



REVISIÓN / REVIEW

Diagnóstico de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction

Gerardo Palma Carvajal, MD^a✉.

^a Departamento de Cardiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 21/07/2025

Aceptado: 02/10/2025

Keywords:

Heart Failure; Reduced Ejection Fraction (HFrEF); Heart Failure; Preserved Ejection Fraction (HFpEF); NT-proBNP; Heart Failure Association (HFA)-PEFF score; H₂FPEF scores.

Palabras clave:

Insuficiencia cardíaca con FE reducida (ICFEr); Insuficiencia cardíaca con FE preservada (ICFEp); NT-proBNP; puntuación HFA-PEFF; puntuación H₂FPEF.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) se ha consolidado como una entidad de alta prevalencia y creciente relevancia clínica, superando en frecuencia a la insuficiencia cardíaca con fracción reducida (ICFEr). Este cambio está relacionado con el envejecimiento de la población y el aumento sostenido de comorbilidades como la hipertensión arterial, la obesidad, la diabetes tipo 2 y la fibrilación auricular.

Desde el punto de vista fisiopatológico, la ICFEp se asocia principalmente con disfunción diastólica, remodelado miocárdico y fenómenos inflamatorios crónicos, con un perfil predominante en mujeres y pacientes mayores. Su presentación clínica es inespecífica y heterogénea, lo que, junto a la limitada sensibilidad de biomarcadores tradicionales como NT-proBNP, dificulta su diagnóstico. Para abordar esta complejidad, se han desarrollado herramientas como las puntuaciones HFA-PEFF y H₂FPEF, que integran parámetros clínicos, ecocardiográficos y bioquímicos para estandarizar el proceso diagnóstico. La ICFEp requiere actualmente un enfoque diagnóstico riguroso, estratificación fenotípica precisa y estrategias terapéuticas individualizadas que respondan a su complejidad clínica. El objetivo de la presente revisión es establecer una guía práctica para el diagnóstico de ICFEp.

ABSTRACT

Heart failure with preserved ejection fraction (ICFEp) has become a highly prevalent entity with increasing clinical relevance, now surpassing heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) in frequency. This change is related to the aging population and a sustained increase in comorbidities such as hypertension, obesity, type 2 diabetes, and atrial fibrillation.

From a pathophysiological perspective, ICFEp is primarily associated with diastolic dysfunction, myocardial remodeling, and chronic inflammatory events, with a higher prevalence in women and

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: gerardopalma@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.10.006>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



older patients. Its clinical presentation is nonspecific and heterogeneous, which, together with the limited sensitivity of traditional biomarkers like NT-proBNP, makes its diagnosis challenging. To address this complexity, tools such as the HFA-PEFF and H₂FPEF scores have been developed, which integrate clinical, echocardiographic, and biochemical parameters to standardize the diagnostic process. ICFEp currently requires a rigorous diagnostic approach, precise phenotypic stratification, and individualized therapeutic strategies that address its clinical complexity. The objective of this review is to establish a practical guide for the diagnosis of HFpEF.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) representa un problema de salud pública en Chile y el mundo, con prevalencias entre 2 a 3% de la población global, la que aumenta en forma progresiva con la edad, alcanzando un 10% de prevalencia en mayores de 70 años^{1,2}. Es la principal causa de hospitalización en mayores de 65 años, en servicios de medicina³. Tiene una alta tasa de letalidad, su sobrevida a 5 años es del 50%⁴.

La IC se clasifica en dos grandes subtipos según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) ≤40% e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (ICFEp) ≥50%⁵. El grupo intermedio (FEVI entre 40% y 50%) se denomina IC con FE levemente reducida, y a menudo comparte características de ambas entidades. Tradicionalmente se describe una distribución del 50% entre ambas entidades. Sin embargo, en las últimas décadas, se ha observado un cambio en la epidemiología de la enfermedad, con un aumento progresivo en la prevalencia de la ICFEp en comparación con la ICFEr^{6,7}.

El objetivo de la presente revisión es establecer una guía práctica para el diagnóstico de ICFEp.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

Históricamente, la ICFEr ha sido el tipo más estudiado y tratado de insuficiencia cardíaca debido a su asociación con cardiopatía isquémica y la existencia de múltiples terapias con impacto en la mortalidad⁸. Sin embargo, estudios poblacionales recientes han demostrado que la ICFEp representa aproximadamente el 60 a 70% de los casos de insuficiencia cardíaca y su prevalencia continúa en aumento^{6,9}. Factores como el envejecimiento de la población, el incremento en la prevalencia de hipertensión arterial, obesidad, diabetes tipo 2 y fibrilación auricular han contribuido a este cambio en el perfil epidemiológico de la enfermedad¹⁰.

Los registros clínicos, como el estudio Framingham Heart Study y el Olmsted County Study, han evidenciado un crecimiento sostenido en la proporción de pacientes con ICFEp^{2,7,11}. De manera similar, en registros europeos y estadounidenses como Get With The Guidelines-Heart Failure (GWTG-HF) y European Heart

Failure Survey, se ha observado que la tasa de hospitalizaciones por ICFEp ha superado a la de ICFEr en algunos grupos etarios, especialmente en pacientes mayores de 65 años^{12,13}.

Existe un interés cada vez mayor en el reconocimiento de esta entidad en la medida que la evidencia científica incorpora nuevas terapias que han demostrado disminución de la morbilidad y se masifica el uso clínico del péptido natriurético de tipo b N-terminal pro (NT-proBNP) y ecocardiograma, técnicas fundamentales para el correcto diagnóstico de la ICFEp^{14,15}.

Además, los avances en el tratamiento de la ICFEr han reducido su letalidad y la ICFEp aún tiene menos opciones terapéuticas eficaces, lo que constituye otra razón para el incremento de su prevalencia respecto a la ICFEr¹⁶.

Este cambio en la epidemiología hace que la ICFEp sea un foco creciente en investigación y tratamiento, aunque sigue siendo un desafío terapéutico en comparación con la ICFEr^{16,17}.

DIFERENCIAS FISIOPATOLÓGICAS Y RELACIÓN ENTRE ICFEp E ICFEr

La ICFEr se caracteriza por una disfunción sistólica, con una reducción en la contractilidad del ventrículo izquierdo y una fracción de eyección ≤40%. Su etiología más frecuente es la cardiopatía isquémica, especialmente el infarto de miocardio previo, seguido de la miocardiopatía dilatada, la hipertensión arterial crónica y las valvulopatías avanzadas. Esta condición suele afectar predominantemente a hombres y pacientes más jóvenes en comparación con la ICFEp^{5,18}.

Por otro lado, la ICFEp se asocia con una disfunción diastólica, caracterizada por alteraciones en la relajación y un aumento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, a pesar de una fracción de eyección preservada (≥50%)^{19,20}. Su fisiopatología está fuertemente influenciada por procesos inflamatorios y fibrosantes que afectan el miocardio, lo que la convierte en una enfermedad con mecanismos más complejos que la ICFEr. A diferencia de la ICFEr, la ICFEp es más frecuente en mujeres, personas mayores y pacientes con múltiples comorbilidades metabólicas como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y fibrilación auricular^{20,21}.

A pesar de estas diferencias, ambas formas de insuficiencia cardíaca pueden evolucionar de manera interrelacionada. Se ha descrito que algunos pacientes con ICFEp pueden progresar a una ICFEr con el tiempo, particularmente en presencia de eventos isquémicos recurrentes o remodelado ventricular adverso²². Asimismo, algunos pacientes con ICFEr pueden experimentar una recuperación parcial de la fracción de eyección, situándose en un fenotipo intermedio denominado insuficiencia cardíaca con fracción de eyección moderadamente reducida (ICFEmr), definida por una FEVI entre 41-49%^{5,23}. Cuando mejora la FEVI a más de 40% y sube 10 puntos porcentuales se denomina IC con FEVI mejorada.

ETIOLOGÍA

Las causas más frecuentes de ICFEp incluyen la hipertensión arterial crónica, que conduce a hipertrofia ventricular izquierda y disminución de la distensibilidad miocárdica; y la enfermedad coronaria, en la cual la isquemia puede inducir disfunción diastólica sin comprometer la fracción de eyección^{21,24,25}. Entre otras etiologías relevantes se encuentran las enfermedades infiltrativas, como la amiloidosis por transtiretina (ATTR), la enfermedad de Fabry y la hemocromatosis, que se caracterizan por una rigidez miocárdica progresiva. Las valvulopatías, en particular la estenosis aórtica moderada y la insuficiencia mitral funcional, también se asocian con ICFEp, al igual que las miocardiopatías restrictivas, ya sean idiopáticas o secundarias a radioterapia o quimioterapia. Por otra parte, las enfermedades pericárdicas como la pericarditis constrictiva pueden imitar o coexistir con este cuadro clínico, dado su impacto sobre el llenado ventricular.

Diversas comorbilidades sistémicas, tales como la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus, participan en la fisiopatología de la ICFEp a través de mecanismos inflamatorios crónicos, fibrosis intersticial y disfunción microvascular. La fibrilación auricular, frecuente en estos pacientes, afecta negativamente la función diastólica por la pérdida de la contracción auricular. Asimismo, la hipertensión pulmonar secundaria a patología respiratoria crónica o a disfunción ventricular izquierda sostenida puede contribuir a la progresión del cuadro clínico^{26,27}.

Finalmente, la edad avanzada constituye un determinante estructural y funcional clave, al asociarse con mayor rigidez ventricular, alteración del acoplamiento auriculoventricular y deterioro de la respuesta hemodinámica al esfuerzo^{24,28}. En conjunto, la ICFEp representa una condición multifactorial cuya evaluación clínica exige un abordaje integral que considere la interacción dinámica entre sus múltiples determinantes etiológicos²⁹. Adicionalmente, se pueden agrupar las etiologías previamente

mentionadas en ICFEp de etiología primaria (relacionada predominantemente a condiciones sistémicas proinflamatorias como diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, obesidad, entre otras) y secundaria (cuando existe una miocardiopatía específica como restrictiva, hipertrófica, valvular o constrictiva)³⁰.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la ICFEp representa un desafío clínico significativo debido a la inespecificidad de sus síntomas y signos, la variabilidad en los criterios diagnósticos y la ausencia de un biomarcador único que la confirme²⁹.

Algunas dificultades diagnósticas incluyen:

a) Síntomatología inespecífica

Los pacientes con ICFEp suelen presentar síntomas generales como disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio y, en ocasiones, edema periférico. Estos síntomas pueden confundirse fácilmente con otras patologías respiratorias o sistémicas, lo que dificulta la identificación de un origen cardíaco. Además, la presencia de síntomas vagos puede retrasar la consulta médica y la realización de estudios específicos³⁰.

b) Signos físicos poco sensibles

El examen físico puede ser normal en fases tempranas, sin evidencia clara de congestión pulmonar o sistémica. La ingurgitación yugular y los edemas aparecen en etapas avanzadas, lo que retrasa el diagnóstico³¹.

c) Preservación de la fracción de eyección

Dado que la función sistólica se mantiene en rangos normales, la medida de la fracción de eyección, que tradicionalmente se utiliza en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, no resulta útil para identificar la ICFEp. En consecuencia, se debe recurrir a otros parámetros, en especial aquellos que evalúan la función diastólica y las presiones de llenado del ventrículo izquierdo^{5,32}.

d) Comorbilidades

La alta prevalencia de enfermedades asociadas, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad y enfermedades renales, complica el cuadro clínico y puede influir en la interpretación de los biomarcadores y estudios de imagen. Estas condiciones pueden enmascarar o alterar la presentación de la ICFEp, haciendo que el diagnóstico se base en un análisis más exhaustivo de la historia clínica y la evaluación integral del paciente^{15,33}.

e) Limitaciones de los biomarcadores

El péptido natriurético tipo B (BNP) y el NT-proBNP pueden estar elevados en la ICFEp, pero su aumento suele ser menor que

en la ICFEr, dificultando la diferenciación con otras condiciones como la insuficiencia renal o la fibrilación auricular^{15,34,35}.

f) Variabilidad en la disfunción diastólica

La ICFEp es una enfermedad heterogénea con alteraciones sutiles de la función diastólica que pueden ser difíciles de detectar en el ecocardiograma en reposo. Algunos pacientes pueden tener una función diastólica aparentemente normal en condiciones basales, pero presentan disfunción oculta que solo se evidencia bajo estrés o ejercicio.

g) Heterogeneidad en los criterios diagnósticos

La evolución de las definiciones y los criterios de la ICFEp ha generado cierto grado de heterogeneidad en su diagnóstico. Existen distintos algoritmos y puntuaciones (como el H₂FPEF y el algoritmo HFA-PEFF) que intentan integrar variables clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio, lo que refleja la complejidad y la falta de un consenso absoluto en algunos aspectos de esta entidad clínica^{5,29,36,37}.

Puntuaciones diagnósticas de ICFEp: HFA-PEFF o H₂FPEF

En respuesta a esta complejidad diagnóstica de la ICFEp, se han desarrollado dos herramientas diagnósticas validadas internacionalmente que buscan estandarizar el abordaje de esta entidad: la puntuación HFA-PEFF, promovida por la Heart Failure Association de la European Society of Cardiology (ESC), y la puntuación H₂FPEF, propuesto por investigadores de la Clínica Mayo^{36,37}. Cada uno de estos sistemas ofrece fortalezas particulares y está orientado a escenarios clínicos específicos.

La puntuación HFA-PEFF representa un enfoque integral y estructurado, diseñado para una evaluación en tres etapas: estimación pretest, análisis estructurado basado en hallazgos ecocardiográficos y biomarcadores, y finalmente pruebas funcionales o invasivas en casos no concluyentes. Su principal fortaleza radica en su base fisiopatológica, ya que incorpora de forma explícita parámetros de remodelado cardíaco, disfunción diastólica y sobrecarga de presión. Esta herramienta es particularmente valiosa en centros con acceso a ecocardiografía avanzada, péptidos natriuréticos y eventualmente estudios hemodinámicos invasivos, donde permite tomar decisiones clínicas fundadas en criterios robustos. No obstante, su complejidad operativa y la necesidad de tecnología diagnóstica de alto nivel limitan su aplicabilidad en contextos ambulatorios o de atención primaria. Además, esta puntuación no pondera adecuadamente algunos factores clínicos comunes en la IC-FEp, como la obesidad o la presencia de fibrilación auricular, que influyen significativamente en la fisiopatología y la presentación clínica de estos pacientes^{25,38,39}.

Por otro lado, la puntuación H₂FPEF fue diseñado con un enfoque pragmático y está orientado a una rápida toma de decisiones clínicas en escenarios menos complejos. Este sistema utiliza variables clínicas y ecocardiográficas de fácil obtención, como el índice de masa corporal, edad, número de fármacos antihipertensivos, presión pulmonar estimada, cociente E/e' y la presencia de fibrilación auricular. Su sencillez lo convierte en una herramienta de tamizaje útil en atención primaria, permitiendo identificar pacientes con alta probabilidad de IC-FEp sin requerir pruebas avanzadas. Sin embargo, su especificidad fisiopatológica es menor en comparación con el HFA-PEFF, ya que no evalúa directamente la estructura o función diastólica mediante técnicas de imagen avanzadas, ni incorpora biomarcadores. Además, otorga un peso desproporcionado a la fibrilación auricular, lo que puede sesgar su rendimiento diagnóstico en ciertos perfiles clínicos⁴⁰⁻⁴².

Ambas puntuaciones han sido validados externamente y presentan una capacidad discriminativa aceptable (AUC cercana a 0,84-0,85), aunque su utilidad óptima depende del entorno clínico³⁷. Mientras que el HFA-PEFF es más apropiado para centros terciarios y escenarios diagnósticos complejos, el H₂FPEF resulta más eficiente como herramienta de primera línea o cribado en pacientes con disnea de causa no aclarada. En la práctica clínica, pueden ser utilizados de manera complementaria: el H₂FPEF como estrategia inicial para definir la probabilidad de IC-FEp, y el HFA-PEFF para confirmar el diagnóstico o estratificar casos dudosos con mayor profundidad.

Enfoque multiparamétrico

Ante la complejidad del diagnóstico de la ICFEp, se recomienda un enfoque sistemático que permita integrar la información clínica, de laboratorio y de imagen:

a) Evaluación clínica integral:

Es fundamental recabar una historia clínica detallada en la que se valoren los síntomas (disnea, fatiga, intolerancia al ejercicio) y se identifiquen las comorbilidades relevantes. El examen físico debe centrarse en la búsqueda de signos de congestión (crepítantes en los pulmones, ingurgitación yugular, edemas) y en la evaluación del estado hemodinámico del paciente. Valoración del Riesgo Pretest: herramientas como la puntuación H₂FPEF permiten integrar variables clínicas y demográficas para estimar la probabilidad de que un paciente tenga ICFEp, ayudando a orientar la realización de estudios complementarios^{5,36}.

b) Péptidos natriuréticos (BNP y NT-proBNP):

Estos biomarcadores son fundamentales para evaluar la presencia de sobrecarga de presión y estrés en las paredes ventriculares, hecho fisiopatológico cardinal en la ICFEp. Aunque su

elevación sugiere insuficiencia cardíaca, es necesario interpretar los resultados considerando distintos factores, por ejemplo: en pacientes con obesidad, los niveles de BNP pueden estar anormalmente bajos, mientras que en aquellos con insuficiencia renal pueden estar aumentados sin necesariamente reflejar un agravamiento de la función cardíaca^{15,35}.

c) Evaluación con ecocardiografía:

El ecocardiograma es el pilar en la evaluación diagnóstica de la ICFEp, ya que permite una evaluación integral de la estructura y función cardíaca sin recurrir a métodos invasivos^{14,15,32}. Evaluación funcional: la confirmación de una fracción de eyección preservada es el primer paso en la clasificación de la insuficiencia cardíaca. La medición de la relación E/e' es particularmente útil para estimar la presión de llenado del ventrículo izquierdo, un parámetro clave en la identificación de disfunción diastólica. Otros índices, como la velocidad de relajación miocárdica, ayudan a cuantificar la capacidad del miocardio para relajarse durante la diástole. Evaluación estructural: el ecocardiograma permite detectar cambios morfológicos como la hipertrofia ventricular, que es frecuente en pacientes con hipertensión de larga evolución. El agrandamiento de la aurícula izquierda es otro hallazgo relevante, ya que refleja una exposición crónica a elevados volúmenes y presiones de llenado.

Si bien la evaluación clínica, el laboratorio y el ecocardiograma constituyen la base del diagnóstico de ICFEp, existen situaciones en las que los hallazgos no son concluyentes y es necesario recurrir a pruebas adicionales:

d) Ecocardiografía en estrés

Se recomienda en pacientes que presentan síntomas sugestivos de ICFEp, pero cuyos estudios en reposo no evidencian claramente alteraciones diastólicas significativas. La realización de la ecocardiografía bajo condiciones de estrés físico permite identificar la aparición o agravamiento de la disfunción diastólica y la elevación de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, lo que puede ser decisivo para confirmar el diagnóstico⁴³.

e) Resonancia magnética cardíaca (RMC)

Es especialmente útil cuando se necesita una evaluación más detallada del miocardio, por ejemplo, en casos donde se sospecha la presencia de fibrosis o cuando es necesario diferenciar la ICFEp de otras cardiomiopatías^{44,45}. La RMC ofrece imágenes de alta resolución y permite cuantificar la fibrosis, lo que puede tener implicaciones pronósticas y ayudar a personalizar el manejo terapéutico del paciente.

f) Cateterismo cardíaco derecho

Aunque es una técnica invasiva y el estándar de oro teórico, el

cateterismo se reserva para situaciones en las que persisten dudas diagnósticas o cuando se requiere una medición directa y precisa de las presiones intracardíacas. Permite confirmar el aumento de la presión de llenado del ventrículo izquierdo, proporcionando información hemodinámica que puede ser crucial en el manejo de pacientes complejos o en estudios prequirúrgicos. Una variante sumamente útil es el cateterismo cardíaco con prueba de estrés de ejercicio que puede demostrar elevación de fin de diástole del ventrículo izquierdo y/o hipertensión pulmonar, algunas veces encubiertas en reposo. Así, una presión media pulmonar/gasto cardíaco >3 mmHg/l * min y una presión de enclavamiento capilar/GO >2 mmHg/l*min tiene una alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de hipertensión pulmonar en esfuerzo, de origen post capilar, muchas veces, manifestación inicial de la ICFEp⁴⁰.

g) Cintígrama miocárdico

El cintígrama con pirofosfato de tecnecio-99m (99mTc-PYP) es una herramienta diagnóstica no invasiva de alta especificidad para detectar amiloidosis cardíaca por transtirretina, especialmente en pacientes con disfunción diastólica inexplicada e hipertrofia ventricular izquierda sin hipertensión significativa. En ausencia de paraproteínas monoclonales, una captación miocárdica significativa (Perugini ≥ 2 o cociente H/CL $\geq 1,5$) permite diagnosticar ATTR sin necesidad de biopsia. Su uso precoz facilita el diagnóstico etiológico, diferenciando ATTR de otras formas de amiloidosis, y permite iniciar terapias específicas en fases tempranas de la enfermedad⁴⁶.

PRONÓSTICO Y TRATAMIENTO

En contraste con la ICFEr, la ICFEp, representa un mayor desafío terapéutico. Hasta hace poco no existían fármacos con impacto significativo en la reducción de la morbilidad y el tratamiento se basaba en el control de comorbilidades, restricción de sodio y el uso de diuréticos para el alivio sintomático^{5,16,47}. Sin embargo, los estudios recientes con iSGLT2 han mostrado beneficios en reducción de hospitalizaciones y mejoría de la calidad de vida en pacientes con ICFEp, lo que ha llevado a su inclusión en las guías de manejo⁴⁸⁻⁵⁰. Adicionalmente, la finerenona y los agonistas GLP1 en pacientes con obesidad e ICFEp se empezarán a incorporar al tratamiento estándar de esta patología.

En términos de pronóstico, aunque la mortalidad global de la ICFEp es similar a la de la ICFEr, la evolución de la enfermedad es más insidiosa y las hospitalizaciones tienden a ser más frecuentes con el tiempo. Además, la carga de síntomas en la ICFEp suele ser mayor, con disnea y fatiga más persistentes, lo que impacta negativamente en la calidad de vida de los pacientes^{51,52}.

CONCLUSIÓN

La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada representa un síndrome de elevada prevalencia y creciente relevancia clínica, asociado a envejecimiento poblacional y alta carga de comorbilidades. Su fisiopatología, centrada en la disfunción diastólica, remodelado miocárdico y procesos inflamatorios sistémicos, la convierte en una entidad heterogénea y de diagnóstico complejo.

A pesar de los avances en herramientas diagnósticas como las puntuaciones HFA-PEFF y H₂FPEF, persisten desafíos en su identificación y estratificación. El tratamiento continúa siendo limitado, aunque el uso de iSGLT2 ha demostrado beneficios en reducción de hospitalizaciones y mejoría sintomática. Frente a su creciente impacto, la ICFEp exige un abordaje multidimensional, con enfoque integral, diagnóstico preciso y terapias personalizadas basadas en fenotipos clínicos.

Conflictos de interés:

El autor no declara ningún conflicto de interés asociado a la elaboración de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Roger VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res*. 2021 May 14;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Conrad N, Molenberghs G, Verbeke G, Zaccardi F, Lawson C, Friday JM, et al. Trends in cardiovascular disease incidence among 22 million people in the UK over 20 years: population based study. *BMJ*. 2024 Jun 26;385:e078523. doi: 10.1136/bmj-2023-078523. Erratum in: *BMJ*. 2024 Oct 28;387:q2381. doi: 10.1136/bmj.q2381.
3. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Apr 1;63(12):1123-1133. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.053.
4. Martin SS, Aday AW, Almarzoog ZI, Anderson CAM, Arora P, Avery CL, et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024 Feb 20;149(8):e347-e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209. Epub 2024 Jan 24. Erratum in: *Circulation*. 2024 May 7;149(19):e1164. doi: 10.1161/CIR.0000000000001247. Erratum in: *Circulation*. 2025 Jun 24;151(25):e1095. doi: 10.1161/CIR.0000000000001344.
5. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021 Sep 21;42(36):3599-3726. doi: 10.1093/eurheartj/ehab368. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Dec 21;42(48):4901. doi: 10.1093/eurheartj/ehab670.
6. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2006 Jul 20;355(3):251-9. doi: 10.1056/NEJMoa052256.
7. Tsao CW, Aday AW, Almarzoog ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022 Feb 22;145(8):e153-e639. doi: 10.1161/CIR.0000000000001052. Epub 2022 Jan 26. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 6;146(10):e141. doi: 10.1161/CIR.0000000000001074.
8. Beghini A, Sammartino AM, Pappi Z, von Haehling S, Biegus J, Ponikowski P, et al. 2024 update in heart failure. *ESC Heart Fail*. 2025 Feb;12(1):8-42. doi: 10.1002/ehf2.14857.
9. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017 Oct;14(10):591-602. doi: 10.1038/nrccardio.2017.65.
10. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2015 Jan 20;131(3):269-79. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010637.
11. Tromp J, Paniagua SMA, Lau ES, Allen NB, Blaha MJ, Gansevoort RT, et al. Age dependent associations of risk factors with heart failure: pooled population based cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 23;372:n461. doi: 10.1136/bmj.n461. Erratum in: *BMJ*. 2021 Apr 1;373:n880. doi: 10.1136/bmj.n880.
12. Fonarow GC, Stough WG, Abraham WT, Albert NM, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al.; OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Characteristics, treatments, and outcomes of patients with preserved systolic function hospitalized for heart failure: a report from the OPTIMIZE-HF Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 21;50(8):768-77. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.064.
13. Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al.; Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme-- a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003 Mar;24(5):442-63. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00823-0.

14. Volpe M, Carnovali M, Mastromarino V. The natriuretic peptides system in the pathophysiology of heart failure: from molecular basis to treatment. *Clin Sci (Lond)*. 2016 Jan;130(2):57-77. doi: 10.1042/CS20150469.
15. Kim HN, Januzzi JL Jr. Natriuretic peptide testing in heart failure. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):2015-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.979500.
16. Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation*. 2011 May 10;123(18):2006-13; discussion 2014. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.954388.
17. Shah AM, Solomon SD. Phenotypic and pathophysiological heterogeneity in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1716-7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs124.
18. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 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. *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e895-e1032. doi: 10.1161/CIR.0000000000001063. Epub 2022 Apr 1. Erratum in: *Circulation*. 2022 May 3;145(18):e1033. doi: 10.1161/CIR.0000000000001073. Erratum in: *Circulation*. 2022 Sep 27;146(13):e185. doi: 10.1161/CIR.0000000000001097. Erratum in: *Circulation*. 2023 Apr 4;147(14):e674. doi: 10.1161/CIR.0000000000001142.
19. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Sep;11(9):507-15. doi: 10.1038/nrcardio.2014.83.
20. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
21. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J*. 2018 Aug 7;39(30):2780-2792. doi: 10.1093/eurheartj/ehy301. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 7;40(6):528. doi: 10.1093/eurheartj/ehy803.
22. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019 May 24;124(11):1598-1617. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.313572.
23. Oommen SG, Man RK, Talluri K, Nizam M, Kohir T, Aviles MA, Nino M, Jaisankar LG, Jaura J, Wannakuwatte RA, Tom L, Abraham J, Siddiqui HF. Heart Failure With Improved Ejection Fraction: Prevalence, Predictors, and Guideline-Directed Medical Therapy. *Cureus*. 2024 Jun 6;16(6):e61790. doi: 10.7759/cureus.61790.
24. Harper AR, Patel HC, Lyon AR. Heart failure with preserved ejection fraction. *Clin Med (Lond)*. 2018 Apr 1;18(Suppl 2):s24-s29. doi: 10.7861/clinmedicine.18-2-s24.
25. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019 Oct 21;40(40):3297-3317. doi: 10.1093/eurheartj/ehz641. Erratum in: *Eur Heart J*. 2021 Mar 31;42(13):1274. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1016.
26. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, Van Gelder IC, Voors AA, Rienstra M. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol*. 2016 Nov 15;68(20):2217-2228. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.048.
27. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, Melenovsky V, Borlaug BA. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2017 Jul 4;136(1):6-19. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026807.
28. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA*. 2003 Jan 8;289(2):194-202. doi: 10.1001/jama.289.2.194.
29. Formiga F, Nuñez J, Castillo Moraga MJ, Cobo Marcos M, Egocheaga MI, García-Prieto CF, Trueba-Sáiz A, et al. Diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction: a systematic narrative review of the evidence. *Heart Fail Rev*. 2024 Jan;29(1):179-189. doi: 10.1007/s10741-023-10360-z. Epub 2023 Oct 20. Erratum in: *Heart Fail Rev*. 2024 Jan;29(1):301. doi: 10.1007/s10741-023-10365-8.
30. Anker SD, Usman MS, Anker MS, Butler J, Böhm M, Abraham WT. 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 Jul;25(7):936-955. doi: 10.1002/ejhf.2894.
31. Gastealurria P, Lupón J, Moliner P, Yang X, Cediol G, de Antonio M, et al. Comorbidities, Fragility, and Quality of Life in Heart Failure Patients With Midrange Ejection Fraction. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2018 Apr 19;2(2):176-185. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2018.02.004.
32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Dec;17(12):1321-1360. doi: 10.1093/ehjci/jew082.
33. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2016;134(1):73-90. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, van Heerebeek L, Zile MR, Kass DA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation*. 2016 Jul 5;134(1):73-90. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021884.
34. DeFilippi C, van Kimmenade RR, Pinto YM. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing in renal disease. *Am J Cardiol*. 2008 Feb 4;101(3A):82-8. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.029.
35. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Baggish AL, Lainchbury JG, Bayes-Genis A, Richards AM, et al. Amino-terminal pro-brain natriuretic Peptide, renal function, and outcomes in acute heart failure: redefining the cardiorenal interaction? *J Am Coll Cardiol*. 2006 Oct 17;48(8):1621-7. doi: 10.1016/j.jacc.2006.06.056.
36. Reddy YNV, Carter RE, Sundaram V, Kaye DM, Handoko ML, Tedford RJ, et al. An evidence-based screening tool for heart failure with preserved ejection fraction: the HFpEF-ABA score. *Nat Med*. 2024 Aug;30(8):2258-2264. doi: 10.1038/s41591-024-03140-1.
37. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, Redfield MM, Borlaug BA. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation*. 2018 Aug 28;138(9):861-870. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646.
38. Li X, Liang Y, Lin X. Diagnostic and prognostic value of the HFA-PEFF score for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2024 Jul 12;11:1389813. doi: 10.3389/fcm.2024.1389813.
39. Lanzarone E, Baratto C, Vicenzi M, Villella F, Rota I, Dewachter C, et al. Haemodynamic validation of the three-step HFA-PEFF algorithm to diagnose heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2023 Aug;10(4):2588-2595. doi: 10.1002/ehf2.14436.
40. Suzuki S, Kaikita K, Yamamoto E, Sueta D, Yamamoto M, Ishii M, et al. H2 FPEF score for predicting future heart failure in stable outpatients with cardiovascular risk factors. *ESC Heart Fail*. 2020 Feb;7(1):65-74. doi: 10.1002/ehf2.12570.

41. Ariyaratnam JP, Mishima RS, Kadhim K, Emami M, Fitzgerald JL, Thiagarajah A, et al. Utility and Validity of the HFA-PEFF and H2FPEF Scores in Patients With Symptomatic Atrial Fibrillation. *JACC Heart Fail.* 2024 Jun;12(6):1015-1025. doi: 10.1016/j.jchf.2024.01.015.
42. González V. Dilemas de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyeción preservada. *Rev Urug Cardiol.* 2022;37(1):e408. doi: org/10.29277/cardio.37.1.17.
43. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2010 Sep;3(5):588-95. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.930701.
44. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, Sheppard MN, Poole-Wilson PA, Hawkins PN, Pennell DJ. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2005 Jan 18;111(2):186-93. doi: 10.1161/01.CIR.0000152819.97857.9D.
45. Wolsk E, Bakkestrøm R, Thomsen JH, Balling L, Andersen MJ, Dahl JS, Hassager C, Møller JE, Gustafsson F. The Influence of Age on Hemodynamic Parameters During Rest and Exercise in Healthy Individuals. *JACC Heart Fail.* 2017 May;5(5):337-346. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.012.
46. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, Merlini G, Damy T, Dispensieri A, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2016 Jun 14;133(24):2404-12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612.
47. Pagel PS, Tawil JN, Boettcher BT, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Comprehensive Review and Update of Diagnosis, Pathophysiology, Treatment, and Perioperative Implications. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2021;35(6):1839-1859. doi:10.1053/j.jvca.2020.07.016.
48. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Baseline Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022 Mar;10(3):184-197. doi: 10.1016/j.jchf.2021.11.006.
49. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.
50. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm 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 Oct 1;44(37):3627-3639. doi: 10.1093/eurheartj/ehad195. Erratum in: *Eur Heart J.* 2024 Jan 1;45(1):53. doi: 10.1093/eurheartj/ehad613.
51. Campbell RT, Jhund PS, Castagno D, Hawkins NM, Petrie MC, McMurray JJ. What have we learned about patients with heart failure and preserved ejection fraction from DIG-PEF, CHARM-preserved, and I-PRESERVE? *J Am Coll Cardiol.* 2012 Dec 11;60(23):2349-56. doi: 10.1016/j.jacc.2012.04.064.
52. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, Ebner N, Valentova M, Steinbeck L, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:41-46. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.135.