

**Seminarios de diabetes**

## Manejo del paciente diabético con insuficiencia cardiaca

### *Management of diabetic patient with heart failure*

A. Román Rego, J.R. González-Juanatey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

#### Resumen

La diabetes mellitus es una epidemia que va en aumento y frecuentemente coexiste en los pacientes con insuficiencia cardiaca, lo que empeora su pronóstico<sup>1</sup>. Actualmente se dispone de una gran variedad de antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero las opciones en el paciente con insuficiencia cardiaca están limitadas, ya que la metformina y las tiazolidindionas no siempre están indicadas. Las sulfonilureas son fármacos ampliamente utilizados; sin embargo, su seguridad en los pacientes con insuficiencia cardiaca es desconocida, debido a los resultados controvertidos obtenidos con ellas. Los inhibidores de la alfa-glucosidasa presentan niveles elevados de intolerancia gastrointestinal, pero pueden ser una buena opción en los pacientes con insuficiencia cardiaca, que requieren una moderada eficacia para alcanzar el control glucémico. El uso de la metformina en pacientes con insuficiencia cardiaca es controvertido, aunque algunos estudios recientes han demostrado que puede ofrecer un efecto de protección cardiovascular. La seguridad de las tiazolidindionas es también objeto de debate. Existe una amplia evidencia sobre el beneficio de la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona, tanto en la prevención como en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en el paciente con diabetes. A pesar de las dudas acerca del potencial riesgo de los betabloqueadores en pacientes con diabetes, estos fármacos han demostrado reducir la mortalidad en la insuficiencia cardiaca, por lo que todo paciente diabético con esta entidad clínica debería recibirlos, a menos que existan contraindicaciones. Los antagonistas del receptor de la aldosterona deben añadirse al tratamiento estándar en pacientes en estadios C y D. Es necesario realizar estudios prospectivos a largo plazo para establecer la seguridad y la eficacia de los fármacos orales y poder asegurar un manejo óptimo de los pacientes diabéticos que presentan insuficiencia cardiaca.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca, metformina, tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina.

#### Abstract

Diabetes mellitus is a growing epidemic that frequently coexists in patients with heart failure, and worsens their prognosis. A wide variety of oral diabetes medications are currently available for the treatment of type 2 diabetes mellitus, but options in patients with heart failure are limited. Alpha-glucosidase inhibitors could be a good option in patients with heart failure requiring a modest efficacy to achieve glucose targets, especially in those with ischemic heart disease. The use of metformin in patients with heart failure is controversial, although recent studies have demonstrated a protector cardiovascular effect. The safety of sulfonylureas and thiazolidinediones is currently subject of debate too. Recommendations for the treatment of heart failure in patients with diabetes have been largely derived from post hoc analyses and subgroup analyses in landmark clinical trials. A great evidence exists about the benefit of suppressing RAS, both in prevention and treatment of symptomatic heart failure in patients with diabetes. Despite concerns regarding the potential risks of beta-blockers in patients with DM, these drugs have a clear mortality benefit in patients with IC, so they must be prescribed in all diabetic patients with DM, unless contraindicated. Aldosterone receptor antagonists should be added to standard therapies in patients with stages C and D heart failure. Further studies to establish the safety and effectiveness of oral agents are needed to ensure optimal care of patients with diabetes and heart failure.

**Keywords:** diabetes mellitus, heart failure, metformin, thiazolidinediones, sulfonylureas, insulin.

*Fecha de recepción: 14 de noviembre de 2008*  
*Fecha de aceptación: 29 de noviembre de 2008*

#### Correspondencia:

A. Román Rego. Avda. da Liberdade, 20, 3.ª C. 15706 Santiago de Compostela (A Coruña). Correo electrónico: aroman.compostela@gmail.com

#### *Lista de acrónimos citados en el texto:*

ADO: antidiabéticos orales; ARA II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; BB: betabloqueadores; DM: diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; GLP-1: péptido 1 semejante al glucagón; IAM: infarto agudo de miocardio; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; IC: insuficiencia cardiaca; NYHA: New York Heart Association; TZD: tiazolidindionas; SRAA: bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona; SU: sulfonilureas.

## Introducción

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) entre los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) es del 30%<sup>1</sup>. La DM es un potente factor de riesgo para el desarrollo de IC a través de diversos mecanismos, entre los cuales la enfermedad arterial coronaria es probablemente la más importante, pero también se han implicado mecanismos no isquémicos<sup>2</sup> (figura 1).

## Manejo de la diabetes en el paciente con insuficiencia cardiaca

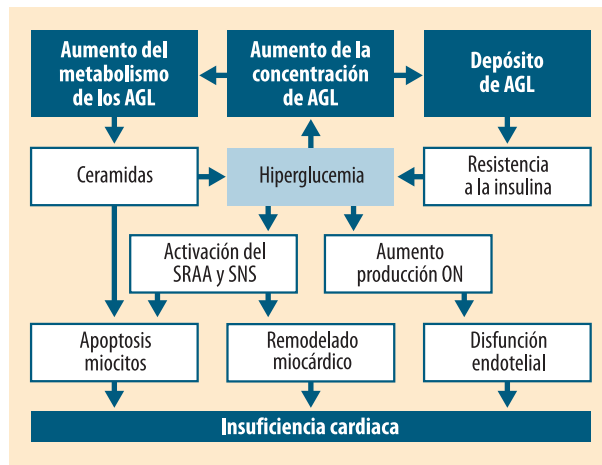
Actualmente existe controversia sobre cuál es la mejor forma de alcanzar un óptimo control glucémico en el paciente diabético con IC<sup>3</sup>. Se dispone de una amplia variedad de antidiabéticos orales para el tratamiento de la DM tipo 2, pero existe cierta controversia sobre el comportamiento de éstos respecto al riesgo cardiovascular a largo plazo<sup>3</sup>. Incluso el nivel de control óptimo de glucosa es incierto, y algunas evidencias sugieren que un estricto control glucémico ( $HbA_{1c} \leq 7\%$ ) se asocia a una supervivencia menor que el control menos riguroso en los pacientes con IC, independientemente del fármaco utilizado<sup>4</sup>. Ante la falta de evidencias, las recomendaciones actuales se basan en razonamientos fisiopatológicos, la experiencia clínica y el consenso de expertos<sup>4</sup>.

### Inhibidores de las alfa-glucosidasas

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas (acarbosea y miglitol) reducen las fluctuaciones de glucemia posprandial. En estudios epidemiológicos se ha observado una asociación más estrecha entre los niveles de glucemia posprandial y el riesgo cardiovascular que con la glucemia basal<sup>2</sup>. Son menos eficaces para disminuir la glucemia, y frecuentemente no son bien tolerados debido a sus efectos gastrointestinales secundarios. Sin embargo, tienen un excelente perfil de seguridad. En el STOP-NIDDM<sup>5</sup> (Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus) se ha observado una reducción en la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) en los pacientes con intolerancia a la glucosa aleatorizados a recibir acarbosea en comparación con placebo. Todavía no se han realizado estudios en pacientes con diabetes. A pesar de ello, pueden ser una buena opción en los pacientes que presenten IC y requieran una moderada eficacia para alcanzar el control glucémico, especialmente si presentan cardiopatía isquémica<sup>6</sup>.

### Insulina

Es un fármaco que ofrece beneficios cardiovasculares, independientemente del control de los niveles de glucosa.



**Figura 1.** Patogénesis de la insuficiencia cardiaca en el paciente con diabetes mellitus a través de mecanismos no isquémicos

Así, tiene propiedades antiinflamatorias y un efecto vasodilatador periférico. Sin embargo, en altas dosis se asocia a retención de sodio y aumento de la volemia<sup>1</sup>. Se ha observado un incremento en la incidencia de IC en pacientes tratados con insulina<sup>6</sup>. En un reciente metaanálisis, en 3 de 4 estudios el uso de insulina en pacientes con IC se asoció a un riesgo incrementado de mortalidad por todas las causas<sup>4</sup>. A pesar de ello, la insulina se considera una opción segura en los pacientes diabéticos con IC<sup>1</sup>.

### Sulfonilureas

Las sulfonilureas (SU) han sido durante años los antidiabéticos orales (ADO) más frecuentemente utilizados en la DM tipo 2. Es una de las opciones disponibles para el control glucémico en pacientes con IC. Sin embargo, actualmente existe controversia acerca de su perfil de seguridad cardiovascular<sup>1</sup>. McAlister et al.<sup>7</sup> han observado un mayor riesgo de desarrollo de IC con SU que con metformina; además, este riesgo era mayor con altas dosis de SU que con bajas dosis, asociación que no se observó con la metformina.

En la actualidad, no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados sobre las SU en pacientes diabéticos con IC sintomática (estadios C y D). Los estudios observacionales en esta población sugieren que la monoterapia con SU se asocia a una mayor mortalidad y hospitalización por IC en comparación con los sensibilizadores de insulina<sup>8,9</sup>.

Las SU y las glinidas (repaglinida) estimulan la secreción de insulina mediante el cierre de los canales de K-ATP sensibles de las células betapancreáticas. Estos canales

existen también en las células musculares lisas de las arterias coronarias y en las células miocárdicas; contribuyen al control del flujo coronario en reposo y en situaciones de hipoxia y, por tanto, predisponen a la isquemia. De esta forma, el cierre de los canales de K-ATP por los secretagogos de insulina podría aumentar el riesgo cardiovascular al aumentar la hipoxia celular. Actualmente existe controversia a este respecto, ya que no se dispone de ensayos clínicos que hayan demostrado esta hipótesis.

### Metformina

Este fármaco ofrece un óptimo control glucémico y de otros factores de riesgo cardiovascular, como el perfil lipídico. Debe considerarse como primera línea de tratamiento en la DM tipo 2 en pacientes con sobrepeso y sin disfunción renal significativa<sup>10</sup>. Durante mucho tiempo estuvo contraindicada en la IC «que requería tratamiento farmacológico», debido al riesgo supuesto de acidosis láctica que tienen estos pacientes, ya que están predispuestos a presentar una alteración de la función renal a causa del tratamiento diurético o durante los episodios de descompensación<sup>2</sup>.

Sin embargo, se ha propuesto que esta contraindicación debe reconsiderarse, ya que hay poca evidencia que actualmente relacione la metformina con la acidosis láctica y, por otro lado, sus niveles plasmáticos no se correlacionan con los de ácido láctico en los pacientes que desarrollan acidosis láctica<sup>8</sup>.

En estudios recientes se ha observado una reducción de la mortalidad cardiovascular asociada al uso de metformina en comparación con el uso de otros ADO<sup>3</sup>. En un estudio poblacional, realizado en 12.272 pacientes diabéticos con IC, se demostró que los pacientes tratados con metformina, sola o en combinación, presentaban una menor mortalidad cardiovascular y por todas las causas en comparación con las sulfonilureas<sup>7</sup>. Eurich et al.<sup>4</sup> han observado que la metformina no se asocia a un aumento de las hospitalizaciones por IC. A partir de estos hechos, actualmente se cree que quizá este fármaco es beneficioso en los pacientes con IC<sup>8</sup>. Desafortunadamente, no hay estudios prospectivos que hayan analizado los efectos de la metformina en este grupo de pacientes.

### Tiazolidindionas

Las tiazolidindionas (TZD) son ADO que actúan a través de la activación de receptores nucleares específicos, denominados «receptores activadores de la proliferación de

**Tabla 1. Factores que predisponen a desarrollar insuficiencia cardiaca en relación con el uso de TZD**

- Historia de insuficiencia cardiaca
- Historia de infarto de miocardio o enfermedad arterial coronaria asintomática
- Hipertensión arterial sistémica
- Hipertrofia ventricular izquierda
- Valvulopatía aórtica o mitral significativa
- Edad avanzada (>70 años)
- Diabetes mellitus de larga evolución (>10 años)
- Presencia de edema o tratamiento concomitante con diuréticos del ASA
- Desarrollo de edema o ganancia de peso asociada a TZD
- Tratamiento concomitante con insulina
- Insuficiencia renal crónica (creatinina >2 mg/dL)

TZD: tiazolidindionas.

peroxisomas» (PPAR), reduciendo la resistencia a la insulina. Muestran una eficacia algo menor que las SU y la metformina en el control glucémico.

En el manejo de la DM, en los pacientes con IC su uso está contraindicado «en la clase funcional III/IV de la New York Heart Association (NYHA)»<sup>10</sup>, ya que pueden producir un aumento de volumen intravascular. Determinados factores predisponen al desarrollo de IC en relación con el uso de TZD (tabla 1). La prevalencia de este efecto adverso es del 5% y es más frecuente en pacientes en tratamiento concomitante con insulina. El mecanismo es incierto, y entre otros factores se han implicado la retención de sodio y el aumento de la permeabilidad vascular. El edema remite al retirar el fármaco<sup>1</sup>.

Los datos de los que disponemos hasta ahora no sugieren un efecto deletéreo sobre la función ni la estructura cardiaca con la rosiglitazona ni con la pioglitazona<sup>11,12</sup>. Se ha sugerido incluso un beneficio sobre el remodelado cardiaco después del daño isquémico, y hay una evidencia creciente de que pueden mejorar la función cardiaca<sup>2</sup>. Se ha observado en modelos animales que reducen la aterosclerosis. Presentan efectos beneficiosos sobre la función endotelial, los marcadores de inflamación y el perfil lipídico. Además, al disminuir el tono simpático tienen un efecto vasodilatador, lo que produce una reducción moderada de la presión arterial<sup>2</sup>.

Sin embargo, persiste la controversia sobre la seguridad de las TZD en la disfunción cardiaca leve o latente, ya

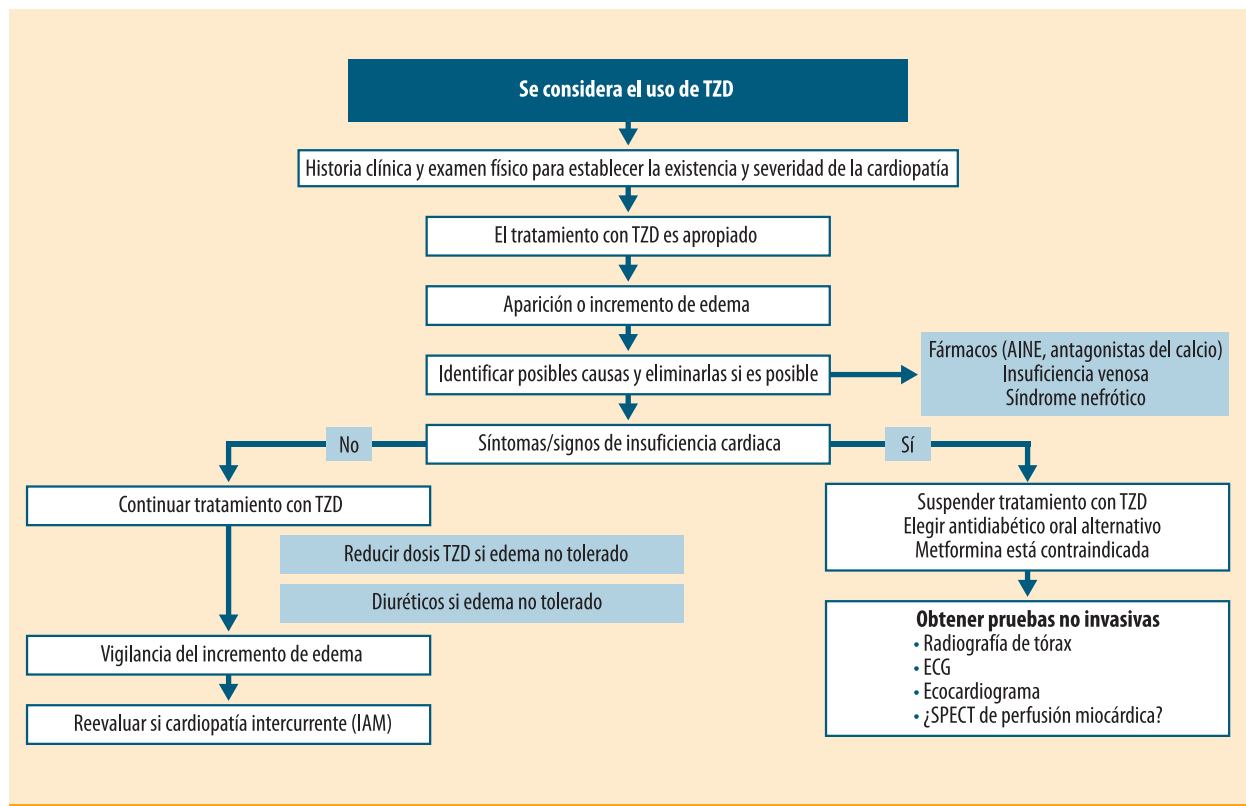


Figura 2. Manejo de la retención hídrica y de la insuficiencia cardiaca en relación con el uso de tiazolidindionas (TZD)<sup>17</sup>

que no está claro si los efectos beneficiosos cardiovasculares pesan más que el potencial riesgo de aumento de la volemia, con el consiguiente empeoramiento de la IC en estos pacientes. Así, actualmente su uso no está contraindicado de forma absoluta en pacientes en clase funcional I/II NYHA, pero hay que empezar por una dosis baja, e ir incrementándola lentamente, vigilando la aparición de edemas u otros síntomas de IC<sup>10</sup>.

El estudio PROactive<sup>13</sup> fue el primero diseñado para evaluar el efecto de las TZD en los episodios cardiovasculares en pacientes diabéticos. En el grupo de la pioglitazona se produjeron más hospitalizaciones por IC respecto a placebo, pero sin aumento de la mortalidad. Resultados similares se observaron en el metaanálisis de Lincoff et al.<sup>14</sup>. En estudios posteriores también se ha asociado el uso de TZD con un riesgo incrementado de hospitalización por IC, pero sin aumento de la mortalidad. Giles et al.<sup>12</sup> han llevado a cabo recientemente un ensayo clínico controlado sobre el uso de TZD en pacientes con grados más avanzados de IC. En dicho estudio se compararon los efectos de la pioglitazona y la gliburida en la función cardiaca en pacientes

con DM tipo 2 e IC con depresión de la función sistólica (FEVI  $\leq 40\%$ ) en clase funcional II/III de la NYHA. Los pacientes aleatorizados a pioglitazona presentaron una incidencia más alta de hospitalización por IC, sin aumento de la mortalidad ni empeoramiento de la función cardiaca valorada por ecocardiografía.

Aunque el tema es controvertido, la pioglitazona y la rosiglitazona parecen diferir en su perfil de seguridad cardiovascular global. A diferencia de la pioglitazona, la rosiglitazona se ha asociado a aumento del riesgo de IAM e IC<sup>15,16</sup>. La American Diabetes Association (ADA) y la American Heart Association (AHA) han publicado las guías para el manejo de la retención hídrica y la IC relacionadas con el uso de las TZD<sup>17</sup> (figura 2).

### Fármacos con acción incretina

Esta nueva clase de anti-diabéticos pueden ser beneficiosos en la IC. La incretina más importante es el péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), que es rápidamente metabolizado por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Exenatida, administrada subcutáneamente, es resistente

a la acción de la DPP-4 y simula el efecto del GLP-1, mientras que la sitagliptina y la vildagliptina son fármacos orales que aumentan los niveles de GLP-1 mediante la inhibición de la DPP-4. Los efectos del GLP-1 no se limitan al páncreas y al tracto gastrointestinal. En estudios realizados en animales y en pacientes con IC, la administración intravenosa de GLP-1 se ha asociado a una mejora en la fracción de eyección y a un efecto diurético<sup>18</sup>.

## Manejo de otros fármacos en el paciente diabético con insuficiencia cardíaca

### Betabloqueadores

Está ampliamente demostrado, a través de diversos ensayos clínicos, que los betabloqueadores (BB) disminuyen la morbimortalidad en la IC; sin embargo, el beneficio en los pacientes con DM parece ser algo menor que en los no diabéticos. Los estudios CIBIS II<sup>19</sup> y COPERNICUS<sup>20</sup> compararon carvedilol y bisoprolol frente a placebo, respectivamente. Se observó una disminución significativa de la mortalidad y de la hospitalización por IC en los pacientes tratados con BB, tanto en los diabéticos como en los no diabéticos. En el ensayo MERIT-HF<sup>21</sup>, el tratamiento con metoprolol se asoció a una tendencia en la reducción de la mortalidad en el grupo de pacientes con DM respecto a placebo, mientras que la disminución en los pacientes no diabéticos fue significativa. Dos recientes metaanálisis han concluido que el beneficio del tratamiento BB en la disfunción sistólica ventricular izquierda es menor en los pacientes con DM respecto a los no diabéticos<sup>22,23</sup>.

Se cree que hay diferencias en el efecto metabólico de los BB en la DM. Carvedilol, que tiene efectos bloqueadores beta y alfa, debido a su efecto vasodilatador, aumenta la sensibilidad a la insulina y no empeora el control glucémico en el paciente con DM. En el estudio COMET<sup>24</sup> se asoció a una reducción del riesgo de desarrollar DM. Por tanto, debería ser el BB de elección en los pacientes con IC y DM.

### Bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)

El bloqueo del SRAA es uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la IC, especialmente en el paciente con DM. La disminución de los niveles de angiotensina II y aldosterona propicia una remisión de la hipertrofia y de la fibrosis miocárdica, lo que previene el remodelado miocárdico.

Los fármacos de elección para el bloqueo del SRAA son los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA). Diversos estudios han demostrado su eficacia en la reducción de la morbimortalidad en los pacientes con IC, sin observar diferencias significativas en los pacientes con y sin DM. Son beneficiosos también en los estadios iniciales (A y B) de la IC. En el estudio HOPE<sup>25</sup>, el tratamiento con ramipril redujo el riesgo de desarrollo de IC. Un subestudio, el MICRO-HOPE<sup>26</sup>, evaluó el efecto del ramipril en los pacientes diabéticos, observándose una reducción de la mortalidad por todas las causas, IAM, accidente cerebrovascular, muerte cardiovascular y necesidad de revascularización. Por tanto, debido a la gran evidencia acerca de su beneficio, las guías clínicas actuales recomiendan el uso de IECA en pacientes con alto riesgo de desarrollar IC (estadio A). En este estadio se incluyen pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional, incluido el tabaquismo y la microalbuminuria. Se recomienda su uso también en pacientes con disfunción sistólica asintomática (estadio B). Los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda y síntomas actuales o pasados de IC (estadios C y D) también deben recibir tratamiento con IECA, a menos que estén contraindicados.

Debido a una menor evidencia científica sobre el beneficio de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II) en la IC, el bloqueo del SRAA debe realizarse mediante un IECA como primera opción, y los ARA II deben considerarse una alternativa a los IECA cuando éstos estén contraindicados o no se toleren. Varios estudios han evaluado el efecto de los ARA II en los pacientes con IC y DM. En el ensayo Val-HeFT<sup>27</sup> no se encontró un beneficio significativo en el subgrupo de diabéticos tratados con valsartán. En el estudio CHARM<sup>28</sup> hubo una tendencia no significativa hacia un menor efecto de candesartán en los pacientes diabéticos.

### Antagonistas de los receptores de la aldosterona

El beneficio de estos fármacos en el tratamiento de la IC proviene principalmente de los estudios RALES<sup>29</sup> y EPHEsus<sup>30</sup>. En el primero, 1.663 pacientes con IC en clases funcionales III y IV de la NYHA fueron aleatorizados a espironolactona o placebo en combinación con tratamiento estándar para la IC. Se observó una reducción significativa de la mortalidad por todas las causas y de la hospitalización en el grupo tratado con espironolactona. Aunque los pacientes con DM no fueron excluidos de este estudio, no se analizaron de forma específica. El es-

tudio EPHEsus comparó el efecto a largo plazo de la eplerenona en 6.632 pacientes con IAM y disfunción ventricular sistólica (FEVI  $\leq$ 40%) con síntomas de IC, o disfunción sistólica aislada en diabéticos. Se observó una reducción de la mortalidad por todas las causas y del *end-point* combinado cardiovascular y hospitalización por cualquier causa.

### Diuréticos y digoxina

Los diuréticos y la digoxina mejoran los síntomas de IC, pero no tienen efectos sobre la mortalidad. La digoxina reduce los ingresos hospitalarios y está especialmente indicada en la IC en fibrilación auricular. Los diuréticos deben usarse para disminuir los síntomas y signos de congestión.

### Conclusiones

Los pacientes diabéticos presentan una prevalencia más alta de IC, así como un peor pronóstico que los pacientes no diabéticos. Actualmente existe controversia acerca de la influencia del control glucémico en los pacientes con DM e IC y respecto a cuál es la mejor forma de alcanzarlo<sup>3</sup>, pero se cree que deben manejarse de una forma intensiva y contundente. El tratamiento de la IC como tal no difiere del empleado en el paciente no diabético.

A pesar de la evidencia creciente sobre el potencial beneficioso de la metformina en los pacientes con IC y DM, hay que tener en cuenta que aún no está del todo claro si puede emplearse en la IC que requiere tratamiento farmacológico. Por otra parte, las TZD están contraindicadas en la IC en clase funcional III/IV de la NYHA.

Es esencial el bloqueo del SRAA y del sistema nervioso simpático, ya desde estadios iniciales, para prevenir el remodelado miocárdico y disminuir la morbimortalidad.

Es necesario realizar ensayos clínicos a largo plazo que exploren los riesgos y los beneficios de los tratamientos disponibles actualmente para el manejo del paciente diabético con IC. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

A. Román Rego y J.R. González-Juanatey declaran que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Consideraciones prácticas

- En pacientes con diabetes tipo 2 e insuficiencia cardiaca pueden utilizarse los inhibidores de las alfa-glucosidasas y los secretagogos (sulfonilureas y glinidas). La metformina también puede resultar beneficiosa para estos pacientes.
- Las tiazolidindionas pueden utilizarse en los pacientes con insuficiencia cardiaca con clase funcional I/II de la NYHA, siempre que se realice un seguimiento estrecho de la posible aparición de retención hídrica. En cambio, están contraindicadas en los pacientes con clase funcional III/IV.
- La insulina, aunque ocasionalmente puede asociarse con retención de sodio y aumento de la volemia, es un fármaco seguro y puede ser utilizado en los pacientes diabéticos con insuficiencia cardiaca congestiva.
- Carvedilol es el betabloqueador de elección en el paciente diabético con insuficiencia cardiaca.

### Bibliografía

1. Cohen-Solal A, Beauvais F, Logeart D. Heart failure and diabetes mellitus: epidemiology and management of an alarming association. *J Cardiac Fail.* 2008;14:615-25.
2. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, Haines ST. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy.* 2008;28(2):170-92.
3. Selvin E, Bolen S, Yeh HC, Wiley C, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications. A systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070-80.
4. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ.* 2007;335:497.
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA.* 2003;290:486-94.
6. Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol.* 2007;99 Suppl:113B-32B.
7. McAlister F, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Failure.* 2008;10:703-8.
8. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care.* 2005;28:2345-51.
9. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, Havranek EP, Foody JM, Krumholz HM. Tiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. *Circulation.* 2005;111:583-90.
10. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur Heart J.* 2008;29:2388-42.
11. Dargie HJ, Hildebrandt PR, Riegger GAJ, McMurray JJV, McMorn SO, Roberts JN, et al. A randomized, placebo-controlled trial assessing the effects of rosiglitazone on echocardiographic function and cardiac status in type 2 diabetic patients with New York Heart Association functional class I or II heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1696-704.

12. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, Bhattacharya M, Pérez A. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Cardiac Fail.* 2008;14:445-52.
13. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macrovascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
14. Lincoff MA, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. A meta-analysis of randomized trials. *JAMA.* 2007;298:1180-88.
15. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
16. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone. A meta-analysis. *JAMA.* 2007;298:1189-95.
17. Thiazolidinedione. Use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation.* 2003;108:2941-48.
18. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Cardiac Fail.* 2006;12(9):694-9.
19. Erdmann E, Lechat P, Verkenne P, Wiemann H. Results from post-hoc analyses of the CIBIS II trial: effect of bisoprolol in high-risk patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2001;3:469-79.
20. Mohacs P, Fowler MB, Krum H. Should physicians avoid the use of beta-blockers in patients with heart failure who have diabetes? Results of the COPERNICUS study [abstract]. *Circulation.* 2001;104:754.
21. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, Ghali JK, Herlitz J, Hildebrandt P, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J.* 2005;149:159-67.
22. 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.
23. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, Krum H. Are betablockers 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(5):848-53.
24. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, Di Lenarda A, Hanrath P, Komajda M, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the carvedilol or metoprolol european trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362:7-13.
25. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med.* 2000;342:145-53.
26. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *Lancet.* 2000;355:253-9.
27. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001;345:1667-75.
28. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB. Effects on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-overall programme. *Lancet.* 2003;362:759-66.
29. Pitt B, Zannand F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med.* 1999;341:709-17.
30. Pitt B, Remme WJ, Zannand 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.



Actividad acreditada por el Consell Català de la Formació Mèdica Continuada y por la Comisión de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con **1,1 créditos**



Para obtener los créditos deberán responder correctamente un mínimo de 10 preguntas (el 80%) del test de evaluación disponible en [www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)

Para ello debe acceder y registrarse en la web de Formación Médica Continuada [www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com) donde están disponibles los contenidos de cada uno de los seminarios, la respectiva evaluación y los diplomas de acreditación

**Importante:** La evaluación de los seminarios **solamente** podrá responderse mediante el formulario online



aulamayo

Aula Mayo acredita tu formación

[www.aulamayo.com](http://www.aulamayo.com)

Más información:

Secretaría técnica de Ediciones Mayo

[secretaria@aulamayo.com](mailto:secretaria@aulamayo.com)

tel. 93 209 02 55

(horario de atención: 9:00-11:30; 15:30-17:30)



Sociedad Española de Diabetes