

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Temas de actualidad

Selección de lo mejor del año 2021 en insuficiencia cardiaca



José González-Costello^{a,b,*}, Javier de Juan-Bagudá^{c,d}, Evelyn Santiago-Vacas^e, David Dobarro^f, Nicolás Manito-Lorite^a y Alejandro Recio-Mayoral^g

^a Unidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^b Grupo de Enfermedades Cardiovasculares BIOHEART, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^c Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital 12 de Octubre (imas12), Madrid, España

^d Centro de Investigación en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^e Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

^f Unidad de Insuficiencia Cardiaca, Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, Pontevedra, España

^g Unidad de Insuficiencia Cardiaca Especializada e Hipertensión Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 26 de septiembre de 2021

Aceptado el 3 de noviembre de 2021

On-line el 11 de enero de 2022

Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Tratamiento médico

Guías de práctica clínica

Hipertensión arterial pulmonar

Trasplante cardíaco

RESUMEN

El presente artículo resume las principales novedades científicas relacionadas con la insuficiencia cardiaca publicadas durante el 2021, incluidas referencias a la recientemente publicada Guía de la Sociedad Europea de Cardiología sobre insuficiencia cardiaca.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jgonzalez@bellvitgehospital.cat (J. González-Costello).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2021.11.001>

2605-1532/© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Selection of the best of 2021 in heart failure

A B S T R A C T

Keywords:

Heart failure

Medical treatment

Clinical guidelines

Pulmonary hypertension

Heart Transplantation

This paper offers a review of the main scientific novelties in the field of heart failure published during 2021, including references to the recently published Heart Failure Clinical Guidelines of the European Society of Cardiology.

© 2021 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Diagnóstico de insuficiencia cardiaca

Disponemos de una nueva definición universal de insuficiencia cardiaca (IC)^{1,2}. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ayuda a clasificar a los pacientes en 3 grupos que hacen referencia a distintos fenotipos con diferente pronóstico y tratamiento (tabla 1). Con una FEVI entre 41-49% se habla de IC con FEVI ligeramente reducida (ICFE_{lr}), dado que se ha constatado en diversos ensayos clínicos aleatorizados que estos pacientes se podrían beneficiar de los tratamientos que reciben los pacientes con IC y FEVI reducida (ICFE_r).

Dentro de la IC con fracción de eyección conservada (ICFE_c), se dispone de un nuevo algoritmo diagnóstico para la amiloidosis cardiaca. Son criterios mayores para un diagnóstico de sospecha la presentación de IC en pacientes > 65 años y un grosor de la pared ventricular izquierda > 12 mm. Una gammagrafía cardiaca con 99mTc-ácido 3,3-difosfono-1,2-propanodicarboxílico y la determinación de cadenas ligeras en sangre y orina permitirán hacer un diagnóstico diferencial entre amiloidosis AL (por cadenas ligeras) y amiloidosis por transtirretina. La presencia de una captación cardiaca grado 2-3 en la gammagrafía en ausencia de cadenas ligeras permitirá hacer el diagnóstico no invasivo de amiloidosis por transtirretina. En casos de dudas, se sigue recomendado la biopsia endomiocárdica³.

Tratamiento médico de la insuficiencia cardiaca crónica

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Las guías europeas¹ recomiendan el tratamiento cuádruple para todos los pacientes con ICFE_r con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la neprilisina, bloqueadores beta, antagonistas del receptor mineralocorticoide e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Se muestra la preferencia por los antagonistas de los receptores de angiotensina II e inhibidores de la neprilisina, incluso en pacientes *de novo* para reducir la mortalidad y los ingresos hospitalarios, y se abandonan los algoritmos escalonados para estos fármacos. La evidencia ya existente con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en pacientes con ICFE_r se completó con la publicación del estudio SOLOIST-WHF⁴ con sotagliflozina en pacientes con IC y hospitalización

reciente, en los cuales se iniciaba el fármaco durante el ingreso o inmediatamente al alta. Los pacientes eran todos diabéticos, incluyendo pacientes con FEVI < 50% y la sotagliflozina demostró una reducción del 33% en el objetivo primario de muerte de causa cardiovascular y hospitalizaciones o visitas urgentes por IC, a expensas de menos hospitalizaciones. Estas diferencias se evidenciaron rápidamente desde la aleatorización, en consonancia con un subanálisis del DAPA-HF que mostró también una mayor reducción de eventos en pacientes con hospitalización reciente⁵.

En el estudio PARADISE-MI, se aleatorizó a más de 5.000 pacientes con infarto agudo de miocardio en la semana previa a sacubitrilo-valsartán o ramipril. Con sacubitrilo-valsartán se observó una reducción no significativa del objetivo primario de muerte cardiovascular u hospitalización o visita a urgencias por IC (10%)⁶. A la espera de la publicación definitiva, es probable que la baja tasa de eventos relacionada con una adecuada reperusión haya favorecido el escaso impacto del sacubitrilo-valsartán.

Las recomendaciones internacionales han incluido por primera vez el vericiguat como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la ICFE_r. Este fármaco demostró en el estudio VICTORIA⁷ una reducción del 10% del objetivo combinado de muerte cardiovascular y primera hospitalización por IC, con un mayor impacto en las hospitalizaciones. Hay subanálisis posteriores⁸ que demuestran que los pacientes con fragmento N-terminal del péptido natriurético tipo B (NT-ProBNP) > 8.000 pg/ml no se benefician, pero el objetivo primario se redujo un 23% para aquellos con NT-ProBNP < 4.000 pg/ml.

Recientemente se han presentado los resultados del estudio GALACTIC-HF⁹ con omecantiv mercabil, un activador selectivo de la miosina cardiaca, en el que se aleatorizó a más de 8.000 pacientes con ICFE_r a omecantiv o placebo. Tras una media de 21 meses, el omecantiv consiguió una moderada reducción del 8% del objetivo combinado de muerte cardiovascular, hospitalización por IC o visita a urgencias, sin aumentar el riesgo de desarrollar arritmias ventriculares. A diferencia del resto de fármacos aprobados para ICFE_r, se ha sugerido en un reciente subanálisis¹⁰ que los pacientes más graves y con peor FEVI son los que más se pueden beneficiar del tratamiento con omecantiv.

Finalmente, el estudio AFFIRM-HF confirma el beneficio de hierro carboximaltosa intravenoso en pacientes con IC descompensada con FEVI < 50% a expensas de una reducción de hospitalizaciones, pero sin beneficio en reducción de mortalidad¹¹. Un estudio en práctica clínica real demuestra que el hierro intravenoso se utiliza en el 24% de pacientes con

Tabla 1 – Definición de insuficiencia cardiaca

Tipo de IC	ICFEr	ICFElr	ICFEc
Criterio 1	Síntomas ± signos ^a	Síntomas ± signos ^a	Síntomas ± signos ^a
Criterio 2	FEVI ≤ 40%	FEVI 41-49% ^b	FEVI ≥ 50%
Criterio 3	-	-	Evidencia objetiva de anomalías estructurales y funcionales consistentes con la presencia de disfunción diastólica/presiones de llenado elevadas del ventrículo izquierdo, incluyendo péptidos natriuréticos elevados ^c

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; ICFEc: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada; ICFElr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida; ICFEr: insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. Modificada de McDonagh et al.¹, con permiso.

^a Los signos pueden no estar presentes en los primeros estadios de IC, especialmente en pacientes con ICFEc y pacientes con tratamiento óptimo.

^b Para el diagnóstico de ICFElr, la presencia de otras evidencias de alteraciones estructurales cardiacas (aumento de tamaño de la aurícula izquierda, hipertrofia ventricular izquierda o parámetros ecocardiográficos de restricción del ventrículo izquierdo) hacen el diagnóstico más probable.

^c Para el diagnóstico de ICFEc, cuantas más anomalías presentes, más probabilidades de tener ICFEc.

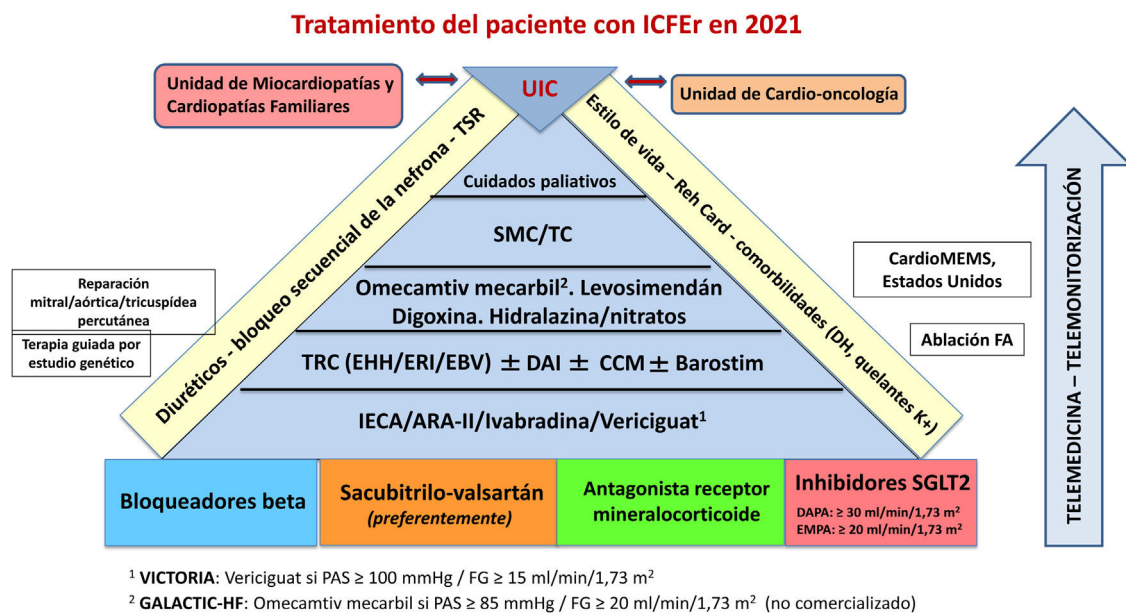


Figura 1 – Pirámide de tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (ICFEr) en 2021, reproducida por cortesía de N. Manito-Lorite. ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; CCM: cardiac contractility modulation; DAI: desfibrilador automático implantable; DAPA: dapagliflozina; DH: déficit de hierro; EBV: estimulación biventricular; EHH: estimulación del haz de His; EMPA: empagliflozina; ERI: estimulación de rama izquierda; FA: fibrilación auricular; FG: filtrado glomerular; IECA: inhibidor de la enzima de conversión de la angiotensina; PAS: presión arterial sistólica; Reh Card: rehabilitación cardiaca; SGLT2: cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SMC: soporte mecánico circulatorio; TC: trasplante cardiaco; TRC: terapia de resincronización; TSR: terapia de sustitución renal; UIC: unidad de insuficiencia cardiaca.

IC y déficit de hierro y que su uso fue seguro a largo plazo¹². La figura 1 muestra la pirámide de tratamiento de la ICFEr.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección ligeramente reducida

En este grupo de pacientes por primera vez se recomienda un tratamiento médico similar al de los pacientes con ICFEr, si bien el grado de recomendación es menor (IIb con nivel de evidencia C)¹.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

Recientemente se publicó el EMPEROR-Preserved¹³, estudio que aleatorizó a casi 6.000 pacientes con criterios de ICFElr e ICFEc a empagliflozina o placebo. La empagliflozina redujo significativamente el evento combinado de muerte cardiovascular, hospitalización por IC o visita a urgencias en un 21%, por igual en diabéticos y no diabéticos, pero dependiente exclusivamente de una reducción en las hospitalizaciones,

que se observó de forma temprana y en diferentes formas de descompensación¹⁴. El EMPEROR-Preserved es el primer estudio aleatorizado que demuestra beneficios clínicos de un fármaco en pacientes con IC no reducida. De hecho, un tercio de los pacientes incluidos presentaba una FEVI < 50% y en el análisis de subgrupos fueron precisamente estos pacientes los que más se beneficiaron del tratamiento con empagliflozina, en comparación con aquellos con FEVI > 60%, que no lo hicieron; esto debe interpretarse con cautela, pero es correlativo con el conocimiento actual de la fisiopatología del proceso de la IC.

Dos estudios con estimuladores orales de la guanilatoclasa (vericiguat y praliciguat) no mejoraron ni los síntomas ni el consumo de oxígeno^{15,16}.

Dentro de la ICfEc tiene especial interés la identificación de diferentes subpoblaciones y su tratamiento específico. En este sentido, cabe destacar el estudio EXPLORER-HCM con mavacamten, un inhibidor de la miosina cardíaca que ha demostrado una mejoría en la capacidad de ejercicio, la obstrucción al tracto de salida del VI, la clase funcional y el estado de salud¹⁷. Por otra parte, se ha publicado el estudio de extensión del ATTR-ACT, en pacientes con amiloidosis cardíaca por transtirretina. Ambas dosis de tafamidis redujeron la mortalidad y las hospitalizaciones cardiovasculares, pero el beneficio fue mayor con la dosis elevada, sin mayores complicaciones asociadas¹⁸. El tafamidis se ha incluido en las guías de IC con recomendación de clase I en pacientes en clase funcional I-II con amiloidosis cardíaca por transtirretina¹.

Tratamiento con dispositivos

El riesgo de muerte súbita ha descendido en los últimos años y ha conducido a un menor grado de recomendación (actualmente IIa) del desfibrilador automático implantable (DAI) en prevención primaria, en miocardiopatía no isquémica¹. En relación con esto, el realce tardío con gadolinio en la resonancia cardíaca cobra fuerza como un importante predictor de arritmias ventriculares y muerte súbita¹⁹. Por otro lado, el estudio PRAETORIAN ha mostrado como el DAI subcutáneo tiene una eficacia similar al transvenoso, con una tasa parecida de complicaciones relacionadas con el dispositivo o de descargas inapropiadas²⁰.

Un documento de posicionamiento europeo desarrolla diferentes vías para incrementar la implementación de la terapia de resincronización (TRC), desde la remisión del implante hasta la optimización de la terapia²¹. Se han publicado experiencias iniciales favorables de la TRC sin cables, haciéndola una opción prometedora en pacientes con fallo previo de TRC convencional o alto riesgo²². El estudio APAF-CRT, en pacientes con fibrilación auricular altamente sintomática, complejo QRS estrecho y antecedentes de hospitalización por IC, ha mostrado un descenso en la mortalidad tras la ablación del nódulo auriculoventricular y TRC²³. Otra alternativa, que las guías de TRC y marcapasos ya recogen, es la estimulación fisiológica, que debería considerarse en aquellos pacientes con fallo para implante de TRC²⁴.

Nuevos datos de un registro europeo sobre la modulación de la contractilidad cardíaca sugieren que este tratamiento podría mejorar los síntomas, la FEVI y la mortalidad predicha²⁵.

Diversos subestudios del COAPT han mostrado que la reparación mitral percutánea es eficaz independientemente de la clase funcional, la presión pulmonar, la insuficiencia tricúspide y tener o no TRC²⁶⁻²⁹. Además, puede considerarse como un puente al trasplante³⁰.

Hipertensión arterial pulmonar

Durante el año 2021, se han incorporado nuevas opciones al arsenal terapéutico de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). El sotatercept es una proteína de fusión del receptor de la activina IIA, que altera la activación de las vías proliferativas de múltiples miembros de la superfamilia del factor de crecimiento transformante β (TGF- β), promoviendo el reequilibrio de la señalización del receptor de proteína morfogenética ósea tipo II (BMPR-II), que desempeña un papel clave en la homeostasia vascular. Humbert et al. compararon 2 regímenes de sotatercept (0,3 o 0,7 mg/kg) con placebo en pacientes con HAP en tratamiento de base y observaron reducciones de hasta el 34% en la resistencia vascular pulmonar, junto con mejoría sintomática y de péptidos natriuréticos³¹. Será necesario esperar a futuros ensayos (STELLAR, NCT04576988) para ver la traducción de este beneficio en eventos clínicos.

De igual interés resulta el ensayo clínico INCREASE, donde el teprostenil inhalado comparado con placebo en pacientes con HAP debida a enfermedad intersticial pulmonar mejoró la capacidad de ejercicio³². Esta mejoría se acompañó de una reducción significativa en los niveles de péptidos natriuréticos, así como de menor empeoramiento clínico en el grupo de teprostenil.

Hay datos clínicos que muestran que una proporción no desdeñable de pacientes con HAP en tratamiento con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (iPDE5) no alcanzan o mantienen los objetivos de tratamiento. En el ensayo clínico REPLACE³³, en pacientes con HAP de riesgo intermedio, el cambio a un estimulador directo de la guanilatoclasa como el riociguat se asoció con una mejoría clínica, en comparación con continuar con un iPDE5, lo que demuestra que esta puede ser una opción terapéutica segura.

Por último, Grünig et al. muestran cómo es posible implementar un programa de ejercicio estandarizado, seguro y efectivo en pacientes con HAP, con mejoría de la calidad de vida, tiempo de ejercicio y consumo de oxígeno³⁴.

Insuficiencia cardíaca aguda

Como novedades en la guía¹ destacamos: a) un manejo más intensivo del tratamiento con diuréticos de asa intravenosa guiado por el sodio en orina y la diuresis, antes de utilizar combinaciones de diuréticos, cuyo uso pasa de una recomendación IIa a IIb; b) la utilidad del antígeno carbohidratado 125 para guiar el tratamiento depleitivo³⁵ e identificar a pacientes de bajo riesgo³⁶; c) la reducción del grado de recomendación en el uso de vasodilatadores intravenosos en insuficiencia cardíaca aguda tras un nuevo ensayo clínico neutro (IIa a IIb)³⁷; d) la recomendación de utilizar norepinefrina en vez de adrenalina en pacientes en shock cardiogénico que necesiten un

vasoconstrictor; e) se permite utilizar opiáceos para el alivio de síntomas (III a IIb).

Insuficiencia cardiaca avanzada

En el tratamiento de los pacientes en *shock* cardiogénico, la nueva guía aumenta el grado de recomendación del soporte mecánico circulatorio de IIb a IIa y abre la puerta nuevamente al uso del balón de contrapulsación intraaórtico en estos pacientes, pues el dispositivo Impella (Abiomed, Alemania), no ha demostrado ser mejor y podría asociarse a más complicaciones y mortalidad¹. Un estudio reciente comparó la combinación del oxigenador extracorpóreo de membrana (ECMO) e Impella (ECPELLA) con ECMO en pacientes emparejados en *shock* cardiogénico y demostró menor mortalidad de la estrategia ECPELLA, pero una mayor incidencia de complicaciones³⁸. Una vez el paciente está en ECMO, la transición a la recuperación, trasplante cardiaco o a soporte de larga duración es siempre difícil. Tres artículos recientes aportan estrategias y herramientas pronósticas que ayudan en estas 3 situaciones³⁹⁻⁴¹.

Otro aspecto importante es la organización de la atención regional de los pacientes en *shock* cardiogénico a través de equipos multidisciplinares y centros de referencia¹. Un reciente artículo español demuestra la mejora del pronóstico de pacientes en *shock* cardiogénico cuando el manejo es por parte de unidades de cuidados críticos cardiológicos⁴².

En soporte mecánico circulatorio de larga duración, la gran novedad es la desaparición del mercado del HVAD (Medtronic, Estados Unidos de América), debido a los buenos resultados a largo plazo del HeartMate 3 (Abbott, Estados Unidos de América), ya fuera de ensayo clínico⁴³, y a la reducción de eventos adversos, tanto de trombosis y disfunción de la bomba como de eventos neurológicos⁴⁴. El HeartMate 3 permite retirar el antiagregante de forma segura tras un sangrado gastrointestinal⁴⁵, si bien se precisan ensayos clínicos aleatorizados. También destaca la reducción de eventos adversos y de mortalidad con el dispositivo EXCOR (BerlinHeart, Alemania) pediátrico, con una estrategia de anticoagulación con bivalirudina⁴⁶.

En trasplante cardiaco, el impacto de la pandemia de COVID-19 ha sido limitado y en España se llevaron a cabo 278 trasplantes, solo el 7% menos que en 2019⁴⁷. Hay que recordar que los pacientes trasplantados presentan más mortalidad que la población general si contraen COVID-19, pues desarrollan menor respuesta inmunitaria, tanto humoral como de linfocitos T⁴⁸. También desarrollan menos anticuerpos tras la vacunación contra la COVID-19, por lo que se recomienda que se les administre una tercera dosis⁴⁹. Por último, hay que recordar que la donación en asistolia en trasplante se lleva a cabo ya en varios centros españoles⁵⁰ y la expansión de este tipo de donación permitirá aumentar el número de trasplantes⁵¹.

Financiación

El presente artículo no ha recibido financiación.

Contribución de los autores

Todos los autores han participado en la concepción, diseño, redacción, revisión crítica y aprobación final del artículo.

Conflicto de intereses

J. González Costello: honorarios por presentaciones y cursos de Abbott, Astra-Zeneca, Alnylam, Pfizer, Rovi y Servier; asesoría para Abbott, Astra-Zeneca, Alnylam, Pfizer y Novartis. J. de Juan-Bagudá: honorarios por asesoría y actividades formativas de Novartis, Rovi, AstraZeneca, Vifor Pharma, Almirall, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Boston Scientific, Impulse Dynamics, ArrhytNeT, OrionPharma, Bayer, Servier. E. Santiago-Vacas: honorarios por actividades formativas de Novartis y Abbott. D. Dobarro: honorarios por presentaciones y cursos de Abbott, Astra-Zeneca, Pfizer, Rovi, Novartis, Boehringer-Ingelheim, Janssen y Servier; asesoría para AstraZeneca y Janssen. N. Manito-Lorite: honorarios por conferencias y asesorías de Novartis, Astra-Zeneca, Vifor y Boehringer-Ingelheim. A. Recio-Mayoral: honorarios por presentaciones y cursos de AstraZeneca, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Janssen, MSD, Novartis, Otion Pharma, Rovi y Servier; asesoría para AstraZeneca, MSD y Janssen.

BIBLIOGRAFÍA

- McDonagh TA, Metra M, Adamo 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;42:3599-3726.
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:352-380.
- García-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:512-526.
- 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.
- Berg DD, Jhund PS, Docherty KF, et al. Time to clinical benefit of dapagliflozin and significance of prior heart failure hospitalization in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *JAMA Cardiol*. 2021;6:499-507.
- Pfeffer M. Prospective ARNI Versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction (PARADISE-MI). *American College of Cardiology's 70th Annual Scientific Session & Expo. Presentación virtual LBCT I ACC 2021 del 15 de mayo de 2021*. Disponible en: www.acc.org/latest-in-cardiology/clinical-trials/2021/05/14/01/22/paradise-mi. Consultado 1 sep 2021.
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2020;382:1883-1893.

8. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, et al. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Clinical Outcomes: Vericiguat Heart Failure With Reduced Ejection Fraction Study. *JACC Heart Fail.* 2020;8:931-939.
9. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2021;384:105-116.
10. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:97-108.
11. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind randomised, controlled trial. *Lancet.* 2020;396:1895-1904.
12. Gonzalez-Costello J, Cainzos-Achirica M, Lupón J, et al. Use of intravenous iron in patients with iron deficiency and chronic heart failure: Real-world evidence. *Eur J Intern Med.* 2020;80:91-98.
13. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2107038>.
14. Packer M, Butler J, Zannad F, et al. Effect of Empagliflozin on Worsening Heart Failure Events in Patients with Heart Failure and a Preserved Ejection Fraction: The EMPEROR-Preserved Trial. *Circulation.* 2021, <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>.
15. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. Effect of vericiguat vs placebo on quality of life in patients with heart failure and preserved ejection fraction: The VITALITY-HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1512-1521.
16. Udelson JE, Lewis GD, Shah SJ, et al. Effect of praliquat on peak rate of oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction: The CAPACITY HFpEF randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1522-1531.
17. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:759-769.
18. Damy T, Garcia-Pavia P, Hanna M, et al. Efficacy and safety of tafamidis doses in the Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial (ATTR-ACT) and long-term extension study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:277-285.
19. di Marco A, Brown PF, Bradley J, et al. Improved risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77:2890-2905.
20. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy P-PHM, et al. Subcutaneous or transvenous defibrillator therapy. *N Engl J Med.* 2020;383:526-536.
21. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the HFA EHRA, and EACVI of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:2349-2369.
22. Sidhu BS, Sieniewicz B, Gould J, et al. Leadless left ventricular endocardial pacing for CRT upgrades in previously failed and high-risk patients in comparison with coronary sinus CRT upgrades. *EP Europace.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euab156>.
23. Brignole M, Pentimalli F, Palmisano P, et al. AV junction ablation and cardiac resynchronization for patients with permanent atrial fibrillation and narrow QRS: the APAF-CRT mortality trial. *Eur Heart J.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab569>.
24. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehab364>.
25. Kuschyk J, Falk P, Demming T, et al. Long-term clinical experience with cardiac contractility modulation therapy delivered by the Optimizer Smart system. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1160-1169.
26. Giustino G, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. NYHA Functional Classification and Outcomes After Transcatheter Mitral Valve Repair in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:2317-2328.
27. Ben-Yehuda O, Shahim B, Chen S, et al. Pulmonary hypertension in transcatheter mitral valve repair for secondary mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2595-2606.
28. Hahn RT, Asch F, Weissman NJ, et al. Impact of tricuspid regurgitation on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:1305-1314.
29. Kosmidou I, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. Transcatheter mitral valve repair in patients with and without cardiac resynchronization therapy. *Circ Heart Fail.* 2020;13:e007293.
30. Godino C, Munafò A, Scotti A, et al. MitraClip in secondary mitral regurgitation as a bridge to heart transplantation: 1-year outcomes from the International MitraBridge Registry. *J Heart Lung Transpl.* 2020;39:1353-1362.
31. Humbert M, McLaughlin V, Gibbs JSR, et al. Sotatercept for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2021;384:1204-1215.
32. Waxman A, Restrepo-Jaramillo R, Thenappan T, et al. Inhaled treprostinil in pulmonary hypertension due to interstitial lung disease. *N Engl J Med.* 2021;384:325-334.
33. Hooper MM, Al-Hiti H, Benza RL, et al. Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2021;9:573-584.
34. Grünig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al. Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2021;42:2284-2295.
35. Nuñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided diuretic treatment versus usual care in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Am J Med.* 2020;133:370-380.
36. Nuñez J, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, et al. Optimal carbohydrate antigen 125 cutpoint for identifying low-risk patients after admission for acute heart failure. *Rev Esp Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2021.02.002>.
37. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. Effect of an emergency department care bundle on 30-day hospital discharge and survival among elderly patients with acute heart failure: the ELISABETH randomized clinical trial. *JAMA.* 2020;324:1948-1956.
38. Schrage B, Becher PM, Bernhardt A, et al. Left ventricular unloading is associated with lower mortality in patients with cardiogenic shock treated with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation Results from an international, multicenter cohort study. *Circulation.* 2020;142:2095-2106.
39. Randhawa VK, Al-Fares A, Tong MZ, et al. A pragmatic approach to weaning temporary mechanical circulatory support: A State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail.* 2021;9:664-673.
40. Gonzalez MH, Acharya D, Lee S, et al. Improved survival after heart transplantation in patients bridged with extracorporeal membrane oxygenation in the new allocation system. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:149-157.
41. Saeed D, Potapov E, Loforte A, et al. Transition from temporary to durable circulatory support systems. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2956-2964.

42. Sánchez-Salado JC, Burgos V, Ariza-Solé A, et al. Trends in cardiogenic shock management and prognostic impact of type of treating center. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:546–553.
43. Mehra MR, Cleveland JC Jr, Uriel N, et al. Primary results of long-term outcomes in the MOMENTUM 3 pivotal trial and continued access protocol study phase: a study of 2200 HeartMate 3 left ventricular assist device implants. *Eur J Heart Fail.* 2021;23:1392–1400.
44. Cho SM, Mehaffey JH, Meyers SL, et al. Cerebrovascular events in patients with centrifugal-flow left ventricular assist devices: propensity score-matched analysis from the intermacs registry. *Circulation.* 2021;144:763–772.
45. Marshall D, Sanchez J, Yuzefpolskaya M, et al. Safety of reduced anti-thrombotic strategy in patients with HeartMate 3 left ventricular assist device. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:237–240.
46. Zafar F, Conway J, Bleiweis MS, et al. Berlin Heart EXCOR and ACTION post-approval surveillance study report. *J Heart Lung Transplant.* 2021;40:251–259.
47. González-Vílchez F, Almenar-Bonet L, Crespo-Leiro MG, et al. Spanish Heart Transplant Registry 32nd Official Report of the Heart Failure Association of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rec.2021.08.001>.
48. Favà A, Donadeu L, Sabé N, et al. SARS-CoV-2-specific serological and functional T cell immune responses during acute and early COVID-19 convalescence in solid organ transplant patients. *Am J Transplant.* 2021;21:2749–2761.
49. Kamar N, Abravanel F, Marion O, et al. Three doses of an mRNA Covid-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *N Engl J Med.* 2021;385:661–662.
50. Miñambres E, Royo-Villanova M, Pérez-Redondo M, et al. Spanish experience with heart transplants from controlled donation after the circulatory determination of death using thoraco-abdominal normothermic regional perfusion and cold storage. *Am J Transplant.* 2021;21:1597–1602.
51. Anguela-Calvet L, Moreno-Gonzalez G, Sbraga F, Gonzalez-Costello J, Tsui S, Oliver-Juan E. Heart donation from donors after controlled circulatory death. *Transplantation.* 2021;105:1482–1491.