

Cartas científicas

Uso potencial de empagliflozina en la repleción miocárdica de hierro tras carboximaltosa férrica en pacientes con insuficiencia cardiaca



Potential role of empagliflozin in myocardial iron repletion following ferric carboxymaltose for heart failure

Sr. Editor:

En los pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el tratamiento con carboximaltosa férrica (FCM) intravenosa y con inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (*iSGLT2*) se asocia con beneficios clínicos

sustanciales¹. Sin embargo, continúan sin conocerse por completo los mecanismos que subyacen a estos efectos beneficiosos. Algunos resultados preliminares indican que los *iSGLT2* pueden aumentar la disponibilidad celular del hierro². En el ensayo Myocardial-IRON, se observó que, en los pacientes con IC y ferropenia, la FCM se asoció con cambios en la resonancia magnética cardiaca (RMC) indicativos de una repleción miocárdica de hierro (disminución de las secuencias de mapeo T_2^* y T_1)³. En el presente análisis se evaluó la asociación entre el tratamiento con FCM y los primeros cambios a corto plazo en las secuencias de RMC de mapeo T_2^* y T_1 tras el tratamiento inicial con *iSGLT2*.

Este es un análisis *post hoc* del ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo Myocardial-IRON. Los

Tabla 1

Características basales según el grupo de tratamiento

Variables	Placebo sin empagliflozina (n=23)	Placebo y empagliflozina (n=3)	FCM sin empagliflozina (n=25)	FCM y empagliflozina (n=2)	p
Características demográficas y antecedentes patológicos					
Edad (años)	71 [67-79]	67 [59-77]	73,5 [64-77]	72 [65,5-79]	0,886
Varones	16 (69,6)	3 (100)	19 (76)	2 (100)	0,821
Hipertensión	16 (69,6)	3 (100)	20 (80)	2 (100)	0,745
Dislipemia	13 (56,5)	3 (100)	16 (64)	2 (100)	0,435
Diabetes mellitus	11 (47,8)	3 (100)	13 (52)	2 (100)	0,260
Exfumadores	3 (13)	1 (33,3)	3 (12)	0	0,635
Enfermedad coronaria	9 (39,1)	1 (33,3)	11 (44)	2 (100)	0,472
Ingreso por ICA en el último año	15 (65,2)	1 (33,3)	15 (60)	1 (50)	0,763
EPOC	4 (17,4)	2 (66,7)	7 (28)	0	0,263
Clase funcional de la NYHA					0,435
II	23 (100)	3 (100)	22 (88)	2 (100)	
III	0	0	3 (12)	0	
KCCQ (puntos)	68 [54-90]	91 [31-94]	74 [63-92]	80 [75-84]	0,858
Constantes vitales					
Frecuencia cardiaca (lpm)	68 [65-77]	64 [58-108]	74 [70-82]	68,5 [67-70]	0,522
PAS (mmHg)	126 [113-148]	122 [118-146]	116 [109-130]	139,5 [125-154]	0,224
Electrocardiograma					
Fibrilación auricular	11 (47,8)	3 (100)	9 (36)	1 (50)	0,200
BRI	5 (21,7)	1 (33,3)	6 (24)	0	1,000
Parámetros de RMC					
FEVI (%)	36 [30-46]	33 [31-38]	44 [38-49]	41 [32-49]	0,384
Mapeo de T_1 basal (ms)	1.068 [1.030-1.116]	1.101 [1.082-1.152]	1.082 [1.062-1.106]	1.108,5 [1.037-1.180]	0,196
Mapeo de T_2^* basal (ms)	38 [30-42]	34 [33-77]	40 [36-45]	37 [34-40]	0,527
Analítica					
Hemoglobina (g/dl)	13,4 [12,1-14,4]	14,6 [13,1-14,8]	13,0 [11,9-13,3]	13,3 [13,1-13,4]	0,204
Saturación de transferrina (%)	14,9 [9,6-19,0]	21,9 [9,6-22,0]	15,0 [12,0-19,2]	16,0 [15,7-16,2]	0,863
Ferritina (ng/ml)	47,1 [23,0-131,0]	48,4 [30,0-65,0]	77,0 [56,0-126,0]	60,0 [58,0-62,0]	0,292
TFGe (ml/min/1,73 m ²)	64,3 [48,9-80,0]	49,7 [46,8-9,2]	59,4 [50,0-71,2]	72,7 [50,4-95,0]	0,867
NT-proBNP (pg/ml)	1.180 [1.010-2.849]	1.990 [601-2.527]	1.990 [976-2.830]	2.255 [1.728-2.781]	0,871
Sodio sérico (mmol/l)	141 [140-142]	137 [135-144]	140 [140-142]	141 [140-142]	0,633
Potasio sérico (mmol/l)	4,6 [4,4-4,9]	4,6 [3,9-4,7]	4,7 [4,2-5,0]	4,4 [4,3-4,5]	0,627

BRI: bloqueo de rama izquierda; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICA: insuficiencia cardiaca aguda descompensada; KCCQ: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire*; NT-proBNP: fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral; NYHA: *New York Heart Association*; PAS: presión arterial sistólica; RMC: resonancia magnética cardiaca; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada mediante la ecuación de la *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).

Los valores expresan n (%) o mediana [intervalo intercuartílico].

criterios de inclusión y exclusión se han presentado en otra publicación, pero se incluyó a pacientes con IC estable, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y ferropenia³. Se incluyó a un total de 53 pacientes aleatorizados 1:1 a la administración de FCM 1.000 mg (n=27) o placebo (n=26). Dos operadores experimentados llevaron a cabo las exploraciones de RMC mediante un escáner de resonancia magnética de 1,5 T y utilizando las espirales de superficie de 6 canales en disposición física (*phased array*) de columna. Se eligió una región de interés para el análisis de T_1 y T_2^* en el tabique ventricular izquierdo medio. Se ha presentado en otra publicación una información detallada de las cuestiones técnicas³. Los criterios de valoración fueron el cambio del contenido miocárdico de hierro medido con las secuencias de RMC de mapeo T_2^* y T_1 7 y 30 días después de la administración de FCM o placebo en los grupos de tratamiento con empagliflozina. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. El estudio se atiene a los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y las buenas prácticas del *International Council for Harmonisation*. El protocolo del estudio fue aprobado por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valencia. Todas las comparaciones estadísticas se llevaron a cabo según el principio de intención de tratar. Se utilizaron modelos de efectos mixtos lineales para evaluar los criterios de valoración. Todos los análisis se ajustaron respecto al valor inicial del resultado al que se aplicaba la regresión, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 y el término de interacción de tratamiento * visita (a 7 días y a 30 días). No se introdujeron ajustes por comparaciones múltiples. Los modelos de efectos mixtos lineales se presentan en forma de medias de mínimos cuadrados con sus respectivos intervalos de confianza del 95% y valores de p. Todos los análisis se realizaron con el programa Stata 15.1. Se consideró significativo un valor de p bilateral de 0,05.

La mediana de edad fue de 73 [intervalo intercuartílico, 65-78] años; 40 (75,5%) pacientes eran varones, 29 (54,7%) tenían diabetes, 5 (9,4%) estaban en tratamiento estable con empagliflozina 10 mg/día y la mayoría (94,3%) se encontraba en la clase II de la *New York Heart Association*. Las medianas basales de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la fracción aminoterminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) fueron del 39% [33%-47%] y 1.690 [1.010-2.828] pg/ml. Todos los pacientes presentaban ferropenia. No se observaron diferencias significativas en las características basales entre los grupos de tratamiento, incluidos los mapeos de T_2^* y T_1 (tabla 1).

En el seguimiento, el T_2^* mostró diferencias entre los grupos de tratamiento (valor de p ómnibus = 0,032). A los 7 días no se observaron diferencias (figura 1A). A los 30 días, los pacientes a los que se administró FCM y que estaban en tratamiento con empagliflozina mostraron unos valores significativamente inferiores de T_2^* (Δ , -15,8 [-26,5 a -5,1] ms; p=0,004) en comparación con lo observado en el grupo de FCM sin empagliflozina (figura 1B). En este mismo intervalo de tiempo, los valores de T_2^* continuaron siendo inferiores en comparación con los de las demás categorías de tratamiento (figura 1B).

De igual modo, el mapeo de T_1 mostró también diferencias significativas entre los grupos de tratamiento (valor de p ómnibus = 0,012). A los 7 días, los pacientes del grupo de FCM y empagliflozina presentaron un mapeo de T_1 inferior; sin embargo, la diferencia tan solo fue significativa en comparación con los pacientes a los que se administró el placebo y que estaban en tratamiento con empagliflozina (figura 1C). A los 30 días, en comparación con el grupo de FCM sin empagliflozina, los pacientes del grupo de FCM y empagliflozina presentaron una tendencia estadística a unos valores inferiores de mapeo T_1 (figura 1D).

En este análisis *post hoc*, se observa que, entre los pacientes con IC estable, fracción de eyección del ventrículo izquierdo < 50% y

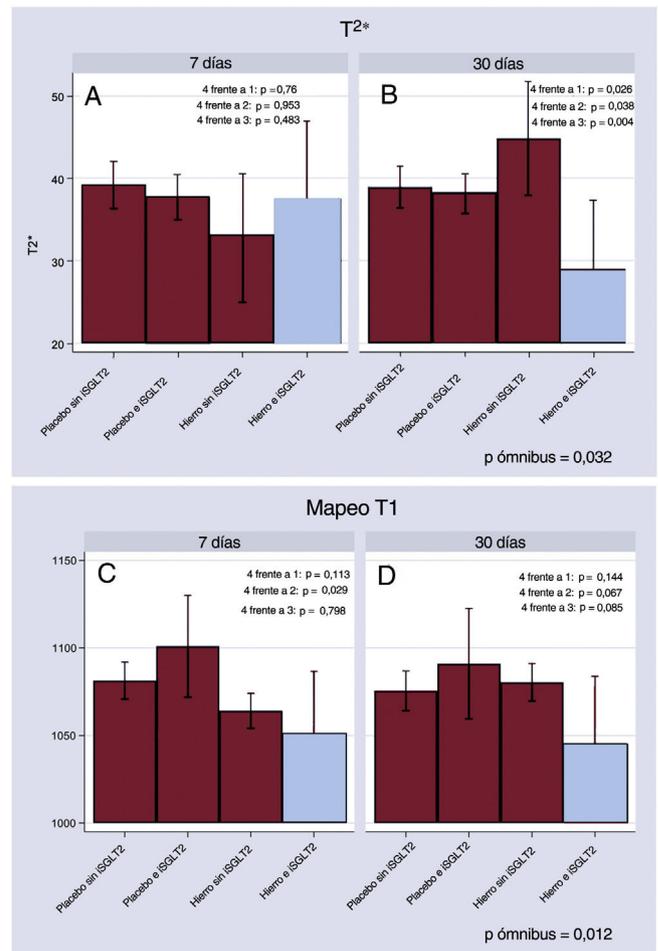


Figura 1. Cambios en la RMC con mapeo T_2^* y T_1 en los distintos grupos de tratamiento. A: cambios en T_2^* en la RMC a los 7 días. B: cambios en T_2^* en la RMC a los 30 días. C: cambios en T_1 en la RMC a los 7 días. D: cambios en T_1 en la RMC a los 30 días. Grupo 1: placebo sin empagliflozina; grupo 2: FCM sin empagliflozina; grupo 3: placebo con empagliflozina; grupo 4: FCM con empagliflozina. FCM: carboximaltosa férrica; RMC: resonancia magnética cardíaca.

ferropenia, la repleción miocárdica de hierro tras la administración de FCM fue mayor en los que estaban en tratamiento con empagliflozina. Recientemente, en un subanálisis del ensayo EMPATROPISM, Santos-Gallego et al.⁴ señalaron que el tratamiento con empagliflozina puede aumentar la repleción miocárdica de hierro. Concretamente, estos autores observaron una disminución de T_2^* en la evaluación de la RMC después de 6 meses de tratamiento con iSGLT2 en comparación con el placebo y sin suplementos de hierro. La concentración de ferritina se redujo también significativamente y hubo un aumento del receptor de transferrina soluble en el grupo de tratamiento con empagliflozina⁴.

Los datos previos y los actuales respaldan la hipótesis de que los iSGLT2 parecen aumentar la disponibilidad miocárdica de hierro. Aunque no hay una explicación definitiva de este fenómeno, en un estudio de Ghanim et al.⁵ se señaló que la dapagliflozina causa una supresión de la hepcidina, que es una de las principales proteínas involucradas en la homeostasis del hierro que impide la liberación de hierro de los lugares de almacenamiento y está aumentada en los estados proinflamatorios, como la IC. En ese mismo estudio, la dapagliflozina aumentó también las concentraciones plasmáticas de transferrina y la expresión de los receptores de transferrina 1 y 2 encargadas de la entrada del hierro en los cardiomiocitos⁵.

El presente estudio tiene ciertas limitaciones. En primer lugar, es un análisis de subgrupos no preespecificado y un ensayo clínico pequeño. En segundo lugar, el número de pacientes en tratamiento con empagliflozina fue bajo y todos ellos tenían diabetes mellitus tipo 2, lo cual comporta una considerable incertidumbre respecto a las actuales observaciones. Serán necesarios nuevos estudios al respecto.

FINANCIACIÓN

El trabajo fue financiado en parte por una subvención no condicionada de Vifor Pharma, CIBERCV [subvenciones número 16/11/00420 y 16/11/00403], Unidad de Investigación Clínica y Ensayos Clínicos INCLIVA; SCReN; PT13/0002/0031 y PT17/0017/0003, cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional-Instituto de Salud Carlos III y Proyectos de Investigación de la Sección de Insuficiencia Cardíaca 2017 de la Sociedad Española de Cardiología.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

M. Lorenzo y R. de la Espriella contribuyeron por igual.

M. Lorenzo y R. de la Espriella se encargaron de la redacción de la versión preliminar del manuscrito así como de la elaboración de las tablas y figuras. I. Cardells se encargó del seguimiento de los pacientes durante el estudio y de la obtención de los datos. J.L. Górriz y A. Bayés-Genís han revisado el manuscrito y han participado en la corrección de errores y en las sugerencias de los revisores. J. Núñez se encargó de diseñar la hipótesis de trabajo, el análisis estadístico y la revisión de las diferentes versiones del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

J. Núñez ha recibido pagos por conferencias en comités y gastos de viajes de Novartis, Roche Diagnostics, Abbott, Rovi, Vifor Pharma, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim y AstraZeneca (pequeñas cantidades). A. Bayés-Genís ha recibido pagos por formar parte de consejos y gastos de viaje de Novartis, Roche Diagnostics, Vifor Pharma y Critical Diagnostics (pequeñas cantidades). Los demás autores no tienen nada que declarar.

Miguel Lorenzo^a, Rafael de la Espriella^{a,b,d}, Ingrid Cardells^e, José Luis Górriz^{b,c,f}, Antoni Bayés-Genís^{d,g} y Julio Núñez^{a,b,c,d,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España

^bInstituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España

^cFacultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia, Valencia, España

^dCentro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España

^eServicio de Cardiología, Hospital de Manises, Valencia, España

^fServicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, España

^gServicio de Cardiología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: juenuvi@uv.es, yulnunez@gmail.com (J. Núñez).

On-line el 4 de agosto de 2022

BIBLIOGRAFÍA

- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2021;6:148.
- Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation.* 2019;139:1985–1987.
- Núñez J, Miñana G, Cardells I, et al. Noninvasive Imaging Estimation of Myocardial Iron Repletion Following Administration of Intravenous Iron: The Myocardial-IRON Trial. *JAHA.* 2020;9:e014254.
- Angermann CE, Santos-Gallego CG, Requena JA, et al. Effects of Empagliflozin on Iron Metabolism in Non-Diabetic Patients With Heart Failure. Substudy of the EMPA-TROPISM Randomized Trial. Late-Breaking Science Abstracts and Featured Science Abstracts From the American Heart Association's Scientific Sessions 2021. *Circulation.* 2021;144:e564–e593.
- Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin And Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:e1056–e1063.

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.05.012>

0300-8932/ © 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Comparación de dos programas de posprocesamiento de imágenes de cardioponencia magnética en un modelo porcino de infarto de miocardio



Comparison of two cardiac magnetic resonance imaging postprocessing software tools in a pig model of myocardial infarction

Sr. Editor:

La cardioponencia magnética (CRM) se utiliza cada vez más para evaluar objetivos indirectos en estudios clínicos y traslacionales de tratamientos cardioprotectores. Aunque el *JACC Scientific Expert Panel* establece una serie de recomendaciones para estandarizar la adquisición de imágenes¹, los métodos de posprocesamiento y análisis varían en función de cada centro. Además, la mayoría de las comparaciones previas entre programas de procesamiento de imagen provienen de estudios de corazones

humanos. Aunque los corazones de cerdo se asemejan en gran medida a sus equivalentes humanos, los cerdos tienen un tórax más cónico y la frecuencia cardíaca en reposo es mayor que la de los humanos. Medis Suite (QMass MR v.3.2.60.4, Países Bajos) y CVI⁴² (v.5.11, Circle Cardiovascular Imaging, Canadá) son 2 de los programas independientes de posprocesamiento de imágenes de CRM más utilizados. Sin embargo, no se ha probado su permutabilidad para evaluar parámetros anatómicos y funcionales en modelos preclínicos. Nuestro objetivo es comparar las lecturas de Medis Suite y CVI⁴² en un modelo porcino experimental de infarto agudo de miocardio (IAM) de tórax cerrado. Todas las intervenciones fueron autorizadas por el comité de experimentación animal de la administración local² (#5601). Se evaluaron parámetros anatómicos y funcionales de 28 conjuntos de datos de cerdas Landrace x Large White seleccionados de manera aleatoria. Se incluyeron estudios basales (antes del IAM), fase de remodelado temprano (3 días después del IAM) y fase de remodelado tardío (42 días después del IAM)². Además, 25