**Dapaglifozina en Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida Estudio DAPA HF**

Dr. Juan Pablo Cimbaro Canella

División de Insuficiencia cardiaca e Hipertensión pulmonar

Instituto de Cardiología de Corrientes

Los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) constituyen un grupo de drogas con efecto glucosúrico y natriurético, empleados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Un reciente metaanálisis que evaluó 4 ensayos clínicos que incluyeron sujetos con DM2 demostró que los inhibidores del co-transportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2), tambien llamadas gliflozinas, previenen la incidencia de eventos cardiovasculares (MACE) y de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) de alrededor de 25–35% en el seguimiento a largo plazo. (1)

Tres drogas (empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina) mostraron prevenir el desarrollo de IC en sujetos de alto riesgo vascular y de ellos, solamente el 10-15% tenia diagnóstico previo de IC al enrolamiento. (1)

Este efecto beneficioso estimuló la investigación de este grupo farmacológico en pacientes con IC. El estudio DAPA -HF (Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction) evaluó dapagliflozina vs placebo en sujetos con IC con fracción de eyección reducida con y sin DM2. (2)

Los principales criterios de inclusión fueron: edad > de 18 años, fracción de eyección del ventriculo izquierdo (FEVI) ≤ 40%, CF II- IV (NYHA). NT-proBNP ≥ 600 pg/ml, (o ≥400 pg/ml en aquellos con hospitalización previa por IC). En sujetos con fibrilación o aleteo auricular el NT-proBNP debía ser ≥ 900 pg/ml y se requería tratamiento médico óptimo para IC. Se excluyeron individuos con DM1, tension arterial < 95 mmHg y una tasa de filtrado glomerular estimada < de 30 ml/min.

Se randomizaron 4744 pacientes (p),  2373 p fueron asignados a dapagliflozina y 2371 a placebo. Las características basales fueron similares en ambos grupos y semejantes a los estudios  de IC con FEVI reducida. El 42% de cada grupo tenía historia de DM2 y el seguimiento fue de 18.2 meses.

RESULTADOS MAS IMPORTANTES

El punto final primario compuesto de empeoramiento de la IC (hospitalización o requerimiento de terapia intravenosa para la IC) o muerte por causas cardiovasculares ocurrió en 386 p (16.3%) en el grupo dapagliflozina y en 502 p (21.2%) en el grupo placebo (OR: 0,74; [IC] del 95%, 0,65-0,85; p <0,001).

Fueron hospitalizados por IC, 231p (9.7%) del grupo dapagliflozina y 318 p (13.4%) del grupo placebo (OR:0.70; IC 95%, 0.59 a 0.83).

La muerte por causas cardiovasculares ocurrió en 227 p (9.6%) que recibieron dapagliflozina y en 273 (11.5%) del grupo placebo (OR: 0.82; IC 95%, 0.69- 0.98). El NNT fue de 21 para prevenir un evento primario.

La incidencia del punto final secundario de hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte por causas cardiovasculares fue menor en el grupo de dapagliflozina vs placebo (OR: 0,75; IC del 95%, 0,65-0,85; P <0,001).

Una reducción de la mortalidad por cualquier causa fue evidente en el grupo dapagliflozina comparado con placebo, 276 p (11,6%) vs 329 p (13,9%) (OR, 0,83; IC del 95%, 0,71-0,97) y la reducción de eventos fue similar aquellos con y sin tratamiento con sacubitrilo-valsartan. Estos resultados favorables se presentaron

tanto en diabéticos como en no diabéticos, demostrando que el beneficio de la droga no depende unicamente de su efecto hipoglucemiante.

La tasa eventos adversos fue similar en ambos grupos, al igual que la depleción de volumen: 29 p (1,2%) en dapagliflozina y en 40 p (1,7%) en placebo (p=0,23). Se produjeron menos eventos adversos renales graves en grupo dapagliflozina 38 p (1,6%) vs 65 p (2.7%) en grupo placebo (p=0.009).

COMO INTERPRETAR LOS RESULTADOS

En este ensayo aleatorizado, a gran escala, controlado con placebo que involucró a pacientes con IC con FEVI reducida, Dapagliflozina demostró una reducción significativa del 26% del punto final primario en una cohorte de pacientes adecuadamente tratados: mas del 90% recibía inhibidores del sistema renina-angiotensina y betabloqueantes y más del 70% antagonistas de los receptores de mineralocorticoides.

Este beneficio clínico fue evidente y precoz en aquellos con y sin DM2 dentro de los 3 meses de iniciado el tratamiento. Una mejoría sintomática expresada a traves del cuestionario de Kansas City fue observada en aquellos que recibieron dapagliflozina.

Múltiples mecanismos que expliquen estos resultados han sido propuestos, sin embargo hasta el momento se encuentran inconclusos: uno de ellos postula que la reducción de la cardiotoxicidad relacionada con la hiperglucemia podría reducir el riesgo de eventos, sin embargo al analizar los resultados del estudio DAPA HF, el beneficio fue similar en aquellos con sin diabetes. (4)

La acción natriurética de los iSGLT2 podría causar una reducción en el volumen plasmático o en el líquido intersticial, lo que podría reducir los volúmenes cardíacos e influir favorablemente en el remodelado ventricular [5], sin embargo si consideramos que no hubo cambios significativos en los niveles de NTproBNP (10-15% de reducción) y tampoco se evidenció un descenso de la dosis del tratamiento diurético, la teoria del efecto diurético por si sola parecería no ser suficiente.

Otro mecanismo propuesto es el del metabolismo de cuerpos cetónicos y acidos grasos. Los iSGLT2 podrían influir favorablemente en el equilibrio energético aumentando los niveles séricos de cuerpos cetónicos, y su utilización por el miocardio. [6] Aunque en sujetos no diabéticos este efecto parecería diluirse.

Las gliflozinas mejoran la síntesis de eritropoyetina, con efecto beneficioso por el aumento de la masa de glóbulos rojos y aporte de oxígeno al miocardio [7], sin embargo previamente darbopoyetina en el estudio RED HF no mostró beneficios en sujetos con IC y FEVI reducida, por lo que esta acción favorable podría ser discutida.

Finalmente, uno de los mecanismos mas probablemente vinculados con el impacto clínico, sea la inhibición de los intercambiadores sodio-hidrógeno (NHE) a nivel miocárdico y vascular por parte de este grupo farmacológico, que promueven una reducción de injuria cardiaca, hipertrofia y fibrosis independiente del efecto sobre la reabsorción de sodio y disminución de la presión arterial. (8,9)

Un segundo ensayo clínico será publicado en el curso de este año: el estudio EMPEROR Reduced, que incluyó sujetos con IC con FEVI reducida con y sin DM2 randomizados a empagliflozina 10 mg vs placebo. En IC con FEVI preservada se estan evaluando empagliflozina (EMPEROR-Preserved) y dapagliflozina (DELIVER) en mas de 10 mil sujetos.

Se espera que estos ensayos confirmen el beneficio clínico observado con dapagliflozina, ampliando la indicación de este grupo de fármacos a todo el espectro de la IC, ayudando a una mayor comprensión de cuales son sus mecanismos beneficiosos y finalmente constituyendose como drogas cardio y nefroprotectoras con acción hipoglucemiante. Las gliflozinas pasarian asi a convertirse en parte del arsenal terapéutico cardiovascular utilizados de manera habitual por cardiólogos y no solamente agentes para el tratamiento de la DM.

CONCLUSIÓN

Entre los pacientes con IC y FEVI reducida, Dapagliflozina reduce el riesgo de empeoramiento de la IC o la muerte por causas cardiovasculares. Este resultado es independiente de la presencia de DM2.

REFERENCIAS

1) Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet. 2019;393:31–9.

2)  McMurray J, . Solomon S, Inzucchi S, Køber L,  Kosiborod M, Martinez F, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. NEJM 2019.DOI: 10.1056/NEJMoa1911303

3)  Ducheix S, Magré J, Cariou B, Prieur X. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;29(9):642

4) Ducheix S, Magré J, Cariou B, Prieur X. Chronic O-GlcNAcylation and diabetic cardiomyopathy: the bitterness of glucose. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;29(9):642.

5) Dekkers CCJ, Sjöström CD, Greasley PJ, Cain V, Boulton DW, Heerspink HJL. Effects of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor dapagliflozin

on estimated plasma volume in patients with type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2019.

6) Mudaliar S, Alloju S, Henry RR. Can a shift in fuel energetics explain the beneficial cardiorenal outcomes in the EMPA-REG OUTCOME study? A unifying hypothesis. Diabetes Care. 2016;39:1115–22.

7) Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased hematocrit during sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor therapy indicates recov- ery of tubulointerstitial function in diabetic kidneys. J Clin Med Res. 2016;8:844–7.

8)  Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus With That of Heart Failure. Circulation. 2017 Oct 17;136(16):1548-1559.

9) Packer M. Reconceptualization of the molecular mechanism by which sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors reduce the risk of heart failure events. Circulation. 2019;140:443–5.