



¿Qué actualizaciones existen a diciembre de 2021 acerca de 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.

Introducción

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 beta-bloqueantes y/o antagonistas de la aldosterona (AA) dependiendo de la tolerancia del paciente y del estadio evolutivo de la enfermedad. Los IECA y beta-bloqueantes 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).

Estudio pivotal

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, estratificados por la presencia de DM2 confirmada. 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%), beta-bloqueantes (96%) y AA (71%). Un 56% recibía IECA. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. La variable primaria compuesta ocurrió en 386 participantes (16,3%) en el grupo dapagliflozina versus 502 participantes (21,2%) en grupo placebo (HR 0,74, IC 95% [0,65-0,85]; $p<0,001$). Al analizar los componentes de la variable primaria por separado se obtuvieron los siguientes resultados: hospitalización por IC/visita a urgencias HR 0,70 (IC 95% [0,59-0,83]) y muerte CV HR 0,82 (IC 95% [0,69-0,98]). 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).

Evidencia hasta marzo de 2021

Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre el uso de dapagliflozina en la insuficiencia cardíaca, con los términos "dapagliflozin" y "heart failure". En la primera revisión, a marzo de 2021, se encontraron 326 resultados, de los que se analizaron el estudio pivotal (previamente expuesto), cuatro estudios post-hoc del mismo, un estudio clínico de fase III y un metanálisis.

Del análisis de los 4 estudios post-hoc del ensayo clínico pivotal se desprendían los siguientes resultados:

- 1) Dapagliflozina se asocia a una reducción estadísticamente significativa de la incidencia de hospitalización por IC/muerte CV comparado con placebo, independientemente de la calidad de vida del paciente al inicio de la terapia (14)
- 2) Según la edad, dapagliflozina se asocia con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de hospitalización por IC/muerte CV en pacientes mayores de 55 años, pero no en menores de esta edad (15).
- 3) Se observa un impacto estadísticamente significativo de dapagliflozina en la hospitalización por IC/muerte CV en aquellos pacientes con más de 2 años de evolución de la IC, comparado con 2-12 meses de duración. Esta reducción del riesgo no es significativa para aquellos cuya duración de la IC es de 1 a 2 años (16).
- 4) En el análisis del subgrupo de pacientes diabéticos y no diabéticos, en ambos se observa una reducción del riesgo de hospitalización por IC/muerte CV estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina (17).

El ensayo clínico controlado DEFINE-HF (*Dapagliflozin Effects on Biomarkers, Symptoms and Functional Status in Patients with HF with Reduced Ejection Fraction*) (18) randomizado, doble ciego y multicéntrico tuvo como objetivo 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_r, NYHA II-III con o sin DM2. Al igual que el estudio pivotal, gran parte de los participantes incluidos (62%) presentaban DM2. De este ensayo se desprendía que no se encontraron diferencias significativas en el promedio del valor de pro-BNP a las 6 y 12 semanas en los grupos dapagliflozina versus placebo (18).



Por último, se analizó una revisión sistemática publicada en noviembre de 2020, cuyo objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de los iSGLT2 en pacientes con IC (19). Para ello, se incluyeron 9 ensayos clínicos controlados en la revisión sistemática (7 ECAs con bajo riesgo de sesgo, 2 ECAs con inconsistencias en la selección de los resultados a reportar), de los cuales 4 ECAs incluyeron exclusivamente pacientes con IC y DM2 y la mayoría de participantes presentaban clase funcional II NYHA. En el metaanálisis se incluyeron 5 ECA, de cuyos resultados se desprendía que los iSGLT2 (dapagliflozina o empagliflozina) comparados con placebo, 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%) (20).

Nueva evidencia publicada hasta diciembre de 2021

Actualizando la revisión previa, utilizando los términos “dapagliflozin” y “heart failure” y restringiendo la búsqueda al período comprendido entre el 01 de marzo de 2021 y el 20 diciembre de 2021, se encontraron 182 nuevas publicaciones, de las cuales se analizaron 8 estudios post-hoc, 2 metaanálisis y 2 estudios de la vida real por responder al objetivo planteado.

En la siguiente tabla se resumen los hallazgos de los estudios post-hoc.

Tabla 1. Resultados de estudios post-hoc obtenidos con la nueva revisión.

Estudio	Objetivo	Resultados
Adamson C, et al (21)	Determinar la eficacia de dapagliflozina versus placebo para la variable primaria del estudio pivotal según el IMC basal*	1348 participantes (28,4%) tenían IMC normal/desnutrición, 1722 (36,3%) sobrepeso, 1013 (21,4%) obesidad grado I, 659 (13,9%) obesidad grado II/III
	Definición de grupos: - Normopeso/desnutrición:	Dapagliflozina versus placebo:: - Normal/desnutrición: HR 0,74;



	<p><24,9 kg/m² - Sobrepeso: 25,0-29,9 kg/m² - Obesidad grado I: 30,0-34,9 kg/m² - Obesidad grado II/III: >35,0 kg/m²</p>	<p>IC 95% [0,58-0,94] - Sobrepeso: HR 0,81; IC 95% [0,65-1,02] - Obesidad grado I: HR 0,68; IC 95% [0,50-0,92] - Obesidad grado II/III: HR 0,71; IC 95% [0,51-1,00]</p> <p><i>Valor-p de la interacción=0,79</i></p>
Butt JH, et al (22)	<p>Eficacia (variable primaria del estudio pivotal) y seguridad de dapagliflozina versus placebo según la etiología de la IC</p>	<p>2674 participantes (56.4%) etiología isquémica, 2070 (43.6%) etiología no isquémica:</p> <p>Dapagliflozina versus placebo: - Isquémica: HR 0,77; IC 95% [0,65-0,92] - No isquémica: HR 0,71; IC 95% [0,58-0,87]</p> <p><i>Valor-p de la interacción=0,55</i></p> <p><i>Sin diferencias significativas en seguridad</i></p>
Butt JH, et al (23)	<p>Eficacia (variable primaria del estudio pivotal) y seguridad de dapagliflozina versus placebo según el sexo</p>	<p>1109 mujeres (23,4%)</p> <p>Dapagliflozina versus placebo: - Mujeres: HR 0,73; IC 95% [0,63-0,85] - Hombres: HR 0,79; IC 95% [0,59-1,06]</p> <p><i>Valor-p de la interacción=0,67</i></p> <p><i>Sin diferencias significativas en seguridad</i></p>
Butt JH, et al (24)	<p>Determinar el impacto de</p>	<p>Rango NT-proBNP: 58-46832</p>



BOLETÍN FARMACOLÓGICO

	<p>dapagliflozina en la concentración de NT-proBNP y determinar la eficacia (variable primaria compuesta del estudio pivotal) de dapagliflozina según la concentración de NT-proBNP al inicio.</p> <p>4 grupos según NT-proBNP:</p> <ol style="list-style-type: none">1) <857 pg/mL2) 857-1437 pg/mL3) 1438-2650 pg/mL4) >2650 pg/mL	<p>pg/mL</p> <p>Cambio medio de NT-proBNP a los 8 meses:</p> <ul style="list-style-type: none">- Dapagliflozina: -196 pg/mL (DE 2387 pg/mL)- Placebo: 101 pg/mL (DE 2944 pg/mL) <p>Reducción media por mínimos cuadrados absolutos: -303 pg/mL; IC 95% [-457 a -150 pg/mL]</p> <p>Variable primaria compuesta según grupos NT-proBNP, dapagliflozina versus placebo:</p> <ol style="list-style-type: none">1) HR 0,43; IC 95% [0,27-0,67]2) HR 0,77; IC 95% [0,56-1,04]3) HR 0,78; IC 95% [0,60-1,01]4) HR 0,78; IC 95% [0,64-0,95] <p><i>A favor de dapagliflozina</i></p>
<p>Butt JH, et al (25)</p>	<p>Eficacia de dapagliflozina en la variable primaria del estudio pivotal según la presencia o no de fibrilación auricular (FA)</p>	<p>Dapagliflozina versus placebo:</p> <ul style="list-style-type: none">- Grupo FA: 394/1910 participantes (20,6%) presentaron el evento HR 0,75 (IC 95% [0,62-0,92])- Grupo no FA: 494/2834 participantes (17,4%) presentaron el evento. HR 0,74 (IC 95% [0,62-0,88]) <p><i>Valor-p de la interacción=0.88</i></p>



Curtain JP, et al (26)	Determinar la eficacia de dapagliflozina en reducción de la incidencia en la variable compuesta arritmia ventricular severa**, paro cardíaco resucitado y muerte súbita ** Definida como taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, Torsade de Pointes, taquiarritmia ventricular y arritmia ventricular	- Evento: 315/4744 participantes (6,6%) Arritmia ventricular severa: 115 participantes Paro cardíaco resucitado: 8 participantes Muerte súbita: 206 participantes - No evento: 4429/4744 (93,4%) <i>Sin diferencias en el tratamiento farmacológico o eventos CV previos entre los grupos</i> Grupo evento (variable compuesta): - Dapagliflozina: 40/2373 participantes (5,9%) - Placebo: 175/2371 participantes (7.4%) HR 0,79; IC 95% [0,63-0,99]; p=0,037
Docherty KF, et al (27)	Estimar la eficacia proyectada a largo plazo de dapagliflozina para la variable primaria del estudio pivotal.	Media de supervivencia libre de evento en un adulto de 65 años fue de 6,2 años para placebo versus 8,3 años para dapagliflozina, representando una ganancia de 2,1 años (IC 95% [0,8-3,3 años]; p=0,002)
Jhund PS, et al (28)	Eficacia de dapagliflozina en la reducción del riesgo de hospitalizaciones por IC y muerte CV	809 hospitalizaciones por IC en 548 pacientes (de 4744 participantes) - Dapagliflozina: 340



		<p>hospitalizaciones en 230 participantes - Placebo: 469</p> <p>hospitalizaciones en 318 participantes</p> <p>500 muertes CV: - Dapagliflozina 227 muertes - Placebo 273 muertes</p> <p>Incidencia acumulada de hospitalización o muerte CV: - Dapagliflozina: 16,3 cada 100/año - Placebo: 21,6 cada 100/año</p> <p>Tasa de riesgo: 0,75 (0,65-0,88); p=0,0002 (a favor de dapagliflozina)</p>
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**IMC: índice de masa corporal*

Un metaanálisis publicado en marzo de 2021 tuvo como objetivo determinar la eficacia de dapagliflozina en pacientes con IC con FEVlr con o sin DM2. Se incluyeron 9 ECAs (6278 participantes), de los cuales 1108 presentaron hospitalización por IC o muerte CV. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue bajo, aunque en algunos estudios se reportaron inconsistencias. 5 ECAs reportaron como variable primaria combinada hospitalización por IC/muerte CV, de los cuales 473 participantes recibieron dapagliflozina y 635 placebo. Dapagliflozina se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de presentar el evento de la variable primaria (RR 0,75; IC 95% [0,68-0,84]; p<0,00001; I²=0%). Este efecto también se observó para la hospitalización por IC (RR 0,72; IC 95% [0,63-0,83]; p<0,00001; I²=0%) y muerte CV (RR 0,80; IC 95% [0,68-0,93]; p<0,004; I²=0%) (29).

Otro metaanálisis publicado en octubre de 2020 con similares objetivos, incluyó 4 ECAs con 6738 participantes (3 de bajo riesgo de sesgo, 1 con alto riesgo de sesgo). Un 62,7% (4226 participantes) presentaban DM2 y un 77,3% FEVlr. Dapagliflozina se asoció con una reducción estadísticamente significativa del riesgo de hospitalización por IC (RR 0,72; IC 95% [0,63-0,82]; p<0,00001; I²=28%), de mortalidad por todas las causas (RR 0,83; IC 95% [0,74-0,94]; p<0,004; I²=0%), muerte CV (RR 0,86; IC 95% [0,74-0,99]; p<0,03; I²=0%) y eventos cardiovasculares mayores (RR 0,88; IC 95%



[0,78-0,9]; $p < 0,03$; $I^2 = 12\%$) versus placebo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en aspectos de seguridad entre los grupos (30).

Un estudio publicado en agosto de 2021 tuvo como objetivo evaluar la elegibilidad de pacientes ambulatorios con IC con FEVlr para tratamiento con iSGLT2. Se evaluaron retrospectivamente pacientes con IC con FEVlr ($\leq 40\%$), entre enero y diciembre de 2020, utilizando como criterios de elegibilidad para tratamiento con dapagliflozina los criterios de inclusión y exclusión de los ensayos clínicos DAPA-HF y EMPEROR-reduced (estudio pivotal de empagliflozina) y los criterios de indicación de la ficha técnica de la FDA de dapagliflozina. De 554 pacientes evaluados, 113 pacientes presentaban información incompleta, principalmente por ausencia del valor de NTproBNP, por lo que 441 pacientes se seleccionaron para la evaluación final. Un 82% eran de sexo masculino y la edad media fue de $74,7 \pm 10,1$ años. La FEVI media era de $32 \pm 6\%$. Un 83% presentaba clase funcional II y un 17% clase funcional III. Un 43% presentaba DM (31).

Como hallazgos se destacan:

- Un 45% (198 pacientes) serían candidatos para iniciar dapagliflozina o empagliflozina
- Un 14% (61 pacientes) serían candidatos para iniciar solo dapagliflozina
- Un 5% (23 pacientes) serían candidatos para iniciar solo empagliflozina
- No se encontraron diferencias significativas entre pacientes diabéticos y no diabéticos ($p = 0,23$)
- Un 36% no cumplía con los criterios de elegibilidad para tratamiento con gliflozinas, principalmente por no alcanzar los valores de NT-proBNP establecidos
- Considerando únicamente los criterios de indicación de dapagliflozina de la ficha técnica de la FDA, un 86% (381 pacientes) serían candidatos para iniciar este fármaco (31).

Otro estudio publicado en noviembre de 2021 tuvo como objetivo determinar el riesgo de reingreso y muerte al alta de pacientes hospitalizados por IC con FEVlr y candidatos a tratamiento con dapagliflozina (según los criterios de indicación de su ficha técnica de la FDA). A su vez, se determinaron los potenciales beneficios de dapagliflozina en esta población. Se identificaron 6576 candidatos al alta de 7523 pacientes hospitalizados por IC con FEVlr (87,4%). 2594 (39,5%) pacientes presentaban diabetes. La incidencia de mortalidad al año fue de 37,2% (36-38,3%), de readmisión por IC 33,2% (32,1-34,4%) y readmisión por cualquier causa 63,1% (62-64,3%). Aplicando la reducción del riesgo relativo observada en DAPA-HF, se observó una incidencia de mortalidad proyectada al año de 32% (28,1-36,3%), determinando una reducción del riesgo absoluto (RRA) de 5,2% (0,9-9,1%) y un número necesario a tratar (NNT) de 19 (11-114). En el caso de la



readmisión por IC, se observó una incidencia proyectada al año con dapagliflozina de 24,6% (21,2-28,5%), determinando un RRA 8,6% (4,8-12%) y un NNT de 12 (8-12) (32).

Lugar de dapagliflozina en guías de práctica clínica de IC

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 2. Lugar en la terapéutica de la IC-FEV1r de dapagliflozina en GPC.

Guía	Recomendación (revisado marzo 2021)	Cambios en recomendaciones (revisado diciembre 2021)
<i>American College of Cardiology (ACC)</i>	<i>Actualización 2021 (33):</i> Si terapia con sacubitril-valsartán, IECA o ARA-II y un beta-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 m ² respectivamente y NYHA II-IV Sin nivel de recomendación	<i>Sin nueva actualización</i>
<i>National Institute for Health and Care Excellence (NICE)</i>	<i>Actualización 2018 (34):</i> No menciona iSGLT	<i>Sin nueva actualización</i>
<i>European Society of Cardiology/European Journal of Heart Failure</i>	<i>Actualización 2019 (35):</i> Considerar canagliflozina o dapagliflozina en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida o alto riesgo cardiovascular. No se pueden realizar recomendaciones específicas en	<i>Actualización 2021 (36):</i> Se recomienda dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con IC con FEV1r con o sin diabetes, que estén bajo tratamiento con IECA/ARA-II, un beta-bloqueante y un AA.



	<p>pacientes con IC.</p> <p>Evidencia insuficiente para extender esta recomendación en pacientes sin DM2.</p>	Recomendación IA
<p><i>Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Failure Society</i></p>	<p><i>Actualización 2020 (37):</i></p> <p>Se recomienda un iSGLT2, como dapagliflozina, en pacientes con IC con FEVlr sin DM2</p> <p>Recomendación condicional, de alta calidad</p>	<p><i>Actualización 2021 (38):</i></p> <p>Se recomienda un iSGLT2, como dapagliflozina o empagliflozina, en pacientes con IC con FEVlr con o sin DM2</p> <p>Recomendación fuerte, de alta calidad</p>

En febrero de 2021, el NICE realizó un informe de posicionamiento terapéutico acerca del uso de dapagliflozina en la IC con FEVlr. En el mismo, se concluye que dapagliflozina podría considerarse como una opción para el tratamiento crónico de la IC con FEVlr sintomática, en pacientes bajo tratamiento optimizado con un IECA/ARA-II, beta-bloqueantes y AA o sacubitril-valsartán, beta-bloqueantes y AA (39). La evidencia utilizada para esta recomendación proviene del estudio pivotal DAPA-HF (40).



Conclusiones

A la fecha de finalización de esta revisión, a finales de 2021, no se halló nueva evidencia de uso de dapagliflozina en pacientes con IC con FEVlr con o sin diabetes. Aún la principal evidencia proviene del ensayo clínico pivotal DAPA-HF y estudios post-hoc, lo cual denota una limitación para la extracción de conclusiones a nivel de recomendaciones de uso.

Los metaanálisis analizados incluyen estudios publicados previo a la revisión realizada en marzo de 2021, siendo DAPA-HF quien aporta el mayor peso en los resultados.

Persiste siendo un hecho llamativo que la evidencia evalúa el impacto de dapagliflozina en IC con FEVlr en muestras donde la mayoría son diabéticos. De esta forma, la evidencia en el subgrupo de pacientes sin DM2 sigue siendo escasa, no encontrándose novedades en la nueva revisión. Sumado a esto, los resultados para las variables primarias no discriminan entre estas dos subpoblaciones, proyectándose los mismos indistintamente para ambas poblaciones.

El principal cambio que arroja esta nueva revisión es en las GPC, en las cuales se recomienda el uso de dapagliflozina o empagliflozina en pacientes con IC con FEVlr con o sin diabetes basándose en los ensayos clínicos pivotaes DAPA-HF y EMPA-REG. Se destaca la aclaración de las GPC de la European Society of Cardiology y la evaluación de tecnología sanitaria del NICE, en donde se recomienda que dapagliflozina o empagliflozina se añadan en pacientes bajo tratamiento optimizado con un IECA/ARA-II, un beta-bloqueante y un AA o sacubitril-valsartán, un beta-bloqueante y un AA, el cual sea inefectivo por persistencia de sintomatología o no tolerado.

En función de lo anterior, se desprende que pacientes con DM2 e IC, y aquellos sin DM2 que presenten una FEVlr y a pesar de persistir sintomáticos con el tratamiento médico completo y a dosis plenas tolerables, podrían ser candidatos a iniciar tratamiento con dapagliflozina. Esta tiene la ventaja de poder ser utilizada con bajas tasas de filtrado glomerular.

Dada la evidencia actual, frente a la decisión de utilizar dapagliflozina en pacientes con IC con las características ya descritas, es recomendable realizar una monitorización terapéutica estrecha, valorando periódicamente tanto su efectividad como su seguridad.



Bibliografía

1. Información Farmacoterapéutica. Novedades en insuficiencia cardíaca. 2021. 29(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. Listado de Medicamentos MSP [Internet]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listado.medicamentos.listadomedicamentos>
11. De Santis A., Galarraga F., Domínguez V. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2: alertas de seguridad emitidas desde su comercialización. 2017.
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. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, Diez M, Petrie MC, Verma S, et al. 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. *Circulation.* 14 de enero de 2020;141(2):90-9.
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. 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.
 18. 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.
 19. Chambergó-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.
 20. Chambergó-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.
 21. Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, Bělohlávek J, Chiang C, Diez M, et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *Eur J Heart Fail*. octubre de 2021;23(10):1662-72.
 22. Butt JH, Nicolau JC, Verma S, Docherty KF, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin according to aetiology in heart failure with reduced ejection fraction: insights from the DAPA-HF trial. *Eur J Heart Fail*. abril de 2021;23(4):601-13.
 23. Butt JH, Docherty KF, Petrie MC, Schou M, Kosiborod M, O'Meara E. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Men and Women With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction A Prespecified Analysis of the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure Trial. *JAMA*. marzo de 2021;6(6):678-89.
 24. Butt JH, Adamson C, Docherty KF, de Boer RA, Petrie MC, Inzucchi SE, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide: Insights From the DAPA-HF Trial. *Circ Heart Fail*. diciembre de 2021;14(12):e008837.
 25. Butt JH, Docherty KF, Jhund PS, Boer RA, Böhm M, Desai AS, et al. Dapagliflozin and atrial fibrillation in heart failure with reduced ejection fraction: insights from DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 24 de noviembre de 2021;ejhf.2381.
 26. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, Petrie MC, Inzucchi SE, Køber L, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden



- death in DAPA-HF. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2021;42(36):3727-38.
27. Docherty KF, Pardeep JS, Claggett B. Extrapolating Long-term Event-Free and Overall Survival With Dapagliflozin in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction An Exploratory Analysis of a Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. julio de 2021;6(11):1298-305.
 28. Jhund PS, Ponikowski P, Docherty KF, Gasparyan SB, Böhm M, Chiang C-E, et al. Dapagliflozin and Recurrent Heart Failure Hospitalizations in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: An Analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 18 de mayo de 2021;143(20):1962-72.
 29. Cai R, Xu Y, Su Q. Dapagliflozin in Patients with Chronic Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. Dini F, editor. *Cardiol Res Pract*. 30 de marzo de 2021;2021:1-12.
 30. Zheng X-D, Qu Q, Jiang X-Y, Wang Z-Y, Tang C, Sun J-Y. Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Events, Death, and Safety Outcomes in Patients with Heart Failure: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs*. mayo de 2021;21(3):321-30.
 31. Monzo L, Ferrari I, Cicogna F, Tota C, Calò L. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors eligibility in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. octubre de 2021;341:56-9.
 32. Vaduganathan M, Greene SJ, Zhang S, Solomon N, Chiswell K, DeVore AD, et al. Projected Clinical Benefits of Implementation of SGLT-2 Inhibitors among Medicare Beneficiaries Hospitalized for Heart Failure. *J Card Fail*. noviembre de 2021;S107191642100470X.
 33. 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 Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. febrero de 2021;77(6):772-810.
 34. Real J, Cowles E, Wierzbicki AS. Chronic heart failure in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 24 de septiembre de 2018;k3646.
 35. 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.
 36. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 21 de septiembre de 2021;42(36):3599-726.
 37. O'Meara E, McDonald M, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines: Clinical Trial Update on Functional Mitral Regurgitation, SGLT2 Inhibitors, ARNI in HFpEF, and Tafamidis in Amyloidosis. *Can J Cardiol*. febrero de 2020;36(2):159-69.



38. McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Cardiol.* abril de 2021;37(4):531-46.
39. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. *Technol Apprais Guid.* febrero de 2021;25.
40. Dapagliflozin for treating heart failure with reduced ejection fraction. *Single Technology Appraisal.* Mayo de 2020.