



**Universidad  
Zaragoza**

## Trabajo Fin de Grado

Comorbilidades asociadas a la insuficiencia cardíaca y su pronóstico. Revisión bibliográfica

Comorbidities associated with heart failure and their prognosis. Literature review

Autora

Laura Urgel Yagüe

Directora

Anyuli Gracia Gutiérrez

Codirector

Fernando J. Ruiz Laiglesia

Facultad de Medicina  
Curso 2020/2021

## LISTADO DE ABREVIATURAS:

- aGLP-1:** agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1
- AHA:** *American Heart Association*
- ARA II:** antagonista de los receptores de la angiotensina II
- DM:** diabetes mellitus
- EPOC:** enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- ERC:** enfermedad renal crónica
- FA:** fibrilación auricular
- FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo
- HR:** hazard ratio
- HTA:** hipertensión arterial
- IC-FEc:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
- IC-FEm:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango intermedio
- IC-FEr:** insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida
- IC:** insuficiencia cardíaca
- ICC:** insuficiencia cardíaca congestiva
- iDPP-4:** inhibidores de la enzima dipeptil peptidasa 4
- IECA:** inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
- IMC:** índice de masa corporal
- iSGLT-2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2
- NNT:** número necesario a tratar
- NYHA:** *New York Heart Association*
- OR:** odds ratio
- RR:** riesgo relativo
- SCA:** síndrome coronario agudo
- TA:** tensión arterial

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN/ABSTRACT. PALABRAS CLAVE.....</b>	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>8</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>8</b>
<b>5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....</b>	<b>9</b>
<b>5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL .....</b>	<b>11</b>
<b>5.2. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO .....</b>	<b>15</b>
<b>5.3. DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>17</b>
<b>5.4. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....</b>	<b>21</b>
<b>5.5. FIBRILACIÓN AURICULAR.....</b>	<b>23</b>
<b>5.6. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA.....</b>	<b>25</b>
<b>5.7. ANEMIA Y FERROPENIA.....</b>	<b>27</b>
<b>5.8. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA .....</b>	<b>29</b>
<b>6. CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>7. LIMITACIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>

## 1. RESUMEN/ABSTRACT. PALABRAS CLAVE

La insuficiencia cardíaca (IC) es una enfermedad crónica que afecta principalmente a personas de edad avanzada y es considerada una de las principales causas de morbimortalidad en los países desarrollados. Su prevalencia continúa en ascenso a medida que envejece la población y se ha convertido en un problema de salud pública a nivel mundial.

Se trata de un síndrome clínico con diversos fenotipos que difieren en la etiología, características del paciente y comorbilidades asociadas, siendo la disfunción diastólica (IC con fracción de eyección conservada) la que cursa más frecuentemente en pacientes ancianos, principalmente mujeres, con historia de hipertensión arterial y con mayor carga de comorbilidades.

La mayoría de los pacientes con IC padecen alguna comorbilidad, pudiendo actuar ésta como causa, consecuencia o simplemente ser ambas entidades coincidentes. No obstante, la presencia de comorbilidad en el paciente con IC modifica la evolución de la cardiopatía favoreciendo su progresión y su posible descompensación y, también, su tratamiento. El manejo terapéutico de estos pacientes debe adaptarse a cada comorbilidad, evitando igualmente aquellos fármacos que puedan empeorar la IC.

El hecho de padecer una comorbilidad asociada a la IC condiciona un peor pronóstico con mayor número de ingresos, mayor mortalidad y peor calidad de vida. Las patologías que se asocian con una mayor mortalidad y hospitalización en este tipo de pacientes son la diabetes mellitus, la cardiopatía isquémica y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; mientras que la que se asocia con peor calidad de vida es la anemia.

A partir de estos hechos, surge la importancia de la valoración integral del paciente, la detección precoz de las comorbilidades y el abordaje multidisciplinar apropiado de las mismas para reducir el impacto tan negativo que tienen sobre la IC y mejorar la supervivencia y la calidad de vida de estos pacientes.

**Palabras clave:** *insuficiencia cardíaca, comorbilidades, pronóstico, hospitalización, mortalidad, calidad de vida.*

Heart failure (HF) is a chronic disease that mainly affects the elderly and is considered one of the main causes of morbidity and mortality in developed countries. Its prevalence continues to rise as the population ages and it has become a worldwide public health problem.

It is a clinical syndrome with various phenotypes that differ in etiology, patient characteristics and associated comorbidities, with diastolic dysfunction (HF with preserved ejection fraction) being the most common in elderly patients, mainly women, with a history of hypertension and a greater burden of comorbidities.

Most patients with HF have some comorbidity, which can act as a cause, as a consequence or simply both entities may be coincident. However, the presence of comorbidity in patients with HF modifies the heart disease evolution, favoring its progression and possible decompensation, as well as its treatment. The therapeutic management of these patients should be adapted to each comorbidity, avoiding drugs that can worsen HF.

The fact of having a comorbidity associated with HF leads to a worse prognosis with a higher number of admissions, higher mortality and poorer quality of life. The pathologies that are associated with greater mortality and hospitalization in this type of patient are diabetes mellitus, ischemic heart disease and chronic obstructive pulmonary disease; while the comorbidity associated with worse quality of life is anemia.

Based on these facts, the importance of a comprehensive assessment of the patient arises, together with an early detection of comorbidities and an appropriate multidisciplinary approach, with the aim of reducing the negative impact of these comorbidities on HF and of improving both the survival and the quality of life of these patients.

**Keywords:** *heart failure, comorbidities, prognosis, hospitalization, mortality, quality of life.*

## 2. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un problema de salud pública creciente a nivel mundial, ya que constituye una de las principales causas de morbilidad y es la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en el mundo occidental (1). Su prevalencia e incidencia aumentan con la edad; de hecho aproximadamente el 70% de los pacientes con IC tienen más de 70 años (2).

Se calcula que unos 64.3 millones de personas en el mundo padecen esta enfermedad, y en los países desarrollados la prevalencia de IC en la población adulta es del 1-2%. Esta prevalencia asciende a más del 10% en pacientes que tienen 65 años o más (3). La incidencia global se sitúa en torno a 1-5 casos por año por cada 1000 habitantes, y asciende significativamente a 40 casos por 1000 personas-año en individuos mayores de 75 años (4).

Según la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología, la IC es un síndrome clínico que cursa con síntomas típicos (disnea, edemas en tobillos y fatiga) que pueden acompañarse de signos (ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares y edema periférico) causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que conlleva a una reducción del gasto cardíaco o elevación de las presiones intracardíacas en reposo o con estrés (5).

La IC es una enfermedad muy heterogénea que comprende una amplia variedad de fenotipos. La clasificación de estos según la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es importante, ya que difiere en la etiología subyacente, las características demográficas, las comorbilidades asociadas y la respuesta al tratamiento (5):

<b>IC-FEr</b>	<b>IC-FEm</b>	<b>IC-FEc</b>
FEVI <40%	FEVI 40-49%	FEVI ≥50%

**Figura 1.** Tipos de IC según la FEVI: con fracción de eyección reducida (IC-FEr), en rango intermedio (IC-FEm) y conservada (IC-FEc) (5)

En la IC-FEr existe alteración en la función contráctil ventricular y habitualmente se acompaña de dilatación del ventrículo izquierdo (cardiomegalia). Sin embargo, en la IC-

FEc no existe inicialmente alteración primaria de la contractilidad y la función sistólica se mantiene conservada, por lo que el problema radica en una dificultad en el llenado ventricular por anomalías en la distensibilidad o relajación de la pared del ventrículo izquierdo, y consecuentemente, se desarrolla disfunción diastólica (6).

Los pacientes con IC-FEc son característicamente de edad más avanzada, principalmente mujeres y más frecuentemente presentan antecedentes de hipertensión arterial y fibrilación auricular; mientras que la historia de cardiopatía isquémica es menos frecuente que en los pacientes con IC-FEr (4). Por tanto, cabe esperar que este tipo de pacientes ancianos y con función sistólica preservada asocien una mayor carga de comorbilidades que determinen su calidad de vida, los recursos necesarios para su manejo y su pronóstico.

La mayoría de los estudios de IC se han realizado en pacientes con FEVI reducida, y es en este grupo en el que se ha objetivado que el tratamiento ha conseguido reducir la morbimortalidad al bloquear el efecto deletéreo que tiene la activación neurohumoral en esta enfermedad (5). Es sorprendente que mientras la mortalidad en la IC-FEr ha disminuido en los últimos años, la IC-FEc sigue siendo un reto, y quizá sea debido al impacto de las comorbilidades (3).

El diagnóstico de la IC-FEc es más complejo que el de la IC-FEr y se debe en parte a la presencia de comorbilidades que pueden enmascarar el diagnóstico; por ejemplo, la obesidad y el envejecimiento pueden manifestarse con síntomas similares a la IC o, sin embargo, se puede realizar un diagnóstico erróneo de IC-FEc en casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); influyendo además la falta de disponibilidad de ecocardiografía en Atención Primaria (3).

La IC-FEc se asocia con una mayor prevalencia de comorbilidades que la IC-FEr y muchas de ellas aceleran la progresión de la misma mediante mecanismos inflamatorios (7). Además, los pacientes con IC y comorbilidad no cardiovascular (anemia, insuficiencia renal crónica, diabetes, obesidad, EPOC) tienen un mayor riesgo de mortalidad y mayor duración de su estancia hospitalaria durante los ingresos en comparación con pacientes con IC sin comorbilidad o comorbilidad cardiovascular (8).

También es reseñable el gasto económico que supone esta enfermedad cada vez más prevalente. Se calcula que, en la actualidad, se dedica entre un 1% y 2% del gasto

sanitario a la IC en los países desarrollados, representado mayoritariamente por los ingresos hospitalarios (9).

Por todas las razones anteriormente expuestas, es fundamental la búsqueda activa y el manejo adecuado y precoz de las comorbilidades para atender al paciente con IC de manera global, y no centrando los esfuerzos única y exclusivamente en el tratamiento de la cardiopatía (1). De esta forma se logrará reducir el impacto negativo de las comorbilidades, mejorando la evolución de la IC y la calidad de vida del paciente.

### 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

**Hipótesis:** Las comorbilidades asociadas a la IC provocan un impacto negativo en el paciente, empeorando significativamente su pronóstico.

**Objetivos** de la revisión bibliográfica:

1. Enumerar las comorbilidades más prevalentes asociadas a la IC y explicar cómo influyen sobre ésta.
2. Señalar el manejo terapéutico óptimo de cada una de las comorbilidades con mayor impacto y relevancia sobre la IC.
3. Determinar el pronóstico que tiene cada comorbilidad sobre la IC, en términos de mortalidad, hospitalización y empeoramiento de la calidad de vida.

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se basa en la realización de una búsqueda bibliográfica y revisión de la literatura en las siguientes bases de datos multidisciplinares y biomédicas: ScienceDirect, Dialnet, Google Académico, Scielo, Medline y PubMed; en relación con las comorbilidades asociadas a la IC más importantes y prevalentes.

Para tal propósito, se consultaron las siguientes palabras clave: *heart failure, comorbidities, prognosis, hospitalization, mortality, quality of life, heart failure with preserved ejection fraction, heart failure with reduced ejection fraction, hypertension, anaemia, iron deficiency, atrial fibrillation, coronary artery disease, diabetes mellitus, obesity, metabolic syndrome, chronic obstructive pulmonary disease, chronic kidney disease*. La búsqueda en PubMed se completó utilizando los descriptores MeSH que

albergaban lo más relevante acerca del tema: “*heart failure*” (*major topic*), “*comorbidity*” y “*prognosis*”.

La estrategia de búsqueda en PubMed (base de datos más utilizada) fue la siguiente: se seleccionaron los términos *heart failure*, *comorbidities* y *prognosis* y resultaron 5293 citas. Se seleccionaron aquellos artículos más relevantes publicados en los últimos 10 años (2011-2021) obteniendo una n=3877 y se limitó la búsqueda a los que tuviesen disponibilidad gratuita (n=1709) y los escritos en inglés/español (n=1696). Además, se focalizó la búsqueda a estudios realizados en la especie humana y en adultos, reduciéndose la muestra a 1306 artículos. Se incluyeron fundamentalmente ensayos clínicos, estudios multicéntricos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica quedando una “n” final de 934, de la cual se optó por la lectura de los que resultaron más interesantes, aproximadamente 100 artículos.

Posteriormente, se realizó bibliografía cruzada para obtener otros estudios que aportaban datos nuevos y relevantes y añadirlos a la revisión.

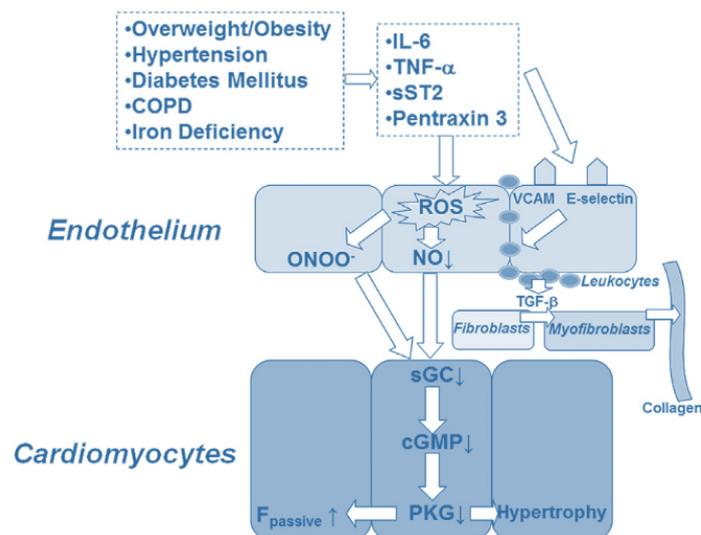
También fueron revisadas en marzo de 2021 las últimas actualizaciones de la ESC (*European Society of Cardiology*) respecto al diagnóstico y tratamiento de la IC y de la AHA (*American Heart Association*), así como información incluida dentro de la literatura médica.

## 5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las comorbilidades juegan un papel importante en la IC (2):

- Están implicadas en su desarrollo.
- Contribuyen a su progresión.
- Asocian un peor pronóstico.

Estos hechos fueron explicados en 2013 con el nuevo paradigma de Paulus W y Tschöpe C, en el que se identificó un estado proinflamatorio sistémico inducido por las comorbilidades responsable de las alteraciones en la estructura y mecánica cardíacas: hipertrofia, rigidez y disfunción diastólica del ventrículo izquierdo (10); sustituyendo de esta forma a la poscarga como estímulo clásico de la IC (2). Así, se crean complejas interacciones entre unas comorbilidades y otras, y entre éstas y el sistema cardiovascular, llevando finalmente al desarrollo de la IC (11).



**Figura 2.** Remodelado miocárdico en la IC-FEC. Importancia de las comorbilidades. (10)

Las comorbilidades que más frecuentemente se asocian a la IC son: hipertensión arterial, fibrilación auricular, anemia y ferropenia, obesidad y síndrome metabólico, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, EPOC y cardiopatía isquémica (12).

COMORBILIDAD	%
Hipertensión arterial	85
Fibrilación auricular	54,3
Anemia	53,2
Dislipemia	46,9
Diabetes Mellitus	44,3
Obesidad	36
Insuficiencia renal	30,8
EPOC	27,4
Infarto de miocardio	22
Demencia	13,5
Enfermedad cerebrovascular	13,5
Enfermedad arterial periférica	13,5

**Figura 3.** Comorbilidades más frecuentes en la IC según el Registro Nacional de Insuficiencia Cardíaca (RICA) (12)

## 5.1. HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La hipertensión arterial (HTA) es un estado patológico caracterizado por un aumento sostenido de la presión arterial por encima de 140/90 mm Hg. Es la comorbilidad más prevalente en la IC (12) y el principal factor de riesgo para el desarrollo y progresión de la misma (13), recomendándose en este grupo no superar los 130/80 mm Hg (13,14).

La HTA crónica produce una sobrecarga de presión que evoluciona hacia una hipertrofia concéntrica del ventrículo izquierdo e IC-FEc, y si esta situación se mantiene en el tiempo puede terminar en IC-FEr (15). A pesar de que la HTA es un claro desencadenante de IC, en estadios avanzados una tensión arterial (TA) sistólica alta podría proteger frente a eventos cardiovasculares, por lo que tampoco se aconseja disminuir la TA por debajo del valor objetivo (14,15).

La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la IC también son útiles para el control de la TA, lo que supone una ventaja en el manejo de estas dos entidades (12).

Se recomiendan los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARAII) como fármacos de primera línea para tratar la HTA en pacientes con IC, tanto IC-FEr como IC-FEc (5). Ambos inhiben la acción de la angiotensina II, consiguiendo efecto antihipertensivo y disminución del remodelado ventricular (16). Ensayos como SOLVD y CONSENSUS han demostrado que los IECA son útiles en todas las clases funcionales de la NYHA (*New York Heart Association*) y aumentan la supervivencia en estos pacientes (17–19).

No se han encontrado diferencias entre los IECA y ARAII respecto a eficacia como antihipertensivos en la IC, pero un metaanálisis evidenció que sacubitrilo/valsartán (LCZ696), al combinar doble mecanismo de acción, reducía con mayor eficacia la TA que los IECA y ARAII (15). El estudio PARADIGM-HF demostró beneficio pronóstico del LCZ696 frente a enalapril en todos los pacientes con IC-FEr (16,20,21).

Son eficaces y seguros los beta-bloqueantes, antagonistas del receptor de mineralocorticoides y los diuréticos (5).

Los beta-bloqueantes (carvedilol, metoprolol, bisoprolol y nebivolol) administrados en la fase estable de la enfermedad, son los que han demostrado un aumento significativo de la supervivencia en estudios como el CIBIS II y el MERIT-HF (19,22,23).

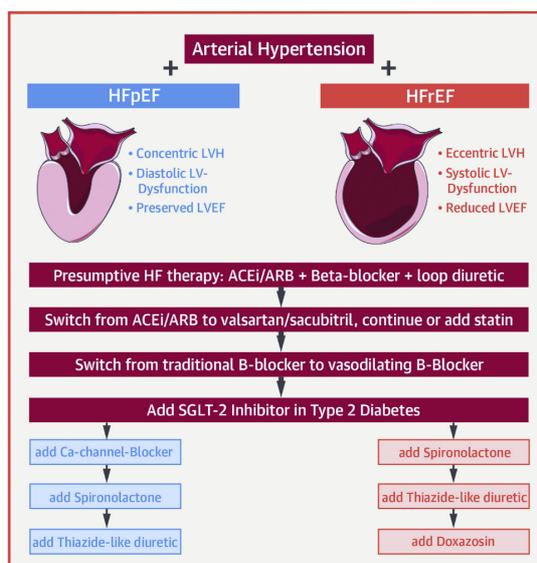
El ensayo RALES también demostró disminuir la mortalidad en pacientes con IC-FEr tratados con espironolactona, puesto que la aldosterona hace que progrese la IC mediante mecanismos proinflamatorios y profibróticos (24,25).

El tratamiento diurético a dosis bajas ha demostrado prevenir el desarrollo de IC. Los diuréticos de asa se consideran de elección en el paciente hipertenso con IC, pero cuando éste presente clínica congestiva sería conveniente valorar el uso de diuréticos tiazídicos por ser más potentes (14).

Los calcio-antagonistas no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) deben ser evitados en pacientes con IC-FEr por su efecto inotrópico negativo, mientras que el amlodipino ha demostrado ser seguro (14) y no incrementa la morbilidad y mortalidad en pacientes con IC y disfunción sistólica según el estudio PRAISE (19,26).

La seguridad y la eficacia de los alfa-bloqueantes como doxazosina en el manejo de pacientes con HTA e IC permanecen inciertas, ya que podrían aumentar el riesgo de ictus y enfermedad cardiovascular según el estudio ALLHAT (15).

En los pacientes que persiste la HTA a pesar de tratamiento con IECA o ARAII + beta-bloqueante + diurético de asa podría plantearse el cambio del IECA o ARAII por sacubitrilo/valsartán y el beta-bloqueante por uno que asocie efecto vasodilatador. Además, el uso de estatinas estaría indicado en la IC-FEc para mejorar la disfunción microvascular presente en estos pacientes (15).



**Figura 4.** Estrategia terapéutica en pacientes con IC e HTA persistente (15)

La HTA, independientemente de otros factores de riesgo que presente el paciente, asocia un aumento de la mortalidad cardiovascular y por cualquier causa (14).

Si el paciente hipertenso además asocia IC se complica su manejo y empeora su pronóstico, tal y como se demostró en una cohorte del estudio Framingham: la mortalidad a los 5 años de la aparición de la IC hipertensiva fue del 76% en hombres y del 69% en mujeres. No obstante, la muerte por IC atribuible a la HTA está infravalorada al coexistir otras causas de mortalidad por HTA frecuentes como son el ictus y el infarto de miocardio (9,14).

Los pacientes que desarrollan IC-FE<sub>c</sub> generalmente tienen el antecedente de HTA. Los resultados en estos pacientes no varían mucho respecto a los que desarrollan IC-FE<sub>r</sub> de otras etiologías. En un ensayo con 2802 pacientes se evaluaron estos resultados y fueron muy similares: la mortalidad total fue del 5% vs. 7% y la mortalidad a un año 22% vs. 26%. La hospitalización por IC y las complicaciones intrahospitalarias tampoco difirieron entre los dos grupos (27).

Estudios controlados han demostrado que un control óptimo de la HTA puede reducir la incidencia de IC en casi un 50% (28).

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PROPÓSITO	MUESTRA	RESULTADOS
SOLVD 1991 (18)	Ensayo clínico multicéntrico  (Enalapril vs. Placebo)	Demostrar la efectividad de los IECA sobre la mortalidad y hospitalización en pacientes con IC-FE <sub>r</sub>	2569 pacientes con ICC clase II-III (NYHA) y FE $\leq$ 35%	Enalapril redujo la mortalidad total un 20% (HR=0,84) y la hospitalización por IC un 37% (HR=0,63)
CONSENSUS 1987 (19)	Ensayo clínico multicéntrico  (Enalapril vs. Placebo)	Demostrar la efectividad de los IECA sobre la mortalidad en pacientes con IC	253 pacientes con ICC clase IV (NYHA)	Enalapril redujo la mortalidad total un 27%

PARADIGM-HF 2014 (20)	Ensayo clínico (LCZ696 vs. Enalapril)	Demostrar el beneficio pronóstico de LCZ696 frente a enalapril en pacientes con IC	8436 pacientes con ICC clase II-IV (NYHA), FE $\leq 40\%$	LCZ696 redujo la mortalidad cardiovascular y la hospitalización por IC un 15% (HR=0,85)
CIBIS II 1999 (22)	Ensayo clínico multicéntrico (Bisoprolol vs. Placebo)	Demostrar el beneficio pronóstico de los beta-bloqueantes en la IC	2647 pacientes con ICC clase III-IV (NYHA) y FE $\leq 35\%$	Bisoprolol redujo la mortalidad total un 34% y la muerte súbita un 44%
MERIT-HF 1997 (23)	Ensayo clínico multicéntrico (Metoprolol vs. Placebo)	Demostrar el beneficio pronóstico de los beta-bloqueantes en la IC	3991 pacientes con ICC clase II-IV (NYHA) y FE $\leq 40\%$	Metoprolol redujo la mortalidad total y el riesgo de hospitalización por cualquier causa un 19%; y la mortalidad y el riesgo de hospitalización por IC un 31%. La clase funcional de la NYHA mejoró en el grupo que tomaba metoprolol.
RALES 1999 (25)	Ensayo clínico multicéntrico (Espironolactona vs. Placebo)	Demostrar la efectividad de espironolactona sobre la mortalidad en pacientes con IC	261 pacientes con ICC clase III-IV (NYHA) y FE $< 35\%$	Espironolactona demostró reducir la mortalidad por IC un 30%
PRAISE 1996 (26)	Ensayo clínico (Amlodipino vs. Placebo)	Demostrar la no inferioridad de amlodipino en pacientes con IC	1153 pacientes con ICC clase III-IV (NYHA) y FE $< 30\%$	Amlodipino tuvo efecto neutro en la mortalidad total y hospitalización por causa cardiovascular (39% vs 42%)

**Figura 5.** Síntesis de los estudios revisados en el tratamiento de la HTA e IC. Fuente: elaboración propia

## 5.2. OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

La obesidad, definida como índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares e IC, especialmente para la IC-FEc (11). A través de mecanismos inflamatorios y de sobrecarga de volumen, produce hipertrofia y disfunción precoz del ventrículo izquierdo, aumentando la incidencia y progresión de la IC (11,29).

Su diagnóstico puede ser complicado cuando se asocia a la IC, ya que ambas enfermedades se presentan con una clínica similar, la obesidad cursa con niveles de péptidos natriuréticos falsamente bajos y, además, hace que la ventana ecocardiográfica no sea buena, enmascarando así el diagnóstico de IC (28).

Respecto al manejo de estos pacientes, perder peso es conveniente para mejorar su calidad de vida, evitar enfermedades derivadas de la obesidad o para optar a terapias avanzadas (trasplante cardíaco o dispositivos de asistencia ventricular) (14). No hay evidencia suficiente, pero la AHA recomienda la pérdida de peso en los pacientes con un IMC  $>40$  kg/m<sup>2</sup> para mejorar la sintomatología y la tolerancia al ejercicio físico, pero no en aquellos con un IMC  $<30$  kg/m<sup>2</sup> porque podría empeorar la clase funcional (5,30).

Las modificaciones del estilo de vida se indican en todos los pacientes con obesidad o síndrome metabólico. Incluyen una dieta baja en grasas saturadas y trans, colesterol y azúcares simples y un aumento del consumo de frutas, verduras y fibra; y ejercicio físico aeróbico moderado 5 veces por semana durante 30 minutos (14,29,30).

El metaanálisis ExTraMATCH (n=801) demostró en pacientes obesos con IC incluidos en un programa de ejercicio, una disminución de la mortalidad total con un número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 17 para evitar una muerte. De igual modo, los hallazgos de otro metaanálisis (n=3647) fueron la reducción de las hospitalizaciones por IC con un RR=0,72, de la mortalidad con un RR=0,91 y una mejoría de la calidad de vida (14).

El orlistat, un inhibidor de la lipasa intestinal, reúne poca evidencia científica. En un estudio con 21 pacientes con IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> y FEVI  $<40\%$  tratados con dieta y orlistat, demostró una pérdida de peso mayor que en el grupo control que únicamente realizaba dieta, además de una mejoría en el test de la marcha de 6 minutos y en la clase funcional (14). No obstante, al haberse testado en una muestra muy pequeña de pacientes, no se

puede confirmar que el orlistat sea un fármaco eficaz para perder peso en pacientes obesos con IC.

La cirugía bariátrica está indicada en la obesidad grado II (IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) y grado I (IMC 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>) si coexisten comorbilidades, pero su eficacia y seguridad en pacientes con IC tampoco han sido probadas (14,29). Un estudio retrospectivo de 14 pacientes obesos con IC-FEr tratados con bypass gastroyeyunal demostró una reducción del IMC de 50 a 36,8 kg/m<sup>2</sup>, una mejora significativa de la FEVI (del 23 al 33%) y una mejoría de la clase funcional (14). Los resultados de éste y otros estudios (31) incitan a seguir investigando para definir mejor el tipo de paciente candidato a cirugía bariátrica de forma segura, los resultados a largo plazo de esta intervención y las técnicas quirúrgicas más apropiadas.

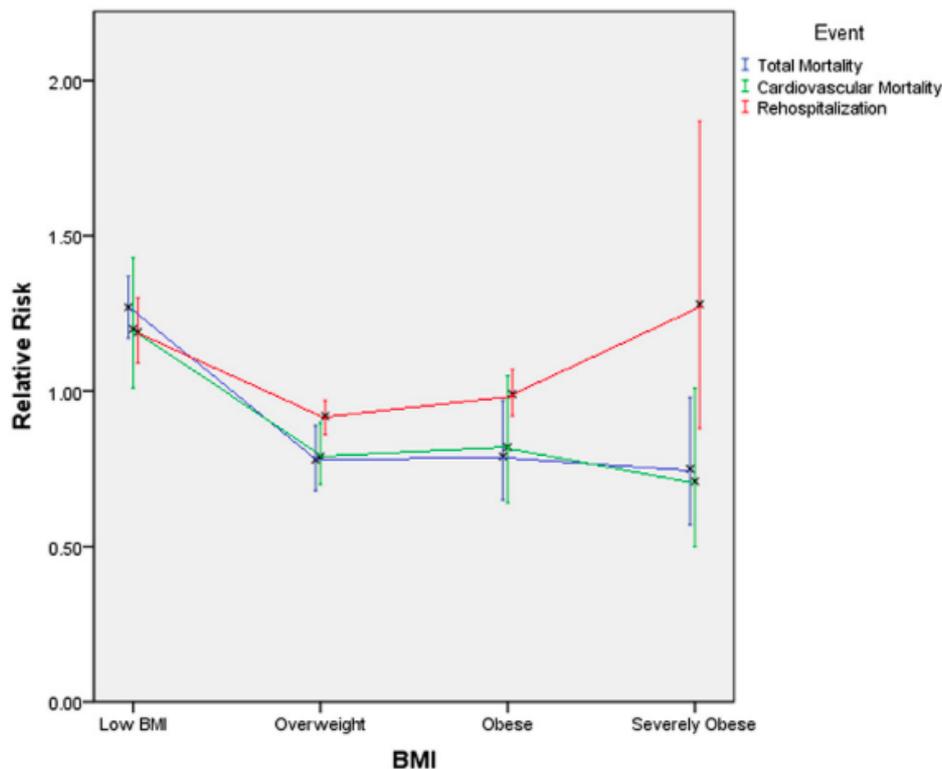
Respecto al tratamiento de la hiperlipidemia, las estatinas no se indican de manera rutinaria en pacientes con IC, al menos que estén indicadas para prevenir la enfermedad aterosclerótica. La rosuvastatina en algunos estudios ha demostrado que al disminuir el colesterol LDL consigue reducir el número de hospitalizaciones por IC, pero en otros no se han encontrado diferencias significativas frente a placebo (14). Lo que está claro es que aumentos en el ratio colesterol total/colesterol HDL se asocian con un riesgo elevado de IC (9).

En cambio, existe un fenómeno paradójico que describe que la obesidad se correlaciona con mejores resultados en pacientes con IC avanzada. Esta “obesidad paradójica” puede deberse a que existe una mayor reserva metabólica frente al catabolismo y la caquexia presentes en estadios finales de la IC crónica, y a que el aumento de lipoproteínas que neutralizan endotoxinas pueda tener efecto antiinflamatorio (1,2,28).

En el estudio KCHF (*Kyoto Congestive Heart Failure*) se encontró asociación entre el muy bajo peso (IMC  $< 16$  kg/m<sup>2</sup>) y la mortalidad a un año en pacientes con IC: un 36,3% en los de muy bajo peso frente al 9% en obesos (32). Sin embargo, hay que considerar que la caquexia cardíaca pudiera actuar como factor de confusión en este estudio e influir directamente en la alta mortalidad de los pacientes con muy bajo peso, siendo necesario ser cautos en la interpretación de estos resultados.

Un metaanálisis con una muestra de 22807 pacientes obtuvo resultados similares: el riesgo de mortalidad total, mortalidad por causa cardiovascular y hospitalización era mayor en los pacientes con IMC bajo, en comparación con aquellos que padecían

obesidad. Aunque se observó que los que tenían obesidad severa ( $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) igualaban el riesgo de hospitalización a los que tenían IMC bajo ( $< 20 \text{ kg/m}^2$ ): RR 1,28 vs. RR=1,19 (33).



**Figura 6.** Mortalidad total, mortalidad por causa cardíaca y hospitalización según el IMC en pacientes con IC (33)

### 5.3. DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) es una de las comorbilidades más frecuentes de la IC. Cada una de ellas incrementa el riesgo de padecer la otra y empeora su pronóstico (34).

El estudio Framingham constató que la IC era dos veces más frecuente en hombres y 5 veces más en mujeres con diabetes, respecto a pacientes no diabéticos (35). Estudios observacionales sugieren que por cada punto que aumenta la HbA1c, se incrementa el riesgo de IC en un 8-16% (36). Asimismo, la DM constituye un factor predictor importante de IC sintomática en aquellos con disfunción del ventrículo izquierdo asintomática (34).

Bien es conocido que la hiperglucemia, la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina producen disfunción microvascular que favorece el desarrollo de aterosclerosis

acelerada y enfermedad coronaria (37,38); con el consecuente remodelado y disfunción miocárdica (29). Además, DM e IC contribuyen al desarrollo de insuficiencia renal, lo que empeora aún más el pronóstico (2).

Es conveniente recordar que la principal causa de muerte y discapacidad en el paciente diabético es la enfermedad cardiovascular (37), por tanto, esto suma importancia al manejo óptimo que requieren estas dos entidades.

No existe evidencia a favor de controlar estrictamente la glucemia, ya que no ha demostrado beneficio sobre la IC en comparación con las estrategias de control estándares (14,28).

Especialmente importante es el ejercicio físico cuando coexisten DM e IC. Mejora la función metabólica y el perfil lipídico, aumenta la sensibilidad periférica a la insulina, disminuye la TA y mejora la capacidad funcional del paciente (35).

La metformina es el único antidiabético que ha demostrado reducir la tasa de mortalidad global en los pacientes con DM e IC (39), por eso se considera de primera elección (12). Se postula que tiene efecto cardioprotector y evita la progresión de la IC (14).

En la actualidad existe controversia sobre el uso de las sulfonilureas, por lo que no son fármacos de primera línea. En ensayos como UKPDS o ADVANCE se concluyó que no aumentaban el riesgo de IC, pero otros estudios mostraron lo contrario; así pues, su seguridad no ha sido establecida por el momento (40). Las sulfonilureas de última generación parecen no asociarse a un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares adversos (14).

Las tiazolidinedionas o glitazonas están contraindicadas en la IC, independientemente de la clase funcional (NYHA I-IV) (12), ya que tienen como efecto secundario la retención hidrosalina y pueden precipitar IC en pacientes de riesgo o empeorar la evolución de ésta (14), tal y como se demostró en el estudio RECORD (36,41).

Respecto a los inhibidores de la enzima dipeptil peptidasa 4 (iDPP-4) se puede concluir que el riesgo que tienen en la IC es bajo y se asocia fundamentalmente a la saxagliptina, teniendo en cuenta los resultados de estudios como SAVOR-TIMI (36,42) y CARMELINA (43).

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP-1) han demostrado en diversos estudios como LEADER disminuir el riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (36,44).

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) son fármacos glucosúricos muy prometedores en el tratamiento de la IC. En los ensayos EMPA-REG OUTCOME (45) y CANVAS, se demostró que empaglifozina y canaglifozina, respectivamente, disminuían la hospitalización por IC con una magnitud similar (36), y por tanto, mejoraban el pronóstico de los pacientes con DM e IC.

Respecto al uso de insulina en pacientes con DM e IC no existe evidencia concluyente (28). En la DM tipo 2 la insulinización se lleva a cabo cuando la enfermedad está avanzada, por lo que estos pacientes suelen presentar un perfil cardiometabólico más deteriorado y mayor incidencia de eventos cardiovasculares; por lo tanto, esta situación puede actuar como factor de confusión en los estudios que evalúan la seguridad de la insulina en la IC (14). El estudio ORIGIN pareció demostrar una tendencia no significativa hacia la disminución de las hospitalizaciones por IC en pacientes tratados con insulina glargina (HR 0'91) (40), sin embargo, no hay ensayos que muestren evidencia consistente y significativa. Se postula que la insulina tiene efecto inotrópico positivo y podría mejorar la IC-FEr (12), aunque, por otra parte, produce aumento de peso y retención hidrosalina, pudiendo empeorar la IC y la DM (36).

A modo de conclusión, la estrategia de tratamiento ideal en un paciente con DM tipo 2 e IC sería una combinación de aGLP-1 e iSGLT2 añadida al tratamiento de base con metformina (46). De esta forma, se aborda toda la fisiopatología cardiovascular presente en ambas entidades.

En cuanto al pronóstico de estos pacientes, el riesgo de mortalidad y hospitalización por IC es notablemente mayor en los sujetos con DM (34). Así lo establece el estudio DIAMOND, que evaluó la influencia de la DM en el riesgo de muerte en 5491 pacientes hospitalizados por IC congestiva: la mortalidad a un año fue del 31%, muy superior a la de los no diabéticos, y el 50% de los pacientes con IC y DM fallecieron a los 3 años (40). De igual modo, en el registro REACH se evidenció que en pacientes con IC y DM el riesgo de muerte cardiovascular (HR=2,45) y hospitalización por IC (OR ajustado=4,72) era mayor que en los no diabéticos (47).

La supervivencia a los 5 años en pacientes con IC aislada es del 46%, mientras que en los que coexisten DM e IC desciende hasta el 37% (9).

Asimismo, la DM se sitúa en los primeros puestos de comorbilidades con mayor impacto negativo sobre la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes con IC (8).

ESTUDIO	TIPO DE ESTUDIO	PROPÓSITO	MUESTRA	RESULTADOS
Masoudi et al 2005 (39)	Cohorte retrospectiva  (Metformina vs. insulina, sulfonilurea o inhibidor de la alfa-glucosidasa)	Demostrar el beneficio pronóstico de la metformina frente a otros antidiabéticos en pacientes con IC	1865 pacientes con IC en tratamiento con metformina y 12069 con IC en tratamiento con otros antidiabéticos	Metformina redujo la mortalidad por todas las causas (OR=0,82), sin aumentar el riesgo de acidosis láctica
RECORD 2009 (41)	Ensayo clínico multicéntrico  (Rosiglitazona añadida a otro antidiabético vs. metformina o sulfonilurea)	Evaluar los eventos adversos cardiovasculares asociados a la rosiglitazona	4447 pacientes diabéticos tipo 2 (HbA1c 7-9%)	Rosiglitazona aumentó significativamente el volumen telediastólico y la hospitalización por IC (HR= 2'1)
SAVOR TIMI 2011 (42)	Ensayo clínico multicéntrico  (Saxagliptina vs. Placebo)	Evaluar los eventos cardiovasculares de saxagliptina en pacientes con DM e IC	16492 pacientes con DM tipo 2 y riesgo cardiovascular/enfermedad cardiovascular establecida	No diferencias significativas en el riesgo de muerte por causa cardiovascular, pero saxagliptina aumentó la hospitalización por IC un 27% (HR=1,27)
CARMELINA 2018 (43)	Ensayo clínico multicéntrico  (Linagliptina vs. Placebo)	Evaluar los eventos cardiovasculares de linagliptina en pacientes con DM e IC	6979 pacientes con DM tipo 2 y riesgo cardiovascular/enfermedad cardiovascular establecida	No diferencias significativas en el riesgo de desarrollar IC: 6% vs. 6,5% (HR=0,90)

<b>LEADER 2016</b> (44)	Ensayo clínico multicéntrico  (Liraglutida vs. Placebo)	Evaluar los eventos cardiovasculares de liraglutida en pacientes con DM e IC	9340 pacientes con DM tipo 2 y riesgo cardiovascular/enfermedad cardiovascular establecida	Liraglutida redujo la mortalidad por causa cardiovascular: 13% vs. 14,9% (HR=0,87)
<b>EMPA-REG OUTCOME 2013</b> (45)	Ensayo clínico multicéntrico  (Empaglifozina vs. Placebo)	Evaluar la seguridad de empaglifozina en pacientes con DM e IC	7020 pacientes con DM tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida (10% con IC)/ riesgo cardiovascular	Empaglifozina redujo la mortalidad cardiovascular un 38% y la hospitalización por IC un 35% (HR= 0,86)

**Figura 7.** Síntesis de los estudios revisados en el tratamiento de la DM e IC. Fuente: elaboración propia

## 5.4. CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En los países desarrollados, la IC y el síndrome coronario agudo (SCA) constituyen las principales causas de muerte y hospitalización (48).

La cardiopatía isquémica es la causa más frecuente de IC-FEr, pero también puede ocasionar IC-FEc, o simplemente ser una comorbilidad asociada a la IC de otra etiología (28,29).

Respecto al tratamiento de la IC y la cardiopatía isquémica, los beta-bloqueantes son los fármacos antianginosos de primera línea (5) debido a la mejoría que producen en el pronóstico de estos pacientes (demostrado en ensayos ya citados anteriormente como CIBIS II o MERIT-HF) (22,23).

La ivabradina está indicada en pacientes en ritmo sinusal con frecuencia cardíaca  $\geq 70$  latidos por minuto, cuando los beta-bloqueantes no se toleren, estén contraindicados o se necesite un mayor alivio del dolor anginoso (5). En el estudio SIGNIFY, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 19102 pacientes con angina estable (12049 presentaban angina limitante de la actividad física), se concluyó

que no había diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio o muerte cardiovascular entre ivabradina y placebo; sin embargo, en el grupo de pacientes con angina que limitaba su actividad se probó una mayor incidencia de eventos adversos (49), por lo que se debe evitar en este tipo de pacientes.

Otros fármacos antianginosos que se pueden añadir si la angina no cede y han demostrado ser efectivos y seguros en la IC son los nitratos, la trimetazidina y el amlodipino. El nicorandil y la ranolazina pueden ser efectivos pero su seguridad permanece incierta en la IC. Verapamilo y diltiazem se contraindican como antianginosos en la IC-FEr por riesgo de empeoramiento clínico (5).

La trimetazidina siempre se ha recomendado en la angina de pecho, pero recientemente se han comprobado sus efectos beneficiosos sobre la IC (mejoría clínica y de la FEVI) en ensayos como los dirigidos por Momen et al y Jatain et al en 2016; por lo que podría estar especialmente indicada en los pacientes con IC y cardiopatía isquémica, aunque se requiere una mayor evidencia científica (50).

En los pacientes con IC, la revascularización coronaria se recomienda en aquellos con angina persistente a pesar del tratamiento médico, historia de arritmia ventricular sintomática o parada cardíaca, aunque existe controversia en cuanto a la mejoría de resultados con este procedimiento (5,28).

La IC en el contexto de un SCA es un importante factor predictivo del pronóstico del paciente. Determina una mala evolución clínica con más ingresos y, además, asocia un alto riesgo de mortalidad a 1 año. Este mal pronóstico es independiente de la FEVI, al haberse observado que pacientes con IC-FEc presentaban un pronóstico a largo plazo sutilmente mejor que aquellos con IC-FEr.(48).

En el registro CORONOR, se siguieron 3785 pacientes con enfermedad coronaria estable durante 5 años y 211 fueron hospitalizados por IC (incidencia acumulada=5,7%), siendo este hecho un potente predictor de mortalidad (HR=5,97) (51).

En el registro OPTIMIZE-HF, en el 15% de los pacientes que padecían IC se identificó la cardiopatía isquémica como primera causa de hospitalización, y los que requirieron ingreso tenían mayores tasas de mortalidad intrahospitalaria, así como tras 60 y 90 días del ingreso (9).

La cardiopatía isquémica y la IC tienen un impacto muy negativo en la calidad de vida. Un análisis de 6226 pacientes reveló que a lo largo de 5 años con la enfermedad era buena en un 57%, mala en un 18% y muy mala en un 25% (52). Los resultados fueron heterogéneos, pero destaca el importante deterioro de la calidad de vida que experimentaron una cuarta parte de los pacientes.

## 5.5. FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (FA) es la arritmia cardíaca más frecuente en pacientes con IC (28) y su prevalencia aumenta con la edad y con la gravedad de la IC (1).

Existe una compleja interacción entre estas dos comorbilidades; la IC predispone a desarrollar FA y ésta puede incurrir en la evolución de la IC descompensándola y dificultando su manejo. La FA implica irregularidad en la sístole auricular y reducción del gasto cardíaco y, a su vez, la IC puede conducir a FA mediante la elevación de presiones auriculares y activación del sistema nervioso simpático y renina-angiotensina (35).

En cuanto al manejo terapéutico de la IC y la FA, la anticoagulación ha mejorado el pronóstico de estos pacientes, por lo que están indicados los anticoagulantes orales, además del tratamiento estándar de la IC crónica (53).

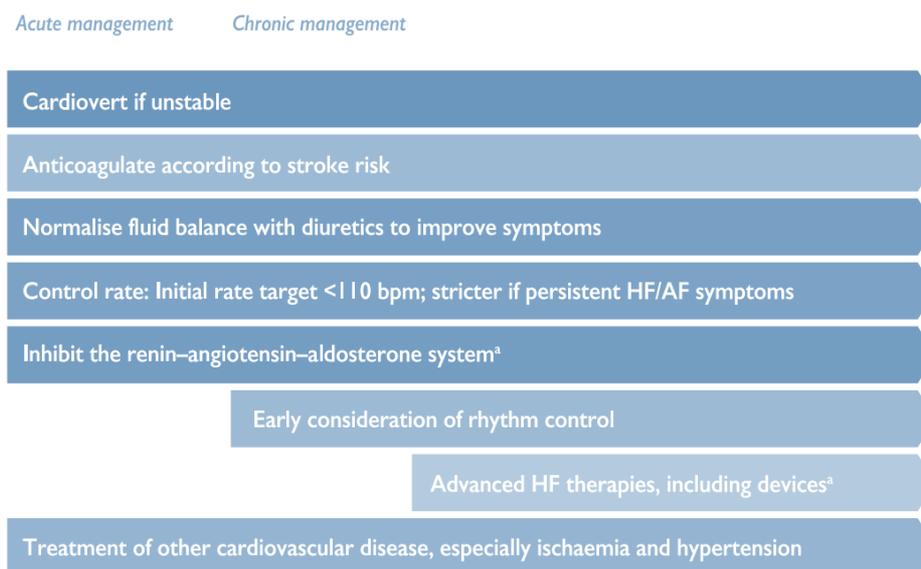
En la IC-FEr únicamente los beta-bloqueantes y la digoxina se indican para descender la frecuencia cardíaca, ya que verapamilo y diltiazem empeorarían la función ventricular debido a su inotropismo negativo (53).

Los beta-bloqueantes son los fármacos de primera línea en pacientes con IC estable (53), aunque un metaanálisis de diez ensayos clínicos controlados y aleatorizados demostró que no se reducía la mortalidad total en los pacientes tratados con beta-bloqueantes que padecían IC y FA, frente a pacientes con IC en ritmo sinusal (54).

La digoxina se reserva cuando el beta-bloqueante no consigue un adecuado control de la frecuencia cardíaca o existe intolerancia a éste (55). Está especialmente indicada en pacientes en los que coexisten IC-FEr y FA, ya que tiene efecto inotrópico positivo y disminuye la conducción aurículo-ventricular (53,56). Asocia un efecto neutro sobre la mortalidad, pero reduce el número de ingresos hospitalarios por IC (53).

En los casos en los que la FA causa IC-FEr y en pacientes sintomáticos, es necesario controlar el ritmo cardíaco. La amiodarona es una opción que ha demostrado ser segura en la IC, además de poder ser utilizada cuando existe cardiopatía estructural. La ablación con catéter podría ser útil para mejorar el gasto cardíaco y la calidad de vida del paciente (53), y ha demostrado ser superior a amiodarona al reducir el número de ingresos y mortalidad en pacientes con IC-FEr (57). Los antiarrítmicos clase IC (propafenona y flecainida) y la dronedarona están contraindicados cuando existe cardiopatía estructural de base (57).

En un estudio dirigido por Jacob P. Kelly se analizaron 2 grupos de pacientes con IC-FEr y FA: uno recibió tratamiento para el control de la frecuencia y otro para el control del ritmo cardíaco. Se observó un descenso de la mortalidad total a 1 año en el grupo que se controló el ritmo (37,5% frente al 30,8%), por lo que puede ser una estrategia beneficiosa en estos pacientes aunque permanezcan asintomáticos (57).



**Figura 8.** Estrategia terapéutica en pacientes con IC y FA (53)

En el ensayo TOPCAT que incluyó a 1765 pacientes se demostró que la FA en pacientes con IC se asociaba a peores resultados en comparación con aquellos que no padecían FA: aumento del riesgo cardiovascular, del riesgo de accidente cerebrovascular (5,5% vs. 3,5%), hospitalizaciones por descompensación de la IC (24,3% vs. 21,4%), mortalidad por todas las causas (24,7% vs. 19,6%) y mortalidad por causa cardiovascular (14,5% vs. 11,2%) (58).

Cabe resaltar que la FA asocia un peor pronóstico independientemente del riesgo aumentado de ictus (29), además de una peor calidad de vida en el paciente (1).

## 5.6. ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la IC coexisten frecuentemente en la práctica clínica al compartir factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos (59).

El riesgo de desarrollar IC en pacientes con EPOC es 4,5 veces mayor que en sujetos control, y se debe al estado de inflamación pulmonar crónica que contribuye a la aceleración de la aterosclerosis y aparición de eventos cardiovasculares. Además, la EPOC severa evoluciona hacia IC derecha, y ésta hacia IC izquierda (60).

Estas dos entidades comprenden varios retos terapéuticos, destacando el uso de beta-agonistas y beta-bloqueantes, que pueden influir negativamente en la evolución clínica de la IC y de la EPOC, respectivamente.

Los agonistas beta2-adrenérgicos inhalados son el pilar fundamental del tratamiento broncodilatador de la EPOC, pero en pacientes con IC asociada se deben utilizar con precaución por su efecto cardioestimulante al actuar también sobre receptores beta1 cardíacos (12). En diversos estudios observacionales, como el multicéntrico ACQUIP se evidenció una asociación entre la toma de beta2-agonistas y el riesgo de hospitalización por IC (OR=1,8) (61). La administración oral de estos fármacos debería evitarse por tener mayor efecto sistémico (60).

Los anticolinérgicos de acción corta (bromuro de ipratropio) se han vinculado con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (28), mientras que los de acción prolongada (bromuro de tiotropio), además de ser seguros en la IC, tienen efectos positivos en pacientes con EPOC tal y como demostró el estudio UPLIFT: mejoría de la función pulmonar y de la calidad de vida (62).

Los corticoides a dosis altas podrían descompensar la IC al producir retención hidrosalina, por lo que si fuera necesario su uso en exacerbaciones de la EPOC, se antepone la vía inhalada a la oral (60).

Si la IC se descompensa, se tiende a utilizar diuréticos de asa a altas dosis para disminuir la congestión. Hay que tener en cuenta que producen alcalosis metabólica e hipoventilación compensadora, pudiendo agravar el estado de hipercapnia del paciente EPOC; por lo que habría que administrarlos con cautela (12).

Por último, el uso de beta-bloqueantes en la EPOC siempre ha sido controvertido por el riesgo de broncoespasmo; pero por otro lado, aportan gran beneficio pronóstico en la IC (63). En pacientes con EPOC e IC están indicados y son seguros: metaanálisis de estudios retrospectivos han demostrado que disminuyen la mortalidad un 28% y las exacerbaciones un 38% en pacientes con EPOC. Se indican especialmente en la IC-FER, pero han demostrado igualmente beneficios en la IC-FEc (64). Se deben iniciar a dosis bajas y aumentar progresivamente hasta la dosis máxima tolerada, mientras se vigilan los efectos secundarios a nivel respiratorio (5).

Se prefieren los beta-bloqueantes cardioselectivos (bisoprolol, neбивolol y metoprolol) al carvedilol (59), pero éste último también está aprobado para pacientes con IC y EPOC. En un estudio dirigido por Sessa et al con datos del registro DNPR que incluía pacientes con IC y EPOC se objetivó que los que tomaban carvedilol tenían mayor riesgo de hospitalización por IC, pero no por EPOC; por lo que el uso de este fármaco en pacientes con obstrucción al flujo aéreo leve podría ser razonable (65).

<b>TABLE 1 Beta-Blockers Recommended by Guidelines in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction</b>			
	<b>Blocking Activity</b>	<b>Start Dose</b>	<b>Target Dose</b>
Bisoprolol	$\beta_1$	1.25 qd	10 qd
Carvedilol	$\alpha_1, \beta_1, \beta_2$	3.125 bid	25-50 bid
Metoprolol succinate	$\beta_1$	12.5-25 qd	200 qd
Nebivolol*	$\beta_1$	1.25 od	10 qd

\*Nebivolol has not been recommended in the U.S. guidelines. It has vasodilating properties mediated by agonistic effects on the  $\beta_3$  receptor, causing release of nitric oxide.  
bid = twice daily; qd = once daily.

**Figura 9.** Beta-bloqueantes recomendados en pacientes con IC y EPOC (65).

La ventilación mecánica no invasiva es segura y beneficiosa en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda debida a exacerbación de la EPOC y a edema agudo de pulmón por IC (60).

La asociación de IC y EPOC en un mismo paciente le confiere peor pronóstico en cuanto a mortalidad y hospitalización (28). Así lo muestran los resultados del ensayo PARADIGM-HF que incluyó 8399 pacientes con IC-FEr: el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC fue significativamente mayor en pacientes EPOC frente a aquellos no EPOC (18% vs. 32%) con un HR= 1,29 (66). Igualmente, en el registro JASPER de pacientes con IC-FEc, se demostró que los que padecían EPOC tenían una mortalidad total (HR=1,957) y rehospitalización por IC y mortalidad total (HR=1,694) mayor que aquellos sin EPOC (67).

También otro estudio del Registro noruego de IC que se hizo con 4132 pacientes con IC, de los cuales 699 padecían EPOC, definió la EPOC como un predictor independiente de mortalidad total en los pacientes con IC (HR=1,188) (68).

La calidad de vida en estos pacientes es muy limitada, relacionándose principalmente con la baja tolerancia al ejercicio físico y la limitación para éste (62).

La enfermedad respiratoria, principalmente la EPOC, es considerada como una de las comorbilidades con mayor impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes con IC (8).

## 5.7. ANEMIA Y FERROPENIA

La anemia se define como hemoglobina <13 g/dl en hombres y <12 g/dl en mujeres (2) y es una de las comorbilidades más prevalentes en la IC, principalmente en estadios avanzados. Puede ser causa o consecuencia, y en muchas ocasiones constituye el motivo de descompensación de la IC (69).

Anemia y ferropenia suelen tener una etiología multifactorial: inflamación crónica, insuficiencia renal, disfunción de la médula ósea, hemodilución, malnutrición, malabsorción, pérdidas gastrointestinales, fármacos como los IECA o ARAI, etc (70). A pesar de ello, es necesario buscar y tratar las causas corregibles (2).

No existe consenso en relación a los valores objetivo de hemoglobina y hematocrito en la IC, pero se recomienda que estén en torno a 12 g/dl y 35-36%, respectivamente (70).

Respecto al manejo, los agentes estimulantes de la eritropoyesis no se recomiendan actualmente, excepto cuando coexista insuficiencia renal crónica (12). En el ensayo STAMINA-HeFT, que incluyó 319 pacientes con IC-FEr y hemoglobina entre 9 y 12,5 g/dl, no se demostró mejoría significativa de la tolerancia al ejercicio físico, clase funcional o calidad de vida comparando darbepoetina alfa frente a placebo (71). De igual modo, en el ensayo RED-HF con 2278 pacientes, el análogo de eritropoyetina tuvo efecto neutral en el pronóstico del paciente (HR=1,01) (72).

El hierro oral quizá no sea la forma más adecuada de suplementación, ya que en la IC la absorción gastrointestinal es errática. Además, en el estudio IRONOUT-HF se observó que los depósitos de hierro se llenaban mínimamente y no mejoraba la capacidad funcional (35), por lo que no se recomienda de forma rutinaria en pacientes con IC y déficit de hierro.

Sin embargo, el hierro intravenoso sí que ha demostrado ser eficaz y beneficioso en pacientes con IC y ferropenia con o sin anemia (73). El ensayo CONFIRM-HF incluyó a 304 pacientes con IC-FEr y ferropenia y el tratamiento con carboximaltosa férrica intravenosa consiguió mejorar el test de la marcha de 6 minutos, la clase funcional y la calidad de vida. Además, el riesgo de hospitalización por IC se redujo significativamente (HR=0,39) (74).

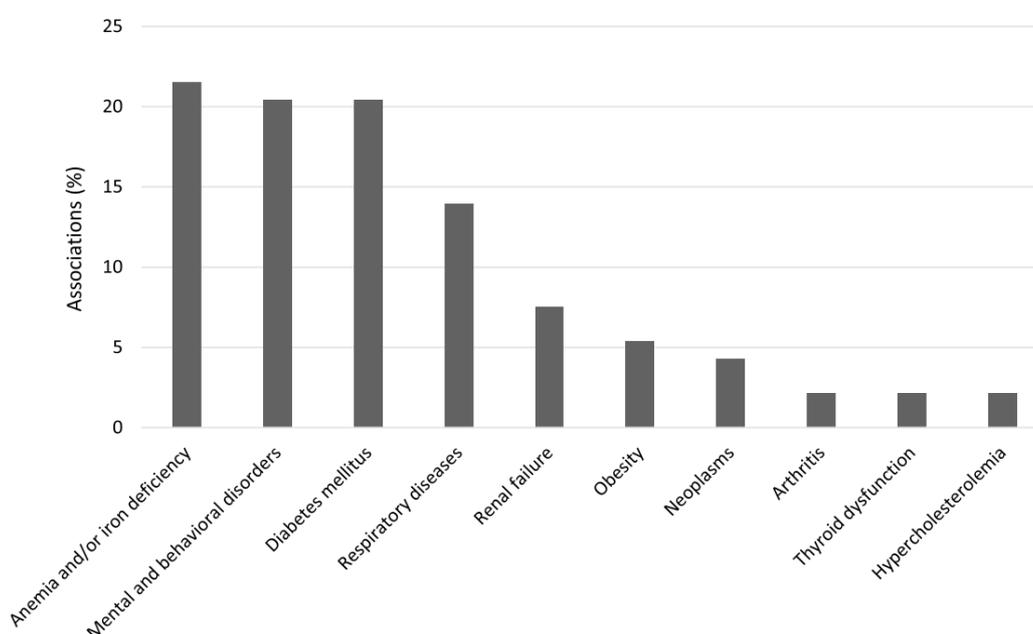
Como conclusión, se indica la administración de carboximaltosa férrica intravenosa a los pacientes sintomáticos con IC y ferropenia (ferritina <100 ng/ml o 100-300 ng/ml con índice de saturación de transferrina <20%) (5). No obstante, se desconoce el perfil de seguridad cardiovascular de este tratamiento a largo plazo (35).

En múltiples estudios se ha puesto de manifiesto que la presencia de anemia en el paciente con IC empeora drásticamente su pronóstico. En el estudio COMET realizado con 3029 pacientes con IC-FEr y anémicos, se probó un aumento de la mortalidad total (RR=1,47) y hospitalización por IC (RR=1,43) en los que padecían anemia respecto a los no anémicos (75). Así mismo, en un subgrupo de pacientes anémicos del ensayo Val-HeFT se observó que los que tenían grandes descensos de hemoglobina (de 14,2 a 12,6 g/dl) en los últimos 12 meses tenían mayor riesgo de hospitalización (HR=1,47) y muerte (HR=1,6) en comparación con aquellos no anémicos (76).

En otro estudio dirigido por Horwich et al en pacientes con IC clase funcional III-IV, se encontró un aumento de la mortalidad del 13% por cada punto que disminuía la hemoglobina, siendo ésta un predictor independiente de mortalidad (70).

Respecto a la calidad de vida, la anemia se sitúa en el primer puesto al estudiar las comorbilidades que producen deterioro de ésta en pacientes con IC (8).

Los resultados de un estudio multicéntrico europeo llevado a cabo por Enjuanes C. et al, indicaron que pacientes con anemia ferropénica tenían 2,2 veces más de riesgo de tener mala calidad de vida que pacientes sin la enfermedad (77).



**Figura 10.** Asociaciones estudiadas entre comorbilidad asociada a la IC y calidad de vida (8)

## 5.8. ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

La enfermedad renal crónica (ERC) comprende el deterioro progresivo e irreversible de la función renal con una tasa de filtración glomerular  $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  durante al menos 3 meses. Es una comorbilidad muy prevalente en la IC, pudiendo estar presente en casi la mitad de los pacientes (28).

Ambas enfermedades constituyen una combinación muy perjudicial, englobada dentro del síndrome cardiorenal (11). En su desarrollo y progresión participan varios mecanismos fisiopatológicos como: sobrecarga de volumen y de sodio, disminución del

gasto cardíaco, activación sostenida del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, inflamación sistémica, remodelado arterial, anemia, alteraciones metabólicas, etc (78); y una de ellas puede producir el desarrollo de la otra, y viceversa (34).

El fenotipo del paciente con ERC suele incluir la IC-FEC, siendo ésta mucho más frecuente que la IC-FEr puesto que la patogenia de la ERC favorece de forma más importante la disfunción ventricular diastólica (11,29).

El tratamiento de estos pacientes es complejo y tiene varias particularidades a considerar:

- La insuficiencia renal aumenta el riesgo de reacciones adversas cuando se administran IECA, ARaII o antagonistas del receptor mineralocorticoide durante un largo periodo de tiempo, pudiendo limitar su uso (28,29).
- Al inicio del tratamiento con IECA la función renal puede empeorar, pero este hecho no indica la suspensión del mismo (5).
- La insuficiencia renal puede condicionar el desarrollo de resistencia a los diuréticos de asa y, consecuentemente, la necesidad de aumentar la dosis, asociar un diurético tiazídico o finalmente precisar procedimientos más complejos como la diálisis (29).
- La insuficiencia renal dificulta el manejo de los pacientes con IC, muy sensibles a la sobrecarga de volumen que requiere un estricto control (29).
- Los fármacos con un estrecho rango terapéutico que puedan ser útiles en la IC, por ejemplo la digoxina, deben ser utilizados con precaución y requieren ajuste de dosis en la insuficiencia renal (5).

Todavía no existen recomendaciones basadas en la evidencia que demuestren una mejoría en los resultados de pacientes con ERC e IC-FEC; pero los fármacos utilizados para tratar la ERC y la IC son seguros y eficaces tanto en la IC-FEr como en la IC-FEC (78).

Los IECA y los ARaII son una parte esencial en el tratamiento al tener gran beneficio pronóstico en estos pacientes, ya que reducen el riesgo de eventos cardiovasculares y evitan la progresión hacia la insuficiencia renal terminal (79). Así lo ha demostrado un metaanálisis dirigido por Zhang Y. et al, que incluyó 42319 pacientes, en el que los IECA en monoterapia disminuyeron significativamente el riesgo de eventos renales (OR=0,54), eventos cardiovasculares (OR=0,73), muerte por causa cardiovascular

(OR=0,73) y mortalidad global (OR=0,77) frente a placebo (80); actuando por tanto como nefro y cardioprotectores.

También los antagonistas del receptor mineralocorticoide aportan buenos resultados. En el ensayo EMPHASIS-HF se probó el beneficio pronóstico de estos fármacos en pacientes con IC-FEr y una tasa de filtrado glomerular  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (78).

En contraposición, es necesario conocer que los IECA, ARAII y antagonistas del receptor mineralocorticoide están contraindicados cuando el paciente tiene una creatinina sérica  $>2,5$  mg/dl, su filtrado glomerular es  $<30$  ml/min o el potasio sérico es  $>5$  mEq/l (12).

Valsartán/sacubitrilo también ha demostrado disminuir la tasa de descenso del filtrado glomerular y mejora los resultados cardiovasculares y renales, por lo que estaría indicado en los pacientes con IC-FEr o IC-FEc, tengan o no ERC asociada (78).

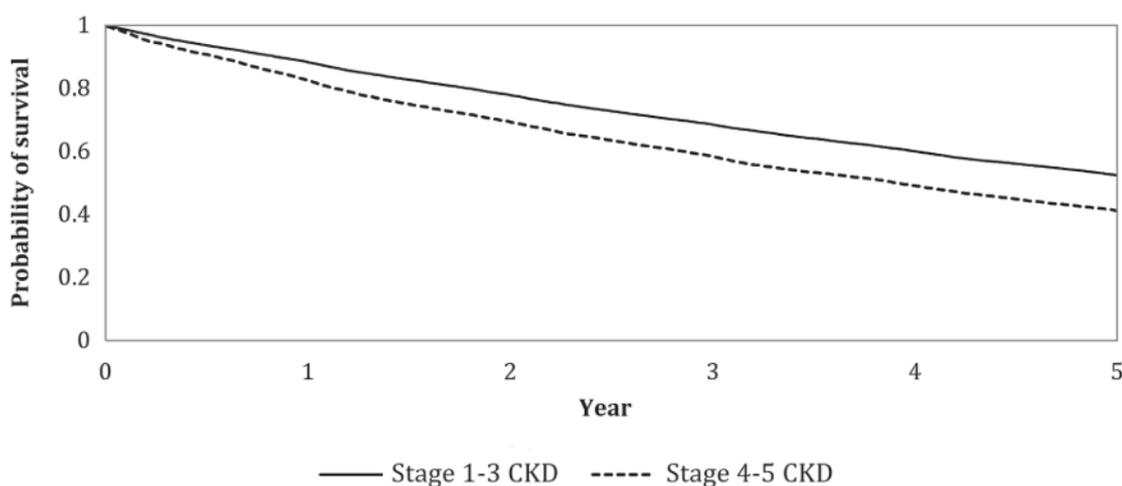
Los beta-bloqueantes no se contraindican en la ERC, ya que no producen deterioro agudo de la función renal ni aceleran la progresión de la insuficiencia renal. Parece que los pacientes que más se pueden beneficiar de la acción de estos fármacos son aquellos con cifras de filtrado glomerular más bajas (78).

Los iSGLT-2 juegan un papel fundamental cuando coinciden IC y ERC. Además del beneficio cardiovascular que aportan, mejoran la función renal al disminuir la presión glomerular y la hiperfiltración y mejoran la respuesta natriurética de los diuréticos (78). En el ensayo ya mencionado EMPA-REG OUTCOME, se evidenció que reducían el riesgo de mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en pacientes diabéticos (45). También se evaluaron los eventos renales en 1800 pacientes con filtrado glomerular  $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y en 560 con  $<45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, demostrándose que empaglifozina reducía el riesgo de duplicación de los valores de creatinina, inicio de terapia renal sustitutiva o muerte por insuficiencia renal en un 46% (HR=0,54) (81).

Otros ensayos como EMPA-KIDNEY y Dapa-CKD están en desarrollo actualmente y servirán para definir mejor si el beneficio renal también tiene lugar en pacientes con ERC pero sin DM (81).

Cuando la ERC se asocia a la IC confiere un peor pronóstico al paciente con mayores tasas de hospitalización y mortalidad (28), asociando hasta el doble de riesgo de mortalidad total (78).

Los resultados adversos se pueden observar en un análisis retrospectivo que se realizó con 27366 pacientes con IC y ERC. Los que padecían ERC en estadios más avanzados (G4 y G5) presentaron mayor riesgo de hospitalización por cualquier causa (RR=1,56) y hospitalización por IC (RR=1,25) en comparación con aquellos con ERC en estadios más precoces (G1, G2 y G3). Además, el riesgo de mortalidad a 5 años era notablemente superior (HR=1,40) (82).



**Figura 11.** Estimación de la función de supervivencia (Kaplan-Meier) en pacientes con IC y ERC estadios 1,2 y 3 vs. estadios 4 y 5 (82)

La ERC actúa como un factor independiente de mal pronóstico y predictor de mortalidad (1). Cabe resaltar que la reducción de la tasa de filtración glomerular es el factor predictor más importante de resultados adversos respecto a la reducción de la FEVI en estos pacientes (78).

La calidad de vida en el paciente con ERC e IC está muy deteriorada. En las asociaciones estudiadas que relacionan comorbilidad asociada a la IC y peor calidad de vida, la ERC se encuentra en el quinto puesto, detrás de la anemia y la ferropenia, los trastornos mentales, la DM y la EPOC; sin embargo, su asociación es de las más significativas (8).

## 6. CONCLUSIONES

1. Actualmente, la IC constituye un problema de salud pública a nivel mundial, siendo cada vez más prevalente en pacientes de edad avanzada.
2. Las comorbilidades que más frecuentemente se asocian a la IC son: HTA, FA, cardiopatía isquémica, DM, obesidad, síndrome metabólico, EPOC, anemia, ferropenia y ERC.
3. Las comorbilidades no solo acompañan a la IC, sino que contribuyen a su desarrollo y progresión a través de múltiples mecanismos, entre los que destaca el estado de inflamación sistémica capaz de modificar la estructura y mecánica cardíacas.
4. El abordaje terapéutico de la IC y comorbilidad es un reto que requiere no solamente seleccionar los fármacos que han demostrado mejorar los resultados, sino también descartar aquellos que puedan descompensar o empeorar la otra patología asociada.
5. En términos generales, cuando el paciente con IC asocia comorbilidad su pronóstico empeora significativamente.
6. La DM, la cardiopatía isquémica y la EPOC son las comorbilidades que asocian un mayor riesgo de hospitalización y mortalidad; siendo la cardiopatía isquémica la que asocia mayor mortalidad y la DM mayor hospitalización.
7. El impacto de las comorbilidades sobre la calidad de vida en el paciente con IC es muy negativo, siendo la anemia la comorbilidad que más la deteriora.
8. El paciente con IC y comorbilidad es un enfermo frágil y complejo, que requiere una valoración integral y un manejo individualizado desde un punto de vista multidisciplinar, optimizando el tratamiento y fijando unos objetivos concretos que logren mejorar su pronóstico y su calidad de vida.

## 7. LIMITACIONES

1. La mayoría de los estudios revisados se han realizado en pacientes con IC y FEVI reducida, por lo que se desconocen los resultados de muchos fármacos en pacientes con IC-FEc y comorbilidad.
2. Falta de estudios con resultados consistentes y significativos acerca del perfil de seguridad y eficacia de fármacos que podrían ser recomendados, e incluso prometedores, en el tratamiento de la IC y comorbilidad. Por ejemplo: alfa-bloqueantes en la HTA, orlistat y cirugía bariátrica en la obesidad, sulfonilureas e insulina en la DM o nicorandil y ranolazina en la cardiopatía isquémica.
3. La mayoría de las comorbilidades pueden ser causa, consecuencia o estar asociadas a la IC, por lo que ello podría sesgar el análisis de los resultados en cuanto a supervivencia y hospitalización.
4. La HTA es una comorbilidad que generalmente asocia peores resultados en el paciente con IC, pero su mortalidad está infravalorada al ser causa de otras enfermedades potencialmente letales (ictus o infarto de miocardio).
5. El estado de caquexia que tiene lugar en estadios avanzados de la IC crónica puede sesgar el resultado de los estudios que comparan la mortalidad en pacientes con IC y bajo peso frente a obesos.
6. En la realización de este trabajo, únicamente se han revisado artículos científicos de acceso gratuito.

## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Conde-Martel A, Hernández-Meneses M. Prevalence and prognostic meaning of comorbidity in heart failure. *Rev Clin Esp.* 2016;216(4):222-8.
2. Castro Fernández A, Fernández Vivancos C. Comorbilidades e insuficiencia cardíaca. *Cardiocre.* 2015;50(1):17-21.
3. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020;22(8):1342-56.
4. Sánchez-Prieto Castillo J, López Sánchez FA. Insuficiencia cardíaca. *Generalidades. Medicine.* 2017;12(35):2085-91.
5. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2016;69(12):1167-85.
6. Berreta JA. Insuficiencia cardíaca en el adulto mayor. *Rev Arg de Gerontología y Geriatria.* 2018;32(1):9-22.
7. Nair N. Epidemiology and pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *Rev Cardiovasc Med.* 2020;21(4):531-40.
8. Comín-Colet J, Martín Lorenzo T, González-Domínguez A, Oliva J, Jiménez Merino S. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health Qual Life Outcomes.* 2020;18:329.
9. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
10. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(4):263-71.
11. Juillière Y, Venner C, Filippetti L, Popovic B, Huttin O, Selton-Suty C. Heart failure with preserved ejection fraction: A systemic disease linked to multiple comorbidities, targeting new therapeutic options. *Arch Cardiovasc Dis.* 2018;111:766-81.
12. Ruiz-Laiglesia FJ, Garcés-Horna V, Formiga F. Abordaje terapéutico integral del paciente con insuficiencia cardíaca y comorbilidad. *Rev Clin Esp.* 2016;216(6):323-30.
13. Pinho-gomes AC, Rahimi K. Management of blood pressure in heart failure. *Heart.* 2019;105:589-95.
14. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, Horwich T, et al. Contributory risk and management of comorbidities of hypertension, obesity, diabetes mellitus, hyperlipidemia, and metabolic syndrome in chronic heart failure: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2016;134:535-78.
15. Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The transition from hypertension to heart failure: Contemporary update. *JACC Heart Fail.* 2017;5(8):543-51.
16. Arendse LB, Jan Danser AH, Poglitsch M, Touyz RM, Burnett JC, Llorens-Cortes C, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure. *Pharmacol Rev.* 2019;71(4):539-70.

17. Alvarez MJ. Inhibidores de la enzima convertidora y antagonistas de los receptores de angiotensina II en la insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Insuf Cardíaca*. 2009;4(4):152-6.
18. Lam PH, Packer M, Fonarow GC, Faselis C, Allman RM, Morgan CJ, et al. Early effects of starting doses of enalapril in patients with chronic heart failure in the SOLVD treatment trial. *Am J Med*. 2020;133(2):25-31.
19. Cosín Aguilar J, Hernández Martínez A. Ensayos clínicos en insuficiencia cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54(1):22-31.
20. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Dual angiotensin receptor and neprilysin inhibition as an alternative to angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic systolic heart failure: Rationale for and design of the Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure trial (PARADIGM-HF). *Eur J Heart Fail*. 2013;15(9):1062-73.
21. Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of sacubitril/valsartan (LCZ696) in heart failure with reduced ejection fraction: The Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure (PARADIGM-HF) trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9(3):1-5.
22. Schinzari F, Tesauro M, Veneziani A, Mores N, Di Daniele N, Cardillo C. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): A randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
23. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: The Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure. *JAMA*. 2000;283(10):1295-302.
24. Pugliese NR, Masi S, Taddei S. The renin-angiotensin-aldosterone system: A crossroad from arterial hypertension to heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020;25(1):31-42.
25. Zannad F, Alla F, Dousset B, Perez A, Pitt B. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: Insights from the Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES). *Circulation*. 2000;102(22):2700-6.
26. Pfeffer MA, Skali H. PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation) and criticism. *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):315-7.
27. Bhatia RS, Tu J V, Lee DS, Austin PC, Fang J, Haouzi A, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-9.
28. Andrade R, Pérez V, Silvera G. Manejo de las comorbilidades en la insuficiencia cardíaca. *Rev Urug Cardiol*. 2018;33(1):57-70.
29. Samson R, Jaiswal A, Ennezat PV., Cassidy M, Le Jemtel TH. Clinical phenotypes in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1):1-15.

30. Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, et al. State of the science: Promoting self-care in persons with heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2009;120(12):1141-63.
31. Sidhu GS, Samson R, Ayinapudi K, Le Jemtel TH. Bariatric surgery and hospitalization for heart failure in morbidly obese patients. *Obes Surg*. 2020;30(11):4218-25.
32. Seko Y, Kato T, Morimoto T, Yaku H, Inuzuka Y, Tamaki Y, et al. Association between body mass index and prognosis of patients hospitalized with heart failure. *Sci Rep*. 2020;10(1):1-11.
33. Sharma A, Lavie CJ, Borer JS, Vallakati A, Goel S, Lopez-Jimenez F, et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015;115(10):1428-34.
34. González-Robledo G, Jaramillo Jaramillo M, Comín-Colet J. Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(S2):3-6.
35. Paolillo S, Scardovi AB, Campodonico J. Role of comorbidities in heart failure prognosis part I: Anaemia, iron deficiency, diabetes, atrial fibrillation. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2S):27-34.
36. Ofstad AP, Atar D, Gullestad L, Langslet G, Johansen OE. The heart failure burden of type 2 diabetes mellitus: A review of pathophysiology and interventions. *Heart Fail Rev*. 2018;23(3):303-23.
37. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus: mechanisms, management and clinical considerations. *Circulation*. 2016;133(24):2459-502.
38. Campos Vera N, Rivas Estany E, Andrade Ruiz M. Miocardiopatía Diabética , lo que hoy conocemos. *Rev Cuban Cardiol*. 2018;24(1):80-104.
39. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. *BMJ*. 2007;335(7618):497-501.
40. Lehrke M, Marx N. Diabetes mellitus and heart failure. *Am J Cardiol*. 2017;120(1):S37-47.
41. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): A multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373(9681):2125-35.
42. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: Observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation*. 2014;130(18):1579-88.
43. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, Perkovic V, Rosenstock J, Cooper ME, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in Individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation*. 2019;139(3):351-61.

44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
45. 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;373:2117-28.
46. Sinha B, Ghosal S. Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;150:8-16.
47. Cavender MA, Steg PG, Smith SC, Eagle K, Ohman EM, Goto S, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: Outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-31.
48. Agra Bermejo R, Cordero A, García-Acuña JM, Gómez Otero I, Varela Román A, Martínez Á, et al. Determinantes e impacto pronóstico de la insuficiencia cardiaca y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(10):820-8.
49. Fox K, Ford I, Steg PG, Tardif JC, Tendera M, Ferrari R. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371(12):1091-9.
50. Shu H, Peng Y, Hang W, Zhou N, Wang DW. Trimetazidine in heart failure. *Front Pharmacol*. 2021;11:1-10.
51. Lamblin N, Meurice T, Tricot O, De Groote P, Lemesle G, Bauters C. First hospitalization for heart failure in outpatients with stable coronary artery disease: Determinants, role of incident myocardial infarction, and prognosis. *J Card Fail*. 2018;24(12):815-22.
52. Sajobi TT, Wang M, Awosoga O, Santana M, Southern D, Liang Z, et al. Trajectories of health-related quality of life in coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2018;11(3):1-11.
53. 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 J Cardiothorac Surg*. 2016;50(5):1-88.
54. Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF, et al. Efficacy of  $\beta$  blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: An individual-patient data meta-analysis. *Lancet*. 2014;384(9961):2235-43.
55. Washam JB, Patel MR. Is there still a role for digoxin in the management of atrial fibrillation?. *Curr Cardiol Rep*. 2018;20(11):105.
56. Patocka J, Nepovimova E, Wu W, Kuca K. Digoxin: Pharmacology and toxicology—A review. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;79:1-6.

57. Kelly JP, DeVore AD, Wu JJ, Hammill BG, Sharma A, Cooper LB, et al. Rhythm control versus rate control in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction: Insights from get with the guidelines-heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):1-9.
58. Cikes M, Claggett B, Shah AM, Desai AS, Lewis EF, Shah SJ, et al. Atrial fibrillation in heart failure with preserved ejection fraction: The TOPCAT trial. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):689-97.
59. Güder G, Störk S. COPD and heart failure: Differential diagnosis and comorbidity. *Herz.* 2019;44(6):502-8.
60. De Miguel Díez J, Chancafe Morgan J, Jiménez García R. The association between COPD and heart failure risk: A review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2013;8:305-12.
61. Au DH, Udris EM, Curtis JR, McDonnell MB, Fihn SD. Association between chronic heart failure and inhaled beta-2-adrenoceptor agonists. *Am Heart J.* 2004;148(5):915-20.
62. Onishi K. Total management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) as an independent risk factor for cardiovascular disease. *J Cardiol.* 2017;70(2):128-34.
63. Villar Álvarez F, Méndez Bailón M, De Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol.* 2009;45(8):387-93.
64. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, Vestbo J, Dransfield MT. Beta-blockers in COPD: Time for reappraisal. *Eur Respir J.* 2016;48(3):880-8.
65. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, Lainscak M, Böhm M, Tavazzi L, et al. Diagnostic and therapeutic gaps in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JACC Heart Fail.* 2019;7(10):823-33.
66. Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, Desai AS, Lang NN, Lefkowitz MP, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: Insights from PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(4):1-16.
67. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction: A report from the JASPER registry. *J Cardiol.* 2019;73(6):459-65.
68. De Blois J, Simard S, Atar D, Agewall S. COPD predicts mortality in HF: The Norwegian Heart Failure Registry. *J Card Fail.* 2010;16(3):225-9.
69. Roig Mingell E. La anemia en la insuficiencia cardíaca. ¿Es un marcador de gravedad o un objetivo terapéutico?. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(1):10-2.
70. Bichara VM. Anemia como indicador pronóstico en insuficiencia cardíaca. *Insuf Card.* 2016;11(2):68-77.
71. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, Fonarow GC, Greenberg B, Krum H, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation.* 2008;117(4):526-35.

72. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1210-9.
73. Robles Gamboa C. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de la anemia en el paciente con insuficiencia cardíaca. *Medicine*. 2017;12(35):2127-30.
74. Ponikowski P, Van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, Komajda M, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015;36(11):657-68.
75. Komajda M, Anker SD, Charlesworth A, Okonko D, Metra M, Di Lenarda A, et al. The impact of new onset anaemia on morbidity and mortality in chronic heart failure: Results from COMET. *Eur Heart J*. 2006;27(12):1440-6.
76. Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, et al. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: Results from Val-HeFT. *Circulation*. 2005;112(8):1121-7.
77. Enjuanes C, Klip IT, Bruguera J, Cladellas M, Ponikowski P, Banasiak W, et al. Iron deficiency and health-related quality of life in chronic heart failure: Results from a multicenter European study. *Int J Cardiol*. 2014;174(2):268-75.
78. Tedeschi A, Agostoni P, Pezzuto B, Corra' U, Scrutinio D, La Gioia R, et al. Role of comorbidities in heart failure prognosis part 2: Chronic kidney disease, elevated serum uric acid. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(2S):35-45.
79. Muneer K, Nair A. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and receptor blockers in heart failure and chronic kidney disease: Demystifying controversies. *Indian Heart J*. 2017;69(3):371-4.
80. Zhang Y, He D, Zhang W, Xing Y, Guo Y, Wang F, et al. ACE inhibitor benefit to kidney and cardiovascular outcomes for patients with non-dialysis chronic kidney disease stages 3–5: A network meta-Analysis of randomised clinical trials. *Drugs*. 2020;80(8):797-811.
81. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, Von Eynatten M, Staplin N, Hauske SJ, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: A rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J*. 2018;11(6):749-61.
82. Hakopian NN, Gharibian D, Nashed MM. Prognostic impact of chronic kidney disease in patients with heart failure. *Perm J*. 2019;23:1-7.