

Relación entre enfermedad cardiovascular y renal en una muestra de pacientes con diabetes del mundo real

Association between cardiovascular disease and kidney disease in a sample of real-world diabetes patients

Emiliano Salmeri*, Alicia Elbert, Augusto Lavallo-Cobo, Florencia Aranguren, Hugo Sanabria, Mariano Giorgi y Ezequiel Forte

Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Objetivos: La enfermedad renal es una de las complicaciones microvasculares de la diabetes mellitus (DM) con escasa pesquisa y gran relación con enfermedad cardiovascular (ECV). El objetivo de este trabajo es caracterizar la prevalencia de enfermedad renal en una población de pacientes con diabetes tipo 2 que concurren a control ambulatorio por cardiología, determinar su grado de pesquisa y su posible efecto en el alcance de los objetivos terapéuticos y en el uso de los antidiabéticos con efecto protector cardiorrenal. **Métodos:** Estudio de corte transversal, observacional y multicéntrico realizado en 44 centros de Argentina entre mayo y julio de 2019. **Resultados:** Se incluyó a 693 pacientes con una prevalencia de ECV establecida de 47.5% (329 pacientes) y de enfermedad microvascular de 42.3%. La albuminuria se valoró sólo en el 46.2% de los pacientes y fue significativamente mayor en el grupo con IR. La ECV en pacientes con IR fue mayor que en aquéllos sin IR (64.8% vs. 42.2%; $p = 0.0001$). La presencia de albuminuria se acompañó de mayor prevalencia de ECV. El alcance de los objetivos terapéuticos fue escaso y no se reconocieron diferencias en función de la IR, a excepción del objetivo de LDL. Se observó baja prescripción de fármacos antidiabéticos con probado beneficio cardiorrenal. **Conclusiones:** El trabajo resalta la importancia de la búsqueda activa de la enfermedad renal en pacientes con diabetes, lo que revela el bajo alcance de los objetivos terapéuticos y la prescripción de fármacos antidiabéticos con beneficio cardiorrenal.

Palabras clave: Diabetes mellitus. Enfermedad cardiovascular. Riesgo cardiovascular. Enfermedad renal. Insuficiencia renal. Albuminuria. Evidencia del mundo real.

Abstract

Objectives: Kidney disease is one of the microvascular complications of diabetes mellitus (DM) with little research and a strong association with cardiovascular disease (CVD). The objective of this study is to characterize the prevalence of kidney disease in a population of patients with type 2 diabetes who attend outpatient control by cardiology, to evaluate its degree of investigation and whether its presence impacts on the achievement of therapeutic goals and use of antidiabetics with cardiovascular and kidney protective effect. **Methods:** Cross-sectional, observational and multicenter study, carried out in 44 centers

Correspondencia:

*Emiliano Salmeri
E-mail: esalmeri@iadt.com;
dremilianosalmeri@gmail.com

Fecha de recepción: 17-12-2020
Fecha de aceptación: 08-06-2021
DOI: 10.24875/ACM.20000566

Disponible en internet: 14-07-2021
Arch Cardiol Mex. 2022;92(2):165-173
www.archivoscardiologia.com

1405-9940 / © 2021 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

in Argentina between May and July 2019. **Results:** A population with 693 patients with DM was included. The prevalence of CVD was 47.5% (329 patients) and that of microvascular disease was 42.3%. Albuminuria was evaluated only in 46.2% of the patients and was significantly higher in the group with renal impairment (RI). The presence of CVD in patients with RI was greater than in those without RI (64.8% vs. 42.2%; $p = 0.0001$). The presence of albuminuria was associated with a higher prevalence of CVD. The achievement of therapeutic goals was scarce and no differences were evidenced based on the presence of RI, except for the LDL goal. Low prescription of antidiabetic drugs with proven cardiovascular and kidney benefit was observed. **Conclusions:** This study highlights the importance of the active search for kidney disease in patients with DM, exposing the low scope of therapeutic goals and the prescription of antidiabetic drugs with cardiovascular and kidney benefit.

Keywords: Diabetes mellitus. Cardiovascular disease. Cardiovascular risk. Kidney disease. Renal impairment. Albuminuria. Real world evidence.

Introducción

La prevalencia de diabetes *mellitus* (DM) no deja de crecer en el mundo; esto llevó a suscribir la resolución 61/225 de la Asamblea General de las Naciones Unidas que la declaró problema de salud pública global. En Argentina se observó un incremento aproximado de su prevalencia del 50% en los últimos 13 años de acuerdo con las ediciones de la Encuesta Nacional de Factores de Riesgo publicadas por la autoridad sanitaria nacional¹. De este modo, en 2018 se observó una prevalencia del 12.7%, circunstancia semejante a la coyuntura mexicana si se tiene en cuenta el cálculo del 13.7% registrado en el estudio de Basto-Abreu, et al. publicado en 2020².

La DM desarrolla su morbimortalidad a través de sus complicaciones microvasculares y macrovasculares y, en relación con el compromiso cardiovascular, no sólo eleva un 44% el riesgo de enfermedad coronaria³, sino que promueve el desarrollo de enfermedad arterial periférica⁴ e insuficiencia cardíaca⁵. En fecha reciente se comunicó que el compromiso cardiovascular de los pacientes con diabetes es del orden del 32.2%⁶, cifra semejante a lo comunicado por el estudio CAPTURE presentado en el congreso EASD 2020 y que aún aguarda publicación. Por su parte, la nefropatía integra el efecto microvascular de la DM, que afecta del 20% al 40% de los pacientes⁷ y cuya presencia se vincula con mayor riesgo de mortalidad cardiovascular⁸. La insuficiencia renal (IR) crónica afecta al 20% de los pacientes con DM y la prevalencia de albuminuria (en el contexto de ésta) alcanza un 30% a 50% más que en pacientes sin DM⁹. La relevancia de la IR crónica radica no sólo en su efecto sobre la mortalidad, sino en su demostración como factor de riesgo cardiovascular más allá de la presencia de DM^{10,11} u otros factores de riesgo habituales¹². Por lo tanto, promover su prevención, diagnóstico y tratamiento contribuye a

reducir el riesgo cardiovascular de los pacientes. Para ello existen diversas medidas terapéuticas que retardan su aparición y evolución, al tiempo que se han incorporado recientemente los nuevos fármacos anti-diabéticos con beneficio cardiovascular y renal que han demostrado reducir incluso la mortalidad de causa renal. En virtud de que las características de los pacientes incluidos en los estudios clínicos pueden diferir de las propias de los pacientes que concurren a la atención cotidiana, un punto relevante es intentar conocer qué ocurre en la “vida real” y determinar qué tipos de recursos diagnósticos y terapéuticos se utilizan y cómo se relacionan las distintas variables clínicas en los pacientes con diabetes. Debido a que no existen al momento estudios observacionales que registren esta vinculación en la región, el objetivo del siguiente trabajo es caracterizar la prevalencia de la enfermedad renal (ER) en una población seleccionada de pacientes con DM atendidos de forma ambulatoria por cardiólogos, evaluar su grado de pesquisa, el grado de cumplimiento de los objetivos terapéuticos y el uso de los anti-diabéticos con efecto protector cardiorrenal.

Material y métodos

Se realizó un estudio de corte transversal, observacional y multicéntrico. Se registraron en forma consecutiva pacientes con DM2 evaluados en el consultorio de cardiología entre los meses de mayo y julio de 2019 en 44 centros de 17 provincias de la República Argentina. Del total de pacientes con DM2 atendidos ingresaron al estudio los primeros dos de cada día de atención, por lo que el tamaño muestral fue por conveniencia. El protocolo se condujo a través del Consejo de Cardiometabolismo de la Sociedad Argentina de Cardiología, incluidas además sus áreas de investigación y distritos regionales. Se excluyó a los pacientes internados con diabetes tipo 1, diabetes secundaria,

embarazadas, individuos con antecedentes de enfermedades mentales invalidantes y aquellos que rechazaron el ingreso al protocolo. Se definió enfermedad cardiovascular (ECV) establecida como la presencia de enfermedad coronaria demostrada (infarto de miocardio, angina inestable, isquemia o placas coronarias en un estudio por imágenes), enfermedad vascular periférica (en estudio de imágenes, índice tobillo-brazo o claudicación intermitente), enfermedad carotídea (placas ateroscleróticas en estudio por imágenes), enfermedad cerebrovascular (ACV previo secuelear o estudio de imágenes) o revascularización quirúrgica o percutánea en cualquier territorio vascular. Se clasificó la albuminuria según las guías KDIGO vigentes y se definió como moderada a valores mayores a 30 mg/g y grave por encima de 300 mg/g. La IR se definió como filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m², el cual se determinó en todos los casos con la fórmula de CKD-Epi. Con la finalidad de incrementar la sensibilidad para identificar daño renal, se definió la categoría de enfermedad renal (ER), incluidos los pacientes que tenían IR o albuminuria. Para clasificar el riesgo cardiovascular de los pacientes se utilizó la guía ESC/EASD de 2019. Se preespecificaron los siguientes objetivos terapéuticos: presión arterial (PA) $< 140/90$ mmHg, hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 7 % y lipoproteína de baja densidad (LDL) < 100 mg/dl. Se tomaron como sobrepeso y obesidad un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m² y 30 kg/m², respectivamente. Se consideró retinopatía o neuropatía por la referencia generada en el interrogatorio (autorreferencia). Se consideraron fármacos antidiabéticos con beneficio cardiorrenal los inhibidores del cotransportador SGLT2 (iSGLT2) y los análogos del receptor GLP-1 (arGLP1). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos para la investigación de la declaración de Helsinki de 2003. La participación fue voluntaria y con previa firma de un consentimiento informado. Se utilizó estadística descriptiva cuantitativa y cualitativa luego de probar formalmente el tipo de distribución de las variables (frecuencia, media, desviación estándar). La estadística inferencial usó los métodos de χ^2 , t de Student o prueba de Mann-Whitney, según fueran las diferentes características de las variables. Se realizó un análisis de regresión múltiple para establecer qué variables demográficas y clínicas se vinculaban independientemente con ECV. Para ello se seleccionaron las variables que demostraron un nexo significativo en el análisis univariado y se las incluyó en el modelo por el método de *forward stepwise*. Se definió como

significativa una $p < 0.05$. Se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 25.

Resultados

Durante el período de inclusión del estudio se asistió a 8,406 pacientes, de los cuales 1,189 (14.1%) presentaban DM2. Se seleccionó para este estudio a 693 personas (58% del total con DM) que tenían datos documentados de filtración glomerular. La edad media fue de 64.7 ± 10.6 años y 58.5% era del género masculino. El tiempo de evolución de la diabetes fue de 10.4 ± 8.1 años, con una media de hemoglobina glucosilada A1c de 7.2 ± 1.6 %. La prevalencia de hipertensión arterial fue de 90.1%, con valores de presión arterial sistólica promedio de 135.1 ± 16.1 mmHg y de presión diastólica promedio de 80 ± 9.2 mmHg. El 91.5% de los pacientes presentó IMC > 25 kg/m². El 94% de los enfermos calificó para las categorías de alto y muy alto riesgo, con ECV establecida en 47.5% (329 pacientes). La prevalencia de enfermedad microvascular fue de 42.3%, incluida la presencia de nefropatía, retinopatía y neuropatía. El resto de las características basales puede observarse en la [tabla 1](#).

La creatininemia promedio fue de 1.1 ± 0.7 mg/dl con una filtración glomerular calculada (FGc) por CKD-Epi de 79.5 ± 22 ml/min/1.73 m². La valoración de albuminuria se realizó en el 46.2% de los pacientes y fue normal en el 66.5% de los casos y patológica en el 33.5% restante (el 6.3% grave y el 27.2% moderada).

El 22.1% de los pacientes presentaba una tasa de FGc ≤ 60 ml/min/1.73 m². De los pacientes con IR, 41 (6%) tenían FGc ≤ 45 ml/min/1.73 m² y 110 (16.1%) de 45 a 60 ml/min/1.73 m².

En los pacientes con IR ([Tabla 2](#)), la prevalencia de ECV fue mayor que en aquellos sin IR (64.8% vs. 42.2%; $p = 0.0001$). La albuminuria fue significativamente mayor en el grupo con IR. En los pacientes con FGc ≥ 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria medida, 67 individuos (27.6%) presentaban albuminuria moderada o grave, mientras que de los 77 pacientes con FGc ≤ 60 ml/min/1.73 m² y albuminuria medida, 40 individuos (51.9%) registraron albuminuria patológica y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0.001$). Si se observa la prevalencia de ECV establecida en función de la IR o la albuminuria se obtienen los resultados de la [tabla 3](#).

Con la finalidad de determinar las variables que se relacionaban con ECV en los 320 pacientes con ER (definidos como IR o albuminuria), se realizó una regresión múltiple por el método de *forward stepwise* que

Tabla 1. Características generales de la población incluida

	General
n	693
Edad (años, SD)	64.7 (± 10.6)
Género masculino (%)	406 (58.5)
Tiempo de evolución de DM (años, SD)	10.4 (± 8.1)
Hipertensión arterial (%)	632 (91.1)
Dislipemia (%)	549 (79.2)
Sobrepeso (%)	218 (31.5)
Obesidad (%)	416 (60)
Tabaquismo (%)	61 (8.8)
Extabaquismo (%)	226 (32.6)
TA sistólica (mmHg, SD)	135.1 (± 16.1)
TA diastólica (mmHg, SD)	80 (± 9.2)
Colesterol total (mg/dl, SD)	170.6 (± 46.1)
C-LDL (mg/dl, SD)	97.2 (± 40.2)
C-HDL (mg/dl, SD)	45 (± 25.3)
Triglicéridos (mg/dl, SD)	164.5 (± 92.3)
Glucemia (mg/dl, SD)	138.9 (± 46.8)
Hemoglobina glucosilada A1c (% , SD)	7.2 (± 1.6)

(Continues)

incluyó las variables que fueron significativas en el análisis univariado. Se observó que la edad (por cada año de incremento), la diabetes de más de 10 años de evolución, el género masculino y la retinopatía se vincularon independientemente con ella (Tabla 4).

Respecto del alcance del objetivo terapéutico (Tabla 5) en función de la presencia o ausencia de IR, sólo se evidenció diferencia en el alcance del objetivo de C-LDL < 100 mg/dl que fue mayor en los pacientes con IR (67.3 vs. 55.8; $p = 0.004$). Los individuos con IR recibieron IECA/ARA II con mayor frecuencia que los pacientes sin IR. No se evidenció diferencia en el uso de iSGLT2 o arGLP1 y se identificó una relación significativa entre la IR y la retinopatía (8.9% vs. 16%; $p = 0.003$) (Tabla 6).

Discusión

En este trabajo que incluyó a una población de elevado riesgo cardiovascular se identificó una relación entre la IR y la ECV, con un bajo grado de pesquisa de albuminuria, escaso cumplimiento de objetivos y poca utilización de fármacos antidiabéticos con

Tabla 1. Características generales de la población incluida (Continued)

	General
Creatininemia (mg/dl, SD)	1.1 (± 0.7)
FGc (ml/min/1.73m ² , SD)	79.5 (± 22)
Enfermedad cardiovascular (%)	329 (47.5)
Pie diabético (%)	23 (3.3)
Retinopatía (%)	73 (10.5)
Neuropatía (%)	58 (8.4)
Nefropatía (%)	162 (23.4)
Albuminuria presente (%)*	107 (33.4)
IECA/ARAII (%)	585 (84.4)
Estatinas (%)	489 (70.6)
Ezetimiba (%)	44 (6.3)
Metformina (%)	595 (85.9)
Sulfonilureas (%)	99 (14.3)
Insulina (%)	154 (22.2)
iDPP4 (%)	163 (23.5)
arGLP1 (%)	21 (3)
iSGLT2 (%)	68 (9.8)
Glitazonas (%)	9 (1.3)

*El valor de la albuminuria se calculó sobre los 320 pacientes con el parámetro medido. arGLP1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; C-HDL: colesterol relacionado con lipoproteína de alta densidad; C-LDL: colesterol relacionado con lipoproteína de baja densidad; DM: diabetes *mellitus*; FGc: filtración glomerular calculada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de SGLT2; TA: presión arterial.

beneficio cardiorrenal. Hasta donde saben los autores, no existen informes en la región acerca de la vinculación entre la enfermedad cardiovascular y la disfunción renal en la DM. Asimismo, el estudio encontró una interesante relación entre la IR, la albuminuria y la ECV.

La prevalencia de IR mostró un crecimiento significativo en las últimas tres décadas y hoy es mayor la proporción de pacientes con DM que tienen IR crónica respecto de hace 30 años¹³, circunstancia posiblemente vinculada con una mayor sobrevivencia de los pacientes con DM y un consecuente mayor tiempo de evolución. En el estudio UKPDS¹⁴ se evidenció una prevalencia de IR del 29% y de albuminuria del 38%, cifras similares a las notificadas en trabajos realizados en otros países. En Estados Unidos se observó una prevalencia de IR de 22% y de albuminuria del

Tabla 2. Características de la población en función de la presencia o ausencia de IR

	Sin insuficiencia renal	Con insuficiencia renal	p	OR	Intervalo
n (%)	531 (76.6)	162 (23.4)	-	-	-
Edad (años, SD)	62.9 (± 10.2)	70.4 (± 9.4)	0.0001	-	-
Género masculino (%)	289 (54.4)	117 (72.2)	0.0001	2.17	1.48-3.19
Sexo femenino (%)	242 (45.6)	45 (27.8)	0.0001	0.46	0.31-0.67
Tiempo de evolución de DM (años, SD)	9.4 (± 7.2)	13.9 (± 9.1)	0.0001	-	-
Hipertensión arterial (%)	479 (90.2)	152 (93.8)	0.047	1.65	0.82-3.33
Dislipemia (%)	419 (78.9)	130 (80.2)	0.74	0.26	0.19-0.36
Sobrepeso (%)	161 (30.3)	57 (35.2)	0.34	1.24	0.86-1.81
Obesidad (%)	325 (61.2)	91 (56.2)	0.35	0.81	0.57-1.16
Tabaquismo (%)	52 (9.8)	9 (5.6)	0.09	0.54	0.26-1.13
Extabaquismo (%)	165 (31.1)	61 (37.7)	0.07	1.34	0.93-1.93
TA sistólica (mmHg, SD)	134.8 (± 15.2)	136.1 (± 18.9)	0.51	-	-
TA diastólica (mmHg, SD)	80.3 (± 9)	79 (± 9.7)	0.28	-	-
Colesterol total (mg/dl, SD)	171.3 (± 45.5)	168.5 (± 47)	0.43	-	-
C-LDL (mg/dl, SD)	97.8 (± 41)	95.4 (± 35.9)	0.22	-	-
C-HDL (mg/dl, SD)	45.9 (± 27.5)	42.2 (± 15.3)	0.17	-	-
Triglicéridos (mg/dl, SD)	167.3 (± 96.1)	154.8 (± 77.3)	0.22	-	-
Glucemia (mg/dl, SD)	138.4 (± 45.2)	140.5 (± 52.7)	0.58	-	-
Hemoglobina glucosilada A1c (% , SD)	7.3 (± 1.7)	7.2 (± 1.5)	0.66	-	-
Creatininemia (mg/dl, SD)	0.9 (± 0.17)	1.59 (± 1.3)	0.0001	-	-
FGc (ml/min/1.73 m ² , SD)	88.5 (± 14.7)	48.1 (± 12.7)	0.0001	-	-
Enfermedad cardiovascular (%)	224 (42.2)	105 (64.8)	0.0001	2.52	1.75-3.64
Pie diabético (%)	14 (2.6)	9 (5.6)	0.046	2.4	1.01-5.65
Retinopatía (%)	47 (8.9)	26 (16)	0.003	1.97	1.18-3.30
Neuropatía (%)	37 (7)	21 (13)	0.03	1.99	1.13-3.51
Albuminuria presente (%)*	67 (27.7)	40 (51.9)	0.001	0.32	0.21-0.52
IECA/ARAII (%)	442 (83.2)	143 (88.3)	0.04	1.52	0.89-2.57
Estatinas (%)	369 (69.5)	120 (74.1)	0.19	1.25	0.84-1.87
Ezetimiba (%)	36 (6.8)	8 (4.9)	0.22	0.71	0.32-1.57
Metformina (%)	474 (89.3)	121 (74.7)	0.0001	0.35	0.23-0.56
Sulfonilureas (%)	70 (13.2)	29 (17.9)	0.39	1.44	0.89-2.31
Insulina (%)	109 (20.5)	45 (27.8)	0.04	1.49	0.99-2.23
iDPP4 (%)	123 (23.2)	40 (24.7)	0.49	1.09	0.72-1.64
aGLP1 (%)	16 (3)	5 (3.1)	0.85	1.03	0.37-2.84
iSGLT2 (%)	53 (10)	15 (9.3)	0.98	0.92	0.50-1.68
Glitazonas (%)	8 (1.5)	1 (0.6)	0.42	0.4	0.05-3.21

*El valor de la albuminuria se calculó sobre los 320 pacientes con el parámetro medido.

aGLP1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; C-HDL: colesterol relacionado con lipoproteína de alta densidad; C-LDL: colesterol relacionado con lipoproteína de baja densidad; DM: diabetes *mellitus*; FGc: filtración glomerular calculada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de SGLT2; TA: presión arterial.

32.2%¹⁵; en Singapur de 21.4% y 48%¹⁶; en España de 29.7% y 20.6%¹⁷; y en India de 23% y 35%¹⁸, respectivamente. En este trabajo se registró una

prevalencia de IR de 22.2% y de albuminuria de 33.5%, cifras muy cercanas a las comunicadas en los trabajos mencionados, a pesar de tratarse de una

Tabla 3. Prevalencia de enfermedad cardiovascular en función de IR y albuminuria medida

	Albuminuria negativa	Albuminuria positiva	p	OR (IC 95)
FGc \geq 60 ml/min/1.73 m ²	71 (40.3%)	39 (58.2%)	0.01	2.07 (1.18-3.68)
FGc < 60 ml/min/1.73 m ²	27 (73%)	32 (80%)	0.46	1.48 (0.51-4.28)

FGc: filtración glomerular calculada.

Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	OR	IC 95%	Coefficiente	SE	Z-estadístico	p
Edad	1.06	1.03-1.09	0.06	0.02	3.99	0.001
Tiempo de diabetes > 10 años	1.61	1.09-2.37	0.48	0.2	2.39	0.02
Hipertensión arterial	0.86	0.40-1.86	-0.15	0.39	-0.38	0.7
Retinopatía	2.16	1.22-3.82	0.77	0.29	2.64	0.008
Neuropatía	1.36	0.72-2.57	0.31	0.32	0.96	0.33
Pie diabético	0.77	0.27-2.17	-0.26	0.53	-0.49	0.62

IMC: índice de masa corporal; IR: insuficiencia renal; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad; TA: presión arterial.

Tabla 5. Grado de alcance de objetivos en función de la presencia de IR

	Sin IR	Con IR	p	OR	Intervalo
Control de TA < 140/80 mmHg (%)	326 (61.3)	101 (62.3)	0.63	1.04	0.72-1.50
Control de hemoglobina glucosilada A1c < 7 % (%)	294 (55.3)	93 (57.4)	0.52	1.08	0.76-1.55
Control C-LDL < 100 mg/dl (%)	297 (55.8)	109 (67.3)	0.004	1.62	1.12-2.35
IMC entre 18 y 25 kg/m ²	39 (7.3)	14 (8.6)	0.27	1.19	0.63-2.26

IMC: índice de masa corporal; IR: insuficiencia renal; C-LDL: colesterol ligado a lipoproteína de baja densidad; TA: presión arterial.

Tabla 6. Utilización de fármacos con poder nefroprotector en función de la presencia de IR

	Sin IR	Con IR	p	OR	Intervalo
IECA/ARAII (%)	442 (83.1)	143 (88.3)	0.04	1.52	0.89-2.57
iSGLT2 (%)	53 (10)	15 (9.3)	0.98	0.92	0.50-1.68
arGLP1 (%)	16 (3)	5 (3.1)	0.85	1.03	0.37-2.84

arGLP1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; ARAII: antagonistas de los receptores de angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; IR: insuficiencia renal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de SGLT2.

población atendida en consultorios de cardiología. Estos datos difieren un poco de los informados en el registro DISCOVER en el cual se señala una menor prevalencia de ambas variables que podría explicarse

por diferencias en las poblaciones evaluadas¹⁹. En este estudio se observó una elevada prevalencia de hipertensión arterial que, junto con la DM, constituyen la principal causa de nefropatía e incluso su

combinación eleva el riesgo de nefropatía y episodios adversos. Resultó llamativa la baja proporción de pacientes con FGc < 45 ml/min/1.73 m² si se tiene en cuenta que es el grupo que la bibliografía identifica con el peor pronóstico cardiovascular²⁰.

En relación con el riesgo cardiovascular e IR se halló, en concordancia con lo publicado, que los pacientes con IR tenían mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular. Al analizar a la población con albuminuria valorada se observó que, en el grupo sin IR, la albuminuria se relaciona de manera significativa con mayor prevalencia de ECV. Entre los pacientes con IR también se reconoció la misma tendencia, si bien por falta de poder estadístico (número insuficiente de pacientes) no se alcanzó significación estadística. Sin embargo, al observar en términos relativos, se delineó un claro gradiente de mayor prevalencia de ECV desde aquéllos sin IR ni albuminuria hasta quienes tienen ambas anomalías. Esto coincide con el hecho de que los pacientes con IR poseen seis veces más probabilidades de muerte por causa cardiovascular que de progresión a las fases 4 y 5 de la enfermedad renal²¹. Si bien los pacientes con filtración glomerular < 60 ml/min/1.73 m² tienen mayor mortalidad cardiovascular que aquéllos con filtración > 90 ml/min/1.73 m² a cualquier cifra de albuminuria, detectarla contribuye a optimizar la estratificación del riesgo cardiovascular. Los pacientes con IR y albuminuria tienen 2.2 a 4 veces más riesgo de muerte cardiovascular y hasta casi tres veces más mortalidad por cualquier causa²². Como se describió con anterioridad, este trabajo cuenta con una baja detección de albuminuria dado que tan sólo el 46.2% de los pacientes tenía realizada dicha valoración. Sin embargo, esta circunstancia parecería no ser exclusiva de la coyuntura, si se considera que en el informe del 2018 del registro nacional sueco, uno de los más grandes del mundo, se observó un informe de albuminuria de sólo 55% de los casos²³. Estas cifras empeoran si se observa lo que sucede en el registro CURE-CKD llevado en la UCLA, en el que se incluyó a 606,056 pacientes con IR, pero sólo el 9% tenía medida la albuminuria o la proteinuria²⁴. En este sentido es preciso resaltar la importancia de incorporar a la práctica regular del cardiólogo su determinación sistemática por cuanto constituye en sí mismo un factor adjunto de mal pronóstico e independiente de factores de riesgo cardiovascular convencionales e incluso de la filtración glomerular²⁵. La albuminuria es uno de los predictores más sólidos de decremento de la filtración glomerular y esta sólida relación con la mortalidad se reconoció tanto en pacientes con DM como en aquéllos sin la enfermedad²⁶,

por lo que resulta un punto de interés para los clínicos que tratan a pacientes con cardiopatía.

En relación con el alcance de los objetivos terapéuticos planteadas, se observa un bajo logro de éstos al margen de la presencia o ausencia de IR. La única diferencia identificada entre ambos grupos fue un mayor alcance del objetivo de C-LDL en los pacientes con IR, pero sin encontrar diferencias en el grado de utilización de estatinas. Esta diferencia podría explicarse por la administración de estatinas de mayor potencia o dosis más elevadas, dado que la prevalencia de ECV fue también mayor en este grupo de enfermos. Algo similar puede afirmarse de la hipertensión arterial tras observar un bajo alcance del objetivo, pero con una proporción de pacientes con IECA/ARAII muy aceptable, los cuales tienen efecto nefroprotector en pacientes con IR, con y sin DM2. Ambas situaciones pueden interpretarse en el contexto de cierta complejidad atribuida al control de estos factores en el contexto de la IR por un incremento de efectos adversos de la medicación, a la inercia médica para titular dosis o combinar tratamientos y a la mala observancia terapéutica de los pacientes, aspectos que exceden los límites de este análisis. Es necesario resaltar el bajo cumplimiento del objetivo de peso en sintonía con la epidemia mundial de obesidad. Según los números de la OMS, el exceso de peso triplicó su prevalencia en la población general desde 1970 hasta la actualidad y ha alcanzado un 40% de sobrepeso y 13% de obesidad. Cuando se analizan estas cifras en la población con DM, el exceso ponderal se incrementa hasta 85.2%²⁷. Asimismo, Garófalo, et al. demostraron una clara relación entre la obesidad y la IR más allá de la diabetes a partir del análisis de 39 cohortes estudiadas entre 2000 y 2016²⁸.

Si se considera el grado de prescripción de los medicamentos antidiabéticos con efecto protector cardiovascular, y sin perder de vista que casi todos los pacientes son de alto o muy alto riesgo según la clasificación utilizada, se reconoce un bajo nivel de prescripción tanto de iSGLT2 como de arGLP1. Si bien esta circunstancia se notificó en muchos países^{29,30}, la solidez de los trabajos aleatorizados de seguridad cardiovascular de ambos grupos farmacológicos constituye un potente llamado a la acción. En cuanto a los arGLP1, se observó que su prescripción se vincula con una disminución significativa del 10% de MACE, del 13% de muerte cardiovascular y del 12% de muerte de cualquier causa³¹, al tiempo que también reducen la albuminuria. Otro punto de gran interés en relación con esta cohorte de pacientes por su

bajo cumplimiento del objetivo de peso es el efecto que los arGLP1 demostraron sobre la pérdida de peso en pacientes con obesidad y diabetes, tal y como lo reveló el estudio SCALE DIABETES³². Por otro lado, la evidencia con iSGLT2 mostró reducción del 11% de MACE, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular, de un 23% del combinado de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y del 45% del empeoramiento de la filtración glomerular en relación con enfermedad renal terminal y muerte de causa renal³³. Por su parte, los resultados del estudio CREDENCE³⁴, que demuestra el beneficio de la clase en pacientes con diabetes y enfermedad renal, y del estudio DAPA-CKD³⁵, que confirma dichos hallazgos e incluso extiende la indicación del grupo farmacológico en IR más allá de la diabetes, confirman la necesidad de extender su indicación a una mayor población.

Otro dato de valor de este trabajo es la vinculación no sólo entre IR y ECV, sino también entre dos variedades de compromiso microvascular, como la IR y la retinopatía; al día de hoy existe poca evidencia que identifique la influencia que tiene un compromiso microvascular al generar otro. Babaliche, et al.³⁶ demostraron en un estudio de corte transversal el nexo entre insuficiencia renal y neuropatía, aunque sin relación significativa con retinopatía. Por su parte, Liew, et al. documentaron la relación entre retinopatía e insuficiencia renal incluso al margen de la DM³⁷. Este trabajo agrega valor en ese sentido, si bien ese análisis excede sus propósitos.

Este protocolo tiene algunas limitaciones. Como suele ocurrir con los estudios observacionales de corte transversal con muestreo por conveniencia, este estudio tiene sesgos de inclusión y por ello no es posible determinar prevalencias de alcance poblacional, sino limitar el objetivo a las relaciones entre ECV y ER y describir patrones de uso de fármacos en individuos asistidos por especialistas en cardiología. Se observó que la albuminuria estaba registrada en una única oportunidad, lo que incrementa la posibilidad de falsos positivos. Por otra parte, el diagnóstico de neuropatía y retinopatía lo notificaron los propios pacientes para los efectos de este trabajo, más allá de las valoraciones pertinentes por las especialidades médicas.

Conclusiones

Este trabajo resalta con evidencias del mundo real la importancia de conocer la relación entre el riesgo

cardiovascular y la ER en sus diferentes fases en pacientes con diabetes y deja de manifiesto las limitaciones existentes en la práctica clínica, tanto en relación con la baja pesquisa de albuminuria, elemento fundamental en el diagnóstico de la presencia de ER, como respecto del alcance de los objetivos terapéuticos. Asimismo, documenta la persistencia de la baja utilización de fármacos con beneficio cardiorenal probado a pesar del elevado riesgo cardiovascular y renal de la población, lo cual sugiere la necesidad de observar estas dificultades para introducir una modificación en la conducta diagnóstica y terapéutica que redunde en la mejoría de la morbimortalidad y calidad de vida de los pacientes.

Financiamiento

Este trabajo no ha recibido ninguna fuente de financiamiento.

Conflicto de intereses

Emiliano Salmeri es conferencista de AstraZeneca y Novo Nordisk.

Alicia Elbert es conferencista de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Servier y Novo Nordisk, e investigadora en Glaxo, Bayer, Novo Nordisk y Biosidus.

Augusto Lavalle Cobo es conferencista de AstraZeneca y Novo Nordisk.

Florencia Aranguren es conferencista de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Sanofi y Lilly.

Hugo Sanabria es conferencista de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gador, Janssen, Novo Nordisk y Servier; es miembro del Advisory Board de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk y Sanofi; e investigador de AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer y Sanofi.

Mariano Giorgi es consultor de Raffo, Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi, Novartis y Merck Serono; y investigador de BMS, Pfizer y Novartis.

Ezequiel Forte es conferencista de AstraZeneca.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 4ta ed. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001622cnt-2019-10_4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo.pdf.
- Basto-Abreu A, Barrientos-Gutiérrez T, Rojas-Martínez R, Aguilar-Salinas C, López-Olmedo N, De La Cruz-Góngora V, et al. Prevalence of diabetes and poor glycemic control in Mexico: results from Ensanut 2016. *Salud Pública Mex.* 2020;62(1):50-59
- Bhatt DL, Eagle KA, Ohman EM, Hirsch AT, Goto S, Mahoney EM, et al. Comparative Determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis. *JAMA.* 2010;304(12):1350-1357.
- Fowkes FG, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet.* 2013;382:1329-1340.
- Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham Study. *Am J Cardiol.* 1974;34(1):29-34.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17:83-102.
- Bui H, Jing X, Lu R, Chen J, Ngo V, Cui Z, et al. Prevalence of and factors related to microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus in Tianjin, China: a cross-sectional study. *Annals of Translational Medicine.* 2019;7(14):325.
- Juutilainen A, Lehto S, Ronnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women: response to Targher et al. *Diabetes Care.* 2007;30(6):e52-e52.
- Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, DEMAND investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006;69:2057-2063.
- Sarnak MJ, Amann K, Bangalore S, Cavalcante JL, Charytan DM, Craig JC, et al. Chronic kidney disease and coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology.* 2019;74(14):1823-1838.
- Pálsson R, Patel UD. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014;21(3):273-280.
- Repetto E, Wheeler DC, Arnold SV, MacLachlan S, Hunt PR, Chen H, et al. Impact of cardio-renal-metabolic comorbidities on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol.* 2020;51(1):74-82.
- De Boer IH, RueTC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011;305:2532-2539.
- Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55:1832-1839.
- Bailey RA, Wang Y, Zhu V, Rupnow MF. Chronic kidney disease in US adults with type 2 diabetes: an updated national estimate of prevalence based on kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) staging. *BMC Res Notes.* 2014;7:415.
- Low SK, Sum CF, Yeoh LY, Tavintharan S, Wei X, Lee SB, et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;45:164-171.
- Martínez-Candela J, Sangrós-González J, García-Soidán FJ, Millaruelo-Trillo JM, Díez-Espino J, Bordonaba-Bosque D, et al. Enfermedad renal crónica en España: prevalencia y factores relacionados en personas con diabetes mellitus mayores de 64 años. *Nefrología.* 2018;38(4):401-413.
- Prasannakumar M, Rajput R, Seshadri K, Talwalkar P, Agawal P, Gokulnath G, et al. An observational, cross sectional study to assess the prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes patients in India (START -India). *Indian J Endocrinol Metab.* 2015;19: 520-523.
- Kosiborod M, Gomes MB, Nicolucci A, Pocock S, Rathmann W, Sheshtakova MV, et al. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program). *Cardiovascular Diabetology.* 2018;17(1):150.
- Provenzano M, Coppolino G, Faga T, Garofalo C, Serra R, Andreucci M. Epidemiology of cardiovascular risk in chronic kidney disease patients: the real silent killer. *Rev Cardiovasc Med.* 2019;20(4):209-220.
- Dalrymple LS, Katz R, Kestenbaum B, Shlipak MG, Sarnak MJ, Stehman-Breen C, et al. Chronic kidney disease and the risk of end-stage renal disease versus death. *J Gen Intern Med.* 2011;26(4):379-85.
- Astor BC, Hallan SI, Miller ER, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol.* 2008;167:1226-1234
- Åkesson K, Eriksson E, Fureman A, Gudbjörnsdóttir S, Hanberger L, Pundziute-Lyckå A. Disponible en: https://www.ndr.nu/pdfs/Yearreport_Swediabkids_2018_Eng.pdf.
- Tuttle KR, Alicic RZ, Duru OK, Jones CR, Daratha KB, Nicholas SB, et al. Chronic kidney disease: a major risk factors in patients from two large healthcare systems: The CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open.* 2019;2(12):e1918169.
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, Astor BC, Woodward M, Levey AS, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney International.* 2011;79:1341-1352.
- Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14:271-276.
- Ortega MA, Fraile-Martínez O, Naya I, García-Hondurilla N, Álvarez-Mon M, Buján J, et al. Type 2 diabetes mellitus associated with obesity (diabesity). The central role of gut microbiota and its translational applications. *Nutrients.* 2020;12(9):2749-2778.
- Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. *Kidney Int.* 2017;91:1224-1235.
- Montvida O, Shaw J, Atherton JJ. Long-term trends in antidiabetes drug usage in the U.S.: real-world evidence in patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2018;41:69-78.
- Scherthauer G, Shehadeh N, Ametov AS, Bazarova AV, Ebrahimi F, Fasching P, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19:185-202.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lohknygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(2):105-113.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Vang Skjøth T, et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes. The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314:687-99.
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295-2306.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020;383:1436-1446.
- Babaliche P, Nadpara RA, Maldar A. Association between estimated glomerular filtration rate and microvascular complications in type ii diabetes mellitus patients: a 1-year cross-sectional study. *J Natl Med Assoc.* 2019;111(1):83-87.
- Liew G, Mitchell P, Wong TY, Wang JJ. Retinal microvascular signs are associated with chronic kidney disease in persons with and without diabetes. *Kidney Blood Press Res.* 2012;35:589-594.