



## **PAPEL DE LOS ISGLT2 (“GLIFLOZINAS”) EN LA INSUFICIENCIA CARDÍACA**

Arritxu Etxeberria Agirre

Farmacéutica de Atención Primaria. Osakidetza. OSI Donostialdea



## Introducción

- Los ECA de seguridad cardiovascular en diabetes tipo 2 (EMPA-REG, CANVAS, DECLARE-TIME, VERTIS CV) mostraron que los iSGLT2 reducían el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes sin IC de base.
- Diseño de ensayos clínicos con el objetivo de evaluar la eficacia de gliflozinas en pacientes con IC, primero en fracción de eyección reducida ( $\leq 40\%$ , IC-FEr) y más recientemente en “conservada” IC-FEc ( $> 40$ ).
- Tratamiento estándar en IC-FEr (reducción de mortalidad y hospitalización por IC): IECA/ARA-II (o “ARNI”: sacubitrilo-valsartán), beta-bloqueantes (BB), antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM).
- Tratamiento estándar en IC-FEc ( $FE \geq 50\%$ ): ningún fármaco ha demostrado eficacia en reducción de mortalidad y morbilidad. Se recomiendan diuréticos (síntomas de congestión) y el tratamiento de la comorbilidad.
- IC-FElr (“levemente reducida” o en el rango medio ): FE 41-49%: “zona gris”, 10-24% de los pacientes con IC.
- Hasta la fecha se han publicado dos ECA con gliflozinas en IC-FEr (DAPA-HF y EMPEROR-reduced) y uno en conservada (EMPEROR-preserved).



# Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

## Diseño y pacientes incluidos: DAPA-HF y EMPEROR-reduced

Estudio	DAPA-HF (N=4.744)	EMPEROR-Reduced (N=3.730)
<b>Intervención</b> <b>Fármaco</b>	Dapagliflozina 10 mg vs placebo	Empagliflozina 10 mg vs placebo
<b>Pacientes:</b> <b>Criterios de inclusión</b>	NYHA II-IV, sintomáticos y estables, FE $\leq$ 40%, TFG $\geq$ 30, NT-proBNP elevados ( $\geq$ 600 pg/ml sin hospitalización último año; $\geq$ 400 si hospitalización; $\geq$ 900 si FA/flutter) con/sin DM2, Tto optimizado IC *	NYHA II-IV, sintomáticos y estables, FE $\leq$ 40%, TFG $\geq$ 20; NT-proBNP elevados (FEVI 36-40%: $\geq$ 2500; FEVI 31-35%: $\geq$ 1000; FEVI $\leq$ 30%: $\geq$ 600; si hospitalización último año: $\geq$ 600; si FA: el doble) con/sin DM, Tto optimizado IC*
<b>Criterios de exclusión</b>	DM1, hipotensión sintomática o PAS < 95 mmHg, TFG < 30, eventos CV significativos 12 semanas previas, antecedentes de cetoacidosis	DM1, hipotensión sintomática o PAS <100 mmHg, FG < 20, eventos CV significativos 12 semanas previas, antecedentes de cetoacidosis
<b>Desenlaces:</b> <b>Variable principal combinada</b>	Hospitalización por IC o visita a urgencias con terapia IV para IC o muerte CV	Hospitalización por IC o muerte CV
<b>Edad, sexo</b>	66 años; 23% mujeres	67 años, 24% mujeres
<b>TFG (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	Media 66ml/min; < 60: 41%	Media 62;ml /min <60: 48%
<b>Mediana de seguimiento</b>	1,5 años (18,2 meses)	1,3 (16 meses)
<b>Otras características basales</b>		
- Comorbilidad	Diabetes 42%, FA 38%	Diabetes 50%, FA 35-38%
- NYHA	II: 67,7%, III:31,5%, IV: 0,8%	II: 75%, III:24,4%, IV: 0,5%
- FE media:	32%	28%
- Sacubitrilo-valsartán	11%	$\approx$ 20%
- Tto optimizado	IECA/ARA-II 83%, BB 96%; ARM 71%	IECA/ARA-II 70%, BB 95%; ARM 70-72%

\*Tto optimizado: IECA o ARA-II o SAC-VAL+BB+ARM (si necesario), a dosis recomendadas en ECA (o dosis máximas toleradas, < recomendadas)

N Engl J Med. 2019; 381 (21): 1995-2008. N Engl J Med 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2022190.



# Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

## Resultados: DAPA-HF y EMPEROR-reduced

Estudio	DAPA-HF	EMPEROR-REDUCED
<b>Variable principal combinada</b>	16,3% vs 21,2 %; NNT=21 HR 0,74 (0,65 a 0,85)	19,4 vs 24,7; NNT=19 HR 0,75 (0,65-0,86)
<b>Mortalidad cardiovascular</b>	HR 0,82 (0,69-0,98) 9,6 vs 11,5%, NNT:53	HR 0,92 (0,75-1,12) 10 vs 10,8% (NS)
<b>Mortalidad cualquier causa</b>	HR 0,83 (0,71-0,97)	HR 0,92 (0,77-1,10) (NS)
<b>Hospitalización por IC</b>	HR 0,70 (0,59-0,82) ; 9,7 vs 13,4%	HR 0,69 (0,59-0,81); 13,3 vs 18,3%
<b>Variable compuesta renal</b>	HR: 0,71 (0,44-1,16); 1,2 vs 1,6% (↓TFGe 50%, ERT o muerte causa renal)	HR: 0,50 (0,32-0,77) (↓TFGe 50%, ERT o muerte causa renal) Menor tasa disminución TFGe/año
<b>Cambio escala KCCQ</b>	6,1 vs 3,3 (p<0,001)	5,5 vs 4,1 (p<0,001)
<b>Efectos adversos</b>	Abandono por infecciones genitales: 7 vs 0 casos Depleción volumen: 7,5% vs 6,8% (NS) Cetoacidosis diabética: 3 vs 0 casos Sin dif en fracturas, amputaciones, infecciones urinarias Sin dif en % abandono por EA (4,7% vs 4,9%)	Infecciones genitales: 1,7% vs 0,6% Hipotensión: 9,4% vs 8,7% (NS) No episodios de cetoacidosis Sin dif en fracturas, amputaciones, infecciones urinarias
<b>Análisis de subgrupos</b>	Mayor eficacia en NYHA II vs III Homogéneos: edad, FE, FG, DM2, IMC, componentes de la variable principal, TTO Sac-Val	Diferencias según región/etnia Homogéneos: edad, FE, DM2, IMC, TTO Sac-Val, ARM



## iSGLT2 en IC-FEr: Consideraciones para establecer su lugar en terapéutica

- En pacientes con IC-FEr: DAPA y EMPA tienen un efecto clínicamente relevante en la reducción de hospitalización por IC; DAPA reduce la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total
- ECA bien realizados (validez interna), pero es importante aplicar sus resultados a pacientes similares a los incluidos en los ECA pivotales (validez externa): clase II-III, tratamiento optimizado, péptidos elevados...
- Publicaciones de los ECA datos incompletos de seguridad, criterios de exclusión, análisis de subgrupos, pacientes más jóvenes y menor comorbilidad...
- No hay datos suficientes para extrapolar los resultados a clase funcional IV
- Pacientes diabéticos y no diabéticos
- No hay datos comparativos con SAC/VAL. Evaluación económica en España (DAPA): opción eficiente en pacientes sin tratamiento con SAC-VAL, que desaparece con tan solo 1% de tratamientos combinados con SAC-VAL
- No hay datos comparativos entre DAPA y EMPA



## iSGLT2 en IC-FEr: lugar en terapéutica según GPC

Las **GPC actualizadas** internacionales (europea-2021, AHA/ACC-2022, canadiense (CCS/CHFS-2021): incorporan a los iSGLT2 al tratamiento habitual inicial de la IC-FEr (1ª línea), junto con IECA/ARA-II/SAC-VAL, BB y ARM.

Terapia cuádruple, “en paralelo”, inicio “lo antes posible”.

### Management of HFrEF

To reduce mortality - for all patients

ACE-I/ARNI

BB

MRA

SGLT2i

**HFrEF: LVEF  $\leq$  40% AND SYMPTOMS**

**Initiate Standard Therapies**

ARNI or ACEi/ARB  
then substitute ARNI

BETA BLOCKER

MRA

SGLT2 INHIBITOR



## iSGLT2 en IC-FEr: lugar en terapéutica según informes posicionamiento/IPT

**NICE** (DAPA y EMPA) : opción de tratamiento en IC-FEr sintomática, como terapia añadida al **tratamiento estándar optimizado**:

- IECA/ARA-II+BB + ARM
- SAC/VAL (si los síntomas continúan con IECA/ARA-II)+BB+ARM

**CADTH** (DAPA): IC-FEr, como terapia añadida al **tratamiento estándar** solo en **NYHA clase II y III**. La terapia estándar incluye BB, IECA/ARA II y ARM.

**IPT Ministerio** (DAPA): tercer escalón de tratamiento en IC-FEr **no controlados con terapias de primera** (IECA o ARA II con  $\beta$ B) y **segunda línea** (ARM) (añadido a la terapia estándar). Este es el escenario en el que este medicamento es **eficiente**.

**CONCLUSIÓN**: se recomienda el uso de gliflozinas en IC-FEr, NYHA clase II/III, en pacientes sintomáticos, como terapia añadida al tratamiento estándar optimizado con IECA/ARA-II, BB y ARM (si se tolera y no hay contraindicación).



## Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada Diseño y pacientes incluidos: EMPEROR-preserved

<b>Estudio</b>	<b>EMPEROR-preserved (N=5988)</b>
<b>Intervención</b>	Empagliflozina 10 mg vs placebo
<b>Pacientes</b>	NYHA II-IV, sintomáticos, FE>40%, NT-proBNP ≥300; ≥900 si FA. con/sin DM2, con enfermedad estructural cardiaca confirmada o hospitalización por IC en los 12 meses previos.
<b>Criterios de inclusión</b>	
<b>Criterios de exclusión</b>	DM1, hipotensión sintomática o PS <100 mmHg, FG < 20, Evento CV (IAM, cirugía cardiaca, ACV) en 90 días previos), afecciones CV no tratadas o infratratadas (FA con FC > 110, PAS< 100, PAS> 180) comorbilidad significativa (EPOC significativa, enfermedad hepática, FG< 20); antecedentes de cetoacidosis
<b>Desenlaces</b> Variable principal combinada	Hospitalización por IC o muerte CV
<b>Edad media (años), sexo</b>	72; 45% mujeres
<b>TFGe (ml/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	Promedio: 61; < 60 ml/min: 50%
<b>Mediana de seguimiento</b>	2,2 años (26,2 meses)
<b>Características basales</b>	
- Comorbilidad	Diabetes 49%; FA 51%; HTA 91%; cardiopatía isquémica 35%
- NYHA	II: 81%, III18%, IV: 0,3%
- FE	Promedio: 54%; > 40 <50: 33%; ≥ 50 y < 60: 34%, ≥ 60: 32%
- Hospitalización IC 12 meses previos	23%
- NT-proBNP	Promedio: 994 pg/ml
<b>Tratamiento de base</b>	IECA/ARA-II 79%%, ARM: 37%; BB 86%, SAC/VAL 2%; estatinas 69%





# Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección conservada

## Resultados EMPEROR-preserved

Estudio	EMPEROR-preserved (N=5988)
Variable principal	13,8% vs 17,1 %; NNT=31 HR 0,79 (0,69 a 0,90)
Mortalidad cardiovascular	No significativa; HR 0,91 (0,76-0,1,09)
Mortalidad cualquier causa	No significativa HR 1,00 (0,87-1,15)
Hospitalización por IC	HR 0,71 (0,60-0,83) ; 8,6% vs 11,8%, NNT=32
Variable combinada renal Cambio pendiente de TFGe(52 s)	No significativa HR: 0,95 (0,73-1,24) (↓TFGe 40%, diálisis o trasplante) -1,25 vs -2,62 ml/min, p<0,001
Cambio escala KCCQ	1,25 vs 2,62 (p<0,001)
Efectos adversos	Discontinuación por efectos adversos: 19,1% vs 18,4% Hipotensión: 10,4 vs 8,6% Infecciones de orina: 9,9% vs 8,1% Infecciones genitales: 2,2% vs 0,7% Sin diferencias en cetoacidosis (4 vs 5 eventos), fracturas o amputaciones
Análisis de subgrupos	Gradiente de respuesta según FE (mayor efecto cuanto menor FE): efecto mayor en FE >40% y < 50% (IC-FEIr), y sin beneficio significativo en FE ≥ 60. Tendencia a mayor efecto en NYHA II vs III, en mayores de 70 años respecto a menores



## iSGLT2 en IC-FEc y FEI<sub>r</sub> : Consideraciones para establecer su lugar en terapéutica

- En pacientes con IC-FE > 40%: EMPA reduce la hospitalización por IC, sin reducción de mortalidad CV ni en mortalidad total. Sin beneficios en la variable combinada renal, aunque enlentece la caídas del TFGe. La mejora sobre la calidad de vida (KCCQ) es pequeña.
- Es el primer fármaco que, en pacientes sintomáticos con insuficiencia cardiaca y FEVI > 40%, muestra efecto beneficioso sobre la variable principal, en un ECA diseñado específicamente para ello. El efecto es moderado, clínicamente relevante (RAR 3,2% en hospitalizaciones), con mayor tendencia a mayor beneficio en FE menor y NYHA II. Efecto consistente en diabéticos y no diabéticos.
- Efectos adversos: infecciones urinarias y genitales, hipotensión.
- Está en marcha el estudio DELIVER, con dapagliflozina, cuyos resultados definitivos contribuirán a situar el lugar el terapéutica de los iSGLT2 en IC-FEc (Eur J Heart Fail. 2021 Jul;23(7):1217-1225). El IPT definitivo de DAPA del Ministerio: pendiente de publicación.
- En el momento actual , aún no está claro el lugar de iSGLT-2 en IC-FEc. **Pacientes que podrían beneficiarse más:**
  - **Diabetes tipo 2**
  - **Pacientes similares a los ECA Emperor-preserved:** péptidos natriuréticos elevados, sintomáticos, NYHA II-III, daño estructural/hospitalizaciones por IC
  - En aquellos en los que los análisis de subgrupos tienden a mostrar mayor efecto: **franja FE 41-49%**