.
- Muraru D, Addetia K, Guta AC, et al. Right atrial volume is a major determinant of tricuspid annulus area in functional tricuspid regurgitation: a three-dimensional echocardiographic study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 660 - 669.
- Kresoja KP, Lauten A, Orban M, et al. Transcatheter tricuspid valve repair in the setting of heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1817 - 1825.
- Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2021; 28: 1022 - 1029.

23. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* **2020**; 41: 1249 - 1257.
24. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, 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: 3297 - 3317.
25. Upshaw JN, Finkelman B, Hubbard RA, et al. Comprehensive Assessment of Changes in Left Ventricular Diastolic Function With Contemporary Breast Cancer Therapy. *JACC Cardiovasc Imaging* **2020**; 13: 198 - 210.
26. Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail* **2019**; 6: 1128 - 1139.
27. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* **2018**; 379: 1007 - 1016.
28. Chin CWL, Ding ZP, Lam CSP, et al. Paradoxical low-gradient aortic stenosis: The HFpEF of aortic stenosis. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 67: 2447 - 2448.