

Dapagliflozina en Insuficiencia Cardíaca: Estudio DELIVER

Entrevista al Dr. Jorge Thierer



Línea
Cardiometabolismo
Bagó

Dapagliflozina en Insuficiencia Cardíaca: Estudio DELIVER



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

SIIC: ¿Cuál es el objetivo principal del estudio DELIVER en relación con la dapagliflozina?

JT: En principio es bueno comenzar recordando que la insuficiencia cardíaca (IC) se divide, según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), en IC con FEVI reducida ($\leq 40\%$), IC con FEVI levemente reducida (41 – 49%) e IC con FEVI preservada ($\geq 50\%$). 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. Específicamente en la IC con FE levemente reducida se admitía el uso de antagonistas neurohormonales, pero con baja fuerza de indicación.¹ Ese año conocimos los resultados del estudio EMPEROR Preserved (n = 5988), que demostró que en pacientes con IC y FEVI $> 40\%$ la empagliflozina, un inhibidor del cotransporte sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2), era capaz de disminuir significativamente un punto final combinado de muerte cardiovascular (MCV)/hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC), el total de las HIC y, además, de atenuar la caída de filtrado glomerular que está incrementada en los pacientes con IC.² Al año siguiente, en 2022, se publicó DELIVER (n = 6263), que, en pacientes con similares características evaluó el efecto de la dapagliflozina sobre un punto final primario combinado de MCV/empeoramiento de la IC, y como 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.³ Como veremos, los resultados fueron ampliamente satisfactorios.

¿Qué diferencia en cuanto a resultados tiene el uso de dapagliflozina en pacientes con FEVI superior al 40%, comparado con aquellos con fracción de eyección inferior a ese porcentaje?

En el estudio DAPA-HF,⁴ en el que se había testeado la dapagliflozina en pacientes con FEVI $\leq 40\%$, hubo una reducción significativa del punto final primario MCV/empeoramiento de la IC de 15,6% anual en la rama placebo a 11,6% anual en la rama dapagliflozina (una reducción de riesgo del 26%). En el estudio DELIVER ese mismo punto final se redujo de 9,6 % anual en el placebo a 7,8% anual en la rama dapagliflozina (una reducción del 18%). En ambos casos, el efecto fue significativo. Vale la pena señalar la menor incidencia de eventos en DELIVER respecto de DAPA-HF, lo cual señala claramente el peor pronóstico de la IC con FEVI $\leq 40\%$ en comparación con la IC con FEVI mayor.

Tanto en pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$ como con FEVI $> 40\%$, la dapagliflozina demostró reducción significativa del punto final primario MCV/empeoramiento de la IC.

En los dos estudios hubo reducción de la HIC: de 9.8% a 6.9% anual en DAPA-HF y de 6,5% a 5% anual en DELIVER. En ambos casos, la reducción fue significativa, aunque por cuestiones de diseño no se presentaron valores de p. En la Tabla 1 presentamos los resultados del estudio DELIVER.

Tabla 1. 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%.

¿Cómo se definió el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en este estudio?

En DELIVER, el empeoramiento de la IC se definió como la HIC o la visita urgente a guardia para recibir tratamiento. La mayoría de los episodios de empeoramiento correspondieron a HIC: en la rama placebo la incidencia anual de empeoramiento fue de 7.2%, pero específicamente la de HIC fue de 6.5% y la de visita urgente a guardia de solo 1.1%

¿Qué diferencias se observaron en la incidencia de eventos adversos entre el grupo de dapagliflozina y el grupo placebo?

En principio hay que aclarar que eventos adversos no es lo mismo que efectos adversos. Los efectos adversos son atribuibles al fármaco; los eventos adversos implican toda evolución desfavorable, o de riesgo, e incluyen a los efectos adversos de significación más la mala evolución debida a la enfermedad. En DELIVER, la incidencia de eventos adversos serios, incluyendo muerte, no difirió significativamente entre las ramas placebo (45.5%) y dapagliflozina (43.5%). La incidencia específica de algunos eventos adversos de mayor interés clínico fue baja, sin diferencia entre ambas ramas. Así, por ejemplo, la amputación (0.8% con placebo vs. 0.6% con dapagliflozina), la cetoacidosis diabética (0.1% vs. 0%), la hipoglucemia clínicamente relevante (0.2% en ambas ramas), depleción de volumen que llevara a discontinuar el tratamiento (1.3% vs. 1%), o cualquier evento adverso que forzara dicha conducta (5.8% en ambas ramas).³

¿Cuál fue el impacto de la dapagliflozina en la carga de síntomas de los pacientes según el Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)?

El KCCQ es un instrumento validado, autoadministrado y específico para la IC que cuantifica la frecuencia, carga y estabilidad de los síntomas, las limitaciones físicas y sociales, la calidad de vida y la autoeficacia, basado en 23 componentes individuales. Las puntuaciones de cada uno de los 23 componentes del KCCQ se escalan de 0 a 100: las puntuaciones de 100 representan ausencia de síntomas o limitaciones y las puntuaciones más bajas indican síntomas y limitaciones más graves. En DELIVER se formuló el KCCQ al ingreso al estudio y a los 8 meses. Si bien los puntajes aumentaron en todos los componentes en ambas ramas, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con mayor mejoría que el placebo en casi todos los componentes individuales. Las mejoras más significativas con dapagliflozina se observaron en mejoras en la frecuencia del edema de las extremidades inferiores, limitación del sueño por dificultad para respirar y limitación en las actividades deseadas por dificultad para respirar.^{3,5}

¿Hubo diferencias en los resultados con el uso de dapagliflozina en pacientes con y sin diabetes?

Si bien las gliflozinas fueron entendidas inicialmente como fármacos específicos para el tratamiento de la diabetes, el hallazgo de que su capacidad de reducir la incidencia de IC no pasa por el efecto sobre la hemoglobina glucosilada llevó a testearlas en el tratamiento de la IC en pacientes con y sin diabetes. Y, de hecho, su efecto beneficioso se verifica por igual en presencia y ausencia de diabetes. Así, en DELIVER, la reducción del riesgo de incidencia del punto final primario fue 17% en los pacientes con diabetes y 19% en aquellos sin esta condición. Vale aclarar que nos referimos a la diabetes tipo 2, ya que la diabetes tipo 1 fue criterio de exclusión para entrar al estudio.

El efecto benéfico de la dapagliflozina en insuficiencia cardíaca, se presenta por igual en pacientes con presencia o ausencia de diabetes.

¿Qué papel desempeñó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la evaluación de los resultados del estudio?

En el estudio EMPEROR Preserved, con empagliflozina, no hubo diferencia significativa en el efecto del fármaco para disminuir el punto final primario MCV/HIC en diferentes estratos de la FEVI: 41-49%, 50-59%, 60% o más.² Pero al considerar el efecto específico sobre el total de las hospitalizaciones por IC, sí se vio que el beneficio parecía desaparecer en el grupo con FEVI \geq 60%. Y un análisis ulterior más detallado señaló el límite de beneficio para los puntos finales primarios y secundarios en una FEVI de 65%.⁶

En el estudio DELIVER estas diferencias de acuerdo con la FEVI basal no se manifestaron. Los resultados fueron similares cualquiera fuera la FEVI, en el efecto de la dapagliflozina sobre los puntos finales.³ De cualquier manera, la idea de un límite para el efecto de la empagliflozina pero no para la dapagliflozina fue descartado por un metanálisis de ambos estudios, que plantea un efecto uniforme de ambas sobre los puntos finales considerados en todo el espectro de la FEVI, sin límite superior para el beneficio.⁷

¿Cómo se comparan los resultados de la dapagliflozina con los de otros inhibidores del SGLT2, como empagliflozina, en estudios similares?

En el metanálisis citado se evidencia claramente que los efectos de la empagliflozina en EMPEROR Preserved y de la dapagliflozina en DELIVER, en pacientes con FE \geq 40% son similares, con ausencia de heterogeneidad.⁷ Los resultados con ambos fármacos no difieren en ninguno de los puntos finales considerados. La consolidación de la evidencia llevó a que las guías de práctica clínica más recientes consideren a las gliflozinas como indicación IA para el tratamiento de la IC con FEVI $>$ 40%, así como ya lo eran para el tratamiento de la IC con FEVI \leq 40%.

Las guías de práctica clínica más recientes consideran a las gliflozinas como indicación para el tratamiento de la IC con FEVI $>$ 40%.

¿Qué efectos tuvo la dapagliflozina sobre la mortalidad cardiovascular específica, en comparación con el placebo?

En DELIVER, la MCV bajó de 3.8% a 3.3% anual (una reducción del 12% que no llegó a ser significativa) y la muerte de todas las causas prácticamente no se modificó (7.6% vs. 7.2% anual).³ (Tabla 1)

En EMPEROR Preserved, la reducción de la MCV había sido también del 12%, y también no significativa.² Pero el metanálisis de Vaduganathan que citamos, al considerar en forma conjunta ambos estudios, con 12 251 pacientes, llevó esa reducción común del 12% al límite de la significación estadística, con un valor de $p = 0.052$.⁷ Es la primera vez que una intervención farmacológica tiene en el contexto de la IC con FEVI > 40% demostración de un efecto tan favorable sobre la MCV.

¿Qué repercusiones clínicas tienen los resultados del estudio DELIVER para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada? ¿Qué recomendaciones se pueden derivar para la práctica clínica diaria en cardiología?

No solo para la IC con FEVI preservada ($\geq 50\%$), sino también para la IC con FEVI levemente deprimida (41 – 49%). Como señalamos, hemos pasado en pocos años de no tener tratamiento específico para la IC con FEVI > 40% a contar con una intervención farmacológica que mejora sensiblemente el pronóstico. Análisis ulteriores de DELIVER han demostrado que el efecto beneficioso se da independientemente de la edad,⁸ la presión arterial,⁹ la clase funcional,¹⁰ o la presencia de fragilidad.¹¹ Todo ello ha hecho que las gliflozinas sean hoy indicación IA para tratar a los pacientes con FEVI > 40%, en los más recientes consensos y guías.^{12,13}

Referencias bibliográficas

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 42:3599-3726, 2021.
2. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Bohm M et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 385:1451-1461, 2021.
3. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF et al. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 387:1089-1098, 2022.
4. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Martinez FA et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 381:1995-2008, 2019.
5. Peikert A, Chandra A, Kosiborod MN, Claggett BL, Desai AS, Jhund PS et al. Association of Dapagliflozin vs Placebo With Individual Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Components in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the DELIVER Trial. *JAMA Cardiol* 8:684-690, 2023.
6. Butler J, Packer M, Filippatos G, Ferreira JP, Zeller C, Schnee J et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J* 43:416-426, 2022.
7. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 400:757-767, 2022.
8. Peikert A, Martinez FA, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction According to Age: The DELIVER Trial. *Circ Heart Fail* 15:e010080, 2022.
9. Selvaraj S, Vaduganathan M, Claggett BL, Miao ZM, Fang JC, Vardeny O et al. Blood Pressure and Dapagliflozin in Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: DELIVER. *JACC Heart Fail* 11:76-89, 2023.
10. Ostrominski JW, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, Desai AS, Dobreanu D et al. Dapagliflozin and New York Heart Association functional class in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail* 24:1892-1901, 2022.
11. Butt JH, Jhund PS, Belohlavek J, de Boer RA, Chiang CE, Desai AS et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 146:1210-1224, 2022.
12. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, Davis LL, Deswal A, Dixon DL et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 81:1835-1878, 2023.
13. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 4:3627-3639, 2023.