

Artículo de reflexión

Comportamiento mitocondrial en enfermedades cardíacas

Mitochondrial behavior in cardiovascular diseases

Lizeth Dayana Noreña-Buitrón^a
Jose Luis Estela-Zape^b

^a Fisioterapeuta, Facultad Ciencias de la Salud, Fundación Universitaria María Cano. Cali, Colombia.

^b Mag. en Ciencias Biomédicas énfasis Fisiología, Doctorando en Ciencias Biomédicas, Docente Investigador, Facultad de Salud, Universidad Santiago de Cali, Colombia.

RESUMEN

Introducción: las mitocondrias, cruciales para la producción de ATP, están vinculadas con enfermedades cardíacas que son las principales causas de muerte a nivel global. **Objetivo:** describir el comportamiento mitocondrial en enfermedades del corazón. **Discusión:** la disfunción mitocondrial varía en diferentes condiciones: en isquemia/reperfusión, se afecta la producción de ATP y se incrementa el estrés oxidativo; en insuficiencia cardíaca se reduce la eficiencia de la fosforilación oxidativa exacerbando la insuficiencia energética; en valvulopatías, los cambios en la homeostasis mitocondrial afectan la función valvular; y en arritmias la disfunción mitocondrial se asocia con desequilibrios iónicos y alteraciones en la señalización intracelular. **Conclusión:** las enfermedades cardíacas comparten similitudes en alteraciones bioenergéticas y moleculares, subrayando la importancia de comprender el papel de las mitocondrias en este contexto.

Palabras clave: mitocondrias, enfermedades cardiovasculares, adenosina trifosfato, miocitos cardíacos, estrés oxidativo.

© 2026 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

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

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Fecha recibido: septiembre 12 de 2024

Fecha aceptado: febrero 13 de 2025

Autor para correspondencia.

Jose Luis Estela-Zape

jose.estela55@gmail.com

DOI

10.31260/RepertMedCir.01217372.1591

ABSTRACT

Introduction: as mitochondria play a central role in ATP production, they are related to cardiovascular diseases, the leading cause of death worldwide. **Objective:** to describe mitochondrial behavior in cardiovascular diseases. **Discussion:** mitochondrial dysfunction is accountable in cardiovascular conditions. ATP production is impaired in ischemia/reperfusion injury increasing oxidative stress; oxidative phosphorylation efficiency is reduced in heart failure exacerbating energetic deficiency; in valvular heart disease, dysregulation of mitochondrial homeostasis affects valvular function; and ionic imbalances and intracellular signaling alterations are associated with mitochondrial dysfunction in arrhythmias. **Conclusion:** cardiovascular diseases share similarities in bioenergetic and molecular alterations, underscoring the importance of understanding the role of mitochondria in this context.

Key words: mitochondria, cardiovascular diseases, adenosine, triphosphate, cardiac myocytes, oxidative stress.

© 2026 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Las mitocondrias son clave para la producción de adenosín trifosfato (ATP)¹ y las funciones metabólicas en el corazón², donde constituyen 40% del volumen celular.³ Las disfunciones mitocondriales asociadas con variantes patogénicas del ADN y el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS), afectan en forma negativa a función cardíaca.⁴

En condiciones de disfunción, las mitocondrias experimentan fisión mediada por proteínas relacionadas con la dinámica, como proteína de fisión mitocondrial 1 (DRP1), factor de fisión mitocondrial (MFF) y proteína de fisión mitocondrial 1 (FIS1)^{4,5}, lo que ayuda a modular el estrés oxidativo. La mitofagia, que elimina mitocondrias

defectuosas, también se ve comprometida, resultando en una acumulación de mitocondrias disfuncionales.⁵

La fusión mitocondrial, facilitada por mitofusina 1 (MFN1), mitofusina 2 (MFN2) y dinámica de la proteína óptica 1 (OPA1)⁶, intenta restaurar la capacidad oxidativa y corregir las alteraciones. Sin embargo, la disminución de la producción de ATP y el aumento de ROS afectan negativamente la fisión, fusión y mitofagia, contribuyendo a la acumulación de mitocondrias defectuosas y a causar manifestaciones clínicas (**tabla 1**).^{7,8} Por ello, la necesidad de la reflexión crítica sobre el comportamiento mitocondrial en enfermedades cardíacas.

Tabla 1. Respuesta molecular, sistémica y manifestaciones clínicas en enfermedades cardíacas

Patologías	Principales alteraciones moleculares	Respuesta moduladora	Manifestaciones clínicas
Isquemia/reperfusión miocárdica	↑ H⁺, lactato; ↓ ATP; ↑ Na⁺, Ca²⁺ intracelular; ruptura de la membrana. ↑ ROS. Apertura del MPTP.	↑ Fisión mitocondrial. ↓ Fusión mitocondrial. Mitofagia. Reactivación contráctil de cardiomiocitos por reperfusión.	Dolor precordial, disnea, diaforesis, síncope.
Insuficiencia cardíaca	↓ ATP; ↑ Ca²⁺ en el SR; ↓ SERCA2a; ↑ ROS. Hiperacetilación proteica.	↑ Trabajo cardíaco. ↑ Tamaño cardiomiocitos. Formación de vasos sanguíneos. Limitación en la relajación de los cardiomiocitos.	Ortopnea, edema en miembros inferiores, hipertrofia, FEVI < 40%.
Enfermedades valvulares	↓ CAT, SOD; estrés oxidativo ↑ Lactato; ↓ ATP.	↑ Fisión mitocondrial. Mitofagia. Sobrecarga de volumen sanguíneo.	Soplo cardíaco, dolor torácico, disnea.
Arritmias	↑ Ca²⁺ mitocondrial; ↓ ATP. ↑ ROS; Disfunción AMPK.	↑ Actividad auricular. ↑ Fisión mitocondrial. ↑ Mitofagia. Remodelación auricular.	Ritmos cardíacos irregulares, síncope, fatiga.

Definiciones de siglas: H⁺: iones hidrógeno; ATP: adenosín trifosfato; Na⁺: iones sodio; Ca²⁺: iones calcio; ROS: especies reactivas de oxígeno; MPTP: poros de transición de permeabilidad mitocondrial; SR: retículo sarcoplásmico; SERCA2a: bomba de calcio del retículo sarcoplásmico tipo 2a; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; CAT: catalasa; SOD: superóxido dismutasa; AMPK: proteína quinasa activada por AMP. Fuente: los autores.

Comportamiento mitocondrial en isquemia/reperfusión miocárdica

La isquemia miocárdica causada por obstrucciones arteriales altera el metabolismo y la bioquímica celular debido a la hipoxia, aumentando la demanda energética mitocondrial en los cardiomiocitos. En la fase aguda, la hipoxia promueve la glucólisis anaeróbica, generando acidosis y cerrando el poro de transición mitocondrial (MPTP).⁹ La escasez de ATP afecta la bomba Na⁺/K⁺-ATPasa, elevando el sodio intracelular.^{10,11} El intercambiador Na⁺/Ca²⁺ invierte su función, aumentando el Ca²⁺ intracelular y mitocondrial, lo que lleva a la degradación del citoesqueleto. Durante la isquemia prolongada, se observa un incremento en la fisión mitocondrial, una disminución en la fusión y una mitofagia excesiva.¹²

La reperfusión, realizada mediante angioplastia coronaria y colocación de *stents*, restaura el flujo sanguíneo y minimiza la lesión cardíaca.¹³ Sin embargo, durante la reperfusión, la activación de la energía mitocondrial causa contracción de los cardiomiocitos, generando estrés oxidativo, altas concentraciones de Ca²⁺ y ROS, así como la ruptura de la membrana plasmática.^{9,14}

La apertura persistente del MPTP lleva a una hipercontractura debido a la fragilidad del citoesqueleto durante la isquemia. La restauración del pH y la inflamación celular inducen una sobrecarga mecánica en el sarcolema, resultando en su ruptura y alterando la homeostasis iónica. La lesión por isquemia/reperfusión desencadena una fusión mitocondrial en la fase aguda y una fisión exacerbada en la fase prolongada. Esto favorece la mitofagia, reduce el contenido mitocondrial y afecta la producción de ATP, limitando la biogénesis mitocondrial y conduciendo a la muerte de los cardiomiocitos.¹⁵

Alteración de la contractibilidad y la disfunción energética con falla mitocondrial en insuficiencia cardíaca

La insuficiencia cardíaca (IC) se caracteriza por disfunción contráctil ventricular, afectando la eyección sanguínea con disfunción mitocondrial.¹⁶ La reducción en la síntesis de ATP y la alteración del metabolismo energético disminuyen la capacidad de la fosforilación oxidativa (OXPHOS), lo que activa la glucólisis anaeróbica para generar ATP.¹⁷

En la IC la alteración en la captación y liberación de Ca²⁺ reduce la actividad de SERCA2a, el bombeador de Ca²⁺ durante la relajación muscular. La fosforilación del fosfolambano (PLN) inhibe a SERCA2a, disminuyendo el Ca²⁺ en el retículo sarcoplásmico (SR) afectando la relajación, lo que causa hipertrofia cardíaca por el aumento de trabajo y la escasez energética.¹⁸ Esto se manifiesta en cambios metabólicos y estructurales, como el incremento en el tamaño de los cardiomiocitos y de las paredes ventriculares, junto con disminución en la oxidación de ácidos grasos y aumento de la utilización de glucosa en hipoxemia.¹⁹

Algunos estudios vinculan el estrés celular y la hipertrofia cardíaca con el aumento de ROS relacionado con la NADPH oxidasa.^{19,20} Los pacientes con IC presentan reducción de la densidad capilar y angiogénesis para compensar la falta de oxígeno.²¹ Además, la hiperacetilación de proteínas mitocondriales afecta la función enzimática y limita la producción de ATP.^{16,22} Las proteínas sirtuinas intentan contrarrestar esta hiperacetilación, pero la disminución de NAD⁺ contribuye al daño oxidativo y a la progresión de la IC.^{17,23}

Limitación de la dinámica mitocondrial y modificación de los procesos intracelulares en enfermedades valvulares

Las valvulopatías, como la insuficiencia y estenosis, alteran el ciclo cardíaco. En la estenosis de la válvula aórtica calcificada (CAVS), se observa daño en células endoteliales, estrés oxidativo, disminución de la actividad antioxidante (SOD y CAT), disfunción mitocondrial y fibrosis valvular.^{24,25} También se presenta un aumento en la mitofagia y una reducción en la tasa de consumo de oxígeno mitocondrial (OCR), junto con una disminución de la producción de ATP y aumento de lactato.²⁶⁻²⁸

La mitofagia aumenta con la progresión de la enfermedad, evidenciada por aumento de las proteínas asociadas con la autofagia (GFP, LC3/LC3-II, BECLIN1 y ATG5) y disminución del receptor p62.^{28,29} En la estenosis valvular, se incrementa la expresión de PUMA y DRP1, promoviendo fisión mitocondrial y reduciendo la fusión, lo que causa fragmentación mitocondrial y mitofagia insuficiente.^{30,31} En insuficiencia mitral, el exceso de fisión mitocondrial y la acumulación de desechos se deben a la sobrecarga de regurgitación.³²

Desequilibrio energético mitocondrial y alteración del fenómeno de acoplamiento excitación-contracción en arritmogénesis

Las arritmias, que son irregularidades en el ritmo cardíaco, derivan de anomalías en la conducción eléctrica del corazón, manifestándose como bradicardias o taquicardias.^{33,34} Las mitocondrias desempeñan un papel crucial en la arritmogénesis a través de la sobrecarga de Ca²⁺ mitocondrial, la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (MPTP), la reducción del ATP por disminución del OXPHOS, la producción excesiva de ROS y la disfunción mitocondrial, que afecta la contracción de los cardiomiocitos.^{35,36}

En la fibrilación auricular, una arritmia común, se observa aumento en la fuga de Ca²⁺ intracelular, lo que provoca un déficit energético debido a la actividad auricular crónica.^{37,38} Este fenómeno conduce a la fragmentación de la red mitocondrial y a la activación de la mitofagia, causando daño mitocondrial, disfunción contráctil.³⁹ Estos eventos inducen estrés oxidativo mediado por ROS mitocondriales y NADPH

oxidasa, junto con la disfunción de AMPK, resultando en la oxidación de RyR2.^{40,41} Esta oxidación afecta la liberación de Ca²⁺ y contribuye a la progresión de la FA.^{42,43}

CONCLUSIÓN

Las enfermedades cardíacas comparten alteraciones en la eficiencia energética y en los procesos mitocondriales. El aumento en el consumo de energía reduce la eficiencia de OXPHOS y la glucólisis anaeróbica, mientras que el desequilibrio de Ca²⁺ intracelular causa disfunción contráctil y de la regulación de la fusión, fisión y mitofagia. Esto lleva a daño celular, aumento de ROS, estrés oxidativo y disminución de la biogénesis mitocondrial, exacerbando las disfunciones mitocondriales.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no contaron con financiamiento para la realización de la presente investigación.

REFERENCIAS

- Peoples JN, Saraf A, Ghazal N, Pham TT, Kwong JQ. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in heart disease. *Exp Mol Med*. 2019;51(12):1-13. <https://doi.org/10.1038/s12276-019-0355-7>
- Li Y, Ma Y, Dang QY, Fan XR, Han CT, Xu SZ, et al. Assessment of mitochondrial dysfunction and implications in cardiovascular disorders. *Life Sci*. 2022;306:120834. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120834>
- Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Las enfermedades del corazón siguen siendo la principal causa de muerte en las Américas [Internet]. Organización Panamericana de la Salud; 2021. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/29-9-2021-enfermedades-corazon-siguen-siendo-principal-causa-muerte-americas>
- Noreña-Buitrón LD, Estela-Zape JL. Systemic Compensatory Mechanisms in Patients with Persistent Truncus Arteriosus. *Rev Investig Innov Cienc Salud*. 2024;6(2):248-261. <https://doi.org/10.46634/riics.256>
- Hernandez-Resendiz S, Prunier F, Girao H, Dorn G, Hausenloy DJ; EU-CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Targeting mitochondrial fusion and fission proteins for cardioprotection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(12):6571-6585. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15384>
- Wu S, Zou MH. AMPK, Mitochondrial Function, and Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):4987. <https://doi.org/10.3390/ijms21144987>
- Da Dalt L, Cabodevilla AG, Goldberg JJ, Norata GD. Cardiac lipid metabolism, mitochondrial function, and heart failure. *Cardiovasc Res*. 2023;119(10):1905-1914. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvad100>
- López-Hidalgo M, Eblen-Zajjur A. Isquemia miocárdica con coronarias de aspecto angiográfico normal. Enfoque diagnóstico. *Investigación clínica*. 2020;61(4):376-392. <https://doi.org/10.22209/IC.v61n4a06>
- Mui D, Zhang Y. Mitochondrial scenario: roles of mitochondrial dynamics in acute myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Recept Signal Transduct Res*. 2021;41(1):1-5. <https://doi.org/10.1080/10799893.2020.1784938>
- Ramachandra CJA, Hernandez-Resendiz S, Crespo-Avilan GE, Lin YH, Hausenloy DJ. Mitochondria in acute myocardial infarction and cardioprotection. *EBioMedicine*. 2020;57:102884. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2020.102884>
- Wu L, Wang L, Du Y, Zhang Y, Ren J. Mitochondrial quality control mechanisms as therapeutic targets in doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(1):34-49. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2022.10.003>
- Chen Q, Thompson J, Hu Y, Lesnfsky EJ. Reversing mitochondrial defects in aged hearts: role of mitochondrial calpain activation. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2022;322(2):C296-C310. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00279.2021>
- Zhou M, Yu Y, Luo X, Wang J, Lan X, Liu P, et al. Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury: Therapeutics from a Mitochondria-Centric Perspective. *Cardiology*. 2021;146(6):781-792. <https://doi.org/10.1159/000518879>
- Kim DS, OYunbaatar NE, Shanmugasundaram A, Jeong YJ, Park J, Lee DW. Stress induced self-rollable smart-stent-based U-health platform for in-stent restenosis monitoring. *Analyst*. 2022;147(21):4793-4803.
- Davidson SM, Adameová A, Barile L, Cabrera-Fuentes HA, Lazou A, Pagliaro P, et al. Mitochondrial and mitochondrial-independent pathways of myocardial cell death during ischaemia and reperfusion injury. *J Cell Mol Med*. 2020;24(7):3795-3806. <https://doi.org/10.1111/jcmm.15127>
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2022;79(17):e263-e421. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001063>
- Ho MY, Wang CY. Role of Irisin in Myocardial Infarction, Heart Failure, and Cardiac Hypertrophy. *Cells*. 2021;10(8):2103. <https://doi.org/10.3390/cells10082103>

18. Zhihao L, Jingyu N, Lan L, Michael S, Rui G, Xiyun B, et al. SERCA2a: a key protein in the Ca²⁺ cycle of the heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(3):523-535. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09873-3>
19. Yang D, Liu HQ, Liu FY, Guo Z, An P, Wang MY, et al. Mitochondria in Pathological Cardiac Hypertrophy Research and Therapy. *Front Cardiovasc Med*. 2022;8:822969. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.822969>
20. Gao HL, Yu XJ, Hu HB, Yang QW, Liu KL, Chen YM, et al. Apigenin Improves Hypertension and Cardiac Hypertrophy Through Modulating NADPH Oxidase-Dependent ROS Generation and Cytokines in Hypothalamic Paraventricular Nucleus. *Cardiovasc Toxicol*. 2021;21(9):721-736. <https://doi.org/10.1007/s12012-021-09662-1>
21. Ni Y, Deng J, Bai H, Liu C, Liu X, Wang X. CaMKII inhibitor KN-93 impaired angiogenesis and aggravated cardiac remodelling and heart failure via inhibiting NOX2/mtROS/p-VEGFR2 and STAT3 pathways. *J Cell Mol Med*. 2022;26(2):312-325. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17081>
22. Luan Y, Jin Y, Zhang P, Li H, Yang Y. Mitochondria-associated endoplasmic reticulum membranes and cardiac hypertrophy: Molecular mechanisms and therapeutic targets. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:1015722. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1015722>
23. Arrigo M, Jessup M, Mullens W, Reza N, Shah AM, Sliwa K, Mebazaa A. Acute heart failure. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):16. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0151-7>
24. Olmos C, San Román JA, Sitges M, Forteza A, Rodríguez JF, Castillo FJ, et al. Selección de lo mejor del año 2021 en valvulopatías. *CardioClinics*. 2022;57(s1):S48-S53.
25. Arciniega AL, Prieto JS, Mora LM, Córdoba N. Valvulopatías y Covid 19. *Scientific & Education Medical Journal*. 2022;6(2):03-114.
26. Morciano G, Patergnani S, Pedriali G, Cimaglia P, Mikus E, Calvi S, et al. Impairment of mitophagy and autophagy accompanies calcific aortic valve stenosis favouring cell death and the severity of disease. *Cardiovasc Res*. 2022;118(11):2548-2559. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab267>
27. Greenberg HZE, Zhao G, Shah AM, Zhang M. Role of oxidative stress in calcific aortic valve disease and its therapeutic implications. *Cardiovasc Res*. 2022;118(6):1433-1451. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvab142>
28. Carracedo M, Persson O, Saliba-Gustafsson P, Artiach G, Ehrenborg E, Eriksson P, et al. Upregulated Autophagy in Calcific Aortic Valve Stenosis Confers Protection of Valvular Interstitial Cells. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(6):1486. <https://doi.org/10.3390/ijms20061486>
29. Henry GE, Ducuara-Tovar CH, Duany-Diaz T, Valdés-Martín A, Gonzalez-Gonzalez L, López-Pineiro Y. Estenosis Valvular Aortica. *Revista Cubana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular*. 2018;24(1).
30. Lkhagva B, Lee TW, Lin YK, Chen YC, Chung CC, Higa S, et al. Disturbed Cardiac Metabolism Triggers Atrial Arrhythmogenesis in Diabetes Mellitus: Energy Substrate Alternate as a Potential Therapeutic Intervention. *Cells*. 2022;11(18):2915. <https://doi.org/10.3390/cells11182915>
31. Cascos E, Sitges M. Insuficiencia mitral: magnitud del problema y opciones de mejora. *Cirugía Cardiovascular*. 2022;29:S26-S31. <https://doi.org/10.1016/j.circv.2022.02.003>
32. Corporan D, Segura A, Padala M. Ultrastructural Adaptation of the Cardiomyocyte to Chronic Mitral Regurgitation. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:714774. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.714774>
33. Kanaan GN, Patten DA, Redpath CJ, Harper ME. Atrial Fibrillation Is Associated With Impaired Atrial Mitochondrial Energetics and Supercomplex Formation in Adults With Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019;43(1):67-75.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.05.007>
34. Huizar JF, Ellenbogen KA, Tan AY, Kaszala K. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(18):2328-2344. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.02.045>
35. Gambardella J, Sorriento D, Ciccarelli M, Del Giudice C, Fiordelisi A, Napolitano L, et al. Functional Role of Mitochondria in Arrhythmogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2017;982:191-202. https://doi.org/10.1007/978-3-319-55330-6_10
36. Hamilton S, Terentyeva R, Clements RT, Belevych AE, Terentyev D. Sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication; implications for cardiac arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol*. 2021;156:105-113. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2021.04.002>
37. Mason FE, Pronto JRD, Alhussini K, Maack C, Voigt N. Cellular and mitochondrial mechanisms of atrial fibrillation. *Basic Res Cardiol*. 2020;115(6):72. <https://doi.org/10.1007/s00395-020-00827-7>
38. Pool L, Wijdeveld LFJM, de Groot NMS, Brundel BJJM. The Role of Mitochondrial Dysfunction in Atrial Fibrillation: Translation to Druggable Target and Biomarker Discovery. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(16):8463. <https://doi.org/10.3390/ijms22168463>
39. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circ Res*. 2019;124(11):1598-1617. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.313572>
40. Salvador-Casabón JM, Grados-Saso D, Lacambra-Blasco I, Giménez-López I, Pérez-Calvo JI. Prognostic value of early reassessment of reduced ejection fraction in acute heart failure. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2022;S2254-8874(22):00106-0. <https://doi.org/10.1016/j.rceng.2022.10.006>
41. Dobson LE, Prendergast BD. Heart valve disease: a journey of discovery. *Heart*. 2022;108(10):774-779. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-320146>
42. Dridi H, Kushnir A, Zalk R, Yuan Q, Melville Z, Marks AR. Intracellular calcium leak in heart failure and atrial fibrillation: a unifying mechanism and therapeutic target. *Nat Rev Cardiol*. 2020;17(11):732-747. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0394-8>
43. Han B, Trew ML, Zgierski-Johnston CM. Cardiac Conduction Velocity, Remodeling and Arrhythmogenesis. *Cells*. 2021;10(11):2923. <https://doi.org/10.3390/cells10112923>