

Editorial

Biomarcadores de disfunción ventricular preclínica en la diabetes mellitus tipo 2

Biomarkers of preclinical ventricular dysfunction in type 2 diabetes mellitus

Antoni Bayés-Genís^{a,b,*}, Jorge Navarro^{c,d} y Luis Rodríguez-Padial^e^a Institut de Cor, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^c Hospital Clínico Universitario Valencia, INCLIVA, Valencia, España^d Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^e Servicio de Cardiología, Complejo Hospitalario de Toledo, Toledo, España

Historia del artículo:

On-line el 20 de septiembre de 2022

«Tratar de controlar la diabetes es difícil porque, si no lo haces, tendrás que lidiar con las consecuencias más tarde.»

—Bryan Adams

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), el predominio de insuficiencia cardíaca (IC) es de hasta el 22% y las tasas de incidencia de la IC aumentan. De las enfermedades cardiovasculares (EC) que las personas con DM2 sufren, la IC es la segunda, detrás de la arteriopatía periférica, y es más habitual que la aterosclerosis coronaria. El riesgo de IC es constante con la DM2 y es independiente de la edad, con un riesgo de IC entre 2 y 5 veces mayor con DM2 comparado con los controles sanos emparejados por edad y sexo¹. A pesar de esta carga de morbilidad y mortalidad por IC con la DM2, hasta hace poco la IC no se tenía en cuenta como un resultado de interés en esta población de pacientes.

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la DM2 han dado lugar a un modelo emergente de por qué se asocia con mayor riesgo de IC. Los datos indican que la IC puede aparecer en personas con diabetes incluso en ausencia de hipertensión, enfermedad coronaria o valvulopatías, de modo que la IC representa una complicación cardiovascular importante en esta población vulnerable. Los factores de riesgo específicos de la diabetes con mecanismos inherentes que pueden aumentar el riesgo de IC son: hiperglucemia crónica, resistencia a la insulina, disfunción mitocondrial, transporte anómalo del calcio, disfunción vegetativa, remodelación anómala de la matriz extracelular y aumento de la disfunción del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)². En relación con estas posibles semejanzas entre las enfermedades, los factores de riesgo de IC en la DM2 son la duración de la diabetes, el mal control glucémico, la hipertensión no controlada, la hiperlipemia, un mayor índice de masa corporal, la microalbuminuria, la disfunción renal, la cardiopatía isquémica y la arteriopatía periférica. A continuación se habla de los diversos biomarcadores disponibles con respecto a su posible función en la estratificación de los pacientes con DM2 según el riesgo de futura

IC, y haciendo hincapié en la utilidad emergente de los péptidos natriuréticos en la orientación del tratamiento.

HEMOGLOBINA A_{1c} (HbA_{1c})

El control de la glucemia proporciona información pronóstica sobre el riesgo de IC. En el UKPDS, un estudio prospectivo sobre diabetes realizado en Reino Unido, se demostró una reducción del 16% del riesgo de IC junto con una reducción del 1% de la HbA_{1c}, y se destacó la importancia del control insuficiente de la glucemia con respecto al riesgo de IC³. No obstante, otros biomarcadores pueden ser mejores factores pronósticos. En un estudio observacional prospectivo que incluyó a 544 pacientes con DM2, Neuhold et al.⁴ determinaron la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) y la HbA_{1c} al inicio y al cabo de 1 año para evaluar la función pronóstica de estos biomarcadores a la hora de predecir resultados cardiovasculares. Los criterios de valoración del estudio fueron la mortalidad por cualquier causa, el ingreso por complicaciones cardíacas (IC, alteraciones del ritmo cardíaco, enfermedad valvular, episodios de isquemia), el ingreso por causas cardiovasculares (complicaciones cardíacas, ictus, arteriopatía periférica) y los ingresos por cualquier causa. La NT-proBNP fue el mejor factor pronóstico inicial en un modelo de Cox que incluía la HbA_{1c}, la edad, el sexo y la duración de la diabetes. El cambio en la concentración de la NT-proBNP fue muy indicativo del resultado cardiovascular ($p = 0,025$ para la mortalidad por cualquier causa; $p < 0,001$ para los demás criterios de valoración), mientras que la HbA_{1c} no tuvo ningún valor predictivo⁴.

ALBUMINURIA

La albuminuria también se ha asociado significativamente con un mayor riesgo de IC. En el estudio *Heart Outcomes Prevention Evaluation*, después de ajustar, un cociente albuminuria/creatininuria (CAC) $> 17,7$ mg/g se relacionó con un aumento considerable del riesgo relativo de ingreso por IC (3,23; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 2,54-4,10)⁵. En el mismo estudio, cada aumento del CAC de 3,5 mg/g se relacionó con un aumento

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: abayesgenis@gmail.com (A. Bayés-Genís).

del 10,6% del riesgo de ingreso por IC (IC95%, 8,4%-13,0%). Algunos resultados tienden a favorecer la NT-proBNP como el mejor factor pronóstico. Clodi et al.⁶ llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo en 1.071 pacientes con DM2 para analizar la idoneidad pronóstica de la NT-proBNP y la albuminuria iniciales en la predicción de complicaciones cardíacas. El objetivo primario fue el ingreso no planificado a causa de una complicación cardíaca o la muerte. Los autores observaron que la NT-proBNP (*hazard ratio* [HR] = 2,314; IC95%, 1,914-2,798; $p < 0,001$) aparecía como un mejor factor pronóstico de las complicaciones frente a la albuminuria (HR = 1,544; IC95%, 1,007-2,368; $p = 0,047$) o la edad (HR = 1,030; IC95%, 1,008-1,053; $p = 0,007$).

PÉPTIDOS NATRIURÉTICOS

Los valores umbral del péptido natriurético cerebral (50 pg/ml) o la NT-proBNP (125 pg/ml) útiles para determinar el riesgo de IC proceden de datos poblacionales o de ensayos clínicos. Los péptidos natriuréticos están aumentados en los pacientes con DM2 sin enfermedad cardíaca manifiesta⁷ y son buenos factores pronósticos del ingreso por IC. En un modelo multivariante, el cuartil de la NT-proBNP inicial se relacionó claramente con el riesgo de ingreso por IC (HR = 5,47; IC95%, 4,21-7,10; $p < 0,001$)⁸. Aunque la medición de un péptido natriurético puede proporcionar información pronóstica importante, las mediciones seriadas para detectar valores en aumento pueden aumentar la sensibilidad en la identificación de personas con mayor riesgo de IC de nueva aparición. A modo de ejemplo, en los sujetos con DM2 del ensayo EXAMINE (estudio de la respuesta cardiovascular con alogliptina frente al tratamiento de referencia), las 2 mediciones de NT-proBNP realizadas con 6 meses de diferencia sirvieron para identificar a los individuos con el mayor riesgo (ambas mediciones elevadas), con riesgo en aumento (inicial bajo, mayor tras el seguimiento) o con menor riesgo (medición menor a los 6 meses)⁹.

La concentración de NT-proBNP > 125 pg/ml se relaciona claramente con resultados adversos en pacientes con DM2¹⁰. Dado el alto valor diagnóstico de un resultado negativo de los péptidos natriuréticos en la concentración umbral especificada, la evaluación inicial de NT-proBNP podría servir como método de cribado de elección para descartar de un modo seguro y eficaz el mayor riesgo cardiovascular o proseguir con otra evaluación si reaparecen

valores altos. En un segundo enfoque, pueden realizarse otros estudios cardíacos para refinar el riesgo individual (figura 1)¹¹.

El uso de NT-proBNP evitaría la necesidad de calcular puntuaciones y el problema de no clasificar, la clasificación errónea o el sobreajuste observados en los modelos de estimación del riesgo global. Prausmüller et al.¹² demostraron hace poco que una sola medición de NT-proBNP proporciona una estimación del riesgo más precisa que el modelo de riesgo introducido recientemente por la Sociedad Europea de Cardiología (SEC) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (AEED). A diferencia del modelo de la SEC/AEED y de la puntuación, Prausmüller et al.¹² observaron que un único valor de la NT-proBNP era más específico del mayor riesgo cardiovascular que el riesgo por cualquier causa en la DM2, lo que destaca su importancia clínica como marcador específico del resultado.

En algunos ensayos se proporcionan las primeras pruebas de la eficacia de los péptidos natriuréticos a la hora de orientar los esfuerzos de prevención en pacientes con riesgo elevado de sufrir una EC. En el ensayo prospectivo, aleatorizado y comparativo PONTIAC¹³, la medición de la NT-proBNP (valor umbral, 125 pg/ml) se utilizó para identificar a pacientes con DM2 en riesgo elevado de sufrir EC¹³. Se asignó a estos pacientes a un tratamiento de referencia o a un ajuste de los inhibidores del SRAA y bloqueadores beta. En el grupo de tratamiento se informó de una reducción significativa de las complicaciones cardiovasculares, lo que proporcionó las primeras pruebas de una selección basada en las mediciones de la NT-proBNP de los sujetos con DM2 en alto riesgo. Una observación reciente del estudio CANVAS¹⁴ fue que el tratamiento con canagliflozina en pacientes con DM2 y concentración de NT-proBNP > 125 pg/ml conseguía una mayor reducción del riesgo absoluto de las tasas de eventos frente a los sujetos con valores de NT-proBNP inferiores¹⁴.

La detección en pacientes con DM2 en alto riesgo de IC (fase A) o de IC en fase B (sin síntomas pero con alteraciones cardíacas estructurales y funcionales o elevación de los péptidos natriuréticos) permitiría la implementación precoz de estrategias efectivas para prevenir o retrasar la evolución a una IC avanzada. Estas estrategias son optimizar el uso de los inhibidores del SRAA y los bloqueadores beta o el inicio inmediato de otros tratamientos de mayor eficacia para prevenir la evolución de la IC, como los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2). Dos ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, prospectivos, a gran escala y en curso arrojarán luz en los próximos años. Uno es el PONTIAC-II (NCT02817360), cuyo diseño es similar al del ensayo PONTIAC. El ensayo PONTIAC-II analizará la superioridad del tratamiento doble con dosis altas de antagonistas del SRAA y bloqueadores beta comparado con el tratamiento convencional para reducir el ingreso no planificado por causas cardíacas o la muerte cardíaca de pacientes con DM2 y NT-proBNP > 125 pg/ml. El ensayo ADOPT (NCT04286399) analizará si el tratamiento intensivo triple (inhibidores del SRAA a dosis altas, bloqueadores beta e inhibidores del SGLT2) se relaciona con menos eventos o complicaciones cardiovasculares que el tratamiento de referencia en los pacientes con DM2 en alto riesgo (NT-proBNP > 125 pg/ml) pero sin EC previa¹⁵.

Por último, un informe de consenso reciente de la *American Diabetes Association* concluyó que en pacientes con DM2 e IC asintomática, el diagnóstico precoz de IC permitiría el tratamiento dirigido para prevenir resultados adversos¹¹. Se recomienda la medición de un péptido natriurético, por lo menos una vez al año, para detectar la IC en fase B y determinar el riesgo de evolución a IC sintomática. En el consenso también se afirma que debería incorporarse la identificación de un valor anómalo de péptido natriurético en los planes de decisión del tratamiento individualizado (figura 1).

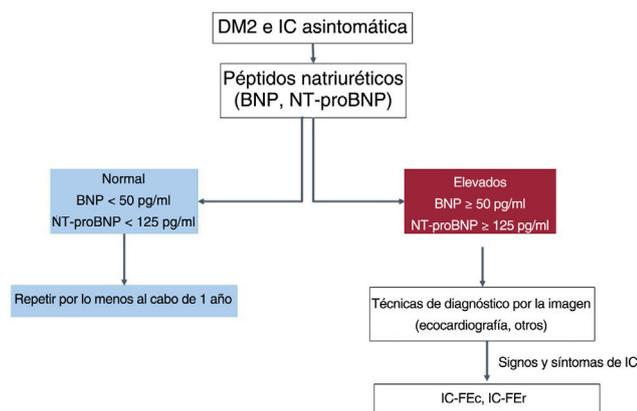


Figura 1. Enfoque gradual para el cribado y el diagnóstico de insuficiencia cardíaca en pacientes con DM2. Basado en Pop-Busui et al.¹¹. BNP: péptido natriurético cerebral; DM2: diabetes mellitus tipo 2; IC: insuficiencia cardíaca; IC-FEC: IC con fracción de eyección conservada; IC-FER: IC con fracción de eyección reducida; NT-proBNP: fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral.

FINANCIACIÓN

No se declara ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

A. Bayés-Genís ha recibido honorarios por formar parte de comités asesores y por conferencias de Roche Diagnostics, Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Novartis y Vifor. J. Navarro y L. Rodríguez-Padial afirman no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105–113.
- Verma S, Sharma A, Kanumilli N, Butler J. Predictors of heart failure development in type 2 diabetes: a practical approach. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34:578–583.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321:405–412.
- Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1 c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest.* 2011;41:1292–1298.
- Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286:421–426.
- Clodi M, Resl M, Neuhold S, et al. A comparison of NT-proBNP and albuminuria for predicting cardiac events in patients with diabetes mellitus. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:944–951.
- Magnusson M, Melander O, Israelsson B, Grubb A, Groop L, Jovinge S. Elevated plasma levels of Nt-proBNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. *Diabetes Care.* 2004;27:1929–1935.
- Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators*. *Heart failure saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial Circulation.* 2014;130:1579–1588.
- Jarolim P, White WB, Cannon CP, Gao Q, Morrow DA. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial. *Diabetes Care.* 2018;41:1510–1515.
- Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, et al. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule-out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J.* 2008;29:2259–2264.
- Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2022. <http://dx.doi.org/10.2337/dci22-0014>.
- Prausmüller S, Resl M, Arfsten H, et al. Performance of the recommended ESC/EASD cardiovascular risk stratification model in comparison to SCORE and NT-proBNP as a single biomarker for risk prediction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:34.
- Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, 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;62:1365–1372.
- Januzzi Jr JL, Xu J, Li J, et al. Effects of Canagliflozin on Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Implications for Cardiovascular Risk Reduction. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76:2076–2085.
- Bayes-Genís A, Núñez J, Lupón J. Dysglycaemia and high natriuretic peptides: the prelude to heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2022;24:254–256.