

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-196/V1/07112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca preservada y ligeramente reducida en pacientes adultos

Fecha de publicación: 07 de noviembre de 2023

Índice

Introducción.....	1
Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®).....	3
Farmacología.....	3
Eficacia.....	3
Limitaciones, validez y utilidad práctica.....	9
Evaluaciones por otros organismos.....	10
Seguridad.....	10
Valoración del beneficio clínico.....	12
Discusión.....	13
Conclusión.....	16
Grupo de Expertos.....	17
Anexo.....	18
Referencias.....	19

Introducción

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico que resulta de una alteración cardíaca estructural y/o funcional, corroborado por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica ⁽¹⁾. Se caracteriza por disnea, debilidad, edemas y otros signos y síntomas que conducen a hospitalizaciones repetidas, empeoramiento de la calidad de vida y a una alta tasa de mortalidad. La IC es una enfermedad multifactorial, y más del 85% de los pacientes presenta comorbilidades, empeorando su pronóstico. Aproximadamente el 50% de los pacientes con IC van a sufrir un ingreso hospitalario el primer año desde el diagnóstico, con reingresos hasta en el 80% de los casos en 5 años ⁽²⁾.

Para la clasificación funcional, según la gravedad de los síntomas y la limitación a la actividad física, se utiliza la escala de la “New York Heart Association” (NYHA), que define 4 clases funcionales (I a IV), siendo la clase I la asintomática y llegando en la clase IV a una incapacidad completa para realizar cualquier actividad física y con aparición de síntomas en reposo ⁽¹⁾.

Las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) para el diagnóstico y tratamiento de la IC establecen 3 categorías diagnósticas dependiendo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): 1) fracción de eyección reducida (IC-FER), si FEVI $\leq 40\%$; 2) fracción de eyección ligeramente reducida (IC-FElr), si FEVI entre 41- 49%; 3) fracción de eyección preservada (IC-FEp), si FEVI $\geq 50\%$ ⁽³⁾. Las últimas guías de práctica clínica incluyen además el concepto de FEVI mejorada para referirse a aquellos pacientes con IC-FER previa cuya función ha mejorado hasta una FEVI $>40\%$ ⁽⁴⁾.

La IC-FER se produce por una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Afecta generalmente a pacientes más jóvenes, predominantemente varones, con antecedente de cardiopatía isquémica o con una miocardiopatía primaria de base, y presenta un peor pronóstico, con mayor morbilidad cardíaca que el resto de las categorías. La IC-FEp representa un grupo complejo y heterogéneo de pacientes, y la etiología está relacionada en gran medida con comorbilidades y factores de riesgo cardiovasculares. La IC-FEp se produce principalmente por un fallo diastólico y es más prevalente entre mujeres de edad avanzada. La hipertensión es la comorbilidad más prevalente en este tipo de IC y, aunque más fuertemente asociada a IC-FER, la enfermedad arterial coronaria (CAD) es también común en IC-FEp. Otras comorbilidades comunes de la IC-FEp que pueden influir en la fisiopatología del síndrome incluyen la fibrilación auricular, diabetes, enfermedad renal crónica y obesidad ^(2,5-8). La IC-FElr presenta características intermedias, aunque más cercanas a las de la IC-FER en cuanto a la etiología isquémica, pero el pronóstico es mejor, siendo la mortalidad más parecida a la de la IC-FEp ^(1,3).

Mientras que el diagnóstico de IC-FER requiere la presencia de síntomas y/o signos de IC y una FEVI $\leq 40\%$, obtenida generalmente por ecocardiografía, el diagnóstico de IC-FEp continúa siendo un desafío. La ESC ⁽³⁾ recomienda que se base en: 1) presencia de signos/síntomas de IC; 2) ausencia de FEVI deprimida ($\geq 50\%$); y 3) medidas objetivas que muestran una función diastólica del ventrículo izquierdo deteriorada en ecocardiograma, incluyendo mediciones de péptidos natriuréticos (PN) elevadas. Por último, el diagnóstico de IC-FElr requiere presencia de síntomas/signos de IC y una FE levemente reducida (41-49%). La presencia de PN elevados y evidencia de enfermedad cardíaca estructural hacen que el diagnóstico sea más probable, pero no son obligatorios para el diagnóstico si hay certeza con respecto a la medición de la FEVI ⁽⁵⁾.

Actualmente la IC supone un problema sanitario de primer orden. En primer lugar, por su elevada prevalencia, que se sitúa en nuestro país en el 2,1%. Esto supone que 950.000 españoles conviven actualmente con la enfermedad ⁽²⁾. La IC con FEVI $>40\%$ (ligeramente reducida o preservada) representa aproximadamente la mitad de los casos de IC ^(3,9).

Aunque la IC-FER presenta un peor pronóstico basal que la IC-FEp y la IC-FElr, se beneficia de un arsenal terapéutico amplio que ha conseguido reducir la mortalidad, entretener la progresión de la enfermedad con reducción de los ingresos hospitalarios, así como mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Los grupos farmacológicos que presentan estos beneficios, y que por ello tienen una recomendación fuerte a favor en pacientes con IC-FER en las guías de práctica clínica de la ESC ⁽³⁾, son los betabloqueantes (BB), el sacubitrilo/valsartán, que es un inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de angiotensina II (ARNI), los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), dapagliflozina y empagliflozina. Los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) son útiles para los pacientes que no toleran el tratamiento con un IECA o un ARNI ⁽³⁾. Otros fármacos con distintos grados de evidencia que pueden usarse en ciertos pacientes seleccionados con IC-FER son ivabradina, hidralazina, vericiguat, isosorbida dinitrato y digoxina. En algunos casos también se requiere el uso de dispositivos cardíacos.

No hay ensayos clínicos (EC) diseñados específicamente para pacientes con IC-FElr (FEVI 41-49%). Los datos disponibles provienen de análisis post-hoc o subestudios de EC que incluyeron pacientes ahora clasificados como IC-FElr (TOPCAT con espironolactona vs. placebo o PARAGON-HF con sacubitrilo-valsartán vs. valsartán, ambos en pacientes con FEVI $\geq 45\%$). Sin embargo, a excepción de empagliflozina y dapagliflozina ningún fármaco tiene indicación en ficha técnica para la utilización en IC independientemente de la FEVI.

Los EC en IC-FEp habían sido, hasta ahora, generalmente decepcionantes, sin mostrarse un beneficio significativo sobre la mortalidad y con beneficios marginales sobre las hospitalizaciones por IC en algunos de los estudios.

Recientemente, la empagliflozina, añadida al tratamiento estándar, demostró un balance beneficio-riesgo positivo en IC-FEr a través del estudio EMPEROR-Reduced y en IC-FElr y IC-FEp a través del estudio EMPEROR-Preserved ⁽¹⁰⁾. Por su parte, la dapagliflozina añadida al tratamiento estándar se autorizó inicialmente para el tratamiento de la IC-FEr (FEVI \leq 40%), basándose en los resultados positivos del estudio DAPA-HF ⁽¹¹⁾. Se encuentra disponible un informe de posicionamiento terapéutico específico al respecto ⁽¹²⁾. Posteriormente, se ha autorizado una extensión de indicación de dapagliflozina para todos los pacientes con IC crónica sintomática, incluyendo también a IC con FEVI >40% en base a los resultados del estudio DELIVER ^(13,14). Esta extensión de indicación, IC-FElr e IC-FEp, es el objetivo del presente informe.

Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®)

Dapagliflozina es un iSGLT-2 que ha sido autorizado para el tratamiento en adultos de la IC crónica sintomática. Inicialmente se autorizó para el tratamiento de la DM2 y también, posteriormente, para el tratamiento de la enfermedad renal crónica. Se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg, con una posología de 10 mg/día, con o sin alimentos ⁽¹⁵⁾.

No es necesario realizar ajustes de dosis en pacientes con edad avanzada o insuficiencia renal. La experiencia es limitada en pacientes con TFGe <25 ml/min/1,73 m² ⁽¹⁵⁾.

En caso de insuficiencia hepática grave, la ficha técnica recomienda una dosis de inicio de 5 mg. Sin embargo, esta presentación no está actualmente comercializada en España y los comprimidos de 10 mg no deben partirse.

Dapagliflozina no está indicado para el tratamiento de la IC en pacientes con DM tipo 1 (DM1) por el riesgo de cetoacidosis.

Farmacología

La inhibición del SGLT-2 por dapagliflozina reduce la reabsorción de glucosa del filtrado glomerular en el túbulo proximal renal con una reducción concomitante de la reabsorción de sodio que conduce a la excreción urinaria de glucosa y a la diuresis osmótica. Por lo tanto, dapagliflozina aumenta el suministro de sodio al túbulo distal, lo que se cree que aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y reduce la presión intraglomerular. Esto, combinado con la diuresis osmótica, conduciría a una reducción de la sobrecarga de volumen, a una reducción de la presión sanguínea y a una disminución de la precarga y la poscarga, que podría tener efectos beneficiosos en el remodelado cardíaco. Otros efectos son el aumento del hematocrito y la reducción del peso corporal ⁽¹⁵⁾. A pesar de las diferentes hipótesis, el mecanismo por el que dapagliflozina ejercería su acción en la IC todavía no está completamente dilucidado.

La biodisponibilidad oral de dapagliflozina es del 78%. Presenta una semivida de eliminación de aproximadamente 12,9 h, y se metaboliza principalmente en hígado y riñón en dapagliflozina 3-O-glucurónido. La eliminación de dapagliflozina se realiza un 75% en orina y 21% en heces ^(15,16).

Eficacia

Estudio DELIVER

Los datos de eficacia de dapagliflozina en IC-FE >40% se basan en un ensayo pivotal fase III (DELIVER) ^(13,14). Se trata de un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, en pacientes con IC-FElr e IC-FEp (NYHA II-IV y FEVI >40%), diseñado con el objetivo de determinar el efecto de

dapagliflozina 10 mg, cuando se añade a la terapia de tratamiento estándar, en la incidencia de muerte CV o empeoramiento de la IC (variable combinada).

Los pacientes debían cumplir con todos los siguientes criterios de inclusión para entrar en el estudio: a) Adultos (≥ 40 años) con un diagnóstico documentado de IC estable y clase funcional II-IV de la NYHA con síntomas/signos al menos 6 semanas antes, con o sin DM2 y con al menos un tratamiento intermitente con diuréticos; b) FEVI $> 40\%$ y evidencia de cardiopatía estructural (hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda); c) Niveles de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP) ≥ 300 pg/ml en ausencia de fibrilación/flutter auricular o ≥ 600 pg/ml si los pacientes presentaban fibrilación/flutter auricular en la visita 1; d) Ambulatorios u hospitalizados; sin tratamiento intravenoso (i.v) para la IC (incluyendo diuréticos) 24 horas antes de la aleatorización. Se permitió la inclusión de pacientes con FEVI mejorada hasta un 40%.

Se excluyeron, entre otros, a pacientes con anemia, hipotiroidismo, hipertensión pulmonar primaria/enfermedad pulmonar grave, hipotensión (TAS < 95 mmHg), TFGe < 25 ml/min/1,73m², evento cardiovascular grave (infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca, angina inestable, accidente cardiovascular) en las 12 semanas anteriores, IMC > 50 kg/m², diabetes mellitus 1 (DM1), así como pacientes con condiciones que limitaran en gran medida la esperanza de vida^(13,14). También se excluyeron a pacientes con IC debido miocardiopatía infiltrativa conocida, miocarditis activa, pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco, miocardiopatía hipertrófica genética conocida o miocardiopatía hipertrófica obstructiva, miocardiopatía/displasia arritmogénica del ventrículo derecho, o enfermedad valvular primaria no corregida.

La variable principal combinada fue el tiempo hasta el primer evento de empeoramiento de la IC (hospitalización IC o visita a urgencias por IC) o muerte por evento CV.

Algunas de las variables secundarias incluidas fueron: variable combinada muerte por evento CV o eventos de IC (primero y recurrentes), tiempo hasta la mortalidad por evento CV y tiempo hasta mortalidad por cualquier causa. La variable principal y las variables secundarias fueron evaluadas jerárquicamente. Además, tanto la variable primaria como la variable secundaria de muerte CV o eventos de IC (primero y recurrentes), se evaluaron en paralelo para la población general y para la subpoblación con FEVI $< 60\%$ siguiendo el orden preespecificado para las variables. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

La calidad de vida se evaluó mediante el cuestionario “Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire” (KCCQ) a los 8 meses, respecto al basal. Este cuestionario mide los resultados informados por el paciente (“Patient Reported Outcomes” [PRO]), con valores de 0 a 100, en el que las puntuaciones más altas corresponden a un mejor estado de salud. Se ha establecido que un cambio de 5 puntos en el cuestionario tiene relevancia en la mejora o deterioro de la calidad de vida de los pacientes⁽¹⁷⁾. La puntuación global del cuestionario se obtiene en base a diferentes dominios (función física, social, sintomatología y calidad de vida), habiéndose medido en el estudio DELIVER, los cambios en el marcador de la sintomatología (KCCQ-TSS) a través del estimando win ratio (un win ratio > 1 favorece el tratamiento experimental)^(18,19).

Se reclutaron 10.418 pacientes, de los que se asignaron de forma aleatoria un total de 6263 a recibir dapagliflozina 10 mg o placebo en adición a la terapia habitual del paciente. La principal causa para no aleatorizar a 4115 pacientes fue no cumplir con los criterios de inclusión, debido principalmente al incumplimiento de los criterios NT-pro BNP (3373 sujetos, 32,4%). La razón de aleatorización fue de 1:1, y la aleatorización se estratificó por presencia o no de DM2.

Las características demográficas más relevantes de los pacientes para la población general se muestran en la Tabla 1. En total, 56,1% eran varones, de edad media 71,8 \pm 9,6 años, con NYHA clase II (75,3%) con un agrandamiento de la aurícula izquierda como cardiopatía estructural (89,3%). Menos del 1% de los pacientes estaba en clase funcional IV. Casi el 45% tenían antecedentes de DM2 y el 42,2% presentaban fibrilación auricular. La mediana de FEVI fue 54% y de NT-proBNT de 1011 pg/ml. El 30,2% de los pacientes tenían una FEVI $\geq 60\%$. Un 18,4% de los pacientes incluidos

presentaban una FEVI mejorada ⁽²⁰⁾. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con IC < 5 años antes de la inscripción y el 40,5% de los pacientes habían sido hospitalizados por IC antes de la inclusión en el estudio. Un 10,4% de los pacientes fueron reclutados en el hospital o se les había dado el alta recientemente (30 días) ⁽²⁰⁾. La media de KCCQ TSS al inicio del estudio fue de 68,8 en el grupo de dapagliflozina vs. 69,8 en el grupo de placebo (rango de 0 a 100; una puntuación más alta indica menos síntomas/más leves). El historial médico de los pacientes estuvo bien balanceado entre ambos brazos de tratamiento. Se notificó hipertensión (89%), dislipidemia (64%), estenosis de las arterias coronarias (30%), enfermedad renal crónica (28%), cardiopatía valvular (el 27 %), infarto de miocardio (26%) y angina de pecho estable (el 21%). El 49% de los pacientes tenían una TFGe <60 ml/min/1,73 m², el 23% una TFGe <45 ml/min/1,73 m² y el 3% una TFGe 25 a < 30 ml/min/1,73 m².

Los pacientes estaban tratados con el estándar de tratamiento reconocido localmente para los síntomas de la IC y para las comorbilidades. Casi todos los pacientes (97,8%) estaban tomando diuréticos en el momento de la aleatorización. La mayoría de los pacientes (64,8%) estaban en tratamiento con una doble combinación con IECA/ARA-II/ARNI y un betabloqueante mientras que el 29,2% estaba en terapia triple terapia con IECA/ARA-II/ARNI, beta bloqueador y MRA. La proporción de pacientes en ARNI (4,8%) fue aproximadamente la mitad de lo notificado en el estudio DAPA-HF (10,7 %). En el momento del ensayo no había sido autorizada ninguna otra alternativa terapéutica para IC-FE >40%.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio DELIVER

Características	Dapagliflozina 10 mg (N=3131)	Placebo (N=3132)
Edad (años) media (DE)	71,8±9,6	71,5±9,5
Grupos de edad n (%)		
- ≤ 50	85(2,7)	74 (2,4)
- > 50	3046 (97,3)	3058 (97,6)
- ≤ 65	743 (23,7)	761 (24,3)
- > 65-75	1184 (37,8)	1228 (39,2)
- > 75	1204 (38,5)	1143 (36,5)
Sexo femenino, n (%)	1364 (43,6)	1383 (44,2)
Raza, n (%)		
- Blanca	2214 (70,7)	2225 (71,0)
- Negra	81 (2,6)	78 (2,5)
- Asiática	630 (20,1)	644 (20,6)
- América, India o Alaska	93 (3,0)	96 (3,1)
- otra	113 (3,6)	89 (2,8)
Región, n (%)		
- América del Norte	428 (13,7)	423 (13,5)
- América Latina	602 (19,2)	579 (18,5)
- Europa y Arabia Saudí	1494 (47,7)	1511 (48,2)

- Asia	607 (19,4)	619 (19,8)
Clasificación NYHA, n (%)		
- II	2314 (73,9)	2399 (76,6)
- III	807 (25,8)	724 (23,1)
- IV	10 (0,3)	8 (0,3)
FEVI (%), mediana (RI)	54,0 (46- 60)	54,0(47-60)
Grupos FEVI (%)		
- ≤ 40% n (%)	3 (0,1)	1 (0,0)
- ≥ 41%-49%, n (%)	1064 (34,0)	1048 (33,5)
- ≥ 50%-59%, n (%)	1133 (36,2)	1123 (35,9)
- ≥ 60%, n (%)	931 (29,7)	960 (30,7)
FEVI mejorada*n (%);	572 (18,3)	579 (18,5)
Pacientes hospitalizados o en los 30 días posteriores al alta n (%)	328 (10,5)	326 (10,4)
Cardiopatía estructural n/N (%)		
- Hipertrofia ventricular izq	2103/3130 (67,2)	2080/3130 (66,5)
- Agrandamiento aurícula izq	2792/3128 (89,3)	2797/3128 (89,4)
NT-proBNP (pg/ml), mediana (RI) ^a	1021 (625-1777)	1005 (620-1735)
FGe (ml/min/1,73 m ²), media±DS	61,2±19,0	60,9±19,3
FA, n/N (%)	1327/3130 (42,4)	1317/3131 (42,1)
DM2 (%)	1401 (44,7%)	1405 (44,9%)

DM2: diabetes mellitus tipo 2; DE: desviación estándar FA: fibrilación auricular; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IC: insuficiencia cardiaca; NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptido natriurético tipo B; NYHA: clase funcional de la escala "New York Heart Association"; RI: rango intercuartílico, FGe: filtrado glomerular estimado.

* FEVI mejorada: pacientes con IC-FEr previa cuya función ha mejorado hasta una FEVI >40%.

Las características demográficas y basales de los pacientes en la subpoblación con FEVI <60% fueron generalmente consistentes con las de la población general del estudio (donde alrededor del 30% tenía una FEVI >60%).

Resultados:

Durante una mediana de 28 meses de seguimiento, la variable principal de muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias) ocurrió en 512 de 3.131 pacientes (16,3%) en el grupo de dapagliflozina y en 610 de 3.132 pacientes (19,5%) en el grupo placebo. La HR fue de 0,82 (IC95%: 0,73 a 0,92) P<0.001 (Tabla 2). De un total de 1.122 pacientes con un evento compuesto, 300 pacientes tuvieron muerte CV como primer evento.

Los resultados del análisis por separado de los componentes de la variable principal fueron consistentes con el resultado combinado, contribuyendo individualmente al efecto del tratamiento, aunque únicamente se mostró significación estadística para la variable de hospitalización por IC (Tabla 2).

La variable secundaria combinada de eventos de IC recurrentes y muerte CV fue también favorable para dapagliflozina (HR=0,77 [IC95%: 0,67, 0,89], p=0,0003); debido principalmente a los eventos de IC recurrentes. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a reducción del riesgo de mortalidad CV (HR=0,88 [IC95%: 0,74, 1,05]), ni por cualquier causa (HR=0,94 [IC95%: 0,83, 1,07]).

Tabla 2. Variable principal, componentes y variables secundarias del estudio DELIVER (mediana de seguimiento de 28 meses)

	Dapagliflozina 10mg (N=3131)	Placebo (N=3132)	HR/RR (IC 95%)	Valor p*	NNT (IC 95%)*
Variable principal combinada					
Muerte CV, hospitalización por IC o visita a urgencias por IC, n* (tasas de eventos por 100 PY)	512 [16,4%] (7,8)	610 [19,5%] (9,6)	0,82 (0,73-0,92)	0,0008	32 (20 a 71)
Componentes de la variable principal combinada					
Hospitalización o visita a urgencias por IC; n* (tasas de eventos*100 PY)	368 (5,6)	455 (7,2)	0,79 (0,69-0,91)	0,0007	
Hospitalización por IC; n* (tasas de eventos *100 PY)	329 (5,0)	418 (6,5)	0,77 (0,67-0,89)	0,0004	
Visita a urgencias por IC; n* (tasas de eventos*100 PY)	60 (0,9)	78 (1,1)	0,76 (0,55-1,07)	0,1159	
Variables secundarias					
Variable combinada muerte CV y eventos IC recurrentes; n* (tasa eventos* 100 PY)	815 (11,8)	1057 (15,3)	0,77 (0,67-0,89)	0,0003	
Cambio en la puntuación total de síntomas del KCCQ ^b ; n*/N	1273/1316 (8,3)	1276/1311 (5,2)	WR (IC 95%) 1,11 (1,03 – 1,21)	0,0086	

Muerte CV; n*[tasas de eventos *100 PY) ^a	231 (3,3)	261 (3,8)	0,88 (0,74-1,05)	0,1678	
Muerte por cualquier causa ^{c)} (tasas de eventos *100 PY)	497 (7,2)	526 (7,6)	0,94 (0,83, 1,07)	0,3425	

CV: cardiovascular, IC: insuficiencia cardiaca, IC: intervalo de confianza, HR: Hazard ratio; WR: win ratio; RR: razón de tasas; 100*PY: 100 persona/años;

* n es el número de sujetos con evento para el análisis de tiempo hasta el primer evento (estimación de HR), número total de eventos para el análisis de eventos recurrentes (estimación de razón de tasas) y número de sujetos incluidos en el análisis (win ratio)

a) La muerte cardiovascular fue un resultado secundario preespecificado.

b) Incluidos los sujetos con la evaluación de 8 meses (visita 5) planificada o realizada antes del 11 de marzo del 2020, cuando la COVID-19 fue declarada pandemia por la OMS; n: número de sujetos vivos en el momento. El cambio con respecto a los valores basales en el momento de la evaluación se agrupó en rangos. A los sujetos que fallecieron antes de la evaluación se les asignaron los peores rangos. Entre los fallecidos, el rango relativo se basó en el último valor mientras está vivo.

c) La secuencia de análisis jerarquizado se paró antes de analizar el tiempo hasta la muerte por cualquier causa, por lo cual el análisis de esta variable no se realizó como parte de la secuencia de tests confirmatorios.

Los resultados del análisis de sensibilidad de la variable primaria fueron consistentes con los del análisis principal. El beneficio del tratamiento con dapagliflozina se observó desde los primeros meses y se mantuvo durante todo el estudio.

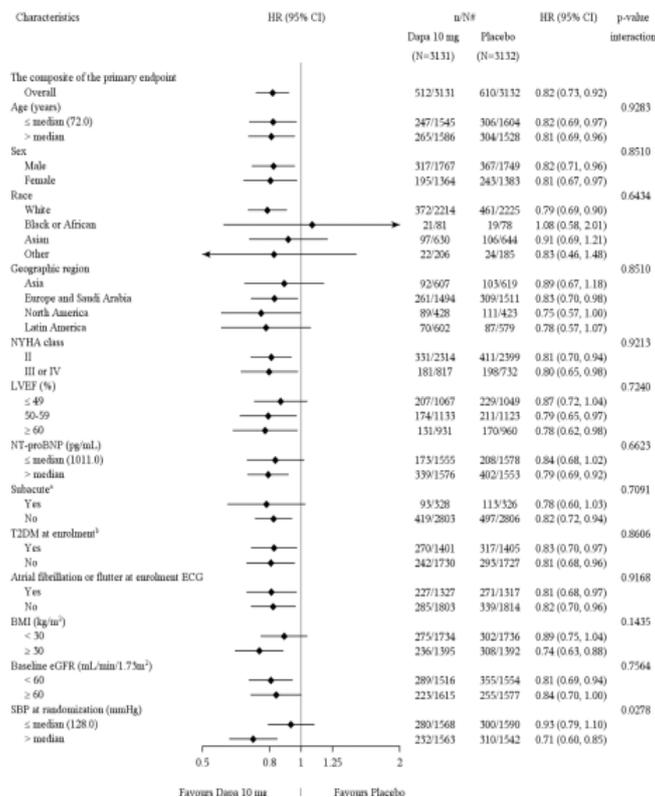
Subpoblación con FEVI <60%

En consonancia con los resultados en la población general del estudio, dapagliflozina fue superior al placebo en la reducción de la incidencia de la variable primaria combinada de muerte CV o evento IC en la subpoblación con FEVI < 60% (HR=0,83 [IC95%: 0,73, 0,95]; p=0,009). También mostró superioridad frente a placebo en la reducción de la incidencia la variable combinada de muerte CV y eventos IC recurrentes en esta subpoblación (HR 0,77 [IC95%: 0,65; 0,90], p= 0,0017).

Análisis de subgrupos preespecificado

El beneficio de dapagliflozina la variable primaria fue consistente a lo largo de los diferentes subgrupos preespecificados definidos por la FEVI inicial ($\leq 49\%$, $50\% -59\%$ y $\geq 60\%$), así como por características basales. Se observó un valor de p interacción < 0.05 para el análisis de subgrupos por PA sistólica mediana (≤ 128 mmHg, > 128 mmHg), pero las estimaciones puntuales para ambos subgrupos fueron a favor de dapagliflozina (Figura 1).

Figura 1. Análisis de subgrupos de la variable principal en el estudio DELIVER



^a subaguda: pacientes aleatorizados durante la hospitalización por IC o dentro de los 30 días posteriores al alta

En pacientes con FEVI mejorada se observó un HR=0,74 (0,56-0,97) frente a placebo [dapagliflozina: 92/572 (16,1%) vs. placebo: 119/579 [20,6%]]. En pacientes con FEVI no reducida antes de entrar en el estudio se observó un HR=0,84 (0,73-0,95) [dapagliflozina: 420/2559 (16,4%) vs. placebo: 491/2553 (19,2%)]⁽¹⁴⁾.

Análisis combinado estudios DELIVER y DAPA-H

Se realizó un análisis combinado de los datos de los dos estudios DELIVER (IC-FEVI >40%) y DAPA HF (IC-FEVI ≤40%) para evaluar si el efecto del tratamiento con dapagliflozina en pacientes con IC se veía modificado por la FEVI, y para proporcionar una estimación más precisa del efecto del tratamiento con dapagliflozina sobre la muerte CV. No hubo evidencia de heterogeneidad entre los estudios. Se observó un HR de 0,78 (IC95%: 0,72 a 0,85) para la variable primaria combinada (muerte CV o evento IC) lo que en términos absolutos representa una RAR del 3,9% [dapagliflozina 898/5504 (16,3%) vs. placebo 1112/5503 (20,2%)]. El análisis mostró además un efecto homogéneo en todo el rango de FEVI observado al inicio del estudio.

Además, se observó un efecto significativo sobre la muerte CV (HR: 0,85; IC95%: 0,75 a 0,96); RAR: 1,4% [dapagliflozina 458/5504 (8,3%) vs. placebo 534/5503 (9,7%)] con ambos estudios contribuyendo al resultado, así como sobre la mortalidad por todas las causas (HR: 0,90; IC95%: 0,82 a 0,99). El efecto sobre la muerte CV fue constante en todo el rango de la FEVI observada al inicio del estudio.

Limitaciones, validez y utilidad práctica

Dapagliflozina se ha estudiado en una población bastante seleccionada y sólo el 62% de los pacientes inicialmente reclutados en el ensayo DELIVER fueron finalmente aleatorizados. La principal causa de no aleatorización fue el incumplimiento de los criterios de elegibilidad, mayoritariamente los criterios de NT-pro BNP (32,4% de los pacientes).

Por ello la eficacia y seguridad de dapagliflozina podrían no ser extrapolables a otras poblaciones diferentes a la incluida en el ensayo. El número de pacientes incluidos en clase funcional III de la NYHA fue del 24%. El número de pacientes incluidos en clase funcional IV de la NYHA es reducido (< 1%), por lo que los resultados de los ensayos clínicos podrían no ser extensibles a esta población. Se excluyó a pacientes con TFGe <25 ml/min/1,73m², no siendo recomendable iniciarla por debajo de estas cifras. Dapagliflozina no debe usarse en pacientes con IC crónica y DM1 ya que el balance beneficio/riesgo no se considera positivo en esta población debido al mayor riesgo de cetoacidosis diabética (CAD) en ella, tal y como se refleja en la ficha técnica ⁽¹⁵⁾.

Aunque el estudio incluyó a un 10,4% de pacientes hospitalizados o que recientemente habían recibido el alta (mayor riesgo de presentar un evento relacionado con la variable principal), así como pacientes con FEVI mejorada (18,4%), debido al reducido tamaño muestral de estos, no pueden extraerse resultados concluyentes al respecto.

La variable secundaria de calidad de vida evaluada con el cuestionario KCCQ presenta limitaciones. La relevancia clínica de las diferencias observadas es de difícil interpretación, especialmente teniendo en cuenta que debido a la pandemia de Covid-19, la evaluación de la carga de síntomas se limitó a los pacientes para los que se planificó o realizó una evaluación de 8 meses antes del 11 de marzo de 2020.

No existen comparaciones directas de dapagliflozina con empagliflozina. En el momento del inicio del ensayo DELIVER no había sido autorizada ninguna otra alternativa terapéutica para IC-FE >40%.

Evaluaciones por otros organismos

National Institute for Health and Care Excellence (NICE): recomienda el uso de dapagliflozina como una opción para el tratamiento de la IC crónica sintomática con fracción de eyección levemente reducida o preservada en adultos ⁽²¹⁾.

Seguridad

La seguridad de dapagliflozina en el tratamiento de la IC con FEVI >40% se evaluó incluyendo a todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos 1 dosis del fármaco en el estudio DELIVER: 6.253 pacientes (3.126 en el grupo de dapagliflozina y 3.127 pacientes en el grupo de placebo), con una mediana de exposición de 26,9 meses.

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC FEVI >40% fue consistente y muy similar con el documentado previamente en pacientes con IC y FEVI ≤40% con y sin DM2 (estudio DAPA-HF).

El porcentaje de acontecimientos adversos graves (AAG) fue de 43,5% y 45,5% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente. Los más frecuentes en ambos grupos fueron los relacionados con la IC, neumonía y COVID-19.

El porcentaje de pacientes que tuvieron un AA con resultado de muerte fue también similar entre ambos grupos (16,2% dapagliflozina vs. 16,9% placebo) durante todo el tiempo que duró el estudio (periodo de tratamiento más seguimiento: mediana de seguimiento 28 meses). Durante el período de tratamiento (mediana de seguimiento de 26,9 meses), estos porcentajes fueron del 12,8% en el grupo de dapagliflozina y de 13,5% en el grupo de placebo. Setenta y cuatro (2,4%) en el grupo de dapagliflozina y 58 (1,9%) en el grupo de placebo estuvieron asociados con la infección por COVID-19 (periodo de tratamiento más seguimiento).

La interrupción del tratamiento debido a AA estuvo también balanceada entre ambos grupos: (13,6% dapagliflozina vs. 15,5% placebo). El AA más común que condujo a la interrupción del tratamiento fue el empeoramiento de la IC, en ambos grupos.

La incidencia de infecciones graves en el tracto urinario fue baja y no se observaron diferencias entre los dos grupos (1,3% dapagliflozina vs. 1,2% placebo). Tampoco se observaron diferencias en infecciones en el tracto urinario que conllevaran la discontinuación del tratamiento (0,4% vs 0,3%).

Se notificaron dos infecciones genitales graves, una en cada grupo, y tres pacientes (0,1%) en el grupo de dapagliflozina discontinuaron el tratamiento debido una infección genital.

La incidencia de AAG que sugerían una depleción de volumen (como síncope, hipotensión y deshidratación) fue baja y similar entre los dos grupos (1,1% dapagliflozina vs 1,0% placebo). Los que conllevaron a una discontinuación del tratamiento fueron ligeramente superiores en el brazo de dapagliflozina (0,3% vs. 0,1% en placebo).

Los AAG renales (1,8% vs. 2,2%) y la tasa de discontinuación por eventos adversos renales (0,7% y 0,6%) fueron similares para dapagliflozina y placebo, respectivamente. Se observó el mismo patrón para los AAG de insuficiencia renal aguda, (1,5% dapagliflozina, vs. placebo, 1,6%).

Se notificaron 3 acontecimientos de cetoacidosis diabética en 2 sujetos en el brazo de dapagliflozina y ninguno en el grupo de placebo. Todos estos pacientes tenían DMT2 y estaban con tratamiento basal con insulina.

Seis pacientes (0,2%) en el grupo de dapagliflozina sufrieron eventos hipoglucémicos importantes frente a 7 (0,2%) pacientes en el grupo de placebo, ocurriendo todos en pacientes con DMT2.

El número de amputaciones no traumáticas fue bajo y similar en ambos brazos de tratamiento (0,6% dapagliflozina vs. 0,8% placebo). Las amputaciones fueron más frecuentes en pacientes con DMT2 y todas excepto una se produjeron en miembros inferiores

Las incidencias de angina inestable (1,7% dapagliflozina vs. 2,2% placebo), infarto de miocardio (2,2% dapagliflozina vs. 2,6% placebo) o cualquier accidente cerebrovascular (3,4% dapagliflozina vs. 3,2% placebo), fueron similares o ligeramente superior para placebo.

Se observó una disminución de la TFGe a lo largo del estudio en ambos grupos de tratamiento. Al mes, estos cambios se presentaron de forma más pronunciada en el grupo tratado con dapagliflozina (-6,0% vs -0,7%), pero a los 24 meses del tratamiento fueron similares para ambos grupos (-6,9% vs - 5,3%). Por su mecanismo de acción, los iSGLT-2 producen una caída inicial del filtrado, la cual es reversible. Más pacientes en el grupo de dapagliflozina (7,8%) que en el grupo placebo (5,7%) tenía una creatinina sérica $\geq 1,5$ veces el valor inicial.

Se observó una ligera disminución de la presión arterial media con dapagliflozina frente a placebo al mes (cambios medios de -2,3 mm Hg frente a -0,4 mm Hg en la PAS) y en el mes 24 (cambios medios de -1,1 mm Hg frente a 0,3 mm Hg en la PAS), siendo esto consistente con el conocido efecto natriurético de dapagliflozina.

Se observó una tasa ligeramente mayor de notificación de AAG y AA totales que condujeron a la interrupción del tratamiento en los grupos de mayor edad; sin embargo, las incidencias de estos estuvieron balanceadas entre ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, se observó un aumento en la incidencia de EA posiblemente relacionados con el tratamiento para dapagliflozina en comparación con placebo en sujetos >65 años (9,3% frente a 7,6%) y en sujetos >75 años (11,0% frente a 8,7%).

La incidencia de sujetos con cualquier AAG y la incidencia de sujetos con un AA con desenlace fatal fue mayor en el subgrupo eGFR <45 ml/min/1,73m², aunque, las incidencias entre los grupos de tratamiento fueron similares o más altas en el grupo de placebo. Se observó una mayor incidencia de depleción de volumen, eventos renales y amputaciones, así como de AA que conllevaron interrupción del tratamiento en este subgrupo; no obstante, no hubo indicios de un empeoramiento de la seguridad con el deterioro de la función renal.

Valoración del beneficio clínico

Además de en IC-FEr, dapagliflozina, añadida al tratamiento estándar, ha mostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con IC-FElr e IC-FEp con valores de NT-proBNP ≥ 300 pg/ml en ausencia de fibrilación/flutter auricular o ≥ 600 pg/ml si los pacientes presentaban fibrilación/flutter auricular en la visita 1. Esta conclusión se basa en los datos obtenidos del ensayo DELIVER, en el que dapagliflozina redujo un 3,1% el riesgo (RAR); NNT=32, de presentar muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias) frente a placebo, durante una mediana de 28 meses de seguimiento [dapagliflozina 16,4% (7,8 eventos/100 pacientes año) vs. placebo 19,5% (9,6 eventos /100 pacientes año)].

Aunque con ciertas diferencias en el diseño del estudio, este resultado parece estar en línea con el efecto observado en el estudio EMPEROR-Preserved⁽¹⁰⁾, donde durante una mediana de seguimiento de 26,2 meses, la empagliflozina mostró frente a placebo, un RAR de 3,3%; NNT=31, para la variable principal combinada del tiempo hasta el primer evento de muerte CV o hospitalización por IC (sin incluir visita a urgencias) [empagliflozina: 6,9 eventos/100 pacientes año vs placebo: 8,7 eventos/100 pacientes/año] en IC-FElr e IC-FEp. Ambos fármacos son los únicos que han demostrado hasta el momento un beneficio en morbilidad cardiovascular en IC con FEVI ligeramente reducida y preservada.

El efecto de dapagliflozina en IC-FElr e IC-FEp es menor que el beneficio observado en IC-FEr en el ensayo DAPA-HF (reducción del riesgo de 4,9% frente a placebo durante una mediana de seguimiento de 18 meses) ^(11,12). Sin embargo, este resultado está en línea con lo observado con empagliflozina en IC-FEr en el estudio EMPEROR-Reduced ⁽¹⁰⁾.

La variable utilizada se considera clínicamente relevante, así como la magnitud de la diferencia observada respecto a placebo, teniendo además en cuenta la consistencia que parece sugerirse con empagliflozina. El beneficio observado fue homogéneo entre los diferentes subgrupos demográficos, excepto en el análisis de subgrupos por PA sistólica mediana (≤ 128 mmHg, > 128 mmHg), donde se observó un valor de p de interacción $< 0,05$. No obstante, los resultados de ambos subgrupos favorecieron el tratamiento con dapagliflozina. Además, se mostró consistencia entre los diferentes subgrupos por FEVI al inicio del estudio, incluyendo los pacientes con FEVI $> 60\%$. Las muertes CV fueron numéricamente menores en el grupo de dapagliflozina (231 vs. 261), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los eventos de muerte por todas las causas mostraron la misma tendencia. Los resultados sugieren que el beneficio de dapagliflozina en el estudio DELIVER se obtiene principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC, aunque el resultado es consistentemente favorable a dapagliflozina para todos los componentes de la variable principal.

En un análisis combinado de los estudios DAPA-HF y DELIVER, el HR para dapagliflozina frente a placebo en la variable primaria compuesta de muerte CV, hospitalización IC o visita urgente por IC fue de 0,78 (IC95%: 0,72 a 0,85); lo que en términos absolutos representa una RAR del 3,9% [dapagliflozina 898/5504 (16,3%) vs. placebo 1112/5503 (20,2%)], siendo el efecto del tratamiento homogéneo en todo el rango de la FEVI. Este análisis sí mostró una reducción significativa en la reducción de muerte CV con un HR=0,85 [IC95%: 0,75 a 0,96]; RAR=1,4% [dapagliflozina (8,3%) vs. placebo (9,7%)].

Respecto a la seguridad, no se observaron diferencias relevantes en pacientes con IC-FElr e IC-FEp respecto a la ya conocida en pacientes con IC-FEr. La incidencia de EA posiblemente relacionados con el tratamiento aumentó para dapagliflozina en comparación con placebo en sujetos de edad avanzada (> 65 años), pero estuvo balanceada en sujetos ≤ 65 años. La ficha técnica ya recoge que los pacientes de edad avanzada pueden tener un mayor riesgo de depleción de volumen y es más probable que tengan una función renal alterada y/o que sean tratados con diuréticos y productos antihipertensivos, siendo necesario un seguimiento más estrecho.

En general, el perfil de seguridad de la dapagliflozina en pacientes con IC parece similar al de pacientes diabéticos, debiendo tenerse precaución, como con cualquier ISGLT-2, en la introducción del mismo durante la hospitalización en

situaciones de severa descompensación hiperglucémica. Aunque no se proporcionó ningún análisis de subgrupos con respecto al efecto de la DM2 en el estudio DELIVER, esto se realizó en la población con IC-FER (estudio DAPA-HF). En sujetos con IC-FER, el perfil de seguridad con respecto a AAG no difirió de manera sustancial entre pacientes con y sin diabetes y la HbA1c no se redujo en sujetos no diabéticos. Además, según el mecanismo de acción, no se espera que dapagliflozina suponga un riesgo injustificado de hipoglucemia en sujetos sin diabetes. La dosis empleada de dapagliflozina en ICC fue la misma que la empleada en DM2 y ERC.

Discusión

En los ensayos de seguridad CV de dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina se observaron beneficios de los iSGLT-2 en la reducción de la hospitalización por IC respecto a placebo, a pesar de que la mayoría de los pacientes en estos ensayos no tenían diagnóstico previo de IC ⁽²²⁻²⁵⁾. A partir de estos resultados (variables secundarias), se inició el desarrollo clínico de estos fármacos en la indicación de IC. Actualmente, dapagliflozina y empagliflozina, son las únicas alternativas terapéuticas con una indicación autorizada para el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática independientemente de la FEVI (incluyendo FER, FEIr e FEp) ^(15, 26).

El impacto de dapagliflozina se evaluó en primer lugar en la IC-FER (FEVI \leq 40%) en el estudio DAPA-HF ⁽¹¹⁾. En él, dapagliflozina redujo en un 26% el riesgo relativo respecto a placebo en la variable combinada de mortalidad cardiovascular o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias con tratamiento intravenoso) en pacientes sintomáticos a pesar de estar bajo tratamiento estándar. En términos absolutos esto representa una reducción absoluta del riesgo (RAR) del 4,9% y un NNT de 21 durante 18 meses. Los resultados del análisis de los componentes de la variable principal fueron concordantes con el resultado global. Se encuentra disponible un informe de posicionamiento terapéutico específico al respecto ⁽¹²⁾.

Posteriormente, el estudio DELIVER evaluó el efecto de dapagliflozina en IC-FEIr e IC-FEp, siendo este el objetivo del presente informe. En este grupo de población, que en conjunto engloba a pacientes con IC sintomática y una FEVI >40%, dapagliflozina también redujo el riesgo relativo frente a placebo de la variable combinada de mortalidad CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias) en un 18% aunque con un impacto en términos absolutos menor: RAR de 3,1%; NNT=32, durante los 28 meses de mediana de seguimiento. La reducción en el empeoramiento de la IC parece contribuir de forma mayoritaria al efecto observado [HR=0,79 (0,69-0,91)]. Las muertes CV fueron numéricamente menores en el grupo de dapagliflozina (231 vs. 261), pero la diferencia no fue estadísticamente significativa [HR=0,88 (0,74-1,05)], no siéndolo tampoco para la mortalidad por cualquier causa (HR=0,94 [IC95%: 0,83, 1,07]).

Estos resultados se consideran clínicamente relevantes, especialmente en una población (IC-FEIr e IC-FEp) en la que la identificación de alternativas terapéuticas ha sido históricamente un desafío. Además, los resultados parecen estar en línea con el beneficio que ha demostrado empagliflozina en el estudio EMPEROR-Preserved ⁽¹⁰⁾. Este fue un estudio, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a 5.988 pacientes con IC NYHA II-IV, FEVI >40%, con o sin DM2, donde se observó una reducción de la variable primaria (hospitalización IC o muerte CV) del 21% [HR=0,79 (IC95%: 0,69-0,90)] (RAR de 3,3%; NNT de 31 a los 26,2 meses). Este resultado también se debió principalmente a una reducción en la hospitalización por IC, ya que tampoco se evidenció una diferencia significativa en la mortalidad CV [HR=0,91 (IC95%: 0,76-1,09)]. Por tanto, los estudios EMPEROR-Preserved y DELIVER arrojan cierta incertidumbre sobre el efecto de los iSGLT-2 en la mortalidad CV en pacientes con IC-FEp o IC-FEIr (al no haber demostrado una significación estadística); sin embargo, ninguno de los dos estudios estaba específicamente diseñados para el análisis de las variables por separado, por lo que la interpretación de estos resultados está sujeta a limitaciones.

Hay que tener en cuenta las diferencias existentes en el diseño de ambos estudios. A diferencia del estudio DELIVER, el estudio EMPEROR-Preserved no incluyó las visitas a urgencias por IC en la variable primaria e incluyó las causas indeterminadas de muerte en la categoría de muerte cardiovascular ⁽²⁷⁾. Aun así, los resultados de un estudio de sensibilidad del ensayo DELIVER, el cual incluyó el número de muertes por causa indeterminada como muertes CV en la variable primaria, fueron consistentes con el análisis primario ⁽¹³⁾.

También se apreciaron diferencias estadísticamente significativas a favor del grupo de dapagliflozina en los síntomas y calidad de vida relacionada con IC, aunque este resultado se debería interpretar con precaución por las limitaciones previamente expuestas.

Al igual que en el estudio DAPA-HF (IC-FEr) y que en los estudios de empagliflozina ⁽¹⁰⁾, el beneficio del tratamiento con dapagliflozina en IC-FElr e IC-FEp se observó rápido desde los primeros meses y se mantuvo durante todo el estudio.

El diseño del estudio DELIVER incluyó una fase de pre-aleatorización; de los 10.418 sujetos que se reclutaron, se aleatorizaron únicamente 6.263 (60,1%) sujetos. De los pacientes que no se aleatorizaron, 3.955 pacientes no cumplían con los criterios de elegibilidad debido principalmente al incumplimiento de los criterios NT-proBNP (3373 sujetos, 32,4%). Este criterio pretende reforzar la precisión del diagnóstico de los pacientes con IC y el mismo patrón de incumplimiento se observó y discutió durante la evaluación del estudio DAPA-HF.

Por tanto, como en el estudio DAPA-HF, en el estudio DELIVER la dapagliflozina se ha estudiado en una población específica, lo que podría limitar la generalización/extrapolación de los resultados a una población diferente a la incluida en el ensayo clínico. Los pacientes incluidos en el estudio DELIVER tenían una edad media de 71 años, el 75,3% de los pacientes estaban clasificados como clase II de la NYHA, con una mediana de los niveles de NTproBNB alrededor de 1.101 pg/ml y el 42,6% se encontraba en tratamiento con ARM. Se excluyó a pacientes con TFGe <25 ml/min/1,73 m², en línea con la ficha técnica actual, donde se recomienda el uso de dapagliflozina en pacientes con TFGe ≥25 ml/min/1,73 m² ⁽¹⁵⁾. A diferencia del estudio DAPA-HF, donde no se incluyeron pacientes con TFGe 25- <30 ml/min/1,73 m², el estudio DELIVER incluyó a un 3% de pacientes con TFGe 25 - <30 ml/min/1,73m². Aunque las enfermedades infiltrativas son una causa conocida de la IC-FEp, estos pacientes fueron excluidos del estudio. La falta de datos en esta población aparece reflejada en la información del producto ⁽¹⁵⁾.

La limitación respecto a la generalización/extrapolación de los resultados también estuvo presente en los estudios con empagliflozina. En el estudio EMPEROR-Preserved se aleatorizó el 51,7% de los pacientes inicialmente cribados (siendo también el incumplimiento de los criterios de NT-proBNP la principal causa de exclusión), con una edad media de 72 años, en su mayoría con clase funcional II NYHA (81%) una FEVI media del 54% y una mediana de NT-proBNP de unos 950 pg/ml. Si se compara con la población incluida en el estudio DELIVER ^(20,28), se observa que la distribución por edad, sexo, clase funcional de la NYHA y FEVI media fue similar entre ambos. De la misma manera, la presencia de comorbilidades como la hipertensión arterial (HTA) y la (DM2) fueron similares. La presencia de antecedentes de FA fue ligeramente mayor en el DELIVER (57% vs. 52%). No obstante, aunque similares, las poblaciones de ambos estudios presentan ciertas diferencias. El estudio EMPEROR-Preserved excluyó a pacientes con IC aguda descompensada en la semana anterior al cribado o durante el cribado hasta la aleatorización; mientras que en el estudio DELIVER se incluyeron 654 pacientes (10,4 %) aleatorizados durante la hospitalización por IC o dentro de los 30 días posteriores al alta (siempre que estuviesen estables y sin tratamiento i.v. para la IC). Además, el 18,4% de los pacientes incluidos en el estudio DELIVER tuvieron una FEVI mejorada, es decir, pacientes que cumplía con los criterios de inclusión, pero tenían antecedentes de FEVI reducida (≤40%). Tanto los pacientes hospitalizados recientemente por IC, como los pacientes con FEVI mejorada presentan un riesgo mayor de rehospitalización y muerte y por tanto una mayor probabilidad de un mayor número de eventos de la variable principal ⁽²⁹⁾.

Tanto en los estudios con dapagliflozina como con empagliflozina, el número de pacientes incluidos en la clase funcional IV (< 1%) de la NYHA es reducido por lo que los resultados de los ensayos clínicos podrían no ser extensibles a esta población. Con el objetivo de evaluar la eficacia de dapagliflozina en diferentes tipos de pacientes, el estudio DELIVER incluyó un análisis de subgrupos. Los resultados del análisis de subgrupos del estudio EMPEROR-Preserved con empagliflozina arrojaron cierta incertidumbre sobre un posible efecto menor en pacientes con FEVI $\geq 65\%$, aunque se concluyó que los hallazgos no eran concluyentes para determinar que existiera una disminución en la eficacia en pacientes con FEVI más elevada. En el estudio DELIVER, la eficacia de dapagliflozina fue consistente en todos los subgrupos por características basales por FEVI, incluyendo FEVI $> 60\%$, así como en todos los subgrupos demográficos preespecificados. Los únicos resultados divergentes (p interacción $< 0,05$) se observaron en el análisis de subgrupos por PA sistólica mediana (≤ 128 mmHg, > 128 mmHg), no obstante, las estimaciones puntuales para ambos subgrupos fueron por debajo de la unidad, favoreciendo en ambos casos a dapagliflozina. El análisis de subgrupos realizado en la subpoblación con FEVI $< 60\%$ fue coherente con la población general. Los resultados del análisis de subgrupos de pacientes hospitalizados recientemente por IC y de los pacientes con FEVI mejorada sugieren, también, un efecto consistente ^(13,14,29). No obstante, dado reducido tamaño muestral de estos, no pueden extraerse resultados concluyentes al respecto. Además, en los pacientes con una FEVI $\leq 40\%$ no se recogió la FEVI que presentaban previamente, lo que limita la posibilidad de conocer la magnitud de la mejoría ⁽²⁰⁾.

Los resultados del análisis combinado de los estudios DELIVER y DAPA-HF ($n=1.107$) muestran un beneficio para la variable primaria combinada (HR=0,78; IC95%: 0,72 a 0,85), el cual es homogéneo a lo largo de todo el intervalo de FEVI ⁽¹³⁾. Los datos globales de ambos estudios y del meta-análisis respaldan la indicación autorizada actualmente para dapagliflozina en IC ⁽¹⁵⁾: IC crónica sintomática estable (sin restricción por FEVI).

Un metaanálisis ⁽³⁰⁾ publicado recientemente del estudio EMPEROR-Preserved (empagliflozina) y DELIVER (dapagliflozina) ($n=12.251$), en IC-FEp y FEI_r, mostró el efecto de iSGLT-2 en la reducción de la variable combinada de hospitalización por IC o muerte CV, consistentemente en todo el rango de FEVI, así como en los restantes subgrupos de interés. En cuanto a la mortalidad CV, se muestra una reducción más modesta y con significación borderline (HR=0,88 [IC95%: 0,77–1,00], lo que vuelve sugerir que el beneficio de los iSGLT2 en IC con FEp y FEI_r se observa principalmente en la reducción de hospitalizaciones. Sería necesaria una comparación directa entre dapagliflozina y empagliflozina con un estudio específicamente diseñado para ello para demostrar si alguno de estos dos iSGLT-2 presenta un mayor beneficio en la reducción del empeoramiento de la IC.

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC FEVI $> 40\%$ fue consistente y muy similar con el documentado previamente en pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$ con y sin DM2 (estudio DAPA-HF), así como el documentado con empagliflozina, sin que hayan surgido nuevas preocupaciones de seguridad. El porcentaje de eventos adversos estuvo en general balanceado entre los grupos de dapagliflozina y placebo. El mayor porcentaje de eventos adversos relacionado con el tratamiento observado en los subgrupos de mayor edad es coherente con el mayor riesgo que tienen estos pacientes de sufrir una depleción de volumen y/o función renal deteriorada, así como de estar bajo tratamiento con diuréticos y antihipertensivos.

Durante la experiencia post-comercialización con los iSGLT-2 en DM2 se han generado alertas sobre los casos de cetoacidosis diabética y las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores ^(31,32). Respecto a la cetoacidosis diabética, se debe realizar la determinación de cuerpos cetónicos por riesgo de cetoacidosis euglucémica en pacientes diabéticos en tratamiento con iSGLT-2 que desarrollen síntomas sugestivos, incluso cuando los niveles de glucemia no sugieran el diagnóstico, e informar a los pacientes de este riesgo potencial y de su sintomatología, indicándoles que acudan al médico en el caso de que estos síntomas se presenten. En cuanto al riesgo de amputaciones, las notificaciones se han producido principalmente con canagliflozina en pacientes diabéticos. Aunque los resultados del estudio DAPA-HF y DELIVER no muestran un aumento de la incidencia eventos adversos, no se puede descartar que dapagliflozina aumente también este riesgo.

Al no haber ensayos que comparen directamente empagliflozina con dapagliflozina, no se puede excluir la posibilidad de que existan diferencias en eficacia clínica y la seguridad entre ambos iSGLT-2 en IC-FE >40%, si bien los estudios comparativos de ambos fármacos frente a placebo muestran resultados bastante similares en eficacia y seguridad.

El estudio en marcha, DAPA-MI evaluará el posible beneficio CV en pacientes con infarto agudo de miocardio (NCT04564742),

Conclusión

Dapagliflozina, añadida al tratamiento estándar, es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática estable independientemente de la FEVI.

Inicialmente, dapagliflozina demostró ser eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con IC-FEr en base a los resultados del estudio DAPA-HF, en el cual dapagliflozina redujo riesgo de muerte CV y/o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias) en un 26% en comparación con placebo (HR 0,74 [IC95%: 0,65 a 0,85]; RAR 4,9% [16,3% dapagliflozina vs. 21,2% placebo]). El beneficio se observó en los pacientes con y sin DM2. Se encuentra disponible un informe de posicionamiento terapéutico específico al respecto¹².

Posteriormente, dapagliflozina también ha mostrado ser eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con IC-FElr e IC-FEp. Esta conclusión se basa en los datos obtenidos del ensayo DELIVER, en el cual dapagliflozina redujo el riesgo de muerte CV o empeoramiento de la IC (hospitalización o visita a urgencias) en un 18% en comparación con placebo (HR=0,82 [IC95%: 0,73 a 0,92]); RAR=3,1% (16,4% vs. placebo 19,5%). El beneficio se observó en los pacientes con y sin DM2.

Los resultados del análisis combinado de los estudios DELIVER y DAPA-HF (n=1.107) muestran un beneficio para la variable primaria combinada (HR=0,78; IC del 95%: 0,72; 0,85), el cual es homogéneo a lo largo de todo el intervalo de FEVI⁽¹³⁾.

Al igual que en IC-FEr, en IC-FElr e IC-FEp, dapagliflozina se ha estudiado en una población específica: edad media 71 años, clase II-III de la NYHA (75,3% de los pacientes clasificados en clase II), FEVI >40% (media del 54%), niveles de NT-proBNB ≥ 300 pg/ml en ausencia de fibrilación/flutter auricular o ≥ 600 pg/ml si los pacientes presentaban fibrilación/flutter auricular en la visita 1 (mediana de 1.101 pg/ml) y 42,6% de los pacientes en tratamiento con ARM. Se excluyeron los pacientes con TFGe <25 ml/min/1,73 m², cardiopatías infiltrativas y los pacientes con DM1, entre otros. Asimismo, se incluyó un 18,4% con FEVI mejorada (con antecedentes de FEVI $\leq 40\%$), con lo cual podría haber cierta sobreestimación del efecto en términos absolutos. Por todo ello, hay que tener precaución al extrapolar los datos del estudio principal a una población diferente a la incluida en el ensayo.

El perfil de seguridad de dapagliflozina en pacientes con IC FEVI >40% fue consistente y muy similar con el documentado previamente en pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$ con y sin DM2, sin que hayan surgido nuevas preocupaciones de seguridad.

En conclusión, dapagliflozina, añadida al tratamiento estándar, es una opción de tratamiento para pacientes con IC crónica sintomática estable, tanto en IC-FEr (FEVI $\leq 40\%$), como en pacientes con IC-FElr e IC-FEp (FEVI >40%) con cardiopatía estructural y niveles plasmáticos elevados de NTproBNP. Esta conclusión se basa en los resultados de los estudios DAPA HF y DELIVER. En pacientes con IC-FElr e IC-FEp es necesario un control óptimo de las comorbilidades. No existen datos suficientes para recomendarlo en clase funcional NYHA IV. No existen comparaciones directas de dapagliflozina con empagliflozina, aunque los beneficios de ambos fármacos parecen similares.

Grupo de Expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Cardiología (SEC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP), el Foro Español de Pacientes (FEP), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP), Cardioalianza y la Federación Española de Diabetes (FEDE) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

Características diferenciales para el tratamiento de IC		
Nombre	Dapagliflozina	Empagliflozina
Presentación	Comprimidos recubiertos con película	Comprimidos recubiertos con película
Posología	10 mg/día	10mg/día
Indicación aprobada en FT o no	Sí <i>'Forxiga está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática'.</i>	Sí <i>'Jardiance está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática'.</i>
Efectos adversos	Hipovolemia, hipotensión, hipoglucemia, infecciones vaginales y del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, cetoacidosis diabética, aumento creatinina/disminución TFGe, poliuria, dislipemia, gangrena de Fournier, amputaciones, dolor de espalda, infección por hongos, disminución de peso	Hipovolemia, hipotensión, hipoglucemia, infecciones vaginales y del tracto urinario, insuficiencia renal aguda, cetoacidosis diabética, aumento creatinina/disminución TFGe, poliuria, aumento de lípidos en suero, gangrena de Fournier, amputaciones
Utilización de recursos*	Dispensación en oficina de farmacia	Dispensación en oficina de farmacia
Conveniencia**	Vía oral	Vía oral
Otras características diferenciales	-Insuficiencia renal: no se recomienda iniciar el tratamiento con TFGe <25 ml/min. - Insuficiencia hepática grave: dosis de inicio de 5 mg (no comercializada actualmente en España). Si ésta es bien tolerada, se puede aumentar la dosis a 10 mg.	- Insuficiencia renal: no se recomienda el tratamiento en TFGe <20 ml/min/1,73 m ² . - Insuficiencia hepática grave: no se recomienda su uso

* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.

** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.

Referencias

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *Eur J Heart Fail.* 2021; 23(3):352-380.
2. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2020; 22(8):1342-56.
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021; 42 (36):3599-3726.
4. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 ACC/AHA/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, *J Am Coll Cardiol.* 2022; 145(18):e895–e1032.
5. Aimo A, Senni M, Barison A, Panichella G, Passino C, Bayes-Genis A., et al. Management of heart failure with preserved ejection fraction: from neurohormonal antagonists to empagliflozin. *Heart Fail Rev.* 2023; 28(1):179–191.
6. Andersson C, Vasan RS et al, 2014. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin.* 2014; 10(3):377–388.
7. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective, *Circulation Research.* 2019; 124(11):1598–1617.
8. Haydock PM, Flett AS et al. Management of heart failure with reduced ejection fraction. *Heart* 2022; 108 (19):1571-1579.9. Savarese G, Lund LH, et al. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017; 3(1): 7–11
9. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev.* 2017 Apr;3(1):7-11.
10. Informes de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Jardiance (empagliflozina) N° Procedimiento: EMEA/H/C/002677/II/0055. Disponible en:https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf y N° Procedimiento. EMEA/H/C/002677/II/0060. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf
11. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Forxiga®. N° Procedimiento: EMEA/H/C/WS1737. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-2322-ws-1737-epar-assessment-report-variation_en.pdf
12. Informe de Posicionamiento Terapéutico de dapagliflozina. *Ministerio De Sanidad. 12/2022*. VI. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_12-2022-dapaglifozina.pdf
13. Informe de Evaluación Público Europeo (EPAR) de Forxiga®. N° Procedimiento. EMEA/H/C/WS2299. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-2299-epar-assessment-report-variation_en.pdf. [Fecha de consulta: marzo de 2023].
14. 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.* 2022 ;387(12):1089-1098.
15. Ficha técnica de Forxiga 10 mg comprimidos recubiertos con película (dapagliflozina). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html. [Fecha de consulta: marzo de 2023].
16. Kasichayanula S, Liu X, Lacreata F, Griffen SC, Boulton DW. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of dapagliflozin, a selective inhibitor of sodium-glucose cotransporter type 2. *Clin Pharmacokinet.* 2014; 53(1):17-27.
17. Flynn KE, Lin L, Ellis SJ, Russell SD, Spertus JA, Whellan DJ, et al. Outcomes, health policy, and managed care: relationships between patient-reported outcome measures and clinical measures in outpatients with heart failure. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4 Suppl): S64-71.
18. Ferreira JP, Jhund PS, Duarte K, Claggett BL, Solomon SD, et al. Use of the Win Ratio in Cardiovascular Trials. *JACC Heart Fail.* 2020 Jun;8(6):441-450.
19. Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J.* 2012 Jan;33(2):176-82. doi: 10.1093/eurheartj/ehr352. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21900289.
20. Solomon SD, Vaduganathan M, Claggett BL, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Characteristics of Patients With HF With Mildly Reduced and Preserved Ejection Fraction: DELIVER Trial. *JACC Heart Fail.* 2022 Mar;10(3):184-197.

21. National Institute for Health and Care Excellence. Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection Fraction (TA10942). Final draft guidance. Disponible en: [Project information | Dapagliflozin for treating chronic heart failure with preserved or mildly reduced ejection fraction \[ID1648\] | Guidance | NICE](#) [Última consulta: 14/06/2022]
22. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380(4):347–57.
23. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22):2117-2128.
24. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377 (7): 644-657.
25. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020; 383(15):1425-1435.
26. Ficha Técnica Jardiance 10 mg y 25 mg comprimidos recubiertos con película (dapagliflozina). Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> [Fecha de consulta: marzo de 2023].
27. Anker SD, Siddiqi TJ, Filippatos G, Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Outcomes with empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction using DELIVER-like endpoint definitions. *Eur J Heart Fail.* 2022 Aug;24(8):1400-1405.
28. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Ferreira JP, Bocchi E, et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail.* 2020 Dec;22(12):2383-2392
29. Cunningham JW, Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, Desai AS, Jhund PS, et al. Dapagliflozin in Hospitalized or Recently Hospitalized Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 80(14):1302–131
30. 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. *The Lancet*, 2022;400 (10354):757-767.
31. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores..Nota informativa MUH (FV), 1/2017. Disponible en: [Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores \(aemps.gob.es\)](#). [Fecha de consulta: marzo de 2023]
32. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. Nota informativa MUH (FV), 7/2015. Disponible en: [Riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina \(aemps.gob.es\)](#) [Fecha de consulta: marzo de 2023]