

## Preguntas y respuestas

# Comorbilidades e insuficiencia cardiaca



Antonio Castro Fernández\* y Carla Fernández Vivancos Marquina

Unidad Multidisciplinar de Insuficiencia Cardiaca, Hospital Universitario Virgen Macarena, UGC del Corazón de Sevilla, Sevilla, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 9 de noviembre de 2014

Aceptado el 14 de diciembre de 2014

On-line el 30 de enero de 2015

#### Palabras clave:

Insuficiencia cardiaca

Comorbilidades

#### Keywords:

Comorbidities

Heart failure

### R E S U M E N

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad crónica y la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. Su prevalencia e incidencia aumentan con la edad: el 70% de los pacientes tienen más de 70 años. El 50% de los pacientes son mujeres y tienen mayor presencia de función sistólica preservada. Estos pacientes, ancianos y con función sistólica preservada, tienen una mayor carga de comorbilidades que determinan la calidad de vida, el empleo de recursos y el pronóstico. Por ello no es solo importante su diagnóstico precoz, sino que es vital tratar cada comorbilidad apropiadamente para reducir su enorme impacto en la IC.

© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Comorbidities and heart failure

#### A B S T R A C T

Heart failure is a chronic disease and the main cause of morbidity and mortality in the western world. Its prevalence and incidence increases with age, with 70% of patients being more than 70 years-old. It is suffered equally by males and females, with the majority patients having preserved systolic function. These patients, elderly and with preserved systolic function, have a higher burden of comorbidities that have an effect on the quality of life, the use of resources, and the prognosis. Thus, not only is its early diagnosis important, but it is also vital to treat the comorbidity appropriately in order to reduce its enormous impact on the heart failure.

© 2014 SAC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es una enfermedad crónica y la principal causa de morbimortalidad en el mundo occidental. Su prevalencia e incidencia aumentan con la edad: el 70% de los pacientes tienen más de 70 años. El 50% de los

pacientes son mujeres y tienen mayor presencia de función sistólica preservada.

Estos pacientes, ancianos y con función sistólica preservada, tienen una mayor carga de comorbilidades que determinan la calidad de vida, el empleo de recursos y el pronóstico<sup>1,2</sup>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antoniocastro007@gmail.com](mailto:antoniocastro007@gmail.com) (A. Castro Fernández).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.carcor.2014.12.001>

1889-898X/© 2014 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Por ello no es solo importante su diagnóstico precoz, sino que es vital tratar cada comorbilidad apropiadamente para reducir su enorme impacto en la IC.

## Comorbilidades

Los pacientes con IC sufren múltiples comorbilidades<sup>3</sup> (tabla 1), y su manejo juega un papel fundamental en la IC, ya que estas pueden<sup>4</sup>:

1. Estar implicadas en el desarrollo de la IC.
2. Contribuir a la progresión de la enfermedad.
3. Estar asociadas a peor pronóstico.

Por otra parte, pueden afectar al uso de fármacos indicados en IC. También las drogas usadas para el tratamiento de las comorbilidades pueden empeorar la IC, y las drogas usadas para las comorbilidades y la IC pueden interactuar y disminuir la adherencia al tratamiento<sup>5</sup>.

Cerca del 60% de los adultos con IC tienen 5 o más enfermedades crónicas asociadas, porcentaje que se incrementó dramáticamente en las dos últimas décadas. La influencia de estas comorbilidades, tanto por sí mismas como por su número, es importante para poder conocer la complejidad de la IC e identificar patrones que nos permitan encontrar subgrupos de pacientes más vulnerables y con peor pronóstico (fenotipo)<sup>6</sup>. Estos subgrupos se podrán beneficiar de estrategias de tratamiento específicas.

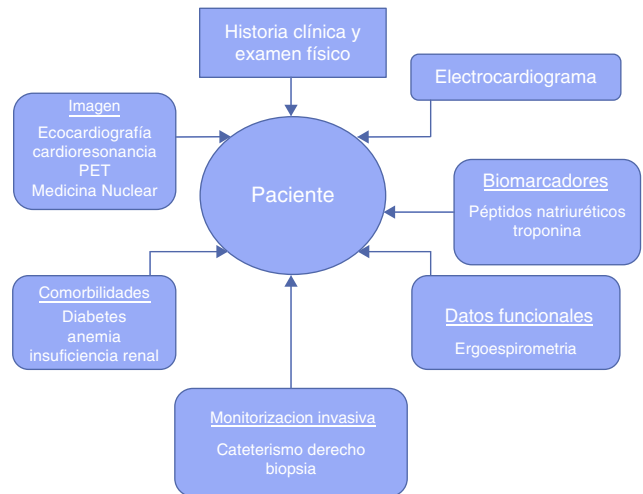
Las comorbilidades aumentan el riesgo de hospitalización, reingreso y muerte en pacientes con IC y prolongan su estancia hospitalaria. La mitad de los reingresos por IC son debidos a enfermedades asociadas. Sin embargo, los pacientes con mayor número de comorbilidades son menos estudiados que otros grupos.

La importancia de la comorbilidades en la IC queda fuera de toda cuestión<sup>2</sup>. El efecto deletéreo de la «carga» de comorbilidades en la alteración de la mecánica cardiaca puede explicar resultados adversos en pacientes que desarrollan IC aun en presencia de geometría normal del ventrículo izquierdo.

Es sorprendente que mientras que la mortalidad en IC con disfunción ventricular izquierda (ICS) ha disminuido en los últimos años, la IC con función sistólica preservada (ICD) permanece como un reto, y esto puede ser debido en parte al impacto de las comorbilidades, pero también a que es más común en ancianos con fragilidad y mujeres (ICD)<sup>7</sup>.

Así debemos considerar que la IC es un diagnóstico sindrómico y no específico, y que los pacientes con ICD son un cajón de sastre de fenotipos clínicos y de riesgos, más heterogéneos que los pacientes con ICS. Necesitamos más datos para definir todas las caras de la IC, y el acercamiento debe ser más complejo. La forma de establecer el fenotipo individual debe envolver un espectro de herramientas (fig. 1) para identificar diferentes situaciones<sup>6</sup>. Los ensayos terapéuticos deben establecer una conexión entre tratamientos, fenotipo y objetivos testados. Así, la teoría de «una talla para todos» en el tratamiento de la IC pierde sentido.

El progreso en el tratamiento de la IC, sobre todo con ICD, requerirá nuevos conceptos para entender su patogénesis y



**Figura 1 – Definición fenotípica del paciente con insuficiencia cardiaca.**

Modificado de Januzzi<sup>6</sup>.

que a la vez iluminen mecanismos alternativos y objetivos terapéuticos.

En la pasada década, la estructura miocárdica, la función del miocardiocito y la señalización intramiocárdica se identificaron como los mecanismos especialmente alterados en la ICD. Existe un hilo conductor común: la *disfunción endotelial*. Esta disfunción endotelial podría explicarse como consecuencia de las comorbilidades. No obstante, esto no es suficiente, ya que estas están presentes en la ICS, y en este caso no influyen en la fisiopatología fundamental de la enfermedad.

Emerge la teoría de la *inflamación*<sup>8</sup>: las comorbilidades «conspiran» para establecer un estado proinflamatorio sistémico, identificable por la elevación de biomarcadores plasmáticos, que promueve inflamación endotelial microvascular coronaria y que, a su vez, provoca la generación de *reactive oxygen species* (ROS); así se disminuye la biodisponibilidad del óxido nítrico por actuación de anión superóxido. Esta situación lleva a la disminución de la actividad del GMPc en el miocito adyacente y, consecuentemente, a la menor actividad de la proteincinasas G. Esto tiene 2 consecuencias fundamentales:

1. Estímulo prohipertrofico (hipertrofia ventricular izquierda).
2. Por medio de la hipofosforilación de la titina, aumentar la tensión del miocito en reposo (rigidez).

De otro lado, por medio del aumento de la expresión de las moléculas de adhesión celular vascular (VCAM) y de la selectina se induce la activación y migración subendotelial de los leucocitos circulantes. Estos, estimulados por el factor de crecimiento tisular, se transforman en fibroblastos y miofibroblastos que depositan colágeno en el espacio intersticial (fibrosis).

Así tenemos todos los elementos del remodelado miocárdico a consecuencia de inflamación, y esta situación generada por las comorbilidades (fig. 2).

Paulus y Tschöpe<sup>8</sup> introducen lo que denominan «Nuevo paradigma»: la inflamación microvascular coronaria en vez

Tabla 1 – Comorbilidades más frecuentes			
Mayores de 65 años		Menores de 65 años	
Hipertensión	84,2%	Hipertensión	80,7%
Cardiopatía isquémica	71,9%	Cardiopatía isquémica	64%
Hiperlipidemia	60%	Diabetes	59,2%
Anemia	50%	Hiperlipidemia	56,9%
Diabetes	46,3%	Anemia	49,7%
Artritis	43,5%	Insuficiencia renal	45%
Insuficiencia renal	42,3%	Depresión	36,2%
EPOC	30%	Artritis	35,3%
Fibrilación auricular	28,5%	EPOC	33,4%
Alzheimer/demencia	27,6%	Asma	15,5

Modificado de Yancy et al.<sup>3</sup>.

de la poscarga como estímulo de remodelado ventricular izquierdo: hipertrofia ventricular izquierda y disfunción diastólica. Lo atractivo de esta teoría es que surge de una posibilidad racional a la heterogeneidad clínica de la IC, incluyendo diversos fenotipos y perfil de comorbilidad entre hombres y mujeres. Así, se propone que las comorbilidades deben ser incluidas en el algoritmo diagnóstico de la IC.

### Anemia

La anemia es definida como la concentración de hemoglobina menor de 13 g/dl en varones y de 12 g/dl en mujeres. Común en la IC, es marcador independiente de peor pronóstico. Su presencia es debida a la compleja interacción de deficiencia de hierro, enfermedad renal y producción de citoquinas; también pueden contribuir el déficit de nutrientes y la pérdida hemática. Su tratamiento no está bien definido: se deben tratar las

causas corregibles, y la administración de hierro intravenoso para corregir el déficit de hierro se ha mostrado beneficioso en pacientes con IC. La utilización de eritropoyetina no cuenta con evidencia clara, salvo en la coexistencia con insuficiencia renal (IR)<sup>5</sup>.

### Déficit de hierro

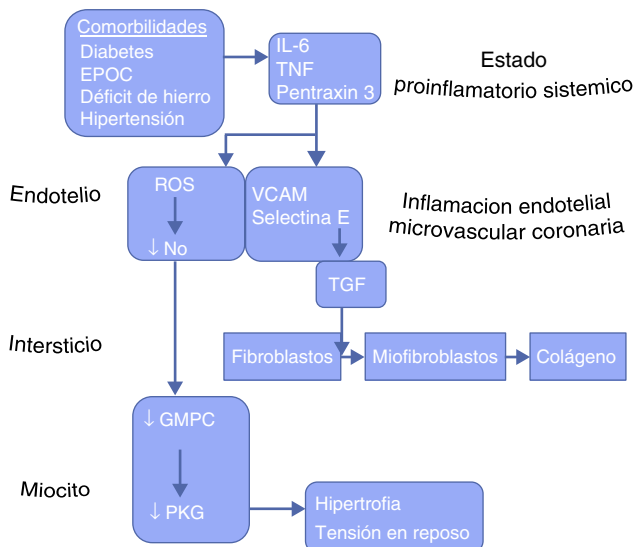
El hierro juega un papel crucial para la captación y transporte del oxígeno (hemoglobina), su almacenamiento (mioglobina), metabolismo y producción de energía. También participa en la eritropoyesis. El déficit de hierro en la IC, con y sin anemia, está asociado con disminución de la capacidad funcional. FAIR-HF<sup>9</sup> demostró la eficacia y seguridad de la administración intravenosa de hierro carboximaltosa en pacientes con IC. Se estableció el déficit de hierro (funcional o absoluto) con hemoglobina entre 9,5 y 13,5 g/dl, a la concentración de ferritina <100 ng/dl o entre 100 y 300 ng/dl con saturación de transferrina <20%. Las Guías Europeas consideran este tratamiento para los pacientes con ICS<sup>5</sup>. No hay evidencias en los pacientes con ICD, y la seguridad a largo plazo con esta terapia es desconocida.

### Diabetes

La relación entre diabetes mellitus (DM) e IC es algo más que la de enfermedades concomitantes o comorbilidad, ya que cada una incrementa el riesgo de padecer la otra y empeora el pronóstico.

La prevalencia de la DM en los pacientes con IC es del 42%, y la de IC en los pacientes diabéticos es del 22%. La DM incrementa el riesgo de padecer IC 2,4 veces en hombres y 5 veces en mujeres. Varios trastornos metabólicos y fisiológicos (disfunción autonómica, alteración de la microcirculación, etc.) pueden contribuir al desarrollo de miocardiopatía; en particular, el depósito intramiocárdico de grasa promueve la apoptosis de los miocardiocitos y ha sido asociado con disfunción y fallo cardiaco. Una vez que la IC está presente en pacientes diabéticos hay incremento de mortalidad de 10 veces y la tasa de supervivencia a los 5 años es del 12,5%, peor que la del cáncer de mama.

También los pacientes con IC tienen un riesgo aumentado de resistencia a la insulina y DM, relacionada con la activación



**Figura 2 – Las comorbilidades conducen a disfunción miocárdica y remodelado (comentado en el texto). EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GMPC: guanosina monofosfato; IL-6: interleucina 6; PKG: proteincinasa G; ROS: reactive oxygen especies; TGF: factor de crecimiento tisular; TNF: factor de necrosis tumoral; VCAM: moléculas de adhesión celular vascular. Modificado de Paulus y Tschöpe<sup>8</sup>.**

neurohormonal. El 20% de los pacientes con IC desarrollan DM en un periodo de 3 años.

Ambas están asociadas a la aparición de IR, lo cual ensombrece aún más el pronóstico y dificulta el tratamiento convencional de la IC. Con respecto al tratamiento de la DM, hay clara contraindicación del uso de las glitazonas<sup>5</sup>. La metformina está indicada, salvo en caso de disfunción renal o hepática, y también con mala clase funcional (III-IV de la NYHA).

Con respecto a las sulfonilureas, glinidas e insulina, es menos probable que produzcan efectos indeseables. Análogos de GLP-1, inhibidores DPP-4 y acarbosa pueden ser usados en la mayoría de los pacientes, aunque la evidencia de esta última recomendación es débil.

### Insuficiencia renal. Síndrome cardiorenal

El síndrome cardiorenal (SCR) ha sido definido como un trastorno fisiopatológico del corazón y los riñones debido a una disfunción aguda o crónica de un órgano que puede inducir disfunción del otro a través de complejas combinaciones de mecanismos de retroalimentación neurohormonal, inmunológica e inflamatoria.

Más del 40% de los pacientes con IC sufren IR ligera, y el 20%, IR moderada o severa. El descenso del 10 ml en el filtrado glomerular produce un incremento del 7% en la mortalidad por IC.

Como características del SCR podemos definir: IR, resistencia a diuréticos, anemia, tendencia a hiperkaliemia y baja presión arterial.

En el manejo terapéutico de esta entidad es un reto:

1. La utilización de IECA o ARA II. Pueden alterar la función renal y aumentan la kaliemia. Una práctica adecuada recomienda utilizarlos a pesar del ascenso en las cifras de creatinina en tanto que la función renal no esté firmemente deteriorada o se desarrolle hiperkaliemia.
2. La resistencia a los diuréticos. Altas dosis de diuréticos pueden inducir o empeorar la IR. Cuando ocurre la asociación de sobrecarga de volumen, refractariedad a los diuréticos (+240 mg/día de furosemida) y disfunción renal (definición de resistencia a los diuréticos), la utilización de perfusión continua intravenosa o la asociación de diuréticos de asa y tiazidas, y en algunos casos los agentes inotrópicos, pueden ser útiles. Nada claro está el beneficio del uso de los antagonistas de la vasopresina.
3. La utilización vasodilatadores tipo nitroglicerina o rBNP (nesitirida) no ha demostrado mejoría sobre la terapia habitual, aunque a dosis bajas parecen ser protectores renales cuando no producen hipotensión.
4. En algunos casos está indicada la ultrafiltración.

### Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

El 20-30% de los pacientes con IC padecen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y la prevalencia de IC en EPOC es de más del 20%. Comparten mecanismos patogénicos, y ambas empeoran su pronóstico en combinación. Su asociación presenta retos terapéuticos; así, los beneficios de los BB en

IC no se deben negar a los pacientes con EPOC; por otra parte, estatinas, IECA o ARA II pueden reducir la morbimortalidad en la EPOC. Se debe tener cuidado con los beta2-agonistas inhalados en presencia de IC. La ventilación no invasiva añadida al tratamiento habitual mejora los resultados en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica o edema agudo de pulmón<sup>5</sup>.

### Desorden respiratorio del sueño

La prevalencia del desorden respiratorio del sueño se sitúa entre el 50 y el 80% de los pacientes con IC, y empeora su pronóstico y la morbimortalidad. Se asocia con un impacto negativo en la geometría y la función ventricular. A pesar de ello, habitualmente no se incluye en la rutina de evaluación de los pacientes de IC.

Se describen 2 tipos:

1. Síndrome de apnea obstructiva (SAO): presente en el 35% de los pacientes con IC. Se asocia con hipoxia y disminución de la presión intratorácica.
2. Síndrome de apnea central (SAC): 30-50% de pacientes con ICS y 18-30% en ICD. Se produce por la pérdida transitoria del impulso respiratorio central o el cese de la actividad muscular respiratoria y del flujo aéreo. Parece ser mediada por hiperventilación y alteraciones de PaCO<sub>2</sub> secundaria a IC. Está relacionado con presencia de fibrilación auricular.

El tratamiento de SAO en IC está bien establecido con el empleo de ventilación no invasiva con presión positiva continua (CPAP). Esto no es tan efectivo en el tratamiento del SAC, y se recomienda ajustar el tratamiento médico de la IC y utilizar terapia avanzada en su caso (resincronización cardiaca), y si persiste, utilizar CPAP o servoventilación adaptativa. En investigación, estimulación transvenosa del nervio frénico<sup>5</sup>.

### Obesidad

El aumento de masa corporal es un factor de riesgo para IC. La obesidad puede producir IC por hipertrofia, disfunción diastólica o sistólica. Además, la obesidad puede dificultar el diagnóstico de IC por presentar síntomas parecidos y menores valores de péptidos natriuréticos. Pero también mejora el pronóstico en pacientes con IC avanzada («obesidad paradójica»), lo que parece relacionado con mayor reserva metabólica ante el estado catabólico que causa caquexia en los estadios finales de la IC<sup>4,5</sup>.

### Conclusión

Las comorbilidades no solo acompañan a la IC, sino que forman parte de ella e intervienen en su génesis, progresión y final. Por ello no es solo necesario su diagnóstico precoz, sino que es conveniente que estén incluidas en los algoritmos diagnósticos y terapéuticos de la IC, lo que implica un manejo multidisciplinar. Esto ayudará a identificar grupos de pacientes con distintos perfiles clínicos y objetivos terapéuticos para lograr mejorar el pronóstico de este síndrome.

---

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. Dahlstrom U. Frequent non-cardiac comorbidities in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:309–16.
2. Ruiz-Laiglesia FJ, Sánchez-Marteles M, Pérez-Calvo JI, et al. Comorbidity in heart failure RICA Spanish registry. *QJM.* 2014;107:989–94.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Heart Failure Guideline. *Circulation.* 2013;128:e240–327.
4. Nagarajan V, Tang WH. Management of comorbid conditions in heart failure, a review. *Med Clin North Am.* 2012;96:975–85.
5. McMurray J, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012;33:1787–847.
6. Januzzi JL. Parsing the phenotypes of heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:1507–9.
7. Sayago-Silva I, Fernando García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:649–56.
8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: Comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:263–71.
9. Anker SD, Colet JC, Filippatos G, et al. Rationale and design of Ferinject Assessment in patients with IRon deficiency and chronic Heart Failure (FAIR-HF) study: A randomized, placebo-controlled study of intravenous iron supplementation in patients with and without anaemia. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:1084–91.