

Dapagliflozina Reduce la Morbimortalidad Cardiovascular en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

New England Journal of Medicine
387(12):1089-1098, Sep 2022

Comentario Crítico
Dr. Jorge Thierer

Dapagliflozina Reduce la Morbimortalidad Cardiovascular en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

Los resultados de un ensayo clínico, aleatorizado y controlado con placebo apoyan el uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 como la dapagliflozina como terapia esencial en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2 o de fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Introducción

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), desarrollados originalmente como agentes reductores de la glucosa para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca, muerte cardiovascular y otros resultados adversos entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida, es decir, $\leq 40\%$. Sin embargo, no está clara su eficacia en casos con fracción de eyección del ventrículo izquierdo más alta, que cuentan con pocas opciones de tratamiento farmacológico. Existen estudios que sugieren que los beneficios de la inhibición de SGLT2 pueden extenderse a todos los pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la FEVI. Las directrices más recientes de la *American Heart Association*, el *American College of Cardiology* y la *Heart Failure Society of America* designaron a los iSGLT2 como clase IIA, nivel B, para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo ligeramente reducida o conservada.

El propósito del presente ensayo fue probar la hipótesis de que el iSGLT2, dapagliflozina, reduciría el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ligeramente reducida o conservada.

Métodos

Entre el 27 de agosto de 2018 y el 30 de diciembre de 2020, un total de 6263 pacientes de al menos 40 años con insuficiencia cardíaca y FEVI $> 40\%$ fueron aleatorizados para recibir dapagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo equivalente, además del tratamiento habitual. El criterio de valoración primario fue el compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca (IC), que se definió como la hospitalización no planificada por insuficiencia cardíaca o la visita al servicio de emergencias por insuficiencia cardíaca, o muerte cardiovascular, evaluado en un análisis del tiempo transcurrido hasta el evento.

Los criterios secundarios fueron el número total de eventos de empeoramiento de la IC y muertes cardiovasculares, el cambio desde el inicio en el puntaje total de los síntomas en el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* en el mes 8, muerte cardiovascular y muerte por cualquier causa. El análisis de seguridad incluyó eventos adversos graves, eventos adversos

que llevaron a la interrupción del tratamiento y otros eventos adversos seleccionados.

Para el análisis estadístico se utilizaron modelos de regresión de riesgos proporcionales de Cox, estratificado según la presencia de diabetes, para estimar los *hazard ratios* (HR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Este análisis se realizó tanto en la población general como en pacientes con una fracción de eyección ventricular inferior al 60%. Se empleó un nivel alfa de 0.024 en el análisis general y de 0.038 en el análisis del subgrupo con diabetes. Para los análisis de subgrupos, se realizaron análisis de sensibilidad y estratificaciones adicionales. Además, se realizaron análisis preespecificados para evaluar la consistencia de los efectos del tratamiento en diferentes subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con fracción de eyección ligeramente reducida y preservada, así como otros factores demográficos y clínicos.

Resultados

Las características demográficas y clínicas de los dos grupos estaban bien equilibradas al inicio del estudio. Durante una mediana de 2.3 años de seguimiento, el criterio de valoración primario ocurrió en 512 de 3131 pacientes (16.4%) en el grupo de dapagliflozina y en 610 de 3132 pacientes (19.5%) en el grupo de placebo (cociente de riesgos: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.92; $p < 0.001$). El empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ocurrió en 368 pacientes (11.8%) en el grupo de dapagliflozina y en 455 pacientes (14.5%) en el grupo de placebo (cociente de riesgos: 0.79; IC 95%: 0.69 a 0.91); la muerte cardiovascular ocurrió en 231 pacientes (7.4%) y 261 pacientes (8.3%), respectivamente (cociente de riesgos: 0.88; IC 95%: 0.74 a 1.05). Los eventos totales y la carga sintomática fueron menores en el grupo de dapagliflozina que en el grupo de placebo. Además, los resultados fueron similares entre los pacientes con FEVI $\geq 60\%$ y aquellos con FEVI $< 60\%$, y en los subgrupos preespecificados, incluidos los pacientes con diabetes y sin diabetes. Los resultados generales también fueron similares cuando se tuvo en cuenta la muerte por causas no cardiovasculares como un riesgo competitivo (cociente de riesgos: 0.82; IC 95%: 0.73 a 0.92).

La incidencia de eventos adversos fue similar en los dos grupos. En general, se notificaron eventos adversos graves, incluida la muerte, en 1361 pacientes (43.5%) en el grupo de dapagliflozina y en 1423 pacientes (45.5%) en el grupo de placebo. Se notificaron acontecimientos adversos que condujeron a la interrupción del trata-

miento en 182 pacientes (5.8%) en el grupo de dapagliflozina y en 181 pacientes (5.8%) en el grupo de placebo.

Discusión

Los investigadores encontraron que la dapagliflozina, en comparación con el placebo, resultó en una reducción significativa en la incidencia del resultado primario, es decir, el compuesto de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Este hallazgo es consistente con estudios anteriores que muestran beneficios cardiovasculares de los iSGLT2 en pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI reducida y en pacientes con diabetes tipo 2.

La efectividad de la dapagliflozina fue consistente en la mayoría de los subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con fracción de eyección ligeramente reducida y aquellos con fracción de eyección preservada mayor del 60%. Sin embargo, los beneficios parecieron ser más pronunciados en pacientes con fracción de eyección más baja dentro del rango estudiado. Esto sugiere que la dapagliflozina podría ser particularmente útil en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección levemente reducida, aunque también es beneficiosa en aquellos con fracción de eyección preservada.

En términos de seguridad, el perfil de eventos adversos de la dapagliflozina fue consistente con estudios anteriores. Los eventos adversos serios y los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron comparables entre los grupos de dapagliflozina y placebo. Esto subraya la seguridad del uso de dapagliflozina en esta población de pacientes.

Los resultados del estudio DELIVER son consistentes con los de otros estudios de inhibidores de SGLT2, como el estudio DAPA-HF, realizado en pacientes con FEVI \leq 40%, y el EMPEROR-Preserved, en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI $>$ 40%; ambos estudios también demostraron beneficios significativos. Estas consistencias sugieren un efecto de clase robusto de los iSGLT2 en el manejo de la insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección.

El ensayo DELIVER podría influenciar las guías clínicas futuras y proporcionar una mayor base para su uso generalizado en la práctica clínica. Si bien el riesgo de muerte cardiovascular no fue significativamente menor con dapagliflozina que con placebo, la tasa de muerte cardiovascular en el grupo placebo del DELIVER fue sustancialmente menor entre pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda su-

perior al 40% en comparación con el estudio DAPA-HF que incluyó pacientes con fracción de eyección reducida (3.8 eventos por cada 100 pacientes-año en DELIVER frente a 7.9 eventos por cada 100 pacientes-año en DAPA-HF).

El presente estudio amplía el uso potencial de dapagliflozina a una población más amplia de pacientes con insuficiencia cardíaca ya que se incluyeron pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados para quienes la terapia basada en evidencia es limitada, así como aquellos con insuficiencia cardíaca y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo que había mejorado a más del 40% en el momento de la inscripción.

Dado que la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada ha sido históricamente difícil de tratar, estos hallazgos proporcionan una nueva opción terapéutica para mejorar los resultados en estos pacientes. La dapagliflozina, al demostrar reducción en hospitalizaciones y mejoras en los síntomas, ofrece una herramienta valiosa para los clínicos en el abordaje de esta condición.

Algunas limitaciones del estudio incluyen la duración relativamente corta del seguimiento y que el DELIVER no tenía el poder estadístico suficiente para evaluar el efecto de la dapagliflozina únicamente sobre la mortalidad cardiovascular, por lo que se requieren más estudios a largo plazo para confirmar los beneficios observados. Además, aunque el estudio se llevó a cabo en una población diversa, puede haber variaciones en la efectividad y seguridad del tratamiento en diferentes grupos étnicos y demográficos que requieren investigación adicional.

Conclusiones

La dapagliflozina redujo el riesgo combinado de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección ligeramente reducida o conservada. Además, redujo la carga de síntomas y la tasa de eventos adversos fue similar en comparación con placebo. Los hallazgos fueron congruentes en todos los subgrupos preespecificados, incluidos los definidos según FEVI. Estos datos proporcionan pruebas adicionales para apoyar el uso de un iSGLT2 como terapia esencial en pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la presencia de diabetes mellitus tipo 2 o de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Título: Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

Autores: Solomon SD, McMurray JJV, Langkilde AM y colaboradores

Fuente: New England Journal of Medicine 387(12):1089-1098, Sep 2022

Nuevos tratamientos para la insuficiencia cardíaca



Dr. Jorge Thierer

Médico cardiólogo, jefe de la Unidad Insuficiencia Cardíaca del Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas Norberto Quirón (CEMIC); director de la Revista Argentina de Cardiología; ex director del Consejo de Insuficiencia Cardíaca e Hipertensión Pulmonar y del Área de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

El estudio DELIVER fue un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), en clase funcional (CF) II-IV, de al menos 40 años, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) > 40% y evidencia de cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda o dilatación de aurícula izquierda) en algún estudio de imágenes de los últimos 12 meses. Debían tener un valor de NT-proBNP \geq 300 pg/ml, si estaban en ritmo sinusal, o \geq 600 pg/ml, si presentaban FA o aleteo auricular, y una tasa de filtrado glomerular > 25 ml/min/1.73 m². Admitió la inclusión de pacientes que hubieran presentado previamente FEVI \leq 40%, si al momento del ingreso esta era de > 40%, y de

pacientes hospitalizados por IC, en tanto ya no requirieran medicación endovenosa. Los pacientes fueron adjudicados aleatoriamente a recibir dapagliflozina en dosis de 10 mg diarios o placebo. El punto final primario fue un combinado de muerte cardiovascular (MCV) o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita urgente a la guardia). Fueron puntos finales secundarios el total de los episodios de empeoramiento de la IC y muerte cardiovascular, los cambios en la calidad de vida, la muerte cardiovascular y la muerte de todas las causas.

Entre agosto de 2018 y diciembre de 2020, en 353 centros de 20 países, incluida la Argentina, fueron evaluados 10 418 pacientes y 6263 fueron incluidos en el estudio. La edad media fue 71,7 años, el 44% eran mujeres. El 89% tenía historia de hipertensión arterial y el 45% de diabetes; el 50% de los pacientes tenía enfermedad coronaria. El 75% de los pacientes estaba en CF II, y más del 24% en CF III. La mediana de NT-proBNP basal fue 1011 pg/ml; la media de filtrado glomerular 61 ml/min/1.73m². La media de FEVI fue 54%; el 34% de los pacientes tenía FEVI 41-49%, el 36% FEVI 50 – 59% y el 30% restante FEVI \geq 60%.

El 67.5% de los pacientes recibía inhibidores/antagonistas del sistema renina angiotensina y un 4.2% sacubitrilo/valsar-

Tabla 1. Características basales de los participantes del estudio DELIVER.

Características de los pacientes	DELIVER (n = 6263)
Edad en años (media)	72
Sexo femenino (%)	44
CF II (%)	75
HTA (%)	89
Diabetes (%)	45
Filtrado glomerular < 60 mL/min/1.73 m ² (%)	50
Historia de fibrilación auricular (%)	56
FEVI (media)	54
NT-proBNP (mediana)	974
Betabloqueantes (%)	76
IECA/ARA II/SV (%)	72
ARM (%)	39

CF, clase funcional; HTA, hipertensión arterial; FEVI, fracción de eyección ventricular izquierda; IECA, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II; ARA II, antagonistas de la angiotensina II; SV, sacubitril/valsartán; ARM, antagonistas de los receptores mineralocorticoides.

Tabla 2. Incidencia anual de eventos en la rama placebo y efecto de la medicación.

Resultados cardiovasculares primarios y secundarios	DELIVER (n = 6263)
Muerte cardiovascular/empeoramiento de IC HR (IC 95%)	9.6% 0.82 (0.73 – 0.92)
Hospitalización por IC HR (IC 95%)	6.5% 0.77 (0.67 – 0.89)
Muerte cardiovascular HR (IC 95%)	3.8% 0.88 (0.74 – 1.05)
Muerte de todas las causas HR (IC 95%)	7.6% 0.94 (0.83 – 1.07)

IC, insuficiencia cardíaca; HR, *hazard ratio*; IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

tán; un 76% estaba tratado con betabloqueantes y casi un 39% con antagonistas de los receptores mineralocorticoides (Tabla 1).

En una mediana de seguimiento de 2.3 años poco más del 14% de ambas ramas abandonaron el fármaco o placebo prescritos. La dapagliflozina redujo significativamente el punto final primario combinado y la incidencia del empeoramiento de Ila IC (Tabla 2).

El beneficio logrado con la medicación se hizo evidente para el punto final primario ya a los 13 días y para el punto final de empeoramiento de los eventos de IC la diferencia significativa se alcanzó el día 16. La sobrevida media libre de eventos para el punto final primario fue, para un paciente de 65 años, de 12.1 años con dapagliflozina y de 9.7 años con placebo, lo que representa una ganancia de

2.3 años (IC 95% 0.9 – 3.8 años), variando entre 2 años en un paciente de 55 años y 1.2 años en un paciente de 75 años.

Finalmente, es importante tener en cuenta que hasta el año 2021 no había, en lo que hace al tratamiento de la IC con FEVI > 40%, ninguna indicación precisa de las guías de práctica clínica más allá del alivio sintomático de la congestión con diuréticos, la búsqueda de la etiología y el tratamiento de las comorbilidades. Ese año conocimos los resultados del estudio EMPEROR Preserved, que demostró que en pacientes con IC y FEVI > 40% la empagliflozina era capaz de disminuir significativamente un punto final combinado de MCV/hospitalización por IC, entre otros beneficios. En 2022, se publicó DELIVER, que, en pacientes con similares características evaluó el efecto de la dapagliflozina, con resultados, como vimos, ampliamente satisfactorios.