

DAPAGLIFLOZINA

Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y ligeramente reducida

2024; (3)
DOI: 10.11119/FEM2024-03



<http://www.cadime.es>

| | |
|---|--|
| NUEVA INDICACIÓN | GRUPO TERAPÉUTICO |
| Dapagliflozina (DCI) | A10BK inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). |
| MARCA/S REGISTRADA/S (LABORATORIO/S) | PRESENTACIONES |
| ▼ Edistride® / Forxiga® (AstraZeneca) | Comprimidos recubiertos con película: 10 mg. |
| FECHA DE EVALUACIÓN | CONDICIONES DE DISPENSACIÓN |
| Junio, 2024. | Con receta médica |

PUNTOS CLAVE

- Dapagliflozina (DA) es un antidiabético iSGLT-2 que tiene indicación para el tratamiento de: DM2, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr); y se ha aprobado una extensión de indicación para IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) y ligeramente reducida (IC-FElr).
- En pacientes con IC-FElr y IC-FEp, la adición de DAPA (ensayo DELIVER) se asoció a una reducción significativa en el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o visita a urgencias por IC) o muerte por evento cardiovascular, obteniéndose un HR 0,82 (IC95%: 0,73-0,92) y NNT de 32 (IC95%: 20-71) a los 28 meses, considerándose que la magnitud del efecto es clínicamente relevante. El beneficio se observó en pacientes con y sin DM2 y se observó desde los primeros meses, manteniéndose durante todo el estudio.
- El perfil de seguridad de DAPA en pacientes con IC fue consistente y similar al documentado previamente.
- A la vista de la información disponible, parece que DAPA **aporta en situaciones concretas**, en pacientes con IC sintomática con IC-FElr o con IC-FEp. Aunque no existen estudios de comparación directa con otros iSGLT-2, los resultados de DAPA son similares a los mostrados por empagliflozina en la misma indicación.



APORTA EN
SITUACIONES
CONCRETAS

QUÉ ES

Dapagliflozina (DA) es un antidiabético oral inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) que está indicada para el tratamiento de DM2, enfermedad renal crónica (ERC) y en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FEr). Ahora se ha aprobado una extensión de indicación para la IC con fracción de eyección preservada (IC-FEp) y ligeramente reducida (IC-FElr), que está financiada en pacientes con IC-FElr y IC-FEp (con fracción de eyección del ventrículo izquierdo o FEVI >40%), sintomáticos y niveles plasmáticos elevados de péptido natriurético tipo NT-proBNP (1,2).

Aunque se desconoce el mecanismo de acción exacto por el cual mejora el pronóstico de la IC, parece incrementar moderadamente la diuresis osmótica, lo que conllevaría una reducción del volumen plasmático y del extravascular, y una disminución leve de la tensión arterial. Todo ello podría aliviar la precarga y poscarga ventricular, teniendo un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco (1).

Se administra a dosis de 10 mg/día, con o sin alimentos. No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. No se recomienda iniciar DA en pacientes con tasa de filtración glomerular TFG < 25 ml/min/1,73 m². En caso de insuficiencia hepática grave, se recomienda una dosis de inicio de 5 mg al día (no disponible en España) (1,2).

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDÍACA

Entre las medidas no farmacológicas se recomienda el ejercicio, que se asocia a una mejora en la calidad de vida, y vigilar el peso corporal. El tratamiento farmacológico de la **IC-FEr** e **IC-FElr** incluye: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), betabloqueantes (BB), antagonistas de mineralocorticoides o ARM (espironolactona, eplerenona), inhibidores de receptores de nelpresina/angiotensina o los ARNI (sacubitrilo) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2). Para la **IC-FEp**, actualmente se recomiendan los iSGLT-2, y el resto de las terapias antes mencionadas se considerarían como segunda línea, debido a la evidencia más débil y limitada sobre la reducción de hospitalizaciones o mortalidad cardiovascular (3,4).



Importante
mejora
terapéutica



Modesta
mejora
terapéutica



Aporta en
situaciones
concretas



No supone
un avance
terapéutico



No valorable:
información
insuficiente

*La escasa
representación de
pacientes con clase
funcional NYHA IV
(0,3%) podría no hacer
extensible la eficacia
demostrada en clases
NYHA II y NYHA III.*

DAPAGLIFLOZINA (DA) FRENTE A SUS COMPARADORES

| Comparadores de referencia | Empagliflozina |
|----------------------------|---|
| Eficacia | Ausencia de datos comparativos directos |
| Seguridad | Similar |
| Pauta | Igual |
| Coste | Igual |

EFICACIA

La eficacia de DA en IC-FElr o IC-FEp ha sido evaluada en el ensayo **DELIVER**, un ECA en fase III, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, que incluyó 6.263 pacientes, y cuyo objetivo era evaluar el efecto de la DA, añadida a la terapia estándar, sobre el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC o muerte por evento cardiovascular (CV), que se realizó durante una mediana de seguimiento de 28 meses (2,5).

Los criterios de inclusión requeridos fueron: tener clase funcional NYHA II-IV y FEVI >40% y con evidencia de cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda) y niveles de NT-proBNP >300 pg/ml sin fibrilación auricular, o NT-proBNP >600 pg/ml con fibrilación auricular. Las características de los pacientes reclutados fueron: el 75,3% en clase NYHA II, el 45% con DM2, el 42,2% con fibrilación auricular y un 49% con TFG <60 ml/min/1,73m². La mediana de FEVI fue 54% y un 18,4% de los pacientes presentaban una FEVI mejorada (con antecedentes de FEVI ≤40%); y, la mediana de NT-proBNP fue del 1.011 pg/ml. Se excluyeron, entre otros, pacientes con: TFG <25 ml/min/1,73 m², cardiopatías infiltrativas, DM1, hipotensión (TAS <95 mmHg) y con eventos CV graves, en las 12 semanas previas. Respecto al tratamiento de base para la IC, el 97,8% recibieron diuréticos (mayoritariamente del asa), el 82,7% un betabloqueante, el 77,2% un IECA / ARA-II / ARNI y el 42,6% un ARM. (2,5).

La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización por IC o visita a urgencias por IC) o muerte por evento CV, obteniéndose un HR 0,82 (IC95%: 0,73-0,92), con una RAR de 3,1% y un NNT de 32 (IC95%: 20-71) durante una mediana de seguimiento de 28 meses. El beneficio se observó en el subgrupo de pacientes, con y sin DM2, y comenzó en los primeros meses manteniéndose durante el estudio (2,5).

La reducción en los ingresos hospitalarios por IC parece contribuir de forma mayoritaria al efecto observado (HR 0,77; IC95%: 0,67-0,89); sin embargo, respecto a la mortalidad CV, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre DA y placebo (HR 0,88; IC95%: 0,74-1,05) (2,5).

SEGURIDAD

El perfil de seguridad de la DA en pacientes con IC y FEVI >40% es muy similar al observado en el tratamiento de pacientes con IC y FEVI ≤40% (2).

El porcentaje de eventos adversos (EA) fue similar en los grupos de DA y placebo, siendo el porcentaje de EA graves del 43,5% y 45,5%, respectivamente. Los más frecuentes en ambos grupos fueron los relacionados con la IC, neumonía y COVID-19; sin observarse diferencias entre DA vs. placebo en: incidencia de infecciones del tracto urinario, depleción de volumen, EA graves renales, insuficiencia renal aguda, amputaciones no traumáticas, angina inestable, infarto de miocardio o cualquier accidente cerebrovascular (2).

La interrupción del tratamiento debido a EA fue similar en ambos grupos (13,6% DA vs. 15,5% placebo), siendo el motivo más frecuente el empeoramiento de la IC. Hubo un mayor porcentaje de EA en los subgrupos de mayor edad, lo que es coherente con el mayor riesgo de sufrir una depleción de volumen y/o función renal deteriorada, así como de estar bajo tratamiento con diuréticos y antihipertensivos (2).

COSTE

| Medicamento | Coste tratamiento/día (€) |
|----------------------------|---------------------------|
| Dapagliflozina (10 mg/día) | 1,64 € |
| Empagliflozina (10 mg/día) | 1,64 € |

Fuente de datos: BotPlus

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La DA y la empagliflozina son los iSGLT-2 con la indicación autorizada en el tratamiento de la IC crónica sintomática. No se han encontrado comparaciones directas entre ambas en esta indicación (2).

En el estudio **DELIVER**, en pacientes con IC sintomática y una FEVI >40%, la DA ha demostrado beneficio en la variable principal combinada (RAR: 3,1%; NNT=32, con 28 meses de mediana de seguimiento). Estos resultados se consideran clínicamente relevantes y en línea con el beneficio que ha demostrado empagliflozina en el estudio **EMPEROR-Preserved** para la variable principal combinada (RAR: 3,3%; NNT=31, con 26,2 de mediana de seguimiento), aunque el estudio de empagliflozina no incluye visitas a urgencias (2).

El efecto de DA en IC-FElr y en IC-FEp es menor que el beneficio observado en IC-FEr en el ensayo **DAPA-HF** (RAR: 4,9% frente a placebo, con 18 meses de mediana de seguimiento). Este diferente beneficio también se observó en los ensayos con empagliflozina (2).

La DA se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 60% de los pacientes inicialmente reclutados en el ensayo **DELIVER** cumplieron con los criterios de inclusión (un 82% de los casos fueron excluidos por los niveles de NT-proBNP). Además, se incluyó un 18,4% de pacientes con FEVI mejorada (con antecedentes de FEVI ≤40%), con lo cual podría haber cierta sobreestimación del efecto en términos absolutos. Por todo ello, los datos de eficacia y seguridad de la DA no son extrapolables a otras poblaciones diferentes a las incluidas en el ensayo **DELIVER**. Fundamentalmente, el beneficio se evidencia en clase NYHA II, ya que el 75,3% de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional. La escasa representación en NYHA IV (0,3%) podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población (2).

En conclusión, DA -añadida al tratamiento habitual- ya había demostrado en el estudio **DAPA-HF** ser un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con IC-FEr (FEVI ≤40%); y el estudio **DELIVER** muestra que también es una opción de tratamiento adecuada, en términos de eficacia y seguridad, en pacientes con IC-FElr e IC-FEp (FEVI >40%) con cardiopatía estructural y niveles plasmáticos elevados de NTproBNP, siendo necesario un control óptimo de los síntomas, de las comorbilidades y de los factores de riesgo CV (2).

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Ficha Técnica de Forxiga®. [CIMA 2024](#).
- 2- Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca preservada y ligeramente reducida en pacientes adultos. PT-196/V1/07112023. [AEMPS. 2023](#).
- 3- Heidenreich P, et al. Advances in management of heart failure. [BMJ. 2024;385:e077025](#).
- 4- Roskvist R, et al. Non-acute heart failure management in primary care. [BMJ. 2024;385:e077057](#).
- 5- CHMP extensión of indication variation assessment report. Forxiga. Edistride. [EMA/954956/2022](#). 2022.