



¿Cuál es la eficacia de dapagliflozina en el tratamiento de pacientes no diabéticos con IC con FEVI reducida?

Dres. Maite Inthamoussu, Federico Garafoni, Stephanie Viroga, Noelia Speranza

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico de creciente incidencia y prevalencia internacional y la primera causa de hospitalizaciones en mayores de 65 años. Se clasifica en función de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en IC con FEVI conservada (IC-FEVIc) (FEVI mayor a 50%), IC con FEVI reducida (IC-FEVIr) (FEVI menor a 40%) e IC con FEVI en rango medio (IC-FEVI_m) (FEVI entre 40-50%). Otra clasificación consiste en cuatro clases según la gravedad de los síntomas y la intolerancia al ejercicio, propuesta por la New York Heart Association (NYHA).

Los objetivos de su tratamiento son la mejoría de los síntomas y signos clínicos, de la capacidad funcional y la calidad de vida, prevenir las hospitalizaciones y, si es posible, reducir la mortalidad.

Clásicamente, el tratamiento farmacológico de la IC-FEVIr incluye inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) como piedra angular para bloquear el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), administrados en combinación con betabloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona (AA) dependiendo de la tolerancia del paciente y del estadio evolutivo de la enfermedad. Los IECA y betabloqueantes han demostrado disminuir la mortalidad en la IC-FEVIr en un 10-20% comparado con placebo en varios ensayos clínicos; asimismo los AA también han mostrado reducir la mortalidad total en un 25 a 30% en pacientes con FEVI \leq 35%, sintomáticos (NYHA clase II-IV). El rol de los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA II) es inconsistente y la evidencia se considera menos robusta (1).

Numerosos nuevos tratamientos han sido propuestos como sacubitril/valsartán (combinación a dosis fijas de un ARA-II junto a un inhibidor de la neprilisina) o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2 por su sigla en inglés).

Los iSGLT2, también llamados gliflozinas (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina), son un grupo farmacológico cuyo mecanismo de acción radica en la reducción de la reabsorción de glucosa a nivel renal mediante la inhibición selectiva y reversible del SGLT2. De esta forma, aumenta su eliminación en orina con la consiguiente reducción de



la glucemia. A su vez, esto conduce a natriuresis y diuresis osmótica, provocando una ligera pérdida de peso, incremento en el hematocrito y reducción de la presión arterial (2,3).

Canagliflozina y empagliflozina se encuentran indicados según su ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) no suficientemente controlada (4–7). Dapagliflozina agrega a la indicación anterior el tratamiento de insuficiencia cardíaca crónica sintomática con FEVl_r en adultos, en sus fichas técnicas de la AEMPS y la Food and Drug Administration (FDA) (3,8).

El mecanismo beneficioso de los iSGLT2 en la IC-FEVl_r aún es incierto, existiendo múltiples teorías. Se plantea que la diuresis osmótica y natriuresis provocada por estos fármacos disminuye la presión arterial unos 3 a 5 mmHg sin aumentar la frecuencia cardíaca, así como también reducen la rigidez arterial. Se cree que la natriuresis también mejora la remodelación del ventrículo izquierdo y la FEVI. A su vez, conducen a una reducción de la precarga y del edema pulmonar y sistémico, efectos que parecen impactar en la reducción de las hospitalizaciones por IC observadas en los ensayos clínicos (9).

En Uruguay, contamos con empagliflozina de 10 y 25 mg y dapagliflozina 10 mg vía oral (10).

En cuanto a las características farmacocinéticas de las gliflozinas se destaca una rápida absorción por vía oral (C_{máx} 1-2 hs), la misma no se modifica con la ingesta de alimentos. Presentan metabolismo hepático por glucuronidación, con escasa oxidación y participación de citocromos. El 60% se elimina con las heces mientras que el 33% lo hace por vía urinaria (3).

Los efectos adversos más frecuentes incluyen hipotensión arterial, hipoglucemia, infecciones genitales micóticas, infecciones genitourinarias, agudización de la función renal, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y riesgo de caídas y fracturas por hipotensión tras la depleción de volumen. Se debe tener precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada-severa, por lo que no debe iniciarse ó debe suspenderse si el clearance de creatinina (ClCr) es menor a 45 ml/min (3).

En junio de 2015, la AEMPS emitió una alerta acerca del riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) con el uso de los iSGLT2, a partir de la notificación espontánea de casos graves de CAD de presentación clínica inusual sin hiperglicemia en pacientes expuestos a dicho tratamiento. En el 2017, surgen dos alertas más por parte de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y de la FDA, acerca del uso canagliflozina y su asociación con riesgo de amputación de miembros inferiores (11). Esto último motivó



al agregado de una alerta en su ficha técnica. Sin embargo, recientemente la FDA aconsejó ser removida debido a que nuevos ensayos clínicos sugieren que dicho riesgo es menor al descrito previamente (12).

Se hizo una búsqueda bibliográfica sobre el uso de dapagliflozina en la insuficiencia cardíaca, con los términos "dapagliflozin" y "heart failure", encontrándose 326 resultados, de los que se analizarán el estudio pivotal y cuatro estudios post hoc del mismo, otro estudio clínico de fase III y un metanálisis.

La evidencia que sustenta el uso de dapagliflozina proviene del estudio pivotal *Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction* (DAPA-HF). DAPA-HF es un ensayo clínico controlado randomizado multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC-FEVIr con o sin diabetes. Se incluyeron 4744 participantes mayores de 18 años, con IC-FEVIr (menor a 40%) y NYHA clase II-IV, con NT-proBNP mayor a 600 pg/mL, randomizados 1:1 a recibir dapagliflozina 10 mg/día o placebo, estratificado por diagnóstico de DM2 al screening. Se realizaron evaluaciones a los 14 y 60 días luego de la randomización. La variable primaria compuesta fue empeoramiento de la IC (hospitalización o consulta en emergencia con requerimiento de terapia intravenosa) o muerte por causa cardiovascular. 45% de los participantes padecían DM2. Se discontinuó dapagliflozina en 249 participantes y placebo en 258 participantes (10,5% versus 10,9%; $p=0,71$). La duración media del seguimiento fue de 18,2 meses. La edad media de los participantes fue de 66,2 años, con un IMC 28,2 y siendo un 23% de sexo femenino. El 67% de los participantes presentaban clase funcional II de la NYHA; 31,5% clase funcional III y un 0,8-1,0% clase funcional IV. La FEVI media fue de 31%. La mayoría de los participantes recibían diuréticos (93%), betabloqueantes (96%) y AA (71%). Un 56% recibía IECA. La variable primaria compuesta ocurrió en 386 participantes (16,3%) en el grupo dapagliflozina versus 502 participantes (21,2%) en grupo placebo (HR 0,54, IC 95% [0,65-0,85]; $p<0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En relación a la seguridad, 29 participantes en el grupo dapagliflozina (1,2%) versus 40 participantes (1,7%) presentaron efectos adversos relacionados a la depleción de volumen ($p=0,23$); 38 participantes del grupo dapagliflozina versus 65 participantes del grupo placebo presentaron efectos adversos renales (1,6% versus 2,7% respectivamente; $p=0,009$) (13).

Se describen a continuación los resultados de 4 estudios post-hoc del ensayo clínico DAPA-HF, publicados en el año 2020 (tabla 1)

Tabla 1. Resultados de estudios post-hoc.

Estudio	Objetivo	Resultados
---------	----------	------------



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

<p>Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial (14).</p>	<p>Impacto de dapagliflozina en los síntomas, estado físico y calidad de vida de los participantes (escala KCCQ*)</p> <p>La escala se subdividió en 3 grupos: $\leq 65,6$, $65,7-87,5$ y $87,5$ puntos.</p>	<p>KCCQ-TSS medio: 77,1 (rango 58.3–91.7)</p> <p>A menor valor de KCCQ-TSS, mayores índices de muerte CV o empeoramiento de IC (25,0%, 17,3% y 13,6% en KCCQ-TSS valores $\leq 65,6$, $65,7-87,5$, $>87,5$, respectivamente; $p < 0,001$).</p> <p>Para dichos 3 grupos, dapagliflozina redujo la incidencia de la variable primaria: HR 0,70; IC 95% [0,57-0,86]; HR 0,77; IC 95% [0,61-0,98]; HR 0,62; IC 95% [0,46-0,83], respectivamente.</p>
<p>Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF (15).</p>	<p>Eficacia y seguridad de dapagliflozina por edades: < 55 años, $55-64$ años, $65-74$ años, ≥ 75 años</p> <p>< 55 años: 636 participantes (13,4%) $55-64$ años: 1242 participantes (26,2%) $65-74$ años: 1717 participantes (36,2%) ≥ 75 años: 1149 participantes (24,2%)</p>	<p>Incidencia de la variable primaria similar en $55-64$ años y 65 a 74 años, pero mayor en ≥ 75 años y menor en < 55 años.</p> <p>Comparando dapagliflozina versus placebo por edad: < 55 años: HR 0.87; IC 95% (0.60–1.28); $p=0.49$ $55-64$ años: HR 0.71; IC 95% (0.55–0.93); $p=0.012$ $65-74$ años: 0.76; IC 95% (0.61–0.95); $p=0.015$ ≥ 75 años: 0.68; IC 95% (0.53–0.88); $p=0.003$</p>
<p>Patient Characteristics, Clinical Outcomes, and Effect of Dapagliflozin in Relation to Duration of Heart Failure: Is It Ever Too Late to Start a New Therapy? (16)</p>	<p>Comparar la variable primaria combinada con la duración de la IC desde el diagnóstico.</p> <p>2-12 meses: 1098 participantes (23,1%) 1-2 años: 686 participantes (14,5%) 2-5 años: 1105 participantes (23,3%) >5 años: 1855 participantes (39,1%)</p>	<p>Comparado con 2-12 meses: 1-2 años: HR 0.98; IC 95% (0.75-1.27) 2-5 años: HR 1.53; IC 95% (1.23-1.90) >5 años: HR 1.60; IC 95% (1.31-1.96)</p>



Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes (14)	Analizar el efecto de dapagliflozina según la presencia de diabetes o no y según los valores de HbA1C**.	2605 participantes (55%) no diabéticos (67.1% HbA1c < 5,7%, 32,2% HbA1c > 5,7%) Variable primaria compuesta, dapagliflozina versus placebo: - No diabéticos: 13,2% grupo dapagliflozina versus 17,7% grupo placebo; HR 0,73; IC 95% [0,60-0,88]; p=0,002 - Diabéticos: 20% grupo dapagliflozina versus 25,5% grupo placebo; HR 0,75; IC 95% [0,63-0,90]; p=0,002 Valor p de la interacción: 0,8
---	--	---

* Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: symptoms, physical function and quality of life

** Hemoglobina glicosilada

DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction*) (17) es un ensayo clínico controlado, randomizado, doble ciego y multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar el impacto de dapagliflozina 10 mg/día en los valores de pro-BNP y en el estado de salud (mediante el cuestionario KCCQ) en 263 participantes con IC (diagnóstico mayor a 16 semanas) con FEVl, NYHA II-III con o sin DM2. Las variables primarias se valoraron a las 6 y 12 semanas del tratamiento, considerándose como mejoría significativa un descenso mayor a 5 puntos en el KCCQ o un descenso mayor al 20% del pro-BNP. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La edad media fue de 61,3 años, siendo un 73% de sexo masculino. La duración media de la IC fue de 7,1 años y un 85% de los participantes presentó una o más hospitalización por descompensación de la IC. 62% de los participantes presentaban DM2 y un 40% fibrilación auricular. En relación a los resultados se destaca:

- No se encontraron diferencias significativas en el promedio del valor de pro-BNP a las 6 y 12 semanas: grupo de dapagliflozina 1133 pg/dL (95% CI, 1036–1238) versus grupo placebo 1191 pg/dL (95% CI 1089–1304); HR 0.95; 95% CI 0.84–1.08, P=0.43.
- Una proporción mayor de los participantes tratados con dapagliflozina presentó un descenso clínicamente significativo en el KCCQ o pro-BNP comparado con placebo: 61.5% vs 50.4%, OR ajustado 1.8, 95% CI 1.03–3.06, nominal P value=0.039.



Una revisión sistemática publicada en 2021 tuvo como objetivo determinar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en pacientes con IC (18). Se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados en la revisión sistemática, con las siguientes características (tabla 2).

Tabla 2. Características generales de los estudios incluidos en la revisión sistemática.

Características generales de los ECAs incluidos	Características generales de los participantes
<ul style="list-style-type: none">- 7 estudios en paralelo, 2 crossover- Intervención: dapagliflozina o empagliflozina- Rango del tamaño muestral de la intervención: 12-2773 participantes- Rango de seguimiento: 6 semanas a 38 meses- 8 ECA incluyeron pacientes con IC compensada, 1 ECA incluyó pacientes con IC descompensada	<ul style="list-style-type: none">- Edad media: 60-80 años- Sexo masculino > 50%- 4 ECAs incluyeron exclusivamente pacientes con IC y DM2- Mayoría de participantes presentaban clase funcional II NYHA- Rango de proBNP-NT: 399-6168 pg/ml

En el metaanálisis se incluyeron 5 ECA. Comparado con placebo, los iSGLT2 disminuyeron la mortalidad por todas las causas (RR 0,88; IC 95% 0,79–0,98; I²=0%), así como también la mortalidad cardiovascular (RR 0,87; IC 95% 0,77-0,99; I²=0%). Se observó una disminución de la hospitalización por IC (RR 0,73; IC 95% 0,66-0,81; I²=0%), consultas en emergencia por IC (RR 0,40, IC 95% 0,21-0,76; I²=0%). En relación a las variables compuestas, se evidenció una reducción de la mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC (RR 0,78; IC 95% 0,71-0,85; I²=0%) y mortalidad cardiovascular/hospitalización por IC/consultas en emergencia por IC (RR 0,78; IC 95% 0,71- 0,85; I²=0%).

En la tabla 3 se muestra el lugar de dapagliflozina en diferentes guías de práctica clínica (GPC) de IC, las cuales sustentan su recomendación en el ensayo clínico DAPA-HF.

Tabla 3. Lugar en la terapéutica de la IC-FEVlr de dapagliflozina en GPC.

Guía	Recomendación
<i>American College of Cardiology (actualización 2021) (19)</i>	Si terapia con ARNI, ECA o ARA-II y un b-bloqueante con un diurético si es necesario no es efectiva, agregar dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con FG mayor a 30 o 20 mL/min/1,73 m² respectivamente y NYHA II-IV
<i>NICE (actualización 2018) (20)</i>	No menciona iSGLT



<i>European Journal of Heart Failure (actualización 2019) (21)</i>	Considerar canagliflozina o dapagliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular. No se pueden realizar recomendaciones específicas en pacientes con IC establecida. Evidencia insuficiente para extender esta recomendación en pacientes sin DM2.
--	--

En suma

Se destaca que la mayoría de los estudios (sean ensayos clínicos o estudios observacionales), evalúan el impacto en variables cardiovasculares de dapagliflozina en pacientes con IC y FEVI baja y DM2. Por lo tanto, la evidencia del uso de dapagliflozina en pacientes sin DM2 es escasa y proveniente del estudio pivotal DAPA-HF. A pesar de que existen otros estudios, todos corresponden a análisis *post-hoc*, los cuales son subanálisis o análisis secundarios del ensayo clínico pivotal, por lo cual no es posible extraer conclusiones de validez metodológica fuerte de esos hallazgos. Con esta información no es posible recomendar el uso de dapagliflozina en pacientes con IC no DM2 hasta contar con mayor evidencia y de mejor calidad.

Bibliografía

1. Información Farmacoterapéutica. Novedades en insuficiencia cardíaca. 2021. Volumen 29. N° 2.
2. Goodman LS, Bunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, Gilman AG, Gilman A, et al. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F. [etc.: McGraw-Hill; 2019.
3. Ficha técnica AEMPS dapagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html
4. Ficha técnica AEMPS canagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113884006/FT_113884006.html
5. Ficha técnica AEMPS empagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html
6. Ficha técnica FDA canagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/204042s027lbl.pdf
7. Ficha técnica FDA empagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/204629s023lbl.pdf
8. Ficha técnica FDA dapagliflozina. Consultada abril 2021. Disponible en:



- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/202293s020lbl.pdf
9. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2020;75(4):422-34.
 10. Ministerio de Salud Pública. Listado de Medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
 11. De Santis A., Galarraga F., Domínguez V. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: alertas de seguridad emitidas desde su comercialización. 2017. Disponible en: http://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/alerta_GLIFLOZINAS_FV.pdf
 12. Meadows M. The FDA's Drug Review Process: Ensuring Drugs are Safe and Effective: (542562006-004) [Internet]. American Psychological Association; 2002 [citado 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://doi.apa.org/get-pe-doi.cfm?doi=10.1037/e542562006-004>
 13. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):1995-2008.
 14. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 14 de abril de 2020;323(14):1353.
 15. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang C-E, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation*. 14 de enero de 2020;141(2):100-11.
 16. Yeoh SE, Dewan P, Jhund PS, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, et al. Patient Characteristics, Clinical Outcomes, and Effect of Dapagliflozin in Relation to Duration of Heart Failure: Is It Ever Too Late to Start a New Therapy? *Circ Heart Fail* [Internet]. diciembre de 2020 [citado 3 de mayo de 2021];13(12). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007879>
 17. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, Khariton Y, Husain M, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms, and Functional Status in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The DEFINE-HF Trial. *Circulation*. 29 de octubre de 2019;140(18):1463-76.
 18. Chambergo-Michilot D, Tauma-Arrué A, Loli-Guevara S. Effects and safety of SGLT2 inhibitors compared to placebo in patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *IJC Heart Vasc*. febrero de 2021;32:100690.
 19. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 12 No.2

Julio 2021

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

- Ejection Fraction. J Am Coll Cardiol. febrero de 2021;77(6):772-810.
20. Real J, Cowles E, Wierzbicki AS. Chronic heart failure in adults: summary of updated NICE guidance. BMJ. 24 de septiembre de 2018;k3646.
 21. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, Bauersachs J, Chioncel O, Cleland JGF, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. octubre de 2019;21(10):1169-86.