

Manejo de las comorbilidades en la insuficiencia cardíaca

ESPECIAL
INSUFICIENCIA
CARDÍACA

Dres. Rodrigo Andrade, Verónica Pérez, Gabriela Silvera

Resumen

El objetivo de esta revisión es analizar con un enfoque práctico los aspectos más destacados del diagnóstico y tratamiento de las comorbilidades que acompañan frecuentemente al síndrome de insuficiencia cardíaca. A pesar de que las mismas son casi una constante en el paciente con insuficiencia cardíaca, las recomendaciones de las guías de práctica clínica se basan fundamentalmente en evidencia surgida de estudios controlados que excluyen, en su inmensa mayoría, a los pacientes con comorbilidades, generándose así un desacople entre la evidencia y el mundo real.

El abordaje integral de los pacientes debe constituirse en un objetivo prioritario, ya que contribuye a mejorar la calidad de vida, el pronóstico y la sobrevida.

Asimismo, es destacable la presentación de datos inéditos sobre prevalencia de las principales comorbilidades en la cohorte de pacientes asistidos en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) del Hospital de Clínicas.

Palabras clave: INSUFICIENCIA CARDÍACA
COMORBILIDAD
TRATAMIENTO

Management of comorbidities in heart failure

Summary

The objective of this review is to analyze, with a practical approach, the most important aspects of the diagnosis and treatment of comorbidities that frequently accompany the heart failure syndrome. Despite the fact that comorbidities are almost constant in patients with heart failure, recommendations of clinical practice guidelines are based fundamentally on evidence arising from trials that exclude, in its vast majority, patients with comorbidities, thus generating a decoupling between the evidence and the real world.

The integral approach of the patients must be a priority objective since it contributes to improve life quality, prognosis and survival.

Likewise, the presentation of unpublished data on prevalence of the main comorbidities in the cohort of patients assisted in the Multidisciplinary Unit of Heart Failure (UMIC) of the Hospital de Clínicas is noteworthy.

Key words: HEART FAILURE
COMORBIDITY
TREATMENT

1. Introducción

Desde la introducción del tema por Feinstein, han habido muchas definiciones de comorbilidad; quizá la más aceptada actualmente es la presencia de dos o más enfermedades en el mismo individuo con el diagnóstico de cada una de ellas basado en criterios establecidos y no relacionadas causalmente con el diagnóstico primario⁽¹⁾.

En general la investigación clínica se centra en la prevención, diagnóstico y tratamiento de una

sola enfermedad y eso se ve reflejado en la mayoría de los ensayos clínicos controlados, que excluyen sistemáticamente a pacientes con comorbilidades. Dado que las guías de práctica clínica basan sus recomendaciones en los resultados de dichos estudios, estas pueden resultar de difícil aplicación en la vida real⁽²⁾.

La insuficiencia cardíaca (IC), enfermedad prevalente en edades avanzadas, se ve frecuentemente acompañada por comorbilidades que complican el

Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca (UMIC) Hospital de Clínicas. Universidad de la República.

Correspondencia: Dr. Rodrigo Andrade. Correo electrónico: Rodrigo_andrade_1@hotmail.com

Recibido Set 27, 2017; aceptado Dic 12, 2017

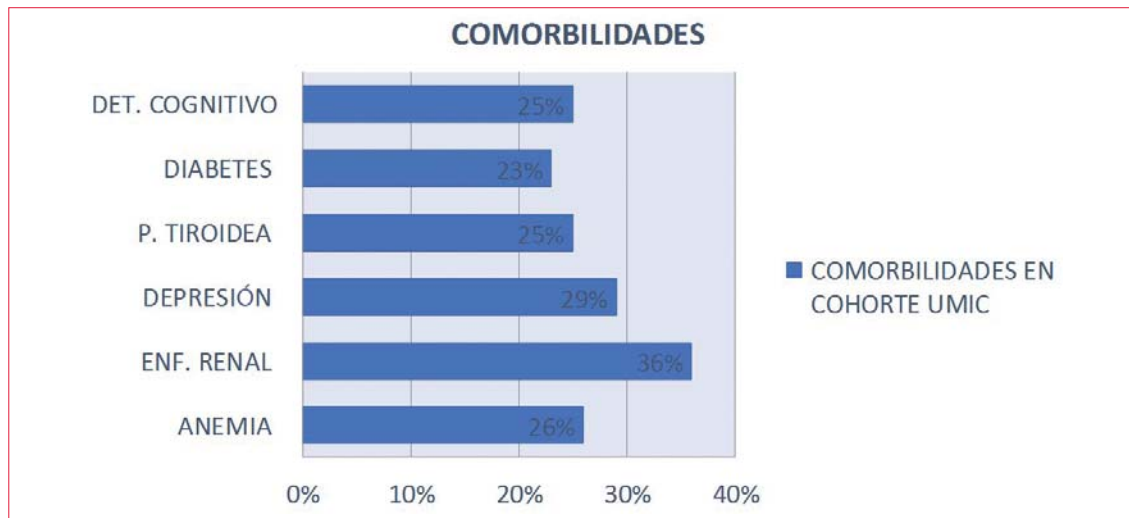


Figura 1. Comorbilidades en la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Clínicas (UMIC).

cuidado de los pacientes llevando a la polifarmacia con riesgo de interacciones farmacológicas, de menor adherencia al tratamiento y aumento de la tasa de internaciones⁽³⁾.

Datos aún no publicados de la cohorte perteneciente a la Unidad Multidisciplinaria de Insuficiencia Cardíaca del Hospital de Clínicas (UMIC) muestran que el 45% de los pacientes mayores de 65 años presenta dos o más comorbilidades (figura 1). Dentro de ellas la insuficiencia renal, la anemia y la depresión son las más frecuentes^(4,5).

Según el registro del sistema Medicare estadounidense, dentro de las enfermedades crónicas no transmisibles, la IC es la que más se asocia a comorbilidades (figura 2)⁽⁶⁾.

Considerando estos aspectos, las guías para el manejo de la IC de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y de la Asociación Americana del Corazón (AHA) han ido abordando, en forma progresiva, las patologías que acompañan a esta enfermedad⁽⁷⁻⁹⁾.

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos prácticos que deben tener en cuenta los médicos y, en especial, los cardiólogos cuando se aborda el control clínico de un paciente con IC y comorbilidades.

A efectos didácticos se dividirán las distintas comorbilidades en cardiovasculares y no cardiovasculares.

2. Comorbilidades cardiovasculares

2.1. Enfermedad coronaria

Si bien la enfermedad coronaria es la etiología más frecuente de IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), también puede presentarse como una patología satélite en pacientes con IC de otra causa,

determinando distintas conductas terapéuticas y evaluaciones pronósticas⁽¹⁰⁾.

Felker ha propuesto una definición de cardiomiopatía isquémica que sigue siendo aceptada hasta el momento actual y que implica disfunción sistólica y presencia de alguno de estos criterios: historia de infarto de miocardio o revascularización (quirúrgica o percutánea); estenosis $\geq 75\%$ en el tronco izquierdo o arteria descendente anterior; estenosis $\geq 75\%$ en dos o más vasos epicárdicos⁽¹¹⁾.

Considerando la propuesta de Felker, la enfermedad coronaria sin las características descritas no debería aceptarse como etiología de disfunción sistólica sino como una comorbilidad con todas sus implicancias.

En estos pacientes, además de los fármacos aceptados para el manejo de la IC, deben considerarse los que tratan síntomas como la angina. En tal sentido los betabloqueantes (BB) siguen siendo la primera elección con beneficio demostrado⁽¹²⁾.

La ivabradina en pacientes en ritmo sinusal y con disfunción sistólica, ya sea asociada a BB o como alternativa en los pacientes que tienen contraindicación para los mismos, ha resultado beneficiosa y debe tenerse en cuenta⁽¹³⁾.

La trimetazidina ha demostrado ser efectiva y segura en pacientes con IC y angina⁽¹⁴⁾.

Mientras que los nitratos siguen siendo una droga segura en los pacientes con ICFEr, los calcioantagonistas, con la excepción de amlodipina y felodipina, no deben utilizarse⁽¹⁵⁾.

En cuanto a la revascularización miocárdica, si bien hay acuerdo general en su realización en pacientes con angina persistente bajo tratamiento médico, no es clara la conducta más adecuada en otras situaciones⁽⁸⁾. En otro capítulo de este suplemento

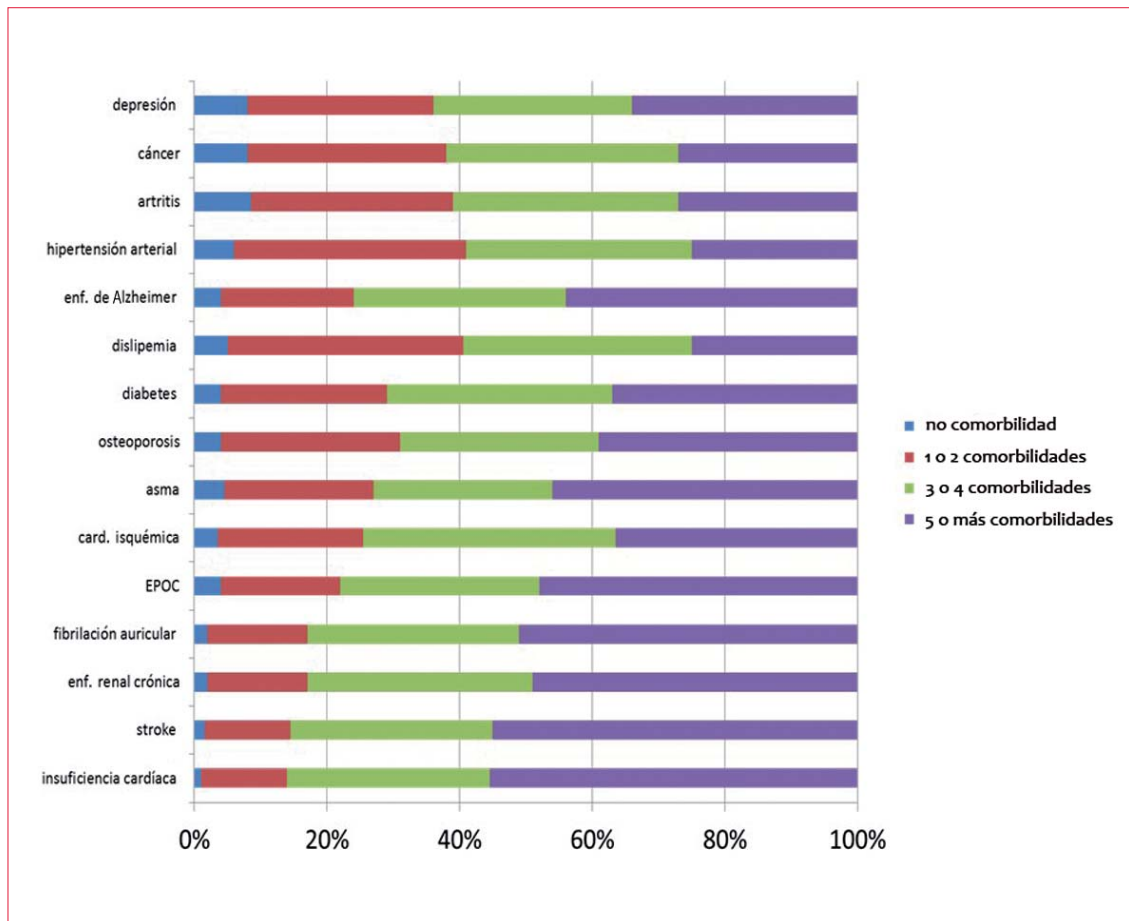


Figura 2. Comorbilidades en enfermedades crónicas en beneficiarios de Medicare 2010. Tomado de referencia 6. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

mento especial se realiza un análisis pormenorizado del tema.

El método de revascularización debe ser decidido por el equipo cardiológico teniendo en cuenta la situación clínica y la anatomía coronaria, atendiendo a la presencia de valvulopatías, aneurismas y otras comorbilidades.

La cardiopatía isquémica debe ser considerada también a la hora de definir el implante de dispositivos para prevención de muerte súbita, como los cardiofibriladores implantables (CDI), o para mejorar la situación funcional, como la terapia de resincronización (TRC).

El beneficio de la prevención primaria de muerte súbita con CDI es mayor en los pacientes con miocardiopatía isquémica frente a la miocardiopatía dilatada no isquémica y, por otra parte, no está indicado colocar un CDI en el paciente que ha sufrido un infarto de miocardio en los 40 días previos^(16,17).

La etiología isquémica es un factor negativo a la hora de evaluar una eventual respuesta a TRC⁽¹⁸⁾.

2.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) y la IC son patologías altamente prevalentes y, a su vez, la IC es una complicación de la HTA casi tan frecuente como el accidente cerebrovascular (ACV)⁽¹⁹⁾.

Es común el antecedente de HTA en pacientes con IC; sin embargo, los valores elevados de presión arterial suelen descender cuando la IC se establece.

No hay estudios controlados que aborden el control de la presión arterial en pacientes con IC, pero todos los datos parecen indicar que un adecuado control de la misma disminuiría los eventos cardiovasculares pudiendo plantearse, como valor objetivo, una presión arterial sistólica ≤ 130 mmHg^(7,20).

El beneficio de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), BB, antagonistas de receptores de la angiotensina II (ARAII) y antagonistas de los receptores mineralocorticoides (ARM) en los pacientes con ICFeR se atribuye a su efecto sobre el sistema renina angiotensina (SRA) y sobre el sistema simpático (SS), más que por su efecto sobre la presión arterial.

2.3. Fibrilación auricular

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia más frecuente en la IC y tiene vínculos etiopatogénicos, ya que puede generar disfunción sistólica mientras que las alteraciones estructurales de las miocardiopatías favorecen su aparición⁽²¹⁾. Se relaciona con aumento de riesgo de ACV, deterioro de la función ventricular y deterioro sintomático⁽²²⁾.

En todo paciente portador de IC que presenta FA debe analizarse:

- Posibles causas o factores precipitantes: distiroidismos, disonía, HTA no controlada, isquemia miocárdica, ingesta de alcohol y cuadro respiratorio intercurrente (bronquitis, neumonía, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] descompensada o asma no controlado).
- El riesgo embólico del paciente, calculado mediante el uso de scores validados, casi siempre es elevado y determina la recomendación de anti-coagular.
- La frecuencia cardíaca para su adecuado control.
- La repercusión sintomática para un manejo adecuado.

Finalmente, la presencia de FA en los pacientes con IC limita el uso de terapias cuyo beneficio se restringe a pacientes en ritmo sinusal (ivabradina, resincronización biventricular), de ahí la importancia de recuperar y mantener el ritmo sinusal.

Un análisis más profundo de sus implicancias y manejo es abordado en otro capítulo de este suplemento especial.

3. Comorbilidades no cardiovasculares

3.1. Dislipemia

Los pacientes con ICFer suelen tener valores bajos de LDL y esto se ha asociado a mal pronóstico. No se recomienda la indicación rutinaria de estatinas en los pacientes con IC porque no demostraron disminuir morbilidad y mortalidad combinadas⁽²³⁾.

De todas maneras vale decir que independientemente de la escasez de evidencia, la presencia de una dislipemia con valores elevados de colesterol LDL o triglicéridos y factores de riesgo cardiovascular debe abordarse como en la población general⁽²⁴⁾.

3.2. Anemia y déficit de hierro

La anemia es frecuente en los pacientes con IC determinando mala tolerancia al ejercicio, mayor sintomatología y peor pronóstico, pudiendo actuar como causa de descompensación y hospitalización⁽²⁵⁾.

Tabla 1. Causas de anemia en la insuficiencia cardíaca.

• Inflamación crónica (AEIC)
• Déficit nutricionales (ferropenia)
• Hemodilución
• Fármacos (IECA)
• AEIC asociada a ERC o síndrome cardiorrenal
• Mecanismos múltiples (sangrados)
• Indefinida

AEIC: anemia de las enfermedades inflamatorias crónicas;
ERC: enfermedad renal crónica.

Su incidencia es variable (15%-61%) teniendo una relación directa con la clase funcional⁽²⁶⁾.

En la UMIC la prevalencia de anemia es de 34% (datos no publicados).

Los mecanismos fisiopatológicos son múltiples, complejos y no siempre bien comprendidos, debiéndose investigar causas tratables⁽²⁷⁾. Las causas más frecuentes se resumen en la tabla 1.

La utilización de estimulantes de la eritropoyesis no ha demostrado resultados beneficiosos en los pacientes con anemia sin causa demostrada⁽²⁸⁾.

Actualmente se ha centrado la atención en la alta incidencia de déficit de hierro con o sin anemia en pacientes con ICFer. La prevalencia de ferropenia ronda en 40% y se vincula con el agravamiento de la disnea y mayor intolerancia al ejercicio⁽²⁹⁾.

Más allá de su papel en la eritropoyesis, el hierro interviene en la formación de la mioglobina y es cofactor de enzimas involucradas en la fosforilación oxidativa y formación de ATP, por lo que su déficit afecta el metabolismo oxidativo y la energética celular.

Es aconsejable realizar hemograma y estudio del metabolismo férrico anualmente o cuando haya cambios en la clase funcional, aumento de péptidos natriuréticos o deterioro de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)⁽³⁰⁾.

La ferritina puede estar aumentada como reactante de fase aguda, por lo cual diagnosticar el déficit de hierro requiere un índice de saturación de transferrina (IST) <20% o la dosificación de receptor soluble de transferrina, este último no siempre disponible. Se define ferropenia cuando se comprueban valores de ferritina <100 g/l, o entre 100 y 300 g/l junto con un IST <20%^(29,30).

Estudios clínicos aleatorizados han valorado el tratamiento con carboximaltosa férrica intravenosa en la ICFer y déficit de hierro con o sin anemia,

Tabla 2. Medicación para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en pacientes con IC.

<i>Medicación segura</i>	<i>Medicación con precaución</i>	<i>Medicación con potencial efecto deletéreo</i>
Anticolinérgicos (de larga acción)	Agonistas β_2 de acción prolongada	Teofilina Agonistas β_2 de acción corta

mostrando beneficios en la calidad de vida y la capacidad funcional con disminución del número de hospitalizaciones, aunque no de la mortalidad⁽³¹⁾.

Es recomendable tratar la ferropenia con o sin anemia en IC con preparados de hierro endovenosos (no se han visto beneficios con la vía enteral) siempre que la hemoglobina sea <15 g/l.

3.3. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Por varios motivos (envejecimiento de la población, compartir los mismos factores de riesgo, mejora en técnicas diagnósticas, sospecha clínica elevada) la prevalencia de la EPOC en la IC ha ido en aumento en la última década. Diferentes registros poblacionales mencionan una prevalencia de 10% a 50%. La asociación de ambas patologías confiere un peor pronóstico, con mayor hospitalización y mortalidad⁽³²⁾.

El diagnóstico de IC es más dificultoso en pacientes con EPOC por su sintomatología similar, con hallazgos radiológicos que alteran los patrones típicos, ventanas dificultosas para el ecocardiograma y péptidos natriuréticos que pueden aumentar en ambas patologías.

Respecto a la espirometría, si bien es característico el patrón obstructivo de la EPOC frente al patrón restrictivo de la IC, la hipervolemia puede generar hiperreactividad bronquial y un patrón obstructivo que determine confusión, por lo que es importante que el paciente se encuentre estable y euvolémico por lo menos tres meses previos al estudio^(33,34).

Respecto a la terapéutica, los agonistas β_2 adrenérgicos pueden producir taquicardia y aumento del consumo de oxígeno, originando efectos negativos en la evolución clínica de los pacientes con IC. Diversos estudios han demostrado un incremento de la mortalidad y de los reingresos por IC en los pacientes con EPOC e ICFer tratados con agonistas de corta duración y se aboga por el uso de agonistas de larga duración en caso de ser necesarios⁽³⁵⁾.

Mientras los anticolinérgicos de acción corta, como el bromuro de ipratropio, se asociaron a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, los

de acción prolongada, como el tiotropio, han mostrado, respecto al placebo, una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC y son seguros en pacientes con IC⁽³⁶⁾.

Los corticoides inducen retención hidrosalina, por lo que su utilización a altas dosis puede aumentar el número de descompensaciones. En caso de usarlos, es preferible emplear la vía inhalatoria que puede ser una alternativa eficaz con menos efectos secundarios⁽³⁷⁾.

Las teofilinas, cada vez menos empleadas, no se recomiendan por su elevado riesgo de arritmias⁽³⁸⁾.

En la tabla 2 se resume lo comentado.

Existe evidencia que respalda el uso del betabloqueo cardiosselectivo (nebivolol o bisoprolol) en pacientes con ICFer y EPOC, recomendándose siempre una adecuada titulación de las dosis^(8,39).

Con respecto a los diuréticos de asa, fármacos muy utilizados en IC, las dosis elevadas pueden producir alcalosis metabólica e hipoventilación compensadora, agravando una posible hipercapnia, por lo que a dosis altas deben usarse con precaución⁽⁴⁰⁾.

3.4. Enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) es una comorbilidad muy frecuente y puede estar presente en 40% a 50% de los pacientes en estadios avanzados de IC. A mayor clase funcional o mayor deterioro de la FEVI, mayor es su prevalencia⁽⁴¹⁾. En la UMIC la prevalencia de ERC es de 34%⁽⁴⁾.

La ERC es un factor independiente de mal pronóstico porque aumenta la morbilidad, las hospitalizaciones y la mortalidad. Además, dificulta en muchos casos la optimización del tratamiento limitando, sobre todo el uso de ARA II, IECA y ARM⁽⁴²⁻⁴⁴⁾.

Múltiples son los mecanismos de interacción renal y cardíaca en la IC y se pueden agrupar en tres categorías fisiopatológicas: alteraciones hemodinámicas debidas tanto al bajo gasto como a la congestión venosa; activación neurohormonal sostenida del SRA y del SS; factores aceleradores del deterioro cardíaco y renal como la inflamación, las alteraciones celulares inmunomediadas y las metabólicas⁽⁴⁵⁾.

El concepto de insuficiencia renal crónica (IRC), que es diferente al de ERC, implica un deterioro progresivo e irreversible (durante más de tres meses) de la función renal determinada por el filtrado glomerular (FG) <60 ml/min/1,73 m². Según esta evolución se establecen distintos estadios en la ERC (tabla 3)⁽⁴⁶⁾.

Clásicamente se ha utilizado la concentración sérica de creatinina para evaluar la función renal, pero se ha observado que incluso cifras dentro de los valores de referencia pueden corresponder a FG <60 ml/min/1,73 m², por lo que no debería utilizar-

Tabla 3. Categorías de la enfermedad renal crónica según el filtrado glomerular.

Estadio ERC	FG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción
1	90	Daño renal con FG normal
2	60-89	Daño renal y ligero descenso del FG
3*	45-59	Descenso ligero-moderado del FG
3B*	30-44	Descenso moderado del FG
4*	15-29	Descenso grave del FG
5*	<15	Prediálisis
5D*	Diálisis	Diálisis

* Etapas de insuficiencia renal.

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; ml: mililitros; min: minutos; m²: metros cuadrados de superficie corporal. Tomado de (ver texto para referencia).

se como única prueba para el estudio de la función renal. El FG es la mejor herramienta, pero su estudio por depuración de la creatinina presenta una serie de inconvenientes.

Las guías K-DOQI y KDIGO, entre otras, recomiendan la estimación del FG mediante ecuaciones obtenidas a partir de la medida de la concentración de creatinina sérica, la edad, el sexo y la raza. Estas ecuaciones son más exactas que la medida de la creatinina sérica aislada^(47,48).

El grupo Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) publicó una ecuación conocida como CKD-EPI y que es recomendada por las guías KDIGO 2012, utilizando como variables para su cálculo: edad, sexo, raza y creatinina (no considera el peso), pudiéndose acceder a ella a través de la web⁽⁴⁹⁾.

A continuación se realizará un punteo de aspectos prácticos que el clínico deberá tener en cuenta en los pacientes con IC y ERC al momento de definir la terapéutica:

- La presencia de ERC moderada no es contraindicación para el uso de IECA, ARA II o ARM, incluso los datos sobre sacubitril/valsartán permiten sustentar el mismo concepto para este fármaco. En estadios más avanzados se debe individualizar el tratamiento^(8,45,50).
- Es esperable una agravación de la función renal hasta en 30% cuando se inicia el tratamiento con IECA, lo que no es indicación de suspensión de los mismos.
- La ERC no es una contraindicación para la prescripción de BB.
- Los diuréticos de asa son de elección para el tratamiento de los síntomas congestivos. Ante la presencia de resistencia diurética es necesario definir la causa de la misma (transgresión dietética, in-

gesta de antiinflamatorios no esteroideos [AINE], etcétera) y aumentar la dosis de diuréticos para lograr el efecto deseado⁽⁵¹⁾.

- En casos de hipervolemia en que se deteriora la función renal, la congestión es el factor fundamental y no se deben suspender los diuréticos, siendo a veces necesario aumentarlos.
- Las tiazidas son menos eficaces con FG <30 ml/min y no se deberían indicar; sin embargo, pueden ser útiles en casos de resistencia a diuréticos de asa potenciando sus efectos⁽⁵¹⁾.
- La digoxina, debido a su estrecho margen terapéutico, se debe utilizar con precaución en pacientes con ERC⁽⁵²⁾.
- La amiodarona no requiere ajuste de dosis.
- La ivabradina se debe utilizar con precaución si el FG es <15 ml/min, dado que no está estudiada en esta población.
- La warfarina no requiere ajuste de dosis.
- Los anticoagulantes directos en general requieren ajuste de dosis según la función renal⁽²²⁾.
- Estatinas: la atorvastatina es de elección en los pacientes con ERC⁽⁵³⁾.

3.4.1. Síndrome cardiorenal

Debido a la directa relación entre la disfunción renal y la IC, en la última década se ha venido manejando el concepto de síndrome cardiorenal o renocardíaco como una entidad con características propias diferentes a la falla renal o cardíaca aisladas. La misma será abordada en otro capítulo de este suplemento especial, por lo cual nos limitamos simplemente a enunciarla⁽⁵⁴⁾.

3.5. Diabetes mellitus

La diabetes mellitus (DM) también es una comorbilidad frecuente, con una prevalencia que oscila entre

25% a 45% en los diferentes registros⁽⁴²⁾. En la UMIC la prevalencia de DM es 20% (datos sin publicar).

La incidencia de IC es mayor en pacientes diabéticos; el estudio UKPDS mostró que la incidencia se modificaba con el valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), siendo 2% al año en los diabéticos con HbA1c <6% y 12% al año con HbA1c >10%⁽⁵⁵⁾.

Los pacientes que asocian DM presentan peor clase funcional, mayor número de ingresos por IC y mayor mortalidad que los no diabéticos⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾.

Al abordar los aspectos terapéuticos se debe considerar la seguridad, efectividad y posibles interacciones de los fármacos prescritos para ambas patologías.

A los BB se les atribuye la posibilidad de enmascarar los síntomas de hipoglucemia, aumentar el riesgo de dislipemia y disminuir la sensibilidad a la insulina, y ello podría explicar su reducida indicación en varios registros; sin embargo, los beneficios cardiovasculares superan ampliamente a estos posibles inconvenientes y debe promoverse su indicación en los pacientes con ICFe⁽⁵⁹⁾.

El carvedilol, por su acción alfabloqueante, disminuiría la resistencia a la insulina a diferencia de los B1 selectivos, lo cual podría ser un argumento para su elección. Si bien en el estudio COMET el carvedilol redujo 22% la incidencia de nueva diabetes respecto del metoprolol en un seguimiento a casi cinco años, sea cual sea el BB indicado, es claro el beneficio de los mismos^(8,60,61).

En cuanto a los IECA, los ARAII y los ARM, no se han comprobado diferencias entre pacientes diabéticos y no diabéticos, por lo cual su indicación se mantiene más allá de esta comorbilidad⁽⁸⁾.

Dentro de los diuréticos, si bien los tiazídicos pueden producir hiperglucemia, no se deben contraindicar pero sí realizar controles metabólicos frecuentes⁽⁶²⁾.

Elementos a considerar sobre el tratamiento de la DM en pacientes con IC:

- No existe evidencia a favor de realizar control estricto de la glicemia en la IC, sí un control gradual y progresivo de la misma^(8,63).
- Metformina: a pesar de que su uso se ha asociado con acidosis láctica, esta es infrecuente. Es el único fármaco que ha demostrado reducir la mortalidad por cualquier causa en pacientes con IC, por lo que es considerada de primera elección⁽⁶⁴⁾.
- Sulfonilureas: el estudio UGDP mostró que su uso se asociaba a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, pero estudios posteriores no lo pudieron confirmar, de manera que en la actualidad aún persiste controversia sobre su seguridad y no son de primera elección⁽⁶⁵⁾.

- Glitazonas: su uso se ha relacionado con una mayor retención de líquidos y están contraindicadas en pacientes con IC, independientemente de su clase funcional⁽⁶⁶⁾.
- Acarbosa: los datos disponibles son limitados y no permiten formular recomendaciones⁽⁶⁷⁾.
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4): sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Se han publicado varios estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo, que han evaluado *end points* cardiovasculares duros. En el estudio SAVOR se vio que la saxagliptina alcanzó el criterio de no inferioridad, pero se observó un inesperado incremento en la incidencia de hospitalización por IC. Sin embargo, en los estudios llevados a cabo con otros agentes no se observaron diferencias significativas en las tasas de hospitalización por IC comparado con placebo. Sería posible concluir que el riesgo en IC es bajo y se asocia principalmente con el uso de saxagliptina⁽⁶⁸⁻⁷⁰⁾.
- Agonistas del receptor del péptido de tipo glucagón 1 (ARGLP-1): exenatide, liraglutide, lixisenatide. No existe suficiente experiencia en pacientes con IC. Yu y colaboradores, en un estudio observacional en 57.737 pacientes, analizaron de forma conjunta los IDPP 4 y los ARGLP-1 sin encontrar relación entre su uso y la incidencia de IC⁽⁷¹⁾.
- Inhibidores de cotransportadores del Na-glucosa 2 (SGLT2): empagliflozina, dapagliflozina. La empagliflozina ha demostrado reducir las tasas de hospitalización y muerte por IC en pacientes con alto riesgo cardiovascular, por lo que este grupo de fármacos se presenta como muy auspicioso en los diabéticos con IC⁽⁷²⁾.
- Insulina: la evidencia no es concluyente en cuanto al riesgo o beneficio de su uso. Por ser una hormona que retiene sodio, podría exacerbar la retención hídrica y agravar la IC. Al igual que con las sulfonilureas existe controversia en cuanto a mortalidad y hospitalización. Las indicaciones de insulinar son iguales a los pacientes sin IC⁽⁷³⁾.
- Cuando un paciente ingresa por una descompensación de su IC es recomendable retirar todos los hipoglucemiantes orales y pasar a una insulinización transitoria⁽⁷⁴⁾.

3.6. Distiroidismo

La disfunción tiroidea (hipertiroidismo/hipotiroidismo) se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con IC respecto a la población general, con una prevalencia aproximada de 15% a 30%⁽⁷⁵⁾.

En la UMIC, la prevalencia de hipertiroidismo es de 5% y de hipotiroidismo es de 10% (datos sin publicar).

La disfunción tiroidea se puede presentar como comorbilidad de la IC, o ser la causa de la misma; en este capítulo solo se abordará la primera de estas situaciones.

3.6.1. Hipertiroidismo

La presencia de hipertiroidismo conlleva un peor pronóstico dado el aumento del catabolismo y del consumo energético además del incremento en la incidencia de FA hasta en 20%⁽⁷⁵⁾.

Las etiologías del hipertiroidismo en pacientes con IC son similares a la población general y el tratamiento, cuando no es causado por amiodarona, no difiere del de los pacientes sin IC, siendo el radioyodo el tratamiento de primera línea. Se reserva el tratamiento farmacológico (antitiroideos de síntesis) cuando está contraindicado el radioyodo, o como terapia puente al mismo.

3.6.2. Hipotiroidismo

El hipotiroidismo rara vez es causa primaria de IC, pero su concomitancia se asocia a un peor pronóstico pudiendo actuar como causa de descompensación, por lo que siempre que se halle un hipotiroidismo clínico (TSH elevada y T4-T3 descendidas) debe realizarse terapia de sustitución hormonal.

El hipotiroidismo subclínico (TSH elevada y T4-T3 normales) es una situación frecuente y tiene las mismas connotaciones que el hipotiroidismo manifiesto, por lo que su pesquisa debe ser sistemática y debe ser tratado si la TSH > 10 mU/l. No está indicado el tratamiento con TSH < 7mU/l, quedando una “zona gris” entre 7-10 mU/l en la que la evidencia es discutida y no existe fuerte recomendación al respecto⁽⁷⁶⁾.

3.6.3. Distiroidismos por amiodarona

La amiodarona es un fármaco frecuentemente utilizado en pacientes con IC, ya sea para prevención de recurrencia de FA o prevención de arritmias ventriculares.

Existe una semejanza estructural entre la amiodarona y su metabolito desetilamiodarona con las hormonas tiroideas. Como posee, además, un alto contenido en yodo (37% de su peso molecular) puede llevar al desarrollo de distiroidismos⁽⁷⁷⁾.

Se sugiere dosificación de TSH previo al inicio del tratamiento con amiodarona y luego en forma periódica cada tres a seis meses hasta por lo menos un año luego de suspendido el fármaco.

Prácticamente todos los pacientes en tratamiento con amiodarona pueden tener un ascenso de la TSH con un leve aumento de T4 y T3 durante los primeros meses, lo que se consideran variaciones aceptables.

El hipotiroidismo inducido por amiodarona se puede observar hasta en 20% de los casos y el hipertiroidismo hasta en 10%.

Mientras que en el hipertiroidismo se debe suspender el fármaco y realizar tratamiento en acuerdo con endocrinólogo, en el hipotiroidismo puede mantenerse la amiodarona, si es imprescindible, instaurándose la sustitución hormonal⁽⁷⁸⁾.

3.7. Disfunción eréctil

La presencia de disfunción eréctil (DE) puede ser un componente negativo en la calidad de vida del paciente, quien, habitualmente, no relata este problema por vergüenza, por lo que es importante considerarlo en el interrogatorio⁽⁷⁹⁾.

Se deben tener en cuenta comorbilidades favorecedoras como la diabetes o arteriopatías y tener presente que múltiples drogas utilizadas para el tratamiento de la IC pueden aumentar la DE, como los diuréticos tiazídicos, los BB o la espirolactona. Es importante pesquisar síntomas de ansiedad y depresión acompañantes.

El clínico debe determinar, mediante un interrogatorio efectivo, si el componente predominante en la génesis de la DE es orgánico o psicógeno y considerar la consulta con un especialista en medicina sexual.

En el tratamiento de la DE predominantemente orgánica, los inhibidores de la 5 fosfodiesterasa han demostrado su utilidad con un perfil hemodinámico favorable en pacientes con ICFeR. Estos fármacos están contraindicados en pacientes que reciben nitratos⁽⁸⁰⁾.

3.8. Trastornos ventilatorio-respiratorios durante el sueño

Los trastornos ventilatorio-respiratorios durante el sueño son muy frecuentes en la IC con una prevalencia que puede llegar a más de 60%. Se asocian a aumento de la morbimortalidad por IC y su tratamiento puede mejorar el pronóstico y la calidad de vida⁽⁸¹⁾.

Las dos formas más comunes son la apnea obstructiva del sueño (AOS) y la apnea central del sueño (ACS), siendo importante su diferenciación pues tienen distintas implicancias pronósticas y terapéuticas⁽⁸²⁾.

El juicio clínico y el alto valor de sospecha son fundamentales para un correcto diagnóstico, disponiéndose de cuestionarios para el screening rápido⁽⁸³⁾.

Si bien existen actualmente equipos que simplifican su diagnóstico, sigue siendo la polisomnografía el instrumento para su confirmación.

En cuanto a la terapéutica, optimizar el tratamiento de la IC es la principal estrategia. Para pacientes que persisten sintomáticos a pesar del manejo óptimo de la IC, la ventilación no invasiva

(VNI) con el uso del dispositivo de presión positiva en la vía aérea (PAP) mejora los parámetros de la IC y del trastorno ventilatorio⁽⁸⁴⁾.

La VNI se debe indicar fundamentalmente durante la noche. El beneficio se observa en reducción del índice apnea/hipopnea, mejoría en el volumen espiratorio forzado en 1 segundo, en el test de la marcha y en la oxigenación nocturna⁽⁸⁵⁾.

Respecto al tratamiento específico de la AOS, la reducción del sobrepeso y la obesidad, junto con VNI-PAP, han mostrado buenos resultados, promoviendo el uso de esta última para mejorar la calidad de vida de los pacientes⁽⁸⁶⁾.

No se recomienda el uso de adaptos servo-ventilación (ASV) en ICFEr, ya que se demostró aumento de mortalidad cardiovascular y por otras causas^(86,87).

3.9. Fragilidad y deterioro cognitivo

Dada la alta prevalencia de la IC en los adultos mayores, la fragilidad y el deterioro cognitivo son frecuentes asociaciones que dificultan el manejo de la misma.

Existen sistemas de puntuación de fragilidad que permiten objetivación y seguimiento de esta problemática. Los ancianos frágiles que ingresan por IC tienen peor evolución, mayor mortalidad y requieren seguimiento estrecho con estrategias especiales de cuidado⁽⁸⁸⁾.

El deterioro cognitivo es común en los pacientes con IC con una prevalencia que varía ampliamente (30% a 80%). Tiene un origen multifactorial, impacta negativamente en la capacidad de autocuidado y está asociado a mayor morbimortalidad. Existen instrumentos de evaluación rápida para su detección como el Mini Mental State Examination o la evaluación cognitiva Montreal⁽⁸⁹⁾.

3.10. Depresión

La depresión está presente entre el 17% y 37% de los pacientes con IC y tiene impacto negativo en el pronóstico. En un estudio transversal descriptivo de 151 pacientes de UMIC se detectó depresión mayor en el 29,8% de los mismos^(5,90).

Es importante su pesquisa y para ello existen cuestionarios breves, sencillos y validados⁽⁹¹⁾.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina son considerados seguros para el tratamiento en pacientes con cardiopatía debiendo evitarse el uso de antidepresivos tricíclicos. Las intervenciones psicosociales, las terapias cognitivo-conductuales y el entrenamiento físico han mostrado efectos beneficiosos en la calidad de vida.

3.11. Obesidad

La obesidad se ha convertido en una de las mayores preocupaciones sanitarias en el mundo por su creciente aumento en la población general.

Cuando se encuentra asociada a la IC puede dificultar el diagnóstico por síntomas similares como disnea, intolerancia al ejercicio, edemas maleolares, con malas ventanas para evaluación ecocardiográfica y valores de péptidos natriuréticos falsamente bajos^(93,94).

Se ha observado que los pacientes obesos con ICFEr tienen una mortalidad cardíaca menor que el resto de los pacientes, lo que se ha denominado “paradoja de la obesidad”⁽⁹⁵⁾.

Existen dos posibles hipótesis para explicar este fenómeno: una plantea que los obesos tienen una mayor reserva de masa corporal para enfrentar el efecto catabólico de la enfermedad; la otra hipótesis se vincula con los procesos inflamatorios: las personas con sobrepeso tienen algunos factores que los protegen de la inflamación (lipoproteínas que neutralizan las toxinas liberadas por ciertas bacterias intestinales; un mayor número de receptores para el factor de necrosis tumoral [TNF], lo que inhibe el TNF circulante, y una respuesta disminuida del sistema neurohumoral).

No existen estudios prospectivos que demuestren que sea seguro o beneficioso bajar de peso para los pacientes con ICFEr. Por el contrario, está documentado que la pérdida de peso se asocia con alta morbimortalidad, peor clase funcional y mala calidad de vida⁽⁹⁶⁾. Sin embargo, en los pacientes con IC con índice de masa corporal entre 35 y 45, el descenso de peso resulta beneficioso para mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio⁽⁸⁾.

3.12. Cáncer

El abordaje de la relación entre cáncer e IC ha tomado relevancia en los últimos años ya que, por un lado, el aumento de la sobrevida de los pacientes con IC ha permitido comprobar una mayor incidencia de cáncer en relación con la población general y, por otro lado, la mayor efectividad de los tratamientos oncológicos ha permitido observar las consecuencias cardiotoxicas de los mismos⁽⁹⁷⁾.

De los fármacos utilizados en las patologías neoplásicas, los que más comúnmente causan cardiotoxicidad son las antraciclinas (doxorubicina), el trastuzumab y los inhibidores de la tirosinasa⁽⁹⁸⁾.

Es importante el papel de un trabajo cardioncológico conjunto para definir los pacientes con mayor riesgo de desarrollar cardiotoxicidad y el adecuado manejo farmacológico de los que la desarrollan⁽⁹⁹⁾.

Resumen conceptual

- Las comorbilidades son muy frecuentes en la insuficiencia cardíaca y su consideración y abordaje forman parte del tratamiento holístico de esta patología. Su conocimiento y pesquisa sistemáticas pueden redundar en un mejor pronóstico, mejor calidad de vida y eventual mayor sobrevida.

3.13. Gota y artritis

La artritis reumatoide es una patología muy frecuente y es muy común la indicación de AINE para el tratamiento sintomático.

Los AINE se desaconsejan en pacientes portadores de IC, ya que es bien conocido su efecto adverso sobre la función renal, la posibilidad de descompensar la IC y su interacción negativa con los IECA y ARA II. Esto limita seriamente el tratamiento del dolor, que incluiría solo paracetamol o derivados opiáceos⁽¹⁰⁰⁾.

En cuanto a los fármacos modificadores de la enfermedad reumatoide y su seguridad en la IC, no hay suficiente evidencia para determinar conductas.

La hiperuricemia y la gota pueden ser exacerbadas por el tratamiento diurético. Si bien no está probada la seguridad de allopurinol o de oxipurinol en pacientes con ICFe, se recomienda su indicación cuando los síntomas son intensos y recurrentes para mantener los niveles de uratos por debajo de 6 mg/dl. Para la crisis gotosa se recomienda el uso de butacolicina⁽¹⁰¹⁾.

Bibliografía

1. **Martínez Velilla NI, de Gaminde Inda I.** Índices de comorbilidad y multimorbilidad en el paciente anciano. *Med Clin* 2011;136(10):441-6.
2. **Uhlig K, Leff B, Kent D, Dy S, Brunnhuber K, Burgers JS, et al.** A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity. *J Gen Intern Med* 2014;29(4):670-9.
3. **van Deursen VM, Urso R, Laroche C, Damman K, Dahlström U, Tavazzi L, et al.** Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014;16(1):103-11.
4. **Acle S, Ormaechea G, Álvarez P.** Síndrome cardio-renal-anemia en la insuficiencia cardíaca sistólica. *Arch Med Int* 2014;36(3):95-100.
5. **Muñiz P, Álvarez Rocha P, Silveira A, Ormaechea G, Silvera Pérez G.** Prevalencia de depresión en la cohorte de pacientes de una unidad de insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Méd Urug* 2013;29(3):174-80.
6. **Centers for Medicare and Medicaid Services.** Chronic conditions among medicare beneficiaries, ChartBook: 2012 edition. Baltimore, MD: CMS, 2013. Disponible en: <https://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/2012ChartBook.html>. [Consulta: 15 Nov 2017].
7. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017;136(6):e137-e161.
8. **Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016;37(27):2129-200.
9. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al.** 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013;128(16):e240-327.
10. **Gheorghiade M, Sopko G, De Luca L, Velazquez EJ, Parker JD, Binkley PF, et al.** Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006;114(11):1202-13.
11. **Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM.** A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2):210-8.
12. **Domanski MJ, Krause-Steinrauf H, Massie BM, Deedwania P, Follmann D, Kovar D, et al.** A comparative analysis of the results from 4 trials of beta-blocker therapy for heart failure: BEST, CIBIS-II, MERIT-HF, and COPERNICUS. *J Card Fail* 2003;9(5):354-63.
13. **Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.** Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010;376(9744):875-85.
14. **Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z.** Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart* 2011;97(4):278-86.
15. **Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, Pressler ML, Carson PE, Belkin RN, et al.** Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996;335(15):1107-14.

16. **Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Vibæk L, Korup E, et al.** Defibrillator implantation in patients with non ischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016;375(13):1221-30.
17. **Hohnloser SH, Israel CW.** Current evidence base for use of the implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 2013;128(2):172-83.
18. **Yokoshiki H, Mitsuyama H, Watanabe M, Mitsuhashi T, Shimizu A.** Cardiac resynchronization therapy in ischemic and non-ischemic cardiomyopathy. *J Arrhythm* 2017;33(5):410-6.
19. **Lip GY, Skjøth F, Overvad K, Rasmussen LH, Larsen TB.** Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015;104(12):1088-96.
20. **James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al.** 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311(5):507-20.
21. **Wang TJ, Larson MG, Levy D, Vasan RS, Leip EP, Wolf PA, et al.** Temporal relations of atrial fibrillation and congestive heart failure and their joint influence on mortality: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2003;107(23):2920-5.
22. **Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al.** 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016;37(38):2893-962.
23. **Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, Barlera S, Franzosi MG, Latini R, et al.** Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;372(9645):1231-9.
24. **Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, et al.** 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016;37(39):2999-3058.
25. **Young JB, Abraham WT, Albert NM, GattisS-tough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al.** Relation of low hemoglobin and anemia to morbidity and mortality in patients hospitalized with heart failure (insight from the OPTIMIZE-HF registry). *Am J Cardiol* 2008;101(2):223-30.
26. **Tang YD, Katz SD.** The prevalence of anemia in chronic heart failure and its impact on the clinical outcomes. *Heart Fail Rev* 2008;13(4):387-92.
27. **Pereira CA, Roscani MG, Zanati SG, Matsubara BB.** Anemia, heart failure and evidence-based clinical management. *Arq Bras Cardiol* 2013;101(1):87-92.
28. **Desai A, Lewis E, Solomon S, McMurray JJ, Pfeffer M.** Impact of erythropoiesis-stimulating agents on morbidity and mortality in patients with heart failure: an updated, post-TREAT meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2010;12(9):936-42.
29. **Wong CC, Ng AC, Kritharides L, Sindone AP.** Iron deficiency in heart failure: looking beyond anaemia. *Heart Lung Circ* 2016;25(3):209-16.
30. **Manito N, Cerqueiro JM, Comín-Colet J, García-Pinilla JM, González-Franco A, Grau-Amorós J, et al.** Documento de consenso de la Sociedad Española de Cardiología y la Sociedad Española de Medicina Interna sobre el diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro en la insuficiencia cardíaca. *Rev Clin Esp* 2017;217(1):35-45.
31. **Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R, et al.** Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: a subanalysis of the FAIR-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2013;15(11):1267-76.
32. **Suskovic S, Kosnik M, Lainscak M.** Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: two for tea or tea for two? *World J Cardiol* 2010;2(10):305-7.
33. **Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV.** Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *Eur J Heart Fail* 2009;11(2):130-9.
34. **Brenner S, Güder G, Berliner D, Deubner N, Fröhlich K, Ertl G, et al.** Airway obstruction in systolic heart failure - COPD or congestion? *Int J Cardiol* 2013;168(3):1910-6.
35. **Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE.** Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: a meta-analysis. *Chest* 2004;125(6):2309-21.
36. **Tashkin DP, Leimer I, Metzendorf N, Decramer M.** Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events?: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res* 2015; 16:65.
37. **Souverein PC, Berard A, Van Staa TP, Cooper C, Egberts ACG, Leufkens HGM, et al.** Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart* 2004;90(8):859-65.
38. **Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, de Miguel Díez J.** Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol* 2009;45(8):387-93.
39. **Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E.** Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4): CD003566.
40. **Aronow WS.** Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas withcoexisting conditions: diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail* 2003;9(3):142-7.

41. **Filippatos G, Farmakis D, Parissis J.** Renal dysfunction and heart failure: things are seldom what they seem. *Eur Heart J* 2014;35(7):416-8.
42. **Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al.** Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;149(2):209-16.
43. **Hillege HL.** Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation* 2006;113(5):671-8.
44. **Löffler AI, Cappola TP, Fang J, Hetzel SJ, Kadlec A, Astor B, et al.** Effect of renal function on prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2015;115(1):62-8.
45. **Schefold JC, Filippatos G, Hasenfuss G, Anker SD, von Haehling S.** Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management. *Nat Rev Nephrol* 2016;12(10):610-23.
46. **Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al.** Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(3):302-16.
47. **National Kidney Foundation.** K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
48. **Gràcia García S, Montañés Bermúdez R, Morales García LJ, Díez de Los Ríos MJ, Jiménez García JÁ, Macías Blanco C, et al.** Estado actual de la implementación de las ecuaciones de estimación del filtrado glomerular en los laboratorios españoles. *Nefrología* 2012;32(4):508-16.
49. **Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al.** A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009;150(9):604-12.
50. **Desai AS, McMurray JJ V, Packer M, Swedberg K, Rouleau JL, Chen F, et al.** Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015;36(30):1990-7.
51. **Wilcox CS.** New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(3):798-805.
52. **Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, Massie BM, Krumholz HM.** Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the Digoxin Intervention Group Trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(8):2195-203.
53. **Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al.** American Association of Clinical endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease: executive summary. *Endocr Pract* 2017;23(4):479-97.
54. **Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R.** Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-39.
55. **King P, Peacock I, Donnelly R.** The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999;48(5):643-8.
56. **Carrasco-Sánchez FJ, Gomez-Huelgas R, Formiga F, Conde-Martel A, Trullàs JC, Bettencourt P, et al.** Association between type-2 diabetes mellitus and post-discharge outcomes in heart failure patients: findings from the RICA registry. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;104(3):410-9.
57. **Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D.** Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *J Card Fail* 2008;14(7):615-25.
58. **MacDonald MR, Petrie MC, Hawkins NM, Petrie JR, Fisher M, McKelvie R, et al.** Diabetes, left ventricular systolic dysfunction, and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2008;29(10):1224-40.
59. **Shah SM, Carey IM, DeWilde S, Richards N, Cook DG.** Trends and inequities in beta-blocker prescribing for heart failure. *Br J Gen Pract* 2008;58(557):862-9.
60. **Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al.** Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362(9377):7-13.
61. **Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al.** Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292(18):2227-36.
62. **Patterson JH, Adams KF Jr.** Investigating the role of thiazide-like diuretics in acute heart failure: potential approach to an unmet need. *J Card Fail* 2016;22(7):537-8.
63. **Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A.** Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(5):422-8.
64. **Ekeruo IA, Solhpour A, Taegtmeier H.** Metformin in diabetic patients with heart failure: safe and effective? *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2013;7(6):417-22.

65. **Schwartz TB, Meinert CL.** The UGDP controversy: thirty-four years of contentious ambiguity laid to rest. *Perspect Biol Med* 2004;47(4):564-74.
66. **Qaseem A, Barry MJ, Humphrey LL, Forcica MA.** Oral pharmacologic treatment of type 2 diabetes mellitus: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017;166(4):279-90.
67. **Chang CH, Chang YC, Lin JW, Chen ST, Chuang LM, Lai MS.** Cardiovascular risk associated with acarbose versus metformin as the first-line treatment in patients with type 2 diabetes: a nation wide cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(3):1121-9.
68. **Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al.** Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369(14):1317-26.
69. **Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al.** Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(3):232-42.
70. **White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al.** Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369(14):1327-35.
71. **Yu OHY, Filion KB, Azoulay L, Patenaude V, Majdan A, Suissa S.** Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care* 2015;38(2):277-84.
72. **Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.** Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28.
73. **Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.** Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367(4):319-28.
74. **Marín-Peñalver JJ, Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ.** Management of hospitalized type 2 diabetes mellitus patients. *J Transl Int Med* 2016;4(4):155-61.
75. **Klein I, Danzi S.** Thyroid disease and the heart. *Circulation* 2007;116(15):1725-35.
76. **Singh S, Duggal J, Molnar J, Maldonado F, Barsano CP, Arora R.** Impact of subclinical thyroid disorders on coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2008;125(1):41-8.
77. **Rizzo LFL, Bruno OD.** Amiodarona y disfunción tiroidea. *Medicina (B. Aires)* 2012;72(1):63-74.
78. **Bogazzi F, Tomisti L, Bartalena L, Aghini-Lombardi F, Martino E.** Amiodarone and the thyroid: a 2012 update. *J Endocrinol Invest* 2012;35(3):340-8.
79. **Vlachopoulos C, Jackson G, Stefanadis C, Montorsi P.** Erectile dysfunction in the cardiovascular patient. *Eur Heart J* 2013;34(27):2034-46.
80. **Al-Ameri H, Kloner RA.** Erectile dysfunction and heart failure: the role of phosphodiesterase type 5 inhibitors. *Int J Impot Res* 2009;21(3):149-57.
81. **MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A.** The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):38-42.
82. **Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, et al.** Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2015;104(3):208-16.
83. **Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP.** Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131(7):485-91.
84. **Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al.** Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005;353(19):2025-33.
85. **Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al.** Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015;36(23):1463-9.
86. **Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al.** 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2017;70(6):776-803.
87. **Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E, et al.** Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015;373(12): 1095-105.
88. **Turner G, Clegg A.** Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing* 2014;43(6):744-7.
89. **Cannon JA, McMurray JJ, Quinn TJ.** Hearts and minds: association, causation and implication of cognitive impairment in heart failure. *Alzheimers Res Ther* 2015;7(1):22.
90. **Bichara V, Estofan L, De Rosa R.** Depresión en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica: prevalencia y evaluación en base a características clínicas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y de laboratorio. *Rev Fed Arg Cardiol* 2012;41(3):196-201.
91. **Álvarez Rocha P, Muñoz Prechac P, Silveira A, Silvera Pérez G, Ormaechea Gorricho G.** Utilidad de una encuesta rápida para pesquisa de depresión

- (EPD.3PO) en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica. *Insuf Card* 2013; 8(4):165-70.
92. **Newhouse A, Jiang W.** Heart Failure and Depression. *Heart Fail Clin* 2014;10(2):295-304.
93. **López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi M.** Obesidad y corazón. *Rev Espa Cardiol* 2011;64(2):140-9.
94. **Madamanchi C, Alhosaini H, Sumida A, Runge MS.** Obesity and natriuretic peptides, BNP and NT-proBNP?: mechanisms and diagnostic implications for heart failure. *Int J Cardiol* 2014;176(3): 611-7.
95. **Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, MacLellan WR, Woo MA, Tillisch JH.** The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(3):789-95.
96. **Pocock SJ, McMurray JJV, Dobson J, Yusuf S, Granger CB, Michelson EL, et al.** Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008;29(21):2641-50.
97. **Deswal A, Basra SS.** Incident cancer in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013;62(10): 887-8.
98. **Eschenhagen T, Force T, Ewer MS, de Keulenaer GW, Suter TM, Anker SD, et al.** Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011;13(1):1-10.
99. **López-Fernández T, Martín García A, Santaballa Beltrán A, Montero Luis Á, García Sanz R, Mazón Ramos P, et al.** Cardio-Onco-Hematología en la práctica clínica: documento de consenso y recomendaciones. *Rev Esp Cardiol* 2017;70(6):474-86.
100. **Page RL, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, et al.** Drugs that may cause or exacerbate heart failure. *Circulation* 2016;134(6):1-38.DOI: 10.1161/CIR.0000000000000426.
101. **Doehner W, Jankowska EA, Springer J, Lainscak M, Anker SD.** Uric acid and xanthine oxidase in heart failure: emerging data and therapeutic implications. *Int J Cardiol* 2016;213:15-9.