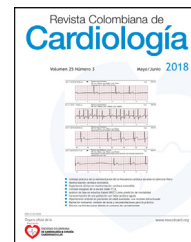




Revista Colombiana de Cardiología

www.elsevier.es/revcolcar



ARTÍCULO ESPECIAL

Diabetes mellitus, insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica



Gina González-Robledo^{a,b,*}, Mónica Jaramillo Jaramillo^c y Josep Comín-Colet^{d,e,f,g}

^a Clínica de Falla Cardíaca, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Bogotá, Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad de los Andes. Bogotá, Colombia

^c Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Bogotá, Colombia

^d Programa de Insuficiencia Cardíaca de la Comunidad Metropolitana del Sur, Barcelona, España

^e Departamento de Cardiología, Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona, España

^f Instituto de Investigación Biomédica Bellvitge (IDIBELL), Barcelona, España

^g Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 11 de diciembre de 2019; aceptado el 17 de diciembre de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Insuficiencia
cardíaca;
Enfermedad renal

KEYWORDS

Diabetes;
Heart failure;
Kidney disease

Resumen La diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad renal son las pandemias del siglo ^{xxi}. Las tres condiciones frecuentemente coexisten, y cada una de ellas empeora el pronóstico de las otras. Los pacientes con insuficiencia cardíaca tienen cuatro veces mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con los pacientes sin insuficiencia cardíaca. La combinación de diabetes tipo 2 e insuficiencia cardíaca con función preservada está aumentando rápidamente debido a la epidemia de obesidad. Este artículo describe la relación que existe entre las tres enfermedades, su pronóstico y las implicaciones en el tratamiento.

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

Diabetes mellitus, heart failure and chronic kidney disease

Abstract Type 2 diabetes mellitus, heart failure, and kidney disease are the pandemics of the 21st century. The three conditions often co-exist, and each one worsens the prognosis of the others. The patients with heart failure are four times more likely to have type-2 diabetes mellitus compared to patients without heart failure. The combination of type-2 diabetes mellitus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ginagroble@gmail.com (G. González-Robledo).

and heart failure with conserved function is rapidly increasing due to the obesity epidemic. This article describes the relationship between the three diseases, their prognosis, and the implications in the treatment.

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

Introducción

La diabetes mellitus tipo 2, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal diabética son las pandemias del siglo XXI. En el informe mundial de diabetes el número de afectados ha aumentado de 108 millones en 1980 a 425 millones en 2017. Por otro lado, la prevalencia mundial de diabetes mellitus en adultos mayores de 18 años pasó del 4,7% en 1980 al 8,5% en 2014¹. Este incremento ha sido más vertiginoso en los países de ingresos medianos y bajos¹. En Suramérica y Centro América se calculó en el 2017 que aproximadamente 26 millones de personas tenían diabetes², lo que equivale al 8% de la población adulta. Según datos procedentes del Reino Unido, una quinta parte³ y, según datos de los Estados Unidos un 40% de las personas con diabetes desarrollará enfermedad renal crónica, mientras que el 19% de ellos estará en una etapa 3 o superior⁴. Por su parte, en Norteamérica el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca de un adulto de edad media durante su vida es aproximadamente del 30%⁵. La prevalencia de las tres pandemias está incrementándose como consecuencia del envejecimiento de la población, del aumento de la incidencia de obesidad y de la prolongación moderada de la supervivencia de las personas afectadas.

Las tres condiciones frecuentemente coexisten, y cada una de ellas empeora el pronóstico de las otras, creando una serie de círculos viciosos⁶. Desde el punto de vista conceptual, en la insuficiencia cardiaca las comorbilidades, como diabetes mellitus tipo 2, obesidad o enfermedad renal crónica, todas de alta prevalencia en poblaciones con insuficiencia cardiaca, han pasado de ser espectadores inocentes a conductores de insuficiencia cardiaca. Esto aplica especialmente para la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (ICFep), un fenotipo que ocurre en más del 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca⁷.

Epidemiología

Epidemia de diabetes mellitus e insuficiencia cardiaca

La diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca ocurren concomitantemente, y cada una de ellas aumenta el riesgo de la otra de manera independiente. En las cohortes con insuficiencia cardiaca, incluyendo pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida o preservada, la prevalencia de insuficiencia cardiaca varía entre 10 a 47%. Los pacientes con insuficiencia cardiaca

tienen cuatro veces mayor prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en comparación con pacientes sin insuficiencia cardiaca. Por otro lado, la combinación de diabetes mellitus tipo 2 e ICFep está aumentando rápidamente a causa de la epidemia de obesidad.

La diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para insuficiencia cardiaca. Estudios observacionales han mostrado un incremento de dos a cuatro veces el riesgo de insuficiencia cardiaca en individuos con diabetes en comparación con aquellos sin la enfermedad. El riesgo de insuficiencia cardiaca en pacientes con diabetes mellitus puede ser aún mayor en adultos jóvenes y mujeres. La diabetes mellitus también es un predictor importante de insuficiencia cardiaca sintomática en pacientes con disfunción sistólica asintomática. Más allá de esto, el pobre control glucémico se asocia con mayor riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca; por cada aumento del 1% en la hemoglobina A1c (HbA1c), el riesgo de insuficiencia cardiaca incrementa entre el 8 y el 36%. El riesgo de incidencia de insuficiencia cardiaca entre pacientes con diabetes mellitus aumenta con la edad, la enfermedad arterial coronaria, la enfermedad arterial periférica, la nefropatía, la retinopatía, la duración mayor de la diabetes mellitus, la obesidad, la hipertensión arterial y el mayor NT-proBNP. De hecho, el riesgo de insuficiencia cardiaca está elevado aun con anomalías leves de la regulación de la glucosa; el aumento de 1 mmol/L en glucosa de ayunas se asocia con un incremento de 1,23 veces el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca⁷.

La diabetes mellitus tipo 2 es un marcador de mal pronóstico para pacientes con insuficiencia cardiaca tanto con fracción de eyección reducida (ICFER) como preservada, ya que incrementa el riesgo de hospitalización y muerte. Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen 75% más riesgo de hospitalización y muerte que aquellos sin diabetes mellitus tipo 2. Más allá, el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca aumenta 2,5 veces para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y 1,7 veces para pacientes con tolerancia a la glucosa alterada o resistencia a la insulina cuando se comparan con individuos no diabéticos. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 quienes, además, son mayores de 65 años, la coexistencia de insuficiencia cardiaca aumenta diez veces el riesgo de mortalidad⁸. La evidencia epidemiológica implica una asociación bidireccional entre la diabetes mellitus tipo 2 y la insuficiencia cardiaca; así, cada una de ellas incrementa la incidencia y empeora, respectivamente, el pronóstico de la otra.

Relación entre diabetes y enfermedad renal crónica

La diabetes mellitus tipo 2 puede causar complicaciones macrovasculares y microvasculares. La enfermedad renal diabética es una complicación microvascular que afecta aproximadamente al 35% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, frecuentemente progresa a enfermedad renal crónica con necesidad de diálisis o trasplante renal y es una de las causas más importantes de mortalidad en diabetes mellitus tipo 2. Se presenta como dos fenotipos: albuminuria y alteración de la tasa de filtración glomerular. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 la mortalidad se eleva cerca de cuatro veces en aquellos con albuminuria y tasa de filtración glomerular preservada, y se eleva cinco veces en pacientes con tasa de filtración glomerular alterada sin microalbuminuria. No obstante, cuando ambas se combinan la mortalidad puede aumentar hasta diez veces⁶. La diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de enfermedad renal crónica moderada a severa por 4,5 y 6,1 veces en hombres y mujeres, respectivamente⁹.

Relación entre insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica

La insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica frecuentemente coinciden. La presencia de una condición parece acelerar la presentación y progresión de la otra. Cuando se dan ambas condiciones aumenta el riesgo de hospitalización, rehospitalización, necesidad de cuidado intensivo o terapia de reemplazo renal y muerte¹⁰. La incidencia de insuficiencia cardiaca de novo en pacientes con enfermedad renal crónica está en el rango de 17 a 21%. La reducción de la tasa de filtración glomerular se asocia con riesgo aumentado de toda causa de mortalidad, mortalidad cardiovascular y hospitalización en pacientes con ICfEp o ICfEr¹⁰. La elevación de la albuminuria es pronóstica en los resultados de insuficiencia cardiaca, aunque en menor extensión que la tasa de filtración glomerular. Tanto la reducción de tasa de filtración glomerular como la albuminuria se pueden desarrollar a consecuencia de la insuficiencia cardiaca. Así, la insuficiencia cardiaca y la enfermedad renal crónica también ocurren de manera bidireccional. En un gran metaanálisis de pacientes con ICfEr e ICfEp se encontró que aproximadamente el 55% de ambos grupos tenía enfermedad renal crónica G3a o mayor, además de aumento rápido del riesgo de mortalidad con el estadio de la insuficiencia cardiaca. A medida que aumenta la severidad de enfermedad renal crónica, la prevalencia de insuficiencia cardiaca también lo hace. Se estima que el 44% de los pacientes en hemodiálisis tienen insuficiencia cardiaca (10% ICfEp, 13% ICfEr y 21% no especificada). La asociación de la enfermedad renal crónica con la mortalidad en ICfEr es independiente de la edad, la clase funcional, la duración de la insuficiencia cardiaca, la hemoglobina o la diabetes mellitus. Los pacientes con insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica tienen menor probabilidad de recibir tratamiento médico basado en las guías, probablemente debido a la preocupación sobre hipotensión, empeoramiento de la función renal e hiperpotasemia. La epidemiología de la ICfEp parece diferir de la ICfEr, en cuyo caso dos tercios de

los casos en la población general se deben a miocardiopatía isquémica^{11,12}.

Fisiopatología

La diabetes mellitus tipo 2, la enfermedad renal crónica y la insuficiencia cardiaca frecuentemente coexisten; cada una de ellas empeora el pronóstico de las otras dos, lo cual genera una serie de círculos viciosos. Se estima que el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un paciente diabético es responsable de cerca de dos tercios de la mortalidad en diabetes mellitus tipo 2. La combinación de diabetes mellitus tipo 2 y disfunción ventricular es particularmente peligrosa, y genera alta incidencia de incapacidad crónica y mortalidad. La insuficiencia cardiaca avanzada se relaciona con el desarrollo de resistencia a la insulina; sin embargo, el tratamiento con la implantación de un dispositivo de asistencia ventricular izquierda ha mostrado mejorar el control glucémico. Por definición, la diabetes es la causa de la enfermedad renal diabética. Hay una "diafonía" entre el riñón y el corazón que están fallando. La combinación de un gasto cardiaco bajo y la elevación de la presión venosa renal disminuye el flujo sanguíneo renal. La activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en insuficiencia cardiaca causa constricción de las arteriolas glomerulares aferentes, reduciendo la filtración glomerular. En el escenario de enfermedad renal diabética el riñón en falla puede generar hipertensión secundaria y anemia, con lo cual suma cargas extra al corazón disfuncional. Esta interacción bidireccional entre el corazón y el riñón establece otro círculo vicioso importante. Tanto la insuficiencia cardiaca como la enfermedad renal diabética producen retención de sodio, la cual puede ser responsable de congestión pulmonar, disnea y edema^{6,7}.

La enfermedad renal crónica se define como una declinación progresiva de la función renal asociada con hipertensión, proteinuria y pérdida de nefronas. La enfermedad renal crónica es un factor independiente para el desarrollo de insuficiencia cardiaca con aumento del riesgo cardiovascular y la mortalidad. Adicionalmente, la insuficiencia cardiaca es la principal causa de muerte en pacientes con enfermedad renal crónica. La disfunción renal está presente en cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y es un marcador pronóstico importante para resultados adversos en todos los rangos de fracción de eyección, principalmente aumento de la mortalidad. La asociación entre enfermedad renal crónica e ICfEp es muy fuerte. Se ha demostrado que al menos el 62% de los pacientes con ICfEp presentan, como mínimo, un marcador de insuficiencia renal. En ratas la pérdida de nefronas se traduce en hipertrofia ventricular y disfunción diastólica. De acuerdo con la teoría de la enfermedad renal crónica como factor causativo para ICfEp, la mayoría de los pacientes en hemodiálisis muestran disfunción diastólica e hipertrofia ventricular izquierda, mientras la disfunción sistólica y la ICfEr se encuentra solo en la minoría (disfunción sistólica 15% y dilatación ventricular 32%).

La enfermedad renal crónica tiene diferentes consecuencias fisiopatológicas que conducen a insuficiencia cardiaca^{13,14}, entre ellas se encuentran:

1. **Vasculares:** la remodelación arterial en enfermedad renal crónica se caracteriza por rigidez arterial, presión de pulso aumentada y aterosclerosis. La presión de pulso aumentada causa daño a las redes microvasculares coronarias y renales. La hipertensión en enfermedad renal crónica es consecuencia de la sobrecarga de volumen debido a un aumento en la reabsorción de sodio por el riñón. La sobrecarga de sodio también contribuye al desarrollo de ICfEp independiente de la hipertensión, a través de la inducción de un estado sistémico proinflamatorio, lo cual es perjudicial para la microvasculatura coronaria.
2. **Neurohormonales:** la enfermedad renal crónica está asociada con hiperactivación del SRAA en respuesta a la hipoxia renal secundaria a sobrecarga de volumen. La activación del SRAA aumenta el trabajo cardíaco secundario al incremento de la resistencia vascular sistémica y la poscarga ventricular izquierda causada por la vasoconstricción de los vasos sistémicos en respuesta a la angiotensina o por expansión de volumen por mayor reabsorción de agua y sodio en respuesta a niveles aumentados de aldosterona. Esta última ha demostrado promover directamente fibrosis miocárdica, hipertrofia ventricular izquierda y disfunción microvascular coronaria actuando sobre receptores de mineralocorticoides endoteliales y miocárdicos, independientemente de la angiotensina II. La activación del SRAA también induce disfunción microvascular endotelial a través de la activación del NADP(H) oxidasa y la formación de especies reactivas de oxígeno.
3. **Inflamación sistémica:** un estado proinflamatorio sistémico está presente desde estados tempranos de la enfermedad renal crónica, y es probablemente un factor de morbilidad y mortalidad cardiovascular a largo plazo. La inflamación crónica se ha propuesto como un factor causal crítico de la disfunción microvascular sistémica y coronaria, que origina rigidez miocárdica e ICfEp. Los factores propuestos como causa del estado de inflamación sistémica durante la enfermedad renal crónica son la anemia, la proteinuria, las toxinas urémicas, las alteraciones en el metabolismo mineral óseo y los AGE que se presentan en esta entidad.

Conclusiones

Los varios círculos viciosos que entrelazan la fisiopatología de la progresión natural de la diabetes mellitus tipo 2, con complicaciones renales y cardiovasculares, son las causas más frecuentes de incapacidad y muerte. Sin embargo, en cada uno de estos círculos hay varias oportunidades de intervención para interrumpirlos y mejorar los resultados clínicos.

Es vital un acercamiento multidisciplinario para entender los datos clínicos y la mecánica sobre la unión de insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2. Datos de alta calidad están ausentes en todos los aspectos de la insuficiencia cardíaca específica de la población de pacientes con enfermedad renal crónica avanzada y sin diálisis.

Hay muchas preguntas sin respuesta en lo que atañe a epidemiología, patobiología, farmacoterapia óptima y estrategias del manejo de los pacientes con insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2. La epidemiología está cambiando por la modificación de factores de riesgo y la introducción de nuevas terapias. Puede ser necesario determinar la intensidad del control glucémico para cada estadio y severidad de la EC y su correspondiente enfermedad renal crónica, con monitorización estrecha de la seguridad y eficacia de los tratamientos farmacológicos. Se necesita más investigación para dilucidar el uso seguro de medicaciones hipoglucemiantes en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción renal.

Bibliografía

1. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. Mathers CD, Loncar D. *PLoS Med.* 2006;3(11):e442.
2. International Diabetes Federation. *DIABETES ATLAS DE LA FID* Octava edición 2017. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. Disponible en www.diabetesatlas.org.
3. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48:643-8.
4. Dean J. Organising care for people with diabetes and renal disease. *J Ren Care.* 2012;38 Suppl 1:23-9.
5. Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus: impact of glucose lowering agents, heart failure therapies, and novel therapeutic strategies. *Circ Res.* 2019;124:41-121.
6. Braunwald E. Diabetes, heart failure, and renal dysfunction: The vicious circles. *Prog Cardiovasc Dis.* 2019;62:298-302.
7. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. *Circulation.* 2019;140:e294-324.
8. Maack C, Lehrke M, Backs J, Heinzel FR, Hulot JS, Marx N. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association – European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2018;39:4243-54.
9. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032-45.
10. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18:1307-15.
11. Hillege HL, Nitsch D, Pfeffer MA, Swedberg K, McMurray JJ, Yusuf S, et al. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. *Circulation.* 2006;113:671-8.
12. Smith DH, Thorp ML, Gurwitz JH, McManus DD, Goldberg RJ, Allen LA, et al. Chronic kidney disease and outcomes in heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: the Cardiovascular Research Network PRESERVE Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:333-42.
13. Seferovic PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J.* 2015;36:1718-27.
14. van de Wouw J, Broekhuizen M, Sorop O, Joles JA, Verhaar MC, Duncker DJ, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for heart failure with preserved ejection fraction: a focus on microcirculatory factors and therapeutic targets. *Front Physiol.* 2019;10:1108.