

Dapagliflozina reduce preferentemente biomarcadores de fibrosis en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y alta actividad de remodelado de la matriz extracelular

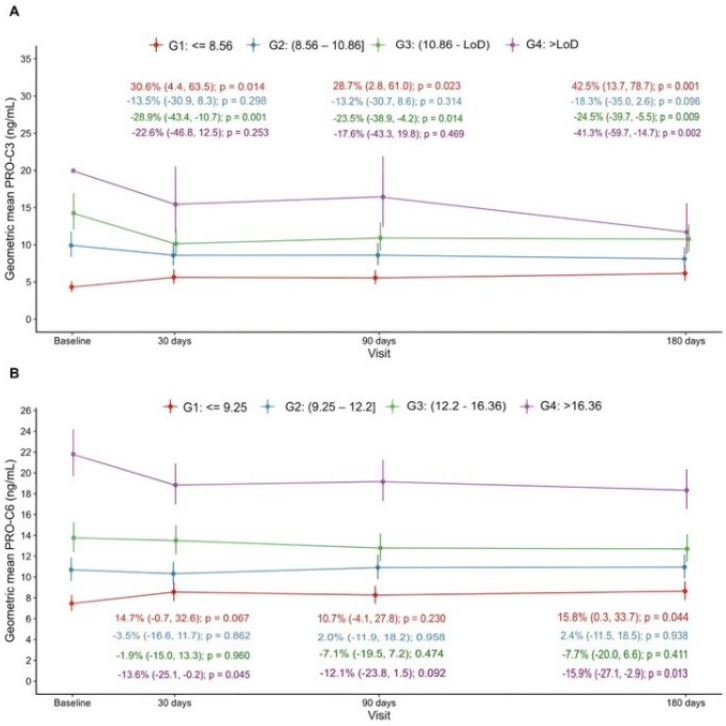
Carmen Agulló López(1), Joaquín Salinas García(2), Alfonso Vidal López(2), Claudio Piqueras Sánchez(1), Ginés Martínez Martínez(3), Jorge Moreno Fernández(1), Rocío Muñiz Anquela(1), Alejandro Riquelme Pérez(1), Verónica Martínez Pina(4), María Teresa Pérez Martínez(1), José A. Noguera Velasco(4), Antoni Bayés Genís(5), Julio Núñez Villota(6), Marta Cobo Marcos(7) y Domingo Andrés Pascual Figal(1) de (1)Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia - España, (2)Servicio Cardiología. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia - España, (3)Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia - España, (4)Servicio de Análisis Clínicos. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia - España, (5)Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona (Barcelona) - España, (6)Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia - España y (7)Servicio Cardiología. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda (Madrid) - España

Introducción: La dapagliflozina mejora los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica (ICC) independientemente de la fracción de eyección. Sin embargo, sus efectos sobre biomarcadores circulantes de fibrosis miocárdica (como PRO-C3 y PRO-C6, que reflejan la formación activa de colágeno y el remodelado crónico de la matriz extracelular) permanecen insuficientemente caracterizados.

Métodos: DAPA-MODA (NCT04707352) fue un estudio prospectivo, multicéntrico y de brazo único que incluyó pacientes con IC crónica estable en tratamiento médico optimizado, excluyendo los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). Todos los pacientes recibieron 10 mg de dapagliflozina. Las visitas programadas de realizaron al inicio y a los 30, 90 y 180 días. Los biomarcadores PRO-C3 y PRO-C6 se midieron al inicio, a los 30, 90 y 180 días mediante ensayos validados. Los cambios longitudinales se evaluaron como variación porcentual respecto al basal mediante razones de medias geométricas con IC del 95%.

Resultados: Se incluyeron 131 pacientes (35,9% mujeres, edad media 70,3±10,3 años). Los niveles basales elevados de PRO-C3 se asociaron con marcadores inflamatorios (GDF-15, IL-6), de fibrosis (P1NP) y estrés neuroendocrino (copeptina), así como con remodelado auricular y patrones ecocardiográficos de disfunción diastólica. PRO-C6 elevado se asoció con deterioro renal, congestión, lesión miocárdica (NT-proBNP, hs-TnT, MR-proANP), fibrosis (P1NP) y marcadores angiogénicos. El tratamiento con dapagliflozina produjo reducciones significativas de PRO-C3 y PRO-C6 en los pacientes con los niveles basales más altos (-24.5% [-39.7, -5.5], p=0.009 and -15.9% [-27.1, -2.9], p=0.013 respectivamente).

Conclusiones: En pacientes con IC crónica, la dapagliflozina se asocia con reducciones de biomarcadores circulantes de remodelado de la matriz extracelular, especialmente en aquellos con mayor carga fibrótica.



Valores basales de biomarcadores circulantes estratificados por cuartiles de PRO-C3 y PRO-C6 en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica del estudio DAPA-MODA.

	PRO-C3					PRO-C6				
Biomarcador	**G1: ≤8.56**	**G2: (8.56–10.86]**	**G3: (10.86–Límite)**	**G4: >Límite**	**p**	**G1: ≤9.25**	**G2: (9.25–12.2]**	**G3: (12.2–16.36]**	**G4: >16.36**	**p**
n	**39**	**39**	**39**	**14**		**34**	**33**	**34**	**34**	
CA-125	11.95 [9.63, 16.60]	12.90 [9.18, 18.60]	14.40 [10.18, 23.05]	19.55 [17.55, 25.93]	0.073	11.40 [8.90, 16.70]	11.40 [6.75, 19.70]	14.20 [10.53, 19.10]	16.60 [12.90, 23.53]	0.019
GDF-15	1621.00 [1120.50, 3313.25]	1743.00 [1216.50, 2490.50]	2147.00 [1402.50, 4177.50]	3282.00 [2248.75, 5095.50]	0.008	1139.00 [977.00, 1675.00]	1906.00 [1271.00, 2593.00]	2058.50 [1403.50, 3347.75]	3980.50 [2768.50, 5256.50]	<0.001
P1NP	42.40 [34.30, 74.80]	42.20 [29.30, 62.90]	67.90 [45.20, 81.45]	112.00 [86.55, 146.50]	<0.001	38.80 [27.90, 49.80]	45.90 [38.50, 76.80]	58.75 [36.45, 71.05]	87.50 [52.15, 108.50]	<0.001
Copeptina	7.70 [4.84, 15.83]	9.60 [6.13, 15.22]	17.30 [8.53, 26.63]	13.61 [9.60, 23.30]	0.032	7.42 [4.71, 12.56]	8.96 [5.69, 15.44]	12.05 [7.88, 20.84]	18.73 [9.79, 32.39]	<0.001
IL-6	4.22 [2.99, 7.69]	5.35 [3.95, 9.03]	5.68 [3.89, 8.86]	9.66 [5.69, 20.85]	0.030	4.14 [2.67, 6.90]	6.02 [3.36, 8.73]	5.58 [3.71, 10.66]	6.50 [4.95, 11.05]	0.733
Creatinina	1.18±0.34	1.13±0.31	1.19±0.47	1.17±0.27	0.888	0.97±0.17	1.05±0.30	1.21±0.33	1.42±0.45	<0.001
TFG	64.31±19.75	66.40±18.83	65.34±22.91	64.21±17.43	0.958	74.38±12.79	72.51±21.77	60.42±15.74	54.50±21.92	<0.001
NT-proBNP	1468.50 [934.75, 2096.50]	1263.00 [951.00, 1608.50]	1487.00 [1017.50, 1892.00]	1540.00 [958.00, 3175.50]	0.420	1148.00 [825.00, 1620.00]	1198.00 [950.00, 1570.00]	1488.00 [1116.50, 2039.00]	1659.50 [1006.00, 3175.50]	<0.001
hs-TnT	18.95 [13.57, 28.15]	18.50 [14.45, 33.70]	19.50 [15.60, 33.00]	23.35 [16.35, 39.50]	0.265	14.90 [11.80, 18.70]	18.50 [14.50, 24.80]	19.60 [15.00, 27.38]	34.00 [21.72, 45.98]	<0.001
MR-proANP	134.15 [98.73, 203.32]	163.60 [123.18, 191.33]	166.40 [114.40, 225.70]	195.00 [115.40, 231.05]	0.200	133.30 [98.20, 173.30]	158.95 [102.03, 202.02]	171.85 [130.22, 234.98]	187.40 [131.93, 257.90]	<0.001
PlGF	19.10 [16.25, 21.70]	20.40 [16.35, 23.77]	19.50 [15.70, 25.65]	19.15 [15.35, 21.62]	0.512	17.50 [14.70, 21.70]	19.55 [16.20, 22.50]	19.45 [17.02, 23.92]	21.75 [16.73, 26.38]	0.008
sFlt-1	108.00 [99.18, 125.00]	106.00 [91.45, 118.75]	112.00 [97.30, 135.50]	106.50 [102.00, 131.50]	0.441	103.00 [89.40, 110.00]	107.00 [91.83, 120.25]	105.50 [98.30, 123.50]	127.50 [105.50, 139.00]	<0.001

Los valores se expresan como mediana [RIC] para variables con distribución no normal o como media ± desviación estándar para variables con distribución normal. Los pacientes se estratificaron en cuartiles (G1–G4) según los niveles basales de PRO-C3 y PRO-C6, analizados de forma independiente; el cuartil superior (G4) de PRO-C3 se definió por el límite superior de detección del ensayo, motivo por el cual su tamaño muestral es menor. PRO-C3 estuvo disponible en 131 pacientes y PRO-C6 en 135 pacientes. Abreviaturas: CA-125, antígeno carbohidrato 125; GDF-15, factor de diferenciación de crecimiento 15; hs-TnT, troponina T de alta sensibilidad; IL-6, interleucina 6; MR-proANP, región media del propéptido natriurético auricular; NT-proBNP, fracción N-terminal del propéptido natriurético cerebral; P1NP, propéptido N-terminal del procolágeno tipo I; PlGF, factor de crecimiento placentario; PRO-C3, propéptido N-terminal del procolágeno tipo III; PRO-C6, propéptido C-terminal del procolágeno tipo VI (endotrofina); sFlt-1, tirosina quinasa 1 tipo fms soluble; TFG, tasa de filtración glomerular.