

Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS

Francisco Manuel Adán Gil^{1,2}, Joan Barrot de la Puente^{1,3}, Ana María Cebrián-Cuenca^{1,4}, Josep Franch-Nadal^{1,5}, José Luis Pardo Franco^{1,6}, Manuel Antonio Ruiz Quintero^{1,7}, José Luis Torres Baile^{1,8}

¹ Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud (redGDPS). ² Equipo de Atención Primaria de Épila (Zaragoza). ³ Centro de Atención Primaria Jordi Nadal. Salt (Girona). ⁴ Centro de Salud Cartagena Casco. Cartagena (Murcia).

⁵ Equipo de Atención Primaria Raval Sud (Institut Català de la Salut). Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas (CIBERDEM). Barcelona. ⁶ Centro de Salud Orihuela 1. Orihuela (Alicante). ⁷ Centro de Salud de Agost (Alicante). ⁸ Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño

Palabras clave: redGDPS, algoritmo de tratamiento, diabetes, insuficiencia cardíaca, comorbilidades, severidad.

RESUMEN

La insuficiencia cardíaca es una entidad cada vez más prevalente, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Su manejo conjunto es complejo, ya que, además, a menudo estos pacientes asocian comorbilidades que precisan un abordaje específico. Por otro lado, en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida, existen nuevas opciones con evidencia demostrada en la mejoría pronóstica de estos pacientes que obligan a protocolizar y actualizar sus indicaciones. En este sentido, disponer de un nuevo algoritmo terapéutico secuencial, de fácil interpretación y que recoja la evidencia disponible constituye una herramienta práctica en la consulta del médico de familia a la hora de tomar decisiones personalizadas y que puede, además, contribuir a disminuir la inercia terapéutica. El artículo incorpora también recomendaciones prácticas a la hora de hacer el diagnóstico inicial y diferencial de la insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

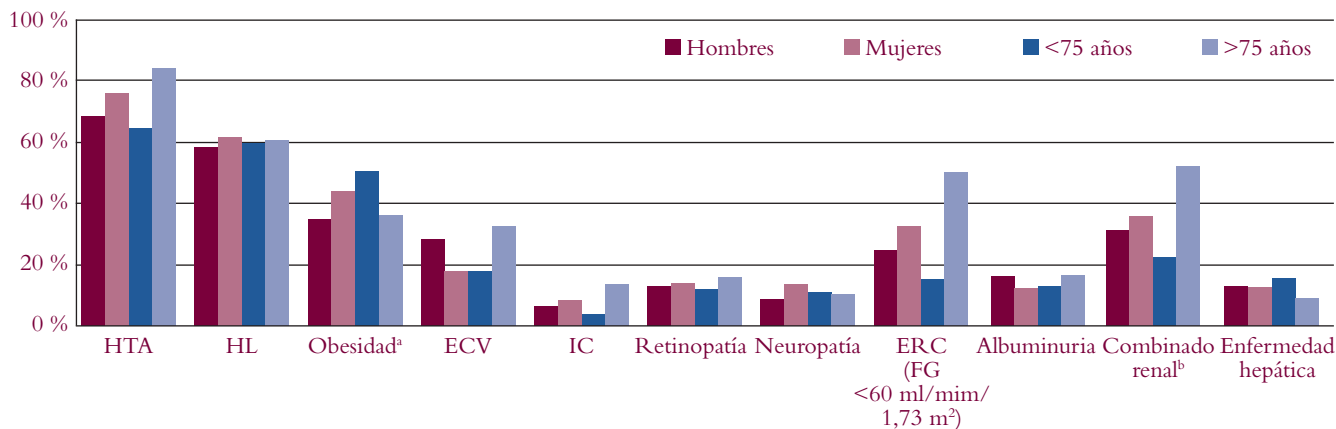
La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico complejo, resultado de diversos trastornos cardíacos estructurales o funcionales que deterioran la capacidad del ventrículo para llenarse o para expulsar la sangre. La IC es especialmente frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), donde además se asocia a un peor pronóstico. La propia diabetes mellitus (DM), los factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados y las complicaciones presentes en la DM evolucionada hacen que las dos patologías vayan a menudo de la mano.

En la cohorte del estudio Framingham (5209 pacientes seguidos durante 18 años), los pacientes con diagnóstico de DM2 tenían un incremento del riesgo de padecer IC del doble que los pacientes sin DM en el caso del varón y hasta cinco veces más en el caso de la mujer. Además, la DM2 predisponía a la IC independientemente de la existencia o no de hipertensión arterial (HTA) o cardiopatía isquémica¹. En España existen datos recientes que muestran que apro-

ximadamente el 7 % de los pacientes con DM2 tiene diagnóstico de IC. Cuando se estratifica por edad, la IC aumenta su prevalencia en las personas con DM2 ≥ 75 años, y si estratificamos por sexo, la IC es más frecuente en las mujeres (como se muestra en la figura 1²). Las hospitalizaciones por IC suponen la primera causa de hospitalización en mayores de 65 años en nuestro país³, y en el caso del paciente con DM2 presentan una clara tendencia al alza con respecto al resto de ingresos por enfermedades cardiovasculares⁴.

Aunque hay estudios que establecen una asociación entre el mal control de la DM y el riesgo de IC, un control glucémico intensivo no ha logrado disminuir la incidencia de IC comparado con un control menos intensivo. Determinadas situaciones, frecuentes en los pacientes con DM2, pueden precipitar la IC o desencadenar una descompensación u hospitalización: mal cumplimiento terapéutico, mal control glucémico, dieta inadecuada (sobrecarga salina), HTA no controlada, infecciones, arritmias, fármacos inapropiados

Figura 1. Prevalencia de comorbilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2



^a Obesidad: índice de masa corporal ≥ 30 kg/m². ^b Combinado renal: FG <60 ml/min/1,73 m² o cociente albúmina/creatinina ≥ 30 mg/g. ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HL: hiperlipemia; HTA: hipertensión arterial; IC: insuficiencia cardíaca.

Modificada con permisos de Mata-Cases M, et al.²

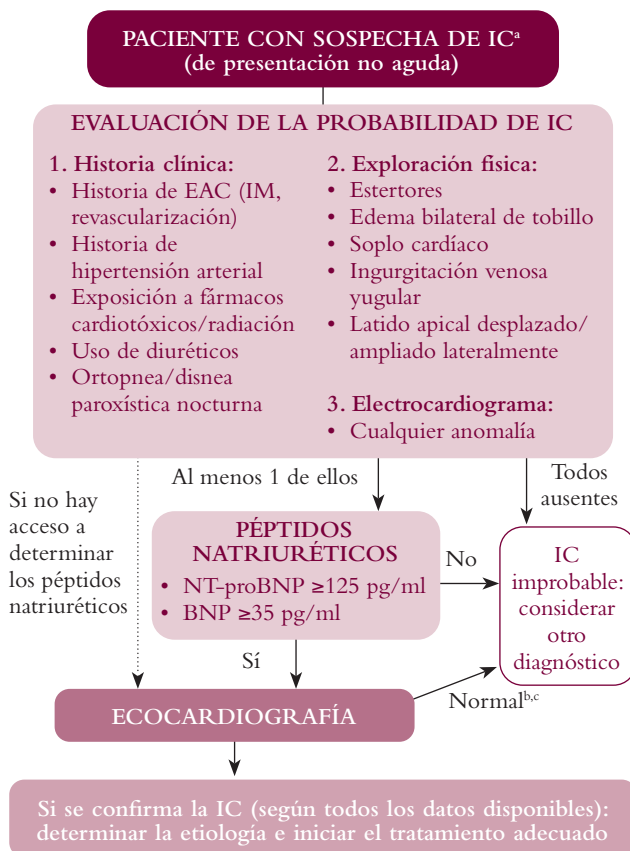
(verapamilo, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, glitazonas, etc.), anemia, enfermedad renal, embolismo pulmonar, agravamiento de la isquemia miocárdica o cardiopatías concomitantes.

DIAGNÓSTICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

El diagnóstico de IC en los pacientes con DM2 se basa en los mismos criterios que en los pacientes sin esta condición (figura 2)⁵. Tras la **anamnesis** y la **exploración física**, que a menudo revelan síntomas y signos poco específicos y progresivos (disnea-ortopnea, disnea paroxística nocturna, tos, nicturia, edemas, taquicardia, ingurgitación yugular, crepitantes pulmonares, aumento de peso, etc.), el **electrocardiograma** orientará hacia la etiología de la IC (por ejemplo, isquemia miocárdica o arritmias) aportando información necesaria para planificar y monitorizar el tratamiento (por ejemplo, anticoagulación para la fibrilación auricular [FA] o marcapasos para la bradicardia). En caso de disfunción sistólica, se encuentran alteraciones del electrocardiograma en más del 80 % de los pacientes, por lo que un electrocardiograma normal descarta prácticamente el diagnóstico de IC (alto valor predictivo negativo).

En la analítica son de especial utilidad clínica los **péptidos natriuréticos** (PN) (sobre todo la fracción aminoterminal del propéptido natriurético de tipo B [NT-proBNP], de alto valor predictivo negativo), que, aparte de ayudar en el diagnóstico inicial (con valores >125 pg/ml), permiten realizar una valoración pronóstica de la IC y ayudan en el seguimiento

Figura 2. Evaluación diagnóstica integral. Algoritmo diagnóstico



^a Paciente que presenta síntomas típicos de IC. ^b Volumen y funciones ventricular y auricular normales. ^c Se deben considerar otras causas para la elevación de péptidos natriuréticos. BNP: péptido natriurético de tipo B; EAC: enfermedad arterial coronaria; IC: insuficiencia cardíaca; IM: infarto de miocardio; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral. Modificado de Ponikowski et al.⁵

del paciente; son de especial utilidad en la detección de la desestabilización de la IC crónica (en estos casos con valores >300 pg/ml). Sin embargo, hay situaciones clínicas que pueden cursar con incrementos en los PN, como la hipertensión pulmonar, el síndrome coronario agudo, la FA, la insuficiencia renal o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) con *cor pulmonale*. En contraposición, los pacientes con IC y obesidad tienden a presentar valores de PN bajos, por lo que en este grupo se recomiendan niveles de corte menores con el fin de aumentar la sensibilidad de la prueba. Es importante indicar que los valores de los PN se incrementan con la edad.

Respecto a la **radiografía de tórax**, aunque estrictamente no es una prueba imprescindible en el diagnóstico inicial de la IC, sí que puede ser de gran ayuda en el diagnóstico diferencial con la disnea de origen pulmonar, y en el contexto epidemiológico actual con la infección por coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo grave (SARS CoV-2), donde los típicos infiltrados periféricos de esta infección son bien diferentes del engrosamiento hilar con infiltrados centrales en alas de mariposa característicos de la IC.

La **ecocardiografía transtorácica** es la prueba más útil para establecer el diagnóstico de certeza en pacientes con sospecha de IC. Aporta información sobre posibles alteraciones estructurales y desempeña un papel fundamental en el establecimiento del fenotipo de la IC. Se debe considerar la ecocardiografía precoz en todos los pacientes con IC aguda *de novo* y en aquellos con función cardíaca desconocida. En función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), la IC puede clasificarse como:

- IC con fracción de eyección reducida (IC-FEr): FEVI <40 %.
- IC con fracción de eyección intermedia: FEVI del 40-49 %.
- IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp): FEVI ≥ 50 %.

En atención primaria puede ser de utilidad el empleo de la **ecocardiografía**, una técnica más accesible de uso limitado, dirigida a la valoración de la función sistólica ventricular, la estimación de las dimensiones de las cavidades cardíacas o la detección de derrame pericárdico o alteraciones valvulares significativas⁶.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La IC es una enfermedad crónica progresiva. Estos pacientes tienen un curso relativamente estable hasta que su-

fren una primera hospitalización. A partir de aquí se inicia un cuadro clínico progresivo en el que se sucederán las hospitalizaciones por reagudizaciones sucesivas que conducirán al fallo cardíaco global. El hecho de que la IC suponga en España la principal causa de hospitalizaciones en mayores de 65 años da una idea de la magnitud del problema.

Por ello, los objetivos del tratamiento de la IC son mejorar el estado clínico, la capacidad funcional y la calidad de vida de los pacientes, prevenir las hospitalizaciones y reducir la mortalidad. Las recomendaciones de las guías internacionales para el tratamiento de la IC son similares para la población de pacientes con y sin DM; sin embargo, existen análisis de subgrupos de pacientes con DM de muchas de las terapias actuales que sugieren que esta población podría tener un comportamiento diferente, con más riesgo de eventos y mayor número de complicaciones.

El tratamiento incluye una serie de recomendaciones generales, tratamiento no farmacológico y farmacológico. El tratamiento farmacológico se aborda de forma diferente dependiendo de si la FEVI está reducida o preservada, quedando un área intermedia con FEVI entre el 40 y el 49 %, que comparte similitudes con el tratamiento de la IC-FEr, en especial en el sexo femenino y en el rango de FEVI más cercano al límite inferior.

RECOMENDACIONES GENERALES DE CAMBIOS DE ESTILO DE VIDA

Los pacientes con DM son heterogéneos, en términos de duración de la enfermedad, gravedad de las complicaciones macrovasculares y microvasculares, comorbilidades, etc., por lo que es necesario hacer un enfoque individualizado en aras de optimizar los resultados clínicos. Las guías de práctica clínica recomiendan una aproximación terapéutica específica en pacientes con DM en comparación con sujetos sin DM.

Prevenir o evitar los factores precipitantes y saber reconocer los síntomas y signos de descompensación por parte del paciente y sus familiares-cuidadores, junto con el seguimiento cercano de atención primaria, constituye una medida primordial en el tratamiento y en la prevención de las hospitalizaciones. Las medidas educativas estructuradas y el seguimiento coordinado entre atención primaria y hospitalaria pueden llegar a reducirlas hasta un 30 %⁷.

Pacientes y cuidadores deben recibir una información precisa, comprensible, sencilla y suficiente sobre su enfermedad, del plan terapéutico y cuidados, así como de la importancia de la adherencia al tratamiento y las recomendaciones sobre

el acceso a los diferentes niveles asistenciales. Un paciente implicado en su autocuidado será capaz de detectar mejor las posibles descompensaciones y, en consecuencia, disminuir su riesgo de hospitalización o reingreso. El papel de enfermería es crucial en el empoderamiento de pacientes y cuidadores. La implementación de programas de cuidados en un marco multidisciplinar ha demostrado su beneficio en la reducción de las hospitalizaciones y mortalidad, mejorando la capacidad funcional y los síntomas en estos pacientes, con un nivel de evidencia científica de I y un grado de recomendación A (I-A).

Peso, ingesta y diuresis

Se recomienda el control diario del peso, la ingesta y la diuresis en pacientes en situación inestable o en clase funcional III-IV de la New York Heart Association (NYHA). En pacientes estables y en clase funcional II es suficiente realizarlo una o dos veces por semana. Cualquier incremento brusco de peso (>2 kg en 3 días) se debe atribuir a la retención hidrosalina que suele preceder a las reagudizaciones. El autocontrol de peso sirve para detectar esta situación en fases iniciales, ya que el cambio significativo en el edema periférico aparece cuando el paciente ha retenido unos 5 litros o más de líquido. En esta circunstancia estaría indicado aumentar la dosis de diuréticos y seguimiento por su médico. El peso que debe tomarse como referencia es aquel que el paciente tiene en ausencia o con mínimos síntomas o signos congestivos. Los pacientes con IC no necesitan rutinariamente restringir el consumo de líquidos⁸.

Si la sintomatología es moderada se puede restringir el aporte hídrico a 2 litros/día. En pacientes con IC avanzada, sobre todo con hiponatremia, se debe limitar hasta 1-1,5 litros/día. Aquellos pacientes que presentan de forma concomitante vómitos o diarrea por cualquier circunstancia deben aumentar la ingesta hídrica de forma temporal.

Se debe recomendar la dieta mediterránea, con mostrada eficacia en la DM2 y la enfermedad cardiovascular. En pacientes obesos cualquier reducción de peso previene la progresión de la enfermedad y mejora los síntomas y estado general. Los pacientes con IC deben evitar la ingesta excesiva de sal. En pacientes estables se recomiendan <3 g de sodio/día, lo que se consigue prescindiendo de alimentos ya de por sí salados (precocinados, conservas, congelados, embutidos, salazones, aperitivos, quesos curados o semicurados y condimentos salados), cocinando con poca sal y sin añadir sal a los alimentos. Se debe prestar especial atención a la sal oculta (bicarbonato sódico, comprimidos efervescentes, sustitutos de la sal, agua mineral con alto contenido de sodio, etc.). Dietas muy restrictivas son mal toleradas y solo se reco-

miendan en situaciones de descompensación o cuando se requieren dosis muy elevadas de diuréticos.

Ejercicio físico

Se debe asesorar sobre la práctica de ejercicio físico regular (caminar o pasear en bicicleta al menos 30 minutos, 5 veces por semana) teniendo en cuenta las limitaciones físicas y funcionales, así como las comorbilidades de los pacientes. La actividad física diaria, regular y moderada en los pacientes con IC estable mejora la tolerancia al esfuerzo, capacidad funcional y calidad de vida. Solo en los episodios de descompensación se aconseja reposo durante los primeros días, indicándose cierta actividad física que estará condicionada por la clase funcional. Hay evidencia clara de que los programas de ejercicio y rehabilitación cardíaca en estos pacientes, debidamente supervisados, se asocian a una reducción de las hospitalizaciones por IC y cualquier causa e incluso de la mortalidad y a una mejoría significativa en la calidad de vida.

Alcohol y tabaco

La recomendación de no beber alcohol ni fumar es apropiada para todos los pacientes con IC. El alcohol tiene un efecto inotrópico negativo y está asociado a un aumento de la presión arterial (PA) y riesgo de arritmias. En todo caso, en pacientes estables y en clases funcionales bajas podría permitirse una ingesta de 10-20 g/día (1-2 copas de vino/día). Los pacientes con sospecha de miocardiopatía alcohólica deben abstenerse completamente de beber alcohol. El tabaco es un conocido factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, por lo que se recomienda aconsejar, apoyar y motivar al paciente para que deje de fumar.

Vacunaciones

Son las mismas recomendadas a la población con DM2: difteria y tétanos cada 10 años hasta completar cinco dosis, gripe anual, enfermedad neumocócica, hepatitis B, herpes zóster a partir de los 50-60 años y esperamos que en un futuro próximo SARS COV-2.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN PRESERVADA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La IC-FEp, denominada también IC diastólica, es una entidad multifactorial y multietiológica que comparte con la

IC-FEr algunos factores de riesgo, consecuencias hemodinámicas y presentaciones clínicas; pero difieren en la fisiopatología.

La IC-FEp se asocia, en especial en la persona con DM, a entidades cardiovasculares concomitantes como FA, HTA (que se observa en aproximadamente un 70 % de los pacientes con IC-FEp), hipertensión pulmonar, enfermedad coronaria, valvulopatías, enfermedad renal crónica, anemia, EPOC e incluso ferropenia sin franca anemia. La obesidad es a su vez un factor de riesgo de IC, pero se desconoce el impacto de los tratamientos para la obesidad en la mejoría de la IC.

Puede ser secundaria a cardiopatía hipertensiva, amiloidosis cardíaca o miocardiopatía diabética, una entidad exclusiva de la DM que tiene que ver sobre todo con fenómenos de inflamación, disfunción endotelial y microangiopatía que producen fibrosis en el cardiomiocito; el corazón sufre la denominada «inflexibilidad metabólica», donde el miocardio no obtiene la energía de los ácidos grasos, obteniéndola de la glucosa, con un menor rendimiento energético de las mitocondrias. Otros factores etiopatogénicos como la HTA, la coronariopatía o la miocardiopatía también son frecuentes en el paciente con DM.

Aunque se tiende a tratar a los pacientes con IC-FEp con los mismos fármacos que han demostrado beneficios sobre la morbimortalidad en la IC-FEr, los ensayos clínicos no han sido capaces de replicar estos buenos resultados en los pacientes con IC-FEp. Actualmente, no existen tratamientos que hayan conseguido influir en el curso clínico de la enfermedad o disminuir la mortalidad, en parte por el escaso conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la IC-FEp, en parte por la elevada heterogeneidad de estos pacientes, tanto en aspectos fisiopatológicos como de expresividad clínica. Además, la IC-FEp necesita más tiempo para aparecer y afecta a personas de mayor edad, de ahí probablemente la falta de resultados en los ensayos clínicos. Sin embargo, dado que estos pacientes suelen ser mayores, muy sintomáticos y frecuentemente con mala calidad de vida, un objetivo relevante del tratamiento es aliviar los síntomas y mejorar su calidad de vida y evitar agudizaciones. Es también muy importante evitar aquellos fármacos que puedan descompensar la IC, como antiinflamatorios no esteroideos, corticoides, antidepresivos tricíclicos, glitazonas, α -bloqueantes en la IC inestable o antagonistas del calcio no dihidropiridínicos en la IC por disfunción sistólica, así como presentaciones eferescentes en general.

Hoy en día, todo paciente con DM2 e IC debería llevar en el tratamiento como hipoglucemiante de primera línea metformina y un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2), salvo contraindicación, desde los

primeros estadios de la enfermedad, a fin mejorar la evolución clínica y eventos cardiorrenales.

TRATAMIENTO DE LA CONGESTIÓN

La piedra angular para el control de los síntomas y la capacidad de ejercicio en pacientes con síntomas congestivos son los **diuréticos**, útiles en todos los tipos de IC (I-B), ya que pueden disminuir el riesgo de hospitalización. Los diuréticos de asa por vía intravenosa siguen siendo el tratamiento de primera línea de la IC aguda.

En la IC crónica el objetivo del uso de diuréticos es mantener la euvolemia («peso seco») con la dosis más baja posible, ya que pueden aumentar la glucemia, pero dada su eficacia anticongestiva en pacientes con sobrecarga de volumen no es posible evadir su uso en pacientes con DM2. Su empleo ha de restringirse en ausencia de sobrecarga hídrica; por ello, siempre debe evaluarse la persistencia de congestión en los tratamientos prolongados. La necesidad de diuréticos es un marcador del grado de control de la IC; así, cualquier paciente que precise para su control más de dos comprimidos diarios de diurético no se puede considerar estable, y su tratamiento de base se debería optimizar.

En las descompensaciones agudas el diurético debe administrarse lo antes posible mediante una evaluación temprana. Se puede doblar la dosis si la respuesta diurética es insuficiente y combinarlos entre sí en caso de no responder para hacer un bloqueo secuencial de la nefrona. El tratamiento de primera línea son los diuréticos de asa; de segunda línea, las tiazidas; y de tercera línea, la amilorida o acetazolamida. Los iSGLT2 también tienen entre sus acciones un efecto diurético por su capacidad de inhibir la reabsorción de sodio en el segmento contorneado del túbulo proximal.

El empleo de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) tiene especial indicación en pacientes con IC-FEr, en los que produce beneficios pronósticos (evidencia I-A), y también en combinación con diuréticos tiazídicos para compensar el efecto hipopotasémico de estos. Sin embargo, dadas las frecuentes alteraciones hidroelectrolíticas (fundamentalmente hipopotasemia) con los diuréticos en la IC, siempre es preferible la estrategia de intensificación a la de combinación.

TRATAMIENTO DE LAS COMORBILIDADES

El tratamiento de las comorbilidades es esencial para retrasar la progresión de la enfermedad y reducir la tasa de

ingresos hospitalarios. Es fundamental el control de la PA y de la frecuencia cardíaca (FC), así como la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda y el control de la isquemia miocárdica, sin olvidar la presencia de FA, enfermedad renal crónica, anemia e incluso la ferropenia sin anemia franca, la EPOC y la obesidad (figura 3).

Hipertensión arterial

En pacientes hipertensos con mayor riesgo de desarrollar IC, la PA óptima es <130/80 mmHg. Muchos antihipertensivos comunes (incluidos α -bloqueantes, β -bloqueantes y bloqueadores de los canales de calcio) presentan datos limitados; sin embargo, la inhibición del sistema renina-angiotensina es fundamental en el tratamiento de la HTA del paciente con DM2 e IC, con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un antagonista de los receptores de angiotensina II (ARA II) (especialmente candesartán)⁹. Otra opción preferida en pacientes con IC-FEr sería el uso de sacubitrilo/valsartán (inhibidores de la neprilisina y de los receptores de angiotensina II [IRNA]). No se deben utilizar antagonistas del

calcio inotrópicos negativos (como el diltiazem y el verapamilo) para tratar la HTA de pacientes con IC-FEr; pero se cree que son seguros en aquellos con IC-FEP, en los que se debe evitar la moxonidina debido a un aumento de la mortalidad¹⁰. Si no se controla la PA con un IECA (o un ARA II), se puede emplear otro agente hipotensor, como un β -bloqueante, un ARM y un diurético y, posteriormente, amlodipino o felodipino. Una discusión de toma de decisiones compartida con el paciente debería impulsar la elección final del agente antihipertensivo.

Fibrilación auricular

La FA es la arritmia más prevalente en la IC, que aumenta con el grado de progresión en la clasificación de la NYHA¹¹. La IC puede llegar a cuadruplicar el riesgo de FA, y a su vez los pacientes con FA tienen un riesgo aumentado hasta cinco veces de desarrollar IC¹². Por su gran prevalencia e impacto, la FA es una comorbilidad de especial relevancia en el tratamiento del paciente con IC. Los pacientes con FA e IC tienen indicación de anticoagulación. Los anticoagulantes orales

Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

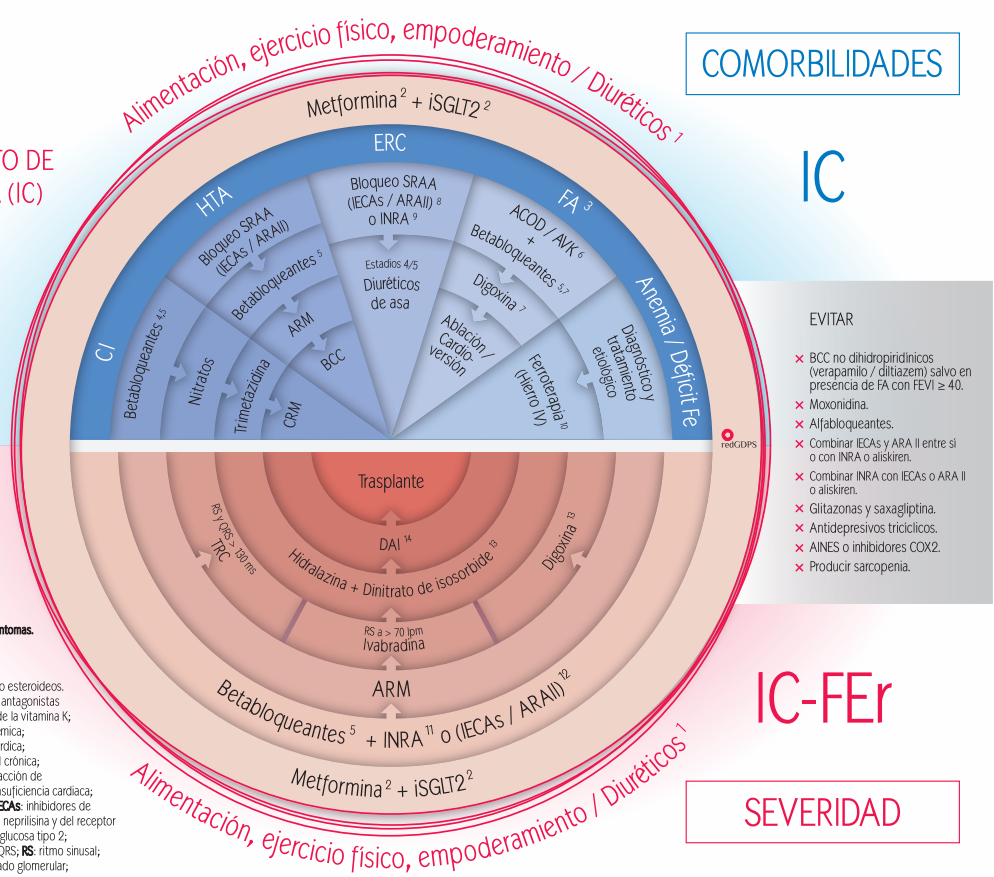


ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA (IC) EN EL PACIENTE CON DM2 DE LA redGDPS.

1. Dosis mínima necesaria para el control de la congestión, si precisa.
2. Salvo contraindicación.
3. Considerar la cardioversión eléctrica o farmacológica (amiodarona) en caso de inestabilidad hemodinámica.
4. Si no tolerancia a betabloqueante: amlodipino, nicorantil o ranolazina.
5. Bisoprolol, carvedilol, succinato de metoprolol o nebivolol.
6. De elección ACOD por su mayor seguridad.
7. Si persiste FC elevada. Si FEVI preservada también de utilidad BCC no dihidropiridínicos.
8. Con vigilancia del K⁺ y TFG.
9. En IC-FEr con mejor perfil renal que IECAs/ARA II, vigilarlo la hipotensión arterial.
10. De elección hierro IV.
11. Con mejor comportamiento glucémico que IECAs/ARAII en DM2.
12. Si sigue sintomático, cambiar a INRA.
13. Si persisten síntomas refractarios pese al tratamiento óptimo.
14. Si síntomas NYHA I-III tras tratamiento médico óptimo y expectativa de vida mayor de 1 año.

Las flechas indican progresión de la enfermedad o persistencia de síntomas.

ABREVIATURAS:
ACOD: anticoagulantes orales directos; **AINES:** antiinflamatorios no esteroideos.
ARAII: antagonistas de los receptores de la Angiotensina II; **ARM:** antagonistas de los receptores de los mineralocorticoides; **AVK:** antagonistas de la vitamina K;
BCC: bloqueadores de los canales del calcio; **CI:** cardiopatía isquémica;
COX-2: ciclooxigenasa-2; **CRM:** cirugía de revascularización miocárdica;
DAI: desfibrilador automático implantable; **ERC:** enfermedad renal crónica;
FA: fibrilación auricular; **FC:** frecuencia cardíaca; **Fe:** hierro; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **HTA:** hipertensión arterial; **IC:** insuficiencia cardíaca;
IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; **IECAs:** inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; **INRA:** inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina II; **ISGLT2:** inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2;
IV: intravenoso; **K⁺:** potasio; **QRS:** complejo electrocardiográfico QRS; **RS:** ritmo sinusal;
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; **TFG:** tasa de filtrado glomerular;
TRC: terapia de resincronización cardíaca.



© redGDPS https://redgdps.org/licencia - DOI: 10.26329/2013.7923.1505400572.03 - Publicado: Enero 2021 - Actualizado: Enero 2021

de acción directa deben considerarse como primera opción de tratamiento, pues han demostrado frente a los antivitaminas K producir menos eventos hemorrágicos en pacientes con IC y FA.

Otro pilar del tratamiento de la FA es el control de la FC: los β -bloqueantes reducen una media de 12 latidos por minuto (lpm) y mejoran la mortalidad por cualquier causa, pero no los ingresos. Las guías de práctica clínica suelen situar la FC óptima en pacientes con IC y FA entre 60 y 100-110 lpm. Se debe identificar a los pacientes candidatos a una estrategia de control de ritmo mediante la ablación de venas pulmonares o del nódulo auriculoventricular.

Anemia y ferropenia

Las enfermedades crónicas cursan con frecuencia con déficit de hierro, con o sin anemia. En la población con IC el déficit de hierro se asocia a peor pronóstico. La anemia, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un nivel de hemoglobina <12 g/dl en mujeres y <13 g/dl en hombres, está presente en el 25-40 % de pacientes con IC crónica y aumenta con la gravedad de la IC. Es más común en mujeres y se observa tanto en pacientes con IC-FEr como con IC-FEp, suele ser normocítica y se acompaña de un recuento de reticulocitos anormalmente bajo. La anemia también se asocia con la reducción de la tolerancia al ejercicio, deterioro de la calidad de vida y mayor riesgo de hospitalización.

Cualquier hallazgo de anemia precisa un diagnóstico etiológico en busca de su causa desencadenante (por ejemplo, pérdida oculta de sangre, déficit de hierro, discrasias sanguíneas, déficit de vitamina B₁₂/folato, etc.), aunque en muchos casos no se encuentra una causa específica. En pacientes con IC de clase II y III de la NYHA y déficit de hierro (ferritina <100 ng/ml o 100 a 300 ng/ml si la saturación de transferrina es <20 %), administrar hierro intravenoso podría ser razonable para mejorar el estado funcional y la calidad de vida. En pacientes con IC y anemia, el tratamiento con eritropoyetina recombinante y análogos estimuladores de la eritropoyetina no debe usarse para mejorar la morbilidad y mortalidad¹³.

Cardiopatía isquémica

Se recomienda un β -bloqueante (carvedilol, metoprolol, bisoprolol) (evidencia I-A) como tratamiento de primera línea para aliviar la angina debido a los beneficios asociados en la reducción del riesgo de hospitalización por IC y muerte

prematura¹⁴. En pacientes con IC-FEr en ritmo sinusal y FC ≥ 70 lpm, la ivabradina como fármaco antianginoso es adecuado para el alivio de la angina¹⁵.

El siguiente escalón es añadir un nitrato oral o transdérmico de acción corta (tratamiento antianginoso efectivo y seguro en la IC [IIa-A]). Los nitratos orales o transcutáneos de acción prolongada no se han estudiado adecuadamente en la IC (IIa-B). Cuando la angina persista a pesar del tratamiento con un β -bloqueante (o fármaco alternativo), se puede considerar la trimetazidina para aliviar la angina, que es efectiva y segura en la IC (IIb-A). El amlodipino en pacientes que no toleran un β -bloqueante es también efectivo y seguro en la IC (IIb-B). Otros fármacos como el nicorandil o la ranolazina pueden considerarse en pacientes que no toleran un β -bloqueante para aliviar la angina; son efectivos, pero de seguridad incierta en la IC (IIb-C). Por último, cuando la angina persista a pesar del tratamiento antianginoso con tres o más fármacos, se recomienda recurrir a la revascularización miocárdica (I-A).

Valvulopatías

En el paciente con DM2 e IC, una valvulopatía asociada puede agravar seriamente su enfermedad. Estos pacientes son de riesgo muy alto y, por ello, para la toma de decisiones precisan de una evaluación minuciosa de riesgos y beneficios por un equipo multidisciplinar con experiencia en valvulopatías, ya que pueden necesitar cirugía. En caso de estenosis aórtica hay que evitar la hipotensión si se administran vasodilatadores (IECA, ARA II, bloqueadores de los canales del calcio, hidralazina o nitratos). En los pacientes con estenosis aórtica grave no aptos para la cirugía, el implante valvular aórtico transcáter puede ser la mejor alternativa terapéutica.

Enfermedad renal crónica

La IC y la enfermedad renal crónica coexisten frecuentemente y de manera especial en el paciente con DM2, lo que empeora el pronóstico. Los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona causan frecuentemente una leve caída de la tasa de filtrado glomerular estimado (TFGe) en pacientes con IC que no debe llevar a la interrupción del tratamiento, salvo que sea significativa (>30 %), ya que en estos pacientes el beneficio del tratamiento suele ser mayor.

En el caso de los IECA/ARA II, el consenso estadounidense de 2017¹⁶ recomienda que, cuando se inicien con una TFGe <60 ml/min/1,73 m² o las concentraciones de potasio sérico (K⁺) sean $\geq 4,5$ mEq/l, se realice un control de la

función renal y el K^+ cada cuatro semanas. Es aceptable administrar IECA/ARA II hasta un aumento de la creatinina del 50 % por encima del valor inicial, un valor absoluto <3 mg/dl o una TFGe <25 ml/min/1,73 m², y se deben suspender cuando el incremento de la creatinina sea >100 % del valor basal, el valor absoluto sea $>3,5$ mg/dl o la TFGe sea <20 ml/min/1,73 m². Algunos IECA son poco dializables (fosinopril y ramipril) y otros más (captopril, enalapril, lisinopril y perindopril). Por el contrario, ningún ARA II lo es, por lo que requieren un control más estricto de la función renal y del K^+ . En el caso del sacubitrilo/valsartán, las guías de práctica clínica de la European Society of Cardiology (ESC) recomiendan iniciarlo con una TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m² y un K^+ sérico $\leq 5,4$ mEq/l⁵.

Los diuréticos (especialmente tiazidas, pero también los diuréticos de asa) pueden ser menos efectivos en pacientes con una TFGe muy baja, por lo que en caso de emplearlos hay que dar mayores dosis para alcanzar efectos similares. Por el contrario, la digoxina, la metformina, los iSGLT2, la insulina o la heparina de bajo peso molecular necesitarán ajuste de dosis a la baja. El uso de ARM requiere un control más estricto de la función renal y del K^+ , mientras que los β -bloqueantes en general no precisan ajuste de dosis. La monitorización estrecha de la función renal y el potasio sérico son claves para guiar el tratamiento.

En pacientes con DM2, los iSGLT2 han demostrado ser capaces de frenar el deterioro renal^{17,18}, y algunos agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 son capaces de reducir la albuminuria, con la ventaja de poder mantenerse hasta TFGe >15 ml/min/1,73 m² (liraglutida, dulaglutida, semaglutida).

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y asma

La IC puede dificultar el diagnóstico de la EPOC y el asma o, por el contrario, sobrediagnosticarlas, debido al solapamiento de signos y síntomas y a la interpretación de la espirometría, especialmente en pacientes con IC-FEp. La EPOC se asocia a un peor estado funcional y pronóstico en pacientes con IC-FEr. Los β -bloqueantes tienen una contraindicación relativa en el asma, pero no en la EPOC, de forma que se prefieren antagonistas selectivos del receptor adrenérgico β -1 (bisoprolol, metoprolol o nebivolol) con dosis bajas y vigilancia estrecha.

La seguridad a largo plazo de los inhaladores pulmonares cardioactivos no está clara y se debe reconsiderar su empleo para pacientes con IC-FEr, particularmente porque su beneficio en el asma y la EPOC es solamente sintomático, sin un

claro efecto en la mortalidad. Los corticoides orales causan retención de sodio y agua, que puede empeorar la IC, aunque no se cree que esto ocurra con los corticoides inhalados. La hipertensión pulmonar puede complicar la EPOC grave de larga duración y aumentar la probabilidad de IC derecha y congestión.

Obesidad

La obesidad, especialmente asociada al paciente con DM2, es un factor de riesgo de IC y complica su diagnóstico porque causa disnea, intolerancia al ejercicio y edemas maleolares. Es más común en la IC-FEp que en la IC-FEr. Una vez establecida la IC se produce la paradoja de que la obesidad se asocia con una menor mortalidad (frente a pacientes con sarcopenia y caquexia). Por ello la recomendación de pérdida de peso en estos pacientes está especialmente indicada en obesidad con un índice de masa corporal >35 kg/m², y no tanto en índices de masa corporal inferiores, con el fin de mejorar los síntomas y la capacidad de ejercicio.

Cáncer y tratamientos antitumorales

Tanto el cáncer como sus tratamientos conllevan un riesgo aumentado de IC. Por ello, se deben identificar aquellos con mayor riesgo de IC (factores genéticos, sociodemográficos, clínicos y relacionados con el tratamiento) y asegurar su adecuada monitorización, implementando medidas cardioprotectoras. Actualmente, el único fármaco con prevención de la cardiotoxicidad por uso de antraciclinas que ha demostrado efecto es el dexrazoxano.

Síndrome de apnea-hipopnea del sueño

Los trastornos del sueño son frecuentes en los pacientes con IC. En los tratados con β -bloqueantes se llega al 61 % de apnea del sueño central u obstructiva¹⁹. Es clínicamente importante distinguir la apnea obstructiva del sueño de la apnea central del sueño, dada la diferente respuesta al tratamiento. La presión positiva continua en las vías respiratorias para la apnea obstructiva mejora la calidad del sueño, reduce el índice de apnea-hipopnea y mejora la oxigenación nocturna²⁰.

Depresión

La depresión es más frecuente en la IC y en la DM2 y se asocia a un peor estado clínico y mal pronóstico en estos

pacientes; puede contribuir a mala adherencia y aislamiento social. Se necesita un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico, especialmente en personas mayores; por eso, una buena práctica es realizar controles sistemáticos mediante cuestionarios validados. Las intervenciones psicosociales, el entrenamiento físico y el tratamiento farmacológico son útiles. Es importante recordar que se deben evitar los antidepresivos tricíclicos, ya que pueden causar hipotensión, empeoramiento de la IC y arritmias. Por otro lado, varios estudios con inhibidores de la recaptación de serotonina (sertralina, escitalopram) demuestran cierta resistencia a su efecto terapéutico en los pacientes con IC.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA EN EL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

En contrapunto a lo que sucede con la IC-FE_p, en la IC-FE_r varios tratamientos han demostrado reducir de manera clara los ingresos hospitalarios por reagudización o la muerte cardiovascular, así como mejorar la capacidad funcional de los pacientes o su calidad de vida. Por ello, el tratamiento de la IC-FE_r está bien protocolizado y recomienda actuar en todos los pacientes siempre que sea posible sobre las diferentes dianas terapéuticas: sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina-aldosterona o sistema de los péptidos vasoactivos, mediante β -bloqueantes, IECA/ARA II/IRNA y ARM. Recientemente, se han publicado estudios muy reveladores con iSGLT2 que sugieren la incorporación de esta familia farmacológica al anterior arsenal terapéutico como una nueva diana de tratamiento, por su probada reducción en las hospitalizaciones por IC^{21,22}. En los pacientes en ritmo sinusal con FC >70 lpm, la ivabradina constituye también una alternativa de probada eficacia en aquellos que permanezcan sintomáticos pese al tratamiento óptimo¹⁵. Finalmente, la terapia de resincronización cardíaca puede tener utilidad en aquellos casos sintomáticos que, a pesar del tratamiento optimizado, permanezcan en ritmo sinusal y tengan una duración del QRS >130 ms²³ (figura 3).

β -bloqueantes

Forman parte de la primera línea de tratamiento de la IC-FE_r por su efecto antiadrenérgico. Antes de indicarlos se ha de comprobar que el paciente esté en situación clínica estable y que los síntomas congestivos estén controlados mediante una dosis adecuada de diuréticos. Solo el bisoprolol, el carvedilol, el succinato de metoprolol y el nebivolol tienen indicación en la IC (no hay efecto de clase). La cardioselec-

tividad de los β -bloqueantes confiere mayor seguridad en el paciente con DM. Los β -bloqueantes contribuyen a revertir el remodelado ventricular, previenen la muerte súbita, tienen efecto antiisquémico y disminuyen el estrés de la pared miocárdica a la vez que tienen efecto antiaterogénico y mejoran la disfunción endotelial. Por todo ello, son fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC-FE_r. Estos beneficios se extienden también al paciente con DM e IC (I-A).

El bisoprolol ha demostrado incrementar la capacidad funcional del ventrículo izquierdo, la supervivencia en la IC estable y reducir el número de hospitalizaciones²⁴; el carvedilol es capaz de reducir la progresión de la IC y el número de hospitalizaciones mejorando además la sensibilidad a la insulina en el paciente con IC y DM^{25,26}; el metoprolol mejora la supervivencia en las clases funcionales II-IV de la NYHA tratados con IECA, diuréticos y digoxina¹⁴ y el nebivolol se ha mostrado capaz de disminuir la mortalidad y los ingresos hospitalarios en mayores de 70 años con cualquier tipo de disfunción²⁷.

Se debe comenzar por dosis bajas e ir aumentando hasta la dosis objetivo cada dos semanas, que será la máxima tolerada o la alcanzada en los ensayos clínicos (tabla 1). La DM, la EPOC o la arteriopatía periférica no son contraindicaciones para su uso (sí lo son, en cambio, el asma bronquial, el bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado o la enfermedad del seno). Se debe hacer una monitorización cada 7-14 días al inicio y luego cada 3 meses de la FC y PA. El nebivolol se ha estudiado específicamente en ancianos con buena tolerancia y menos producción de bradicardia que el resto²⁷. En pacientes con DM2, los β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia, aspecto que se ha de tener muy en cuenta especialmente en estos pacientes, muchos ya de por sí frágiles y polimedicados.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y antagonistas de los receptores de angiotensina II

El sistema renina-angiotensina-aldosterona está sobreactivado en los pacientes con IC y DM, por lo que su inhibición representa una importante diana terapéutica. Los IECA y ARA II son fármacos con acción antiisquémica y antiaterogénica, capaces de estimular la producción endotelial de óxido nítrico y disminuir el consumo de oxígeno miocárdico y las resistencias vasculares sistémicas; asimismo, reducen la poscarga cardíaca y la PA y atenúan el remodelado ventricular. Gozan, además, de un excelente perfil metabólico. Por todo ello, son también fármacos de primera línea en el tratamiento de la IC-FE_r en el paciente con DM.

Tabla 1. Fármacos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

	Fármacos	Dosis de inicio	Dosis máximas	Efectos adversos	Posibles soluciones
IECA	Captopril Enalapril Lisinopril Ramipril Trandolapril Quinapril Fosinopril Perindopril	6,25 mg/8 h 2,5 mg/12 h 2,5-5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 0,5 mg/24 h 5 mg/12 h 5-10 mg/24 h 2 mg/24 h	50 mg/8 h 20 mg/12 h 20-40 mg/24 h 10 mg/24 h 4 mg/24 h 20 mg/12 h 40 mg/24 h 8-16 mg/24 h	Todos: - Hiperpotasemia - Deterioro del filtrado glomerular - Angioedema - Tos seca	- Reducir dosis si el K está entre 5 y 5,6 mEq/l. Suspender si el K >6 mEq/l - Reducir dosis. Suspender si la creatinina >3 mg/dl o >50 % de la basal - Suspender - Cambiar IECA por ARA II
ARA II	Losartán Valsartán Candesartán	25-50 mg/24 h 40 mg/12 h 4-8 mg/24 h	100-150 mg/24 h 160 mg/12 h 32 mg/24 h	Todos: hipotensión	Ajustar dosis y separar de otros hipotensores
INRA	Sacubitrilo/valsartán	24/26 mg/12 h	97/103 mg/12 h	Como los ARA II	Como los ARA II
β-bloqueantes	Bisoprolol Carvedilol Metoprolol succinato Nebivolol	1,25 mg/24 h 3,125 mg/12 h 12,5-25 mg/24 h 1,25 mg/24 h	10 mg/24 h 25-50 mg/12 h 200 mg/24 h 10 mg/24 h	Todos: - Bradicardia/ hipotensión - Broncoespasmo - Disfunción eréctil - Astenia - Raynaud - Enmascaramiento de hipoglucemias	- Reducir dosis según la clínica - Sustituir por B1 selectivo - Cambiar de fármaco. Asociar inhibidores de la fosfodiesterasa - Escalada de dosis lenta - Medidas físicas - Especialmente en el anciano frágil, reducir dosis
ARM	Espironolactona Eplerenona	25 mg/24 h 25 mg/24 h	50 mg/24 h 50 mg/24 h	Ambos: - Ginecomastia - Hiperpotasemia - Insuficiencia renal	- Cambiar a eplerenona - Reducir dosis o suspender - Reducir dosis o suspender
Bloqueantes de los canales If	Ivabradina	5 mg/12 h	7,5 mg/12 h	- Bradicardia - Arritmias - Fosfenos	- Monitorizar la FC y ajustar dosis - Monitorizar el ECG - Suelen ceder solos
Diuréticos de asa	Furosemida Torasemida Bumetadina	20 mg/24 h 5 mg/24 h 0,5-1 mg/24 h	80 mg/8 h (dosis máxima) 20 mg/8 h (dosis máxima) 5 mg/24 h	Todos: - Pancitopenia - Hipopotasemia - Hiponatremia - Hiperglucemia	- Suspender - Suplementos de K. Asociar diurético ahorrador de K - Ajustar dosis. Restricción líquidos - Reducir dosis
Tiazidas	Hidroclorotiazida Indapamida Clortalidona	12,5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 25-50 mg/24 h	50 mg/12 h 5 mg/24 h 100-200 mg/24 h	- Hiperuricemia - Hiperglucemia	- Asociar alopurinol - Reducir dosis
Diuréticos ahorradores de potasio	Espironolactona/ eplerenona Amilorida Triamtereno	12,5 mg/24 h 2,5 mg/24 h 25 mg/24 h	100-200 mg/24 h 10-20 mg/24 h 100-200 mg/24 h	Como los ARM	- Como los ARM - No asociar amilorida y triamtereno a ARM - El uso de dosis máximas es en ausencia de IECA/ARA II asociado
Glucósidos cardiotónicos	Digoxina Metildigoxina	0,25 mg/24 h 0,1 mg/24 h	0,25 mg/24 h 0,1 mg/24 h	Intoxicación digitalica	- Suspender - Anticuerpos antidigoxina
Hidralazina/dinitrato de isosorbida	Hidralazina/ dinitrato de isosorbida	25/20 mg/12 h	100/40 mg/12 h	- Hipotensión - Taquicardia	- Ajustar dosis y separar de otros hipotensores - Reducir dosis
iSGLT2	Dapagliflozina Empagliflozina Canagliflozina Ertugliflozina	10 mg/24 h 10 mg/24 h 100 mg/24 h 5 mg/24 h	10 mg/24 h 10-25 mg/24 h 100-300 mg/24 h 5-15 mg/24 h	Todos: - Infecciones genitourinarias - Cetoacidosis euglucémica	- Extremar la higiene. Tratamiento tópico local. Selección del paciente - Suspender

ARA II: antagonista de los receptores de angiotensina II; ARM: antagonistas del receptor de mineralocorticoides; B1: bloqueantes selectivos beta 1; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardíaca; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; INRA: inhibidores de la neprilisina y del receptor de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

En el caso de los IECA, su indicación viene ya avalada por los clásicos estudios de intervención con enalapril como el CONSENSUS²⁸ o SOLVD²⁹, que demostraron una significativa disminución de la mortalidad en los pacientes con IC tratados con este fármaco, o los realizados posteriormente con ramipril, lisinopril y trandolapril, que sugerían un efecto de clase. A diferencia de los IECA, con los ARA II no se puede asumir este efecto de clase. El losartán, el valsartán y el candesartán tienen estudios específicos en IC y aportan beneficios en cuanto a la prevención de la DM o la FA o el riesgo de hospitalizaciones en el paciente con DM e IC (I-A).

Siempre es recomendable hacer una titulación progresiva, duplicando la dosis cada dos semanas y monitorizando la PA, la creatinina y los electrolitos después de 7-14 días de cada incremento de dosis y, posteriormente, a los 3 meses. En caso de tos por IECA, el cambio a ARA II suele solucionar el problema. Siempre que se haga el cambio de un IECA a un ARA II, debe haber un período de lavado de 36 horas. Así como los incrementos de creatinina o la hiperpotasemia >5,5 mEq/l requieren reducción de dosis o incluso supresión, la hipotensión asintomática en sí misma no es motivo de modificación del tratamiento. La historia previa o aparición de angioedema exige la supresión de IECA y ARA II (tabla 1). En pacientes con tendencia a la hipotensión (PA sistólica <100 mmHg) que tomen β -bloqueantes e IECA/ARA II, se pueden administrar en momentos diferentes del día para mejorar su tolerancia.

Sacubitrilo/valsartán

El sacubitrilo (inhibidor de la neprilisina) potencia el efecto cardioprotector de los PN al bloquear esta enzima que los degrada, produciendo vasodilatación, aumento de la diuresis y natriuresis y disminución de la fibrosis y de la hipertrofia miocárdica con efecto antirremodelado. En nuestro país se comercializa junto con el ARA II valsartán, ya que se aúna el efecto de ambos (IRNA). Se han podido demostrar disminuciones adicionales respecto al enalapril del 20 % en la mortalidad por causa cardiovascular o primera hospitalización por IC³⁰. Su manejo merece las mismas consideraciones que para los IECA o ARA II antes mencionadas. Se inicia en dosis de 24/26 mg cada 12 h con un aumento progresivo de dosis cada 2-4 semanas hasta llegar a los 97/103 mg de sacubitrilo/valsartán cada 12 h siempre que las cifras de K⁺ (<5,5 mEq/l), PA (>95 mmHg de PA sistólica) o TFGe (>30 ml/min/1,73 m²) lo permitan (I-B).

Un análisis *post hoc* del estudio PARADGM-HF demostró un mejor comportamiento de la hemoglobina glucosilada, con mayores descensos en los pacientes con DM e IC-FER

aleatorizados al grupo de sacubitrilo/valsartán frente a los del grupo de enalapril. El efecto que apareció al primer año de tratamiento se mantuvo al menos durante los tres años de seguimiento del estudio. En el grupo de sacubitrilo/valsartán también se redujo la necesidad de asociar otros agentes anti-diabéticos orales o el paso a insulina³¹.

Antagonistas de los receptores de mineralocorticoides

Los ARM (espironolactona y eplerenona), aparte de su efecto diurético en pacientes con tendencia a la hipopotasemia o persistencia de síntomas congestivos e insuficiente respuesta a diuréticos de asa, forman parte de la base del tratamiento de la IC-FER junto con β -bloqueantes e IECA/ARA II/IRNA. La eplerenona no bloquea (a diferencia de la espironolactona) los receptores androgénicos, por lo que no produce ginecomastia dolorosa o disfunción sexual. Se deberá hacer una titulación progresiva a intervalos de cuatro semanas, monitorizando la función renal y la potasemia (tabla 1).

En el estudio RALES³², la toma de una dosis única de espironolactona de 25 mg/día, junto con el tratamiento convencional de la IC, redujo significativamente el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con IC grave secundaria a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La eplerenona en el estudio EMPHASIS-HF³³ demostró también una reducción tanto del riesgo de muerte como de hospitalización entre los pacientes con IC sistólica (I-A).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2

Los iSGLT2 (dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina) constituyen una alternativa real en pacientes con IC y DM³⁴⁻³⁷, pero no exclusivamente, ya que los beneficios con empagliflozina y dapagliflozina parecen extenderse también a pacientes sin DM^{21,22}. Por ello, los iSGLT2 deben formar parte de la base del tratamiento de estos pacientes (I-B). Su mecanismo de acción es la inhibición selectiva y reversible del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo contorneado proximal, con un efecto hipoglucemiante glucosúrico, además de diurético e hipotensor, mayor en sujetos hipertensos. Contribuyen también a la pérdida de peso. Los iSGLT2 han demostrado reducir tanto el riesgo de hospitalización por IC como la progresión de la enfermedad renal, en lo que se conoce como el «síndrome cardiorrenal». Son fármacos bien tolerados, que no causan hipoglucemias y cuyo efecto secundario más fre-

cuenta son las infecciones genitales, generalmente micóticas, en relación con la glucosuria que producen, solucionables con una buena higiene por los pacientes y un tratamiento antimicótico, sin necesitar retirar el tratamiento. La cetoacidosis diabética euglicémica, poco frecuente, puede aparecer en pacientes frágiles y exige la supresión inmediata del tratamiento y el ingreso.

Digoxina

La **digoxina** se ha empleado en el tratamiento de la IC por su efecto inotrópico positivo, vasodilatador y natriurético. En pacientes en FA e IC sintomática es útil para reducir la FC en reposo. En los pacientes en ritmo sinusal solo ha demostrado mejorar los síntomas y disminuir las hospitalizaciones, pero no aumenta la supervivencia. El estudio DIG³⁸ realizado por la administración estadounidense sobre un gran colectivo de pacientes demostró que la digoxina reducía los ingresos hospitalarios y mejoraba su calidad de vida, pero sus efectos fueron neutros sobre mortalidad (IIb-B).

La dosis óptima será la necesaria en cada paciente para mantener unos niveles de digoxinemia sérica entre 0,5 y 0,9 ng/ml. Mayores concentraciones se asocian a más toxicidad sin aumento del beneficio. Al inicio del tratamiento se debe realizar una monitorización estrecha de sus niveles plasmáticos cada 7-10 días. En pacientes en tratamiento conjunto con β -bloqueantes con FC <70 lpm, se debe disminuir progresivamente o, si llegara el caso, suspender la digoxina manteniendo el β -bloqueante. La digoxina nunca debe ser un obstáculo para la utilización de β -bloqueantes. Los macrólidos y el omeprazol pueden aumentar los niveles de digoxina (el pantoprazol es el inhibidor de la bomba de protones que menos interacciona).

Ivabradina

El estudio SHIFT¹⁵ con **ivabradina** en pacientes con baja FEVI, FC \geq 70 latidos/minuto y ritmo sinusal se asocia a una reducción significativa de la morbimortalidad, de forma que constituye uno de los avances más importantes desde el advenimiento de los β -bloqueantes en el tratamiento de la IC. La ivabradina es un fármaco que actúa exclusivamente en el nodo sinusal reduciendo la FC mediante la inhibición selectiva de la corriente I_f , lo que produce un efecto anti-isquémico al disminuir el consumo de oxígeno miocárdico. No es eficaz en la FA, por lo que el paciente debe estar en ritmo sinusal con una FC >70-75 lpm. La dosis objetivo es 7,5 mg/12 h, a la que se debe llegar tras una escalada lenta cada 2 semanas. Es preciso monitorizar la FC, y se debe su-

primir con FC <50 o <60 lpm con síntomas, aun con dosis tan bajas como 2,5 mg/12 h. Puede ser una alternativa en pacientes que no toleren los β -bloqueantes. Los efectos secundarios más frecuentes son fosfenos, bradicardia y bloqueo auriculoventricular de primer grado (IIa-B) (tabla 1).

Hidralazina y dinitrato de isosorbida

La **hidralazina** y el **dinitrato de isosorbida** es una combinación que ha demostrado reducción de mortalidad en pacientes afroamericanos con IC-FER³⁹. Constituye una opción terapéutica avanzada en pacientes con IC-FER que no responden al resto de tratamientos de base (β -bloqueantes, IECA/ARA II/IRNA o ARM). En ancianos es especialmente peligrosa por el riesgo de hipotensión (IIa-B).

Vericiguat

Recientemente, se han publicado los resultados del estudio VICTORIA⁴⁰ con **vericiguat** (un nuevo estimulador de la guanilato ciclasa soluble, receptor intracelular que al unirse con el óxido nítrico del endotelio produce guanosín monofosfato cíclico) en pacientes de riesgo alto con IC-FER. El ensayo (que incluye a un 47 % de pacientes con DM) ha ofrecido esperanzadores resultados al lograr una disminución de un 10 % en el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC. Este fármaco aún se encuentra pendiente de comercialización, pero podría tener un lugar en el tratamiento de la IC-FER en pacientes de riesgo muy alto, entre ellos, con DM2.

OTRAS ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS NO FARMACOLÓGICAS

A pesar del tratamiento farmacológico óptimo, en algunos pacientes con IC-FER avanzada (que pueden suponer hasta un 5 % del total⁴¹) será necesario recurrir a otras opciones terapéuticas estrictamente hospitalarias, como diferentes modalidades de ventilación, ultrafiltración, apoyo circulatorio mecánico, revascularización miocárdica o tratamiento quirúrgico, entre otras.

La terapia con dispositivos implantables se ha consolidado como un tratamiento eficaz tanto en la prevención primaria de la muerte súbita con desfibriladores como en la disminución de rehospitalizaciones y de la mortalidad total, mediante terapia de resincronización cardíaca. La indicación y seguimiento de los pacientes candidatos a estas terapias se realiza en consultas específicas de cardiología y unidades

de IC. Los dispositivos actuales de asistencia ventricular izquierda capaces de proporcionar un flujo continuo desde el ventrículo izquierdo a la aorta son una opción real para aumentar la supervivencia en pacientes que no son candidatos a trasplante cardíaco, así como en aquellos candidatos a trasplante que se encuentren en lista de espera, de forma que mejoran su clínica y calidad de vida⁴².

En los casos de fallo cardíaco refractario al tratamiento médico sin otra opción terapéutica, solo queda recurrir al trasplante cardíaco, si no hay contraindicación.

CUIDADOS AL FINAL DE LA VIDA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA

El desenlace final de los pacientes con IC suele ser por muerte súbita o congestión pulmonar, sistémica o de bajo gasto, que conlleve un daño multiorgánico fatal. Los efectos secundarios de los fármacos utilizados en estos pacientes como hipotensión o insuficiencia renal prerrenal por dosis elevadas de diuréticos, por ejemplo, conllevan también un riesgo de mortalidad mayor.

En esta fase el objetivo del tratamiento debe centrarse en garantizar el confort del paciente y acompañar y dar

apoyo a los cuidadores. El control de los síntomas para reducir los efectos secundarios del tratamiento, así como el apoyo psicológico o los cuidados paliativos, son la base del tratamiento en esta etapa final de la vida. Promover documentos de últimas voluntades o protocolizar la actitud frente a los dispositivos de soporte o reanimación son decisiones que se deben tomar y registrar convenientemente antes del desenlace final⁴³.

IMPORTANCIA DE LA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Ningún fármaco es eficaz si no se toma. Estos pacientes llevan una gran cantidad de fármacos y eso dificulta su adherencia. Por ello, a veces toman decisiones de suprimir a su criterio alguno o algunos de sus tratamientos, hecho que es la mayor causa de descompensaciones e ingresos hospitalarios en esta patología; de ahí que cualquier estrategia que contribuya a simplificar su tratamiento (como las combinaciones fijas o la cronoterapia) podrá favorecer su adherencia. Por otro lado, no debemos dejar de monitorizar el cumplimiento terapéutico mediante algún test específico como el test de Morisky-Green, Haynes-Sackett o el recuento de comprimidos. En este sentido, las nuevas herramientas informáticas o la misma receta electrónica pueden ser aliados útiles⁴⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli W. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol.* 1974;34:29-34.
2. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and co-prevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open.* 2019;9:e031281.
3. Sociedad Española de Medicina Interna. Conclusiones de la XVIII Reunión de Insuficiencia cardíaca y Fibrilación Auricular. Córdoba, España, marzo de 2016.
4. Pérez-Belmonte LM, Lara-Rojas C, López-Carmona M, Guijarro-Merino R, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Tendencias nacionales en hospitalización por insuficiencia cardíaca de pacientes con diabetes mellitus: período 1997-2010. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:408-10.
5. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al.; ESC Scientific Document Group. 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). *Eur Heart J.* 2016;37:2129-200.
6. Pérez de Isla L, Díaz S, Pagola J, García de Casasola Sánchez G, López Fernández T, Sánchez Barrancos IM, et al. Documento de consenso SEMI, semFyc, SEN y SEC sobre ecocardiografía en España. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:935-40.
7. Hansen LO, Young RS, Hinami K, Leung A, Williams MV. Interventions to reduce 30-day rehospitalization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2011;155:520-8.
8. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Chronic heart failure in adults: diagnosis and management. NICE guideline [NG106]; 2018. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng106> [último acceso: 5 de diciembre de 2020].
9. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJV, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet.* 2003;362:777-81.
10. Cohn JN, Pfeffer MA, Rouleau J, Sharpe N, Swedberg K, Straub M, et al. MOXCON Investigators. Adverse mortality

- effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail.* 2003;5:659-67.
11. Piccini JP, Hammill BG, Sinner MF, Jensen PM, Hernández AF, Heckbert SR, et al. Incidence and prevalence of atrial fibrillation and associated mortality among Medicare beneficiaries, 1993-2007. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5:85-93.
 12. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, Hopewell S, Altman DG, Emdin CA. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2016;354:i4482.
 13. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al.; RED-HF Committees; RED-HF Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med.* 2013;368:1210-9.
 14. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, Wedel H, Waagstein F, Kjeksus J, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and wellbeing in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive Heart Failure (MERIT-HF). *JAMA.* 2000;283:1295-302.
 15. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al.; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376:875-85.
 16. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, 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. *J Card Fail.* 2017;23:628-51.
 17. Perkovic V, Jardine M, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-306.
 18. Heerspink H, Stefansson B, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-46.
 19. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with betablockers. *J Clin Sleep Med.* 2008;4:38-42.
 20. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al.; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919-31.
 21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martínez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2019;381:1995-2008.
 22. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020;383:1413-24.
 23. Cleland J, Daubert J, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al.; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352:1539-49.
 24. CIBIS II Investigators and Committee. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* 1999;353:9-13.
 25. Packer M. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study. *Circulation.* 2002;106:2194-9.
 26. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, McGill JB, Messerli FH, Phillips RA, et al.; GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:2227-36.
 27. Flather M, Shibata M, Coats A, Van Veldhuisen DJ, Parkhomenko A, Borbola J, et al.; SENIORS Investigators. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005;26:215-25.
 28. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of Enalapril on Mortality in Severe Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1987;316:1429-35.
 29. The SOLVD investigators. Effect of Enalapril on Survival in Patients with Reduced Left Ventricular Ejection Fractions and Congestive Heart Failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293-302.
 30. Mc Murray J, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al.; PARADIGM-HF Committees and Investigators. 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;15:1062-73.
 31. Seferovic J, Claggett B, Seidelmann SB, Seely EW, Packer M, Zile MR, et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:333-40.
 32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al.; for the Randomized Aldactone Evaluation Study

- Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
33. Zannad F, McMurray J, Krum H, Van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al.; for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364:11-21.
 34. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; for the EMPA-REG OUTCOME investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-212.
 35. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al.; for the CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-65.
 36. Wiviott S, Raz I, Bonaca M, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347-57.
 37. Pratley RE, Dagogo-Jack S, Cannon CP, McGuire DK, Cherney D, Cooper ME. Results of the eValuation of ERtugliflozin Efficacy and Safety CardioVascular Outcomes Trial (VERTIS CV). Presented at: 80th American Diabetes Association Scientific Sessions. A Virtual Experience. 16 de junio de 2020.
 38. The Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525-33.
 39. Taylor A, Ziesche S, Yancy C, Carson P, D'Agostino R Jr, Ferdinand K, et al.; African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med.* 2004;351:2049-5.
 40. Armstrong P, Pieske B, Anstrom K, Ezekowitz J, Hernández AF, Butler J, et al.; for the VICTORIA Study Group. Vericiguat in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2020;382:1883-93.
 41. Constanzo M, Mills R, Wynne J. Characteristics of «Stage D» heart failure: insights from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry Longitudinal Module (ADHERE LM). *Am Heart J.* 2008;155:339-47.
 42. Kirklin J, Naftel D, Pagani F, Kormos RL, Stevenson LW, Blume ED, et al. Sixth INTERMACS annual report: a 10000-patients database. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33:555-64.
 43. Freixa R, Mena A, Andrea R, Blanch Gracia P, Iglesias M, Mirabet Pérez S, et al. Tratamiento compartido de las enfermedades cardiovasculares entre atención primaria y cardiología (III). *Insuficiencia cardíaca. FMC.* 2019;26:205-16.
 44. Rodríguez-Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Faus MJ. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2008;40:413-7.