










MANEJO MULTIDISCIPLINARIO Y TERAPIA PALIATIVA EN FALLA CARDIACA AVANZADA, REVISION DE LA EVIDENCIA

Luis Andrés Dulcey Sarmiento¹ , Juan Sebastián Theran Leon² , Valentina Cabrera Peña³ , Rafael Guillermo Parales Strauch⁴ , Raimondo Caltagirone⁵ , Edgar Camilo Blanco Pimiento⁶ , María Paula Ciliberti Artavia⁷ 

1. Universidad de Los Andes. Médico Internista. Docente Cátedra Medicina de la Universidad Autónoma de Bucaramanga
2. Universidad de Santander. Residente de Medicina Familiar.
3. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.
4. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.
5. Universidad de Los Andes, Mérida-Venezuela. Médico Internista.
6. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.
7. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Interno de Pregrado en Medicina.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa importante de mortalidad, hospitalizaciones y calidad de vida reducida y una carga importante para el sistema de salud. El número de pacientes que progresan a una etapa avanzada de IC está creciendo. Solo una proporción limitada de estos pacientes puede someterse a un trasplante de corazón o asistencia circulatoria mecánica. El propósito de esta revisión es resumir el manejo médico de los pacientes con IC avanzada. En primer lugar, se debe implementar un tratamiento oral



basado en la evidencia, aunque a menudo no se tolera. Es posible que pronto sean posibles nuevas opciones terapéuticas para estos pacientes. El segundo objetivo es disminuir la carga sintomática a través de la descongestión y la mejora hemodinámica. Algunos tratamientos nuevos que actúan sobre la función cardíaca pueden satisfacer ambas necesidades. Los agentes inotrópicos que actúan a través de un aumento del calcio intracelular a menudo aumentan el riesgo de muerte. Sin embargo, en el reciente ensayo Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure (GALACTIC-HF), omecantiv mecarbíl fue seguro y eficaz en la reducción del resultado primario de muerte cardiovascular o evento de IC en comparación con placebo (razón de riesgo, 0,92, intervalo de confianza del 95 %, 0,86–0,99; $p = 0,03$) y sus efectos fueron mayores en aquellos pacientes con disfunción ventricular izquierda más grave. Los pacientes con insuficiencia cardíaca grave que recibieron omecantiv mecarbíl experimentaron un beneficio significativo del tratamiento, mientras que los pacientes sin insuficiencia cardíaca grave no lo experimentaron ($p = 0,005$ para la interacción). Por último, los clínicos deben cuidar el final de la vida con un abordaje multidisciplinario adecuado. Por lo tanto, el tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca avanzada sigue siendo un desafío importante y un área abierta para futuras investigaciones.



PALABRAS CLAVE: Insuficiencia cardíaca avanzada; Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; Manejo médico; Terapia diurética; Inotrópicos; Omecamtiv mecarbíl; Cuidados paliativos

MULTIDISCIPLINARY MANAGEMENT AND PALLIATIVE THERAPY IN ADVANCED HEART FAILURE, REVIEW OF THE EVIDENCE

ABSTRACT

Heart failure (HF) is a major cause of mortality, hospitalizations, and reduced quality of life and a major burden for the healthcare system. The number of patients that progress to an advanced stage of HF is growing. Only a limited proportion of these patients can undergo heart transplantation or mechanical circulatory support. The purpose of this review is to summarize medical management of patients with advanced HF. First, evidence-based oral treatment must be implemented although it is often not tolerated. New therapeutic options may soon become possible for these patients. The second goal is to lessen the symptomatic burden through both decongestion and haemodynamic improvement. Some new treatments acting on cardiac function may fulfil both these needs. Inotropic agents acting through an increase in intracellular calcium have often increased risk of death. However, in the recent Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility



in Heart Failure (GALACTIC-HF) trial, omecamtiv mecarbil was safe and effective in the reduction of the primary outcome of cardiovascular death or HF event compared with placebo (hazard ratio, 0.92; 95% confidence interval, 0.86–0.99; $P = 0.03$) and its effects were larger in those patients with more severe left ventricular dysfunction. Patients with severe HF who received omecamtiv mecarbil experienced a significant treatment benefit, whereas patients without severe HF did not ($P = 0.005$ for interaction). Lastly, clinicians should take care of the end of life with an appropriate multidisciplinary approach. Medical treatment of advanced HF therefore remains a major challenge and a wide open area for further research.

KEY WORDS: Gorlin Advanced heart failure; Heart failure with reduced ejection fraction; Medical management; Diuretic therapy; Inotropes; Omecamtiv mecarbil; Palliative care.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una causa importante de mortalidad, hospitalizaciones y calidad de vida reducida y una carga importante para el sistema de salud. El aumento de la prevalencia y la mejora de la supervivencia de la IC, así como el envejecimiento de la población, han

hecho que aumente el número de pacientes que progresan a un estadio avanzado de IC (1). Esto plantea un desafío para los médicos tratantes, ya que estos pacientes generalmente experimentan síntomas graves y una calidad de vida marcadamente deteriorada, responden menos o no pueden tolerar las terapias basadas en la



evidencia y tienen un alto riesgo de hospitalizaciones a corto plazo y muerte. Los resultados siguen siendo deficientes en pacientes que no son aptos para soporte circulatorio mecánico (SCM) a largo plazo o trasplante de corazón (3); sin embargo, solo es necesario seleccionar una proporción limitada de pacientes con IC avanzada para terapias avanzadas (2, 4).

El objetivo de la presente revisión es describir el manejo médico de los pacientes con IC avanzada, centrándose en aquellos con fracción de eyección reducida (ICFEVIR). La terapia médica dirigida por guías (GDMT, por sus siglas en inglés) sigue siendo efectiva en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. Sin embargo, es menos probable que los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada la toleren debido a la hipotensión, el gasto cardíaco bajo y la disfunción renal grave. Los médicos deben ser conscientes de que el uso adecuado de GDMT se asocia con un mejor pronóstico y su implementación es de vital importancia. Además, ahora están

disponibles nuevas opciones terapéuticas que pueden permitir la mejoría de los síntomas y un mejor curso clínico de la IC, lo que representa un potencial para futuras investigaciones.

DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La insuficiencia cardíaca avanzada se puede definir como un síndrome clínico caracterizado por la persistencia de signos y síntomas graves de insuficiencia cardíaca, a pesar del tratamiento óptimo basado en la evidencia. Representa el estadio del síndrome en el que los tratamientos convencionales ya no son efectivos o son insuficientes para controlar los síntomas de los pacientes, lo que requiere estrategias terapéuticas avanzadas que incluyen trasplante de corazón, implantación de SCM, inotrópicos intermitentes y, a veces, atención al final de la vida (AFV). 2 La IC 'refractaria' también puede utilizarse como un término intercambiable, aunque implica una falta de respuesta al



tratamiento y una falta de reversibilidad de la función cardíaca deteriorada y el deterioro hemodinámico, y estas condiciones no son necesariamente obligatorias para la IC avanzada. Se podrían aplicar varios sistemas de clasificación para definir pacientes con IC avanzada, incluida la clase funcional IV de la New York Heart Association (NYHA) que se refiere a pacientes con síntomas en reposo, o el estadio D del American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA) que se refiere a a pacientes que tienen síntomas refractarios a pesar de la terapia médica óptima y requieren intervenciones especializadas (1, 5). La primera declaración de posición que define la IC avanzada fue publicada en 2007 por la Heart Failure Association (HFA) de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y una versión más actualizada se publicó en 2018, proporcionando nuevos criterios para definir la IC avanzada (2, 6). En las guías de la ESC publicadas más recientemente, la IC avanzada se define como la

presencia de todos los siguientes criterios: (i) síntomas graves y persistentes de IC [clase III (avanzada) o IV de la NYHA]; (ii) disfunción cardíaca severa [fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) = 30% en el contexto de IC FEVIR]; (iii) episodios de congestión pulmonar o sistémica que requieran dosis altas de diuréticos intravenosos (o combinaciones de diuréticos) o episodios de bajo gasto que requieran inotrópicos o fármacos vasoactivos o arritmias malignas que causen >1 visita no planificada u hospitalización en los últimos 12 meses; y (iv) deterioro grave de la capacidad de ejercicio con incapacidad para hacer ejercicio o prueba de distancia de caminata de 6 min baja (<300 m) o pVO₂ <12 ml/kg/min o <50 % del valor teórico, estimado como de origen cardíaco (7).

Los datos epidemiológicos aún son escasos, aunque se estima que entre el 1 y el 10% de la población con IC presenta IC avanzada (2). En un estudio realizado en Minnesota, entre una muestra aleatoria



de residentes del condado de Olmsted con edad = 45 años, la prevalencia de IC avanzada (estadio D según los criterios de estadificación de IC ACC/AHA) fue del 0,2% de la población general, correspondiente a 10% de la población con IC (8, 9). Lo que es más importante, los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada se ven abrumados por una reducción drástica de la supervivencia. En la misma cohorte de pacientes con IC en estadio D, la mortalidad a los 5 años fue del 80% (10). En un estudio más reciente, de 6836 adultos con IC, 936 (13,7%) cumplían los criterios diagnósticos de la ESC para IC avanzada (9). La mediana (rango intercuartílico) de tiempo desde el diagnóstico de IC avanzada hasta la muerte fue de 12,2 meses (3,7-29,9 meses) (9). De manera similar, otros estudios reportaron altas tasas de mortalidad. En el ensayo Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH), que inscribió a pacientes con IC en etapa terminal que no eran elegibles para un trasplante de

corazón, las tasas de mortalidad fueron del 75 % al año y del 92 % a los 2 años con el tratamiento médico, grupo [vs. 48% y 77%, respectivamente, en los que recibieron dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD)] (11). Cabe señalar que la falta de elegibilidad para el trasplante de corazón podría haber seleccionado una población con mayor riesgo.

TRATAMIENTO PARA MEJORAR EL RESULTADO TRATAMIENTO PARA MEJORAR EL RESULTADO

Tratamiento basado en la evidencia para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Los antagonistas neurohormonales, incluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), los bloqueadores de los receptores de angiotensina, los inhibidores de la neprilisina del receptor de angiotensina, los betabloqueantes y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y



los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT2), son la base del tratamiento de la ICFEVIR, mejorando el curso clínico de la IC (7, 12, 13, 14, 15, 16). La adherencia a GDMT se asocia con mejores resultados (17, 18, 19, 20, 21, 22). Los datos de los estudios poblacionales informaron una disminución de las hospitalizaciones y la mortalidad relacionadas con la IC durante las últimas dos décadas. Sin embargo, no se reportaron mejoras adicionales en los años más recientes debido a la falta de ensayos positivos hasta 2019 (16, 23). La implementación de GDMT sigue siendo la piedra angular del tratamiento también de los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada y FEVI reducida. De hecho, muchos ensayos que incluyeron a pacientes con insuficiencia cardíaca grave, clase III-IV de la NYHA y FEVI gravemente disminuida, a saber, el Estudio cooperativo de supervivencia de enalapril del norte de Escandinavia (CONSENSUS), el Estudio de insuficiencia cardíaca con bisoprolol II (CIBIS-II), la Supervivencia acumulada

aleatoria prospectiva de carvedilol (COPERNICUS) y el Estudio de Evaluación Aleatorizado de Aldactone (RALES), mostraron consistentemente los beneficios clínicos de estos medicamentos entre una población con una etapa más avanzada de la enfermedad (24, 25, 26, 27). Sin embargo, los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada a menudo no toleran los moduladores neurohormonales debido a la hipotensión, el gasto cardíaco bajo y la disfunción renal grave. El desarrollo de limitaciones hemodinámicas circulatorias a los IECA identifica a los pacientes con IC grave y con una mortalidad superior al 50% al año (28). Recientemente, nuevos medicamentos han demostrado beneficios en pacientes con ICFEVIR, a saber, los inhibidores de SGLT2, vericiguat y omecamtiv mecarbil. Estos fármacos pueden ser más tolerados ya que no disminuyen significativamente la presión arterial sistólica y tienen efectos a largo plazo neutrales o favorables (inhibidores de SGLT2) sobre la progresión de la disfunción renal (29).



La tabla 1, muestra la proporción de pacientes con IC avanzada inscritos en los ensayos más recientes y la interacción del tratamiento. En el ensayo Comparación prospectiva del inhibidor de neprilisina del receptor de angiotensina con IECA para determinar el impacto en la mortalidad y morbilidad global en insuficiencia cardíaca (PARADIGM-HF), <1 % de los pacientes tenían una clase funcional IV de la NYHA. Los análisis de subgrupos preespecificados mostraron una interacción significativa entre la clase de la NYHA en la aleatorización y el efecto del tratamiento en la variable principal de evaluación, con beneficios importantes en el subgrupo de pacientes con clase I o II de la NYHA versus clase III o IV de la NYHA (30, 31). Esta interacción no se observó considerando la muerte cardiovascular (CV). Por lo tanto, el beneficio de sacubitrilo/valsartán en pacientes más graves permaneció incierto. El fundamento del estudio LIFE (LCZ696 in Hospitalized Advanced Heart Failure) fue evaluar la viabilidad, eficacia y

seguridad de dicho tratamiento en las fases más avanzadas de la enfermedad. Este ensayo multicéntrico prospectivo de 24 semanas comparó el uso de sacubitrilo/valsartán frente a valsartán solo en pacientes de clase IV de la NYHA con una FEVI = 35 % y niveles elevados de péptido natriurético tipo pro b N-terminal (NT-proBNP).

El criterio principal de valoración fue el cambio proporcional desde el valor inicial en el área bajo la curva para los niveles de NT-proBNP, mientras que los criterios de valoración secundarios y terciarios consistieron en una evaluación del resultado clínico, la seguridad y la tolerabilidad (32). El estudio se detuvo prematuramente debido a la pandemia de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), pero se inscribieron 335 pacientes y los resultados se presentaron recientemente (33). Ni el tratamiento con sacubitrilo/valsartán ni el valsartán redujeron la mediana de los niveles de NT-proBNP por debajo del valor inicial durante las 24 semanas.



Sacubitrilo/valsartán no mejoró el compuesto clínico de número de días con vida, fuera del hospital y sin eventos de insuficiencia cardíaca y no disminuyó el riesgo de muerte por causas cardiovasculares o de hospitalización por insuficiencia cardíaca, ni la muerte por todas las causas, en comparación con valsartán. Los resultados pueden estar influenciados por el tamaño de la muestra y la duración del estudio, que fue más breve que estudios anteriores. Además, el estudio no fue diseñado para detectar cambios en las muertes CV y/o las hospitalizaciones por IC. Es importante destacar que no hubo problemas de seguridad incluso si 72 pacientes elegibles (18 %) no pudieron tolerar sacubitrilo/valsartán durante el breve período de preinclusión y 49 pacientes (29 %) suspendieron sacubitrilo/valsartán durante las 24 semanas del ensayo.

Un estudio reciente de la vida real investigó la administración de sacubitrilo/valsartán en una cohorte del mundo real de pacientes con IC FEVIR

más avanzada, con un estado clínico peor que los incluidos en el ensayo PARADIGM-HF. Durante los 6 meses de seguimiento, las tasas de hospitalizaciones, los niveles de NT-proBNP y la necesidad de levosimendán ambulatorio disminuyeron y se observó una remodelación cardíaca inversa en los pacientes tratados con sacubitrilo/valsartán (34). Martens et al. mostró que los pacientes que recibieron sacubitrilo/valsartán en la práctica clínica, en comparación con los que recibieron PARADIGM-HF, sufrieron una enfermedad más grave. En esta población avanzada, sacubitrilo/valsartán mejoró significativamente la clase de la NYHA, a pesar de un mayor riesgo de caída de la presión arterial sistólica en comparación con lo informado en PARADIGM-HF (35). En la guía de la ESC publicada más recientemente, sacubitrilo/valsartán (si se tolera) se recomienda como reemplazo de un IECA en pacientes con IC FEVIR para reducir el riesgo de hospitalización por HF y muerte (7). Por otro lado, los pacientes con IC avanzada pueden

volverse intolerantes a motivo de desescalada.
sacubitrilo/valsartán y esto puede ser

Tabla 1. Los efectos de las intervenciones sobre el resultado en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida según la clase de la New York Heart Association: ensayos recientes.

Ensayo clínico	Intervención	N° de pacientes	Criterios clave de inclusión	Seguimiento medio (años)	Resultado primario	Efecto general del tratamiento	Subgrupos de clases de la NYHA	Efecto del tratamiento en la clase NYHA	P para la interacción	Otro
ARNI										
PARADIGM-HF 30 , 31	Sacubitrilo/valsartán frente a enalapril	8442	FEVI ≤ 40%; NYHA II-IV (<1 % NYHA IV)	2.3	Muerte CV o primera hospitalización por IC	0,80 (0,73-0,87)	I o II (n = 6308)	Mayor beneficio en la clase I-II de la NYHA frente a la clase III-IV de la NYHA	0.03	
							III o IV (n = 2078)			
LIFE 32 , 33	Sacubitrilo/valsartán frente a valsartán	335	IC avanzada; FEVI ≤ 35%; NYHA IV	0.5	Cambio desde el inicio en el área bajo la curva para los niveles de NT-proBNP	Sacubitrilo/valsartán no fue superior a valsartán con respecto a la reducción de los niveles de NT-proBNP HR para muerte CV u hospitalización por IC 1,32 (0,86-2,03) HR para hospitalizaciones por IC 1,24 (0,80-1,93)	VI (n = 335)	—	—	
Estimulador de guanilato ciclasa soluble										
VICTORIA 42 , 48	Vericiguat frente a placebo	5050	FEVI ≤ 45%, NYHA II-IV, hospitaliz	0.9	Muerte CV u hospitalización por IC	0,90 (0,82-0,98)	I o II (n = 2977)	0,91 (0,80-1,04)	NS	



		acción reciente									
						III o IV (n = 2069)	0,87 (0,77- 0,99)				
ISGLT2											
DAPA-HF ⁴¹	Dapagliflozin a frente a placebo	4744	FEVI ≤ 40%, NYHA II-IV	1.5	Muerte CV o empeoramiento de la IC	0,74 (0,65-0,85)	II (n = 3203)	0,63 (0,52-0,75)	NS		
						III o IV (n = 1541)	0,90 (0,74-1,09)				
EMPEROR-Red uced ⁴⁴	Empagliflozin a frente a placebo	3730	FEVI ≤ 40%, NYHA II-IV	1.3	Muerte CV o empeoramiento de la IC	0,75 (0,65-0,86)	II (n = 2800)	0,71 (0,59-0,84)	NS		
						III o IV (n = 930)	0,83 (0,66-1,04)				
Activador de miosina cardiaca											
GALÁCTIC-HF ^{50, 100, 101}	Omecamtiv mecarbil frente a placebo	8256	Pacientes hospitalizados y ambulatorios con NYHA II-IV; FEVI ≤ 35%	1.8	Muerte CV o primer evento de IC	0,92 (0,86-0,99)	II (n = 4368)	0,97 (0,87-1,08)	NS		P para interacción para aquellos con o sin IC grave ^a = 0,005 P para interacción para FEVI por cuartiles = 0,013

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 actúan en nuevas vías terapéuticas, diferentes de aquellas en las que son activos los agentes neurohormonales (36, 37, 38, 39). Más allá de los efectos diuréticos y hemodinámicos, los inhibidores de SGLT2 también podrían tener un impacto

en el metabolismo miocárdico, los transportadores de iones, la fibrosis, las adipocinas y la función vascular (40). En el ensayo DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), la dapagliflozina redujo el riesgo del criterio principal de valoración compuesto de muerte CV o



empeoramiento de la IC, en comparación con el placebo, en pacientes con ICFEVIR, independientemente de los antecedentes de diabetes [cociente de riesgos instantáneos (HR), 0,74; intervalo de confianza (IC) del 95 %, 0,65–0,85; $p < 0,001$] (41). La dapagliflozina también mejoró la función física y la calidad de vida, medida a través del Cuestionario de cardiomiopatía de Kansas City (KCCQ) (42). Es importante destacar que la dapagliflozina fue segura y bien tolerada, incluso en pacientes con una presión arterial sistólica inicial < 110 mmHg, y el beneficio absoluto del fármaco fue grande en aquellos con la presión arterial sistólica más baja, lo que abrió una perspectiva futura para el tratamiento de la ICFEVIR avanzada (43). El ensayo más reciente Empagliflozin Outcome Trial inpatients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced) confirmó y amplió los beneficios de los inhibidores de SGLT2 en una población con IC más avanzada y estable, con una reducción del riesgo de muerte CV o IC hospitalización

en comparación con placebo (CRI, 0,75; IC 95 %, 0,65–0,86; $P < 0,001$) (44). Los inhibidores de SGLT2 también mostraron una disminución más lenta en la tasa de filtración glomerular estimada. Dados sus beneficios tempranos, perfil de seguridad y tolerabilidad, los expertos en IC han respaldado el inicio temprano de los inhibidores de SGLT2 (45). Los efectos adversos generalmente asociados con el uso de antagonistas neurohormonales (hipotensión, bradicardia e hiperpotasemia) no se describieron con los inhibidores de SGLT2, un aspecto que puede representar una ventaja particular de los inhibidores de SGLT2 entre pacientes frágiles con IC avanzada.

En el ensayo Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction (VICTORIA) se incluyeron pacientes con ICFEVIR sintomática avanzada que habían sido hospitalizados recientemente o habían recibido terapia con diuréticos intravenosos. El reclutamiento de pacientes más enfermos con niveles más



altos de NT-proBNP que los de los ensayos previos de IC fue un propósito del estudio y resultó en un mayor riesgo de eventos (46). La puntuación de riesgo MAGGIC (Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure) en VICTORIA fue más alta en comparación con la puntuación de riesgo MAGGIC en PARADIGM-HF. De manera similar, la proporción de pacientes clase III o IV de la NYHA fue del 41 % en el ensayo VICTORIA, en comparación con el 25 % en PARADIGM-HF y EMPEROR-Reduced y el 32 % en DAPA-HF (46). En esta población de alto riesgo, el nuevo estimulador oral soluble de guanilato ciclasa, vericiguat, redujo el criterio de valoración compuesto de muerte CV u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con placebo (CRI, 0,90; IC 95 %, 0,82–0,98; $P = 0,02$) (47). Sin embargo, el análisis de subgrupos mostró una interacción entre el tratamiento y el resultado primario según los cuartiles preespecificados de NT-proBNP con los beneficios de vericiguat mostrados solo en pacientes con niveles de NT-proBNP

de hasta 8000 pg/mL (48). Los pacientes que pueden beneficiarse de vericiguat deben definirse mejor, especialmente a la luz de un posible enfoque individualizado (49).

Los resultados positivos del ensayo GALACTIC-HF (Global Approach to Lowering Adverse Cardiac Outcomes Through Improving Contractility in Heart Failure), que comparó omecamtiv mecarbíl con placebo, se discutirán en el siguiente capítulo sobre inotrópicos (50). Es importante destacar que este es el primer inotrópico que mostró beneficios en el resultado clínico en pacientes con IC crónica.

TRATAMIENTO PARA MEJORAR LOS SÍNTOMAS

Gestión de la congestión

Cada hospitalización relacionada con IC aumenta el riesgo de eventos posteriores. El empeoramiento de la congestión, con síntomas y signos de sobrecarga hídrica



y/o redistribución de líquidos, sigue siendo la principal causa de hospitalización por IC aguda o visitas no planificadas que requieren tratamiento diurético intravenoso y cada vez es más frecuente en estadios avanzados (51). Además, la presión de llenado del ventrículo izquierdo persistentemente elevada es común en la IC avanzada y tiene importancia pronóstica (52). La monitorización remota de la congestión y la farmacoterapia guiada por la presión arterial pulmonar pueden representar una herramienta útil para reducir la hospitalización por IC en pacientes ambulatorios con IC avanzada (53, 54, 55, 56). Recientemente se ha revisado la evaluación y el manejo de la congestión en pacientes con IC avanzada (57).

El tratamiento estándar para la congestión está representado por diuréticos de asa, siendo la furosemida la primera opción (58, 59). Sin embargo, en pacientes con IC avanzada, el manejo de la congestión en ocasiones puede ser difícil debido a la alta prevalencia del síndrome

cardiorrenal. La disminución crónica de la perfusión y la congestión venosa comprometen la función renal (60). El tratamiento prolongado con diuréticos conduce a la remodelación de la nefrona, uno de los principales mecanismos detrás de la resistencia a los diuréticos: la hipertrofia e hiperplasia de las células del túbulo contorneado distal, las células principales y las células intercaladas genera una ganancia de función, con un aumento de la capacidad de reabsorción de la nefrona distal (61). Cuando la diuresis es insuficiente, la titulación ascendente de los diuréticos orales del asa debe representar la primera opción terapéutica. La administración intravenosa ambulatoria planificada de diuréticos de asa puede ayudar a mantener el equilibrio de líquidos y, en casos de respuestas inadecuadas, se sugiere la administración domiciliar de diuréticos de asa intravenosos. Los fármacos similares a las tiazidas o la metolazona se usan comúnmente como terapia adyuvante, junto con los diuréticos del asa, tanto en pacientes



ambulatorios refractarios como en la insuficiencia cardíaca aguda descompensada (58, 62). Sin embargo, la evidencia aún es limitada y se debe considerar el riesgo de empeoramiento de la función renal o trastornos electrolíticos, a saber, hipopotasemia e hiponatremia. En un análisis de propensión de 13 898 pacientes hospitalizados con insuficiencia cardíaca aguda, la metolazona se asoció con una mayor mortalidad (CRI ajustado, 1,20; IC 95 %, 1,04–1,39; P = 0,01) (63). Dado que las etapas avanzadas de la insuficiencia cardíaca se caracterizan por niveles inapropiadamente altos de arginina vasopresina, lo que lleva a la expansión plasmática e hiponatremia dilucional, el antagonista selectivo del receptor V₂ tolvaptán puede considerarse como una estrategia descongestiva adicional. En modelos preclínicos de IC, la nueva vasopresina de doble acción V_{1a}/V₂. El antagonista del receptor pecavaptán mostró un mejor efecto hemodinámico en comparación con el tolvaptán, incluido el aumento del gasto cardíaco y el índice cardíaco y la

disminución de la resistencia periférica total, y los primeros resultados clínicos estarán disponibles pronto (64, 65).

Cuando las terapias anteriores han fallado, se debe considerar la ultrafiltración (UF) (66). A pesar de los problemas de seguridad, la UF se asocia con una mayor reducción de peso y depleción de volumen y con hospitalizaciones más breves cuando los pacientes ingresan en el hospital. No se recomiendan tasas de UF superiores a 250 ml/h, y los pacientes con IC derecha sólo podrían tomar tasas inferiores (67). El hematocrito y el peso del paciente deben controlarse de cerca durante la UF, de modo que el tratamiento pueda finalmente interrumpirse y reanudarse de manera segura. Finalmente, la diálisis peritoneal podría ser una opción domiciliaria para los pacientes que no responden al tratamiento diurético convencional. Ofrece muchas ventajas, incluida una función renal preservada, estabilidad hemodinámica y menos inflamación en comparación con la hemodiálisis. Esta



estrategia puede conducir a la pérdida de peso y a una mejor clasificación y calidad de vida de la NYHA, lo que reduce la duración de la estancia hospitalaria (68). Sin embargo, se necesitan más estudios aleatorizados, controlados y grandes para evaluar y definir mejor esta estrategia.

Agentes inotrópicos: justificación y clasificación

Los pacientes con IC en etapa terminal, que por lo demás gozan de buena salud, sin comorbilidades no cardíacas significativas, deben ser derivados para un trasplante de corazón. El trasplante de corazón representa el tratamiento de referencia en estos pacientes, con una supervivencia al año de casi el 90 % y una mediana de supervivencia de 12,5 años (69). Sin embargo, representa una opción terapéutica limitada, debido a la desproporción entre donantes y posibles candidatos que necesitan el trasplante. La SCM a largo plazo es una alternativa válida en pacientes no elegibles para trasplante cardíaco o en aquellos que se

deterioran mientras esperan el trasplante (11). La implantación de SCM está cargada de altos costos y eventos adversos, limitando su uso y requiriendo además de criterios clínicos restrictivos (1). Por lo tanto, en los pacientes con gasto cardíaco bajo con hipoperfusión de órganos diana, no elegibles para trasplante cardíaco o implante de DAVI, los inotrópicos pueden representar una estrategia de rescate para mejorar la hemodinámica. El uso de inotrópicos tiene como objetivo mantener un gasto cardíaco adecuado y reducir las presiones de llenado mejorando la contractilidad cardíaca y, para algunos inotrópicos, también mediante la vasodilatación y puede representar una estrategia potencialmente útil también en el tratamiento crónico de la IC avanzada, además de su papel como terapias a corto plazo.

Psotka et al. han clasificado recientemente a los inotrópicos en calcitropos, que modulan la señalización del calcio, miotropos, que actúan sobre el sarcómero a través de un mecanismo



independiente del calcio, y mitotropos, que ejercen su acción sobre la producción de energía mitocondrial (70). Los calcitropos incluyen los inotrópicos tradicionales: catecolaminas, inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE)-3 y glucósidos cardíacos (es decir, digitálicos). Entre las catecolaminas, que actúan sobre el sistema β -adrenoceptor-adenilil ciclasa, la epinefrina y la norepinefrina son vasopresores que se utilizan principalmente en un shock cardiogénico agudo, como puente hacia la estabilidad hemodinámica (71). La dobutamina actúa principalmente sobre los receptores cardíacos β 1 en lugar de los receptores α 1 y β 2receptores vasculares, aumentando el volumen sistólico y sin provocar vasoconstricción periférica. Los inhibidores de la PDE-3, que incluyen amrinona, milrinona y enoximona, inhiben la enzima PDE-3 con el consiguiente aumento de las concentraciones de AMPc disponible y calcio intracelular. La milrinona es actualmente el fármaco más utilizado dentro de esta clase, seguida de la

enoximona. Ambos fármacos se asociaron con una mejoría de la hemodinámica y la capacidad funcional en pacientes con IC avanzada (72). El levosimendán es un inhibidor de la PDE con propiedades aditivas, lo que le permite aumentar la sensibilidad al calcio durante la sístole sin afectar la relajación diastólica. Esta acción conduce a un aumento del gasto cardíaco, reducción de las presiones de enclavamiento, vasodilatación periférica y alivio de los síntomas (73, 74). La Istaroxima ejerce una doble función: por un lado, estimula la Ca^{2+} -ATPasa SERCA2a del retículo sarcoplasmático; por otro lado, inhibe la bomba Na-K, resultando en un efecto tanto inotrópico como lusitrópico (75). Omecamtiv mecarbil, el primer fármaco de la clase de los miótropos, es un activador directo de la miosina cardíaca de manera independiente del calcio. Aumenta la fuerza contráctil al reforzar la interacción entre la miosina y la actina (76, 77). Recientemente se publicaron los resultados de estudios no clínicos y un ensayo aleatorizado de fase 2a que

investigó otro activador de la miosina cardíaca, danicamtiv (78). Los mitotropos se encuentran actualmente en estudio en pacientes con IC FEVIR, con resultados prometedores en estudios clínicos pequeños, pero faltan ensayos aleatorios que proporcionen resultados más consistentes (70).

Agentes inotrópicos: resultados negativos de ensayos clínicos controlados aleatorios

Los resultados de los ensayos clínicos que investigan la eficacia de los inotrópicos en el tratamiento de pacientes con IC avanzada se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resumen de ensayos que investigan agentes inotrópicos en insuficiencia cardíaca avanzada

Droga	Clasificación/mecanismo de acción	Ensayos	Resumen de Resultados
Dobutamina ⁷⁹	Calcitropo/agonista de los receptores β-adrenérgicos	FIRST (análisis post hoc)	Aumento de la mortalidad, empeoramiento de la IC, infarto de miocardio y paro cardíaco con dobutamina.
Milrinona ^{81, 82}	Inhibidor de calcitropo/fosfodiesterasa-3	PROMESA; CHF ÓPTIMO	Mayor incidencia de hipotensión, arritmia y mortalidad con milrinona frente a placebo.
Enoximona ^{72, 83}	Inhibidor de calcitropo/fosfodiesterasa-3	Grupo de ensayo multicéntrico de enoximona; Ensayos ESENCIALES	No hubo diferencia en la mortalidad con enoximona vs. placebo.
Levosimendán ^{84, 85, 86, 87, 88}	Inhibidor de la calcitropo/fosfodiesterasa-3 y propiedades aditivas	PISCINA; REANIMAR; SOBREVIVIR; PERSISTIR; CORAZÓN DE LEÓN	Mejora de la hemodinámica, aumento del alivio sintomático, niveles más bajos de péptido natriurético y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca más bajas con levosimendán frente a dobutamina y placebo; ninguna



			mejora en la supervivencia con levosimendán frente a placebo.
Omecamtiv mecarbil ³⁰ , ⁹⁹ , ¹⁰⁰ , ¹⁰¹	Miotropo/activador directo de miosina	COSMIC-HF; GALÁCTICO-HF	Aumento del gasto cardíaco, remodelado cardíaco positivo y reducción del criterio de valoración compuesto de mortalidad CV o eventos de IC con omecamtiv mecarbil frente a placebo (mayor beneficio en aquellos con FEVI más baja e IC grave).

COSMIC-HF, Estudio oral crónico de la activación de la miosina para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardíaca; CV, cardiovascular; ESSENTIAL, Estudios de Terapia con Enoximonas Orales en IC Avanzada; FIRST, ensayo de supervivencia aleatorizado internacional Flolan; GALACTIC-HF, Enfoque global para reducir los resultados cardíacos adversos mediante la mejora de la contractilidad en la insuficiencia cardíaca; IC, insuficiencia cardíaca; LIDO, Infusión de Levosimendán versus DObutamina; LION-HEART, Levosimendán intravenoso intermitente en pacientes ambulatorios con insuficiencia cardíaca crónica avanzada;

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; OPTIME-CHF, Resultados de un ensayo prospectivo de milrinona intravenosa para las exacerbaciones de la insuficiencia cardíaca crónica; PERSIST, Efectos de Peroral Levosimendán en la Prevención de Hospitalizaciones Adicionales en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Crónica; PROMESA, Evaluación prospectiva aleatoria de supervivencia de milrinona; REVIVE (I, II), evaluación aleatoria de la eficacia de levosimendán intravenoso; SURVIVE, Supervivencia de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda que necesitan apoyo con inotrópicos intravenosos.



A pesar de su beneficio potencial teórico entre los pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada que empeora, hay una falta de estudios dedicados que evalúen la dobutamina en este entorno particular. En un análisis post hoc del Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST), un estudio que investigó el uso de epoprostenol, el tratamiento con dobutamina intravenosa continua se asoció con una mayor tasa de mortalidad a los 6 meses en pacientes con IC avanzada (70,5 % frente a 37,1 % en controles; $P < 0,001$). Además, la ocurrencia del primer evento, incluido el empeoramiento de la IC, la necesidad de medicamentos vasoactivos, el paro cardíaco reanimado y el infarto de miocardio, fue mayor en el grupo de dobutamina (79). Aunque los resultados se confirmaron después de ajustar las características iniciales, el estudio no se diseñó para comparar la dobutamina con el placebo y la selección de pacientes más enfermos que requerían inotrópicos podría haber influido en los resultados.

En un estudio retrospectivo de un solo centro, la dobutamina intravenosa continua en el hogar se asoció con una mejoría en el estado sintomático y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en 21 pacientes con insuficiencia cardíaca terminal (80).

Entre 1088 pacientes ambulatorios con IC crónica grave, la milrinona oral se asoció con un aumento de la mortalidad CV y por todas las causas y este efecto también fue más evidente en aquellos con los síntomas más graves (NYHA IV) (81). En el ensayo OPTIME-CHF (Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure), 951 pacientes ingresados con una exacerbación de la IC crónica que no requería soporte inotrópico intravenoso fueron aleatorizados para recibir una infusión de 48 h de milrinona (0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) o placebo de solución salina. Los resultados no mostraron diferencias en la incidencia de muerte o readmisión; sin embargo, la milrinona se asoció con una mayor incidencia de



hipotensión sostenida que requirió intervención (10,7 % frente a 3,2 % en el grupo de placebo; $P < 0,001$) y nuevas arritmias auriculares (4,6 % frente a 1,5 %; $p = 0,004$). 82 De manera similar, la enoximona no mejoró la supervivencia en el programa Estudios de Terapia Oral con Enoximona en IC Avanzada (ESSENTIAL) (83).

Infusión de levosimendán versus Dobutamina (LIDO). El estudio mostró que el levosimendán mejoró el rendimiento hemodinámico de manera más efectiva que la dobutamina en pacientes con IC grave de bajo gasto (84). Los ensayos Randomized Evaluation of Intravenous LeVosimendan Efficacy (REVIVE) y Survival of patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support (SURVIVE) examinaron la seguridad y la eficacia de levosimendan en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda descompensada, en comparación con placebo y dobutamina, respectivamente (85, 86). En el ensayo SURVIVE, la

mortalidad a los 180 días (el criterio principal de valoración) no fue diferente entre la dobutamina y el levosimendán (86). En el ensayo REVIVE, el levosimendán se asoció con hipotensión y arritmias cardíacas más frecuentes durante el período de infusión en comparación con el placebo y con un riesgo no significativo de muerte (85). Ambos ensayos mostraron beneficios en términos de alivio sintomático y disminución de los niveles de péptido natriurético. El ensayo PERSIST (Effects of Peroral Levosimendan in the Prevention of Further Hospitalizations inpatients with Chronic Heart Failure) mostró en primer lugar una mejora en la calidad de vida y una disminución de los niveles de NT-proBNP en pacientes con IC crónica grave (clase IIIB-IV de la NYHA y FEVI $< 30\%$) tratados con levosimendán oral en comparación con placebo (87). Más recientemente, en el ensayo pequeño, multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo LION-HEART (Intermittent Intravenous Levosimendan in Ambulatory Advanced



Chronic Heart Failure patients), el levosimendan intermitente disminuyó los niveles de NT-proBNP y redujo las rehospitalizaciones por IC (HR, 0,25; IC del 95 %), 0,11-0,56; $P = 0,001$) (88). Se informaron resultados similares en otros estudios pequeños (89, 90, 91, 92). El estudio LeoDOR en curso (NCT03437226) evaluará la eficacia y la seguridad del levosimendán administrado repetidamente durante 12 semanas en pacientes con IC avanzada (93).

Los ensayos controlados aleatorios con fármacos que actúan a través de un aumento del calcio intracelular no lograron demostrar beneficios en términos de resultados, con un aumento de la mortalidad en algunos casos. Las razones detrás de este fracaso pueden ser múltiples (94). Primero, la mejoría hemodinámica y el alivio sintomático no necesariamente se traducen en una mejoría en el resultado (95). El aumento de la contractilidad en un corazón que falla puede inducir beneficios a corto plazo en términos de síntomas y también

augmentar el trabajo miocárdico y el consumo de oxígeno con deterioro a largo plazo de la función miocárdica. En segundo lugar, los beneficios del uso crónico de inotrópicos podrían estar limitados a fenotipos específicos de IC (es decir, isquémica versus no isquémica) (96). En tercer lugar, los efectos pueden depender de la dosis y se deben principalmente a un aumento de la muerte súbita, por lo que la administración de dosis más bajas y el tratamiento concomitante con un betabloqueante y un desfibrilador automático implantable pueden prevenir los efectos adversos (83, 94, 97).

Un metanálisis reciente que incluyó 66 estudios mostró que en los pacientes que recibieron infusiones ambulatorias de inotrópicos hubo una mejoría mayor en la clase funcional de la NYHA que en los controles, sin un efecto significativo sobre el riesgo de mortalidad (riesgo relativo combinado, 0,68; IC del 95 %, 0,40– 1,17; $P = 0,16$; 9 ensayos) (98). La mejora en la calidad de vida y la



capacidad funcional, con un impacto neutral en la supervivencia, debería representar el objetivo ideal del uso crónico de inotrópicos en el contexto de la IC avanzada. Ahmad et al. sugieren que, además de una cuidadosa selección de pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada (no todavía en una fase temprana de la enfermedad pero tampoco demasiado avanzada), los ensayos futuros que prueben inotrópicos deben incluir pacientes que ya están en tratamiento médico tolerado al máximo (incluidos los betabloqueantes) y ya han recibido un desfibrilador cardioversor implantable (si está indicado). Los biomarcadores cardiorrenales se pueden usar con fines de seguridad y una fase de preinclusión podría ser útil para excluir a los pacientes con lesión cardíaca o efectos adversos graves (94).

Agentes inotrópicos: ensayos positivos y perspectivas futuras

Omecamtiv mecarbil, un activador selectivo de la miosina cardíaca de

primera clase, se evaluó en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en el ensayo de fase 2 COSMIC-HF (Estudio oral crónico de la activación de la miosina para aumentar la contractilidad en la insuficiencia cardíaca) (99). Después de 20 semanas de tratamiento oral, omecamtiv mecarbil aumentó el tiempo de eyección sistólica y el volumen sistólico del ventrículo izquierdo y disminuyó las dimensiones telesistólica y telediastólica del ventrículo izquierdo, lo que sugiere una remodelación cardíaca inversa favorable. Recientemente se han publicado los resultados del ensayo GALACTIC-HF. En este ensayo de fase 3, 8256 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica sintomática y FEVI = 35 % se aleatorizaron para recibir omecamtiv mecarbil (usando dosis guiadas por farmacocinética de 25, 37,5 o 50 mg dos veces al día) o placebo, además de la terapia estándar para la insuficiencia cardíaca. El uso oral crónico de omecamtiv mecarbil redujo el criterio de valoración compuesto de un evento de IC o muerte por causas cardiovasculares en



comparación con placebo (CRI, 0,92; IC 95 %, 0,86–0,99; $P = 0,03$). El beneficio fue constante en el subgrupo de pacientes con clase III o IV de la NYHA (CRI, 0,88; IC 95 %, 0,80–0,97) (50). Además, entre los subgrupos preespecificados, la FEVI fue el modificador más fuerte del efecto del tratamiento con omecamtiv mecarbíl. Los pacientes con FEVI inicial = 22 % (cuartil más bajo) tuvieron la mayor reducción del riesgo relativo para el criterio de valoración compuesto (CRI, 0,83; IC 95 %, 0,73–0,95), en comparación con los pacientes con FEVI = 33 % (CRI, 0,99; 95 % IC, 0,84–1,16, interacción como FEVI por cuartiles, $P = 0,013$) (100). Estos hallazgos son de alguna manera esperados porque omecamtiv mecarbíl mejora el rendimiento cardíaco con una selectividad para mejorar la función sistólica. En un análisis post hoc, entre 8232 pacientes inscritos en el ensayo clínico, 2258 pacientes (27 %) cumplieron los criterios especificados para IC grave (NYHA III-IV, FEVI = 30 % y hospitalización por IC en los 6 meses anteriores). Los pacientes

con insuficiencia cardíaca grave tratados con omecamtiv mecarbíl experimentaron una reducción significativa del criterio principal de valoración (CRI, 0,80; IC 95 %, 0,71–0,90). Por el contrario, los pacientes sin insuficiencia cardíaca grave no obtuvieron un beneficio significativo del tratamiento (CRI, 0,99; IC 95 %, 0,91–1,08; $P = 0,005$ para la interacción). Los resultados fueron similares también para la muerte CV (101). Dados estos resultados significativos, se ha sugerido firmemente que omecamtiv mecarbíl es un componente importante del tratamiento avanzado de la IC FEVIR (102). Es importante destacar que los resultados de seguridad, a saber, arritmias ventriculares, eventos isquémicos cardíacos mayores, incluido infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable y revascularización coronaria, ocurrieron a una tasa similar en los dos grupos de tratamiento. Además, no se informaron efectos adversos sobre la presión arterial, los niveles séricos de potasio o la función renal, con una ligera disminución en la frecuencia cardíaca que



probablemente refleja la reducción de la activación simpaticomimética. En cuanto a los biomarcadores, en la semana 24 se observó un pequeño aumento de troponina (la mediana de troponina I cardíaca fue 4 ng/l más alta), sin aumentar el riesgo de efectos adversos clínicos. Por otro lado, el nivel de NT-proBNP fue un 10% más bajo en el grupo de omecamtiv mecarbíl que en el grupo de placebo (50). Estos hallazgos coincidieron con los de ensayos clínicos aleatorios anteriores, tanto en contextos crónicos como agudos, e incluso cuando se administró omecamtiv mecarbíl por vía intravenosa, como en ATOMIC-AHF (99, 103). El METEORIC-HF (NCT03759392) en curso evaluará la eficacia de omecamtiv mecarbíl en la mejora de la capacidad de ejercicio en sujetos con IC FEVIR y disminución de la tolerancia al ejercicio.

El ensayo DIGIT-HF (DIGitoxin to Improve ouTcomes inpatients with advanced Chronic Heart Failure) se diseñó para demostrar el papel de la

digitoxina como complemento de la atención estándar para mejorar la mortalidad y la morbilidad en la insuficiencia cardíaca crónica avanzada (104).

Cuidados paliativos

La evaluación de la calidad de vida es un punto clave en el manejo de los pacientes con IC avanzada. Varias escalas y cuestionarios pueden ayudar a los médicos en la evaluación de la calidad de vida: el Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire varía de 0 a 105 puntos, con puntuaciones más altas asociadas a una peor calidad de vida; el KCCQ y la escala analógica visual EQ 5D van de 0 a 100, estando las puntuaciones más altas relacionadas con una mejor calidad de vida (105). Al definir la necesidad de cuidados paliativos a través de medidas de resultado informadas por los pacientes, hasta una cuarta parte de los pacientes hospitalizados con IC pueden necesitar cuidados paliativos. (106).



El HFA de la ESC ha publicado recientemente un documento de posición que proporciona una guía clínica práctica del día a día sobre las estrategias de cuidado paliativo (107). La atención de la AFV incluye no solo el alivio de la congestión y la mejora de la perfusión de los órganos diana, sino también el apoyo psicosocial, el tratamiento de la ansiedad y la depresión y, en las etapas finales, el alivio de la disnea con opiáceos o benzodiazepinas como segunda opción (108).

El ensayo PAL-HF (Palliative Care in Heart Failure) reclutó a 150 pacientes con insuficiencia cardíaca terminal. Setenta y cinco pacientes fueron tratados con un enfoque paliativo multidisciplinario, mientras que los demás recibieron atención estándar. El brazo de cuidados paliativos mostró una mejor calidad de vida, menos ansiedad y depresión, y un mejor bienestar espiritual en comparación con la cohorte de atención estándar (109). Un metanálisis de ensayos controlados aleatorios que compararon las intervenciones de cuidados paliativos con

la atención habitual en pacientes con IC avanzada mostró que las intervenciones de cuidados paliativos se asociaron con una reducción significativa de las hospitalizaciones y una mejora modesta en la calidad de vida y la carga sintomática (110).

Los pacientes con IC avanzada pueden sobreestimar su esperanza de vida. Es importante que la planificación avanzada de la atención se lleve a cabo en una fase temprana de la enfermedad, antes del trasplante cardíaco o la implantación de asistencia ventricular (111). Dicho proceso tiene como objetivo mejorar la autonomía de los pacientes en la toma de decisiones sobre su fin de vida, basándose en los valores y creencias de cada persona. Un equipo de médicos expertos debe guiar al paciente y a su familia en la toma de decisiones, brindándoles información sobre el pronóstico y las opciones de tratamiento.

CONCLUSIÓN



Los pacientes con IC avanzada presentan un mal pronóstico. El trasplante de corazón y la implantación de soporte ventricular tienen un mayor beneficio de mortalidad que la terapia médica sola. Sin embargo, solo unos pocos pacientes pueden someterse a terapias avanzadas y los recientes ensayos clínicos de referencia han ofrecido nuevas opciones terapéuticas en estos pacientes de alto riesgo, a saber, el activador directo de la miosina cardíaca, omecamtiv mecarbil. Este fármaco puede convertirse en la base del tratamiento de los pacientes con IC FEVIR avanzada, pero el camino parece aún largo y se necesita urgentemente más investigación sobre este tópico particular.

REFERENCIAS

1. Truby LK, Rogers JG. Advanced heart failure: epidemiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 523–536. [PubMed] [Google Scholar]

2. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, Milicic D, Costanzo MR, Filippatos G, Gustafsson F, Tsui S, Barge-Caballero E, de Jonge N, Frigerio M, Hamdan R, Hasin T, Hülsmann M, Nalbantgil S, Potena L, Bauersachs J, Gkouziouta A, Ruhparwar A, Ristic AD, Straburzynska-Migaj E, McDonagh T, Seferovic P, Ruschitzka F. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505–1535. [PubMed] [Google Scholar]

3. Ambardekar AV, Kittleson MM, Palardy M, Mountis MM, Forde-McLean RC, DeVore AD, Pamboukian SV, Thibodeau JT, Teuteberg JJ, Cadaret L, Xie R, Taddei-Peters W, Naftel DC, Kirklin JK, Stevenson LW, Stewart GC. Outcomes with ambulatory advanced heart failure from the Medical Arm of Mechanically Assisted Circulatory Support (MedaMACS) registry. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 408–417. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

4. Baudry G,



Nessler N, Flecher E, Vincentelli A, Goeminne C, Delmas C, Porterie J, Nubret K, Pernot M, Kindo M, Hoang Minh T, Rouvière P, Gaudard P, Michel M, Senage T, Boignard A, Chavanon O, Para M, Verdonk C, Pelcé E, Gariboldi V, Anselme F, Litzler PY, Blanchart K, Babatasi G, Bielefeld M, Bouchot O, Hamon D, Lellouche N, Bailleul X, Genet T, Eschalier R, d'Ostrevy N, Bories MC, Akar RA, Blangy H, Vanhuysse F, Obadia JF, Galand V, Pozzi M. Characteristics and outcome of ambulatory heart failure patients receiving a left ventricular assist device. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 5159–5167. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

5. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, Cinquegrani MP, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Goldstein S, Gregoratos G, Jessup ML, Noble RJ, Packer M, Silver MA, Stevenson LW, Gibbons RJ, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Jacobs AK, Hiratzka LF, Russell RO, Smith SC Jr, American College of Cardiology/American Heart

Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure) , International Society for Heart and Lung Transplantation , Heart Failure Society of America . ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation; endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996–3007. [PubMed] [Google Scholar]

6. Metra M, Ponikowski P, Dickstein K, McMurray JJ, Gavazzi A, Bergh CH, Fraser AG, Jaarsma T, Pitsis A, Mohacsi P, Böhm M, Anker S, Dargie H, Brutsaert D, Komajda M, on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology .



Advanced chronic heart failure: a position statement from the Study Group on Advanced Heart Failure of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 684–694. [PubMed] [Google Scholar]

7. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Butler J, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Francesco Piepoli M, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Kathrine Skibelund A, ESC Scientific Document Group, de Boer RA, Christian Schulze P, Abdelhamid M, Aboyans V, Adamopoulos S, Anker SD, Arbelo E, Asteggiano R, Bauersachs J, Bayes-Genis A, Borger MA, Budts W, Cikes M, Damman K, Delgado V, Dendale P, Dilaveris P, Drexel H, Ezekowitz J, Falk V, Fauchier L, Filippatos G, Fraser A, Frey N, Gale CP, Gustafsson F, Harris

J, Iung B, Janssens S, Jessup M, Konradi A, Kotecha D, Lambrinou E, Lancellotti P, Landmesser U, Leclercq C, Lewis BS, Leyva F, Linhart A, Løchen ML, Lund LH, Mancini D, Masip J, Milicic D, Mueller C, Nef H, Nielsen JC, Neubeck L, Noutsias M, Petersen SE, Sonia Petronio A, Ponikowski P, Prescott E, Rakisheva A, Richter DJ, Schlyakhto E, Seferovic P, Senni M, Sitges M, Sousa-Uva M, Tocchetti CG, Touyz RM, Tschoepe C, Waltenberger J, Adamo M, Baumbach A, Böhm M, Burri H, Celutkiene J, Chioncel O, Cleland JGF, Coats AJS, Crespo-Leiro MG, Farmakis D, Gardner RS, Gilard M, Heymans S, Hoes AW, Jaarsma T, Jankowska EA, Lainscak M, Lam CSP, Lyon AR, McMurray JJV, Mebazaa A, Mindham R, Muneretto C, Piepoli MF, Price S, Rosano GMC, Ruschitzka F, Skibelund AK. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599–3726. [PubMed] [Google Scholar]

8. Ammar KA, Jacobsen SJ, Mahoney DW, Kors JA, Redfield MM, Burnett



JC Jr, Rodeheffer RJ. Prevalence and prognostic significance of heart failure stages: application of the American College of Cardiology/American Heart Association heart failure staging criteria in the community. *Circulation* 2007; 115: 1563–1570. [PubMed] [Google Scholar]

9. Dunlay SM, Roger VL, Killian JM, Weston SA, Schulte PJ, Subramaniam AV, Blecker SB, Redfield MM. Advanced heart failure epidemiology and outcomes: a population-based study. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 722–732. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

10. Kirklin JK, Naftel DC, Stevenson LW, Kormos RL, Pagani FD, Miller MA, Ulisney K, Young JB. INTERMACS database for durable devices for circulatory support: first annual report. *J Heart Lung Transplant* 2008; 27: 1065–1072. [PubMed] [Google Scholar]

11. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson

JT, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL, Meier P. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435–1443. [PubMed] [Google Scholar]

12. Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Tavazzi L, Pannaux M, Swedberg K. Incremental benefit of drug therapies for chronic heart failure with reduced ejection fraction: a network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1315–1322. [PubMed] [Google Scholar]

13. Komajda M, Cowie MR, Tavazzi L, Ponikowski P, Anker SD, Filippatos GS, on behalf of the QUALIFY Investigators . Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1414–1423. [PubMed] [Google Scholar]



14. Carubelli V, Lombardi C, Specchia C, Peveri G, Oriecuia C, Tomasoni D, di Pasquale M, Inciardi R, Garrafa E, Metra M. Adherence and optimization of angiotensin converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptors blockers and beta-blockers in patients hospitalized for acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 1944–1953. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
15. Savarese G, Bodegard J, Norhammar A, Sartipy P, Thuresson M, Cowie MR, Fonarow GC, Vaduganathan M, Coats AJS. Heart failure drug titration, discontinuation, mortality and heart failure hospitalization risk: a multinational observational study (US, UK and Sweden). *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1499–1511. [PubMed] [Google Scholar]
16. Thorvaldsen T, Benson L, Dahlstrom U, Edner M, Lund LH. Use of evidence-based therapy and survival in heart failure in Sweden 2003–2012. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 503–511. [PubMed] [Google Scholar]
17. Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozdz J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavoliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L, on behalf of the Heart Failure Association of the ESC (HFA) . Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 1173–1184. [PubMed] [Google Scholar]
18. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, Laroche C, Piepoli MF, Filippatos G, Rosano GMC, Savarese G, Anker SD, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Mebazaa A, McDonagh T, Sahuquillo A, Penco M, Maggioni AP, Lund LH, Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group , Christopher Peter Gale GB,



Branko Beleslin RS, Andrzej Budaj PL, Ovidiu Chioncel RO, Nikolaos Dagres DE, Nicolas Danchin FR, David Erlinge SE, Jonathan Emberson GB, Michael Glikson IL, Alastair Gray GB, Meral Kayikcioglu TR, Aldo Maggioni IT, Klaudia Vivien Nagy HU, Aleksandr Nedoshivin RU, Anna-Sonia Petronio IT, Jolien Roos-Hesselink NL, Lars Wallentin SE, Uwe Zeymer DE, Crespo-Leiro M, Anker S, Mebazaa A, Coats A, Filippatos G, Ferrari R, Maggioni AP, Piepoli MF, Goda A, Diez M, Fernandez A, Fruhwald F, Fazlibegovic E, Gatzov P, Kurlianskaya A, Hullin R, Christodoulides T, Hradec J, Nielsen OW, Nedjar R, Uettoa T, Hassanein M, Jimenez JFD, Harjola VP, Logeart D, Chumburidze V, Tousoulis D, Milicic D, Merkely B, O'Donoghue E, Amir O, Shotan A, Shafie D, Metra M, Matsumori A, Mirrakhimov E, Kavoliuniene A, Erglis A, Vataman E, Otljanska M, Kostovska ES, DeMarco DC, Drozd J, Fonseca C, Chioncel O, Dekleva M, Shkolnik E, Dahlstrom U, Lainscak M, Goncalvesova E,

Temizhan A, Estrago V, Bajraktari G, Auer J, Ablasser K, Fruhwald F, Dolze T, Brandner K, Gstrein S, Poelzl G, Moertl D, Reiter S, Podcizek-Schweighofer A, Muslibegovic A, Vasilj M, Fazlibegovic E, Cesko M, Zelenika D, Palic B, Pravdic D, Cuk D, Vitlianova K, Katova T, Velikov T, Kurteva T, Gatzov P, Kamenova D, Antova M, Sirakova V, Krejci J, Mikolaskova M, Spinar J, Krupicka J, Malek F, Hegarova M, Lazarova M, Monhart Z, Hassanein M, Sobhy M, el Messiry F, el Shazly AH, Elrakshy Y, Youssef A, Moneim AA, Noamany M, Reda A, Dayem TKA, Farag N, Halawa SI, Hamid MA, Said K, Saleh A, Ebeid H, Hanna R, Aziz R, Louis O, Enen MA, Ibrahim BS, Nasr G, Elbahry A, Sobhy H, Ashmawy M, Gouda M, Aboleineen W, Bernard Y, Luporsi P, Meneveau N, Pillot M, Morel M, Seronde MF, Schiele F, Briand F, Delahaye F, Damy T, Eicher JC, Groote P, Fertin M, Lamblin N, Isnard R, Lefol C, Thevenin S, Hagege A, Jondeau G, Logeart D, le Marcis V, Ly JF, Coisne D, Lequeux B, le Moal



V, Mascle S, Lotton P, Behar N, Donal E, Thebault C, Ridard C, Reynaud A, Basquin A, Bauer F, Codjia R, Galinier M, Tourikis P, Stavroula M, Tousoulis D, Stefanadis C, Chrysohoou C, Kotrogiannis I, Matzaraki V, Dimitroula T, Karavidas A, Tsitsinakis G, Kapelios C, Nanas J, Kampouri H, Nana E, Kaldara E, Eugenidou A, Vardas P, Saloustros I, Patrianakos A, Tsaknakis T, Evangelou S, Nikoloulis N, Tziourganou H, Tsaroucha A, Papadopoulou A, Douras A, Polgar L, Merkely B, Kosztin A, Nyolczas N, Nagy AC, Halmosi R, Elber J, Alony I, Shotan A, Fuhrmann AV, Amir O, Romano S, Marcon S, Penco M, di Mauro M, Lemme E, Carubelli V, Rovetta R, Metra M, Bulgari M, Quinzani F, Lombardi C, Bosi S, Schiavina G, Squeri A, Barbieri A, di Tano G, Pirelli S, Ferrari R, Fucili A, Passero T, Musio S, di Biase M, Correale M, Salvemini G, Brognoli S, Zanelli E, Giordano A, Agostoni P, Italiano G, Salvioni E, Copelli S, Modena MG, Reggianini L, Valenti C, Olaru A, Bandino S, Deidda M,

Mercuro G, Dessalvi CC, Marino PN, di Ruocco MV, Sartori C, Piccinino C, Parrinello G, Licata G, Torres D, Giambanco S, Busalacchi S, Arrotti S, Novo S, Inciardi RM, Pieri P, Chirco PR, Galifi MA, Teresi G, Buccheri D, Minacapelli A, Veniani M, Frisinghelli A, Priori SG, Cattaneo S, Opasich C, Gualco A, Pagliaro M, Mancone M, Fedele F, Cinque A, Vellini M, Scarfo I, Romeo F, Ferraiuolo F, Sergi D, Anselmi M, Melandri F, Leci E, Iori E, Bovolo V, Pidello S, Frea S, Bergerone S, Botta M, Canavosio FG, Gaita F, Merlo M, Cinquetti M, Sinagra G, Ramani F, Fabris E, Stolfo D, Artico J, Miani D, Fresco C, Daneluzzi C, Proclemer A, Cicoira M, Zanolta L, Marchese G, Torelli F, Vassanelli C, Voronina N, Erglis A, Tamakauskas V, Smalinskas V, Karaliute R, Petraskiene I, Kazakauskaite E, Rumbinaite E, Kavoliuniene A, Vysniauskas V, Brazyte-Ramanauskienė R, Petraskiene D, Stankala S, Switala P, Juszczyk Z, Sinkiewicz W, Gilewski W, Pietrzak J, Orzel T, Kasztelowicz P, Kardaszewicz P, Lazorko-Piega M,



Gabryel J, Mosakowska K, Bellwon J, Rynkiewicz A, Raczak G, Lewicka E, Dabrowska-Kugacka A, Bartkowiak R, Sosnowska-Pasiarska B, Wozakowska-Kaplon B, Krzeminski A, Zabojszcz M, Mirek-Bryniarska E, Grzegorzko A, Bury K, Nessler J, Zalewski J, Furman A, Broncel M, Poliwczyk A, Bala A, Zycinski P, Rudzinska M, Jankowski L, Kasprzak JD, Michalak L, Soska KW, Drozd J, Huziuk I, Retwinski A, Flis P, Weglarz J, Bodys A, Grajek S, Kaluzna-Oleksy M, Straburzynska-Migaj E, Dankowski R, Szymanowska K, Grabia J, Szyszka A, Nowicka A, Samcik M, Wolniewicz L, Baczynska K, Komorowska K, Poprawa I, Komorowska E, Sajnaga D, Zolbach A, Dudzik-Plocica A, Abdulkarim AF, Lauko-Rachocka A, Kaminski L, Kostka A, Cichy A, Ruszkowski P, Splawski M, Fitas G, Szymczyk A, Serwicka A, Fiega A, Zysko D, Krysiak W, Szabowski S, Skorek E, Pruszczyk P, Bienias P, Ciurzynski M, Welnicki M, Mamcarz A, Folga A, Zielinski T, Rywik T, Leszek P, Sobieszczanska-Malek M, Piotrowska

M, Kozar-Kaminska K, Komuda K, Wisniewska J, Tarnowska A, Balsam P, Marchel M, Opolski G, Kaplon-Cieslicka A, Gil RJ, Mozenska O, Byczkowska K, Gil K, Pawlak A, Michalek A, Krzesinski P, Piotrowicz K, Uzieblo-Zyczkowska B, Stanczyk A, Skrobowski A, Ponikowski P, Jankowska E, Rozentryt P, Polonski L, Gadula-Gacek E, Nowalany-Kozielska E, Kuczaj A, Kalarus Z, Szulik M, Przybylska K, Klys J, Prokop-Lewicka G, Kleinrok A, Aguiar CT, Ventosa A, Pereira S, Faria R, Chin J, de Jesus I, Santos R, Silva P, Moreno N, Queirós C, Lourenço C, Pereira A, Castro A, Andrade A, Guimaraes TO, Martins S, Placido R, Lima G, Brito D, Francisco AR, Cardiga R, Proenca M, Araujo I, Marques F, Fonseca C, Moura B, Leite S, Campelo M, Silva-Cardoso J, Rodrigues J, Rangel I, Martins E, Correia AS, Peres M, Marta L, Silva GF, Severino D, Durao D, Leao S, Magalhaes P, Moreira I, Cordeiro AF, Ferreira C, Araujo C, Ferreira A, Baptista A, Radoi M, Bicescu G, Vinereanu D, Sinescu CJ, Macarie C,



Popescu R, Daha I, Dan GA, Stanescu C, Dan A, Craiu E, Nechita E, Aursulesei V, Christodorescu R, Otasevic P, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Celic V, Pavlovic-Kleut M, Lazic JS, Stojcevski B, Pencic B, Stevanovic A, Andric A, Simic D, Ašanin M, Iric-Cupic V, Jovic M, Davidovic G, Milanov S, Mitic V, Atanaskovic V, Antic S, Pavlovic M, Stanojevic D, Stoickov V, Ilic S, Ilic MD, Petrovic D, Stojsic S, Kecojevic S, Dodic S, Adic NC, Cankovic M, Stojiljkovic J, Mihajlovic B, Radin A, Radovanovic S, Krotin M, Klabnik A, Goncalvesova E, Pernicky M, Murin J, Kovar F, Kmec J, Semjanova H, Strasek M, Iskra MS, Ravnikar T, Suligoj NC, Komel J, Fras Z, Jug B, Glavic T, Losic R, Bombek M, Krajnc I, Krunic B, Horvat S, Kovac D, Rajtman D, Cencic V, Letonja M, Winkler R, Valentincic M, Melihen-Bartolic C, Bartolic A, Vrckovnik MP, Kladnik M, Pusnik CS, Marolt A, Klen J, Drnovsek B, Leskovar B, Anguita MJF, Page JCG, Martinez FMS, Andres J, Bayes-Genis A,

Mirabet S, Mendez A, Garcia-Cosio L, Roig E, Leon V, Gonzalez-Costello J, Muntane G, Garay A, Alcade-Martinez V, Fernandez SL, Rivera-Lopez R, Puga-Martinez M, Fernandez-Alvarez M, Serrano-Martinez JL, Crespo-Leiro M, Grille-Cancela Z, Marzoa-Rivas R, Blanco-Canosa P, Paniagua-Martin MJ, Barge-Caballero E, Cerdena IL, Baldomero IFH, Padron AL, Rosillo SO, Gonzalez-Gallarza RD, Montanes OS, Manjavacas AMI, Conde AC, Araujo A, Soria T, Garcia-Pavia P, Gomez-Bueno M, Cobo-Marcos M, Alonso-Pulpon L, Cubero JS, Sayago I, Gonzalez-Segovia A, Briceno A, Subias PE, Hernandez MV, Cano MJR, Sanchez MAG, Jimenez JFD, Garrido-Lestache EB, Pinilla JMG, Villa BG, Sahuquillo A, Marques RB, Calvo FT, Perez-Martinez MT, Gracia-Rodenas MR, Garrido-Bravo IP, Pastor-Perez F, Pascual-Figal DA, Molina BD, Orus J, Gonzalo FE, Bertomeu V, Valero R, Martinez-Abellan R, Quiles J, Rodriguez-Ortega JA, Mateo I, ElAmrani A, Fernandez-Vivancos C, Valero DB, Almenar-



Bonet L, Sanchez-Lazaro IJ, Marques-Sule E, Facila-Rubio L, Perez-Silvestre J, Garcia-Gonzalez P, Ridocci-Soriano F, Garcia-Escriva D, Pellicer-Cabo A, Fuente Galan L, Diaz JL, Platero AR, Arias JC, Blasco-Peiro T, Julve MS, Sanchez-Insa E, Aured-Guallar C, Portoles-Ocampo A, Melin M, Hägglund E, Stenberg A, Lindahl IM, Asserlund B, Olsson L, Dahlström U, Afzelius M, Karlström P, Tengvall L, Olsson B, Kalayci S, Temizhan A, Cavusoglu Y, Gencer E, Yilmaz MB, Gunes H. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1378–1389. [PubMed] [Google Scholar]

19. Rosano GMC, Moura B, Metra M, Böhm M, Bauersachs J, Ben Gal T, Adamopoulos S, Abdelhamid M, Bistola V, Celutkiene J, Chioncel O, Farmakis D, Ferrari R, Filippatos G, Hill L, Jankowska EA, Jaarsma T,

Jhund P, Lainscak M, Lopatin Y, Lund LH, Milicic D, Mullens W, Pinto F, Ponikowski P, Savarese G, Thum T, Volterrani M, Anker SD, Seferovic PM, Coats AJS. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 872–881. [PubMed] [Google Scholar]

20. Lainšcak M, Milinkovic I, Polovina M, Crespo-Leiro MG, Lund LH, Anker SD, Laroche C, Ferrari R, Coats AJS, McDonagh T, Filippatos G, Maggioni AP, Piepoli MF, Rosano GMC, Ruschitzka F, Simic D, Ašanin M, Eicher JC, Yilmaz MB, Seferovic PM, European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group, Gale CP, Chair GB, Branko Beleslin RS, Andrzej Budaj PL, Ovidiu Chioncel RO, Nikolaos Dargès DE, Nicolas Danchin FR, David Erlinge SE, Jonathan Emberson GB, Michael Glikson IL, Alastair Gray GB, Meral Kayikcioglu TR, Aldo Maggioni IT, Klaudia



Vivien Nagy HU, Aleksandr Nedoshivin RU, Anna-Sonia Petronio IT, Jolien Roos-Hesselink NL, Lars Wallentin SE, Uwe Zeymer DE, Crespo-Leiro M, Anker S, Mebazaa A, Coats A, Filippatos G, Ferrari R, Maggioni AP, Piepoli MF, Al AG, Ar MD, Ar AF, At FF, Fazlibegovic E, Bg PG, By AK, Ch RH, Cy TC, Cz JH, Dk OWN, Dz RN, Ee TU, Eg MH, Es JFDJ, Fi VPH, Fr DL, Ge VC, Gr DT, Hr DM, Hu BM, O'Donoghue E, Il OA, Il AS, Ir DS, It MM, Jp AM, Kg EM, Lt AK, Lv AE, Vataman E, Mk MO, Mk ESK, Mt DCDM, Pl JD, Fonseca C, Ro OC, Rs MD, Ru ES, Se UD, Si ML, Sk EG, Tr AT, Uy VE, Xk GB, Auer J, Ablasser K, Fruhwald F, Dolze T, Brandner K, Gstrein S, Poelzl G, Moertl D, Reiter S, Podczec-Schweighofer A, Muslibegovic A, Vasilj M, Fazlibegovic E, Cesko M, Zelenika D, Palic B, Pravdic D, Cuk D, Vitlianova K, Katova T, Velikov T, Kurteva T, Gatzov P, Kamenova D, Antova M, Sirakova V, Krejci J, Mikolaskova M, Spinar J, Krupicka J, Malek F, Hegarova M, Lazarova M, Monhart Z,

Hassanein M, Sobhy M, el Messiry F, el Shazly AH, Elrakshy Y, Youssef A, Moneim AA, Noamany M, Reda A, Dayem TKA, Farag N, Halawa SI, Hamid MA, Said K, Saleh A, Ebeid H, Hanna R, Aziz R, Louis O, Enen MA, Ibrahim BS, Nasr G, Elbahry A, Sobhy H, Ashmawy M, Gouda M, Aboleineen W, Bernard Y, Luporsi P, Meneveau N, Pillot M, Morel M, Seronde MF, Schiele F, Briand F, Delahaye F, Damy T, Eicher JC, Groote P, Fertin M, Lamblin N, Isnard R, Lefol C, Thevenin S, Hagege A, Jondeau G, Logeart D, le Marcis V, Ly JF, Coisne D, Lequeux B, le Moal V, Mascle S, Lotton P, Behar N, Donal E, Thebault C, Ridard C, Reynaud A, Basquin A, Bauer F, Codjia R, Galinier M, Tourikis P, Stavroula M, Tousoulis D, Stefanadis C, Chrysohoou C, Kotrogiannis I, Matzaraki V, Dimitroula T, Karavidas A, Tsitsinakis G, Kapelios C, Nanas J, Kampouri H, Nana E, Kaldara E, Eugenidou A, Vardas P, Saloustros I, Patrianakos A, Tsaknakis T, Evangelou S, Nikoloulis N, Tziourganou H, Tsaroucha A,



Papadopoulou A, Douras A, Polgar L, Merkely B, Kosztin A, Nyolczas N, Nagy AC, Halmosi R, Elber J, Alony I, Shotan A, Fuhrmann AV, Amir O, Romano S, Marcon S, Penco M, di Mauro M, Lemme E, Carubelli V, Rovetta R, Metra M, Bulgari M, Quinzani F, Lombardi C, Bosi S, Schiavina G, Squeri A, Barbieri A, di Tano G, Pirelli S, Ferrari R, Fucili A, Passero T, Musio S, di Biase M, Correale M, Salvemini G, Brognoli S, Zanelli E, Giordano A, Agostoni P, Italiano G, Salvioni E, Copelli S, Modena MG, Reggianini L, Valenti C, Olaru A, Bandino S, Deidda M, Mercurio G, Dessalvi CC, Marino PN, di Ruocco MV, Sartori C, Piccinino C, Parrinello G, Licata G, Torres D, Giambanco S, Busalacchi S, Arrotti S, Novo S, Inciardi RM, Pieri P, Chirco PR, Galifi MA, Teresi G, Buccheri D, Minacapelli A, Veniani M, Frisinghelli A, Priori SG, Cattaneo S, Opasich C, Gualco A, Pagliaro M, Mancone M, Fedele F, Cinque A, Vellini M, Scarfo I, Romeo F, Ferraiuolo F, Sergi D, Anselmi M, Melandri F, Leci E, Iori E, Bovolo V,

Pidello S, Frea S, Bergerone S, Botta M, Canavosio FG, Gaita F, Merlo M, Cinquetti M, Sinagra G, Ramani F, Fabris E, Stolfo D, Artico J, Miani D, Fresco C, Daneluzzi C, Proclemer A, Cicoira M, Zanolla L, Marchese G, Torelli F, Vassanelli C, Voronina N, Erglis A, Tamakauskas V, Smalinskas V, Karaliute R, Petraskiene I, Kazakauskaite E, Rumbinaite E, Kavoliuniene A, Vysniauskas V, Brazyte-Ramanauskienė R, Petraskiene D, Stankala S, Switala P, Juszczak Z, Sinkiewicz W, Gilewski W, Pietrzak J, Orzel T, Kasztelowicz P, Kardaszewicz P, Lazorko-Piega M, Gabryel J, Mosakowska K, Bellwon J, Rynkiewicz A, Raczak G, Lewicka E, Dabrowska-Kugacka A, Bartkowiak R, Sosnowska-Pasiarska B, Wozakowska-Kaplon B, Krzeminski A, Zabojszcz M, Mirek-Bryniarska E, Grzegorzko A, Bury K, Nessler J, Zalewski J, Furman A, Broncel M, Poliwczak A, Bala A, Zycinski P, Rudzinska M, Jankowski L, Kasprzak JD, Michalak L, Soska KW, Drozd J, Huziuk I, Retwinski A, Flis P, Weglarz J, Bodys A, Grajek S,



Kaluzna-Oleksy M, Straburzynska-Migaj E, Dankowski R, Szymanowska K, Grabia J, Szyszka A, Nowicka A, Samcik M, Wolniewicz L, Baczynska K, Komorowska K, Poprawa I, Komorowska E, Sajnaga D, Zolbach A, Dudzik-Plocica A, Abdulkarim AF, Lauko-Rachocka A, Kaminski L, Kostka A, Cichy A, Ruszkowski P, Splawski M, Fitas G, Szymczyk A, Serwicka A, Fiega A, Zysko D, Krysiak W, Szabowski S, Skorek E, Pruszczyk P, Bienias P, Ciurzynski M, Welnicki M, Mamcarz A, Folga A, Zielinski T, Rywik T, Leszek P, Sobieszczanska-Malek M, Piotrowska M, Kozar-Kaminska K, Komuda K, Wisniewska J, Tarnowska A, Balsam P, Marchel M, Opolski G, Kaplon-Cieslicka A, Gil RJ, Mozenska O, Byczkowska K, Gil K, Pawlak A, Michalek A, Krzesinski P, Piotrowicz K, Uzieblo-Zyczkowska B, Stanczyk A, Skrobowski A, Ponikowski P, Jankowska E, Rozentryt P, Polonski L, Gadula-Gacek E, Nowalany-Kozielska E, Kuczaj A, Kalarus Z, Szulik M, Przybylska K, Klys J, Prokop-Lewicka G, Kleinrok A,

Aguiar CT, Ventosa A, Pereira S, Faria R, Chin J, de Jesus I, Santos R, Silva P, Moreno N, Queirós C, Lourenço C, Pereira A, Castro A, Andrade A, Guimaraes TO, Martins S, Placido R, Lima G, Brito D, Francisco AR, Cardiga R, Proenca M, Araujo I, Marques F, Fonseca C, Moura B, Leite S, Campelo M, Silva-Cardoso J, Rodrigues J, Rangel I, Martins E, Correia AS, Peres M, Marta L, Silva GF, Severino D, Durao D, Leao S, Magalhaes P, Moreira I, Cordeiro AF, Ferreira C, Araujo C, Ferreira A, Baptista A, Radoi M, Bicescu G, Vinereanu D, Sinescu CJ, Macarie C, Popescu R, Daha I, Dan GA, Stanescu C, Dan A, Craiu E, Nechita E, Aursulesei V, Christodorescu R, Otasevic P, Seferovic PM, Simeunovic D, Ristic AD, Celic V, Pavlovic-Kleut M, Lazic JS, Stojcevski B, Pencic B, Stevanovic A, Andric A, Simic D, Ašanin M, Iric-Cupic V, Jovic M, Davidovic G, Milanov S, Mitic V, Atanaskovic V, Antic S, Pavlovic M, Stanojevic D, Stoickov V, Ilic S, Ilic MD, Petrovic D, Stojsic S, Kecojevic S, Dodic S,



Adic NC, Cankovic M, Stojiljkovic J, Mihajlovic B, Radin A, Radovanovic S, Krotin M, Klabnik A, Goncalvesova E, Pernicky M, Murin J, Kovar F, Kmec J, Semjanova H, Strasek M, Iskra MS, Ravnikar T, Suligoj NC, Komel J, Fras Z, Jug B, Glavic T, Losic R, Bombek M, Krajnc I, Krunic B, Horvat S, Kovac D, Rajtman D, Cencic V, Letonja M, Winkler R, Valentincic M, Melihen-Bartolic C, Bartolic A, Vrckovnik MP, Kladnik M, Pusnik CS, Marolt A, Klen J, Drnovsek B, Leskovar B, Anguita MJF, Page JCG, Martinez FMS, Andres J, Bayes-Genis A, Mirabet S, Mendez A, Garcia-Cosio L, Roig E, Leon V, Gonzalez-Costello J, Muntane G, Garay A, Alcade-Martinez V, Fernandez SL, Rivera-Lopez R, Puga-Martinez M, Fernandez-Alvarez M, Serrano-Martinez JL, Crespo-Leiro M, Grille-Cancela Z, Marzoa-Rivas R, Blanco-Canosa P, Paniagua-Martin MJ, Barge-Caballero E, Cerdana IL, Baldomero IFH, Padron AL, Rosillo SO, Gonzalez-Gallarza RD, Montanes OS, Manjavacas AMI, Conde AC,

Araujo A, Soria T, Garcia-Pavia P, Gomez-Bueno M, Cobo-Marcos M, Alonso-Pulpon L, Cubero JS, Sayago I, Gonzalez-Segovia A, Briceno A, Subias PE, Hernandez MV, Cano MJR, Sanchez MAG, Jimenez JFD, Garrido-Lestache EB, Pinilla JMG, Villa BG, Sahuquillo A, Marques RB, Calvo FT, Perez-Martinez MT, Gracia-Rodenas MR, Garrido-Bravo IP, Pastor-Perez F, Pascual-Figal DA, Molina BD, Orus J, Gonzalo FE, Bertomeu V, Valero R, Martinez-Abellan R, Quiles J, Rodriguez-Ortega JA, Mateo I, ElAmrani A, Fernandez-Vivancos C, Valero DB, Almenar-Bonet L, Sanchez-Lazaro IJ, Marques-Sule E, Facila-Rubio L, Perez-Silvestre J, Garcia-Gonzalez P, Ridocci-Soriano F, Garcia-Escriva D, Pellicer-Cabo A, Fuente Galan L, Diaz JL, Platero AR, Arias JC, Blasco-Peiro T, Julve MS, Sanchez-Insa E, Aured-Guallar C, Portoles-Ocampo A, Melin M, Hägglund E, Stenberg A, Lindahl IM, Asserlund B, Olsson L, Dahlström U, Afzelius M, Karlström P, Tengvall L, Wiklund PA, Olsson B, Kalayci S, Temizhan A,



- Cavusoglu Y, Gencer E, Yilmaz MB, Gunes H. Sex- and age-related differences in the management and outcomes of chronic heart failure: an analysis of patients from the ESC HFA EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 92–102. [PubMed] [Google Scholar]
21. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, Anker SD, Rosano GMC, Dahlström U, Lund LH. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1326–1334. [PubMed] [Google Scholar]
22. Packer M, Metra M. Guideline-directed medical therapy for heart failure does not exist: a non-judgmental framework for describing the level of adherence to evidence-based drug treatments for patients with a reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1759–1767. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
23. Schmidt M, Ulrichsen SP, Pedersen L, Botker HE, Sorensen HT. Thirty-year trends in heart failure hospitalization and mortality rates and the prognostic impact of co-morbidity: a Danish nationwide cohort study. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 490–499. [PubMed] [Google Scholar]
24. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429–1435. [PubMed] [Google Scholar]
25. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13. [PubMed] [Google Scholar]
26. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, Rouleau JL, Tendera M, Castaigne A, Roecker EB, Schultz MK, Staiger C, Curtin EL, DeMets DL. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651–1658. [PubMed] [Google Scholar]



27. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717. [PubMed] [Google Scholar]
28. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, Nohria A, Lewis E, Givertz M, Fang J, Jarcho J, Mudge G, Stevenson LW. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2029–2035. [PubMed] [Google Scholar]
29. Ameri P, Bertero E, Maack C, Teerlink JR, Rosano G, Metra M. Medical treatment of heart failure with reduced ejection fraction: the dawn of a new era of personalized treatment? *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2021; 7: 539–546. [PubMed] [Google Scholar]
30. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993–1004. [PubMed] [Google Scholar]
31. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, on behalf of the PARADIGM-HF Committees Investigators. Baseline characteristics and treatment of patients in prospective comparison of ARNI with IECA to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 817–825. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
32. Mann DL, Greene SJ, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Ambrosy AP, Shah P, McNulty S, Mahr C, Gupta D, Redfield MM, Lala A, Lewis GD, Mohammed SF, Gilotra NA, DeVore A, Gorodeski EZ,



- Desvigne-Nickens P, Hernandez AF, Braunwald E, LIFE Investigators. Sacubitril/valsartan in advanced heart failure with reduced ejection fraction: rationale and design of the LIFE trial. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 789–799. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
33. Mann DL, Givertz MM, Vader JM, Starling RC, Shah P, McNulty SE, Anstrom KJ, Margulies KB, Kiernan MS, Mahr C, Gupta D. Effect of treatment with sacubitril/valsartan in patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
34. Moliner-Abós C, Rivas-Lasarte M, Pamies Besora J, Fluvià-Brugues P, Solé-González E, Mirabet S, López López L, Brossa V, Pirla MJ, Mesado N, Álvarez-García J, Roig E. Sacubitril/valsartan in real-life practice: experience in patients with advanced heart failure and systematic review. *Cardiovasc Drugs Ther* 2019; 33: 307–314. [PubMed] [Google Scholar]
35. Martens P, Belien H, Dupont M, Mullens W. Insights into implementation of sacubitril/valsartan into clinical practice. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 275–283. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
36. Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, Filippatos G, Huelsmann M, Jhund PS, Polovina MM, Komajda M, Seferovic J, Sari I, Cosentino F, Ambrosio G, Metra M, Piepoli M, Chioncel O, Lund LH, Thum T, de Boer RA, Mullens W, Lopatin Y, Volterrani M, Hill L, Bauersachs J, Lyon A, Petrie MC, Anker S, Rosano GMC. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 196–213. [PubMed] [Google Scholar]
37. Seferovic PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, Bauersachs J, Anker SD, Ray R, Çavusoglu Y, Polovina M, Metra M, Ambrosio G, Prasad K, Seferovic J, Jhund PS, Dattilo G, Celutkienė J, Piepoli M, Moura B, Chioncel O, Ben



- Gal T, Heymans S, Jaarsma T, Hill L, Lopatin Y, Lyon AR, Ponikowski P, Lainščak M, Jankowska E, Mueller C, Cosentino F, Lund LH, Filippatos GS, Ruschitzka F, Coats AJS, Rosano GMC. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology update on sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1984–1986. [PubMed] [Google Scholar]
38. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, Boer RA, Drexel H, Ben Gal T, Hill L, Jaarsma T, Jankowska EA, Anker MS, Lainscak M, Lewis BS, McDonagh T, Metra M, Milicic D, Mullens W, Piepoli MF, Rosano G, Ruschitzka F, Volterrani M, Voors AA, Filippatos G, Coats AJS. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169–1186. [PubMed] [Google Scholar]
39. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 3505–3530. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
40. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure: proposal of a novel mechanism of action. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1025–1029. [PubMed] [Google Scholar]
41. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Anand IS, Belohlávek J, Böhm M, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Desai AS, Diez M, Drozd J, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Merkely B, Nicolau JC, O'Meara E, Petrie MC, Vinh PN, Schou M, Tereshchenko S, Verma S, Held C, DeMets DL, Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction.



N Engl J Med 2019; 381: 1995–2008.
[PubMed] [Google Scholar]

42. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, Nicolau JC, Merkely B, Kitakaze M, DeMets DL, Inzucchi SE, Køber L, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, Bengtsson O, Lindholm D, Niklasson A, Sjöstrand M, Langkilde AM, McMurray JJV. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation* 2020; 141: 90–99. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

43. Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, Ponikowski P, Sabatine MS, Solomon SD, DeMets DL, Bengtsson O, Sjöstrand M, Langkilde AM, Anand IS, Chiang CE, Chopra VK, de Boer RA, Diez M, Dukát A, Ge J, Howlett JG, Katova T, Kitakaze M, Ljungman CEA, Verma S, Docherty KF, Jhund PS, McMurray JJV. Effect of dapagliflozin according

to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J* 2020; 41: 3402–3418. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

44. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, Januzzi J, Verma S, Tsutsui H, Brueckmann M, Jamal W, Kimura K, Schnee J, Zeller C, Cotton D, Bocchi E, Böhm M, Choi DJ, Chopra V, Chuquiure E, Giannetti N, Janssens S, Zhang J, Gonzalez Juanatey JR, Kaul S, Brunner-la Rocca HP, Merkely B, Nicholls SJ, Perrone S, Pina I, Ponikowski P, Sattar N, Senni M, Seronde MF, Spinar J, Squire I, Taddei S, Wanner C, Zannad F. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424. [PubMed] [Google Scholar]

45. Tomasoni D, Fonarow GC, Adamo M, Anker SD, Butler J, Coats AJ, Filippatos G, Greene SJ, McDonagh TA, Ponikowski P, Rosano G, Seferovic P, Vaduganathan M, Voors AA, Metra M. Sodium-

glucose co-transporter 2 inhibitors as an early, first line therapy in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2022. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

46. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, Anstrom KJ, Butler J, Ezekowitz J, Hernandez AF, Koglin J, Lam CSP, Ponikowski P, Roessig L, Voors AA, O'Connor CM, Armstrong PW, on behalf of the VICTORIA Study Group, Abidin IZ, Atar D, Bahit MC, Benecke JLA, Bocchi EA, Bonderman D, Cho MC, Chiang CE, Cohen-Solal A, Cowie M, Edelmann F, Emdin M, Escobedo J, Ezekowitz JA, Givertz MM, Kaye DM, Lanus F, Lassus J, Lewis BS, Lopatin Y, López-Sendón J, Lund LH, McDonald K, Melenovský V, Mosterd A, Noori E, Oto MA, Palomino ALG, Piña IL, Ponikowski P, Pouleur AC, Refsgaard J, Reyes E, Saldarriaga C, Senni M, Sim D, Siu D, Sliwa-Hähnle K, Sweitzer NK, Troughton RW, Tsutsui H, Tziakas DN, Vazquez-Tanus JB, Zhang J. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study

in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1596–1604. [PubMed] [Google Scholar]

47. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, Ezekowitz J, Hernandez AF, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Voors AA, Jia G, McNulty SE, Patel MJ, Roessig L, Koglin J, O'Connor CM. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883–1893. [PubMed] [Google Scholar]

48. Ezekowitz JA, O'Connor CM, Troughton RW, Alemayehu WG, Westerhout CM, Voors AA, Butler J, Lam CSP, Ponikowski P, Emdin M, Patel MJ, Pieske B, Roessig L, Hernandez AF, Armstrong PW. 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. [PubMed] [Google Scholar]

49. Lombardi CM, Cimino G, Pagnesi M, Dell'Aquila A, Tomasoni D, Ravera A, Inciardi R, Carubelli V, Vizzardi E, Nodari S, Emdin M, Aimò



- A. Vericiguat for heart failure with reduced ejection fraction. *Curr Cardiol Rep* 2021; 23: 144. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
50. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Adams KF, Anand I, Arias-Mendoza A, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Cleland JGF, Corbalan R, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Echeverria LE, Fang JC, Filippatos G, Fonseca C, Goncalvesova E, Goudev AR, Howlett JG, Lanfear DE, Li J, Lund M, Macdonald P, Mareev V, Momomura SI, O'Meara E, Parkhomenko A, Ponikowski P, Ramires FJA, Serpytis P, Sliwa K, Spinar J, Suter TM, ToSCManyi J, Vandekerckhove H, Vinereanu D, Voors AA, Yilmaz MB, Zannad F, Sharpsten L, Legg JC, Varin C, Honarpour N, Abbasi SA, Malik FI, Kurtz CE, GALACTIC-HF Investigators . Cardiac myosin activation with omecamtiv mecarbil in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105–116. [PubMed] [Google Scholar]
51. Tomasoni D, Lombardi CM, Sbolli M, Cotter G, Metra M. Acute heart failure: more questions than answers. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63: 599–606. [PubMed] [Google Scholar]
52. Stevenson LW, Tillisch JH, Hamilton M, Luu M, Chelimsky-Fallick C, Moriguchi J, Kobashigawa J, Walden J. Importance of hemodynamic response to therapy in predicting survival with ejection fraction less than or equal to 20% secondary to ischemic or nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1348–1354. [PubMed] [Google Scholar]
53. Abraham WT, Stevenson LW, Bourge RC, Lindenfeld JA, Bauman JG, Adamson PB, CHAMPION Trial Study Group . Sustained efficacy of pulmonary artery pressure to guide adjustment of chronic heart failure therapy: complete follow-up results from the CHAMPION randomised trial. *Lancet* 2016; 387: 453–461. [PubMed] [Google Scholar]



54. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, Asselbergs FW, Brachmann J, Brett ME, Brugs JJ, Ertl G, Ginn G, Hilker L, Koehler F, Rosenkranz S, Zhou Q, Adamson PB, Böhm M, for the MEMS-HF Investigators . Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1891–1901. [PubMed] [Google Scholar]
55. Givertz MM, Stevenson LW, Costanzo MR, Bourge RC, Bauman JG, Ginn G, Abraham WT, CHAMPION Trial Investigators . Pulmonary artery pressure-guided management of patients with heart failure and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1875–1886. [PubMed] [Google Scholar]
56. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, Bourge RC, Raval N, Rathman LD, Heywood JT, Jermyn RA, Pelzel J, Jonsson OT, Costanzo MR, Henderson JD, Brett ME, Adamson PB, Stevenson LW, CardioMEMS Post-Approval Study Investigators . Lower rates of heart failure and all-cause hospitalizations during pulmonary artery pressure-guided therapy for ambulatory heart failure: one-year outcomes from the CardioMEMS post-approval study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006863. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
57. Lombardi CM, Cimino G, Pellicori P, Bonelli A, Inciardi RM, Pagnesi M, Tomasoni D, Ravera A, Adamo M, Carubelli V, Metra M. Congestion in patients with advanced heart failure: assessment and treatment. *Heart Fail Clin* 2021; 17: 575–586. [PubMed] [Google Scholar]
58. Mullens W, Damman K, Harjola VP, Mebazaa A, Brunner-la Rocca HP, Martens P, Testani JM, Tang WHW, Orso F, Rossignol P, Metra M, Filippatos G, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJ. The use of diuretics in heart failure with congestion—a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 137–155. [PubMed] [Google Scholar]



59. Gupta AK, Tomasoni D, Sidhu K, Metra M, Ezekowitz JA. Evidence-based management of acute heart failure. *Can J Cardiol* 2021; 37: 621–631. [PubMed] [Google Scholar]
60. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, Sokos G, Taylor DO, Starling RC, Young JB, Tang WHW. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589–596. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
61. Ellison DH, Felker GM. Diuretic treatment in heart failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964–1975. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
62. Rosenberg J, Gustafsson F, Galatius S, Hildebrandt PR. Combination therapy with metolazone and loop diuretics in outpatients with refractory heart failure: an observational study and review of the literature. *Cardiovasc Drugs Ther* 2005; 19: 301–306. [PubMed] [Google Scholar]
63. Brisco-Bacik MA, ter Maaten J, Houser SR, Vedage NA, Rao V, Ahmad T, Wilson FP, Testani JM. Outcomes associated with a strategy of adjuvant metolazone or high-dose loop diuretics in acute decompensated heart failure: a propensity analysis. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009149. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
64. Mondritzki T, Mai TA, Vogel J, Pook E, Wasnaire P, Schmeck C, Hüser J, Dinh W, Truebel H, Kolkhof P. Cardiac output improvement by pecavaptan: a novel dual-acting vasopressin V1a/V2 receptor antagonist in experimental heart failure. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 743–750. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
65. Goldsmith SR, Burkhoff D, Gustafsson F, Voors A, Zannad F, Kolkhof P, Staedtler G, Colorado P, Dinh W, Udelson JE. Dual vasopressin receptor antagonism to improve congestion in patients with acute heart failure: design of the AVANTI trial. *J Card Fail* 2021; 27: 233–241. [PubMed] [Google Scholar]



66. Costanzo MR, Ronco C, Abraham WT, Agostoni P, Barasch J, Fonarow GC, Gottlieb SS, Jaski BE, Kazory A, Levin AP, Levin HR, Marenzi G, Mullens W, Negoianu D, Redfield MM, Tang WHW, Testani JM, Voors AA. Extracorporeal ultrafiltration for fluid overload in heart failure: current status and prospects for further research. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2428–2445. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
67. Costanzo MR, Negoianu D, Jaski BE, Bart BA, Heywood JT, Anand IS, Smelser JM, Kaneshige AM, Chomsky DB, Adler ED, Haas GJ, Watts JA, Nabut JL, Schollmeyer MP, Fonarow GC. Aquapheresis versus intravenous diuretics and hospitalizations for heart failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 95–105. [PubMed] [Google Scholar]
68. Grossekketter L, Schmack B, Meyer K, Brockmann C, Wanninger R, Kreusser MM, Frankenstein L, Kihm LP, Zeier M, Katus HA, Remppis A, Schwenger V. Peritoneal dialysis as therapeutic option in heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 271–279. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
69. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, Harhay MO, Hayes D Jr, Hsich E, Meiser B, Potena L, Robinson A, Rossano JW, Sadavarte A, Singh TP, Zuckermann A, Stehlik J, International Society for Heart and Lung Transplantation . The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-sixth adult heart transplantation report—2019; focus theme: donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1056–1066. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
70. Psocka MA, Gottlieb SS, Francis GS, Allen LA, Teerlink JR, Adams KF Jr, Rosano GMC, Lancellotti P. Cardiac calcitropes, myotropes, and mitotropes: JACC review topic of the week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2345–2353. [PubMed] [Google Scholar]



71. Maack C, Eschenhagen T, Hamdani N, Heinzl FR, Lyon AR, Manstein DJ, Metzger J, Papp Z, Tocchetti CG, Yilmaz MB, Anker SD, Balligand JL, Bauersachs J, Brutsaert D, Carrier L, Chlopicki S, Cleland JG, de Boer RA, Dietl A, Fischmeister R, Harjola VP, Heymans S, Hilfiker-Kleiner D, Holzmeister J, de Keulenaer G, Limongelli G, Linke WA, Lund LH, Masip J, Metra M, Mueller C, Pieske B, Ponikowski P, Ristic A, Ruschitzka F, Seferovic PM, Skouri H, Zimmermann WH, Mebazaa A. Treatments targeting inotropy. *Eur Heart J* 2019; 40: 3626–3644. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
72. Lowes BD, Shakar SF, Metra M, Feldman AM, Eichhorn E, Freytag JW, Gerber MJ, Liard JF, Hartman C, Gorczynski R, Evans G, Linseman JV, Stewart J, Robertson AD, Roecker EB, Demets DL, Bristow MR. Rationale and design of the enoximone clinical trials program. *J Card Fail* 2005; 11: 659–669. [PubMed] [Google Scholar]
73. Nieminen MS, Akkila J, Hasenfuss G, Kleber FX, Lehtonen LA, Mitrovic V, Nyquist O, Remme WJ. Hemodynamic and neurohumoral effects of continuous infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1903–1912. [PubMed] [Google Scholar]
74. Slawsky MT, Colucci WS, Gottlieb SS, Greenberg BH, Haeusslein E, Hare J, Hutchins S, Leier CV, LeJemtel TH, Loh E, Nicklas J, Ogilby D, Singh BN, Smith W. Acute hemodynamic and clinical effects of levosimendan in patients with severe heart failure. *Study Investigators Circulation* 2000; 102: 2222–2227. [PubMed] [Google Scholar]
75. Sabbah HN, Imai M, Cowart D, Amato A, Carminati P, Gheorghide M. Hemodynamic properties of a new-generation positive lusio-inotropic agent for the acute treatment of advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 41A–46A. [PubMed] [Google Scholar]



76. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, Lee JH, Chen MM, Escandon RD, Elliott L, Bee R, Habibzadeh MR, Goldman JH, Schiller NB, Malik FI, Wolff AA. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667–675. [PubMed] [Google Scholar]
77. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, Nifontov EM, Mc Murray JJ, Lang CC, Tsyrlin VA, Greenberg BH, Mayet J, Francis DP, Shaburishvili T, Monaghan M, Saltzberg M, Neyses L, Wasserman SM, Lee JH, Saikali KG, Clarke CP, Goldman JH, Wolff AA, Malik FI. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676–683. [PubMed] [Google Scholar]
78. Voors AA, Tamby JF, Cleland JG, Koren M, Forgosh LB, Gupta D, Lund LH, Camacho A, Karra R, Swart HP, Pellicori P, Wagner F, Hershberger RE, Prasad N, Anderson R, Anto A, Bell K, Edelberg JM, Fang L, Henze M, Kelly C, Kurio G, Li W, Wells K, Yang C, Teichman SL, Rio CL, Solomon SD. Effects of danicamtiv, a novel cardiac myosin activator, in heart failure with reduced ejection fraction: experimental data and clinical results from a phase 2a trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1649–1658. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
79. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr, McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiu M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78–86. [PubMed] [Google Scholar]
80. Martens P, Vercammen J, Ceysens W, Jacobs L, Luwel E, van Aerde H, Potargent P, Renaers M, Dupont M, Mullens W. Effects of



intravenous home dobutamine in palliative end-stage heart failure on quality of life, heart failure hospitalization, and cost expenditure. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 562–569. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

81. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, Mallis GI, Sollano JA, Shannon J, Tandon PK, DeMets DL. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468–1475. [PubMed] [Google Scholar]

82. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiadu M, Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators . Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial.

JAMA 2002; 287: 1541–1547. [PubMed] [Google Scholar]

83. Metra M, Eichhorn E, Abraham WT, Linseman J, Bohm M, Corbalan R, DeMets D, de Marco T, Elkayam U, Gerber M, Komajda M, Liu P, Mareev V, Perrone SV, Poole-Wilson P, Roecker E, Stewart J, Swedberg K, Tendera M, Wiens B, Bristow MR, for the ESSENTIAL Investigators . Effects of low-dose oral enoximone administration on mortality, morbidity, and exercise capacity in patients with advanced heart failure: the randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel group ESSENTIAL trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 3015–3026. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

84. Follath F, Cleland JG, Just H, Papp JG, Scholz H, Peuhkurinen K, Harjola VP, Mitrovic V, Abdalla M, Sandell EP, Lehtonen L, Steering Committee and Investigators of the Levosimendan Infusion versus Dobutamine (LIDO) Study . Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart

- failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002; 360: 196–202. [PubMed] [Google Scholar]
85. Packer M, Colucci W, Fisher L, Massie BM, Teerlink JR, Young J, Padley RJ, Thakkar R, Delgado-Herrera L, Salon J, Garratt C, Huang B, Sarapohja T. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 103–111. [PubMed] [Google Scholar]
86. Mebazaa A, Nieminen MS, Packer M, Cohen-Solal A, Kleber FX, Pocock SJ, Thakkar R, Padley RJ, Pöder P, Kivikko M, SURVIVE Investigators. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1883–1891. [PubMed] [Google Scholar]
87. Nieminen MS, Cleland JG, Eha J, Belenkov Y, Kivikko M, Pöder P, Sarapohja T. Oral levosimendan in patients with severe chronic heart failure—the PERSIST study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1246–1254. [PubMed] [Google Scholar]
88. Comín-Colet J, Manito N, Segovia-Cubero J, Delgado J, García Pinilla JM, Almenar L, Crespo-Leiro MG, Sionis A, Blasco T, Pascual-Figal D, Gonzalez-Vilchez F, Lambert-Rodríguez JL, Grau M, Bruguera J, on behalf of the LION-HEART Study Investigators. Efficacy and safety of intermittent intravenous outpatient administration of levosimendan in patients with advanced heart failure: the LION-HEART multicentre randomised trial. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1128–1136. [PubMed] [Google Scholar]
89. Oliva F, Comin-Colet J, Fedele F, Fruhwald F, Gustafsson F, Kivikko M, Borbély A, Pözl G, Tschöpe C. Repetitive levosimendan treatment in the management of advanced heart failure. *Eur Heart J Suppl* 2018; 20: I11–I20. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
90. Oliva F, Perna E, Marini M, Nassiacos D, Cirò A, Malfatto G,

Morandi F, Caico I, Perna G, Meloni S, Vincenzi A, Villani A, Vecchi AL, Minoia C, Verde A, de Maria R, RELEVANT-HF study group. Scheduled intermittent inotropes for Ambulatory Advanced Heart Failure. The RELEVANT-HF multicentre collaboration. *Int J Cardiol* 2018; 272: 255–259. [PubMed] [Google Scholar]

91. Altenberger J, Parissis JT, Costard-Jaeckle A, Winter A, Ebner C, Karavidas A, Sihorsch K, Avgeropoulou E, Weber T, Dimopoulos L, Ulmer H, Poelzl G. Efficacy and safety of the pulsed infusions of levosimendan in outpatients with advanced heart failure (LevoRep) study: a multicentre randomized trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 898–906. [PubMed] [Google Scholar]

92. Garcia-Gonzalez MJ, Aldea Perona A, Lara Padron A, Morales Rull JL, Martinez-Selles M, de Mora MM, de Mora Martin M, López Díaz J, López Fernandez S, Ortiz Oficialdegui P, Jiménez Sosa A. Efficacy and safety of intermittent repeated levosimendan infusions in

advanced heart failure patients: the LAICA study. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4820–4831. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

93. Pözl G, Allipour Birgani S, Comín-Colet J, Delgado JF, Fedele F, García-González MJ, Gustafsson F, Masip J, Papp Z, Störk S, Ulmer H, Vrtovec B, Wikström G, Altenberger J. Repetitive levosimendan infusions for patients with advanced chronic heart failure in the vulnerable post-discharge period. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 174–181. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

94. Ahmad T, Miller PE, McCullough M, Desai NR, Riello R, Psołka M, Böhm M, Allen LA, Teerlink JR, Rosano GMC, Lindenfeld J. Why has positive inotropy failed in chronic heart failure? Lessons from prior inotrope trials. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1064–1078. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

95. Chernomordik F, Freimark D, Arad M, Shechter M, Matetzky S, Savir Y, Shlomo N, Peled A, Goldenberg I, Peled Y. Quality of life



and long-term mortality in patients with advanced chronic heart failure treated with intermittent low-dose intravenous inotropes in an outpatient setting. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 122–129. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

96. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997–1003. [PubMed] [Google Scholar]

97. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, Cleland JG, Salon JE, Thakkar R, Padley RJ, Huang B, Cohen-Solal A. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 304–311. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

98. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, McIlvennan CK, Wordingham SE, Matlock DD, Dunlay SM. Ambulatory

inotrope infusions in advanced heart failure: a systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 757–767. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

99. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, Solomon SD, Adams KF Jr, Cleland JG, Ezekowitz JA, Goudev A, Macdonald P, Metra M, Mitrovic V, Ponikowski P, Serpytis P, Spinar J, ToSCMányi J, Vandekerckhove HJ, Voors AA, Monsalvo ML, Johnston J, Malik FI, Honarpour N, COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2895–2903. [PubMed] [Google Scholar]

100. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, McMurray JJV, Metra M, Solomon SD, Biering-Sørensen T, Böhm M, Bonderman D, Fang JC, Lanfear DE, Lund M, Momomura SI, O'Meara E, Ponikowski P, Spinar J, Flores-Arredondo JH, Claggett BL, Heitner

SB, Kupfer S, Abbasi SA, Malik FI, GALACTIC-HF Investigators. Effect of ejection fraction on clinical outcomes in patients treated with omecamtiv mecarbil in GALACTIC-HF. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 97–108. [PubMed] [Google Scholar]

101. Felker GM, Solomon SD, Claggett B, Diaz R, McMurray JJV, Metra M, Anand I, Crespo-Leiro MG, Dahlström U, Goncalvesova E, Howlett JG, MacDonald P, Parkhomenko A, ToSCMányi J, Abbasi SA, Heitner SB, Hucko T, Kupfer S, Malik FI, Teerlink JR. Assessment of omecamtiv mecarbil for the treatment of patients with severe heart failure: a post hoc analysis of data from the GALACTIC-HF randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 26. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

102. Abete R, Iacovoni A, Senni M. The myosin activator: is another step forward in heart failure therapy? *Eur Heart J Suppl* 2021; 23: E151–E155. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

103. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, Ponikowski P, Metra M, Filippatos GS, Ezekowitz JA, Dickstein K, Cleland JGF, Kim JB, Lei L, Knusel B, Wolff AA, Malik FI, Wasserman SM, ATOMIC-AHF Investigators. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC-AHF study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444–1455. [PubMed] [Google Scholar]

104. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, Schwab J, Maier L, Philipp SA, Rieth A, Westenfeld R, Piorkowski C, Weber K, Hänselmann A, Oldhafer M, Schallhorn S, von der Leyen H, Schröder C, Veltmann C, Störk S, Böhm M, Koch A, Bauersachs J, DIGIT-HF Investigators and Committees, Bavendiek U, Bauersachs J, Koch A, von der Leyen H, Veltmann C, Böhm M, Störk S, Tebbe U, von Haehling S, Haass M, Anker S, Mohacsi P, Pözl G, Trampisch H, Dávila LA, Weber K, Zimmermann S, Neuhaus B. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIGitoxin to Improve ouTcomes in



patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 676–684. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

105. Spertus J, Peterson E, Conard MW, Heidenreich PA, Krumholz HM, Jones P, McCullough P, Pina I, Tooley J, Weintraub WS, Rumsfeld JS, Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Monitoring clinical changes in patients with heart failure: a comparison of methods. *Am Heart J* 2005; 150: 707–715. [PubMed] [Google Scholar]

106. Campbell RT, Petrie MC, Jackson CE, Jhund PS, Wright A, Gardner RS, Sonecki P, Pozzi A, SCMkimming P, McConnachie A, Finlay F, Davidson P, Denvir MA, Johnson MJ, Hogg KJ, McMurray JJV. Which patients with heart failure should receive specialist palliative care? *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1338–1347. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

107. Hill L, Prager Geller T, Baruah R, Beattie JM, Boyne J, de Stoutz N,

di Stolfo G, Lambrinou E, Skibelund AK, Uchmanowicz I, Rutten FH, Celutkiene J, Piepoli MF, Jankowska EA, Chioncel O, Ben Gal T, Seferovic PM, Ruschitzka F, Coats AJS, Strömberg A, Jaarsma T. Integration of a palliative approach into heart failure care: a European Society of Cardiology Heart Failure Association position paper. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2327–2339. [PubMed] [Google Scholar]

108. Arestedt K, Brannstrom M, Evangelista LS, Stromberg A, Alvariza A. Palliative key aspects are of importance for symptom relief during the last week of life in patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2202–2209. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

109. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, Adams PA, Speck A, Johnson KS, Krishnamoorthy A, Yang H, Anstrom KJ, Dodson GC, Taylor DH Jr, Kirchner JL, Mark DB, O'Connor CM, Tulskey JA. Palliative Care in Heart Failure: the PAL-HF randomized, controlled clinical trial. *J*



Am Coll Cardiol 2017; 70: 331–341.
[PMC free article] [PubMed] [Google
Scholar]

110. Sahlollbey N, Lee CKS, Shirin
A, Joseph P. The impact of palliative
care on clinical and patient-centred
outcomes in patients with advanced
heart failure: a systematic review of
randomized controlled trials. Eur J
Heart Fail 2020; 22: 2340–2346.
[PubMed] [Google Scholar]

111. Bayoumi E, Sheikh F, Groninger
H. Palliative care in cardiac
transplantation: an evolving model.
Heart Fail Rev 2017; 22: 605–610.
[PubMed] [Google Scholar]