

# Revisión

## Farmacoterapia en pacientes con insuficiencia cardiaca y otras comorbilidades

Rev. OFIL 2017, 27;1:79-84

*Fecha de recepción: 21/06/2016 - Fecha de aceptación: 19/11/2016*

GALLEGO MUÑOZ C<sup>1</sup>, GUERRERO NAVARRO N<sup>2</sup>

1 Farmacéutico Especialista Farmacia Hospitalaria. Hospital Sierrallana. Torrelavega. Cantabria (España)

2 Enfermera. Hospital La Merced. Osuna. Sevilla (España)

### RESUMEN

Objetivo: Revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento farmacológico en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca y además presentan otras comorbilidades. Material y métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 29 de marzo de 2016. Las revisiones y estudios seleccionados fueron sometidos a lectura crítica y a la evaluación de su calidad metodológica.

Resultados: La prevalencia de insuficiencia cardiaca aumenta

con la edad y, a veces, se acompaña de otras enfermedades. Patologías como la hipertensión arterial, anemia, diabetes o enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre otras están frecuentemente presentes en pacientes que padecen insuficiencia cardiaca. Este hecho modifica la evolución y tratamiento que cada una tendría aisladamente. Conclusiones: El paciente con insuficiencia cardiaca y comorbilidades asociadas es un enfermo frágil y complejo que necesita una atención integral, incluyendo aspectos funcionales, cognitivos, afectivos y psicosociales.

Palabras clave: **Insuficiencia cardiaca, tratamiento y comorbilidades.**

### Pharmacotherapy in patients with heart failure and other comorbidities

#### SUMMARY

Objetivo: Reviewing available evidence about the treatment of heart failure in patients with other comorbidities.

Material and methods: An exhaustive search of the published literature in referencial data sources was performed, up to March 29 2016. Revisions

and selected studies were subjected to critical reading and assessment of methodological quality.

Results: The prevalence of heart failure increases with age and is accompanied by other diseases.

Pathologies such as hypertension, anemia, diabetes or chronic obstruc-

tive pulmonary disease are often present in patients diagnosed with heart failure. This modifies the evolution and treatment that each disease would have in isolation.

Conclusion: Patients with heart failure and comorbidity are frail and complex. They require a comprehensive assessment, which includes functional, cognitive, affective and psychosocial aspects.

Key Words: **Hearth failure, treatment and comorbidities.**

Correspondencia:  
Cristóbal Gallego Muñoz  
C/Tahona, 16  
41540 La Puebla de Cazalla (Sevilla)  
Correo electrónico: toba\_gallego@hotmail.com

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de insuficiencia cardiaca (IC) va aumentando con la edad, aunque en los grupos de rango de edad menores no es desdeñable. En España, los datos de prevalencia de IC no están del todo dilucidados, sin embargo, un estudio publicado en 2011 que incluyó una cohorte de más de 300.000 personas residentes en Cataluña, concluyó que la prevalencia era del 0,9%, siendo un 7,8% de los diagnosticados menores de 65 años<sup>1</sup>.

La cronicidad de la IC junto al hecho de que estos pacientes presentan una alta tasa de comorbilidad, hace que sea muy importante un manejo integral y de carácter multidisciplinar, ya que pueden ser pacientes frágiles, frecuentemente con discapacidad (física y/o cognitiva), con un alto grado de dependencia y polimedicados.

En 2014 se publican los datos del Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca (RICA)<sup>2</sup>, confirmándose la alta tasa de comorbilidad que tienen estos pacientes (Tabla 1). Se puede destacar de los resultados de este estudio, el alto porcentaje de esta cohorte (19,1%) que presentan dependencia importante o total para las actividades de la vida diaria, sobre todo mujeres.

También es interesante destacar que entre un 30-50% de los pacientes con IC presentan algún de deterioro cognitivo<sup>3</sup>, un 15% no tenía ningún nivel educativo y un 10% vivían solos<sup>4</sup>. Todos estos datos pueden apoyar la hipótesis de que los pacientes con IC presentan un marcado perfil de fragilidad y que no solo es importante un abordaje desde el punto de vista médico en su seguimiento (como la medida de la fracción de eyección o los biomarcadores entre otras medidas), sino también la valoración con escalas validadas de aspectos funcionales, tanto físicos (Barthel, Lawton-Brody), como cognitivos (Pfeiffer, Mini Examen Cognitivo), afectivos (Yesavage) y/o sociofamiliares (escala de Gigón).

Atendiendo a estos datos y premisas, es importante que el abordaje terapéutico y manejo de los pacientes diagnosticados de IC sea de carácter integral y multidisciplinar. La coordinación entre los diferentes niveles asistenciales junto a la intervención de distintos profesionales sanitarios (médicos, farmacéuticos, enfermeros, enfermeros gestores de casos, trabajadores sociales) en el manejo integral de pacientes con este perfil, pudiera resultar imprescindible para el óptimo abordaje.

El objetivo del presente trabajo es revisar la bibliografía disponible sobre el tratamiento farmacológico de pacientes con insuficiencia cardiaca con otras comorbilidades, para así recopilar y resumir los aspectos más importantes al respecto y proporcionar información actualizada para el manejo integral de estos pacientes. Es importante resaltar que no vamos a diferenciar en el abordaje del trabajo entre los tres grupos que se pueden distinguir: IC con fracción de eyección depurada, con fracción de eyección conservada o IC con fracción sistólica intermedia. Los tres grupos presentan una fisiopatología diferente y podrían presentar abordajes terapéuticos distintos, aunque no es el objeto de este trabajo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder al objetivo de nuestro trabajo se realizó una búsqueda exhaustiva de la literatura publicada en las principales bases de datos hasta el 29 de marzo de 2016.

Las bases de datos consultadas para la revisión sistemática fueron the Cochrane Library, bases de datos del Centre for Reviews and Dissemination (CDR), PREMEDLINE, MEDLINE, EMBASE y ECRI. Además, se realizaron búsquedas

en otros sistemas de información (Web of Knowledge). Se usaron las siguientes palabras claves: "insuficiencia cardiaca", "tratamiento", "comorbilidades", "hipertensión arterial", "anemia", "diabetes mellitus", "enfermedad pulmonar obstructiva crónica", "fibrilación auricular", "dislipemia", "infarto de miocardio" e "insuficiencia renal crónica". No se aplicaron restricciones por idioma.

Se realizó además una búsqueda cruzada a partir de las referencias bibliográficas de los artículos seleccionados. La selección y la lectura crítica de los estudios evaluados se realizó sin enmascarar los artículos, por un par de investigadores de manera independiente. Las discrepancias identificadas se resolvieron mediante discusión y, en caso de no alcanzar el consenso, se recurrió a la participación de un tercer evaluador.

La calidad de los ensayos clínicos aleatorizados se evaluó a través de la guía CASPe para la lectura crítica de ensayos clínicos (Critical Appraisal Skills Programme Español, 2005).

## RESULTADOS

En la figura 1 se observa el diagrama de flujo del proceso de selección de los documentos en la revisión.

### Insuficiencia cardiaca e hipertensión arterial

La hipertensión arterial (HTA) es el factor de riesgo cardiovascular más importante en la aparición y desarrollo de la IC. En las últimas guías de práctica clínica<sup>5</sup>, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) se recomiendan como tratamiento de primera línea de la HA en pacientes con IC. También se pueden usar con seguridad los β-bloqueantes, antagonistas del receptor mineralocorticoide, calcioantagonistas dihidropirinídicos (amlodipino) y diuréticos.

Sin embargo, los antagonistas no dihidropirinídicos (diltiazem y verapamilo) están contraindicados en aquellos pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida por su efecto inotrópico negativo<sup>6</sup>.

### Insuficiencia cardiaca y anemia

La anemia es un factor pronóstico negativo en pacientes con IC desde el punto de vista funcional y vital<sup>7,8</sup>.

La evidencia sobre el uso de factores estimulantes de la eritropoyesis en pacientes anémicos con IC no es positiva, ya que varios ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que no mejora la situación clínica de los pacientes<sup>9</sup> y tienen efectos neutrales o incluso negativos sobre el pronóstico, a pesar del incremento de las concentraciones de hemoglobina<sup>10-13</sup>.

Con dicha evidencia, en la actualidad se recomienda el tratamiento con factores estimulantes de la eritropoyesis sólo en pacientes anémicos con IC cuando coexiste enfermedad renal crónica, con el objetivo de alcanzar una concentración de hemoglobina entre 11 y 12 g/dl<sup>14</sup>.

Respecto al tratamiento con hierro intravenoso, existen ensayos clínicos<sup>15,16</sup> con resultados favorables en cuanto a variables subrogadas, pero no han demostrado un descenso en la mortalidad cuando se tratan pacientes anémicos e IC con hierro. En cuanto a la vía de administración del hierro, en un estudio<sup>17</sup> publicado en 2013, la administración intravenosa fue superior en la mejora funcional de los pacientes con IC, en comparación con los suplementos orales.

En resumen, las guías de práctica clínica de IC recomiendan el tratamiento con hierro en pacientes sintomáticos con disfunción sistólica y ferropenia, pero se desconoce la seguridad a largo plazo<sup>6</sup>.

### Insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus

El estudio Framingham<sup>18</sup> publicado en 1979 demostró que la diabetes mellitus (DM) es un factor de riesgo independiente en la aparición de enfermedad cardiovascular y aterosclerótica e IC, y en la actualidad se puede considerar un factor de riesgo clásico.

El fármaco considerado de primera elección en el tratamiento de pacientes con DM e IC es la metformina<sup>19</sup>. En el manejo de pacientes tratados con metformina hay que prestar especial atención a aquellos pacientes con insuficiencia renal, por la posible aparición de acidosis láctica<sup>20</sup>.

Como práctica clínica habitual, cuando un paciente ingresa por una descompensación de la IC, se suele retirar los antidiabéticos orales y sustituirlos por una insulinización transitoria durante el ingreso hospitalario.

Con respecto al empleo de las sulfonilureas en pacientes con IC y DM existe cierta controversia. En un estudio publicado en la década de los setenta, los autores concluyeron que su uso se asociaba a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares<sup>21</sup>. Sin embargo, estudios posteriores como el UKPDS-33<sup>22</sup> no pudieron corroborar esta asunción, y en la actualidad aún no está del todo dilucidado la seguridad de las sulfonilureas.

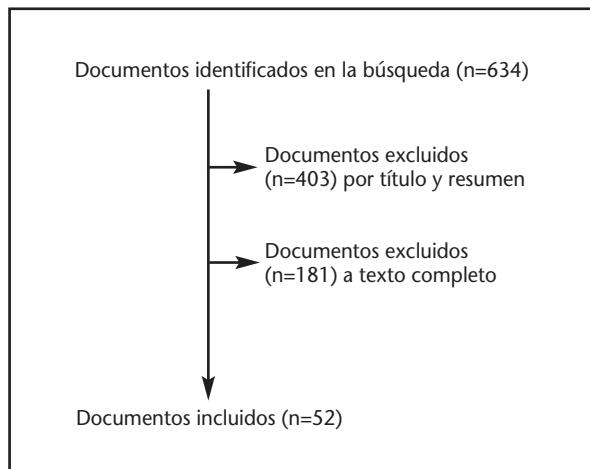
El uso de tiazolidinedionas o glitazonas se ha relacionado con un mayor riesgo de retención de líquidos y, por lo tanto, están contraindicadas en todos los pacientes con IC. Los datos disponibles para la acarbosa en pacientes con IC son limitados y no permiten formular recomendaciones<sup>23</sup>.

Por otro lado, la evidencia actual sobre la seguridad cardiovascualsr de los agentes miméticos de la incretina (inhibidores de la dipeptidil peptidasa) tampoco arroja datos concluyentes. En 2014 se publicó un meta-análisis<sup>24</sup> en el que los autores concluían que dichos fármacos se podrían asociar con un mayor riesgo de IC. Sin embargo, un reciente estudio publicado en 2015 concluye que la sitagliptina no aumenta el riesgo de ingresos por IC<sup>25</sup>. Aunque otro ensayo clínico aleatorizado, los autores asociaron el tratamiento con saxagliptina con un aumento del riesgo de ingresos en pacientes con IC<sup>26</sup>.

Con respecto al uso de agonistas del receptor del glucagón-like péptido 1, la evidencia disponible en la actualidad tampoco aporta conclusiones categóricas. Un estudio observacional publicado en 2015, en el que se analizaron de forma conjunta los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los agonistas del receptor del glucagón-like péptido 1 en pacientes con DM tipo 2, no encontraron relación entre su uso y la incidencia de IC<sup>27</sup>. En la actualidad está en marcha un ensayo clínico que pretende estudiar la eficacia y seguridad de lixisenatide en pacientes con DM tipo 2 y alto riesgo de eventos cardiovasculares<sup>28</sup>.

La insulina parece tener un efecto positivo en los pacientes con IC sistólica, ya que puede mejorar la hemodinámica de los mismos. En un estudio publicado en 2012, Gerstein *et al.* demostraron una cierta tendencia, aunque sin significación estadística, de reducción de las hospitalizaciones por IC en los pacientes con estricto control glucémico con insulina glargina<sup>29</sup>. Este es un tema muy debatido, ya que la insulina provoca retención hídrica y puede ser causa de exacerbaciones.

**Figura 1**  
**Diagrama del proceso de selección de los documentos para la revisión sistemática**



**Tabla 1**  
**Principales comorbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca según los datos del Registro Nacional de Insuficiencia Cardiaca (RICA)**

Comorbilidad	Porcentaje (%)
Hipertensión arterial	85
Fibrilación auricular	54,3
Anemia	53,2
Dislipidemia	46,9
Diabetes mellitus	44,3
Obesidad	36
Insuficiencia renal	30,8
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	27,4
Infarto de miocardio	22

Fuente: <https://www.registrorica.org/>.

El empleo de β-bloqueantes en pacientes diagnosticados de IC y DM ha sido cuestionado históricamente, debido a la posibilidad de que puedan reducir la sensibilidad a la insulina y minimizar los síntomas de hipoglucemia. Sin embargo, hay suficiente evidencia para apoyar el β-bloqueo, a menos que exista contraindicación por algún otro motivo<sup>30</sup>.

Con respecto al empleo de ARA-II e IECA en pacientes con IC y DM, las guías recomiendan dosis bajas en el inicio del tratamiento y ajustar la dosis gradualmente, siempre con una monitorización estricta de la función renal y el nivel de electrolitos en sangre<sup>31</sup>.

Los diuréticos, en numerosas ocasiones, son fármacos necesarios en los pacientes con IC, ya que mejoran la congestión en fases agudas y mantienen la estabilidad hemodinámica en fases crónicas. Sin embargo, pueden interferir en el metabolismo de la glucosa, situación que hay que tener en cuenta durante el manejo de estos pacientes<sup>31</sup>.

Los inhibidores selectivos del co-trasnportador 2 de glucosa y sodio (iSGLT2) parece que ofrecen muy buenos resultados en este tipo de pacientes y son fármacos muy prometedores. Como muestra, en el estudio EMPA-REG se dio una disminución de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca del 35%, una disminución de la mortalidad cardiovascular del 38% y una disminución de la mortalidad total del 32%<sup>32</sup>.

#### **Insuficiencia cardiaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica**

Las guías clínicas publicadas nos resumen la evidencia disponible sobre el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y pueden realizar recomendaciones específicas sobre aquellos pacientes que además están diagnosticados de IC<sup>33</sup>.

Es importante resaltar que los agonistas  $\beta$ 2-adrenérgicos son los fármacos en los que se sustenta el tratamiento farmacológico de la EPOC. Sin embargo, estos fármacos no son selectivos sobre estos receptores  $\beta$ 2-adrenérgicos, y la acción sobre los receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos miocárdicos puede producir taquicardia y aumento del consumo de oxígeno, originando efectos negativos en la evolución clínica de los pacientes con IC. En este contexto, en un meta-análisis<sup>34</sup> y en un estudio observacional<sup>35</sup>, los autores demostraron un incremento de la mortalidad y de los reingresos por IC en los pacientes con EPOC y disfunción ventricular izquierda tratados con agonistas de corta vida media. Esta es la causa de que los expertos recomiendan en este tipo de pacientes agonistas de larga vida media, ya que tienen menos efectos sobre dichos receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos miocárdicos.

Desde el prisma del tratamiento de la IC, está demostrado con una fuerte evidencia que el tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes aumenta la supervivencia en los pacientes con IC crónica. Sin embargo, en la práctica clínica disminuye su frecuencia de uso en pacientes con EPOC concomitante por la posible reducción del efecto broncodilatador del  $\beta$ 2-agónista y el potencial empeoramiento del broncoespasmo<sup>36</sup>. Pero existe una revisión Cochrane que concluye que el bloqueo cardioselectivo es seguro en pacientes con IC y EPOC<sup>37</sup>. Varias sociedades internacionales sanitarias, como son la Sociedad Europea de Cardiología y the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) abogan por el hecho de que el uso de  $\beta$ -bloqueantes cardioselectivos, como son el nebivolol, metropolol y bisoprolol, no es una contraindicación absoluta en el tratamiento de pacientes con IC y EPOC, aunque recomiendan iniciar dicho tratamiento a dosis bajas y aumentarlas de forma gradual<sup>38,39</sup>.

Por otro lado, los anticolinérgicos de acción corta, como es el bromuro de ipratropio, presentan un peor perfil de seguridad en relación a eventos cardiovasculares<sup>40</sup>. Sin embargo, en aquellos que presentan una acción más prolongada, como es el tiotropio, no se ha observado efectos adversos a corto plazo y han demostrado frente a placebo una reducción de la mortalidad cardiovascular en pacientes con EPOC, presentando un perfil buen perfil de seguridad en aquellos pacientes con IC que requieren una acción broncodilatadora prolongada<sup>41,42</sup>.

La teofilina es un fármaco en desuso en pacientes con IC y EPOC, debido al elevado riesgo de arritmias que conlleva su empleo<sup>43</sup>.

Los corticoides son un grupo farmacológico que no resulta muy útil en pacientes con IC, ya que tienen capa-

cidad de producir retención hidrosalina a altas dosis, hecho que no es recomendable que ocurra en este tipo de pacientes. En caso de necesidad, se recomienda usar la vía inhalada, que puede ser una alternativa eficaz, y presentar un mejor perfil de efectos secundarios<sup>44</sup>.

Finalmente, hay que tener en cuenta que los diuréticos de asa a dosis elevadas pueden producir una alcalosis metabólica e hipovenitalación compensadora, agravando una posible hipercapnia<sup>45</sup>.

#### **Insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal crónica**

La insuficiencia renal crónica (IRC) es una enfermedad muy prevalente en la IC. Está demostrado que la IRC se asocia con un peor pronóstico en los pacientes con IC y, en la práctica, hace más difícil el tratamiento<sup>46,47</sup>.

Los IECA, ARA-II o los antagonistas del receptor mineralcorticoide hay que utilizarlos con cierta precaución (y llevar a cabo un seguimiento más estricto) en pacientes con filtración glomerular reducida o niveles de potasio superiores a 5 mEq/l<sup>48</sup>.

#### **Papel del farmacéutico hospitalario en el manejo de pacientes con Insuficiencia crónica y otras comorbilidades**

Como hemos visto anteriormente, el tratamiento farmacológico de los pacientes con IC es complejo, ya que los pacientes toman fármacos para el tratamiento de base de la IC y, por otro lado, para el tratamiento de las numerosas patologías asociadas.

La polifarmacia es un hecho que puede incorporar complicaciones durante el tratamiento. Dicha polifarmacia aumenta con la edad y está asociada al riesgo de prescripción potencialmente inapropiada, infratratamiento de fármacos que se han demostrado efectivos y efectos adversos asociados<sup>49</sup>.

En 2011 se publicó un estudio<sup>50</sup> que pretendía estudiar el impacto de la inclusión de un farmacéutico en un equipo multidisciplinar de atención a pacientes con IC. En el 31% de estos pacientes las comorbilidades estaban infratratadas, en el 22% existían errores de dosificación o prescripción, en el 16% interacciones medicamentosas que podrían dar lugar a efectos adversos y en el 14% falta de adherencia al tratamiento.

En cuanto a la adherencia, los porcentajes de pacientes con adherencia no óptima al tratamiento de la IC son variables, pero se ha comprobado que los pacientes no adherentes tienen mayor riesgo de mortalidad y reingreso<sup>51</sup>.

Atendiendo a los datos anteriores, es importante realizar, si es posible, una simplificación del tratamiento en pacientes con IC, dejando de prescribir o retirando, si procede, determinados fármacos. Dentro de este contexto, los criterios STOPP-START, que tienen como finalidad detectar prescripciones inadecuadas para evitar efectos adversos (STOPP) o detectar errores de omisión (START), pueden ofrecer a los profesionales sanitarios una herramienta validada en el manejo de los pacientes con IC con otras comorbilidades<sup>52</sup>.

El farmacéutico hospitalario puede tener un papel muy importante en aspectos como son el control de la adherencia farmacológica y la optimización del tratamiento.

La coordinación entre los diferentes niveles asistenciales y la formación de equipos multidisciplinares tiene especial importancia cuando nos referimos a pacientes con enfermedades crónicas, pruripatológicos y frágiles. El se-

guimiento farmacoterapéutico, la detección de problemas-necesidades sociales y la monitorización de los síntomas son aspectos importantes y por lo tanto, todos los profesionales sanitarios debemos de estar implicados y concienciados y, por supuesto, tener el apoyo necesario por las instituciones sanitarias.

## CONCLUSIONES

La IC es una enfermedad cuya prevalencia aumenta con la edad, aunque también puede aparecer en edades más tempranas. Es importante llevar a cabo un manejo de estos pacientes de forma global y entender la enfermedad como un proceso dinámico en que las necesidades e intensidad del tratamiento varían a lo largo del tiempo.

En este contexto, una buena comunicación entre los distintos niveles asistenciales y la formación de equipos multidisciplinares que no solo den importancia a aspectos estrictamente médicos, sino también a otros de índole social y funcional, cobra especial importancia.

Los farmacéuticos, tanto hospitalarios como de atención primaria y/o comunitarios, pueden desempeñar funciones importantes como son la detección de prescripciones potencialmente inadecuadas, detección de potenciales errores de omisión, comprobación de posibles interacciones farmacológicas, reforzamiento en la adherencia farmacológica y educación en aspectos relacionados con la salud.

Todos estos elementos han de coordinarse en un modelo de asistencia orientado no al tratamiento de las reagudizaciones, sino a evitarlas.

**Conflictos de intereses:** Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Galindo Ortego G, Cruz Esteve I, Real Gatius J, Galván Santiago L, Monsó Lacruz C, Santafé Soler P. Pacientes con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en Atención Primaria: envejecimiento, comorbilidad y polifarmacía. Aten Primaria. 2011;43:61-8.
2. Ruiz-Laglesia FJ, Sánchez-Martelos M, Pérez-Calvo JJ, Formiga F, Bartolomé-Satué JA, Armengou-Arxé A, López-Quirós R, Pérez-Silvestre J, Serrado-Iglesias A, Montero-Pérez-Barquer M. Comorbidity in heart failure. Results of the Spanish RICA Registry. QJM. 2014; 107:989-94.
3. Almeida OP, Flicker L. The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. Intern Med J. 2001;31:290-5.
4. Zuluaga MC, Guallar-Castilón P, López-García E, Bangas JR, Conde-Herrera M, Olcoz-Chiva E et al. Generic and disease-specific quality of life as a predictor of long-term mortality in heart failure. Eur J Heart Fail. 2010;12:1372-78.
5. Grupo de Trabajo para el manejo de la hipertensión arterial de la Sociedad Europea de Hipertensión (ESH) y la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Guía de práctica clínica de la ESH/ESC2013 para el manejo de la hipertensión arterial. Rev Esp Cardiol. 2013;11:880-86.
6. Ponikowski P, Voors A, Ander SD, Bueno H, Cleland JGF, Cotas AJS, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016. Eur Heart J. 2016.
7. Szachniewicz J, Petruk-Kowalczyk J, Majda J, Kaczmarek A, Reczuch K, Kalra PR, et al. Anemia is an independent predictor of poor outcome in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol. 2003;90:303-8.
8. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, van Wijngaarden J, Hillege HL, van Veldhuisen DJ et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2008;52:818-27.
9. Parisiss JT, Kourea K, Panou F, Farmakis D, Paraskevaidis I, Ikonomidis I et al. Effects of darbepoetin on right and left ventricular systolic and diastolic function in anemic patients with chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am Heart J. 2008;155:751-70.
10. Macdougall IC. New strategies for early anaemia management in renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant. 2003;18:113.16.
11. Inrig JK, Barnhart HX, Reddan D, Patel UD, Sapp S, Califff RM, et al. Effect of haemoglobin target on progression of kidney disease: A secondary analysis of the CHOIR (Correction of Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency) trial. Am J Kidney Dis. 2012; 60:390-401.
12. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, Cooper ME, de Zeeuw D, Eckardt KU, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361:2019-32.
13. Swedberg K, Young JB, Anand IS, Cheng S, Desai AS, Diaz R, et al. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. N Engl J Med. 2013; 368:1210-19.
14. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative [acceso 29 Diciembre 2015]. Disponible: <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/>.
15. Filippatos G, Farmakis D, Colet JC, Dickstein K, Lüscher TF, Willenheimer R et al. Intravenous ferric carboxymaltose in iron-deficient chronic heart failure patients with and without anaemia: A subanalysis of the FAIR-HF trial. Eur J Heart Fail. 2013;15:1267-76.
16. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, Ertl G, KomajdaM, Mareev V, et al. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. Eur Heart J. 2015;36:657-68.
17. Beck-da-Silva L, Piardi S, Soder D, Rohde LE, Pereira-Barreto AC, de Albuquerque D, et al. IRON-HF study: A randomized trial to assess the effects of iron in heart failure patients with anemia. Int J Cardiol. 2013; 168:3439-42.
18. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. JAMA. 1979; 241:2035-38.
19. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of anti-diabetic agents in patients with diabetes and heart failure: Systematic review. BMJ. 2007;335:497.
20. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. N Engl J Med. 1998; 338:265-66.
21. Goldner MG, Knatterud GL, Prout TE. Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. Clinical implications of UGDP results. JAMA. 1971;218:1400-10.
22. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998;352:837-53.
23. Loke YK, Kwok CS, Singh S. Comparative cardiovascular effects of thiazolidinediones: Systematic review and meta-analysis of observational studies. BMJ. 2011; 342:1309.
24. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4inhibitors and heart failure: A metaanalysis of randomized clinical trials. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2014;24:689-97.

25. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373:232-42.
26. Benjamin M, Deepak L, Bhat M, Eugene Braunwald P, Gabriel Steg P, Davidson J, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N England J Med.* 2013;369:1317-1326.
27. Yu OH, Filion KB, Azoulay L, Patenaude V, Majdan A, Suissa S. Incretin-based drugs and the risk of congestive heart failure. *Diabetes Care.* 2015;38:277-84.
28. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al. Rationale, design, and baseline characteristics in evaluation of lixisenatide in acute coronary syndrome, along-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015; 169:631-8.
29. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al. Basal insulin and cardiovascular and other out comesin dysglycemia. *N Engl J Med.* 2012; 367:319-28.
30. 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 metaanalysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1529-38.
31. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1495-539.
32. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 Diabetes. *N England J Med.* 2015;373:2117-2128.
33. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:347-65.
34. Salpeter SR, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular effects of beta-agonists in patients with asthma and COPD: A meta-analysis. *Chest.* 2004;125:2309-21.
35. Au DH, Udris EM, Fan VS, Curtis JR, McDonell MB, Fihn SD. Risk of mortality and heart failure exacerbations associated with inhaled beta-adrenoceptor agonists among patients with known left ventricular systolic dysfunction. *Chest.* 2003;123:1964-69.
36. Stefan MS, Rothberg MB, Priya A, Pekow PS, Au DH, Lindenauer PK. Association between blocker therapy and outcomes inpatients hospitalized with acute exacerbations of chronic obstructive lung disease with underlying ischaemic heart disease, heart failure or hypertension. *Thorax.* 2012;67:977-84.
37. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;4:CD003566.
38. Al-Mohammad A, Mant J. The diagnosis and management of chronic heart failure: Review following the publication of the NICE guidelines. *Heart.* 2011; 97:411-6.
39. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the taskforce for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388-442.
40. Ogale SS, Lee TA, Au DH, Boudreau DM, Sullivan SD. Cardio vascular events associated with ipratropium bromide in COPD. *Chest.* 2010;137:13-19.
41. Celli B, Decramer M, Kesten S, Liu D, Mehra S, Tashkin DP. Mortality in the 4-year trial of tiotropium (UPLIFT) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:948-55.
42. Tashkin DP, Leimer I, Metzdorf N, Decramer M. Cardiac safety of tiotropium in patients with cardiac events: a retrospective analysis of the UPLIFT® trial. *Respir Res.* 2015;16:65.
43. Villar Álvarez F, de Miguel Díez J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia cardíaca. *Arch Bronconeumol.* 2009;45:387-93.
44. Souverein DC. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart.* 2004;90:859-65.
45. Aronow WS. Treatment of heart failure in older persons. Dilemmas with coexisting conditions: Diabetes mellitus, chronic obstructive pulmonary disease, and arthritis. *Congest Heart Fail.* 2003;9:142-7.
46. Damman K, Tang WH, Testani JM, McMurray JJ. Terminology and definition of changes renal function in heart failure. *Eur Heart J.* 2014;35:3413-6.
47. Adams KJ, Fonarow G, Emerman C, Lejemtel T, Costanzo M, Abraham W, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J.* 2005;149:209-16.
48. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE Jr, Drazner MH, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:147-239.
49. Hilmer SN, Gnjidic D. The effects of polypharmacy in older adults. *Clin Pharmacol Ther.* 2009;85:86-8.
50. Gastelurrutia P, Benrimoj SI, Espejo J, Tuneu L, Mangues MA, Bayes-Genis A. Negative clinical outcomes associated with drug related problems in heart failure (HF) outpatients: Impact of a pharmacist in a multidisciplinary HF clinic. *J Card Fail.* 2011;17:217-23.
51. Wu JR, Moser DK, de Jong MJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, et al. Defining an evidence based cut point for medication adherence in heart failure. *Am Heart J.* 2009;157:285-91.
52. Galván-Banqueri M, González-Méndez AI, Alfaro-Lara ER, Nieto-Martín MD, Pérez-Guerrero C, Santos-Ramos B. Evaluation of the appropriateness of pharmacotherapy in patients with high comorbidity. *Aten Primaria.* 2013; 45:235-43.