

ARTÍCULO ESPECIAL

Tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el paciente diabético: ¿Cuáles son las diferencias?



Luis Eduardo Echeverría Correa^{a,*} y Catalina Gallego Muñoz^b

^a Fundación Cardiovascular, Bucaramanga, Colombia

^b Clínica CardioVID, Medellín, Colombia

Recibido el 9 de diciembre de 2019; aceptado el 17 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia
cardiaca;
Diabetes;
Tratamiento

KEYWORDS

Heart failure;
Diabetes;
Treatment

Resumen Las recomendaciones de las guías internacionales para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca son similares para la población de pacientes con y sin diabetes. Sin embargo, existen análisis del subgrupo de diabéticos de muchas de las terapias actuales, que sugieren que esta población podría tener un comportamiento diferente, pues tiene mayor riesgo de eventos y puede presentar, a la vez, mayor número de complicaciones.

En este artículo se resume el estado del arte actual de los tratamientos farmacológicos y de los dispositivos utilizados para los pacientes con insuficiencia cardiaca y se ilustran las diferencias que existen en la respuesta de los pacientes diabéticos.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Heart failure treatment in the diabetic patient: ¿What are the differences?

Abstract The recommendations in the international guidelines for the treatment of heart failure are similar for the population with or without diabetes. However, an analysis of many of the current therapies has been performed on a sub-group of diabetics has suggested that this population could behave differently, as it has an increased risk of events and may also present with a greater number of complications.

In this article, a summary is presented on the current state of the art of the pharmacological treatments and the devices used for patients with heart failure, as well as illustrating the differences in the response of diabetic patients.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: luisedo10@gmail.com (L.E. Echeverría Correa).

Aunque las recomendaciones de tratamiento de la insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida en los pacientes con diabetes mellitus no difieren, en términos generales, del tratamiento habitual en pacientes no diabéticos¹, los resultados de algunos estudios han sugerido que los pacientes con diabetes mellitus pueden no responder de la misma forma a la terapia médica estándar, poseen un perfil de riesgo diferente y tienen mayores efectos secundarios². Se debe resaltar, además, que los pacientes con diabetes son heterogéneos, en términos de duración de la enfermedad, severidad de las complicaciones macrovasculares y microvasculares, comorbilidades y grado de activación neuroendocrina, por lo que se desea un enfoque individualizado en aras de optimizar los resultados clínicos. A pesar de esto las diferentes estrategias de tratamiento que constituyen el manejo estándar en la actualidad para el paciente con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida han demostrado ser eficaces en la población con diabetes mellitus. Es de aclarar que la información de la cual se dispone en este grupo de pacientes proviene, en su mayoría, de análisis *post hoc* de los subgrupos de los ensayos clínicos clásicos en insuficiencia cardiaca.

Las guías de práctica clínica recomiendan una aproximación terapéutica específica en pacientes con diabetes en comparación con sujetos sin diabetes³. En general, el tratamiento dirigido a mejorar la supervivencia de los pacientes con insuficiencia cardiaca con o sin diabetes mellitus asociada se basa principalmente en la modulación neuroendocrina ya sea con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o antagonistas de los receptores de la aldosterona (ARAI) asociados a betabloqueadores como primera línea, seguidos de antagonistas del receptor de mineralocorticoide si persisten los síntomas y un inhibidor de la neprilisina (ARNI) reemplazando a los IECA/ARAI si la clase funcional continúa siendo II-III o IV. La ivabradina también desempeña un rol importante cuando las frecuencias cardiacas persisten por encima de 70 latidos por minuto. A continuación se resume el perfil diferencial de medicaciones usado en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes.

Medicaciones modificadoras de síntomas

Diuréticos

Los diuréticos son los fármacos que más rápida y eficazmente mejoran los síntomas congestivos en los pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque no existen ensayos clínicos que hayan demostrado mejorar la mortalidad. Debido a que los diuréticos pueden elevar los valores de glucemia en pacientes con diabetes mellitus, sobre todo a dosis altas, es necesario hacer una titulación cuidadosa de la dosis en estos pacientes mediante el uso de la dosis mínima eficaz. La asociación poco favorable entre la terapia diurética y el metabolismo de la glucosa ha sido largamente establecida tanto para diuréticos tiazídicos como para los de asa. Dada su eficacia anticongestiva en pacientes con sobrecarga de volumen no es posible evadir su uso aun en pacientes diabéticos; dicho esto, deben evitarse en pacientes

euvolémicos y, en general, minimizar su uso prolongado, evaluando estrictamente la persistencia de congestión².

Digitálicos

Aunque existe controversia respecto a su eficacia y seguridad aún continúan usándose para mejorar los síntomas y controlar la frecuencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca y fibrilación auricular. El estudio DIG⁴ investigó el impacto clínico de la digoxina en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI disminuida, sin demostrar impacto en la sobrevida, aunque sí en disminución de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Si bien en el estudio original no se demostraron interacciones, en el análisis *post-hoc* del subgrupo de pacientes que mantuvieron niveles séricos de digital entre 0,5 a 0,8 ng/ml se evidenció un efecto favorable en mortalidad que se conservó en el subgrupo de pacientes con diabetes mellitus⁵.

En un análisis de metarregresión se evidenció mayor riesgo de mortalidad en aquellos pacientes diabéticos que recibían digital; sin embargo, dada la muestra heterogénea y la naturaleza propia de este tipo de estudios, no se puede descartar un sesgo de selección relacionado con la severidad de la enfermedad, además del impacto impredecible de las comorbilidades asociadas y la presencia de enfermedad renal crónica potencialmente asociada a un incremento en el riesgo de toxicidad⁶.

En un subanálisis del estudio DIG⁷, de los 6.800 pacientes incluidos, el 28,4% (1.933 pacientes) tenían historia de diabetes al momento del ingreso al estudio. Los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tuvieron mayor número de comorbilidades, peor clase funcional y mayor frecuencia de eventos adversos en comparación con los pacientes sin diabetes mellitus, independiente del uso de digoxina (HR 0,90 insuficiencia cardiaca 0,8 - 1,01). Sin embargo, en cuanto al beneficio del uso del mismo respecto a las tasas de rehospitalización por insuficiencia cardiaca, parecen no existir diferencias entre subgrupos.

Medicaciones modificadoras de la enfermedad

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) está sobre-activado en los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus, o ambas, por lo que su inhibición representa un importante blanco terapéutico en las dos condiciones. Los IECA han mostrado efectos similares en pacientes con insuficiencia cardiaca con o sin diabetes y fueron los fármacos que primero demostraron mejoría en la supervivencia de pacientes con fracción de eyección deprimida. La eficacia del tratamiento con IECA en pacientes con FEVI disminuida se ha basado en múltiples estudios, incluyendo el CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study) y el SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)^{8,9}. Estos datos son también aplicables a los pacientes diabéticos, como se desprende de subanálisis de los estudios SOLVD y SAVE, en los que se evidencia que los IECA fueron eficaces para disminuir la mortalidad y la tasa de reingresos por insuficiencia cardiaca en pacientes con

diabetes o no¹⁰. En un metaanálisis publicado por Shekelle *et al.*, el beneficio del uso de IECA fue mayor para los pacientes diabéticos (NNT 36 en no diabéticos frente NNT 48 en diabéticos)¹¹. En cuanto a la dosis más eficaz de IECA, sea alta o baja, los datos del estudio ATLAS, que comparó lisinopril en dosis de 35 mg frente a 5 mg, demostraron mayor reducción del riesgo relativo de mortalidad con dosis alta frente a dosis baja en los 611 pacientes diabéticos (de un total de 3.164 incluidos en el ensayo) que en los no diabéticos (14 y 6%, respectivamente). La tolerabilidad de la dosis alta de lisinopril fue buena y similar tanto en los pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Aunque los resultados no alcanzaron el nivel de significación estadística convencional, parece que la dosis máxima tolerada de IECA es la opción más apropiada también para los pacientes diabéticos¹².

Antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)

Estos medicamentos se consideran como una alternativa al tratamiento con IECA si estos no son bien tolerados. Los datos de eficacia respecto al uso de ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida se han basado en los siguientes estudios: Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)¹³, ELITE I (Evaluation of Losartan in the Elderly)¹⁴, ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study)¹⁵ y CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Mortality and Morbidity)¹⁶. En contraste con la evidencia disponible respecto a los IECA, no existen metaanálisis que evalúen la interacción entre diabetes mellitus y el efecto de los ARA-II en desenlaces clínicos.

El estudio Val-HeFT no mostró un impacto no significativo con el uso de valsartán en el grupo de diabéticos vs. no diabéticos cuando se compararon con IECA. Sin embargo, en una publicación posterior, los investigadores reportaron una reducción del 11,9% en todas las causas de hospitalización en los pacientes diabéticos. La adición de valsartán al IECA produjo una disminución de los reingresos y mayor mejoría sintomática, aunque no se produjo una reducción de la mortalidad. No se dispone de análisis del subgrupo de pacientes diabéticos en este estudio¹³.

En el estudio CHARM se reportó que el efecto del candesartán para reducir el riesgo cardiovascular y mortalidad no se vio modificado por la presencia de diabetes (*p* de interacción de 0.09)¹⁶. En el estudio ELITE 1, la mortalidad en el subgrupo de pacientes diabéticos mayores de 65 años fue menor con losartán que con captopril (4,6 frente a 13,6%)¹⁴.

En relación con cual inhibidor del eje RAA ha demostrado ser más efectivo en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus, en el CHARM y el ValHeFT no se encontraron diferencias en el subgrupo de pacientes diabéticos^{13,16}.

En cuanto a la seguridad del uso de IECA o ARA II en los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus, existe una preocupación que potencialmente puede limitar su uso, como lo es el riesgo de empeoramiento de la función renal y el desarrollo de hipercalcemia. Sin embargo, en lo que respecta a la eficacia y seguridad de los mismos, dada la fuerte evidencia que avala el uso de IECA y ARA II, debe promoverse su utilización en los pacientes con insuficiencia cardiaca y falla cardiaca sistólica¹⁷.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoides

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus se benefician de la terapia con antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. Es claro, además, que existe un efecto sinérgico si se suman al tratamiento con IECA o ARA-II para evitar así el incremento en la actividad de la renina plasmática. Además de esto, los pacientes con diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca se caracterizan por tener una activación maladaptativa del receptor de mineralocorticoides, lo cual contribuye a hipertensión, fibrosis, apoptosis e inflamación que potencian el daño cardíaco y renal¹.

La eficacia de la eplerenona y la espironolactona en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI reducida se basa en los siguientes estudios: RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study)¹⁸, EPHEMUS (Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study)¹⁹ y EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)²⁰. No existen en la actualidad metaanálisis de los datos disponibles para evaluar la interacción en la presencia de diabetes y la respuesta a la terapia con antagonistas de mineralocorticoides. En disfunción ventricular asintomática, la adición de eplerenona al manejo convencional de la insuficiencia cardiaca ha demostrado reducir la morbilidad y mortalidad en pacientes con historia previa de un infarto agudo del miocardio²¹.

A pesar del efecto benéfico antes anotado, la combinación de antagonistas de receptores de mineralocorticoides con IECA o ARA-II en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus se ve limitado por el riesgo potencial del empeoramiento de la función renal, la elevación de creatinina y el riesgo de hipercalcemia. Respecto al efecto metabólico, la eplerenona parece no tenerlo en la aparición de casos nuevos de diabetes mellitus, por lo que se considera que es neutro. Dado que la eficacia del uso de antagonistas de mineralocorticoides ha sido demostrada y supera, con creces, la posibilidad de efectos adversos, se recomienda el uso de los mismos en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus con la monitorización sugerida por las guías¹⁷.

Betabloqueadores

Han pasado algunas décadas desde que los betabloqueadores pasaron de estar contraindicados en insuficiencia cardiaca a ser fármacos de elección obligatoria por su efecto pronóstico favorable en pacientes con falla cardiaca y disfunción sistólica. También se consideraba que la diabetes mellitus era una contraindicación para el uso de betabloqueadores dado que estos medicamentos podían enmascarar los síntomas de hipoglicemia o aumentar la resistencia a la insulina, en teoría, con un empeoramiento de la hiperglucemia. Como resultado de la concepción anterior, las tasas de prescripción de los betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus han sido históricamente bajas, a pesar de la evidencia de los beneficios en la morbilidad y la mortalidad²².

En la actualidad los betabloqueadores han demostrado tener un efecto favorable en diversos escenarios de pacientes con diabetes mellitus tanto en hipertensión arterial,

como en cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca. Existe evidencia clara de la importancia de bloquear el sistema nervioso autónomo que está sobreactivado en pacientes con falla cardíaca y diabetes mellitus. Los análisis por subgrupos han demostrado que en pacientes con falla cardíaca que usan betabloqueadores, estos son igual de efectivos para reducir la mortalidad y las tasas de hospitalización en pacientes con o sin diabetes².

Los datos que demuestran la eficacia de los betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI disminuida se basa en estudios como CIBIS (Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS II))²³, COPERNICUS (Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS))²⁴ y MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure)²⁵.

La eficacia de los betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI disminuida, con o sin diabetes, ha sido evaluada en el metaanálisis de Haas *et al.* en el que se incluyeron todos los estudios mencionados, con un 35,6% de diabéticos de la totalidad de pacientes incluidos. En esta revisión se encontró menor efecto benéfico en los diabéticos, que puede explicarse por la mayor mortalidad observada en estos pacientes. En términos de hospitalizaciones se demostraron resultados adicionales en el estudio CIBIS II, en el que, en un análisis post-hoc en pacientes diabéticos, se mostró una reducción del 6% en todas las causas de hospitalización en quienes recibieron bisoprolol. A su vez, en el estudio MERIT-HF se observó un ligero menor efecto beneficioso del metoprolol en los diabéticos vs. los no diabéticos.

Hay una interesante discusión en cuanto a qué tipo de betabloqueador usar en pacientes con falla cardiaca y diabetes mellitus. Pese a que carece de cardioselectividad, existen beneficios teóricos del uso de carvedilol. En teoría, un potencial incremento del flujo sanguíneo muscular ayudaría a la recaptación efectiva de la glucosa. Al respecto, el estudio COMET²⁶, sugiere un mayor beneficio con carvedilol vs. metoprolol tartrato en reducción de la mortalidad. En otros estudios la administración de betabloqueadores cardiosselectivos, como metoprolol succinato o bisoprolol, demostró beneficio en desenlaces duros sin evidencia de un incremento en la incidencia de efectos secundarios. Las guías no apoyan el uso diferencial de los betabloqueadores en el grupo de pacientes con diabetes mellitus². En general, los parámetros de control glicémico parecen no verse afectados en los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI disminuida, tratados con carvedilol, metoprolol succinato o bisoprolol¹⁷.

Inhibidores de la neprilisina

Una innovación reciente en el manejo de los pacientes con insuficiencia cardiaca ha resultado del uso de los inhibidores de la neprilisina. El estudio PARADIGM-HF, publicado en 2014, demostró que sacubitril-valsartán fue superior a enalapril en la reducción del riesgo de muerte y de hospitalización por insuficiencia cardiaca²⁷. De todos los pacientes incluidos en el estudio, 35% tenían diabetes mellitus. Datos del mismo estudio, reportados posteriormente, demostraron que, a largo plazo, parece haber una disminución en los niveles de hemoglobina glicosilada en quienes

recibieron sacubitril/valsartán comparado con los que recibieron enalapril²⁸. Estos datos sugieren que el medicamento podría optimizar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, quizá por la mejoría de la insuficiencia cardiaca y la reducción de la resistencia a la insulina. Dos subanálisis del mismo estudio, demostraron que sacubitril/valsartán era superior al enalapril independientemente del estado glucémico basal²⁹ y que también había mejores resultados respecto al impacto en la función renal en pacientes con diabetes mellitus tipo 2³⁰. En pacientes que recibían manejo con IECA la adición del tratamiento con sacubitril/valsartán demostró una disminución en el deterioro de la filtración glomerular, beneficio particularmente importante en los diabéticos. Estos hallazgos no parecen explicarse por los cambios en el control glicémico, pero sí se relacionan con un incremento en la albuminuria³⁰. Los cambios reportados en la función renal pueden estar relacionados con el incremento del guanosín monofosfato cíclico (GPM), con la reabsorción de sodio y proteínas del túbulo proximal, y con la disminución de la fibrosis renal.

Ivabradina

Su eficacia fue investigada en el estudio SHIFT (Systolic Heart Failure Treatment with the I(f) Inhibitor Ivabradine Trial) en pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI menor del 35%. En este estudio se demostró una disminución en el desenlace compuesto de muerte por causa cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca del 18% en el brazo de ivabradina (HR: 0,82 IC 95%: 0,75-0,90) siendo similar el efecto en los pacientes con o sin diabetes³¹. En la actualidad no existen datos sobre el impacto de la ivabradina en el control glucémico de pacientes con insuficiencia cardiaca. Por otra parte, en pacientes con angina y diabetes mellitus se ha asociado con una modesta disminución de la HbA1c¹⁷.

Impacto de la diabetes en la eficacia del tratamiento con dispositivos

Cardiodesfibrilador implantable

La eficacia del uso del cardiodesfibrilador implantable en prevención primaria se basa en los estudios MADIT II (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II))³² y SCD-HeFT Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)³³. Hasta la fecha no hay metaanálisis disponibles que hayan investigado la interacción entre la diabetes mellitus y el efecto del tratamiento con cardiodesfibrilador implantable. En el reporte inicial del MADIT II, los autores señalaron que no existían diferencias significativas en cuanto a la respuesta a la terapia en los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus. En el reporte preliminar del SCD-HeFT, el efecto en desenlace primario, muerte por cualquier causa, parecía moderadamente superior en los pacientes sin diabetes mellitus vs. aquellos con esta (HR: 0,95 IC 95%: 0,68-1,33 vs. HR: 0,67 IC 95% 0,50-0,90). Sin embargo, ante la frecuente asociación de estas dos entidades y la ausencia de evidencia lo suficientemente fuerte, no parece que exista un efecto diferencial del uso de cardiodesfibrilador

implantable en pacientes con diabetes mellitus comparado con los no diabéticos y, por ende, no hay una recomendación diferencial en las guías.

Terapia de resincronización cardíaca

La eficacia del uso de esta terapia se ha demostrado en los estudios COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION)³⁴, CARE-HF (Effect of Cardiac Resynchronization on Morbidity and Mortality in Heart Failure)³⁵, MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy)³⁶ y RAFT (Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial)³⁷. Un análisis *post-hoc* que combinó los datos de los estudios COMPANION y CARE-HF se enfocó en establecer la interacción entre diabetes mellitus y la eficacia de la terapia con terapia de resincronización cardíaca, y demostró que no existe una asociación entre el desenlace compuesto de mortalidad por todas las causas u hospitalización.

Es de resaltar que, pese a que tal vez la respuesta al tratamiento en los pacientes con diabetes mellitus parece ser similar, se ha demostrado que existe mayor incidencia de infecciones relacionadas con el sitio del implante³⁸. Los pacientes con diabetes mellitus tienen dos veces más riesgo de infección del dispositivo con (OR de 2,08 IC 95%: 1,62-2,67), pero este riesgo superior quizá sea similar al de otras comorbilidades, como enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia renal y malignidad.

Estudios publicados posteriormente han demostrado que la terapia de resincronización cardíaca reduce la mortalidad en pacientes con falla cardíaca progresiva con o sin diabetes mellitus, pero la mortalidad por insuficiencia cardíaca parece ser mayor en los pacientes con diabetes mellitus después del implante de la terapia de resincronización cardíaca, asociado más a la comorbilidad que a la progresión de la insuficiencia cardíaca³⁹.

Recomendaciones de tratamiento de insuficiencia cardíaca en pacientes con FEVI preservada y diabetes mellitus

Las guías de práctica clínica que están disponibles en la actualidad han aclarado que hasta la fecha no existen tratamientos que, de forma convincente, hayan demostrado reducir la morbilidad y mortalidad en los pacientes con FEVI preservada. El tratamiento que puede ofrecerse hoy consiste en el alivio de los síntomas con diuréticos, al igual que de las enfermedades concomitantes que acompañan la enfermedad, como la isquemia miocárdica, la hipertensión arterial o la fibrilación auricular.

El uso de antagonistas de la aldosterona puede considerarse para disminuir el número de hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardíaca y función preservada, con base en los resultados del estudio CHARM- Preserved (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)⁴⁰. En un análisis *post-hoc* de dicho estudio, el efecto de candesartán parece ser diferente en pacientes diabéticos vs. no diabéticos, con una *p* de interacción de 0,09, considerando que este medicamento parece

disminuir de forma significativa la tasa de hospitalizaciones en los pacientes con diabetes mellitus⁴¹ (RR: 0,68 IC 95% 0,54-0,85; *p* < 0,001). Con estos hallazgos parecería que el uso de ARA-II en pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca preservada en ausencia de hipertensión parece razonable. Sin embargo, posteriormente el estudio I-PRESERVE⁴² falló en demostrar un efecto significativo con el uso de irbesartán vs. placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada.

Más trade, el TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist)⁴³ evaluó el impacto del uso de espironolactona en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI preservada, y sus resultados dieron lugar a mucha controversia dadas las diferencias regionales; hasta ahora tampoco se ha podido demostrar una posible interacción en cuanto a la diabetes mellitus.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Bibliografía

1. Girerd N, Zannad F, Rossignol P. Review of heart failure treatment in type 2 diabetes patients: It's at least as effective as in non-diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.06.004>.
2. Dei Cas A, Fonarow GC, Gheorghide M, Butler J. Concomitant diabetes mellitus and heart failure. *Curr Probl Cardiol.* 2014. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2014.09.002>.
3. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18:891–975.
4. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med.* 1997;336:525–33.
5. Rathore S, Curtis JP, Wang Y, Bristow MR, Krumholz HM. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA.* 2003;289:871–8.
6. Ziff O, Lane DA, Samra M, Griffith M, Kirchhof P, Lip GYH, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ.* 2015. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmj.hhh02>.
7. Abdul-Rahim A, Maclsaac R, Jhund P, Petrie M, Lees KR, McMurray J. Efficacy and safety of digoxin in patients with heart failure and reduced ejection fraction according to diabetes status: An analysis of the Digitalis Investigation Group (DIG) trial. *Int J Cardiol.* 2016;209:310–6.
8. Swedberg K, The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987;316:1429–35.
9. Yusuf S. 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.
10. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol.* 1996;77:1017–20.

11. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, Atkinson CS, Tu W, Maglione M, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1529–38.
12. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al., ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation*; . 1999;100:2312–8.
13. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan, Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;345:1667–75.
14. Pitt B, Segal R, Martinez FA, Meurers G, Cowley AJ, Thomas I, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study ELITE). *Lancet*. 1997;349:747–52.
15. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial—the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355:1582–7.
16. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, Held P, McMurray J, Ohlin G, et al. Candesartan in heart failure—assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. *J Card Fail*. 1999;5:276–82.
17. Dunlay S, Givertz M, Aguilar D, Allen L, Chan M, Desai A, et al. AHA Scientific Statement Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure. A Scientific Statement From the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *J Cardiac Fail*. 2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2019.05.007>.
18. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med*. 1999;341:709–17.
19. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309–21.
20. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med*. 2011;364:11–21.
21. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, van Veldhuisen DJ, Krum H, Pocock SJ, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1585–93.
22. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J*. 2003;146:848–53.
23. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9146):9–13.
24. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, Coats AJ, Katus HA, Krum H, et al. 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.
25. MERIT-HF, Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet*. 1999;353:2001–7.
26. Top Pedersen C, Metra M, Charlesworth A, Spark P, Lukas MA, Wilson PA, et al. Effects of metoprolol and carvedilol on pre-existing and new onset diabetes in patients with chronic heart failure: data from the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET). *Heart*. 2007;93:968–73.
27. McMurray J, Packer M, Desai A, Gong J, Lefkowitz M, Rizkala A, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993–1004.
28. Seferovic J, Claggett B, Seidelmann S, Seely W, Packer M, Zile M, 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. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30087-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30087-6).
29. Kristensen S, Preiss D, Jhund P, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail*. 2016;9:e002560. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002560.
30. Packer M, Claggett B, Lefkowitz M, McMurray J, Rouleau J, Solomon S, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30100-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30100-1).
31. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376:875–85.
32. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346:877–83.
33. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, Poole JE, Packer DL, Boineau R, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:225–37.
34. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, Krueger S, Kass DA, De Marco T, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;350:2140–50.
35. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352:1539–49.
36. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, Klein H, Brown MW, Daubert JP, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med*. 2009;361:1329–39.
37. Tang AS, Wells GA, Talajic M, Arnold MO, Sheldon R, Connolly S, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med*. 2010;363:2385–95.
38. Polyzos KA, Konstantelias AA, Falagas ME. Risk factors for cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17:767–77.
39. Sun H, Guan Y, Wang L, Zhao Y, Lv H, Bi X, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy in heart failure patients: a meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2015;15:25, <http://dx.doi.org/10.1186/s12872-015-0018-0>.
40. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, 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.
41. Rogers JK, Pocock SJ, McMurray JJ, Granger CB, Michelson EL, Östergren J, et al. Analysing recurrent hospitalizations in heart failure: a review of statistical methodology, with application to CHARM-Preserved. *Eur J Heart Fail*. 2014;16:33–40.
 42. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2008;359:2456–67.
 43. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2014;370:1383–92.