

**Dra. Marta Lorente-Ros**

Department of Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, Mount Sinai West and Mount Sinai Morningside Hospitals, Nueva York, EEUU.

**Dr. Álvaro Lorente-Ros**

Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España.



# Mirando al futuro

## Biomarcadores que predicen la remodelación cardíaca en la diabetes

**A**ctualmente, la enfermedad cardiovascular se sitúa como la primera causa de mortalidad a nivel mundial. Desde hace décadas se conoce que la presencia de diabetes mellitus aumenta el riesgo de complicaciones a nivel cardiovascular, como la enfermedad coronaria (es decir, de las arterias del corazón, que puede manifestarse como infarto agudo de miocardio) o la aparición de insuficiencia cardíaca (IC) (1). En uno

de los estudios más conocidos al respecto, el estudio Framingham, se observó que la presencia de diabetes tipo 2 duplicó el riesgo de IC en hombres y lo multiplicó por 5 en mujeres, comparado con sujetos control (2). En este artículo describiremos de una forma simplificada la compleja relación que existe entre la diabetes y la IC, con especial atención al papel que tienen los biomarcadores en la detección precoz de esta patología.

## 1. EL REMODELADO CARDÍACO EN LA DIABETES

### 1.1 ¿Qué es y en qué consiste?

La “miocardiopatía diabética” se define como un fallo en la función del corazón en ausencia de enfermedad de las arterias coronarias, hipertensión, o problemas en las válvulas del corazón. Varios estudios recientes han propuesto diversos mecanismos para explicar la relación entre la diabetes y la IC (Figura 1), que principalmente se dividen en dos tipos: i) el daño directo que producen los niveles elevados de azúcar en sangre y ii) los daños indirectos a través de otros mecanismos, como la inflamación.

La hiperglucemia crónica resulta en la formación de productos de glicación avanzada, lo cual provoca una pérdida de función de las mitocondrias (la parte de la célula encargada de utilizar la energía). Esto lleva a alteraciones en el uso de la energía por el músculo cardíaco, el cual comienza a utilizar más ácidos

grasos, y menos glucosa, disminuyendo la eficiencia de la función del corazón. Otros mecanismos subyacentes en la diabetes que pueden aumentar el riesgo de IC son el estrés oxidativo, la inflamación, la alteración en el transporte del calcio, la disfunción del sistema nervioso autónomo (que controla aspectos de la relajación del corazón y la frecuencia cardíaca), la fibrosis de la matriz extracelular y la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), que es uno de los sistemas encargados de controlar la tensión arterial, entre otras funciones (1,3,4) (Figura 1).

La IC puede diferenciarse en dos grandes subgrupos: IC con fracción de eyección reducida (ICFEr) e IC con fracción de eyección preservada (ICFEp). En la primera, la función de “bomba” del corazón está comprometida, mientras que en la segunda el problema principal radica en la relajación del músculo cardíaco. Ambos fenotipos pueden desarrollarse en pacientes con diabetes, y se diferencian en sus mecanismos y biomarcadores, como veremos a continuación.

### 1.2 Detección temprana. Etapas de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca representa un continuo de disfunción del corazón. Las guías actuales recomiendan el uso de una clasificación de 4 estadios (A-D) (5) (Figura 2):

**Estadio A:** personas con alto riesgo de desarrollar IC en el futuro. La presencia de diabetes indica que un individuo está en riesgo de IC, por lo que estas personas deben considerarse en el estadio A.

**Estadio B:** pre-IC/detección temprana. Personas con anomalías estructurales o funcionales del corazón, pero sin síntomas. Algunas personas con diabetes pueden clasificarse en el estadio B.

**Estadios C/D:** signos y síntomas de IC. En este estadio el diagnóstico está establecido y debe recibirse atención médica especializada por parte de un equipo especialista. »

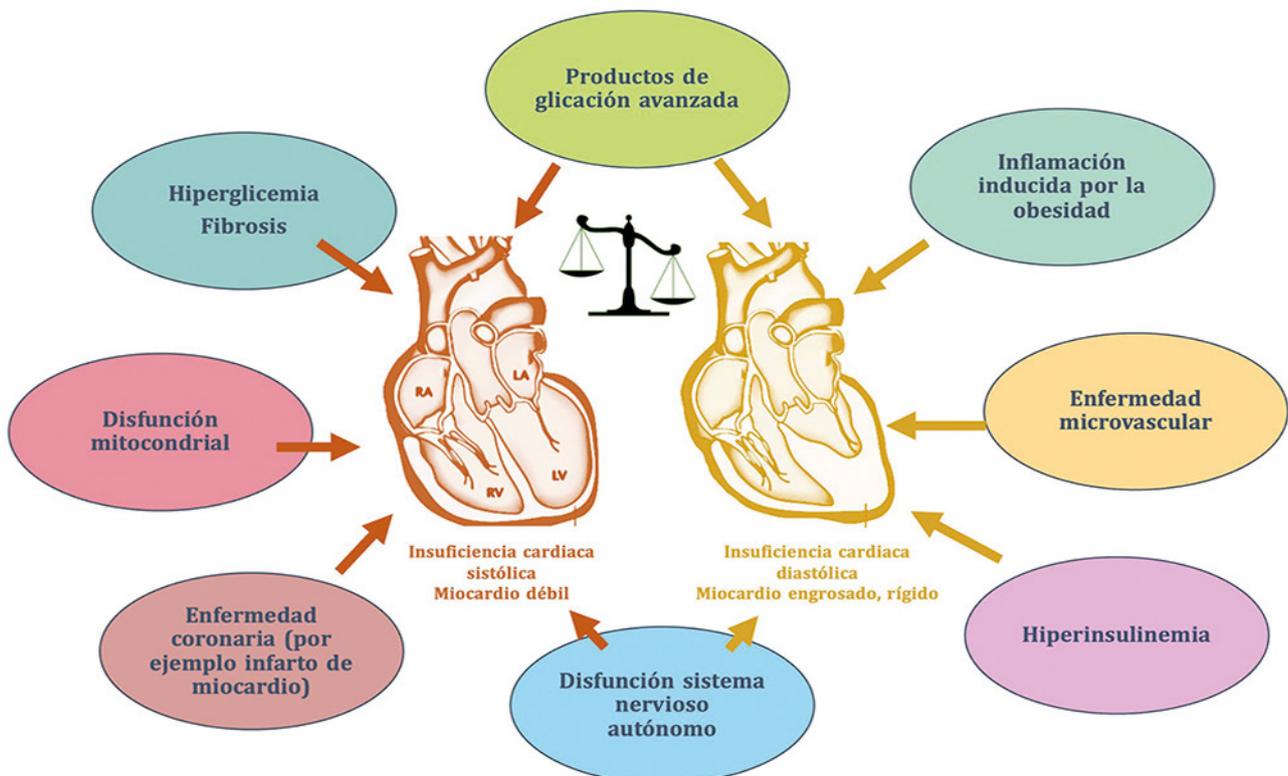


FIGURA 1: Mecanismos que aumentan el riesgo de insuficiencia cardíaca en personas con diabetes. Modificado de Paulus, W.J. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2018;6(1):1-7.

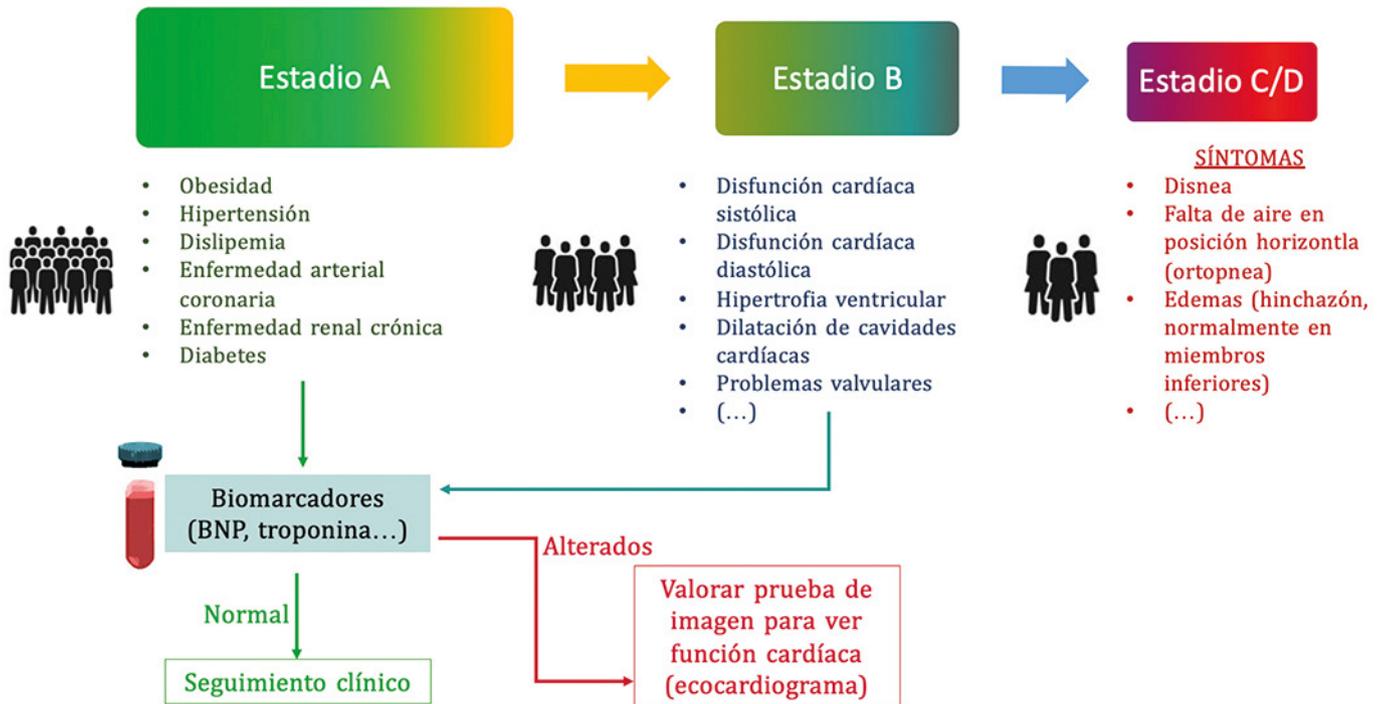


FIGURA 2. Estadios de la insuficiencia cardíaca. Modificado de Pop-Busui et al. *Diabetes Care* 2022;45:1670–1690.

## LOS BIOMARCADORES SON SUSTANCIAS MEDIBLES DEL CUERPO COMO MOLÉCULAS, GENES, O PROTEÍNAS, CAPACES DE IDENTIFICAR UN PROCESO FISIOLÓGICO O PATOLÓGICO

» En los estadios A y B es donde la detección de individuos permitiría la implementación temprana de estrategias efectivas para prevenir o retrasar la progresión a IC. A continuación, se presentan algunos de los biomarcadores más estudiados para detectar individuos en los estadios A y B.

### 2. BIOMARCADORES DE REMODELACIÓN CARDIACA: QUÉ SON Y CÓMO IDENTIFICARLOS

Los biomarcadores son sustancias medibles del cuerpo como moléculas, genes, o proteínas, capaces de identificar un proceso fisiológico (normal) o patológico (anormal). Se han identificado varios biomarcadores que podrían desempeñar un papel en la detección temprana de complicaciones cardiovasculares, como la insuficiencia cardíaca. Los biomarcadores más estudiados para predecir la progresión a IC en personas con diabetes son los péptidos natriuréticos, algunos marcadores de inflamación, y la troponina (4).

Si bien se puede ver elevación de cualquier tipo de biomarcadores en pacientes con IC independientemente de la fracción de

eyección, puede haber diferencias según el fenotipo individual. Por ejemplo, en la ICFe predominan la muerte de las células del músculo cardíaco, por lo que hay aumento especialmente de biomarcadores de lesión del músculo cardíaco (troponina T de alta sensibilidad [hs-TnT]) o de estrés en la pared del corazón (péptido natriurético tipo B [BNP]). Por el contrario, en la ICFe predominan la inflamación sistémica, lo cual se manifiesta en niveles elevados de biomarcadores de inflamación (3) (Figura 1).

#### 2.1. NT-proBNP

Los péptidos natriuréticos son sustancias que se elevan en la sangre en respuesta a una distensión de las paredes del corazón. La concentración de NT-proBNP >125 pg/mL o de BNP >50 pg/mL se asocia con eventos cardiovasculares adversos en pacientes con diabetes tipo 2 (1). De esta forma, la medición de NT-proBNP o de BNP podría servir como método de cribado para descartar un mayor riesgo de IC.

Varios ensayos clínicos han utilizado los péptidos natriuréticos para seleccionar a pacientes con diabetes que podrían bene-»

» ficiarse de un tratamiento precoz intensivo con algunos fármacos (como los beta-bloqueantes, los antagonistas del SRAA, o los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa [iSGLT-2]), con el objetivo de prevenir eventos cardiovasculares (6,7). Actualmente, hay varios ensayos clínicos en desarrollo que estudian el efecto de un tratamiento intensivo en pacientes con diabetes y péptidos natriuréticos elevados, como el PONTIAC-II (NCT02817360) y el ADOPT (NCT04286399) y que, sin duda, ayudarán a mejorar la atención médica que reciben estos pacientes.

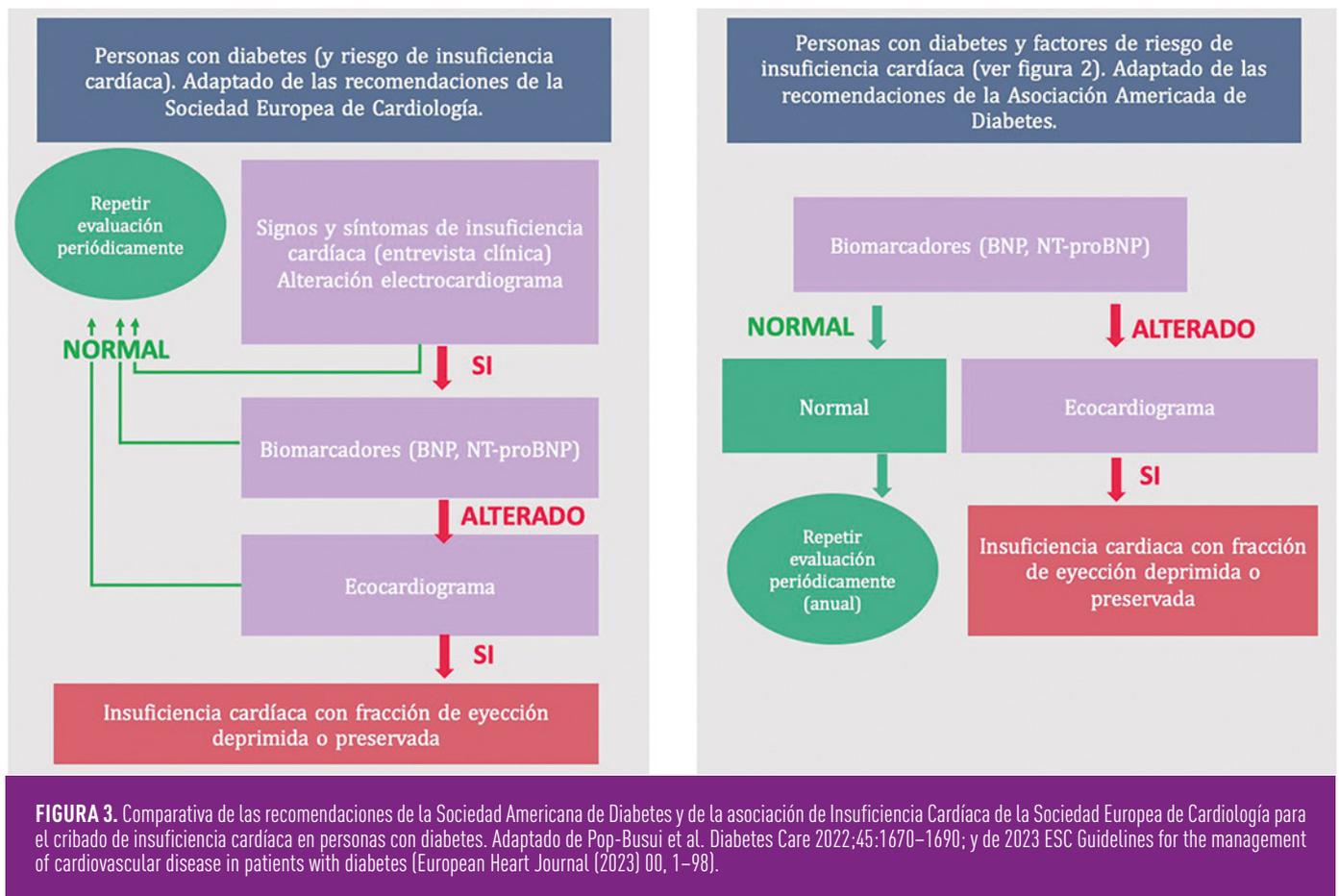
La ventaja principal de los péptidos natriuréticos es su fácil disponibilidad. El principal inconveniente es su falta de especificidad: es decir, que pueden estar elevados en otras patologías y no solo en problemas cardíacos, lo que los hace más beneficiosos cuando se interpretan en combinación con otros biomarcadores o información clínica (4). De hecho, los niveles de BNP aumentan con la edad, dato que debe tenerse en cuenta a la hora de interpretar los resultados en un paciente concreto.

### 2.2. La teoría de la inflamación: Gal 3, hs-CRP, IL-6

Como se ha mencionado previamente, la diabetes puede generar una respuesta inflamatoria, la cual está intrínsecamente relacionada con la fibrosis del músculo del corazón y el desarrollo de IC. Por ello, la medición de biomarcadores inflamatorios puede ser útil para detectar el estado de remodelado del corazón. Entre los biomarcadores inflamatorios más importantes en este contexto destacan:

- **Gal-3**, que promueve la fibrosis de la matriz extracelular del corazón (sustancia que rodea las células), mostrando una estrecha asociación con la remodelación cardíaca (4). Un estudio encontró que un aumento de Gal-3 >15% durante 3 meses conduce a un 50% más de riesgo de eventos adversos cardiovasculares, incluido el grupo de pacientes con diabetes (8). Gal-3 ha demostrado tener una asociación más estrecha con la remodelación cardíaca que el NT-proBNP (4). Sin embargo, no está disponible de forma amplia en los laboratorios de bioquímica.
- **La proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad** es una proteína cuya con-»





» centración aumenta en condiciones inflamatorias sistémicas. Los estudios actuales informan de un aumento de la PCR junto con el proceso fibrótico e inflamatorio de la remodelación cardíaca (4).

- Por último, **la interleucina-6 (IL-6)** es una citocina que media la respuesta inflamatoria. Los niveles de IL-6 están elevados en el estado crónico de inflamación de la diabetes, así como en el daño del corazón tras un infarto de miocardio (4). Aunque se ha encontrado una relación entre la IL-6 en la diabetes y sus complicaciones cardíacas, se necesitan más estudios para comprender los mecanismos exactos involucrados.

### 2.3. La troponina como marcador de daño cardíaco

Las isoformas cardíacas de la troponina

son proteínas presentes en el músculo cardíaco, cuyos niveles en sangre aumentan con el daño cardíaco. Hay evidencia de concentraciones elevadas de hs-cTnT en pacientes con diabetes, en comparación con sujetos control (4). Estos niveles elevados de troponina se pueden asociar a eventos adversos cardiovasculares (4), por lo que es un biomarcador con implicaciones pronósticas.

### 2.4. MicroARNs

Los microARNs son pequeñas moléculas que regulan qué proteínas sintetiza el cuerpo y en qué cantidad. En el contexto de la diabetes, más de 300 microARNs diferentes se encuentran desregulados en la miocardiopatía diabética. Aunque los microARNs tienen potencial como biomarcadores para la IC en diabetes, se necesitan más estudios para comprender bien su mecanismo y aplicación clínica.

## 3. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS. PRÁCTICA CLÍNICA Y SCREENING RECOMENDADO.

### ¿Qué revisiones cardiovasculares debo realizar si tengo diabetes?

Desde el punto de vista de la prevención, lo más importante es identificar a las personas con diabetes en estadios A y B para implementar terapias y, sobre todo, cambios en el estilo de vida que prevengan la progresión a IC.

La *Asociación de Insuficiencia Cardíaca de la Sociedad Europea de Cardiología* actualmente no recomienda medir biomarcadores de forma sistemática (es decir, a todos los pacientes) en pacientes con diabetes sin síntomas de IC (9). Por el contrario, en un documento reciente de la *Sociedad Americana de Diabetes* se recomienda, en personas con diabetes y riesgo de IC, rea-»

## LA VENTAJA PRINCIPAL DE LOS PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS ES SU FÁCIL DISPONIBILIDAD. EL PRINCIPAL INCONVENIENTE ES SU FALTA DE ESPECIFICIDAD: ES DECIR, QUE PUEDEN ESTAR ELEVADOS EN OTRAS PATOLOGÍAS Y NO SOLO EN PROBLEMAS CARDÍACOS, LO QUE LOS HACE MÁS BENEFICIOSOS CUANDO SE INTERPRETAN EN COMBINACIÓN CON OTROS BIOMARCADORES O INFORMACIÓN CLÍNICA

» lizar una medición de BNP al menos una vez al año (5) (*Figura 3*).

Esta aparente contradicción se explica porque, aunque las pruebas de biomarcadores en sí mismas no son perjudiciales desde el punto de vista médico, existe la posibilidad de que ocasionen pruebas “en cascada” tras el reconocimiento de un resultado anormal. Estas pruebas adicionales en pacientes asintomáticos aumentan los costes y la complejidad de las recomendaciones existentes para la atención de los pacientes con diabetes, a la vez que pueden ocasionar efectos secundarios relacionados con el sobretratamiento o con determinadas pruebas diagnósticas invasivas. La ventaja principal de la determinación de BNP y NT-proBNP en pacientes con síntomas es que la presencia de un resultado normal descarta casi por completo el diagnóstico de IC, lo cual excluye la necesidad de realizar más pruebas diagnósticas o tratamiento. **D**

### CONCLUSIONES

Existe una relación compleja entre la diabetes y la insuficiencia cardíaca.

Los biomarcadores de remodelación cardíaca adversa en diabetes tienen valor para identificar a pacientes en riesgo de desarrollar IC. El NT-proBNP es el biomarcador más frecuentemente medido en los estudios que evalúan la remodelación cardíaca en personas con diabetes. Otros biomarcadores emergentes para la remodelación cardíaca son Gal-3, CRP, e IL-6 (que se basan en vías inflamatorias), y la troponina cardíaca, los cuales han mostrado resultados prometedores como biomarcadores diagnósticos y pronósticos de remodelación cardíaca adversa en la diabetes.

La identificación de estos biomarcadores cardíacos en pacientes con diabetes puede aportar información interesante para la prevención temprana de la insuficiencia cardíaca. Para ello se requiere una atención personalizada y colaboración interdisciplinaria. En el futuro, queda pendiente demostrar que la detección precoz de pacientes asintomáticos con biomarcadores elevados mejore su seguimiento y pronóstico.

### REFERENCIAS

1. Bayés-Genís A, Navarro J, Rodríguez-Padial L. Biomarkers of preclinical ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Rev Española Cardiol Engl Ed*. 2023 Jan;76(1):4–6.
2. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA*. 1979 May 11;241(19):2035–8.
3. Paulus WJ, Dal Canto E. Distinct Myocardial Targets for Diabetes Therapy in Heart Failure with Preserved or Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail*. 2018 Jan;6(1):1–7.
4. Chhor M, Law W, Pavlovic M, Aksentijevic D, McGrath K, McClements L. Diagnostic, and prognostic biomarkers reflective of cardiac remodeling in diabetes mellitus: A scoping review. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2023 May;40(5):e15064.
5. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, Butalia S, Green JB, Horton WB, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2022 Jul 7;45(7):1670–90.
6. Januzzi JL, Xu J, Li J, Shaw W, Oh R, Pfeifer M, et al. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2020 Nov 3;76(18):2076–85.
7. Huelmann M, Neuhold S, Resl M, Strunk G, Brath H, Francesconi C, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Oct 8;62(15):1365–72.
8. van der Velde AR, Gullestad L, Ueland T, Aukrust P, Guo Y, Adourian A, et al. Prognostic value of changes in galectin-3 levels over time in patients with heart failure: data from CORONA and COACH. *Circ Heart Fail*. 2013 Mar;6(2):219–26.
9. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023 Aug 25;ehad192.