

# El año 2015 en cardiología: insuficiencia cardíaca



Michel Komajda<sup>1</sup>, Frank Ruschitzka<sup>2</sup>

Traducido y publicado con autorización.

European Heart Journal 2016; 37: 437-441 doi:10.1093/eurheartj/ehv/720

## Preámbulo

En 2015 se presentaron y publicaron varios estudios realizados en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección tanto reducida como conservada. La mayoría de ellos fueron neutros y no demostraron que los medicamentos o procedimientos estudiados arrojaran algún beneficio sobre los resultados. Sin embargo, aportan nueva información de importancia en cuanto a la búsqueda de nuevas drogas o procedimientos para el manejo de la insuficiencia cardíaca.

## Servoventilación adaptativa en insuficiencia cardíaca y apnea del sueño central: ¿es perjudicial?

La alteración de la respiración en el sueño es común en los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. Se han descrito dos tipos diferentes de anomalías en el sueño: la apnea obstructiva y la apnea de origen central. La prevalencia de la apnea del sueño central, que se puede manifestar como la respiración de tipo Cheynes-Stokes, aumenta con la severidad de la insuficiencia cardíaca y se acompaña de peor evolución.

La finalidad de SERVE-HF fue evaluar los efectos de la servoventilación adaptativa (SVA) que

brinda soporte de presión inspiratoria servocontrolada, además de presión positiva espiratoria de la vía aérea en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada a severa y con una fracción de eyección <45% que tuvieran predominantemente apnea de sueño central<sup>(1)</sup>. En este ensayo se registraron 1.325 pacientes y se los aleatorizó a recibir SVA (666) o tratamiento de control (659). Los pacientes estaban catalogados predominantemente como Clase III de la Asociación del Corazón de Nueva York (NYHA) y fueron tratados según las terapias recomendadas. La incidencia del objetivo primario compuesto de muerte por cualquier causa, intervención cardiovascular de rescate, o internación no planificada por insuficiencia cardíaca, no difirió de manera significativa entre los dos grupos (HR=1,13; IC 95% 0,97-1,31; p= 0,10). La sorpresa fue constatar un aumento significativo de la mortalidad por todas las causas (HR=1,28; IC 95% 1,06-1,55; p=0,01) y de la mortalidad cardiovascular (HR=1,34; IC 95% 1,09-1,65; p=0,006) en el grupo SVA. Los hallazgos de SERVE-HF contrastan con la evidencia que surge de estudios pequeños previos que sugerían una mejora de la función del ventrículo izquierdo, de la calidad de vida y de la mortalidad.

Una posible explicación del aumento de la mortalidad cardiovascular es que la apnea del sueño central

1. Departamento de Cardiología, Hospital Pitié-Salpêtrière, Universidad Pierre y Marie Curie e IHU ICAN, Paris 75013, Francia.

2. Departamento de Cardiología, Centro Cardíaco Universitario, Universidad de Zurich, Zurich, Suiza.

\* Las opiniones expresadas en este artículo no son necesariamente las de los editores de European Heart Journal o de la Sociedad Europea de Cardiología. Correspondencia: Michel Komajda. Correo electrónico: michel.komajda@psl.aphp.fr Publicado en nombre de la Sociedad Europea de Cardiología. Todos los derechos reservados. El Autor 2016. Por permisos por favor dirigirse al correo electrónico: journals.permissions@oup.com.

Recibido el 30 de setiembre de 2015; revisado el 21 de noviembre de 2015; aceptado el 9 de diciembre de 2015; publicación en línea el 4 de enero de 2016

European Heart Journal (2016) 37, 437-441 doi:10.1093/eurheartj/ehv/720

**Tabla 1.** Eventos de insuficiencia cardíaca en ensayos recientes con hipoglucemiantes

Estudio	Medicamento	No. de pacientes	Seguimiento (años)	Hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC)	Valor p
SAVOR	Saxagliptina	16.492	2,1	1,27 (IC 95% 1,07-1,51)	0,007
EXAMINE	Alogliptina	5.380	1,5	1,07 (IC 95% 0,79-1,46)	0,66
TECOS	Sitagliptina	14.671	3,0	1,00 (IC 95% 0,83-1,20)	0,98
EMPA-REG	Empagliflozina	7.020	3,1	0,65 (IC 95% 0,50-0,85)	0,002

puede ser un mecanismo compensatorio, y por lo tanto puede ser contraproducente reducir este patrón respiratorio adaptativo mediante SVA. La otra explicación planteada por Cowie y colaboradores es que la aplicación de presión de aire positiva puede alterar la función cardíaca, en particular en pacientes con baja presión capilar pulmonar enclavada. Por lo tanto, será importante ver en qué momento se presenta la muerte y si tuvieron lugar eventos fatales mientras los pacientes estaban bajo SVA, para determinar el potencial mecanismo nocivo.

Una importante implicancia de los resultados negativos de SERVE-HF es que este procedimiento no debería ya recomendarse a pacientes con insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y apnea del sueño central, y se debería interrumpir en los pacientes que actualmente están siendo tratados. Esto, sin embargo, no se aplica a la apnea obstructiva del sueño.

Hasta que se disponga de los resultados del ensayo que está actualmente en curso para estudiar la estimulación del nervio frénico, seguirá planteándose la interrogante de si otras técnicas que disminuyen la respiración de Cheynes-Stokes como ésta, serían beneficiosas o dañinas.

### Agente hipoglucemiantes y riesgo de insuficiencia cardíaca: nuevos y tranquilizadores resultados

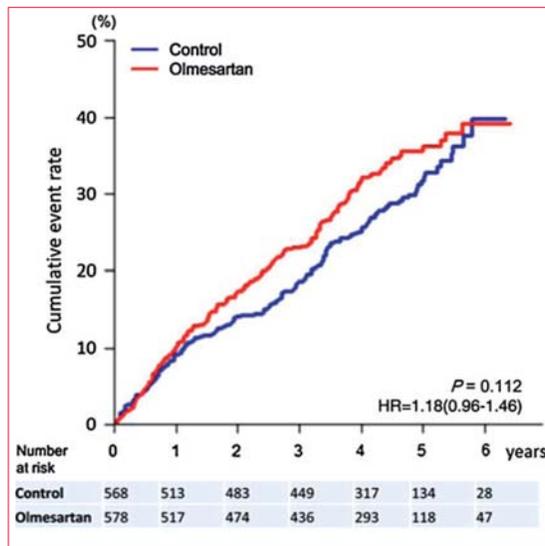
Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (inhibidores de DPP4) han sido utilizados durante varios años en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. En 2013, la publicación de SAVOR-TIMI 53 hizo surgir la preocupación en cuanto a la seguridad de esta clase de medicamentos por la aparición de eventos de insuficiencia cardíaca<sup>(2)</sup>. Este gran ensayo incluyó a pacientes con diabetes mellitus y un evento cardiovascular previo o con alto riesgo cardiovascular; mostró que la seguridad cardiovascular general de saxagliptina era buena, exceptuando un 27% de aumento del riesgo de primer evento de hospitalización por agravamiento de la insuficiencia cardíaca. No había ninguna explicación biológica plausible para esta observación. Sin embargo, esto planteó inquietud sobre el daño potencial, tanto más porque otro ensayo, EXAMINE, realizado en pacientes con diabetes mellitus que se presentaban con un síndrome coronario agudo, sugería una señal no significativa de aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con otro inhibidor de DPP4, la alogliptina (tabla 1)<sup>(3)</sup>.

gica plausible para esta observación. Sin embargo, esto planteó inquietud sobre el daño potencial, tanto más porque otro ensayo, EXAMINE, realizado en pacientes con diabetes mellitus que se presentaban con un síndrome coronario agudo, sugería una señal no significativa de aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca con otro inhibidor de DPP4, la alogliptina (tabla 1)<sup>(3)</sup>.

Eso hizo que la publicación de TECOS, otro mega ensayo que incluyó 14.671 pacientes, fuera muy esperada<sup>(4)</sup>. Los pacientes incluidos tenían diabetes mellitus tipo 2, mayores de 50 años, padecían una enfermedad cardiovascular establecida, y una HbA1C basal de 6,5%–8%. Se los distribuyó aleatoriamente a recibir ya sea el inhibidor de DPP4 sitagliptina o tratamiento de control.

Tras 3 años de seguimiento no se observaron diferencias en la aparición de la variable compuesta de mortalidad cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, u hospitalización por angina inestable (HR=0,98; IC 95% 0,88–1,09; p < 0,001 para no inferioridad). Es importante destacar que la incidencia de insuficiencia cardíaca fue similar en los dos brazos, con un cociente de riesgo (HR) de 1,00 (IC 95% 0,83–1,20; p=0,98). Todavía no se comprende totalmente la explicación del efecto diferencial de sitagliptina y de saxagliptina sobre los eventos de insuficiencia cardíaca: es poco probable que sea debido a las diferencias en las poblaciones registradas en los dos ensayos, dado que los perfiles clínicos de los pacientes fueron bastante parecidos. Una posible explicación estaría dada por las diferencias en la afinidad de los dos inhibidores a los distintos sustratos de DPP4. Finalmente, en este ensayo muy grande no se puede descartar la intervención de las probabilidades.

Sea cual sea la explicación de base, los resultados de este gran ensayo de diabetes mellitus tipo 2 descartan un efecto de clase de los inhibidores de DPP4 sobre eventos de insuficiencia cardíaca, y por lo tanto son tranquilizadores en cuanto a la seguridad de la sitagliptina en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente o en alto riesgo de padecerla.



**Figura 1.** Curva de Kaplan Meier para la variable primaria compuesta (muerte por todas las causas, infarto del miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca) en la población general de SUPPORT 6.

Otro ensayo, el EMPA-REG OUTCOME, estudió dos dosis de un inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa, empagliflozina versus placebo en 7.020 pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo cardiovascular<sup>(5)</sup>. Tras una mediana de tiempo de observación de 3,1 años, el resultado primario compuesto por muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal se redujo significativamente (14%) en el grupo de empagliflozina. Es interesante destacar que las internaciones por insuficiencia cardíaca y el compuesto hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte de causa cardiovascular, dos variables secundarias, también se redujeron significativamente 35% ( $p=0,002$ ) y 34% ( $p < 0,01$ ), respectivamente, sugiriendo que este nuevo agente antidiabético agregado a la terapia estándar no solo es seguro sino que es beneficioso para la prevención de las internaciones por insuficiencia cardíaca en la diabetes mellitus tipo 2.

### El tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada sigue siendo un dilema clínico

El tratamiento médico de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada (IC-FEc) sigue siendo un desafío, y ningún medicamento ha demostrado un beneficio claro sobre la morbilidad y mortalidad en esta población (figura 1).

El ensayo SUPPORT analizó si el tratamiento aditivo con un bloqueador de los receptores de angiotensina, el olmesartan, reduce la mortalidad y

la morbilidad en pacientes hipertensos con insuficiencia cardíaca crónica tratados con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), betabloqueantes, o ambos. En este estudio abierto aleatorizado prospectivo, se incluyeron 1.147 pacientes<sup>(6)</sup>. La fracción de eyección media fue 54%. Durante un seguimiento medio de 4,4 años, no hubo diferencias estadísticas en el objetivo primario constituido por muerte por todas las causas, infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal, y hospitalización por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca entre los dos grupos ( $HR=1,18$ ; IC 95% 0,96–1,46;  $p=0,11$ ), mientras que se observó un aumento significativo del empeoramiento de la función renal. El agregado de olmesartan a los pacientes tratados con la combinación de IECA y betabloqueantes, sin embargo, se acompañó de un importante aumento de la variable primaria ( $HR=1,47$ ; IC 95% 1,11–1,95;  $p=0,006$ ) muerte por todas las causas y disfunción renal. Estos hallazgos llevan a la conclusión de no recomendar la terapia combinada de IECA, antagonistas de los receptores de la angiotensina y betabloqueantes en casos de IC-FEc, debido al aumento del riesgo cardiovascular y de disfunción renal observados.

En 2013, el ensayo RELAX, que incluyó 216 pacientes añosos con IC-FEc, mostró la ausencia de efectos del sildenafil (inhibidor de la fosfodiesterasa 5) sobre la capacidad máxima de ejercicio, la distancia de la caminata de 6 minutos, el estado clínico, la calidad de vida, la remodelación del ventrículo izquierdo o la función diastólica tras 24 semanas de seguimiento. Estos resultados fueron contradictorios con un estudio previo en un único centro que mostró beneficios en los parámetros hemodinámicos con medición cruenta, variables ecocardiográficas, y calidad de vida en pacientes con hipertensión pulmonar vinculada a IC-FEc<sup>(8)</sup>.

Sin embargo, otro estudio publicado recientemente en el European Heart Journal realizado en un único centro por Hoendermis y colaboradores, plantea más dudas en cuanto al uso de sildenafil en pacientes con IC-FEc e hipertensión pulmonar<sup>(9)</sup>. Cincuenta y dos pacientes con IC-FEc e hipertensión pulmonar postcapilar predominantemente aislada fueron aleatorizados para recibir sildenafil o placebo. Después de 24 semanas, el sildenafil no había reducido las presiones de la arteria pulmonar y no había mejorado otros parámetros clínicos o hemodinámicos invasivos, confirmando así los hallazgos del estudio RELAX arriba mencionado, que afirma que los pacientes con IC-FEc con hipertensión pulmonar asociada no se benefician del tratamiento con esta droga.

El actual paradigma de IC-FE<sub>c</sub> es que la biodisponibilidad anormal de óxido nítrico reduce el guanosin monofosfato cíclico (GMP<sub>c</sub>) en los miocitos. Por lo tanto, una posible explicación de la falta de beneficios del sildenafil es que el defecto es más debido a una disminución de la producción de GMP<sub>c</sub> que un problema de un aumento de su degradación la cual es inhibida por el sildenafil. Por lo tanto, será interesante ver los resultados de los estudios que utilizan un estimulador soluble de la guanilato ciclasa (sGC), como riociguat, actualmente bajo evaluación. Sin embargo, los resultados del estudio SOCRATES-REDUCED destacan las dificultades de avanzar con el concepto de modular sGC y por lo tanto encarar el déficit relativo de GMP<sub>c</sub><sup>(10)</sup>. En el estudio SOCRATES-REDUCED, un estudio fase 2 para búsqueda de dosis en pacientes con insuficiencia cardíaca con reducción de la fracción de eyección y empeoramiento de la IC crónica, el estimulador oral de sGC vericiguat no cumplió con el objetivo primario de reducir el péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) a las 12 semanas -cuando se combinaron todas las dosis- pero fue bien tolerado. Si bien el análisis de subgrupos sugirió eficacia y seguridad en el subgrupo de 10 mg, se necesitan más estudios para determinar el posible papel de esta clase de drogas para pacientes con empeoramiento de su IC crónica.

El actual paradigma de que al aumentar la biodisponibilidad del óxido nítrico se puede obtener un beneficio clínico neto significativo fue cuestionado por los resultados recientemente publicados del ensayo multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo NEAT-IC-FE<sub>c</sub> (Nitrate's Effect on Activity, Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction)<sup>(11)</sup>.

En este ensayo nacional auspiciado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre, se distribuyeron 110 pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada aleatoriamente a recibir un esquema de 6 semanas con aumento gradual de dosis de mononitrato de isosorbide (desde 30 mg a 60 mg a 120 mg una vez al día) o placebo, con ulterior cruzamiento del otro grupo durante 6 semanas. Llama la atención que con cada dosis de nitrato analizada los pacientes con IC-FE<sub>c</sub> tuvieron niveles más bajos de actividad y no tuvieron una mejor calidad de vida o capacidad de ejercicio submáxima que los pacientes que recibían placebo. Es de notar que no se observó ninguna interacción entre los subgrupos, incluyendo los subgrupos según edad, sexo, etiología de la insuficiencia cardíaca, niveles de péptidos natriuréticos, o presión arterial.

Es interesante especular si otros donantes de óxido nítrico, aparte del mononitrato de isosorbide,

tales como el nitrito o nitrato inorgánicos (que han demostrado aumentar la biodisponibilidad de óxido nítrico durante el ejercicio), podrían haber dado más resultados beneficiosos bajo las condiciones del estudio. Pese a esto, los hallazgos un tanto inesperados del NEAT-HFpEF nuevamente destacan las claras diferencias fisiopatológicas entre IC-FE<sub>c</sub> y la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FE<sub>r</sub>). Ciertamente, dado que los nitratos de larga acción mejoran los síntomas en IC-FE<sub>r</sub>, los resultados de NEAT-HFpEF por lo tanto sugieren que los posibles beneficios hemodinámicos de los nitratos tienen menos probabilidades de incidir bajo las condiciones de aumento de la rigidez vascular y ventricular, la disfunción autonómica, incompetencia cronotrópica, y la alteración de la sensibilidad a los barorreceptores, que son comunes en pacientes con IC-FE<sub>c</sub>.

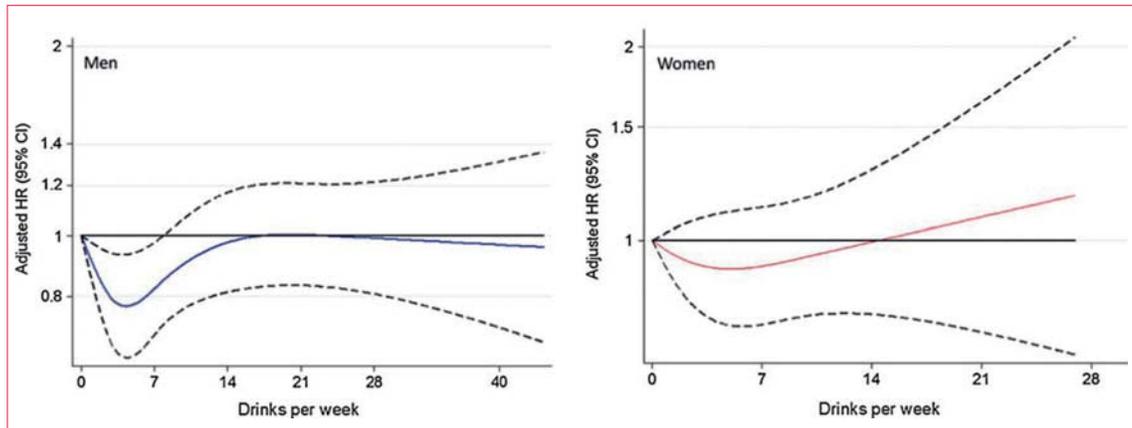
### Angioedema e inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina

El angioedema es un efecto colateral de los IECA que si bien es raro puede resultar letal y no hay ningún tratamiento aprobado. Generalmente está relacionado con la inhibición de la degradación de la bradiquinina, lo que lleva a aumentar la actividad de este péptido. Un estudio en fase 2 evaluó los efectos de icatiband subcutáneo, un antagonista selectivo del receptor beta 2 de bradiquinina, comparándolo con prednisolona intravenosa más un agente antihistamínico, clemastina, en 27 pacientes que tuvieron angioedema inducido por IECA en las vías altas del aparato digestivo y respiratorio<sup>(12)</sup>. Icatiband indujo una resolución completa de los síntomas en 8 horas como promedio, comparado con 27 horas del tratamiento estándar.

Estos resultados sugieren que el uso de un antagonista de los receptores de bradiquinina, permite una resolución completa del angioedema inducido por los IECA más rápidamente que con terapia estándar.

### Consumo de alcohol y riesgo de insuficiencia cardíaca

El intenso consumo de alcohol se acompaña de disfunción cardíaca y eventual miocardiopatía alcohólica (figura 2). Sin embargo, la relación entre una ingesta de alcohol moderada y el riesgo de insuficiencia cardíaca es controvertida. Se evaluó el consumo de alcohol auto declarado en 14.629 participantes del estudio ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities) sin insuficiencia cardíaca prevalente basal<sup>(13)</sup>. Durante un promedio de seguimiento de hasta 24



**Figura 2.** Riesgo relativo de insuficiencia cardíaca incidental en función de la ingesta de alcohol basal por sexo. Los intervalos de confianza 95% están indicados por las líneas punteadas. Los modelos están ajustados para edad, diabetes, hipertensión, enfermedad de las arterias coronarias, índice de masa corporal, colesterol total, actividad física, nivel educativo, condición de fumador e infarto de miocardio incidente como covariables que varían con el tiempo<sup>(13)</sup>.

años hubo insuficiencia cardíaca incidental en 1.271 hombres y 1.237 mujeres. Los hombres que consumían hasta 7 medidas a la semana (un trago = 14 gramos de alcohol) tuvieron una reducción del riesgo de insuficiencia cardíaca en relación con los abstemios (HR=0,80; IC 95% 0,68-0,94; p = 0,006). Este efecto “protector” fue menos robusto en las mujeres (HR=0,84; IC 95% 0,71-1,00; p=0,05). En las categorías de bebidas con alta graduación alcohólica, el riesgo de insuficiencia cardíaca no difirió entre los abstemios en mujeres ni en hombres. Estos resultados sugieren por lo tanto que es posible que un consumo modesto de alcohol pueda acompañarse de un menor riesgo de insuficiencia cardíaca.

### Terapia génica en la insuficiencia cardíaca crónica: decepción

La regeneración cardíaca mediante transferencia de genes en el miocardio es un enfoque novedoso del tratamiento de la insuficiencia cardíaca. El ciclado anormal de calcio en los miocardiocitos es un indicador de insuficiencia cardíaca moderada a severa, y un elemento clave es la expresión deficiente y la actividad de la Ca<sup>2+</sup> ATPasa tipo 2a del retículo sarcoplásmico (SERCA2a), la molécula que bombea el calcio desde el citosol a los depósitos intracelulares, a saber, el retículo sarcoplásmico. Los estudios preclínicos han demostrado que un aumento de la expresión de SERCA2a en miocardiocitos normaliza el ciclado del calcio y que la transferencia génica de SERCA2a en grandes modelos animales puede revertir la disfunción cardíaca. El estudio CUPID 2 registró 250 pacientes con insuficiencia cardíaca severa que recibieron por vía intracoronaria, ya sea el transgen (123) o placebo (127)<sup>(14)</sup>. El objetivo primario fue el tiempo transcurrido hasta la recurrencia

de una hospitalización vinculada a insuficiencia cardíaca y un empeoramiento ambulatorio de la insuficiencia cardíaca en presencia de eventos terminales, incluyendo la muerte por todas las causas o el trasplante. No hubo diferencia entre los brazos activo y convencional para la variable primaria (HR=0,93; IC 95% 0,53-1,65; p=0,81) o para ninguna de las variables secundarias. Durante el ensayo no se planteó ninguna inquietud sobre la seguridad.

Estos resultados decepcionantes no tienen una explicación clara, y están en particular contradicción con un estudio previo más pequeño (CUPID), que sugería que la inyección intracoronaria del transgen SERCA2a se acompañaba de un efecto dependiente de la dosis que resultaba beneficioso para la función ventricular, el bienestar del paciente, y los biomarcadores a los 6 y 12 meses, y que los resultados mejoraron a los 3 años en pacientes tratados con una dosis más alta. Entre las posibles explicaciones de la falla se incluyó la dosis del transgen, el modo de inyectarlo, la durabilidad del efecto, el tipo de vector (aquí un adenovirus) y el promotor (citomegalovirus), o el blanco. Se espera que estos resultados negativos no congelen la investigación en esta área y que en un futuro se examinen diferentes enfoques que incluyan más promotores cardiospecíficos, modos de inyección o vectores, para analizar mejor el posible rol de la transferencia de genes para regeneración cardíaca.

### Tratamiento de la miocardiopatía chagásica con benznidazol

La enfermedad de Chagas es una enfermedad parasitaria común en Latinoamérica y es responsable de la forma más común de miocardiopatía no isquémica

ca en esa área. La miocardiopatía de Chagas se desarrolla en 25% de los pacientes infectados con *Trypanosoma cruzi* entre 20 y 30 años después de la infección aguda. No está probado cuál es el papel de la terapia tripanocida en etapa de miocardiopatía chagásica. El ensayo BENEFIT (Benznidazole Evaluation for Interrupting Trypanosomiasis) evaluó los efectos sobre los resultados del benznidazol oral, un agente tripanocida contra placebo en 2854 pacientes que tenían evidencias de miocardiopatía chagásica<sup>(15)</sup>. El fármaco fue administrado entre 40 y 80 días y los pacientes fueron controlados durante una media de 5,4 años. El objetivo primario fue el tiempo hasta la muerte, resucitación por taquicardia ventricular, colocación de un marcapasos o de un cardiodesfibrilador implantable, trasplante cardíaco, nueva insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular, u otro evento tromboembólico. Si bien la terapia tripanocida con benznidazol reduce significativamente la detección de parásitos séricos al usar la reacción de la cadena de polimerasa, no hubo un efecto significativo sobre el objetivo primario (HR = 0,93; IC 95% 0,81–1,07; p = 0,31). Entre las posibles explicaciones de estos resultados negativos se incluyen variaciones genéticas del *T. cruzi*, período de observación insuficiente, y tratamiento tardío en una etapa de la enfermedad cardíaca ya avanzada.

### Contribución de los autores

M.K. y F.R. redactaron el manuscrito e hicieron la revisión crítica de su contenido intelectual esencial.

**Conflicto de interés:** M.K. declara ser miembro de Juntas Asesoras de Novartis, BMS, AstraZeneca, y Menarini; recibe honorarios como consultante de Servier y Amgen; y honorarios de Servier, Sanofi, AstraZeneca, BMS, MSD, Menarini, y Novartis. F.R. declara subvenciones de SJM y honorarios de Servier, Zoll, AstraZeneca, y HeartWare.

### Bibliografía

1. **Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, D'Ortho MP, Erdmann E, et al.** Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1506459.
2. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg G, Davison J, Hirshberg B, et al; for the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–26.
3. **White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–35.
4. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al; TECOS Study Group.** Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–42.
5. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; doi:10.1056/NEJMoa1501720 [Epub ahead of print].
6. **Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, Miyata S, Nishioka K, Miura M, et al; SUPPORT Trial Investigators; SUPPORT Trial Investigators.** Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015;36:915–23.
7. **Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, et al; RELAX Trial.** Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
8. **Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD.** Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124:164–74.
9. **Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, van der Meer P, de Boer RA, Berger RM, et al.** Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015;36:2565–73.
10. **Gheorghide M, Greene SJ, Butler J, Filippatos G, Lam CSP, Maggioni AP, et al; for the SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators.** Effect of vericiguat, a soluble guanylate cyclase stimulator, on natriuretic peptide levels in patients with worsening chronic heart failure and reduced ejection fraction: the SOCRATES-REDUCED randomized trial. *JAMA* 2015;314:2251–62.
11. **Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koeppe GA, Borlaug BA, Chen HH, et al; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network.** Isosorbide mononitrate in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].

12. **Bas M, Greve J, Stelter K, Havel M, Strassen U, Rotter N, et al.** A randomized trial of icatibant in ACE-inhibitor-induced angioedema. *N Engl J Med* 2015;372: 418–25.
13. **Goncalves A, Claggett B, Jhund PS, Rosamond W, Deswal A, Aguilar D, et al.** Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015;36:939–45.
14. **Greenberg B, Butler J, Felker GM, Ponikowski P, Voors AA, Desai AS, et al.** Calcium up-regulation by percutaneous administration of gene therapy in cardiac disease phase 2b (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; (in press).
15. **Morillo CA, Marin-Neto JA, Avezum A, Sosa-Estani S, Rassi A Jr, Rosas F, et al; BENEFIT Investigators.** Randomized trial of benznidazole for chronic Chagas' cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].