

## Importancia de las co-morbilidades en la insuficiencia cardiaca

### Importance of the co morbidities in the heart failure

**Dr. Alfredo Enrique Arredondo Bruce, Dr. Fernando de Quezada López, Dr. Gustavo Guerrero Jimenez**

Hospital Clínico Quirúrgico Docente Amalia Simoni. Camagüey, Cuba.

---

#### RESUMEN

La insuficiencia cardíaca afecta aproximadamente a 5.1 millones de adultos en los Estados Unidos de América, con expectativas de alcanzar a casi 8 millones de adultos para 2030. Los pacientes portadores de insuficiencia cardiaca están en mayor riesgo de sufrir una mayor morbilidad y mortalidad que la población en general; además, existen co-morbilidades que pueden complicar el cuidado de estos pacientes. La diabetes mellitus, el dolor crónico y la depresión son diagnósticos que muy a menudo coexisten con la insuficiencia cardiaca. Los medicamentos con que normalmente se tratan estas co-morbilidades pueden inducir o empeorar los síntomas de la insuficiencia cardiaca, así que determinar la terapia apropiada es de vital importancia. Los médicos deben entender la relación que existe entre estas medicaciones y la insuficiencia cardiaca para mejorar la asistencia, aumentar la seguridad del paciente y reducir la morbilidad y mortalidad. Este trabajo analiza la asociación entre ciertos medicamentos usados para el tratamiento de estas co-morbilidades y su relación con la insuficiencia cardiaca. El propósito de este artículo es proporcionar una orientación farmacológica donde las opciones de tratamiento tengan especial consideración con un aumento de la supervisión médica, para evitar la descompensación o aparición de la insuficiencia cardiaca en los pacientes portadores de diabetes mellitus, dolor crónico y depresión.

**Palabras clave:** insuficiencia cardiaca, co-morbilidades, diabetes mellitus, dolor crónico, depresión.

---

## ABSTRACT

Heart failure affects approximately 5.1 million adults in the USA, with expectations of a rise to nearly 8 million adults by 2030. Patients with heart failure are at increased risk for morbidity/mortality, and co-morbidities can further complicate care for these patients. Diabetes mellitus, chronic pain, and depression are diagnoses that often coexist with heart failure. Medications commonly used to treat these co-morbidities may induce or worsen heart failure symptoms, so determining appropriate drug therapy is important. Healthcare providers must understand the relationship between these medications and heart failure in order to improve prescribing practices to increase patient safety and reduce morbidity and mortality. This manuscript discusses the association between certain medications used to treat the aforementioned diagnoses and their relationship to heart failure. The purpose of this article is to provide guidance on which pharmacologic options require special consideration, increased monitoring, or complete avoidance in heart failure patients with diabetes mellitus, chronic pain, and/or depression.

**Key words:** heart failure, co-morbidities, diabetes mellitus, chronic pain, depression.

---

## INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) afecta un aproximado de 5.1 millones de adultos en los Estados Unidos (EE.UU), con la expectativa de llegar a casi 8 millones de adultos para el año 2030. La incidencia aumenta internacionalmente a 10 por 1 000 en los pacientes mayores de 65 años. Aunque la tasa de mortalidad ha mejorado, aun permanece elevada, con una proporción de supervivencia de aproximadamente 50 % dentro de los primeros cinco años después del diagnóstico. En uno de cada nueve muertes se menciona la IC en el certificado de defunción.

En el año 2012, los costes por IC se estimaron en \$ US 30.7 mil millones en los EE.UU. y podría subir a \$ US 69.7 mil millones para 2030.<sup>(1)</sup> La IC alcanza la cifra de 23 626 fallecidos en Cuba en el año 2014, proyectando un incremento de 35 000 casos por encima del año 2013.<sup>(2)</sup>

Con el aumento de la longevidad, la aparición de IC se acompaña muy a menudo de co-morbididades, tanto cardíacas como no-cardíacas, las cuales pueden complicar la evolución de la IC, elevar la mortalidad e incrementar la tasa de hospitalización.<sup>(3,4)</sup> Un estudio estadounidense denominado "Proyecto Nacional de Insuficiencia Cardíaca" revisó las historias clínicas de 34587 pacientes mayores de 65 años del "Seguro Médico Estatal" que fueron hospitalizados con diagnóstico de IC, donde un 38 % de los pacientes sufrían diabetes mellitus tipo 2 y el 30 % presentó dolores crónicos y síntomas depresivos en algún momento de su evolución.<sup>(4,5)</sup>

En adición, el tratamiento de diversas enfermedades aumenta la polifarmacia, lo que expone a los pacientes a un mayor riesgo de reacciones adversas e interacciones droga-droga. Igualmente muchos pacientes usan con frecuencia medicamentos que deben evitarse en la IC para poder minimizar el daño cardíaco.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación sistemática en inglés y español de los principales artículos publicados en PubMed, Scielo y MEDLINE durante el periodo comprendido desde el año 2003 hasta 2015, acerca del tratamiento de las principales comorbilidades asociadas a la insuficiencia cardíaca y su relación con el desarrollo, descompensación y aparición de la misma.

Se incluyó en esta revisión la diabetes mellitus, el dolor crónico y la depresión, comorbilidades que frecuentemente acompañan a los pacientes con insuficiencia cardíaca. Esta revisión servirá de guía acerca de las opciones terapéuticas que deben evitarse o ser estrechamente vigiladas para reducir el riesgo de falla cardíaca. Las referencias de los artículos recuperados por la búsqueda electrónica fueron investigadas en otros artículos potencialmente elegibles.

## DESARROLLO

### Diabetes mellitus

Cerca de un 9.3 % de la población estadounidense está diagnosticada con diabetes mellitus, y otro 37 % sufren de pre-diabetes.<sup>(5,6)</sup> La misma alcanza una tasa de 55,7/1 000 habitantes en Cuba.<sup>(2)</sup> La relación entre diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular (CV) está muy bien establecida, al sufrir de IC 2,5 veces más que la población no diabética. La diabetes no solo aumenta el riesgo para IC, sino también acelera su aparición y desarrollo, al ser la carga acumulativa de la glucemia un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de la enfermedad cardíaca.<sup>(7)</sup>

La mayoría de los pacientes diabéticos mueren de alguna complicación cardiovascular, y la mortalidad en adultos debido a la enfermedad del corazón es de dos a cuatro veces superior que aquéllos que no padecen de diabetes mellitus.<sup>(7)</sup> El mantener cifras de glucemia controladas es de suma importancia, pues algunos medicamentos que se usan para tratar la diabetes pueden exacerbar los síntomas de IC, o el riesgo de hospitalización por IC.<sup>(6)</sup> Aunque la Administración para los alimentos y medicamentos de los Estados Unidos (FDA) exige a los fabricantes la demostración de que los nuevos agentes diabéticos no están asociados con la IC o que el riesgo sea mínimo, algunos son muy bien conocidos como son la metformina, los tiazolidinedionas (TZDs), e inhibidores del dipeptidil-peptidasa-4 (DPP4i).<sup>(8)</sup>

La metformina es la opción del tratamiento inicial preferida para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sino está contraindicada.<sup>(9)</sup> La FDA agregó la insuficiencia cardíaca (IC) como una contraindicación a la terapia con metformina después de informes recibidos entre 1995 y 1996 sobre la aparición de acidosis láctica en los pacientes con hígado graso,<sup>(10)</sup> ya que los pacientes con IC tienen factores de riesgo que los predisponen a la acidosis láctica, al coexistir el trastorno renal y la insuficiencia circulatoria.<sup>(11)</sup> Sin embargo, en el año 2005, dos estudios observacionales sugirieron que la metformina era una droga segura en pacientes con IC y estaba asociada con menor tasa de morbilidad y mortalidad.<sup>(12,13)</sup> Entonces la FDA re-evaluó esta información y eliminó la contraindicación de la IC en el año 2006,<sup>(14)</sup> manteniéndose una advertencia con respecto a la metformina

cuando es usada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva en fase aguda con riesgo de hipoxia o hipo-perfusión, y alto riesgo de acidosis láctica.<sup>(13)</sup>

Desde que el etiquetado de la metformina sufrió nuevamente cambios en el año 2006, las sistemáticas revisiones de la literatura y los análisis retrospectivos han indicado que la metformina es una medicación segura para los pacientes con DMT2 e hígado graso.<sup>(12,13)</sup> En el año 2013, Eurich, et al.<sup>(10)</sup> dirigió una revisión sistemática que incluyó nueve estudios observacionales que involucraron más de 34 000 pacientes portadores de IC y diabetes. Ellos evaluaron la asociación entre metformina y la morbi-mortalidad donde encontraron que la metformina estuvo asociada con una reducción en las hospitalizaciones por todas las causas [estimación agrupada 0.93; 95 % intervalo de confianza (CI) 0.89-0.98;  $p = 0.01$ ] comparado con los controles. La metformina también estuvo asociada con menos mortalidad (23 vs. 37 %; riesgo estimado ajustado 0.8; 95% CI 0.74-0.87;  $p < 0.001$ ).

No se halló aumento del riesgo en los casos con reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (riesgo de mortalidad ajustado según estimación 0.91; 95% CI 0.72-1.14;  $p = 0.34$ ) o en aquéllos con insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica (riesgo agrupado por estimación ajustada 0.81; 95% CI 0.64-1.02;  $p = 0.08$ ). También fueron incluidos pacientes con insuficiencia renal avanzada en dos de los estudios que investigaron el sub grupo de casos con daño renal. Un estudio evaluó el uso de metformina en los pacientes en base a la creatinina en suero (SCr)  $>133$  mmol/L ( $\sim 1.18$  mg/dL) y otro evaluó los pacientes en base a la proporción de filtrado glomerular (GFR) de  $<60$  mL/min. Ninguno de estos análisis encontró un aumento del riesgo de morbi-mortalidad en los pacientes con insuficiencia renal.

La metformina es considerada una terapia de primera línea para los pacientes con DMT2 e IC.<sup>(9)</sup> Sin embargo, no debe usarse en los pacientes con los síntomas de insuficiencia cardíaca aguda o inestables.<sup>(11,12)</sup> En los pacientes que tienen insuficiencia cardíaca estable y están tomando metformina debe vigilarse estrechamente las exacerbaciones agudas que pueden llevar a una disminución del flujo renal y aumentar el riesgo de acidosis láctica. La metformina puede ser discontinuada temporalmente en pacientes que experimentan una exacerbación de la insuficiencia cardíaca pero pueden reiniciarse una vez se alcance el estado euvolémico.<sup>(13)</sup>

El GFR proporciona una estimación más fiable de la función renal que la SCr en esta población, de esta forma la metformina puede continuarse en los pacientes con un  $\text{GFR} \geq 45$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>. Para los pacientes con un GFR entre 45 y 30 mL/min/1.73m<sup>2</sup>, la dosis de metformina debe disminuirse (50 % o a mitad de la dosificación habitual), y la función renal debe supervisarse cada 3 meses. La metformina debe descontinuarse cuando el GFR alcance  $<30$  mL/min/1.73m<sup>2</sup>.<sup>(13)</sup>

Actualmente existen dos TZDs disponibles en los EE.UU la pioglitazona y la rosiglitazona. Los dos agentes se contraindican en los pacientes con insuficiencia cardíaca clase III o IV de la asociación del corazón de Nueva York (NYHA). Se excluyeron los pacientes con estados más avanzados de insuficiencia cardíaca en los diferentes ensayos clínicos, ya que estos agentes pueden conducir o exacerbar el fallo cardíaco mediante la retención de líquidos y el edema periférico.<sup>(4,14)</sup> El probable mecanismo es multifactorial, y se basa en la reabsorción de sodio en la nefrona distal, elevando la retención de sodio y agua.<sup>(15,16)</sup> La incidencia de edema de los miembros inferiores es aproximadamente de 3-5 % más cuando los TZDs se usan como monoterapia, pero puede ser de alta preocupación en los pacientes con insuficiencia cardíaca.<sup>(15,16)</sup>

Diferentes ensayos y meta análisis controlados y aleatorios han hallado, de forma consistente, que los TZDs están asociados con un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca. La asociación americana del corazón (AHA) y la asociación americana de diabetes (ADA) aprobaron una declaración de acuerdo conjunto en el año 2005,<sup>(17)</sup> con las recomendaciones de cómo usar TZDs en los pacientes con riesgo para insuficiencia cardíaca. Aunque la incidencia de IC en pacientes tratados con monoterapia de TZD parece ser baja, esta aumenta en pacientes que también son tratados con insulina, recibiendo altas dosis de TZDs, o con otros factores de riesgo para IC.<sup>(17)</sup>

La AHA/ADA recomienda empezar con una dosis baja de TZD (por ejemplo, rosiglitazona 2 o 4 mg/día, o pioglitazona 15 mg/día) en pacientes sin enfermedad del corazón pero que tienen uno o más factores de riesgo; la dosis puede aumentarse gradualmente supervisando los síntomas de IC.

Del mismo modo, las TZDs pueden comenzarse con bajas dosis y aumentarlas gradualmente en pacientes con clase I o II de la NYHA o aquellos con una fracción de eyección disminuida que no tengan señales o síntomas de IC. Las pruebas cardíacas no invasivas como el electrocardiograma (ECG), péptidonatriurético cerebral (BNP), y ecocardiograma son recomendados para determinar si existe IC en pacientes que desarrollan edema u otros síntomas de IC después de comenzar tratamiento con TZD.<sup>(17)</sup>

Existen cuatro formulaciones de inhibidores del DPP-4 disponibles en los EE.UU.: la sitagliptina, la saxagliptina, la linagliptina, y la alogliptina. Aunque aun los datos son inexactos, los meta-análisis han mostrado una tendencia significativa hacia la elevación del riesgo de trastornos cardíacos [riesgo relativo (RR) 1.37; 95% CI 1-1.89] y un riesgo estadísticamente aumentado de ingresos por IC. (RR 1.16; 95% CI 1.01-1.33;  $p = 0.04$ ).<sup>(17)</sup> Recientemente, apareció una información más específica sobre la seguridad cardíaca de los DPP4i, investigadores del SAVOR-TIMI-53<sup>(18)</sup> (Valoración de resultados vasculares de la saxagliptina recogidos en pacientes con diabetes mellitus-trombolisis en el infarto del miocardio-53) informaron que la saxagliptina aumentó a proporción de hospitalización en pacientes portadores de IC.<sup>(18)</sup>

Este estudio controlado multicéntrico, aleatorio a doble ciega, contra placebo, enroló 16 492 pacientes diabéticos tipo 2 que usaron saxagliptina o placebo, para evaluar la seguridad y eficacia del medicamento con respecto a los resultados cardiovasculares. El periodo medio de seguimiento fue de 2.1 años. El objetivo primario era comprobar las muertes por IMA, enfermedad cerebro vascular, o IC. Los objetivos secundarios incluyeron la hospitalización por IC, revascularización coronaria, o angina inestable. La saxagliptina fue neutra para el objetivo primario [proporción de riesgo (HR) 1; 95 % CI 0.89-1.12;  $p = 0.99$ ], pero aumentó el riesgo de hospitalización por IC (3.5 vs. 2.8 %; HR 1.27; 95 % CI 1.07-1.51;  $p = 0.007$ ).

Los autores concluyeron que este hallazgo aún necesita una extensa investigación y ser confirmado en estudios adicionales. Ellos también declararon que a pesar de que no debe presumirse un efecto de clase, estadísticamente existe una tendencia no significativa a un aumento en la hospitalización por IC observada en pacientes que usaban estas drogas.<sup>(19)</sup>

En un estudio realizado en el año 2014 no se observó diferencias significativas entre la alogliptina y el placebo en el resultado final relacionado con la muerte por IC, infarto agudo del miocardio (IMA), o enfermedad cerebro-vascular (ECV), (HR 0.96; el límite superior de CI  $\leq 1.16$ ). El primer resultado primario fue reanalizado

en un grupo de pacientes que tenían historia de IC, y ocurrió menos mortalidad en los pacientes tratados con alogliptina (18 %) que el grupo placebo (22.3 %) (HR 0.82; 95 % CI 0.61-1.11).<sup>(20)</sup>

La relación entre la alogliptina y la IC se exploró a través de un análisis especificado anteriormente de los resultados del estudio. Los autores excluyeron a los pacientes con trastornos cardiovasculares inestables, incluso la IC descompensada. El objetivo primario fue similar pero también se incluyó la hospitalización por IC. No se encontró ninguna diferencia significativa entre la alogliptina y el placebo (HR 0.98, 95 % CI 0.86-1.12). Dentro del resultado primario la hospitalización por IC ocurrió en 3.1 % de pacientes que toman alogliptina y 2.9 % del grupo placebo (HR 1.07; 95 % CI 0.79-1.46). No se observó ninguna diferencia entre la mortalidad cardiovascular y hospitalización por IC en conjunto (HR 0.98; 95% CI 0.82-1.21) o como componentes individuales (muerte cardiovascular 3.5 vs. 4.2 %; HR 0.84; 95 % CI 0.64-1.10) (hospitalización por IC 3.9 vs. 3.3 %; HR 1.19; 95 % CI 0.9-1.58).

Estos resultados eran independientes de la IC básica preexistente, así como los niveles del pro-BNP N-terminal.<sup>(21)</sup> Aunque las proporciones de hospitalizaciones por IC para la alogliptina no eran estadísticamente significativas, la tendencia hacia el incremento de las proporciones debe tenerse en cuenta acorde con los resultados del ensayo SAVOR-TIMI 53.<sup>(18)</sup>

Los resultados contradictorios entre este estudio y el SAVOR- TIMI – 53, condujeron a la evaluación de la sitagliptina en pacientes con diabetes e IC en un estudio retrospectivo de cohorte; los autores usaron una amplia base de datos para identificar a los pacientes (7 620) acorde a las demandas de prescripción para metformina o una sulfonilurea, que como consecuencia desarrollaron IC. Los pacientes que desarrollaron IC y que después usaron lasitagliptina (887) se compararon con los que no usaron sitagliptina en los 90 días antes del ingreso hospitalario o la muerte por todas las causas. Las salidas secundarias incluyeron el ingreso hospitalario relacionado con IC o la muerte. Los autores no encontraron ningún aumento del riesgo para la salida primaria de los casos que usaron sitagliptina [7.1 vs. 9.2 %; ajustado la proporción de desigualdades (OR0.84; 95 % CI 0.69-1.03)]. Sin embargo, el uso de la sitagliptina estuvo asociado con un riesgo mayor de ingreso hospitalario por causas relacionadas con la IC (12.5 vs. 9 %; ajustó OR 1.84; 95% CI 1.16-2.92).<sup>(22)</sup>

Se requieren otras investigaciones para conocer el impacto de los inhibidores del DPP-4 en la IC. Aunque todavía no se han publicado, existen datos contradictorios de dos estudios que se presentaron en el año 2014 en la Reunión Anual de la Sociedad Internacional de Endocrinología y la Sociedad Endocrina.<sup>(23)</sup>

Uno de los estudios retrospectivo con cohorte usó la información de un sistema de registro de salud electrónico para identificar a pacientes que toman metformina e inhibidores del DPP4. Ellos encontraron estadísticamente un aumento significativo de IC en pacientes que tomaron esta combinación de medicamentos (HR 1.104; 95 % CI 1.04-1.17; p = 0.001) contra los que tomaron metformina u otras medicaciones orales para la diabetes.<sup>(23)</sup>

El otro estudio fue una investigación de cohorte que examinó a pacientes que tomaban un inhibidor del DPP4 más metformina y otros que toman no inhibidores del DPP4 más metformina. Los autores no encontraron un incremento del riesgo de ingreso hospitalario por IC en el grupo con DPP4i.<sup>(24)</sup> El TECOS (estudio del resultado cardiovascular con sitagliptina), que terminó en diciembre del 2014, aclaró la discrepancia, sugiriendo que a los pacientes con DMT2 con riesgo de IC o

que la padecen no deben eximirse de usar inhibidores del DPP4. Ellos deben supervisarse estrechamente y pueden requerir de visitas clínicas más frecuentes y control de BNP.<sup>(25,26)</sup>

### Dolor crónico

Aproximadamente 100 millones de estadounidenses padecen el dolor crónico; más personas que los enfermos del corazón, diabetes, y cáncer combinados.<sup>(26)</sup> Los pacientes con IC representan un importante subconjunto dentro de las víctimas de dolor, con 67 % de casos con algún tipo de dolor.<sup>(27)</sup> La relación entre IC y dolor no está totalmente establecida. Estos síntomas pueden atribuirse directamente a las complicaciones de la IC como son el estreñimiento, las isquemias viscerales, fatiga músculo esquelética, mucositis, ascitis, o daños de piel secundarios al edema; también puede ocurrir como una condición co-mórbida independiente.

Los tratamientos farmacológicos juegan un papel importante en el control del dolor. Para poder asegurar resultados favorables, los médicos deben estar conscientes de los riesgos que estas terapias pueden provocar en pacientes portadores de IC, debido a la naturaleza compleja de la enfermedad. Deben considerarse tres categorías de medicamentos usados en el tratamiento del dolor que llevan a un potencial de riesgo cardiovascular:<sup>(1)</sup> las terapias que causan IC;<sup>(2)</sup> las terapias que causan exacerbación de la IC; y<sup>(3)</sup> las terapias que complican el manejo de la IC.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) eliminan el dolor mediante la inhibición de la actividad de la ciclooxigenasa (COX) sobre la síntesis de prostaglandinas 1 y 2 (COX-1 y COX-2).<sup>(27)</sup> Se han reportado exacerbaciones de la IC en pacientes que toman AINEs, el primero de los cuales se publicó en los años 80. El mecanismo propuesto de exacerbación de la IC incluyó la inhibición de prostaglandina sintetizada renalmente, lo que promueve la retención de sodio y agua, minimizando la diuresis. Estos resultados proporcionaron la confirmación científica de que los AINEs aumentan el riesgo de IC.<sup>(28)</sup>

Una revisión subsecuente de la base de datos del Instituto de PHARMO para las investigaciones de los resultados de drogas, realizada por Patrono, et al<sup>(29)</sup> descubrió un aumento del doble en el riesgo de hospitalizaciones por IC en los pacientes mayores de 55 años tratados con diuréticos y que también tomaron AINEs (RR 1.8; 95 % CI 1.4-2.4), lo que frecuentemente ocurrió en los primeros 30 días de iniciación de los AINEs (56.8 %). Estos resultados eran consistentes para todo tipo de AINEs (diclofenaco 38.2 %, ibuprofeno 33.1 %, naproxeno 10.4 %, indometacina 8.1 %), demostrando así un efecto de clase.<sup>(29)</sup>

Un estudio retrospectivo caso-control confirmó que los AINEs aumentan el riesgo de ingresos por IC, por lo menos al doble (OR 2.1; 95% CI 1.2-3.3). En un subgrupo de pacientes con historia de enfermedad cardíaca, el riesgo era mayor (OR 10.5; 95 % CI 2.5-44.9 vs. 1.6; 95 % CI 0.7-3.7) y más pronunciado cuando se comparó con pacientes sin historia de enfermedad del corazón que no estaban tomando AINEs (OR 26.3; 95% CI 5.8-119.1). En los pacientes con enfermedad del corazón, la dosis de AINEs y la vida media en plasma se relacionaron con el riesgo de ingresos, indicando que el riesgo para la hospitalización de IC sube junto a la dosis de AINEs y su vida media en plasma.<sup>(30)</sup>

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular que toman AINEs también están en mayor riesgo de ingreso por IC. Un estudio de cohorte demostró que los pacientes con historia de hipertensión, diabetes, e insuficiencia renal tenían un 60%

mayor de riesgo para el ingreso por IC que los pacientes sin estos factores (RR 1.9; 95 % CI 1.3-2.8 vs. 1.3; 95 % CI 0.9-1.9).<sup>(31)</sup>

En los años noventa, los inhibidores de COX-2, el coxib, el celecoxib y el rofecoxib fueron aceptados para el tratamiento del dolor y se comercializó como poseedores de mayor eficacia y seguridad comparadas con los AINEs no-selectivos.<sup>(29)</sup> Sin embargo, los coxibs también inducen retención líquida y el incremento de la tensión arterial. Un estudio retrospectivo con cohorte evaluó la relación entre el coxib y los AINEs no selectivos con respecto a las hospitalizaciones por IC, encontrando que dos grupos con rofecoxib y AINEs aumentaron el riesgo de ingresos por IC (HR 1.8; 95 % CI 1.5-2.2 y HR 1.4; 95% CI 1.0-1.9, respectivamente), mientras que el celecoxib no lo hizo (HR 1.0; 95 % CI 0.8-1.3). Estos resultados sugirieron que no todos los AINEs son iguales, pero no se llegó a ninguna conclusión respecto a la dosis y duración.<sup>(30)</sup>

Dos estudios retrospectivos de cohorte con caso- control intentaron clarificar más la relación entre coxibs, AINEs, e ingresos por IC en pacientes con IC conocida.<sup>(31)</sup> Un estudio concluyó que la indometacina (OR 2.0; 95 % CI 1.16-3.58) y el rofecoxib (OR 1.58; 95 % CI 1.19-2.11) aumentaron el riesgo de hospitalización comparado con el celecoxib; considerando que el naproxeno, el diclofenaco, y el ibuprofeno no lo hicieron (OR 1.05; 95 % CI 0.59-1.86 contra OR 0.82; 95 % CI 0.51-1.33 contra OR 1.46; 95 % CI 0.66-3.21). Un segundo estudio concluyó que los coxibs rofecoxib (OR 1.29; 95% CI 0.78-2.13; p = 0.317), celecoxib (OR 1.47; 95 % CI 0.86-2.53; p = 0.160), y otros AINEs (diclofenaco, ibuprofeno, indometacina, meloxicam, naproxeno, y piroxicam) (OR 1.11; 95 % CI 0.67-1.83; p = 0.682) todos aumentan el riesgo de admisión (primer ingreso), pero en menor grado que las proporciones históricas informadas previamente.

Al contrario de los estudios anteriores, estos resultados no eran estadísticamente significativos, lo que los autores atribuyeron a insuficiente muestra. Además, las desigualdades de ingreso en el hospital eran iguales para las altas y bajas dosis (OR 1.37; 95 % CI 0.88-2.1 - OR 1.36; 95 % CI 0.70-2.7) de coxibs. Finalmente, estos resultados generaron una mayor confusión.<sup>(31)</sup>

En 2013, el CNT (Coxibs y Tradicional NSAID Trialists ) (30) realizó un meta-análisis de la controversia existente, esto concluyó que todos los AINEs, incluso los coxibs, aumentan el riesgo de ingresos por IC (los coxibs RR 2.28; 95 % CI 1.62-3.20; p <0.0001, diclofenaco RR 1.85; 95% CI 1.17-2.94; p = 0.0088, ibuprofeno RR 2.49; 95 % CI 1.19-5.20; p = 0.0155, naproxeno RR 1.87; 95 % CI 1.10-3.16; p = 0.01974).<sup>(30)</sup>

Ninguna diferencia se observó en el riesgo de ingresos propuesto por coxibs comparado con AINEs (coxib contra el diclofenaco RR 1.23; 95 % CI 0.87-1.73, coxib contra el ibuprofeno RR 0.83; 95% CI 0.42-1.64, coxib contra el naproxeno RR 1.17; 95 % CI 0.76-1.79).

Consistente con los estudios anteriores las altas dosis de AINEs eran las más problemáticas asociadas en un 99 %.<sup>(29,31)</sup> Aunque el estudio de CNT no se dirigió a las diferencias entre clases de los coxibs, sus resultados están en relación con las guías del Colegio Americano de Cardiología/Sociedad Americana del Corazón (ACC/AHA) al aconsejar a los médicos no usar AINEs en los pacientes con IC.<sup>(2)</sup>

Basado en la evidencia disponible y las pautas actuales, los médicos deben estar atentos a que la mayoría de los AINEs aumentan la incidencia de IC. La incidencia puede aumentar si el paciente padece de una enfermedad del corazón conocida o



tan solo factores de riesgo, por lo que debe minimizarse la duración de tratamiento y dosis para reducir el riesgo de IC.

La pregabalina se usa para tratar el dolor neuropático, ejerciendo sus efectos al unir el sitio del  $\alpha_2$ -delta a una sub unidad del canal del calcio, en el sistema nervioso central.<sup>(32)</sup> Se supone que la pregabalina induce edema como causa primaria; en un meta-análisis se encontró un aumento al cuádruple en la aparición de edema en pacientes tratados con pregabalina (RR 4.63; 99 % CI 2.15-9.95).<sup>(33)</sup> Sin embargo, datos que confirmen una asociación entre pregabalina e IC están limitados y aun inconsistentes.<sup>(33)</sup>

La metadona se usa en el tratamiento del dolor crónico y para la desintoxicación y tratamiento de mantenimiento de la afición al opioide. Aunque el potencial proarrítmico de la metadona es de preocupación médica, su habilidad de inducir sobre-estimulación simpática, atribuida también al retiro del opioide, merece consideración.<sup>(34)</sup> Los opioides, incluso la metadona, son antagonistas simpáticos. La interrupción abrupta de estas terapias aumenta las catecolaminas en el suero y puede producir inflamación temporal del miocardio, llevando a la IC.

Los informes de caso han descrito este proceso con un caso de IC agudo que ocurrió 72 h después de la interrupción abrupta de la metadona.<sup>(35)</sup> Los médicos que trabajan en la desintoxicación de los opioides deben estar conscientes de las propiedades farmacocinéticas individuales, así como los síntomas de suspensión del opioide para minimizar el ataque de IC.

La metadona también es potencialmente problemática para el tratamiento de dolor crónico en los pacientes con IC debido a los efectos cardíacos adversos indirectos que puede causar, al tener el potencial de prolongar el QTc y causar bradicardia, llevando a una torsades de pointes.<sup>(36)</sup> Otros factores de riesgo como la enfermedad estructural del corazón, la hipotasemia, y las terapias anti-arrítmicas concomitantes son comunes en los pacientes con IC, por lo que debe realizarse un monitoreo por EKG a los 30 días después de la iniciación del tratamiento y luego anualmente o como sea conveniente, además de mantener una dosificación diaria que no exceda los 100 mg, en los pacientes con síncope inexplicado o convulsiones.

Los opioide, también pueden causar híper o hipotensión, hipotensión ortostática, bradicardia, y palpitations debido a la acción de la histamina y sus propiedades anticolinérgicas, por lo que después de comenzar el tratamiento deben supervisarse la tensión arterial y la frecuencia cardíaca.<sup>(37,38)</sup>

Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) igualmente son usados como tratamiento del dolor neuropático, particularmente cuando concomita con depresión. Aunque el mecanismo de acción no se entiende totalmente, se sospecha sea multifactorial y relacionado a la inhibición de la reutilización de serotonina/norepinefrina y efectos sobre el sistema endógeno de los opioides.<sup>(39)</sup>

Los TCAs están asociados con una variedad de efectos cardiovasculares, incluso efectos anticolinérgicos (por ejemplo, boca seca, constipación, y fatiga), hipotensión ortostática, arritmia (por ejemplo, actividad anti arrítmica tipo 1A, prolongación de PR e intervalo QT, y taquicardia), y muerte súbita cardíaca. Ellos están contraindicados después de un IMA reciente debido al tipo 1A actividad anti-arrítmica. Para minimizar los efectos secundarios se deben administrar a la hora de acostarse, dosis inicial baja, y elevación cuidadosa de las dosis; también debe supervisarse la tensión arterial y un EKG antes de comenzar el tratamiento en los pacientes mayores de 40 años.<sup>(38,39)</sup>

Los inhibidores de la reutilización de la serotonina-norepinefrina (SNRIs) se usan para el tratamiento del dolor neuropático y la fibromialgia, típicamente a dosis más altas, donde puede aumentar la tensión arterial y la frecuencia cardíaca. La duloxetina puede causar hipotensión ortostática y síncope durante el tratamiento, más frecuente durante la primera semana de tratamiento o al incrementar la dosis.<sup>(40)</sup> A pesar de la preocupación inicial de que los SNRIs inducen prolongación del QT, un meta-análisis demostró que no era clínicamente significativo.<sup>(40)</sup>

Los SNRIs también pueden causar hiponatremia debido al síndrome de secreción inadecuada de la hormona antidiurética, con mayor riesgo en el anciano, en pacientes que toman diuréticos, o en pacientes con contracción de volumen.<sup>(40)</sup> Los SNRIs deben usarse con mucha cautela en pacientes susceptibles a cambios de tensión arterial y frecuencia cardíaca, haciendo hincapié en el control de los signos vitales.

La carbamazepina y oxcarbazepina son drogas anti-epilépticas usadas con frecuencia para el tratamiento de la neuralgia del trigémino y el dolor neuropático. Su mecanismo de acción no está totalmente aclarado, pero se piensa que ellos actúan en el neurotransmisor así como en los canales del ion de sodio y las vías de señalización intracelular. En altas concentraciones en sangre (por ejemplo, envenenamiento o dosis excesiva), la carbamazepina produce efectos anticolinérgicos que aumentan el riesgo de arritmia.<sup>(41,42)</sup>

Aunque la toxicidad cardiovascular por carbamazepina es rara, los informes describen la ocurrencia de retraso en la conducción y la arritmia severa, produciendo IC. La carbamazepina también puede producir bloqueo aurículo-ventricular, hipotensión o hipertensión, y edema. Así mismo, la oxcarbazepina puede producir bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión, y fallo cardíaco. Por consiguiente, deben supervisarse los órganos vitales, el estado del volumen, y los niveles de sodio, con el uso cauto de estas terapias en pacientes con historia de trastornos de la conducción cardíaca.<sup>(43)</sup>

## Depresión

Se estima que la depresión puede afectar a uno de cada cinco pacientes con IC, con una prevalencia que aumenta acorde a la gravedad de la IC,<sup>(43)</sup> de hecho, la depresión ocurre de dos a tres veces más frecuentemente en ellos que en la población general. A pesar de estas observaciones aun está sub-diagnosticada la depresión en los pacientes con IC debido a superficialidad en el diagnóstico. El sub-diagnóstico de la depresión puede llevar por consiguiente al tratamiento inadecuado de los pacientes con enfermedad cardíaca.<sup>(43,44)</sup>

La relación entre depresión e IC no está completamente aclarada, pero biológicamente se ha demostrado que la IC y la depresión tienen mecanismos fisiopatológicos comunes, incluyendo elevados niveles de catecolaminas, cortisol, y citoquinas inflamatorias, incluso la interleucina -6 (IL)-6, IL-1 $\alpha$ , y el factor de necrosis de tumor (TNF) - $\alpha$ .<sup>(45,46)</sup> Estas observaciones hacen pensar en la existencia de una relación clínicamente importante y ha resultado en extensas investigación sobre el pronóstico clínico y el manejo de la depresión en los pacientes con IC.

En el año 2006, Rutledge, et al.<sup>(46)</sup> realizaron un meta-análisis donde se investigó la relación entre la depresión y los resultados clínicos en poblaciones de pacientes con IC. Sus resultados demostraron que los pacientes con IC, que están deprimidos muestran un aumento de la utilización de los sistemas de salud (visitas al servicio de emergencia, aumento del costo de la atención médica, y mayor número de

consultas a corto y largo plazo), re-hospitalización, y muerte. Además de estos resultados, otros investigadores informaron que los pacientes con IC que están deprimidos experimentan un más bajo nivel de calidad de vida y un estado funcional más limitado que los pacientes no deprimidos.<sup>(47,49)</sup>

Dado el predominio de la depresión en los pacientes con IC y su impacto en los resultados clínicos, las estrategias terapéuticas deben dirigirse a mejorar los síntomas de depresión, los cuales actúan positivamente en la calidad de vida, la IC, su estado funcional, morbilidad, y mortalidad.

Según las guías de la Asociación Americana de Psiquiatría para el tratamiento de pacientes con trastornos depresivos, los inhibidores selectivos de la reutilización de serotonina (SSRIs), los inhibidores específicos de la reutilización de la norepinefrina (SNRIs), la mirtazapina, o el bupropión son considerados las opciones del tratamiento inicial para la mayoría de los pacientes. Los TCAs normalmente se evitan debido a su potencial pro-arritmico y los efectos cardíacos asociados. Los inhibidores de la monoaminoxidasa tienen un uso limitado debido a las interacciones de estas drogas y la necesidad de las restricciones dietéticas.<sup>(49,50)</sup>

El SADHART<sup>(51)</sup> (Estudio del Antidepresivo Sertralina en el Ataque Cardíaco- CHF) evaluó la seguridad y eficacia de la sertralina contra placebo en los pacientes deprimidos con IC. Este ensayo incluyó los pacientes mayores de 45 años ( $n = 469$ ) con fracción de eyección  $\leq 45\%$  medida en los últimos seis meses, con una clasificación II- III de la NYHA, y un trastorno depresivo mayor. Se trataron los pacientes durante 12 semanas con una dosis inicial de 50 mg hasta alcanzar una dosis máxima de 200 mg. Luego fueron evaluados por psiquiatría y el médico de familia. Ambos grupos experimentaron una reducción significativa de los síntomas depresivos, comparados con la valoración inicial; sin embargo, no se observó ninguna diferencia del estado cardiovascular entre ambos grupos a las 12 semanas de tratamiento ( $p = 0.78$ ). Tampoco ocurrió ningún cambio significativo en la mortalidad o cambios en la clase de la NYHA entre ambos grupos.

La sertralina tuvo un índice de interrupción más alta que el grupo placebo ( $p = 0.03$ ), pero no se observó ninguna diferencia en los eventos adversos. También se evaluó el uso de sertralina a largo plazo contra placebo y no se encontró diferencia en la mortalidad por todas las causas y eventos cardiovasculares no-fatales. Las limitaciones de este estudio incluyen<sup>(1)</sup> una alta proporción de pacientes que no completaron el tratamiento, y <sup>(2)</sup> un pequeño tamaño de la muestra. Los autores concluyeron que la sertralina es segura para su uso en los pacientes con IC, pero no produjo reducción en el índice de depresión o mejoría en el estado cardiovascular.

Un pequeño estudio, aleatorio a doble ciega, evaluó la eficacia de la paroxetina en pacientes portadores de IC, y deprimidos durante 12 semanas. La dosis inicial de paroxetina fue de 12.5 mg, pero podría aumentarse hasta 25 mg después de 2 semanas. Los casos que participaron en el estudio tenían IC grupo II-III de la NYHA, y una fracción de eyección (FE)  $<40\%$ , compensados con un régimen farmacológico óptimo por 1 mes. El grupo con paroxetina demostró una proporción más alta de remisión de la depresión comparado con el grupo placebo [ $n = 9$  (69%) contra  $n = 3$  (23.1%);  $p = 0.018$ ].

Las diferencias de grupo a las semanas 4 y 8 eran significativas ( $p < 0.05$ ) pero poco significativa a la semana 12 ( $p = 0.054$ ). La paroxetina demostró una mejoría significativa de los niveles de salud en el grupo estudiado ( $p = 0.016$ ), pero ninguna diferencia en las medidas físicas de calidad de vida. La terapia fue bien tolerada en ambos grupos. Este estudio tenía una pequeña muestra y corta

duración.<sup>(52)</sup> Un mayor tamaño de la muestra podría mostrar una mejor y más significativa diferencia en la calidad de vida a la semana 12. Los autores concluyeron que la paroxetina reduce la depresión en los pacientes portadores de IC, pero reconocieron la necesidad de mayores ensayos controlados.<sup>(52)</sup>

En un estudio retrospectivo en un hospital de veteranos se revisó la asociación de antidepresivos y antipsicóticos atípicos con los eventos cardiovasculares y mortalidad. De todos los pacientes estudiados (n = 1136), 38 % tenían IC con una FE <45 %. El grupo de SSRI estaba asociado con más baja mortalidad por todas las causas (OR 0.37; 95 % CI 0.19-0.71; p = 0.0028). Los pacientes que recibieron mirtazapina mostraron una asociación estadísticamente significativa con IC (OR.26, 95% CI 1.029-10.38, p = 0.0445). Estos resultados eran independientes de la edad, la enfermedad coronaria, las estatinas y los beta-bloqueadores que usaban. No se observó ninguna diferencia en el predominio de IC con otras clases de antidepresivos o los antipsicóticos atípicos. El subconjunto de pacientes que toman mirtazapina era pequeño y merece ensayos con mayores muestras para evaluar la seguridad.<sup>(52)</sup>

No existe ninguna guía para el tratamiento de la depresión en pacientes portadores de IC. En conjunto, estos estudios indican que los SSRI son probablemente seguros en esta población. Los datos disponibles para los SNRI, o la mirtazapina están limitados, pero ellos pueden ser la alternativa del tratamiento para pacientes que no pueden tolerar o no responden bien a los SSRI. Son necesarios ensayos clínicos de mayor envergadura para comparar las clases de antidepresivos en el tratamiento de la IC. En este momento, los médicos deben considerar comorbilidades, efectos adversos, y las interacciones de las drogas al seleccionar un antidepresivo.

## CONCLUSIONES

La diabetes mellitus, el dolor crónico, y la depresión son trastornos muy comunes vistos en los pacientes portadores de IC. El uso juicioso y la selección apropiada de terapias asegurarán un tratamiento seguro y eficaz de la IC y sus comorbilidades. Encontrando un equilibrio para el cuidado de las comorbilidades, y la prevención de las exacerbaciones de la IC, además de minimizar la polifarmacia y las interacciones medicamentosas, se puede garantizar una mejor calidad de vida, con un mayor control de la enfermedad cardíaca.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Heidenreich PA, Albert NM, Allen LA. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail.* 2013;6(3):606–19. Citado en PubMed; PMID: 23616602.
- 2- Anuario Estadístico de Salud Cuba: 2014. [Internet]. La Habana: Ministerio de Salud Pública; 2015. p. 31-4 [citado 16 Oct 2015]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
- 3- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147–239. Citado en PubMed; PMID: 23747642.

- 4- Braunstein JB, Anderson GF, Gerstenblith G. Noncardiac comorbidity increases preventable hospitalizations and mortality among Medicare beneficiaries with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42(7):1226–33. Citado en PubMed; PMID: 14522486.
- 5- De Jongh B, Birkeland K, Brenner M. Managing Comorbidities in Patients with Chronic Heart Failure. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2015;15(3):171-84. Citado en PubMed; PMID: 25837622.
- 6- Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes statistics report: estimates of diabetes and its burden in the United States[Internet]. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services; 2014 [citado 12 Sep 2016]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/2014-report-acknowledgments.pdf>
- 7- Go A, Mozaffarian D, Roger V. Heart disease and stroke statistics—2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(3):e28–e292. Citado en PubMed; PMID: 24352519.
- 8- Guidance for industry: diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes, 2008. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research [Internet]. U.S. : Department of Health and Human Services; 2008 [ citado 12 Sep 2015]. Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
- 9- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Spl 1):S14–80. Citado en PubMed; PMID: 24357209.
- 10- Eurich D, Weir D, Majumdar S. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes and heart failure: systematic review of observational studies involving 3400 patients. *Circ Heart Failure*. 2013;6(3):395–402. Citado en PubMed; PMID: 23508758.
- 11- Aguilar D, Chan W, Bozkurt B. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail*. 2011;4(1):53–8. Citado en PubMed; PMID: 20952583.
- 12- Andersson C, Oleson JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia*. 2010;53(12):2546–53. Citado en PubMed; PMID: 20838985.
- 13- Lipska K, Bailey C, Inzucchi S. Use of metformin the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* [Internet]. 2011 [citado 12 Sep 2016];34(6):1431–7. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/content/34/6/1431>
- 14- Hernández A, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2011;11(2):115–28. Citado en PubMed; PMID: 21294599.
- 15- Gregg EW, Li Y, Wang J, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-1523. Citado en PubMed; PMID: 24738668.

- 16- Selvin E, Parrinello CM, Sacks DB, et al. Trends in prevalence and control of diabetes in the United States, 1988-1994 and 1999-2010. *Ann Intern Med*. 2014;160(8):517-25. Citado en PubMed; PMID: 24733192.
- 17- Nesto R, Bell D, Bonow R, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27(1):256-63. Citado en PubMed; PMID: 14693998.
- 18- Scirica BM, Braunwald E, Raz, I, et al. Response to Letter Regarding Article, "Heart Failure, Saxagliptin and Diabetes Mellitus: Observations From the SAVOR-TIMI 53 Randomized Trial". *Circulation*. 2015;132(6): e121-e2. Citado en PubMed; PMID: 26260506.
- 19- Kim SC, Glynn RJ, Liu J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Acta Diabetol*. 2014 Dec;51(6):1015–1023. Citado en PubMed; PMCID: PMC4241160.
- 20- Saisho Y. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *Vasc Health Risk Manag*. 2015;11:229–243. Citado en PubMed; PMCID: PMC4401208.
- 21- Zannad F, Cannon C, Cushman W. Alogliptin in patients with type 2 diabetes after acute coronary syndromes: heart failure outcomes and cardiovascular safety in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2014 [citado 12 Sep 2016];63(S12):A117. Disponible en: <https://www.infona.pl/resource/bwmeta1.element.elsevier-068160fd-5304-3dc5-864c-76689302bee5>
- 22- Weir D, McAlister F, Senthilselvan A, et al. Sitagliptin use in patients with diabetes and heart failure: a population-based retrospective cohort study. *JACC Heart Fail*. 2014;2(6):573–82. Citado en PubMed; PMID: 24998080.
- 23- Kannan S, Pantalone KM, Matsuda S. The risk of overall mortality and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes on dual drug therapy including metformin: a large database study from Cleveland Clinic. *J Diabetes*. 2016 Mar;8(2):279-85. Citado en PubMed; PMID: 25929426.
- 24- Gooßen K, Graber S. Long-term safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(12):1061–72. Citado en PubMed; PMID: 22519906.
- 25- Bethel MA, Green JB, Milton J, et al. Regional, age and sex differences in baseline characteristics of patients enrolled in the Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS). *Diabetes Obes Metab*. 2015 Apr;17(4):395-402. Citado en PubMed; PMID: 25600421.
- 26- Wu S, Hopper I, Skiba M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular outcomes: Meta-analysis of randomized clinical trials with 55,141 participants. *Cardiovasc Ther*. 2014;32(4):147–58. Citado en PubMed; PMID: 24750644.

- 27- DeJongh B, Birkeland K, Brenner M. Managing Comorbidities in Patients with Chronic Heart Failure: First, Do No Harm. *A J Cardio Drugs*. 2015; 15(3): 171-84. Citado en PubMed; PMID: 25837622.
- 28- Danelich LM, Wright SS, Lose JF, et al. Safety of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Patients with Cardiovascular Disease. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2015 [citado 16 Oct 2015]; 35(5):520-35. Disponible en: <https://insights.ovid.com/pharmacotherapy-human-pharmacology-drug-therapy/pharm/2015/05/000/safety-nonsteroidal-antiinflammatory-drugs/8/00006562>
- 29- Patrono C, Baigent BM. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the heart. *Circulation*. 2014; 129: 907–16. Citado en PubMed; PMID: 24566065.
- 30- Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N, Emberson J, Merhi A, et al. Coxibs and Traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration. Vascular and upper gastrointestinal Effects of non-steroidal antiinflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013 Aug 31; 382(9894): 769-79. Citado en PubMed; PMID: 23726390.
- 31- Ho JM, Tricco AC, Perrier L, et al. Risk of heart failure and edema associated with the use of pregabalin: a systematic review. *Syst Rev*. 2013; 2(25): 1–5. Citado en PubMed; PMID: 23641821.
- 32- Zaccara G, Gangemi P, Perucca P, et al. The adverse event profile of pregabalin: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia*. 2011; 52(4): 826–36. Citado en PubMed; PMID: 21320112.
- 33- Spadotto V, Zorzi A, El Maghawry M. Heart failure due to 'stress cardiomyopathy': a severe manifestation of opioid withdrawal syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovas Care*. 2013; 2(1): 84–7. Citado en PubMed; PMID: 24062938.
- 34- Lemesle F, Lemesle F, Nicola W, et al. First case of stress cardiomyopathy as a result of methadone withdrawal secondary to drug-drug interaction. *Am J Emerg Med*. 2010; 28(3): 387. Citado en PubMed; PMID: 20223408.
- 35- Justo D, Gal-Oz A, Paran Y, et al. Methadone-associated torsades de pointes (polymorphic ventricular tachycardia) in opioid-dependent patients. *Addiction*. 2006; 101(9): 133–8. Citado en PubMed; PMID: 16911733.
- 36- Saiful FB, Lafferty J, Jun CH, et al. Takotsubo cardiomyopathy due to iatrogenic methadone withdrawal. *Rev Cardiovasc Med*. 2011; 12(3): 164–7. Citado en PubMed; PMID: 22080928.
- 37- Haanpaa ML, Gourlay GK, Kent JL, et al. Treatment considerations for patients with neuropathic pain and other medical comorbidities. *Mayo Clin Proc*. 2010 Mar; 85(3 Suppl): S15-25. Citado en PubMed; PMID: 20194144.
- 38- Marks DM, Shah MJ, Patkar AA, et al. Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors for pain control: Promise and promise. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7(4): 331–6. Citado en PubMed; PMID: 20514212.
- 39- Tyler D, Lenox-Smith A, Bradley A. A review of the suitability of duloxetine and venlafaxine for use in patients with depression in primary care with a focus on

cardiovascular safety, suicide, and mortality due to antidepressant overdose. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013 Jun;3(3):151-61. Citado en PubMed; PMID: 24167687.

40- Bialer M. Why are antiepileptic drugs used for nonepileptic conditions? *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 7):26-33. Citado en PubMed; PMID: 23153207.

41- January CT, Wann S, Alpert JS, et al. AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 2;64(21):e1-76. Citado en PubMed; PMID: 24685669.

42- Fan H, Yu W, Zhang Q, et al. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med*. 2014 Jun;63:36-42. Citado en PubMed; PMID: 24632228.

43- Garfield LD, Scherrer JF, Hauptman PJ, et al. Association of anxiety disorders and depression with incident heart failure. *Psychosomatic medicine*. 2014;76(2):128-36. Citado en PubMed; PMID: 24434950.

44- Silver MA. Depression and heart failure: an overview of what we know and don't know. *Cleve Clin J Med*. 2010;77(suppl 3):S7-S11. Citado en PubMed; PMID: 20622081.

45- O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(9):692-9. Citado en PubMed; PMID: 20723799

46- Rutledge T, Reis VA, Linke SE. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2006 [citado 16 Oct 2015];48(8):1527-37. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S073510970601905X>

47- Gelenberg AJ, Freeman MP, Markowitz JC, et al. APA practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder[Internet]. 3ra ed. EE UU: American Psychiatric Association;2010 [citado 12 Sep 2016] . Disponible en: <http://search.proquest.com/openview/8ff8c795e81d9e43ea240f9dda7578f5/1?pq-origsite=gscholar&cbl=40661>

48- Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2014;129(12): 1350-69. Citado en PubMed; PMID: 24566200.

49- Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(5):582-93. Citado en PubMed; PMID: 24627449.

50- Jiang W, O'Connor C, Silva SG, et al. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with CHF (SADHART-CHF): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sertraline for major depression with congestive heart failure. *Am Heart J*. 2008;156(3):437-44. Citado en PubMed; PMID: 18760123.



51- Gottlieb SS, Kop WJ, Thomas SA. A double-blind placebo-controlled pilot study of controlled-release paroxetine on depression and quality of life in chronic heart failure. *Am Heart J.* 2007;153(5):868–73. Citado en PubMed; PMID: 17452166.

52- Acharya T, Acharya S, Tringali S, et al. Associations of antidepressant and atypical antipsychotic use with cardiovascular events and mortality in a veteran population. *Pharmacotherapy.* 2013;33(10):1053–61. Citado en PubMed; PMID: 23776095.

Recibido: 27 de octubre de 2015.

Aceptado: 10 de abril de 2017.

*Alfredo Enrique Arredondo Bruce.* Hospital Clínico Quirúrgico Docente "Amalia Simoni". Avenida Finlay No. km 3½. Camagüey. Correo electrónico: alfredoab@finlay.cmw.sld.cu

#### **COMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Arredondo Bruce AE, de Quezada López F, Guerrero Jiménez G. Importancia de las co-morbilidades en la insuficiencia cardíaca. *Rev Méd Electrón [Internet].* 2017 Jul-Ago [citado: fecha de acceso]; 39(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/1691/3564>