

Eficacia y Tolerabilidad de la Dapagliflozina en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Sintomática con Fracción de Eyección Reducida

American Journal of Cardiovascular Drugs
21(6):701-710, Nov 2021

Comentario Crítico
Dr. Ezequiel Forte

Eficacia y Tolerabilidad de la Dapagliflozina en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca Sintomática con Fracción de Eyección Reducida

La dapagliflozina es un medicamento eficaz y en general bien tolerado para el abordaje de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. En consecuencia, representa una herramienta valiosa para el tratamiento de esta afección.

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) tiene morbilidad y mortalidad significativas. Este trastorno se clasifica sobre la base de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Cuando esta es $\leq 40\%$ se denomina IC con fracción de eyección reducida (ICFEr), que representa más de la mitad de todos los casos de IC. El abordaje de esta enfermedad se basa principalmente en medicamentos que tienen como objetivo terapéutico el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático. Estudios recientes han demostrado que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2, por su sigla en inglés) reducen el riesgo de hospitalización por IC en pacientes con diabetes tipo 2 (DBT2) y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular. La dapagliflozina es un iSGLT-2 aprobado para el tratamiento de la ICFEr sintomática.

El objetivo de la presente revisión fue analizar la eficacia y tolerabilidad de la dapagliflozina en pacientes con ICFEr sintomática.

- Primer inhibidor del SGLT-2 aprobado para la ICFEr.
- Reduce de forma significativa el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte por causas cardiovasculares.
- Los beneficios se observaron independientemente de la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 y de las terapias de base para la insuficiencia cardíaca.
- Generalmente bien tolerado.

Figura 1. Consideraciones clínicas en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sintomática.

ICFEr, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; SGLT-2, cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Eficacia terapéutica

En el ensayo *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure* (DAPA-HF) se demostró que el tratamiento con 10 mg de dapagliflozina oral, además del estándar de atención, redujo un 26% el riesgo de empeoramiento de la IC o de muerte por causa cardiovascular (criterio principal de valoración compuesto) en pacientes adultos con ICFEr sintomática (promedio de edad 66 años; 42% con antecedentes de DBT2), en comparación con placebo. Además, las tasas de eventos de todos los componentes del criterio principal de valoración compuesto favorecieron a la dapagliflozina sobre el placebo. El número de pacientes que se necesitan tratar con dapagliflozina para prevenir un evento del criterio principal de valoración fue 21. El análisis secundario demostró que la eficacia de la dapagliflozina se manifiesta de forma temprana, y alcanza significación estadística a los 28 días. Además, se observó que el efecto de la dapagliflozina sobre el riesgo de empeoramiento de la IC o la muerte por causa cardiovascular fue independiente de la edad, el sexo, el índice de masa corporal, la presencia de DBT2, la etiología de la IC, la mediana de la FEVI, el uso de antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, el nivel de péptido natriurético tipo B N-terminal (NT-proBNP) y la tasa de filtración glomerular estimada.

En un análisis exploratorio, la dapagliflozina aumentó la supervivencia libre de eventos del criterio principal de valoración compuesto en 2.1 años para pacientes de 65 años. Análisis adicionales demostraron que la eficacia de la dapagliflozina fue independiente de la raza, el riesgo de mortalidad, la duración de la IC, la hospitalización por IC previa, el estado de anemia, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la miocardiopatía, la presión arterial sistólica, la terapia hipoglucemiante de fondo y el tratamiento para la IC. En cuanto a los criterios de valoración secundarios, la dapagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de hospitalización por IC o de muerte por causas cardiovasculares, y el número total de hospitalizaciones por IC y de muertes por causas cardiovasculares, en comparación con placebo. Aunque no hubo diferencias significativas entre los grupos, la tasa de filtración glomerular estimada se atenuó con dapagliflozina. El

Tabla 2. Eficacia de la dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida sintomática en el ensayo de fase III DAPA-HF.

Resultado	DAP (n = 2373)	PL (n = 2371)	HR/RR/ET (IC 95%)
Criterio principal de valoración compuesto (%)			
Empeoramiento de la IC ^a o muerte CV	16.3	21.2	HR: 0.74 (0.65 a 0.85)*
Componentes del criterio principal de valoración compuesto (%)			
Hospitalización o consulta de urgencia por IC	10.0	13.7	HR: 0.70 (0.59 a 0.83)
Hospitalización por IC	9.7	13.4	HR: 0.70 (0.59 a 0.83)
Consulta de urgencia por IC	0.4	1.0	HR: 0.43 (0.20 a 0.90)
Muerte CV	9.6	11.5	HR: 0.82 (0.69 a 0.98)
Resultados secundarios			
Hospitalización por IC o muerte CV (%)	16.1	20.9	HR: 0.75 (0.65 a 0.85)*
Número total de hospitalizaciones por IC y muertes CV	567	742	RR: 0.75 (0.65 a 0.88)*
Cambio desde el inicio en KCCQ-TSS a los 8 meses ^b	+ 6.1	+ 3.3	ET ^c : 1.18 (1.11 a 1.26)*
Empeoramiento de la función renal ^d (%)	1.2	1.6	HR: 0.71 (0.44 a 1.16)
Muerte por todas las causas (%)	11.6	13.9	HR: 0.83 (0.71 a 0.97)

El criterio principal de valoración compuesto y el criterio de valoración secundario se evaluaron mediante estrategia de prueba jerárquica preespecificada; los valores de p no son aplicables a los resultados no incluidos en la estrategia de prueba jerárquica.

* p < 0.001.

^a Hospitalización o consulta de urgencia que resulta en terapia intravenosa para IC.

^b Los puntajes varían de 0 a 100, con puntajes más altos que indican menos síntomas asociados con la IC y limitaciones físicas.

^c El ET se muestra como una relación de victorias, en la que un valor > 1 indica superioridad.

^d Resultado compuesto de reducción > 50% en la TFGe sostenida durante más de 28 días, ERT o muerte por causas renales; ERT definida como TFGe < 15 ml/min/1.73 m² sostenida durante más de 28 días, tratamiento de diálisis a largo plazo (sostenido durante más de 28 días) o trasplante de riñón. CV, cardiovascular; DAP, dapagliflozina; TFGe, tasa de filtración glomerular estimada; ERT, enfermedad renal terminal; IC, insuficiencia cardíaca; HR, hazard ratio; KCCQ-TSS: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Total Symptom Score; PL, placebo; RR, cociente de tasas; ET, efecto del tratamiento.

nivel de NT-proBNP se redujo significativamente con la dapagliflozina, en comparación con placebo. Además, se observó que la dapagliflozina mejoró la capacidad para realizar actividades físicas y sociales, en particular la jardinería o las tareas domésticas o en llevar comestibles, pasatiempos y actividades recreativas, y caminar. Análisis exploratorios del ensayo DAPA-HF indicaron que la dapagliflozina redujo un 21% el riesgo de arritmia ventricular, paro cardíaco o muerte súbita en comparación con placebo, y un 32% la incidencia de diabetes de nueva aparición.

Los resultados del ensayo DAPA-HF fueron respaldados por diversas investigaciones. Un estudio aleatorizado y a doble ciego indicó que la terapia con 10 mg de dapagliflozina una vez al día redujo significativamente el riesgo de muerte por causa cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con DBT2 que tenían o estaban en riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica. La dapagliflozina no fue inferior al placebo para los criterios de seguridad y eficacia de eventos cardíacos adversos graves (definidos como muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico).

Otro ensayo aleatorizado demostró que la dapagliflozina, junto con el estándar de atención, no afectó los

niveles de NT-proBNP en pacientes con ICFe sintomática, pero aumentó la proporción de pacientes con mejoras clínicamente significativas en el estado de salud relacionado con la IC o los péptidos natriuréticos. Estos resultados fueron similares en todos los subgrupos preespecificados, incluido el estado de DBT2. Un estudio concluyó que la dapagliflozina alivió los síntomas de IC, pero no tuvo ningún efecto sobre la limitación física o la capacidad de ejercicio en pacientes con ICFe sintomática. Por último, un ensayo aleatorizado y a doble ciego demostró que la dapagliflozina, en dosis de 10 mg por día, disminuyó de manera notoria el riesgo de hospitalización por IC o muerte por causas cardiovasculares en sujetos con enfermedad renal crónica, en comparación con placebo. En el análisis de subgrupos preespecificado, se observó que este efecto de la dapagliflozina fue independiente de la presencia de antecedentes de IC al inicio del estudio.

Tolerabilidad

En general, la dapagliflozina es bien tolerada y su perfil de seguridad en pacientes con IC es congruente con su perfil de seguridad conocido en otras indicaciones. En el ensayo DAPA-HF, los eventos adversos

de especial interés incluyeron depleción de volumen (7.5%), efectos adversos renales (6.5%), fracturas (2.1%) y amputación (0.5%). Además, la tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos fue baja (4.7%). En otro estudio, los efectos adversos de interés especial fueron depleción de volumen (9.2%) y lesión renal aguda (0.8%); la tasa de interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 8.4%. La depleción de volumen causada por la dapagliflozina se relaciona con la inducción de la diuresis; las personas de edad avanzada tienen mayor riesgo, así como los pacientes que reciben antihipertensivos y aquellos con disfunción renal. En consecuencia, se recomienda monitorear el estado de volumen y la función renal antes y durante el tratamiento con dapagliflozina en estos casos. La dapagliflozina debe interrumpirse de forma temporal hasta que se corrija la depleción de volumen. Cuando se administra junto con insulina o un secretagogo de insulina, la dapagliflozina aumenta el riesgo de hipoglucemia. Antes de iniciar el tratamiento con dapagliflozina, los pacientes con DBT2 deben ser evaluados para detectar los factores de riesgo de cetoacidosis diabética; esta se debe considerar si los pacientes presentan síntomas inespecíficos de cetoacidosis diabética, independientemente del nivel de glucosa. En caso de sospecha o diagnóstico de cetoacidosis diabética, la dapagliflozina debe interrumpirse inmediatamente. Es importante destacar que todos los casos de cetoacidosis e hipoglucemia grave vinculados con la dapagliflozina se produjeron en pacientes con DBT2. Este fármaco puede aumentar el riesgo de infecciones del tracto urinario, infecciones genitales y gangrena de Fournier. En caso de sospecha de gangrena de Fournier, la dapagliflozina debe suspenderse e iniciarse de forma rápida el tratamiento de esta complicación.

Dosis y administración

Para el tratamiento de la ICFeR, la dosis recomendada de dapagliflozina es de 10 mg una vez al día, administrada por vía oral. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o

moderada, ni sobre la base de la función renal. No obstante, en la Unión Europea, la dosis inicial recomendada de dapagliflozina en pacientes con insuficiencia hepática grave es de 5 mg una vez al día; en los Estados Unidos, por su parte, la dapagliflozina está contraindicada para los pacientes en diálisis.

La dapagliflozina en el tratamiento de la ICFeR sintomática

La dapagliflozina está incluida en las directrices actuales para el abordaje de la ICFeR, y junto con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los bloqueantes de los receptores de angiotensina, los inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina, los betabloqueantes y los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, forma parte del tratamiento central para todos los pacientes con IC. Diversos estudios han demostrado la mayor eficacia de la dapagliflozina para prevenir la muerte u hospitalización por IC en pacientes con ICFeR, en comparación con placebo. Aún no se ha comparado de manera directa la dapagliflozina con otros agentes farmacológicos en pacientes con ICFeR y las comparaciones indirectas no han demostrado diferencias aparentes en la eficacia. En general, el tratamiento con dapagliflozina se considera seguro y tolerable en pacientes con ICFeR. Además, junto con el estándar de atención, representa un tratamiento rentable. Un estudio indicó que la dapagliflozina más un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina es más rentable que el sacubitril/valsartán más el estándar de atención en pacientes con ICFeR.

Conclusiones

La dapagliflozina, en dosis de 10 mg por día, junto con el estándar de atención reduce el riesgo de empeoramiento de la IC o muerte por causas cardiovasculares en pacientes con ICFeR, independientemente de la presencia de DBT2. La dapagliflozina es un agente eficaz y, en general, bien tolerado, que representa una nueva adición valiosa a las opciones disponibles para la ICFeR sintomática.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2023
www.siicalud.com

Título original: Dapagliflozin: A Review in Symptomatic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction

Autor: Blair H

Institución: Springer Nature, Auckland, Nueva Zelanda

Fuente: American Journal of Cardiovascular Drugs 21(6):701-710, Nov 2021

El presente artículo fue seleccionado de la base de datos SIIC Data Bases por la compañía patrocinante de este ejemplar. El contenido es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de I+D. Impreso en la República Argentina, marzo de 2023. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.

Dapagliflozina, una herramienta efectiva y bien tolerada para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca



Dr. Ezequiel Forte

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC). *Fellow* de la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC). Director del Consejo de Cardiometabolismo SAC.
Director médico en CENDIC, Concordia, Entre Ríos

La insuficiencia cardíaca (IC) es un cuadro clínico complejo, multifactorial y progresivo, caracterizado por un deterioro de la función cardíaca secundaria a una anomalía cardíaca estructural, funcional o ambas. La historia natural de la IC se caracteriza por un empeoramiento y deterioro progresivo del estado de rendimiento del paciente. Los resultados combinados de los ensayos fundamentales demuestran una disminución progresiva de la mortalidad por todas las causas, con la adición de cada farmacoterapia sucesiva basada en la evidencia. Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) se han convertido en uno de los pilares esenciales en el tratamiento de los pacientes con IC con fracción de eyección reducida (ICFER) con recomendación IA de las principales guías de tratamiento.¹ Han demostrado una gran efectividad: solo debemos tratar 21 pacientes para prevenir un evento de IC o de muerte cardiovascular (MCV). La mortalidad estimada a 2 años se reduce a partir de un valor basal del 35% al 10% en los pacientes que logran tener terapia con los 4 fármacos efectivos: betabloqueantes (BB), receptores de los antagonistas de mineralocorticoides (MRA), sacubitril/valsartan (inhibidores del receptor de angiotensina y neprilisina, ARNI) e iSGLT-2.² La cuádruple terapia podría prolongar 8.3 años adicionales libres de MCV o internaciones por IC (para un paciente de 55 años), cuando la comparamos con BB + antagonistas del receptor de angiotensina II (ARAII)-inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA).³ El sexo femenino, la edad avanzada con fragilidad, la presión arterial baja, la frecuencia cardíaca baja, el índice de masa corporal bajo y la IC avanzada son variables que se relacionan de manera constante con una aplicación deficiente de las guías o bien con la escasa titulación de los fármacos.⁴ En este contexto, la dapagliflozina es un fármaco con excelente tolerancia y perfil de seguridad que no requiere titulación, lo que representa una ventaja competitiva frente a otros agentes. Los eventos adversos (EA) significativos en el estudio DAPA-HF⁵ no fueron superiores a los del grupo que recibió placebo. En ese sentido,

el 4.7% de los pacientes en el grupo de dapagliflozina y el 4.9% en el grupo de placebo suspendieron el tratamiento ($p = 0.79$). Los EA en el DAPA-HF fueron infrecuentes y ocurrieron con una incidencia similar en ambos grupos.⁶ A esta información se agrega el análisis de subgrupos en relación con dos poblaciones de interés: los pacientes añosos y los sujetos en tratamiento con diuréticos. Los EA de depleción de volumen, hipotensión o EA serios relacionados con la edad fueron similares, incluso en los pacientes > 75 años⁷ (más allá de eso, se recomienda monitorizar el estado de volumen de los individuos que inician dapagliflozina, principalmente los añosos y aquellos con fragilidad). Asimismo, en el DAPA-HF más del 90% de los pacientes se encontraban en tratamiento con diuréticos. No se encontraron mayores EA serios, discontinuación o eventos renales en el grupo que se hallaba en tratamiento con furosemida, pero sí se observó un leve incremento en la depleción de volumen, por lo que se recomienda, siempre según criterio clínico, reducir las dosis de diuréticos de asa si el estado de la volemia lo permite.⁸ Los eventos de cetoacidosis diabética euglucémica descritos con los iSGLT-2 son muy poco frecuentes (0.1%), raramente los observamos en la práctica diaria y se dan solo en los pacientes con diabetes. En este sentido, se recomienda suspender los iSGLT-2 si el paciente requiere ayuno, va a recibir contraste endovenoso, va a ser sometido a una cirugía, presenta sepsis o bien se encuentra con signos de deshidratación. Las infecciones genitales se previenen fácilmente con una buena higiene y, en caso de que aparezcan, raramente hay que suspender el tratamiento dado que mejoraran con un antimicótico tópico o bien con una dosis única de fluconazol. La hipotensión es poco frecuente y se asocia con el tratamiento concomitante con ARNI/IECA/ARAII o BB. No se ha demostrado mayor riesgo de lesión renal aguda en pacientes tratados con iSGLT-2. Se puede utilizar dapagliflozina en pacientes hasta estadios avanzados de deterioro de la función renal (tasa de filtrado glomerular [TFG] > 25/30 ml/min/1.73 m²), por lo que los médicos no debemos considerar como una contraindicación la presencia de alteración en la función renal. Incluso, si bien la depleción de volumen puede conducir potencialmente a deterioro renal, la constricción arteriolar aferente, que es inducida por iSGLT-2, reduce la presión intraglomerular, protegiendo al glomérulo y enlenteciendo el deterioro de la función renal.⁹

En conclusión, la dapagliflozina se ha incorporado al tratamiento más básico de la ICFER impulsada por su alta efectividad y adecuado perfil de seguridad.

Bibliografía

- Haydock PM, Flett AS. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 108(19):1571-1579, 2022.
- Bassi NS, Ziaiean B, Yancy CW, Fonarow GC. Association of optimal implementation of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy with outcome for patients with heart failure. *JAMA Cardiol* 5(8):948-951, 2020.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, Cunningham JW, Pedro Ferreira J, Zannad F, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised contro-

lled trials. *Lancet* 396(10244):121-128, 2020.

- Rashid AM, Khan MS, Fudim M, DeWald T, DeVore A, Butler J. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Curr Probl Cardiol* 48(5):101596, 2023.

- 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* 381(21):1995-2008, 2019.

- Kapinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose- agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context* [Internet]. 2020 Feb 28;9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.7573/dic.2019-11-3>

- Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation* 141(2):100-111, 2020.

- Jackson AM, Dewan P, Anand IS, Bělohávek J, Bengtsson O, de Boer RA, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 142(11):1040-1054, 2020.

- Verma S, McMurray JJV, Cherney DZL. The metabolodiuretic promise of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibition: the search for the sweet spot in heart failure. *JAMA Cardiol* 2(9):939-940, 2017.