

Recomendaciones de la Federación Argentina de Cardiología para el manejo de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

Recommendations of the Argentine Federation of Cardiology for the management of patients with heart failure with preserved ejection fraction.

Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Federación Argentina de Cardiología

Comité ejecutivo:

Mariano Maydana^{1,2}, Pablo Nasca^{1,3}.

Comité de redacción:

Roberto Colque^{1,4}, Luis Lema^{1,5}, Carlos Manfredi^{1,6}, Vanesa Gregorietti^{1,7}, Pablo Acevedo^{1,8}, Cristian Nuñez^{1,9}, Carlos Poy^{1,10}, Célida Villa^{1,10}, Franco Grazziani^{1,10}, Noelia Ritondale^{1,11}, Ángel Benjamin Rojas^{1,12}, Elisa Cerri^{1,13}, Valentina Botelli^{1,14}.

Comité de revisión:

Lilia Luz Lobo Marquez^{1,15}, Daniela García Brasca^{1,16}, Guillermo Cursack^{1,17}, María Lorena Coronel^{1,18}, Sergio Perrone^{1,19}, Eduardo R. Perna^{1,18}.

1 Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Federación Argentina de Cardiología. 2 División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Hospital San Juan de Dios. La Plata. 3 Centro Privado de Cardiología. Tucumán. 4 Sanatorio Allende. Córdoba. 5 Departamento de Hipertensión Pulmonar. Instituto Modelo de Cardiología Privado SRL. Córdoba. 6 UTI Clínica Yunes. Santiago del Estero. 7 Sanatorio Sagrado Corazón. Hospital El Cruce. Buenos Aires. 8 Servicio de Cardiología. División de Insuficiencia Cardíaca. Hospital Regional Goya. Corrientes. 9 Clínica El Castaño y CIMAC San Juan, San Juan. 10 Sanatorio Parque. Rosario. 11 Sanatorio de la Mujer. Rosario. 12 Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. Hospital Nacional de Clínicas. Córdoba. 13 Unidad de Insuficiencia Cardíaca. Trasplante Cardíaco. Sanatorio Parque. Rosario. 14 Servicio de Cardiología, Departamento de Insuficiencia Cardíaca. Hospital San Bernardo. Salta Capital. 15 Instituto de Cardiología, Tucumán. 16 Hospital Italiano de Córdoba. Córdoba. 17 Cardiología, Sanatorio Esperanza, Santa Fe. 18 División de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar, Instituto de Cardiología J. F. Cabral, Corrientes. 19 Diplomatura en Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar. Pontificia Universidad Católica Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 6 de Agosto de 2024

Aceptado después de revisión

el 15 de Agosto de 2024

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca, fracción de eyección preservada, tratamiento, recomendaciones, Federación Argentina de Cardiología.

Keywords:

Heart failure, preserved ejection fraction, management, recommendations, Argentina Cardiology Federation

ÍNDICE

1- Introducción

2- Diagnóstico

3- Escenarios clínicos y estrategias terapéuticas

4- Estrategias no farmacológicas

5- Manejo de comorbilidades y diferencias según sexo

6- Evaluación pronóstica y momento oportuno de derivación

7- Conclusiones

ABREVIATURAS

ACC: American College of Cardiology

AHA: American Heart Association

ARM: Antagonistas de receptores de mineralocorticoides

ARNI: Antagonista del receptor de angiotensina inhibidor de neprilisina

ARA II: Antagonistas de receptores de angiotensina II

BNP: Péptido natriurético tipo B

CF: clase funcional

CV: Cardiovascular

DM: Diabetes Mellitus

EAC: Enfermedad Arterial Coronaria

EAI: entrenamiento de alta intensidad

ECG: Electrocardiograma

ECC: Ecocardiograma

ECIM: ejercicios continuos de intensidad moderada

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ESC: European Society of Cardiology

FA: Fibrilación auricular

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HTA: Hipertensión arterial

HTP: Hipertensión Pulmonar

IC: Insuficiencia cardíaca

IC-FELr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección levemente reducida

IC-FEm: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección mejorada

IC-FEp: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

IC-FEr: Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

iSGLT 2: Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

NT-proBNP: Porción amino terminal del péptido natriurético cerebral

PN: Péptidos natriuréticos

PN: Péptidos natriuréticos

TC6M: Test de caminata de 6 minutos

ACRÓNIMOS

ArFey-Preser: Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca con Fracción de Eyección Preservada

CHARM: Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity

DELIVER: Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients with Preserved Ejection Fraction Heart Failure

EMPEROR-Preserved: Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

EMPULSE: EMPagliflozin in patients hospitalized with acute heart failure who have been Stabilized

Ex-DHF: Exercise training in Diastolic Heart Failure

FIDELIO-DKD: Finerenone in Reducing Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease

FIGARO-DKD: Finerenone in Reducing Cardiovascular Mortality and Morbidity in Diabetic Kidney Disease

FINEARTS-HF: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants with Heart Failure (NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 40\%$

GOURMET-HF study: Geriatric Out-of-Hospital Randomized Meal Trial in Heart Failure

HEART CAMP: Heart Failure Exercise and Training Camp

HYVET: Hypertension in the Very Elderly Trial

I-PRESERVE: Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Study

NEAT-HFpEF: Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

PARAGLIDE-HF: Prospective comparison of ARNI with ARB Given following stabilization in DEcompensated HFpEF

PARAGON-HF: Prospective Comparison of ARNI [angiotensin receptor-neprilysin inhibitor] with ARB [angiotensin-receptor blockers] Global Outcomes in HF with Preserved Ejection Fraction

PICNIC: Programa de Intervención Nutricional en pacientes hospitalizados por Insuficiencia Cardíaca desnutridos

SODIUM-HF: Study of Dietary Intervention under 100 mmol in Heart Failure

SOLOIST-WHF: Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure

SRINT: Systolic Blood Pressure Intervention Trial

STEP-HFpEF: Effect of Semaglutide 2.4 mg Once Weekly on Function and Symptoms in Subjects with Obesity-related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction

STRONG-HF: Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies

TOPCAT: Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist

1- INTRODUCCIÓN

La definición universal de insuficiencia cardiaca (IC) incluye síntomas y/o signos, causados por anomalías cardíacas estructurales/funcionales y al menos 1 de los siguientes: 1) péptidos natriuréticos elevados; o 2) evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica cardiogénica¹.

Si bien la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no es parte de la definición, el conocimiento de ésta nos permite clasificar a los pacientes con este padecimiento de acuerdo con diferentes valores de corte:

- FEVI ≤ 40% IC con FEVI reducida (IC-FER)
- FEVI 41-49%: IC con FEVI levemente reducida (IC-FEIr)
- FEVI ≥50% IC con FEVI preservada (IC-FEP)
- FEVI mejorada: FEVI basal ≤40% con una nueva FEVI >40% y aumento ≥10 puntos².

La IC-FEP es una condición clínica metabólica, neurohumoral e inflamatoria heterogénea y compleja, con diferentes fenotipos que tienen en común una FEVI ≥50%, a pesar de que gran parte de las recomendaciones están basadas en estudios que incluyeron pacientes con FEVI ≥40%.

En estudios epidemiológicos y de acuerdo con el avance del tratamiento en otras patologías cardiovasculares, se observa que la incidencia global de IC se estabilizó en los últimos años, pero se incrementó proporcionalmente el subgrupo de pacientes con IC-FEP y su número crece año a año por el envejecimiento poblacional^{3,4}. Según datos de registros internacionales, hasta el 50% de la población con IC tiene fracción de eyección preservada⁵. En la República Argentina, el registro OFFICE IC AR incluyó 1004 pacientes con IC crónica entre noviembre 2017 y enero 2020, con

edad media de 65,8±12,4 años y 74,6% varones; de ellos 68,4% tenían IC-FER, 16% IC-FEIr y 15,6% IC-FEP. Se observó que con el incremento de la FEVI aumentaron la edad, las comorbilidades y disminuyó la etiología coronaria como causa subyacente de la IC (solo 16,3% para IC-FEP), con aumento de la causa hipertensiva y valvular⁶.

Los pacientes con IC-FEP son predominantemente de edad avanzada, sexo femenino, con fibrilación auricular, hipertensión arterial y con diversas comorbilidades (insuficiencia renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obesidad, entre otras) que los diferencia de aquellos con IC con fracción de eyección reducida (IC-FER) (Figura 1)^{3,4}. Estas mismas comorbilidades determinan el pronóstico en la evolución de la enfermedad y limitan las opciones de tratamiento, de allí que se requiera frecuentemente un manejo multidisciplinario.

La IC-FEP se caracteriza por anomalías cardíacas estructurales y/o funcionales que resultan en aumentos desproporcionados en las presiones de llenado para mantener el gasto cardíaco y niveles elevados de péptidos natriuréticos. La disfunción diastólica del VI puede ser una manifestación de varias combinaciones de afecciones: cardiovascular, metabólica, pulmonar, renal y geriátrica^{5,7,8}.

En cuanto a la etiología, la hipertensión arterial es muy prevalente en este grupo y varios estudios han evidenciado que el tratamiento intensivo de la presión arterial previene el progreso hacia la IC-FEP. En el estudio SPRINT y un metaanálisis posterior se observó que la rama de tratamiento más intensivo redujo significativamente la progresión hacia la IC y otros eventos cardiovasculares^{9,10}. En

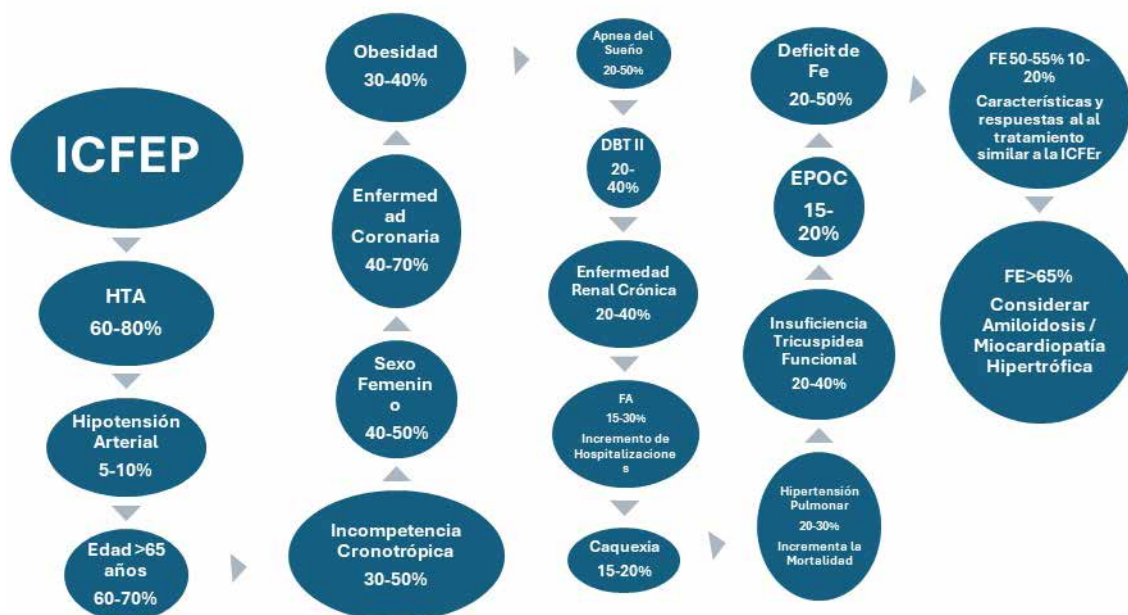


FIGURA 1.

La prevalencia estimada de fenotipos importantes de IC-FEP

ICFEP: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. HTA: hipertensión arterial. DBT II: diabetes tipo II. FA: fibrilación auricular. Fe: hierro. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. FE: fracción de eyección. IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

cuanto al género, en las mujeres se evidencia mayor FEVI y strain longitudinal, por lo que la probabilidad de IC-FEp es mayor en este grupo. El antecedente de preeclampsia se asocia a mayor riesgo de IC-FEp y es un antecedente de peso en su evaluación. También el estado socioeconómico y la inequidad al acceso a la atención de calidad acarrear peores resultados con respecto a la terapéutica instaurada. La caracterización en los diferentes fenotipos lleva a una terapia adaptada al contexto clínico de cada individuo (*Figura 1*). De hecho, existe evidencia de que un tratamiento para un fenotipo puede no ser apropiado para otro. Por lo tanto, hay recomendaciones basadas en este aspecto que pueden guiar las estrategias farmacológicas y no farmacológicas¹¹.

Para valorar las estrategias diagnósticas y terapéuticas en IC-FEp en Argentina, el Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar (CICeHP) de la Federación Argentina de Cardiología (FAC) diseñó el registro multicéntrico, prospectivo, observacional ArFEy Preser, actualmente en fase de reclutamiento/seguimiento. Sus objetivos primarios son analizar las características clínicas, estrategias de evaluación y tratamiento y analizar la mortalidad total y hospitalización por IC en el seguimiento al año. La información obtenida de este registro permitirá precisar el estado de situación de este fenotipo específico para poder diseñar estrategias a futuro que mejoren su pronóstico, teniendo en cuenta las múltiples comorbilidades y la polifarmacia¹². Los datos preliminares se presentaron en el Congreso de FAC 2023, con 122 pacientes, edad de 73,2±9,9 años, 64,8% fueron mujeres, FEVI 60,5%±6,4%. En cuanto a las características clínicas se pudo constatar lo siguiente: HTA 91%, diabetes 52%, obesidad 55,8%, insuficiencia renal 18%, ACV 10,7%, apnea del sueño 13,9%, anemia 13,9%, fragilidad 12,3%, serología para Chagas 4,9%, hipotiroidismo 18,9%, revascularización coronaria 18%, FA/aleteo 44,3% y hospitalizaciones en el año previo por IC 42,1%. Se utilizaron péptidos natriuréticos en el 60% con NT proBNP promedio de 1242±2093 pg/ml y BNP de 67 pg/ml. La evaluación incluyó ecocardiograma en 100%, búsqueda de isquemia en 37,7%, y se realizó coronariografía en 64%. En cuanto al tratamiento, se observó uso de diuréticos en 85,2%, ARM 41,8%, IECA 18%, ARA II 62,3%, ARNI 6,6%, betabloqueantes 80,3%, anticoagulantes 50%, AAS 36,1%, estatinas 49,2%, antidiabéticos 34,4% y iSGLT2 36,1%¹².

Si bien las estrategias de tratamiento difieren en cuanto a beneficios en hospitalización y mortalidad con respecto a la IC-FEp, existen evidencias cada vez más favorables de modificación en la evolución de algunos grupos. Hasta hace poco tiempo el tratamiento recomendado para la IC-FEp estaba basado principalmente en el manejo de la congestión, fundamentalmente con diuréticos, los cuales no demostraron una mejoría en la sobrevida y otros eventos cardiovasculares, a pesar de la mejoría sintomática que sí evidencian en condiciones de hipervolemia¹.

El objetivo de este documento del CICeHP de la FAC es

delinear un algoritmo para identificar los fenotipos más comunes en IC-FEp, y plantear la estrategia de tratamiento basada en la evidencia para cada uno de ellos.

2 – DIAGNÓSTICO

Históricamente, diferentes puntos de corte de la FEVI se han utilizada para definir función preservada.

El diagnóstico de IC, basado en la definición universal, es independiente de la FEVI y resulta sencillo en presencia de congestión manifiesta, pero es un desafío en pacientes ambulatorios con disnea, en quienes los síntomas y las anomalías hemodinámicas a menudo se manifiestan solo durante los esfuerzos¹¹. Aproximadamente el 65% de los pacientes con IC-FEp presentan disnea y evidencia de congestión en reposo en el examen físico, la radiografía de tórax, ecocardiografía o en la valoración hemodinámica invasiva. Por otra parte, el 35% restante presenta disnea de esfuerzo "inexplicable", lo que significa ausencia de otros signos físicos, radiográficos o ecocardiográficos claros de IC. Estos pacientes tienen presiones auriculares elevadas con el ejercicio, medidas con pruebas de esfuerzo hemodinámicas invasivas o estimadas con pruebas de esfuerzo con ecocardiografía Doppler¹³.

En el enfoque inicial del paciente con sospecha de IC, la anamnesis es mandatoria (incluyendo los antecedentes familiares), al igual que el examen físico enfocado tanto a signos de congestión, como en aquellos que puedan despertar la sospecha de etiologías específicas.

Aunque la disnea es un síntoma común de presentación de IC-FEp, es importante considerar otras causas antes de asignar el diagnóstico. Al revisar el diagnóstico diferencial de disnea y edema, es importante tener en cuenta que las causas son múltiples. Para determinar si se deben a IC, la definición universal de IC así como los puntajes diagnóstico de IC-FEp, son herramientas útiles^{14,15}.

Se han propuesto dos escalas para la evaluación y el diagnóstico de pacientes con sospecha de IC-FEp. Estos incluyen la recomendación de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico de IC-FEp (puntuación HFA-PEFF) y la puntuación H2FPEF. La puntuación H2FPEF incluye datos clínicos (edad, hipertensión, obesidad, presencia de fibrilación auricular paroxística o persistente) y variables ecocardiográficas Doppler en reposo (presión sistólica estimada de la arteria pulmonar o relación E/e'), con los cuales se puede estimar la presencia de IC-FEp con una probabilidad mayor al 95% si la puntuación es >5. La puntuación HFA-PEFF de la ESC se basa en un consenso de expertos y se refiere a un proceso de evaluación que incluye 4 pasos: El paso 1 es la evaluación previa para identificar a las personas que pueden tener IC en función de clínica y las pruebas de diagnóstico estándar, incluidos los PN, ECG y ECC. El paso 2 es la puntuación basada en parámetros ecocardiográficos y niveles de PN. El paso 3 incluye el uso de una prueba de esfuerzo para evaluar función diastólica con ecocardiografía en casos

de incertidumbre, seguida de mediciones hemodinámicas invasivas, si es necesario. Finalmente, el paso 4 es la identificación de la etiología final, incluidas las pruebas para excluir otras causas cardíacas de disnea y/o edema, como miocardiopatía infiltrante/restrictiva, enfermedad valvular o enfermedad pericárdica^{16,17}.

Se debe recordar que al utilizar PN es importante tener en cuenta sus limitaciones. Los niveles de PN son generalmente más bajos en individuos con IC-FEp en comparación con aquellos con IC-FER, lo que hace que su rol sea un desafío, especialmente en individuos con IC-FEp y obesidad, aunque se podría realizar una corrección por índice de masa corporal (IMC).

Estas puntuaciones pueden ayudar al diagnóstico, sin embargo, tienen limitaciones. Existen discrepancias entre ambos sistemas de calificación y una proporción significativa de personas se encuentran en las categorías "intermedias" (es decir, no diagnósticas), para las cuales sería importante realizar más pruebas para descartar imitadores¹⁸.

Otro dato para tener presente al momento de la evaluación diagnóstica, es la diferencia según el sexo. El examen físico generalmente es similar entre ambos sexos; mientras que las pruebas diagnósticas pueden revelar importantes diferencias, por ejemplo, en las imágenes ecocardiográficas, las mujeres con IC-FEp tienen una remodelación concéntrica del VI más acentuada asociada a mayor deterioro de la relajación y rigidez diastólica del VI en comparación con los hombres. Esta remodelación concéntrica, lleva a un tamaño de cámara del VI más pequeño y, por lo tanto, son más propensas a demostrar una FEVI más alta en comparación con los hombres. Debido a esto, el uso de umbral "normal" neutral al sexo puede dar lugar a una subestimación de la disfunción del VI en las mujeres; una FEVI del 50% al 55% puede ser anormal en una mujer. Los PN en cambio funcionan de manera relativamente similar para un diagnóstico de exclusión de IC-FEp en mujeres en comparación con hombres¹⁹. Las

diferencias según género se detallan más adelante.

Finalmente, debido a que la IC-FEp probablemente incluye una variedad de anomalías cardíacas y no cardíacas, generalmente en pacientes de edad avanzada, llegar a un diagnóstico preciso puede ser un desafío, sobre todo debido a la existencia de múltiples imitadores de IC-FEp. Por lo tanto, en base a la presentación clínica, la evaluación de las personas que presentan síntomas como disnea y/o edema puede incluir análisis de orina para evaluar la presencia de proteinuria, ecografía abdominal en busca de cirrosis y evaluación pulmonar con imágenes, espirometría, test de ejercicio cardiopulmonar y gasometría arterial. Es esencial reconocer que no todas las personas con dificultad para respirar o edema tienen IC. Estos pacientes deben someterse a una evaluación diagnóstica adicional, según la presentación clínica, para identificar causas subyacentes para las cuales existen terapias dirigidas a la enfermedad (Ej: amiloidosis)²⁰.

La contribución de las entidades no cardiovasculares, así como los imitadores de IC-FEp a la presentación de la congestión, refuerza la importancia de establecer el diagnóstico correcto para optimizar las terapias dirigidas a la enfermedad.

De las herramientas desarrolladas, por la sencillez y amplia disponibilidad de los datos, se recomienda utilizar el puntaje H2FPEF.

Ejemplos clínicos

Resulta prudente entonces, durante la práctica clínica diaria, no suponer que todos los individuos con o sin evidencia de congestión, disnea y FEVI preservada tienen IC-FEp; ya que éstos deben someterse a una evaluación diagnóstica exhaustiva como fue descrito previamente.

En la *Figura 2* se ejemplifican 3 casos particulares que según la definición universal de IC todos presentan IC-FEp; con puntuaciones H2FPEF que sugieren IC-FEp, con similares síntomas y variables ecocardiográficas. El primer

| H2FPEF | CASO 1 | CASO 2 | CASO 3 |
|-----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| IMC > 30 kg/m2 | 2 PUNTOS | | 2 PUNTOS |
| ≥ 2 ANTIHIPERTENSIVOS | 1 PUNTO | | |
| FIBRILACION AURICULAR | | 3 PUNTOS | 3 PUNTOS |
| PSAP > 35 mm HG | 1 PUNTO | 1 PUNTO | 1 PUNTO |
| EDAD > 60 AÑOS | 1 PUNTO | 1 PUNTO | 1 PUNTO |
| E/e' > 9 EN | 1 PUNTO | 1 PUNTO | 1 PUNTO |
| TOTAL | 7 PUNTOS | 6 PUNTOS | 8 PUNTOS |

| DIAGNOSTICO | ICFSP | AMILOIDOSIS TTR | AR / DISNEA MULTIFACTORIAL |
|--------------------|------------------|--------------------|----------------------------|
| RESPONSABILIDAD 1° | CARDIOLOGIA | MULTIDISCIPLINARIA | MULTIDISCIPLINARIA |
| TRATAMIENTO | DIRIGIDO CV / FR | TX CARDIACO | DIRIGIDO A CAUSA DE DISNEA |

FIGURA 2. SCORE propuesto por guías norteamericanas H2FPEF. Ejemplos de pacientes con signo-sintomatología compatible con IC

caso es un ejemplo que podría corresponder a una paciente con IC-FEP asociada a comorbilidades relevantes (HTA, obesidad); el segundo es una paciente que podría tener IC en el contexto de una miocardiopatía por amiloidosis por transtiretina y el tercer caso es una paciente con artritis reumatoidea en la cual deben descartarse múltiples causas de disnea pudiendo incluso requerir un cateterismo cardíaco derecho diagnóstico para identificar la causa de hipertensión pulmonar.

Dichos ejemplos permiten destacar la importancia diagnóstica que condiciona el tratamiento futuro y el pronóstico del paciente en cuestión. Es así como hay que entender como una simple definición de IC debe ser aplicada en manos expertas.

3 – ESCENARIOS CLÍNICOS Y ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

El abordaje de la IC-FEP se basa en los siguientes puntos:

1. Tratamiento farmacológico: diuréticos de asa, inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (ISGLT2), antagonistas mineralocorticoides (ARM), inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina (ARNI), y bloqueante de los receptores de la angiotensina II (BRA).
2. Manejo no farmacológico, incluido el rol del ejercicio y la reducción de peso en pacientes con sobrepeso u obesidad. Se incluye también en este punto la función de los dispositivos inalámbricos.
3. Estratificación de riesgo y manejo de las comorbilidades, como la hipertensión arterial, diabetes, obesidad, fibrilación auricular, enfermedad coronaria, insuficiencia renal crónica y apnea obstructiva del sueño.

Tratamiento farmacológico:

Históricamente, la terapia médica, para la IC-FEP resultaba en estudios clínicos randomizados que evaluaron tratamientos tanto orales, como endovenosos, que no demostraron beneficio en términos de reducción de la morbimortalidad, como ser perindopril²¹, irbesartan²², betabloqueantes^{23,24}, nitritos²⁵, digoxina²⁶, ivabradina²⁷, sildenafil²⁸, serrelaxina²⁹, estimulantes de sGC y macitentan. En cuanto a los estimulantes de la guanilato ciclasa soluble (estimulantes sGC), riociguat mostró en un estudio de pocos pacientes con hipertensión pulmonar de grupo 2 con FEVI preservada mejoría de parámetros hemodinámicos (aumento de gasto cardíaco y caída de resistencias pulmonares), sin mejoría en cuestionarios de calidad de vida³⁰. Otro estudio con vericiguat no mostró mejoría de los puntos finales de biomarcadores ni remodelado favorable de AI. Sí hubo mejoría en la calidad de vida³¹. En cuanto al uso de bloqueantes de receptor de endotelina (ERA), el macitentan fue usado en el estudio Melody-1. Este estudio incluyó pacientes con CpcPH confirmada por cateterismo derecho con FEVI $\geq 30\%$, CF II-III y caminata de 6 minutos ≥ 150 m. Los puntos finales primarios fueron el compuesto de retención hídrica o empeoramiento de la

CF. El macitentan mostró tendencia a empeoramiento del punto final a expensas de mayor retención hídrica. Si bien este no fue un estudio exclusivamente en pacientes con FEVI preservada, cabe destacar que el 76% de los pacientes incluidos tenían FEVI $\geq 50\%$. El resultado principal fue consistente en este subgrupo de pacientes³².

Diuréticos

Los agentes diuréticos tienen que ser administrados en forma criteriosa, según necesidad, para reducir la congestión y mejorar los síntomas del sujeto.

Betabloqueantes

Los betabloqueantes podrían ser usados en pacientes que tengan indicaciones específicas, como ser la cardiopatía isquémica (hasta 3 años del diagnóstico), y la fibrilación auricular; teniendo en cuenta, la posible incompetencia cronotrópica que generan estas drogas³³. En el estudio SENIORS se aleatorizaron 2128 pacientes ≥ 70 años e historia de IC, incluyendo 35% con FEVI $> 35\%$, con un promedio de seguimiento de 21 meses. Se comparó nebivolol titulado de 1.25 mg a 10 mg con placebo. El resultado primario evaluado fue un compuesto de mortalidad total u hospitalización de causa cardiovascular. Se observó una reducción de riesgo relativo de 14% en el grupo tratado (HR 0,86; IC 95% 0,74-0,99; $p=0.039$)³⁴. Por otro lado, en un estudio de Palau y col se observó que la suspensión del tratamiento beta bloqueante en pacientes con IC-FEP con incompetencia cronotrópica mejoraba parámetros como la VO2 máx, mostrando el efecto deletéreo de estas drogas en pacientes con esta condición³⁵. En un subestudio del DELIVER, se observó que el 83% de los pacientes ingresados usaban BB. El uso de estas drogas se asoció a un menor riesgo del resultado primario del estudio: empeoramiento de eventos de IC (internaciones no planificadas por IC o visitas urgentes que requirieron terapia EV) o muerte cardiovascular³⁶.

Asimismo, en un análisis retrospectivo de una gran base de datos de pacientes con IC de NCDR (National Cardiovascular Data Registry) PINNACLE (*Practice Innovation and Clinical Excellence*) se analizaron a 435897 pacientes mayores de 65 años con FEY $> 40\%$. Con una edad promedio de 76 años y 48% de mujeres, el 83% cumplían la definición de ICFeP. El 66% usaba betabloqueantes. Los betabloqueantes se asociaron a mayor riesgo de hospitalización por IC a medida que la FEY se incrementaba. El riesgo fue mayor en aquellos con FEY $> 60\%$ ³⁷.

Inhibidores del cotransporte sodio-glucosa tipo 2

Originalmente estas drogas fueron desarrolladas para mejorar los niveles de glucosa en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y posteriormente, han demostrado beneficios significativos desde el punto de vista cardiovascular independiente de la presencia o no de diabetes. Esto ha sido particularmente evidente en los individuos con IC, ya que los iSGLT2 han reducido significativamente

el riesgo de eventos combinados de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular a través de todos los análisis de subgrupos³⁸. Por lo tanto, estas moléculas deben ser iniciadas en todos los pacientes con IC-FEp, excepto en presencia de contraindicaciones.

El estudio DELIVER^{39,40} con dapagliflozina y el estudio EMPEROR Preserved⁴⁰ con empagliflozina, han evaluado específicamente los puntos de interés primarios clínicos en individuos con FEVI $\geq 40\%$. Se ha observado una disminución significativa en hospitalizaciones por IC en ambos estudios. Un metaanálisis también sugiere que la reducción en muerte cardiovascular con estas moléculas se observa tanto en IC-FEp como en IC-FELr³⁸. El beneficio observado en ambos estudios es de amplio espectro, como fue reportado en numerosos análisis posteriores, incluyendo efectos independientes de la edad, CF y tratamiento concomitante con ARM y ARNI⁴¹.

El inicio de esta droga en el contexto hospitalario está asociado con una adherencia mayor a largo plazo; por lo tanto, el uso de los iSGLT 2 parece ser seguro y efectivo tanto en el contexto de hospitalización, en IC aguda descompensada y cuando el paciente se encuentra estable clínicamente⁴².

El estudio SOLOIST-WHF evaluó el efecto de la sotagliflozina en pacientes hospitalizados recientemente con diabetes mellitus tipo 2 en todo el espectro de la función ventricular. Estos individuos fueron enrolados tanto durante la internación como al alta hospitalaria, y se encontró una reducción en forma significativa en el número total de muertes por causa cardiovascular como en hospitalizaciones y visitas urgentes por insuficiencia cardíaca contra placebo. El 21% de la población tenía una FEVI \geq al 50%⁴³.

Más recientemente, se ha publicado el estudio EMPULSE que evaluó el efecto de empagliflozina versus placebo en pacientes hospitalizados por IC. Aproximadamente el 32% de ellos tenía una FEVI $> 40\%$. El tratamiento con esta molécula fue bien tolerado, generando una mayor y más rápida descongestión⁴⁴. El punto final primario consistía en comparaciones apareadas de acuerdo con un sistema jerárquico que incluía mortalidad, eventos de IC y cuestionario de calidad de vida. En esta comparación, empagliflozina mostró ser mejor que placebo. En cuanto a los puntos finales secundarios, se observó disminución de incidencia de muerte cardiovascular o evento de IC (HR 0.69 IC 95% 0.45-1.08) y mayor reducción de los niveles de NTproBNP al día 30.

Antagonistas mineralocorticoides

Estas drogas mejoran significativamente la función diastólica en los pacientes con IC-FEp. La espironolactona podría reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC en un subgrupo específico de pacientes. Sin embargo, la monitorización apropiada del potasio y la función renal deben ser garantizadas para reducir el riesgo de hiperkalemia y empeoramiento de la función renal⁴⁵.

El estudio TOPCAT enroló 3445 pacientes con IC con FEVI $\geq 45\%$, aleatorizando en una rama de espironolactona en-

tre 15 a 45 mg versus placebo. Los resultados iniciales no mostraron una reducción significativa en el punto final primario de muerte cardiovascular, muerte súbita y hospitalización por insuficiencia cardíaca. Sin embargo, sí se observó una reducción significativa en el componente de hospitalización⁴⁶. Las variaciones regionales observadas en la tasa de eventos entre la región de las Américas (Estados Unidos, Canadá, Argentina y Brasil) y Rusia/Georgia probablemente se deba al diferente perfil de los pacientes incluidos en estas regiones⁴⁷. Un subanálisis de subgrupo subsecuente encontró una reducción significativa en el punto final primario compuesto en los pacientes enrolados en Estados Unidos donde los niveles de canrenona, un metabolito activo de espironolactona, fueron significativamente mayores que en los pacientes incluidos en Rusia⁴⁸. Además de lo antes mencionado, recientemente han aparecido ARM no esteroideos. De ellos el más desarrollado es finerenona. En los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD esta droga mostró que en pacientes con diabetes y enfermedad renal mejora puntos finales cardiovasculares como muerte cardiovascular, IAM no fatal, ACV no fatal u hospitalizaciones por IC. Con respecto a esta droga se realizó una revisión en la revista de FAC en 2023⁴⁹.

Por último, a la espera de publicación de resultados del estudio FINEARTS-HF, se conocerá el posible efecto de la finerenona en comparación con placebo en pacientes que padecen IC con FEVI $\geq 40\%$, con respecto a reducción de muerte cardiovascular y eventos de IC (hospitalización por IC y las visitas urgentes por IC)⁵⁰.

Inhibidores de neprilisina y receptor de angiotensina

El sacubitrilo disminuye la degradación de péptidos natriuréticos, inhibiendo la actividad de la neprilisina, neuropeptidasa que modula múltiples sustancias vasodilatadoras⁵¹. Por otra parte, la activación del sistema renina-angiotensina aldosterona tiene un papel fundamental en la fisiopatología de la progresión de la IC. Cuando se produce un descenso en el flujo renal, las células yuxtaglomerulares incrementan la secreción de renina con el fin de proteger la perfusión glomerular; dicha acción la ejerce sobre todo la angiotensina II (ATII) a través de la vasoconstricción de la arteriola eferente; es por esto por lo que el valsartán bloqueando receptores de ATII tiende a mejorar la situación hemodinámica de la IC y los síntomas, disminuir la progresión de la patología cardíaca y vascular, así como la morbi-mortalidad.

El rol de los ARNI en los pacientes con IC-FEp fue evaluado en el estudio PARAGON HF que enroló 4822 pacientes con FEVI igual o mayor al 45%, valores elevados de péptidos natriuréticos y evidencia de enfermedad cardíaca estructural⁵². Los pacientes fueron randomizados a rama sacubitril + valsartán, con una dosis objetivo de 200 miligramos cada 12 horas o valsartán con una dosis objetivo de 160 miligramos cada 12 horas. El punto final primario de total de hospitalizaciones por IC y muerte cardiovascular fue menor en la rama de pacientes con ARNI aunque

no fue estadísticamente significativo. Estudios recientes de pacientes hospitalizados han demostrado una reducción del riesgo sustancialmente mayor en aquellos que estaban recibiendo tratamiento con ARNI. Recientemente, en el estudio PARAGLIDE HF, se observó que en aquellos pacientes con FEVI >40% e IC estabilizada posterior a una descompensación clínica, la implementación de ARNI condujo a una mayor reducción de los niveles plasmáticos de NT-proBNP y se asoció con un beneficio clínico en comparación con valsartán solo; aparejado a una mayor incidencia hipotensión arterial⁵³. En análisis combinado de PARAGLIDE HF y PARAGON HF, los ARNI evidenciaron reducción de eventos cardiovasculares y renales en pacientes con IC-FELr y con IC-FEp. Estos datos respaldan su uso, particularmente con FEVI por debajo de lo normal, tanto en el ambiente hospitalario como ambulatorio^{52,54}. Más recientemente, el estudio PARAGON-HF evidenció que el sacubitril/valsartán mostró una tendencia a disminuir la hospitalización por IC en pacientes con IC-FELr e incluso con rangos un poco mayores de FEVI en el sexo femenino⁵⁵. Por último, se debe hacer hincapié en la restricción de sodio en la dieta, el descenso de peso en pacientes obesos y la actividad física regular moderada.

Bloqueantes de los receptores de angiotensina II

A pesar de que los ARNI se muestran más robustos, estas moléculas podrían ser utilizadas cuando los primeros están contraindicados, como por ejemplo historia de angioedema.

El estudio CHARM enroló 3023 pacientes con una función ventricular igual o mayor al 40%, comparando candesartán con una dosis máxima de 32 miligramos día versus placebo⁵⁶. El punto final primario compuesto de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular fue levemente significativo a favor de candesartán, donde existió una moderada reducción en el componente individual de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

El estudio I-PRESEVE enroló 4128 pacientes con edad mayor o igual a 60 años, con una fracción de eyección igual o mayor de 45% y fueron randomizados a una rama irbersartán con una dosis máxima de 300 miligramos, o placebo²². La rama activa no redujo el punto final primario, compuesto de muerte por cualquier causa u hospitalizaciones de causa cardiovascular y no mostró beneficios en un componente individual, o puntos de interés secundario.

Diferencias en cuanto al sexo en el tratamiento farmacológico

Se han observado importantes diferencias en la respuesta a las terapias en IC-FEp entre los hombres y las mujeres. El efecto de los iSGLT 2 es similar en todo el espectro de pacientes. Sin embargo, tanto el uso de ARNI como espirolactona debería ser considerado para todo el espectro de FEVI en mujeres con IC-FEp. La razón de este comportamiento está basada en que el sexo femenino posee la cavidad de ventrículo izquierdo más pequeño y por lo tanto,

cuando una función de 50 a 55% en el hombre es normal, debería ser considerado anormal en la mujer; esto indica diferencias en el potencial de respuesta de las terapias y respuestas del sistema neurohormonal^{57,58}. Además los niveles de péptidos natriuréticos son menores en mujeres comparados con hombres a pesar de presentar éstas síntomas más severos y mayor rigidez miocárdica. Este déficit relativo de péptidos natriuréticos también podría explicar el mayor beneficio. Se ha observado mayor incremento de bradiquininas en mujeres con el uso de ARNI, y esto también podría ser la explicación del mayor beneficio⁵⁹.

Inicio y titulación de terapia médica

El uso de iSGLT2: debe considerarse en todo el espectro de la IC, incluyendo IC-FEp, con el objetivo de reducir la muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por IC. La iniciación de esta terapia debe ser considerada tanto para los pacientes ambulatorios como aquellos que se encuentran en un periodo agudo de descompensación por IC.

ARNI y ARM deberían ser titulados a la dosis máxima posible basado en los síntomas, presión arterial, potasemia y creatinemia, como mostró el estudio STRONG HF⁶⁰. En él, se randomizaron pacientes hospitalizados con IC, a punto de ser dados de alta, en una rama con controles donde se realizaba la titulación habitual y otra de titulación rápida post alta. Si bien no es un estudio específico de IC-FEp, el 32% tenía FEVI > 40% y el 15% \geq 50%. En el análisis de subgrupos se observó que el beneficio es independiente de la FEVI. A 90 y 180 días, aproximadamente 50% del grupo de control de alta intensidad recibió dosis máximas de IECA/BRA/ARNI, 80% con dosis completas de ARM y 50% dosis máximas de BB, con una diferencia significativa del grupo control. Esto se acompañó de mejoría clínica y mayor reducción en los valores de PN, con reducción significativa en el punto final compuesto de readmisión por insuficiencia cardíaca y muerte a los 180 días. El beneficio se observó en el espectro de FEVI, evidenciando la importancia de la iniciación y titulación de la terapia médica estándar en los pacientes con IC-FEp, y crear un plan de optimización y titulación del tratamiento médico, que supere las barreras al acceso a medicamentos crónicos y comunicar estos planes al equipo de atención ambulatoria, demostrando así como dicha intervención impacta en la mejora de los síntomas y la capacidad funcional, así como en la reducción del morbimortalidad asociada con la IC^{43,61}.

4- ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

Consejos generales

El manejo de la IC-FEp requiere un enfoque multidisciplinario y una educación clara y objetiva. Además del tratamiento farmacológico, se debe ofrecer a estos pacientes una guía integral y apoyo para implementar y mantener cambios en el estilo de vida y estrategias de autocuidado^{2,62,63}.

Los programas para el manejo de enfermedades crónicas y la instrucción en autocuidado pueden reducir la probabilidad de ingreso hospitalario en IC-FEp⁶². Estos programas estructurados basados en la actividad física, la rehabilitación cardíaca, programas de pérdida de peso e intervenciones dietéticas no solo puede conducir a una mejor tolerancia al ejercicio, sino que también se asocian con menores tasas de mortalidad por todas las causas, menos hospitalizaciones, accidentes cerebrovasculares y FA incidentes en pacientes con IC-FER e IC-FEp^{2,4,62,64}.

Actividad física

La actividad física programada es otro pilar en el tratamiento no farmacológico de la IC. Está demostrado que el ejercicio mejora la capacidad funcional y la calidad de vida, si bien no se ha demostrado una mejoría en términos de mortalidad^{2,4,11,63,64}. Por el contrario, el sedentarismo tiene un efecto absolutamente negativo ya que induce desajuste físico y menor tolerancia al esfuerzo^{11,64,65}.

En este punto también es necesario aclarar que el rol del médico es promover la actividad física independientemente del fenotipo de IC, puesto que la misma ha sido beneficiosa en todos ellos. Contrariamente a los que se pensaba, el paciente con IC debe entrar en un plan de actividad física aeróbica programada^{2,11}.

Si se centra en el ejercicio físico, los beneficios del entrenamiento con ECIM (ejercicio continuo de intensidad moderada) y el EAI (ejercicio de alta intensidad) son los que mejores resultados brindaron, sin embargo, no mejoraron la tolerancia al ejercicio^{4,66}.

En el entrenamiento con ECIM hay varios estudios donde se ha observado un aumento significativo en la potencia, en el tiempo de ejercicio, en la frecuencia cardíaca máxima, en el umbral anaeróbico y en la distancia recorrida en el TC6M. No se observaron cambios ecocardiográficos, por lo que se relacionaron dichas diferencias a adaptaciones periféricas. El entrenamiento EAI, comparado con ECIM, consiguen mayores adaptaciones metabólicas con diferentes beneficios metabólicos y en la presión arterial. Existen dos ensayos clínicos que comparan ambos entrenamientos. En el ensayo de mayor duración (12 semanas), ambas modalidades mejoraron el pico máximo de consumo de oxígeno y la calidad de vida. Al igual que ocurre con la modalidad de ECIM para el EAI tampoco están claros los mecanismos que influyen en sus resultados. Tanto la disfunción vascular como la rigidez arterial pueden influir en la intolerancia al ejercicio. Ambas modalidades no han logrado mejorar dichos parámetros, hecho que hace pensar que los cambios se producen a nivel de la microvasculatura o en la utilización periférica de oxígeno. En concreto, en el estudio EXDHF (*The Exercise Training in Diastolic Heart Failure*) se demostró una mejoría en el pico máximo de oxígeno y en la distancia recorrida en el TC6M con el ejercicio aeróbico⁶⁷.

Estado nutricional

Ningún ensayo ha tenido a la desnutrición como intervención entendida en pacientes con IC-FEp como sarcopenia, obesidad sarcopénica o caquexia. El ensayo PICNIC (Programa de intervención nutricional en pacientes hospitalizados) utilizó el sistema mini-nutritional assessment (MNA) para establecer el grado de desnutrición en pacientes hospitalizados por IC descompensada⁶⁵. Se realizó intervención, mientras estuvieron ingresados, con suplementos nutricionales y control de la dieta. Se obtuvieron reducciones en el punto combinado de mortalidad por todas las causas y reingreso por IC con HR de 0,45 a los 12 meses y 0,53 a los 24 meses, con significación estadística. Existe poco conocimiento acerca de la incidencia y el tratamiento de la desnutrición en los pacientes con IC-FEp por lo que se necesitan más investigaciones para valorar los efectos de la intervención nutricional.

Dieta hiposódica

No hay una clara evidencia que respalde la reducción de la ingesta de sodio, ni consenso entre las cantidades. En el ensayo SODIUM-HF, que incluía pacientes con IC-FEp, se aleatorizaron pacientes a recibir 1.500 mg/día de sodio frente a los controles⁶⁸. No se observaron diferencias en el compuesto de hospitalización por causa cardiovascular, visitas a urgencias por causas cardiovasculares o muerte por todas las causas (HR 0.99 IC95% 0.66-1.47). Tampoco se obtuvo beneficio en la distancia recorrida en los 6 minutos, aunque si se asoció a una mejor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida y en una mejor clase funcional de la NYHA. En los pacientes ingresados por IC descompensada, solo un ensayo clínico valoró la restricción de sodio y líquidos (800 mg/día de sodio y 800 ml/día de líquidos frente 4000 mg/día de sodio y líquidos ilimitados). No se observaron diferencias en la pérdida de peso ni en la congestión clínica. Actualmente, no hay evidencia adecuada para recomendar la restricción de sodio para el tratamiento de los signos y síntomas de la IC, debiéndose realizar futuros ensayos clínicos centrados en la reducción de sodio isocalórica para evitar la pérdida de peso².

Se han estudiado diferentes patrones alimentarios, entre ellos a destacar la dieta mediterránea (MedDiet) y la dieta DASH. Los ácidos grasos insaturados parecen tener un papel importante, y en concreto, los ácidos grasos poliinsaturados N-3 (PUFA) que se han asociado con una mortalidad por todas las causas más baja en pacientes con IC-FEp, así como con una mejor aptitud cardiorrespiratoria y composición corporal. La dieta DASH solo se ha estudiado en unos pocos estudios en pacientes con IC-FEp. En el estudio aleatorizado GOURMET-HF (Dieta DASH Vs control) no hubo diferencia en las encuestas de calidad de vida, pero si una tendencia a la disminución de reingresos por IC en el grupo de dieta DASH (11% frente 27% p=0.06)⁶⁹. En un trabajo anterior se observaron a las 2 semanas de dieta DASH una reducción de la presión arterial

sistólica y diastólica, mejoría en la función diastólica y el acoplamiento aurículo-ventricular.

Respecto de la conducta, se debe enseñar al paciente que no debe saltar la comida en la mesa (antes de comer), ya que allí se producen los grandes excesos de esta. A su vez, se debe restringir el uso de comidas enlatadas, leche y sus derivados. Varios estudios han demostrado que aquellos pacientes que logran disminuir el consumo de sal mejoran su calidad de vida y la tasa de reinternaciones por IC⁷⁰.

Hábitos tóxicos

El consumo de cigarrillos y drogas ilícitas está formalmente contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca^{2,62}. Es sabido que el alcohol es inductor de la llamada miocardiopatía alcohólica, que llevara a una miocardiopatía dilatada, por lo tanto también estaría contraindicado, sin embargo Guzzo-Merello y col., encontraron que los abstemios y aquellos que reducían el consumo de alcohol en un grado moderado tenían resultados clínicos similares, al igual que la recuperación de la FEVI, es similar entre ambos grupos^{70,71}.

Esquema de inmunización

Todos los pacientes con IC deben recibir las respectivas vacunas contra la influenza, neumonía y COVID-19. El sustento para esta recomendación es que la IC es una enfermedad pro-inflamatoria y de riesgo para las enfermedades infecciosas fundamentalmente respiratorias^{2,62}.

En conclusión, el tratamiento no farmacológico en la IC-FEp es un pilar fundamental, tanto como lo es el farmacológico. El objetivo como médicos es saber transmitir este concepto a nuestros pacientes. Dado que esto redundará en una mejoría de la calidad de vida, disminución de peso, disminución de los valores de presión arterial, disminución de la actividad inflamatoria propia de la IC. Allí reside el rol de los médicos como educadores. Como tales, se deben fomentar los buenos hábitos como la actividad física, el control de peso, la cesación de los hábitos tóxicos, el mantener una dieta saludable, y paralelamente al tratamiento farmacológico correspondiente.

5 – MANEJO DE COMORBILIDADES Y SITUACIONES ESPECIALES

Las comorbilidades tanto cardiovasculares (CV) como no CV son muy prevalentes en pacientes con IC-FEp y empeoran la morbimortalidad, por lo que su evaluación y tratamiento es fundamental^{72,73}.

Hipertensión arterial

La HTA es la comorbilidad más frecuente de la IC-FEp, con una prevalencia de 60%-89%⁷⁴. La HTA no controlada puede exacerbar la disfunción diastólica, la hipertrofia ventricular izquierda, la disfunción endotelial y la fibrosis miocárdica⁷⁵. Actualmente, las guías recomiendan un

objetivo de PA <130/80 mm Hg, aunque, existen datos observacionales que sugieren un mayor riesgo de hospitalización y muerte en aquellos con PAS <120 mmHg². Por otra parte el Consenso Argentino de Hipertensión Arterial sugiere objetivos de <140/90 mmHg en HTA esencial en pacientes ≥16 años y <80 años. En los ≥80 años se procuran cifras <150/90 mmHg⁷⁶. El tratamiento de HTA se debe realizar de acuerdo a las guías actuales para la reducción de la incidencia de IC⁷⁷.

El estudio HYVET, que evaluó indapamida, demostró reducción significativa de IC del 64%, los ensayos clínicos con inhibidores neurohormonales han sido la mayoría negativos^{21,22,76,78,79}.

Enfermedad renal crónica

La ERC se define como reducción de la función renal durante al menos 3 meses, con TFG <60 mL/kg/1,73m² y relación albúmina/creatinina >30 mg/g. Presenta una prevalencia del 50% en individuos con IC⁸⁰. La ERC potencia el riesgo de desarrollo de IC, acelerando directamente la hipertrofia ventricular izquierda, la inflamación, la fibrosis miocárdica y la retención de sodio/agua⁸¹. Los estudios respaldan el uso de los IECA, BRA ARNI, ISGLT2 y ARM para reducir la progresión de la ERC, con y sin proteinuria^{59,82}. Los ISGLT2 en ERC y DM están recomendados para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC y/o muerte CV⁸³.

Los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD han demostrado que en DBT tipo 2, ERC y albuminuria, la finerenona reduce la tasa de progresión de la ERC y los eventos CV, incluida la hospitalización por IC, por lo que actualmente se indica finerenona en pacientes con DM y ERC para reducir el riesgo de hospitalizaciones por IC con recomendación clase I^{83,84,85}.

Enfermedad arterial coronaria

Los individuos con IC-FEp, presentan afección coronaria epicárdica en más del 50% y disfunción microvascular y fibrosis miocárdica en hasta 75%^{86,87}. Los principios generales de revascularización y manejo de la dislipemia deben guiarse por las directrices internacionales (guías ESC-AHA) y nacionales^{88,89,90,134}.

La revascularización se asocia con la preservación de la función cardíaca y mejoría de la supervivencia⁹¹. No se recomienda el uso rutinario de nitratos para el tratamiento de la IC-FEp en sí, basado en los resultados del estudio NEAT-HFpEF²⁵.

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La prevalencia de EPOC en IC-FEp alcanza el 14%⁹². Se asocia a peor calidad de vida, mayor hospitalización por IC y mortalidad. El diagnóstico se realiza con espirometría y el uso de betabloqueantes cardioselectivos es seguro e incluso podría reducir las exacerbaciones^{93,94}.

Diabetes Mellitus

La DM está presente entre el 28% y 40% de los pacientes con IC-FEp^{95,96}. Éstos pacientes presentan mayores tasas de hospitalizaciones por IC y mortalidad⁹⁷. El control glucémico intensivo reduce las complicaciones microvasculares, no así las macrovasculares incluida la progresión de IC⁹⁸. El objetivo de HbA1c es <7% en individuos con menor carga de comorbilidades, y de HbA1c de 8% a 8.5% en aquellos con mayor carga de comorbilidades e IC avanzada⁹⁹.

Sobre la base de los estudios EMPEROR PRESERVED y DELIVER, se recomienda el uso de iSGLT2 en pacientes con IC-FEp, independientemente del estado de DM, y además se los prioriza en pacientes con DM tipo 2 que están en riesgo de desarrollo de IC^{39,40,100}.

Por otro lado, dada la pérdida sustancial de peso y el beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares adversos importantes con semaglutida, análogo de los receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, éstos se recomiendan en pacientes con DM2 y obesidad y/o con alto riesgo CV^{101,102}. Cabe destacar que la metformina sigue siendo el tratamiento de primera línea para el control glucémico en DM2 e IC-FEp con TFG ≥ 30 ml/min/1.73m²^{103,104}.

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo importante para la IC-FEp y el IMC predice el desarrollo de IC¹⁰⁵. El aumento de la adiposidad promueve HTA, insulinoresistencia, dislipemia, apnea del sueño e inflamación, con alteraciones de la función diastólica, sistólica, aumento de las resistencias vasculares pulmonares y disfunción del ventrículo derecho, además de intolerancia al ejercicio. Por lo tanto, la contribución de la obesidad a la IC-FEp se extiende mucho más allá de la carga mecánica aumentada¹⁰⁶. La pérdida de peso y el ejercicio físico son fundamentales por ello¹⁰⁷. Recientemente se evaluó la semaglutide en pacientes con IC-FEp y un IMC de 30 kg/m² o más a recibir una vez a la semana semaglutide (2,4 mg) o placebo durante 52 semanas. Los criterios de valoración primarios duales fueron el cambio desde el inicio en la puntuación del resumen clínico del Cuestionario de Cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ-CSS) para evaluar capacidad funcional; y el cambio en el peso corporal. Los criterios de valoración secundarios confirmatorios incluyeron el cambio en la distancia caminada de 6 minutos; un criterio de valoración compuesto que incluía muerte, eventos de IC y diferencias en el cambio en el KCCQ-CSS, la distancia caminada de 6 minutos; y el cambio en el nivel de proteína C reactiva (PCR). El cambio medio en el KCCQ-CSS fue de 16,6 puntos con semaglutide y 8,7 puntos con placebo ($p < 0,001$), y el cambio porcentual medio en el peso corporal fue de -13,3% con semaglutide y -2,6% con placebo ($p < 0,001$). El cambio medio en la distancia caminada de 6 minutos fue de 21,5 m con semaglutide y de 1,2 m con placebo ($p < 0,001$). En el análisis del evento final compuesto jerárquico, semaglutide produjo más victorias que placebo ($p < 0,001$). El cambio

porcentual medio en el nivel de PCR fue de -43,5% con semaglutide y -7,3% con placebo ($p < 0,001$)¹⁰⁸. La cirugía bariátrica también muestra resultados prometedores en esta patología. Hay reportes que muestran que la cirugía de by pass gástrico en Y de Roux previene la incidencia de nueva IC en un 50% comparado con las modificaciones en el estilo de vida. El principal efecto de la cirugía es en la masa ventricular y la función diastólica. Se ha observado incremento de la relación E/A postoperatoria con reducción significativa del tiempo de relajación, disminución de la presión sistólica pulmonar y presiones de llenado de VI. Además hubo reducción de las exacerbaciones de IC que requieren consulta en servicios de emergencia, mejoría de clase funcional y de calidad de vida. Los mecanismos de este beneficio serían múltiples: disminución del trabajo cardíaco por disminución de masa corporal, beneficios metabólicos, mejoría del eje entero-cardíaco. En el caso del by pass gástrico algunos de los beneficios metabólicos son independientes de la pérdida de peso¹⁰⁹. Ali Esparham y cols publicaron una revisión sistemática y metaanálisis recientemente. Se incluyeron 14 artículos que incluían a 217 pacientes. También observaron disminución de masa ventricular y mejoría de la relajación ventricular con la cirugía. No se observó mejoría en valores de e', E/e' ni tamaño auricular. En cuanto a parámetros clínicos hubo mejoría de la CF de NYHA algo que se ha observado con la disminución de peso en individuos con IC-FER e IC-FEp. Debido a la poca cantidad de estudios al respecto, no hay clara evidencia de los beneficios de cirugía bariátrica en los pacientes específicamente con IC-FEp¹¹⁰.

Apnea obstructiva del sueño

Es el trastorno respiratorio del sueño más frecuente en IC-FEp¹¹¹. La prevalencia de AOS oscila entre el 20% y el 60% entre la población con IC. Las tasas de AOS suelen ser más altas incluso en aquellos pacientes con IC-FEp¹¹². Se debe considerar realizar una polisomnografía en pacientes con IC-FEp con obesidad severa, HTP, HTA resistente o hipoxemia nocturna¹¹³. El tratamiento dependerá de la gravedad de las apneas. El uso de CPAP debe considerarse para mejorar la somnolencia diurna, la calidad del sueño y la calidad de vida². Revisiones recientes expresan que los pacientes adherentes al CPAP presentan disminución del 26% en visitas al departamento de emergencias y del 57% en hospitalizaciones por cualquier causa, así como la utilización de recursos económicos sanitarios¹¹⁴.

Fibrilación Auricular

La IC-FEp y la FA comparten factores de riesgo por lo que frecuentemente coexisten. La prevalencia de FA en IC crónica en la Argentina alcanza un 22,6%⁶. El incremento de las presiones auriculares, el remodelado auricular y el proceso inflamatorio contribuyen a la miopatía auricular¹¹⁵. La FA genera peor clase funcional, mayor riesgo de hospitalizaciones por IC y mortalidad, por lo que el fenotipo de pacientes con IC-FEp y FA es de alto riesgo¹¹⁶.

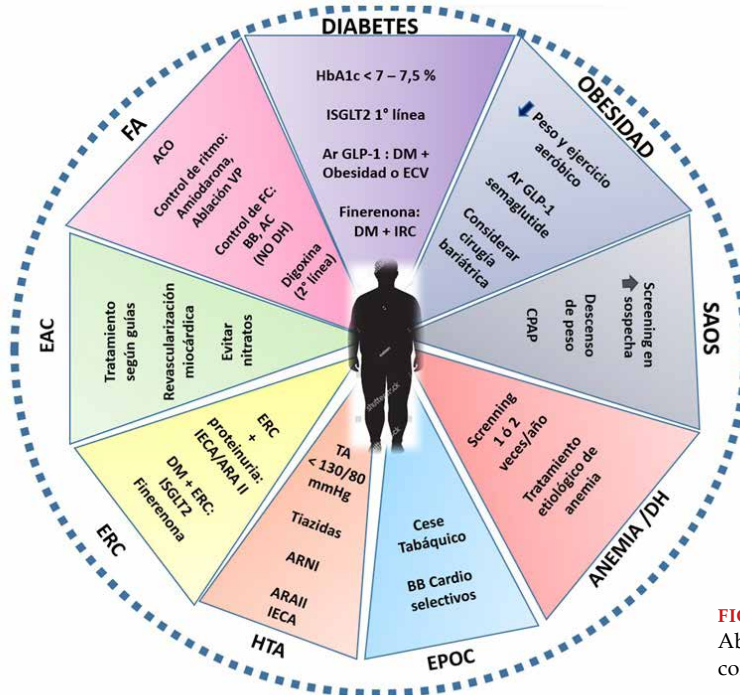


FIGURA 3. Abordaje integral de comorbilidades en IC

El manejo debe ser individualizado y guiado por la sintomatología del paciente. En cuanto al control de frecuencia cardíaca se recomiendan betabloqueantes o calcio antagonistas (no dihidropiridínicos) como primera línea, pudiendo adicionar digoxina cuando no se logre la frecuencia cardíaca objetivo o cuando éstos estén contraindicados. Para control de ritmo, considerar amiodarona, teniendo en cuenta sus reacciones adversas, y la ablación por catéter de FA (aislamiento de venas pulmonares) es una opción en los que no responden a tratamiento médico, aunque no hay evidencia aún contundente en IC-FEp¹¹⁷. La anticoagulación está indicada en todos los pacientes y se recomienda el uso del puntaje CHA2DS2-VASc. En pacientes con contraindicación de anticoagulación oral, se debería considerar cierre de orejuela izquierda con dispositivo¹¹⁸.

Anemia y déficit de hierro

Son comorbilidades muy frecuentes, con una prevalencia del 41% de anemia y un 59% de déficit de hierro en IC-FEp¹¹⁹. La anemia es un factor independiente de mal pronóstico tanto en IC-FEr como en IC-FEp^{120,121}. En un metanálisis el DH en IC-FEp se asoció con menor consumo de oxígeno, mayor disnea, reducción en el TC6M y peor calidad de vida, aunque su asociación con hospitalizaciones por IC y muerte todavía no está clara¹²². Se recomienda la búsqueda periódica de anemia y DH. Un único estudio retrospectivo de un solo centro encontró que la reposición de hierro EV en pacientes con IC-FEp mejoró capacidad funcional y función cardíaca; y por lo que tal beneficio en el tratamiento de pacientes con IC-FEp deberá aguardar resultados de estudios en curso¹²³.

A modo práctico, se propone en la *figura 3* un resumen de las comorbilidades y su manejo en IC-FEp.

Sexo

La IC-FEp es más prevalente en mujeres que en hombres. El sexo femenino representa en ensayos clínicos un 50-60%⁵⁷. Factores como las diferencia en la genética y la epigenética, el estímulo del estrógeno, la antropometría, la agrupación de factores de riesgo CV y la inflamación podrían ser responsables de dicha prevalencia¹⁹. Datos recientes sugieren que las mujeres con trastornos hipertensivos del embarazo presentan mayor grosor de la pared y masa ventricular izquierda dentro de la década post parto; por lo que dichos hallazgos, así como la superposición de los factores de riesgo cardiometabólico y el predominio femenino de la IC-FEp, sugieren la hipótesis de que la preeclampsia representa un factor de riesgo de desarrollar IC-FEp específico del sexo; se ha demostrado que las mujeres con IC-FEp tienen síntomas más graves de IC y una peor calidad de vida. Por otro lado, en los análisis de diferentes estudios las mujeres en comparación con los hombres tienen una menor mortalidad por todas las causas, CV y no CV^{124,126}. El sexo femenino muestra características distintivas en presentación clínica, diagnóstico y de tratamiento de IC-FEp (*Figura 2*).

Cabe destacar que en el análisis post-hoc de PARAGON-HF se observó una interacción significativa de tratamiento por sexo, demostrando en las mujeres una mayor disminución en el resultado primario que los hombres con sacubitril/valsartán⁵⁵.

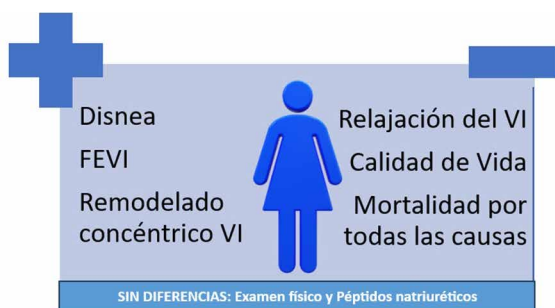


FIGURA 4.
Características de IC-FEp en el sexo femenino

6 – EVALUACIÓN PRONÓSTICA Y MOMENTO OPORTUNO DE DERIVACIÓN

Evaluación pronóstica

El pronóstico de los pacientes con IC-FEp está menos definido que el de los pacientes con IC-FEr. Los datos poblacionales de pacientes hospitalizados han mostrado tasas de mortalidad similares en ambos modelos. Sin embargo, un gran meta-análisis que incluyó estudios y ensayos comunitarios, observó una menor mortalidad en pacientes con IC-FEp con respecto a IC-FEr (índice de riesgo ajustado [HR] 0,68; IC del 95 %: 0,64-0,71)^{127,128}.

En cuanto a la forma de muerte, datos tomados del estudio I-Preserve mostraron que el 60% de las muertes fueron de causa cardiovascular (26% MS, 14% IC, 5% IAM, 9% ACV), 30% no cardiovascular y 10% de causa desconocida. En pacientes tomados de la población que no participa en ensayos clínicos, la muerte no cardiovascular pareciera representar una proporción mayor¹²⁹.

La ayuda de la inteligencia artificial en este punto ha sido muy importante identificando “clusters” o fenogrupos de pacientes con características específicas y pronóstico diferente. En un estudio de la base de datos del estudio TOPCAT se identificaron los siguientes fenogrupos: 1, con individuos más jóvenes, mejor CF, mayor prevalencia de tabaquismo, función renal preservada y baja prevalencia de diabetes; 2, de mayor edad, mayor proporción de mujeres, alta prevalencia de FA e IRC pero baja prevalencia de diabetes y obesidad; 3, edad intermedia con respecto a los anteriores, muy alta prevalencia de obesidad, diabetes y mayor compromiso de CF. Este último fenogrupos también mostró alta prevalencia de IRC, depresión y mayor población de afroamericanos. En cuanto a biomarcadores, el grupo 1 mostró los niveles más bajos de PN y más altos de metaloproteinasas (MMP-9 marcadores de recambio extracelular); el grupo 2 mostró mayores niveles de osteoprotegerin (regulador del metabolismo mineral y calcificación tisular), inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP-4 marcador de recambio extracelular) y marcadores inflamatorios relacionados con la respuesta inmune innata como interleucina 8, pentraxin 3, molécula de adhesión intercelular soluble 1; y el grupo 3 mostró los niveles más altos de mediadores inflamatorios relacionados

a factor de necrosis tumoral (TNF α , receptores solubles de TNF), de mediadores de metabolismo intermedio (proteína ligadora de ácidos grasos 4, factor de crecimiento de fibroblastos), marcadores de fibrosis hepática, renina plasmática, marcadores de daño renal (cystatina C y KIM-1), marcadores de metabolismo mineral/calcificación, angiogénesis y remodelado tisular como sT2. En los ecocardiogramas, el grupo 1 mostró menor remodelado concéntrico, cavidad de VI más grande y menor espesor parietal, tamaño de AI y relación E/e', con menor resistencia vascular sistémica y menor rigidez de las grandes arterias. El grupo 2 tuvo VI pequeños con remodelado concéntrico, la masa más baja, la AI más grande, la velocidad del anillo mitral más baja, la mayor rigidez de las grandes arterias, la mayor resistencia sistémica de los tres grupos. Finalmente, el grupo 3, tuvo hipertrofia concéntrica, los valores más altos de espesor parietal, masa de VI y E/e'; baja resistencia sistémica pero alta carga pulsátil (índice de la complacencia arterial total). Usando el punto combinado de mortalidad total u hospitalización por IC se observó que el fenogrupos 2 mostró peor pronóstico que el 1, mientras que el 3 fue aún peor. Este último fenogrupos parece beneficiarse en mayor magnitud con el agregado de espironolactona al tratamiento¹³⁰.

Tal es la importancia de la identificación de un perfil de mayor riesgo de complicaciones en pacientes con IC-FEp, que un estudio reciente de una cohorte japonesa de 365 pacientes que fue dividida en 3 fenogrupos similares:

1. Individuos ancianos, predominantemente hombres, con mayor disfunción renal e incidencia de aterosclerosis.
 2. Individuos ancianos, predominantemente mujeres, con bajo IMC y alta incidencia de FA.
 3. Individuos más jóvenes, predominantemente hombres, mayor IMC e incidencia de hipertrofia ventricular izquierda.
- En este caso nuevamente el fenogrupos 1, presentó una diferencia significativa con respecto a los otros dos fenogrupos en el punto final primario combinado evaluado de muerte de cualquier causa e internación por IC a 5 años (Fenogrupos 1-3: 72.0% vs. 58.5% vs. 45%, P = 0.0036)¹³¹. El fenogrupos 1 evidenció concomitantemente mayor incidencia de anemia y diabetes mellitus.

En conclusión, la evaluación pronóstica de estos pacientes es difícil de realizar tomados como un solo grupo. La identificación de características específicas podría ayudar a una valoración más adecuada.

El diagnóstico y tratamiento de la IC-FEp es un desafío. La fisiopatología principal que conduce a los síntomas no es aún bien comprendida, probablemente debido a etiologías multifactoriales que resulta en una población más heterogénea de individuos afectados. Estos desafíos combinados en el diagnóstico y en la estimación del pronóstico a menudo resultan en dificultades para comunicar un diagnóstico a las personas y a los cuidadores. Por otra parte, también conduce a la incertidumbre sobre cómo tratar a las personas mayores que tienen más comorbilidades, generando menor consistencia en la prescripción de tratamiento médico según directrices vigentes¹³².



FIGURA 5. Abordaje integral del paciente con signo-sintomatología compatible con IC

La mayoría de los ingresos con IC-FEp se deben a causas no cardíacas, es por esto que el primer contacto con la institución sanitaria competente debe ser multidisciplinaria, y el abordaje debe direccionarse al síntoma centinela para descartar todos los diagnósticos diferenciales posibles y así deducir quién asume la responsabilidad primaria, lo cual diferenciará quien realizará el seguimiento estrecho del paciente y quien participará como especialista consultor de las comorbilidades (Figura 5).

El continuo de la IC-FEp

Para los médicos de atención primaria, es útil derivar los pacientes a un especialista en cardiología por varias razones:

- El diagnóstico de IC-FEp sospechada o comprobada puede ser desafiante y frecuentemente requiere una compleja evaluación y toma de decisiones.
- La medicina en atención primaria varía sustancialmente en su avidez diagnóstica y manejo de IC-FEp; pudiendo conducir a desafíos en el reconocimiento de la enfermedad, de su gravedad, de su manejo y desigualdades en la atención ^{132,133}.
- En tercer lugar, los datos sugieren que la participación de la atención especializada está asociada con menor riesgo de mortalidad en personas con IC-FEp ¹³².

Por lo tanto, cuando se sospecha o diagnostica IC-FEp, la derivación oportuna a un especialista es un componente fundamental de atención primaria para la excelencia en el abordaje del paciente.

Según directrices norteamericanas, el médico en atención primaria debería derivar al paciente en dos circunstancias¹¹:

- Según el acrónimo CHECK-IN (*Collaboration, High risk features, Extensive evaluation needed, Cardiorenal síndrome, Knowledge of HFpEF mimics, Increased need for diuretic agents, NYHA III-IV symptoms*), el médico de atención primaria podría valerse de herramientas de alerta con diferentes variables clínicas para derivar o referir al paciente con IC-FEp a un médico especialista en cardiología. Según el acrónimo INHALE (*In need for diagnosis, Nonresponsive to diuretic agents or medical therapy; Natriuretic peptides extremely high, Hospitalized frequently for HF, Acute or chronic end organ dysfunction, Low blood pressure, Evidence of HF mimics*), derivado del acrónimo I NEED HELP publicado en 2017, se brindan herramientas también para comprender cuándo derivar precozmente al paciente a un especialista en IC avanzada¹³⁰.

Este documento tiene entonces el fin de respaldar el concepto de la responsabilidad primaria del médico tratante; de la evaluación pronóstica al momento del diagnóstico, y



FIGURA 6. Marcadores pronósticos al diagnóstico y seguimiento de pacientes con IC. Herramienta REEC / REPI

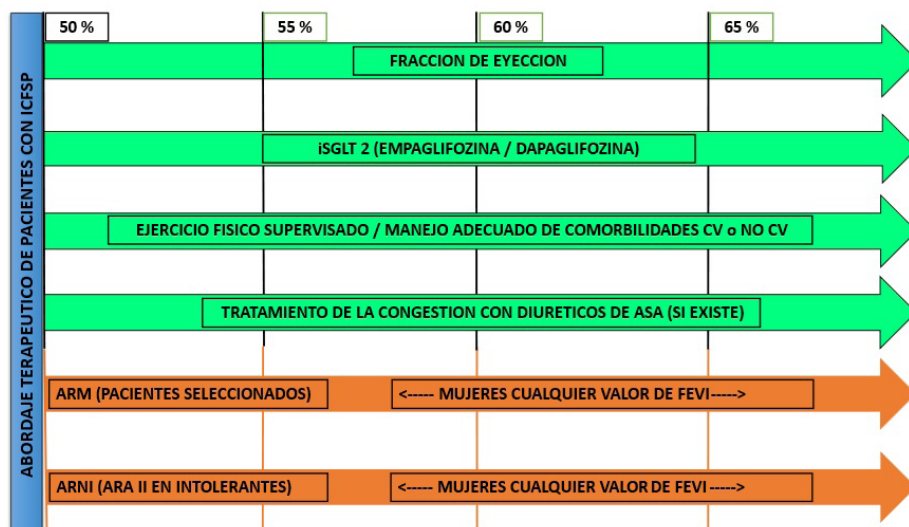


FIGURA 7.
Esquema de tratamiento integral en pacientes con IC-FEp

de la detección de criterios de alerta para una derivación precoz. En post de aportar un documento práctico y de simple interpretación se resume en la *figura 6* el acrónimo propio REEC / REPI, en el cual se dispone de 4 variables, de las cuales sólo contando con una de ellas se corresponde derivación a especialista en cardiología para la mejor la atención del paciente.

Por último, en la *Figura 7* se detalla el enfoque de tratamiento tanto farmacológico como no farmacológico que todo paciente con IC-FEp debería recibir, teniendo en cuenta que cada uno debe recibir una aproximación individualizada que permita descartar patologías que simulen IC-FEp⁸¹.

7 – CONCLUSIONES

La IC-FEp no representa una patología per se; por lo contrario, los pacientes pueden presentar distintas enfermedades o entidades clínicas que se manifiestan de manera similar condicionando un síndrome clínico inequívoco compatible con disnea o signos de congestión. Por mucho tiempo la falta de diagnóstico, de consideración del pronóstico que conllevaba a corto y largo plazo, el enfoque distinto y en ocasiones erróneo según la especialidad tratante hicieron de la IC-FEp un “nicho” al que se lo dejó de lado, además de los resultados frustrantes de los ensayos clínicos llevados a cabo.

El avance en el conocimiento en IC, la mayor comprensión multisistémica del organismo, y el progreso en comunicación y cooperación entre colegas de distintas especialidades, ha concluido en la identificación de distintos fenotipos, en desarrollo de terapias dirigidas a grupos seleccionados con buenos niveles de evidencia clínica, e incluso en la distinción de patologías de causas tanto cardíacas como extracardíacas como diagnóstico diferencial de IC-FEp.

La IC-FEp presenta un desafío constante y frecuente, tanto en el ámbito ambulatorio como hospitalario, por lo que

este documento intenta brindar herramientas para solventar dudas en cada proceso asistencial del paciente mejorando calidad de vida, pronóstico y tiempos de atención y tratamiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 2023; 329: 827 - 838.
2. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79(0): e263 - e421. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1551.
3. Galli E, Bourg C, Kosmala W, et al. Phenomapping Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Using Machine Learning Cluster Analysis: Prognostic and Therapeutic Implications. *Heart Fail Clin* 2021; 17: 499 - 518.
4. 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(0): 936 - 955.
5. Lauritsen J, Gustafsson F, Abdulla J. Characteristics and long-term prognosis of patients with heart failure and mid-range ejection fraction compared with reduced and preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 685 - 694.
6. Thierer J, Perna ER, Marino J, et al. Insuficiencia cardíaca crónica en Argentina. OFFICE IC AR, un registro conjunto de la Sociedad Argentina de Cardiología y de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* 2022; 51: 37 - 44.
7. Sotomi Y, Hikoso S, Komukai S, et al. Phenotyping of acute decompensated heart failure with preserved ejection fraction. *Heart* 2022; 108: 1553 - 1561.
8. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 591 - 602.
9. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103 - 2016.
10. Vaduganathan M, Pareek M, Kristensen AMD, et al. Prevention of heart failure events with intensive versus standard blood pressure lowering across the spectrum of kidney function and albuminuria: a SPRINT substudy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 384 - 392.

11. Kittleson MM, Panjrath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 81: 1835 - 1878.
12. Perna E, Coronel ML, Echazarreta D, et al. Registro Argentino de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada: ArFey-Preser: Comité de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar de la Federación Argentina de Cardiología. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52: 97 - 103.
13. Logeart D, Saudubray C, Beyne P, et al. Comparative value of Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide assay in the etiologic diagnosis of acute dyspnea. *J Am Coll Cardiol* **2002**; 40: 1794 - 1800.
14. Ramalho SHR, Santos M, Claggett B, et al. Association of Undifferentiated Dyspnea in Late Life with Cardiovascular and Non cardiovascular Dysfunction. *JAMA Netw Open* **2019**; 20: e195321.
15. Sugimoto T, Dulgheru R, Bernard A, et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* **2017**; 18: 833 - 840.
16. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation* **2018**; 138: 861 - 870.
17. 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 J Heart Fail* **2020**; 22: 391 - 412.
18. Mohebi R, Chen C, Ibrahim NE, et al. Cardiovascular Disease Projections in the United States Based on the 2020 Census Estimates. *J Am Coll Cardiol* **2022**; 80: 565 - 578.
19. Williams D, Stout MJ, Rosenbloom JL, et al. Pre-eclampsia Predicts Risk of Hospitalization for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 78: 2281 - 2290.
20. Morris PB, Kovacs RJ, Allen LA, et al. 2019 Methodology for Heart House Roundtables: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. **2019**; 74: 1116 - 1137.
21. Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* **2006**; 27: 2338 - 2345.
22. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2008**; 359: 2456 - 2467.
23. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* **2008**; 168: 847 - 854.
24. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* **2009**; 53: 184 - 192.
25. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New Engl J Med* **2015**; 373: 2314 - 2324.
26. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* **2006**; 114: 397 - 403.
27. Komajda M, Isnard R, Cohen-Solal A, et al. Effect of ivabradine in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the EDIFY randomized placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* **2017**; 19: 1495 - 1503.
28. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* **2013**; 309: 1268 - 1277.
29. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. Effects of Serelaxin in Patients with Acute Heart Failure. *New Engl Med* **2019**; 381: 716 - 726.
30. Dachs TM, Duca F, Rettl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemoDYNAMIC trial. *Eur Heart J* **2022**; 43: 3402 - 3413.
31. Pieske B, Maggioni AP, Lam COSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* **2017**; 38: 1119 - 1127.
32. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* **2018**; 51: 1701886.
33. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association task force on practice guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* **2012**; 126: e354-471.
34. Flather MD, Shibata MC, Coats AJS, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* **2005**; 26: 215 - 225.
35. Palau P, Seller J, Domínguez E, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* **2021**; 78: 2042 - 2056.
36. Peikert A, Bart BA, Vaduganathan M, et al. Contemporary Use and Implications of Beta-Blockers in Patients with HFmrEF or HFpEF: The DELIVER Trial. *JACC Heart Fail* **2024**; 12: 631 - 644.
37. Arnold SV, Silverman DN, Gosch K, et al. Beta-Blocker Use and Heart Failure Outcomes in Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* **2023**; 11(8 Pt 1): 893 - 900.
38. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* **2022**; 400: 757 -767.
39. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* **2022**; 387: 1089 - 1098.
40. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* **2021**; 385: 1451 - 1461.
41. Verma S, Dhingra NK, Butler J, et al. Empagliflozin in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction in addition to background therapies and therapeutic combinations (EMPEROR-Reduced): a post-hoc analysis of a randomised, double-blind trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2022**; 10: 35 - 45.
42. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* **2022**; 28: 568 - 574.
43. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* **2021**; 384: 117 - 128.
44. Kosiborod MN, Angermann CE, Collins SP, et al. Effects of Empagliflozin on Symptoms, Physical Limitations, and Quality of Life in Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: Results from the EMPULSE Trial. *Circulation* **2022**; 146: 279 - 288.
45. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, 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: 781 - 791.
46. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2014**; 370: 1383 - 1392.
47. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, 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: 34 - 42.

48. de Denus S, O'Meara E, Desai AS, et al. Spironolactone Metabolites in TOPCAT - New Insights into Regional Variation. *N Engl J Med* **2017**; 376: 1690 - 1692.
49. Brasca DG, Gimenez S, Renna N, et al. Finerenona: trayectoria de la evidencia hacia el uso estándar en pacientes con diabetes y enfermedad renal. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52: 15 - 20.
50. Bayer. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Finerenone on Morbidity and Mortality in Participants with Heart Failure (NYHA II-IV) and Left Ventricular Ejection Fraction $\geq 40\%$ (LVEF $\geq 40\%$). Report No.: NCT04435626. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435626> Acceso 14 de Agosto de 2024.
51. Duarte-Vera YC, Cáceres-Vinueza SV, Daher-Nader JE, et al. Un novedoso agente en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con función sistólica deprimida. *Arch Cardiol Mex* **2018**; 88: 287 - 297.
52. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a prespecified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J* **2023**; 44: 2982 - 2993.
53. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Patients with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* **2023**; 82: 1 - 12.
54. Perna E, Fairman A, García Brasca D, et al. Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología para el manejo de la insuficiencia cardíaca. Integrando los inhibidores de neprilina y receptores de angiotensina a los distintos escenarios de la insuficiencia cardíaca. *Rev Soc Arg Cardiol* **2020**; 88 (Supl. 11): 1 - 30.
55. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* **2020**; 141: 352 - 361.
56. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* **2003**; 362: 777 - 781.
57. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* **2019**; 7: 228 - 238.
58. Addetia K, Miyoshi T, Amuthan V, et al. Normal Values of Left Ventricular Size and Function on Three-Dimensional Echocardiography: Results of the World Alliance Societies of Echocardiography Study. *J Am Soc Echocardiogr* **2022**; 35: 449 - 459.
59. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared with Men with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* **2020**; 141: 338 - 351.
60. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* **2022**; 400: 1938 - 1952.
61. Cox ZL, Nandkeolyar S, Johnson AJ, et al. In-hospital Initiation and Up-titration of Guideline-directed Medical Therapies for Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Card Fail Rev* **2022**; 8: e21.
62. Gabriel R. Evidencias en cardiología II. De los ensayos clínicos a las conductas terapéuticas. *Rev Esp Cardiol* **2003**; 56: 1036 - 1037.
63. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2021**; 42: 3599 - 3726.
64. InterMedica. Insuficiencia cardíaca. Evidencia, experiencia y opinión. Disponible en: <https://inter-medica.com/insuficiencia-cardiaca-evidencia-experiencia-y-opinion.html> Acceso 14 de Agosto de 2024.
65. Gámez-López AL, Bonilla-Palomas JL, Anguita-Sánchez M, et al. Rationale and design of PICNIC study: nutritional intervention program in hospitalized patients with heart failure who are malnourished. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* **2014**; 67: 277 - 282.
66. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, et al. Effect of High-Intensity Interval Training, Moderate Continuous Training, or Guideline-Based Physical Activity Advice on Peak Oxygen Consumption in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* **2021**; 325: 542 - 551.
67. Edelmann F, Bobenko A, Gelbrich G, et al. Exercise training in Diastolic Heart Failure (Ex-DHF): rationale and design of a multicentre, prospective, randomized, controlled, parallel group trial. *Eur J Heart Fail* **2017**; 19: 1067 - 1074.
68. Ezekowitz JA, Colin-Ramirez E, Ross H, et al. Reduction of dietary sodium to less than 100 mmol in heart failure (SODIUM-HF): an international, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2022**; 399: 1391 - 1400.
69. Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al. Home-Delivered Meals Post discharge from Heart Failure Hospitalization. *Circulation: Heart Failure* **2018**; 11: e004886.
70. Guzzo-Merello G, Segovia J, Dominguez F, et al. Natural history and prognostic factors in alcoholic cardiomyopathy. *JACC Heart Fail* **2015**; 3: 78 - 86.
71. Amor-Salamanca A, Guzzo-Merello G, González-López E, et al. Impacto pronóstico y factores predictores de la recuperación de la fracción de eyección en pacientes con miocardiopatía dilatada alcohólica. *Rev Esp Cardiol* **2018**; 71: 612 - 619.
72. Ather S, Chan W, Bozkurt B, et al. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* **2012**; 59: 998 - 1005.
73. Desai AS, Vaduganathan M, Cleland JG, et al. Mode of Death in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF Trial. *Circ Heart Fail* **2021**; 14: e008597.
74. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **2018**; 71: 1269 - 1324.
75. Myhre PL, Selvaraj S, Solomon SD. Management of hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: is there a blood pressure goal? *Curr Opin Cardiol* **2021**; 36: 413 - 419.
76. Sociedad Argentina de Cardiología, Federación Argentina de Cardiología, Sociedad Argentina de Hipertensión Arterial. Consenso Argentino de Hipertensión Arterial. *Rev Fed Arg Cardiol* **2018**; 47: 1 - 47.
77. Mancia G, Kreutz R, Brunström M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens* **2023**; 41: 1874 - 2071. Erratum in: *J Hypertens* **2024**; 42: 94.
78. Chen P, Chaugai S, Zhao F, et al. Cardioprotective Effect of Thiazide-Like Diuretics: A Meta-Analysis. *Am J Hypertens* **2015**; 28: 1453 - 1463.
79. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation* **2021**; 144: 1284 - 1294.
80. Vijay K, Neuen BL, Lerma EV. Heart Failure in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease: Challenges and Opportunities. *Cardio-renal Med* **2022**; 12: 1 - 10.
81. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, et al. Incidence and epidemiology of new onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* **2013**; 34: 1424 - 1431.
82. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* **2020**; 383: 1436 - 46.
83. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2023**; 44: 3627 - 3639. Erratum in: *Eur Heart J* **2024**; 45: 53.

84. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2020**; 383: 2219 - 2229.
85. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* **2021**; 385: 2252 - 2263.
86. Shah SJ, Lam CSP, Svedlund S, et al. Prevalence and correlates of coronary microvascular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: PROMIS-HFpEF. *Eur Heart J* **2018**; 39: 3439 - 3450.
87. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, et al. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* **2015**; 131: 550 - 559.
88. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularization. *Eur Heart J* **2019**; 40: 87 - 165.
89. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 73: e285 - e350.
90. De Abreu M, Peralta S, Spennato MC, et al. Consenso de Síndromes Coronarias Crónicas 2020. *Rev Soc Arg Cardiol* **2020**; 88 (Supl. 5): 1 - 74.
91. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 63 (25 Pt A): 2817 - 2827.
92. 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.
93. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* **2018**; 271: 132 - 139.
94. Marcun R, Stankovic I, Vidakovic R, et al. Prognostic implications of heart failure with preserved ejection fraction in patients with an exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Emerg Med* **2016**; 11: 519 - 527.
95. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* **2019**; 140: e294 - e324.
96. Aguilar D, Deswal A, Ramasubbu K, et al. Comparison of patients with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction among those with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* **2010**; 105: 373 - 377.
97. Solomon SD, Wang D, Finn P, et al. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients: the Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* **2004**; 110: 2180 - 2183.
98. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* **2009**; 119: 351 - 357.
99. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Heart Failure Society of America. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* **2019**; 140: e294 - e324. Erratum in: *Circulation* **2019**; 140: e692.
100. Khiali S, Taban-Sadeghi M, Sarbakhsh P, et al. SGLT2 Inhibitors' Cardiovascular Benefits in Individuals Without Diabetes, Heart Failure, and/or Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. *J Clin Pharmacol* **2023**; 63: 1307 - 1323.
101. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *New Engl J Med* **2021**; 384: 989 - 1002.
102. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients with Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* **2020**; 76: 1117 - 1145.
103. Eurich DL, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* **2013**; 6: 395 - 402.
104. Halabi A, Sen J, Huynh Q, et al. Metformin treatment in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-regression analysis. *Cardiovasc Diabetol* **2020**; 190: 124.
105. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 69: 1129 - 1142.
106. Kitzman DW, Shah SJ. The HFpEF Obesity Phenotype: The Elephant in the Room. *J Am Coll Cardiol* **2016**; 68: 200 - 203.
107. Sarma S, MacNamara J, Livingston S, et al. Impact of severe obesity on exercise performance in heart failure with preserved ejection fraction. *Physiol Rep* **2020**; 8: e14634.
108. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* **2023**; 389: 1069 - 1084.
109. Kindel TL, Strande JL. Bariatric Surgery as a Treatment for Heart Failure: Review of the Literature and Potential Mechanisms. *Surg Obes Relat Dis* **2018**; 14: 117 - 122.
110. Esparham A, Mehri A, Hadian H, et al. The Effect of Bariatric Surgery on Patients with Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis. *Obes Surg* **2023**; 33: 4125 - 4136.
111. Gupta N, Agrawal S, Goel AD, et al. Profile of sleep disordered breathing in heart failure with preserved ejection fraction. *Monaldi Arch Chest Dis* **2020**; 90. Doi: 10.4081/monaldi.2020.1329.
112. Coniglio AC, Mentz RJ. Sleep Breathing Disorders in Heart Failure. *Heart Fail Clin* **2020**; 16: 45 - 51.
113. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol* **2017**; 69: 841 - 858.
114. Sabil A, Borel JC, Texereau J, et al. Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea, hospitalizations, and related costs in the French National Healthcare Insurance database. *Respiratory Medicine and Research* **2024**; 86: 101098.
115. Zafir B, Lund LH, Laroche C, et al. Prognostic implications of atrial fibrillation in heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: a report from 14 964 patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur Heart J* **2018**; 39: 4277 - 4284.
116. Mamas MA, Caldwell JC, Chacko S, et al. A meta-analysis of the prognostic significance of atrial fibrillation in chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* **2009**; 11: 676 - 683.
117. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol* **2019**; 74: 104 - 132. Erratum in: *J Am Coll Cardiol* **2019**; 74: 599.
118. Holmes DR, Kar S, Price MJ, et al. Prospective randomized evaluation of the Watchman Left Atrial Appendage Closure device in patients with atrial fibrillation versus long-term warfarin therapy: the PREVAIL trial. *J Am Coll Cardiol* **2014**; 64: 1 - 12.
119. Savarese G, Jonsson Å, Hallberg AC, et al. Prevalence of, associations with, and prognostic role of anemia in heart failure across the ejection fraction spectrum. *Int J Cardiol* **2020**; 298: 59 - 65.

120. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* **2008**; 52: 818 - 827.
121. Kajimoto K, Minami Y, Otsubo S, et al. Association of admission and discharge anemia status with outcomes in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: Differences between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* **2019**; 8: 606 - 614.
122. Beale AL, Warren JL, Roberts N, et al. Iron deficiency in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* **2019**; 6: e001012.
123. Moris C, Lescano A, Nasca P, et al. Recomendaciones conjuntas de la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología sobre diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52: 7 - 24.
124. Chung AK, Das SR, Leonard D, et al. Women have higher left ventricular ejection fractions than men independent of differences in left ventricular volume: the Dallas Heart Study. *Circulation* **2006**; 113: 1597 - 1604.
125. 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.
126. Hossain MZ, Chew-Graham CA, Sowden E, et al. Challenges in the management of people with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in primary care: A qualitative study of general practitioner perspectives. *Chronic Illn* **2022**; 18: 410 - 425.
127. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2006**; 355: 251 - 259.
128. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* **2012**; 33: 1750 - 1757.
129. Ma C, Luo H, Fan L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: an update on pathophysiology, diagnosis, treatment, and prognosis. *Braz J Med Biol Res* **2020**; 53: e9646.
130. Cohen JB, Schrauben SJ, Zhao L, et al. Clinical Phenogroups in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Detailed Phenotypes, Prognosis, and Response to Spironolactone. *JACC Heart Fail* **2020**; 8: 172 - 184.
131. Kyodo A, Kanaoka K, Keshi A, et al. Heart failure with preserved ejection fraction phenogroup classification using machine learning. *ESC Heart Fail*. junio de **2023**;10(3):2019-30.
132. Lindberg F, Lund LH, Benson L, et al. Patient profile and outcomes associated with follow-up in specialty vs. primary care in heart failure. *ESC Heart Fail* **2022**; 9: 822 - 833.
133. Baumwol J. "I Need Help"-A mnemonic to aid timely referral in advanced heart failure. *J Heart Lung Transplant* **2017**; 36: 593 - 594.
134. Macín SM, Meiriño A, Zapata G, et al. Consenso de Síndrome Coronario Crónico *Rev Fed Arg Cardiol* **2023**; 52(Suplemento 7): 3 - 19.