

Efectos de Empagliflozina y Dapagliflozina en los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con ICFeR en función de la edad: un análisis comparativo de EMPEROR-Reduced y DAPA-HF.

Autoría: Fátima Villafañe Sanz. Grupo de trabajo de Hipertensión y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN (GT HTA y ECV). **Revisores:** Comité Científico del GT HTA y ECV de SEMERGEN. @gt_hta

Resumen:

Conocemos los ensayos de Dapagliflozina (DAPA) y Empagliflozina (EMPA), fármacos inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), en relación con la insuficiencia cardiaca (IC), pero es probable que no hayamos reparado en los estudios de EMPEROR-Reduced (1) y DAPA-HF (2) en función de la edad de los sujetos reclutados (3,4). En este documento hacemos un repaso comparativo de todos ellos (1-4).

Comentario:

Dapagliflozina (DAPA) y Empagliflozina (EMPA) son dos fármacos del grupo de los inhibidores del cotransportador sodio y glucosa tipo 2 (iSGLT2), expresado en el túbulo renal proximal y encargado de reabsorber el 90% de la glucosa filtrada. Al inhibir este cotransportador, los fármacos mencionados, como otros del mismo grupo, aumentan la excreción renal de glucosa disminuyendo la glucemia y mejorando por tanto el metabolismo glucémico de las personas con diabetes mellitus (DM). Est hecho hizo que los iSGLT2 comenzaran a ser estudiados por su efecto hipoglucemiante. No obstante, mientras se obtenían resultados en estos ensayos, se vio, de manera paralela, efectos beneficiosos en la esfera cardiovascular, pues, la glucosuria, por mecanismos de ósmosis, atrae líquido del espacio intravascular como extravascular e induce un aumento de la diuresis. Estos hallazgos condicionaron el diseño de estudios con endpoints primarios cardiovasculares como los que se hace referencia en este texto en relación con la insuficiencia cardiaca (IC).

EMPEROR-Reduced (1), publicado en el año 2020, estudia EMPA. DAPA-HF (2), en 2019, DAPA. El primero (1) analiza la eficacia y seguridad de EMPA en reducción de mortalidad cardiovascular (MCV) o primer ingreso por insuficiencia cardiaca (HIC) en personas con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida ($\leq 40\%$). El segundo (2) analiza la eficacia y seguridad de DAPA en reducción de MCV o empeoramiento de la IC definido este último criterio como HIC o visita a urgencias por un episodio de IC que precisara tratamiento intravenoso.

Los resultados de EMPEROR-Reduced (1) reflejaron que EMPA disminuía el riesgo de que ocurriera el endpoint primario (MCV o primera HIC) en la población analizada (personas ≥ 18 años con IC sintomática (NYHA II-IV), FEVI $\leq 40\%$ y péptidos natriuréticos elevados) en comparación con placebo. De manera similar y con unos criterios de inclusión semejantes, aunque no iguales, DAPA-HF (2) demostró que DAPA también demostró beneficios significativos respecto a placebo en el endpoint primario (riesgo de MCV o empeoramiento de la IC).

Tras estos resultados obtenidos en EMPEROR-Reduced (1) y DAPA-HF (2), surgió la necesidad de conocer si estos efectos se verían en todos los espectros de edad. Es por ello que se en 2022 y 2020 se publicaron subanálisis de EMPEROR-Reduced (1,3) y de DAPA-HF (2,4) diferenciando por edad. Las características de los participantes de EMPEROR-Reduced (1) y DAPA-HF (2) fueron muy similares, con algunas particularidades. En lo relativo a los criterios de inclusión, aunque ambos trabajos incluyeron personas con al menos 18 años, IC sintomática (NYHA II-IV), FEVI deprimida ($\leq 40\%$) y NT-proBNP elevado, los límites de “elevado” no fueron iguales en los dos trabajos. Mientras que EMPEROR-Reduced (1) diferenció varias cifras en función de la FEVI, los antecedentes de HIC en el último año y la presencia o ausencia de FA o Flutter, DAPA-HF fue más laxo y atendió solo a los antecedentes de HIC en el último año y a la presencia o ausencia de FA o Flutter sin atender al grado de la FEVI (Tabla 1).

Tabla 1. Criterios de NT-proBNP elevados en cada uno de los estudios (*elaboración propia*).

	Cifras NT-proBNP (pg/mL)			
	Empa		Dapa	
FEVI (%)	General	FA o Flutter	General	FA o Flutter
≥ 36 y ≤ 40	≥ 2500	≥ 5000	≥ 600	≥ 900
≥ 31 y ≤ 35	≥ 1000	≥ 2000		
≤ 30	≥ 600	≥ 1200		
≤ 40 + HIC en los últimos 12 meses	≥ 600	≥ 1200	≥ 400	

En lo que respecta al filtrado glomerular estimado (eGFR) calculado a partir de la ecuación CKD-EPI, mientras que el estudio con EMPA (1) excluyó personas con eGFR menor de 20 ml/min/1,73m², el de DAPA (2) lo hizo con eGFR menor de 30 ml/min/1,73m².

En lo referente a la muestra final analizada en cada uno de los ensayos, EMPEROR-Reduced incluyó 3730 personas mientras que en DAPA-HF se alcanzaron 4744. La edad media fue similar aunque ligeramente mayor en EMPEROR-Reduced (67 años vs 66,3).

La distribución por edades no fue igual. Así como en el subanálisis de EMPEROR-Reduced (3) se clasificó a la muestra en tres grupos (< 55 años, entre 55 y 65 años y ≥ 65 años), el de DAPA-HF (4) lo hizo en cuatro (< 55 años, entre 55 y 64 años, entre 65 y 74 años y ≥ 75 años). No obstante, en las características en general fueron similares en ambos estudios. Predominaron los varones. La hipertensión arterial (HTA) fue más observada en personas de edad más avanzada, quienes igualmente presentaron cifras de eGFR más bajas. En cuanto al uso de fármacos que constituyen el pilar del tratamiento de la IC que se encuentran bajo la denominación de tratamiento médico optimizado (TMO) y que han demostrado disminuir la mortalidad en esta población (inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona -IECA-, antagonistas del receptor de la angiotensina tipo 2 -ARA2-, inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina -INRA-, antagonistas del

receptor de los mineralcorticoides -MRA- y betabloqueantes -BB-) el porcentaje de personas que les estaba recibiendo era similar (ver **tabla 2**). Concretamente unas tres cuartas partes de los sujetos recibía IECA o ARA2 y MRA, y casi el 95% BB. No obstante, el porcentaje de personas con ARNI era bajo, alcanzando las cifras más elevadas (20,6%) el grupo de personas < 65 años de EMPEROR-Reduced (3).

Tabla 2. Características de la muestra de cada uno de los estudios (*elaboración propia*).

	EMPEROR-Reduced			DAPA-HF			
	<65	65-74	≥75	<55	55-64	65-74	≥75
n	3730			4744			
Edad (media)	67			66,3			
n por edades	1415 (38%)	1316 (35%)	999 (27%)	636 (13,4)	1242 (26,3)	1717 (36,2)	1149 (24,2)
Mujeres (%)	340 (24)	289 (22)	264 (26,4)	120 (18,9)	265 (21,3)	403 (23,5)	321 (27,9)
FEVI % (DS)	26,5 (5,7)	28,1 (5,2)	26,8 (5,0)				
NT-proBNP (pg/mL)	1671	1903	2255	1107	1332	1453	1737
HTA n(DS)	921 (65,1)	980 (74,5)	797 (79,8)	343 (53,9)	871 (70,1)	1357 (79,0)	951 (82,8)
DM2 n(DS)	722 (51,0)	680 (51,7)	454 (45,4)	214 (33,8)	564 (45,4)	758 (44,1)	446 (38,8)
eGFR media(DS)	73,4 (22,1)	59,0 (19,2)	49,9 (16,5)	83,0 (20,5)	71,5 (18,3)	62,0 (16,5)	55,6 (15,2)
IECA o ARAII n(%)	1001 (70,7)	938 (71,3)	661 (66,2)				
IECA n(%)				393 (61,8)	720 (58,0)	958 (55,8)	590 (51,3)
ARAII n(%)				143 (22,5)	323 (26,0)	477 (27,8)	364 (31,7)
INRA n(%)	292 (20,6)	235 (17,9)	200 (20,0)	70 (11,0)	141 (11,4)	181 (10,5)	116 (10,1)
BB n(%)	1338 (94,6)	1256 (95,4)	939 (94,0)	624 (98,1)	1211 (97,5)	1642 (95,6)	1081 (94,1)

MRA n(%)	1117 (78,9)	925 (70,3)	619 (62)	527 (82,9)	939 (75,6)	1192 (69,4)	712 (62,0)
1º MCV o primer HIC	0,71 (0,65- 0,86)	0,72 (0,57- 0,93)	0,86 (0,67- 1,10)				
1º MCV o HIC/visita a urg por IC				0,87 (0,6- 1,28 p=0,49	0,71 (0,55- 0,93) p=0,012	0,76 (0,61- 0,95) p=0,015	0,68 (0,53- 0,88) p=0,003
MCV	0,99 (0,66- 1,32)	0,94 (0,67- 1,31))	0,90 (0,63- 1,28)	0,85 (0,51- 1,43) p=0,54	0,87 (0,40- 0,78) p=0,001	0,76 (9,58- 1,01) p=0,056	0,64 (0,47- 0,88) p=0,006
Primer HIC	0,63 (0,49- 0,82)	0,67 (0,50- 0,91)	0,82 (0,61- 1,11)				
HIC/visita a urg IC				1,05 (0,64- 1,72) p=9,85	0,56 (0,40- 0,78) p=0,001	0,76 (0,581,01 p=0,056	0,64 (0,47- 0,88) p=0,006

Al respecto del Endpoint primario (ver **Tabla 3**), como se ha mencionado previamente, no fue exactamente igual en los dos trabajos. EMPEROR-Reduced (1,3) analizó el compuesto de MCV o primer evento de HIC y DAPA-HF (2,4) el compuesto de MVC o empeoramiento de la IC (HIC o visita a un servicio de urgencias por IC que precisara tratamiento intravenoso).

Y, ¿qué resultado se obtuvo? EMPEROR-Reduced (1) demostró que EMPA en comparación con placebo en la muestra analizada y decrita previamente, disminuía el riesgo de MCV o primer HIC siendo esta relación estadísticamente significativa (RR 0.75; IC95% 0,65-0,86; $p < 0,001$). Por su parte, el estudio DAPA-HF (2) demostró que DAPA, en la muestra analizada, disminuía el riesgo de MCV o empeoramiento de la IC también de manera estadísticamente significativa (HR, 0.74; IC95%, 0,65-0,85; $p < 0,001$)

Cuando se realiza la diferenciación por edades, en ambos casos se observa beneficio significativo en todo el espectro de edad con una p de interacción de 0,24 para EMPA (3) y de 0,76 para DAPA (4). No obstante, hay diferencias en cada uno de los grupos. Mientras de EMPA muestra un menor número de eventos en el grupo de personas de edades más jóvenes (HR 0,71; IC95% 0,57- 0,89 para el grupo <65 años y HR 0,72; IC95% 0,67- 0,93 para el grupo de 65-74 años), DAPA lo hace en el de personas de edad más avanzada (HR 0,68: IC95% 0,53-0,88).

Asimismo, el resultado en EMPA para personas con edad más avanzada (≥ 75 años), a pesar de ser favorable para el fármaco experimental, no mostró diferencias estadísticamente significativas (HR 0,86; IC95% 0,67- 1,10). DAPA, por su parte, si que las demostró para los tres grupos de mayor

edad (HR 0,71; IC95% 0,55- 0,93 p=0,012; HR 0,76; IC95% 0,61- 0,95 p=0,015 y HR 0,68; IC95% 0,53- 0,88, p=0,003 para las edades de < 65, entre 65-74 años y ≥ 75 años respectivamente), reflejando en < 55 años hallazgos similares a los que se indican en el grupo de mayor edad de EMPEROR-Reduced (1), DAPA fue superior a placebo pero sin significación estadística (HR 0,87; IC95% 0,60- 1,28, p=0,49).

Tabla 3. Endpoints primarios y otros endpoint desgranados de manera independiente (*elaboración propia*).

	EMPEROR-Reduced			DAPA-HF			
	<65	65-74	≥75	<55	55-64	65-74	≥75
1º MCV o primer HIC	0,71 (0,65-0,86)	0,72 (0,57-0,93)	0,86 (0,67-1,10)				
1º MCV o HIC/visita a urgencias por IC con tratamiento iv				0,87 (0,6- 1,28) p=0,49	0,71 (0,55-0,93) p=0,012	0,76 (0,61-0,95) p=0,015	0,68 (0,53-0,88) p=0,003

Tabla 4. Endpoint primarios por separado (*elaboración propia*)

	EMPEROR-Reduced			DAPA-HF			
	<65	65-74	≥75	<55	55-64	65-74	≥75
MCV	0,99 (0,66-1,32)	0,94 (0,67-1,31))	0,90 (0,63-1,28)	0,85 (0,51-1,43) p=0,54	0,87 (0,40-0,78) p=0,001	0,76 (9,58-1,01) p=0,056	0,64 (0,47-0,88) p=0,006
Primer HIC	0,63 (0,49-0,82)	0,67 (0,50-0,91)	0,82 (0,61-1,11)				
HIC/visita a urgencias por IC con tratamiento iv				1,05 (0,64-1,72) p=9,85	0,56 (0,40-0,78) p=0,001	0,76 (0,581,01) p=0,056	0,64 (0,47-0,88) p=0,006

Cerca de concluir el documento que nos ocupa, atenderemos a los efectos adversos (EAs) observados en cada uno de los estudios (1-4) (ver **Tabla 5**). Aunque en general los EAs aumentaron con la edad no hubo diferencias entre los grupos de tratamiento experimental y los de placebo. Incluso, en DAPA-HF (2,4) la disfunción renal, que podría ser un problema especialmente temido en personas mayores con FEVI reducida, no fue más frecuente con DAPA e incluso los eventos renales más graves fueron menos observados con este fármaco.

Tabla 5. Efectos adversos observados entre los fármacos experimentales en comparación con placebo (*elaboración propia*).

	Empa vs placebo			Dapa vs placebo			
	<65	65-74	≥75	<55	55-64	65-74	≥75
Hipovolemia	70 (9,5) vs	52 (8,3) vs	65 (12,5) vs	23 (6,8) vs	36 (5,9) vs	57 (6,9) vs	62 (10,5) vs
n(%)	66 (9,8)	68 (9,9)	63 (12,5)	14 (4,7)	35 (56,6)	57 (6,4)	56 (10,1)
Hipovolemia grave				1 (0,3) vs 3	5 (0,8) vs 12	15 (1,8) vs	8 (1,4) vs 14
n(%)				(1)	(1,9)	11 (1,2)	(2,5)
Eventos renales				14 (4,1) vs	48 (7,9) vs	51 (6,1) vs	40 (6,8) vs
n(%)				11 (3,7)	33 (5,2) vs	67 (7,6) vs	59 (10,6) vs
Eventos renales graves				3 (0,9) vs 4	13 (2,1) vs 9	19 (2,3) vs	3 (0,9) vs 30
n(%)				(1,4)	(1,4)	22 (2,5)	(5,4)
Insuficiencia renal aguda	78 (10,6) vs	60 (9,6) vs	62 (12,5) vs				
n(%)	57 (8,4)	68 (9,9)	63 (12,5)				
Amputaciones				0 vs 1 (0,3)	11 (1,7) vs	24 (2,7) vs	15 (2,7) vs
n(%)					11 (1,8)	13 (1,6)	24 (4,1)
Infecciones genitales	7 (0,9) vs 10	2 (0,3) vs	3 (0,6) vs 11				
n(%)	(1,5)	10 (1,5)	(2,2)				

Comentario final:

Teniendo en cuenta estos trabajos, podemos afirmar que EMPA y DAPA son dos fármacos seguros y eficaces en personas con IC sintomática, FEVI reducida y cifras elevadas de NT-proBNP en todos los rangos de edad y su uso puede ser beneficioso para reducir eventos CV y renales.

Desde el GTA HTA y ECV de SEMERGEN invitamos a médicos de familia y a otros clínicos que participen en el manejo de personas con características similares a las de a las de los trabajos comparados en este documento a utilizar ISGLT2 como primer escalón terapéutico especialmente en personas con DM2 a cualquier edad en base a los beneficios cardiorenometabólicos demostrados y a utilizar EMPA y DAPA teniendo en cuenta sus excelentes resultados en personas con IC y FEVI reducida de cualquier edad, no solo por los beneficios comentados sino también por la mejoría de la sintomatología y calidad de vida que pueden experimentar.

Bibliografía

1. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Empagliflozin in Patients With Heart Failure, Reduced Ejection Fraction, and Volume Overload: EMPEROR-Reduced Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92.
2. Filippatos G, Anker SD, Butler J, Farmakis D, Ferreira JP, Gollop ND, et al. Effects of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in heart failure with reduced ejection fraction according to age: a secondary analysis of EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail.* 2022;24(12):2297-304.
3. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2019;381(21):1995-2008.
4. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, Petrie MC, Chiang CE, Tereshchenko S, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation.* 2020;141(2):100-11.