



ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, B. Claggett, R.A. de Boer, D. DeMets, A.F. Hernandez, S.E. Inzucchi, M.N. Kosiborod, C.S.P. Lam, F. Martinez, S.J. Shah, A.S. Desai, P.S. Jhund, J. Belohlavek, C.-E. Chiang, C.J.W. Borleffs, J. Comin-Colet, D. Dobreanu, J. Drozdz, J.C. Fang, M.A. Alcocer-Gamba, W. Al Habeeb, Y. Han, J.W. Cabrera Honorio, S.P. Janssens, T. Katova, M. Kitakaze, B. Merkely, E. O'Meara, J.F.K. Saraiva, S.N. Tereshchenko, J. Thierer, M. Vaduganathan, O. Vardeny, S. Verma, V.N. Pham, U. Wilderäng, N. Zaozerska, E. Bachus, D. Lindholm, M. Petersson, and A.M. Langkilde, for the DELIVER Trial Committees and Investigators*

Hassan Chaban
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
13/09/2022

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) reducen el riesgo de muerte y otros resultados adversos entre los pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) crónica y fracción de eyección (FE) reducida ($\leq 40\%$) (ICFEr) y en aquellos con enfermedad renal crónica, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2.

Las guías clínicas actuales recomiendan encarecidamente el uso de SGLT2i en pacientes con ICFEr.

Existen pocas opciones de tratamiento farmacológico para los pacientes con IC y una FE del ventrículo izquierdo (VI) ligeramente reducida (41-49%) (ICFElr) o preservada ($\geq 50\%$) (ICFEp).

INTRODUCCIÓN

Recientemente se demostró que el tratamiento empagliflozina reduce el riesgo combinado de hospitalización por IC o muerte cardiovascular entre pacientes con IC y una FE >40%, un hallazgo que sugiere que los beneficios de la inhibición de SGLT2 pueden extenderse a todos los pacientes con IC, independientemente de la FE.

El beneficio, que fue impulsado por una reducción en la hospitalización por IC, pareció atenuarse en pacientes con FE en la parte más alta del rango ($\geq 65\%$).

INTRODUCCIÓN

Quedan varias lagunas en la evidencia con respecto a los beneficios de los SGLT2i en pacientes con IC, incluido si estos beneficios se conservan en pacientes con una FE en el extremo más alto del espectro de fracción de eyección, en pacientes que comienzan el tratamiento durante o poco después de la hospitalización, y en pacientes con una FE previamente reducida que desde entonces ha mejorado a más del 40%.

INTRODUCCIÓN

Se diseñó el ensayo “Evaluación de Dapagliflozina para Mejorar la Vida de los pacientes con IC FEp” (DELIVER) para probar la hipótesis de que el SGLT2i dapagliflozina reduciría el riesgo de empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular entre pacientes con una FE levemente reducida o preservada.

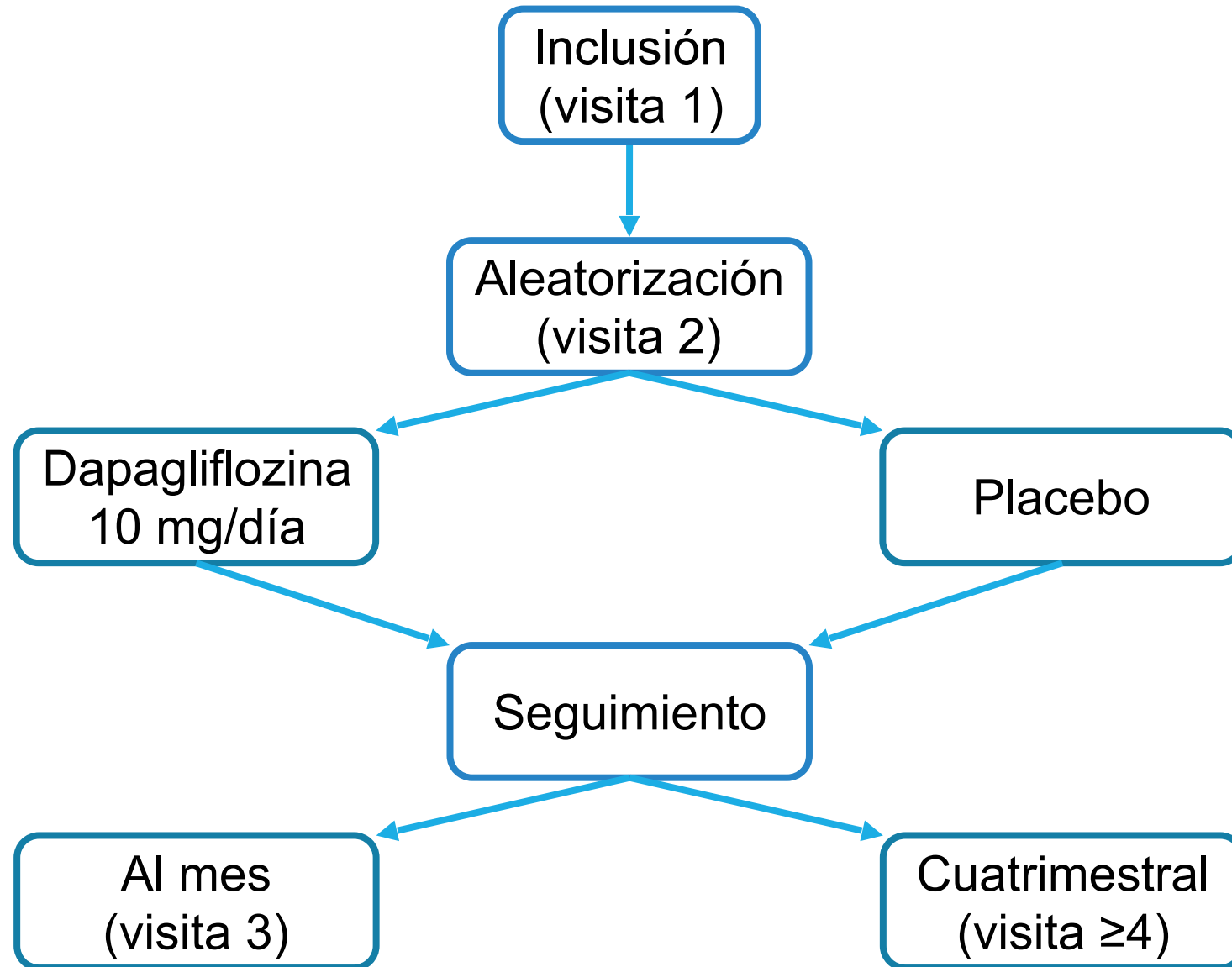
MÉTODOS

DISEÑO

- Ensayo de fase 3.
- Internacional y multicéntrico.
- Grupos paralelos.
- Dirigido por eventos.
- Doble ciego.
- Aleatorizado y controlado.

MÉTODOS

DISEÑO



MÉTODOS

Criterios de inclusión:

- Capacidad para dar consentimiento informado por escrito.
- Al menos 40 años de edad.
- IC estabilizada, con o sin diabetes mellitus tipo 2.
- FEVI >40%.
- Evidencia de enfermedad cardíaca estructural (hipertrofia ventricular izquierda o agrandamiento de la aurícula izquierda).
- Nivel elevado de péptido natriurético (≥ 300 pg/mL en la Visita 1 sin fibrilación/ aleteo auricular, caso contrario ≥ 600 pg/mL).
- Pacientes con FE <40% previa con una FE >40% al momento de la inclusión.
- Ambulatorios o internados por IC.

MÉTODOS

Criterios de exclusión:

- Terapia con SGLT2i las 4 semanas previas a la aleatorización o intolerancia previa.
- Diabetes mellitus tipo 1.
- eGFR <25 ml/min/1,73 m² (CKD-EPI) en la Visita 1.
- TAS <95 mmHg, ≥ 160 mmHg sin tratamiento con 3 o más antihipertensivos, o ≥ 180 mmHg independientemente de los tratamientos en 2 mediciones consecutivas a intervalos de 5 minutos, en la Visita 1 o 2.
- IM, AI, revascularización coronaria, ablación de AA/FA, reparación/reemplazo de válvula dentro de las 12 semanas anteriores a la inclusión.
- Revascularización coronaria, ablación de AA/FA, reparación/reemplazo de válvula y terapia de resincronización planificada.
- ACV o AIT dentro de las 12 semanas anteriores a la inclusión.

MÉTODOS

Criterios de exclusión:

- Diagnósticos alternativos probables o concomitantes que expliquen los síntomas y signos de IC del paciente (p. ej., anemia, hipotiroidismo).
- IMC >50 kg/m².
- HTP del Grupo 1, embolia pulmonar crónica, enfermedad pulmonar grave.
- Trasplante cardíaco previo o cardiopatía congénita compleja.
- IC debida a cualquiera de los siguientes: miocardiopatía infiltrativa conocida, miocarditis activa, pericarditis constrictiva, taponamiento cardíaco, MCPH genética conocida u obstructiva, miocardiopatía/displasia arritmogénica del VD, o enfermedad valvular primaria no corregida.
- Expectativa de vida <2 años debido a cualquier condición no cardiovascular.
- Neoplasia maligna activa que requiere tratamiento (a excepción de los carcinomas de células basales o de células escamosas de la piel).

MÉTODOS

Criterios de exclusión:

- Enfermedad hepática aguda o crónica con deterioro grave de la función hepática (p. ej., ascitis, várices esofágicas, coagulopatía).
- Mujeres en edad fértil que no están dispuestas a usar un método anticonceptivo médicamente aceptado o que tienen una prueba de embarazo positiva en la aleatorización o que están amamantando.

MÉTODOS

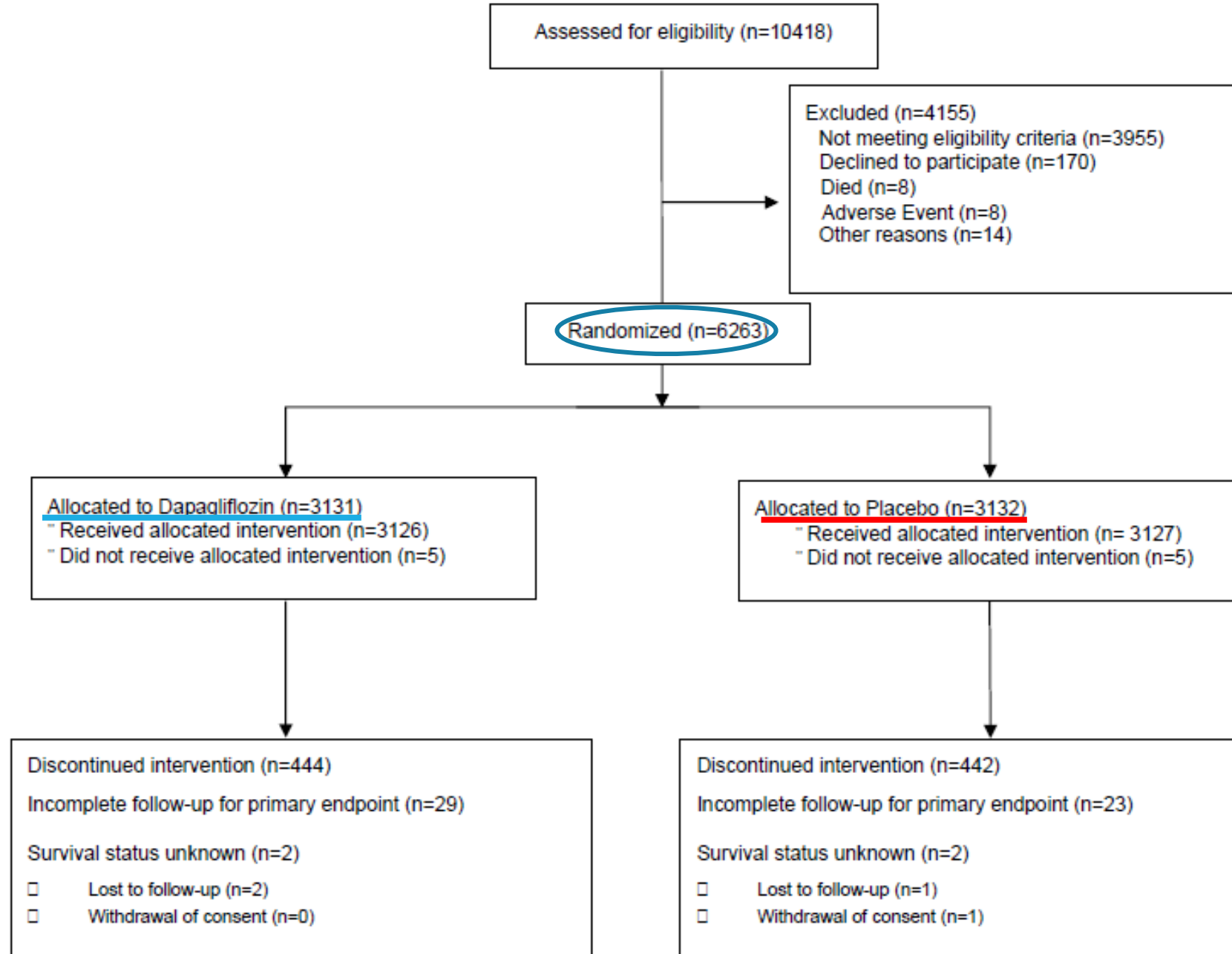
RESULTADOS

Resultado primario: compuesto de empeoramiento de IC (hospitalización no planificada por IC o una visita urgente por IC) o muerte cardiovascular.

Resultados secundarios:

- Número total de eventos de empeoramiento de IC y muertes cardiovasculares.
- Cambio desde el inicio al mes 8 en la puntuación total de los síntomas en el KCCQ.
- Muerte cardiovascular.
- Muerte por cualquier causa.

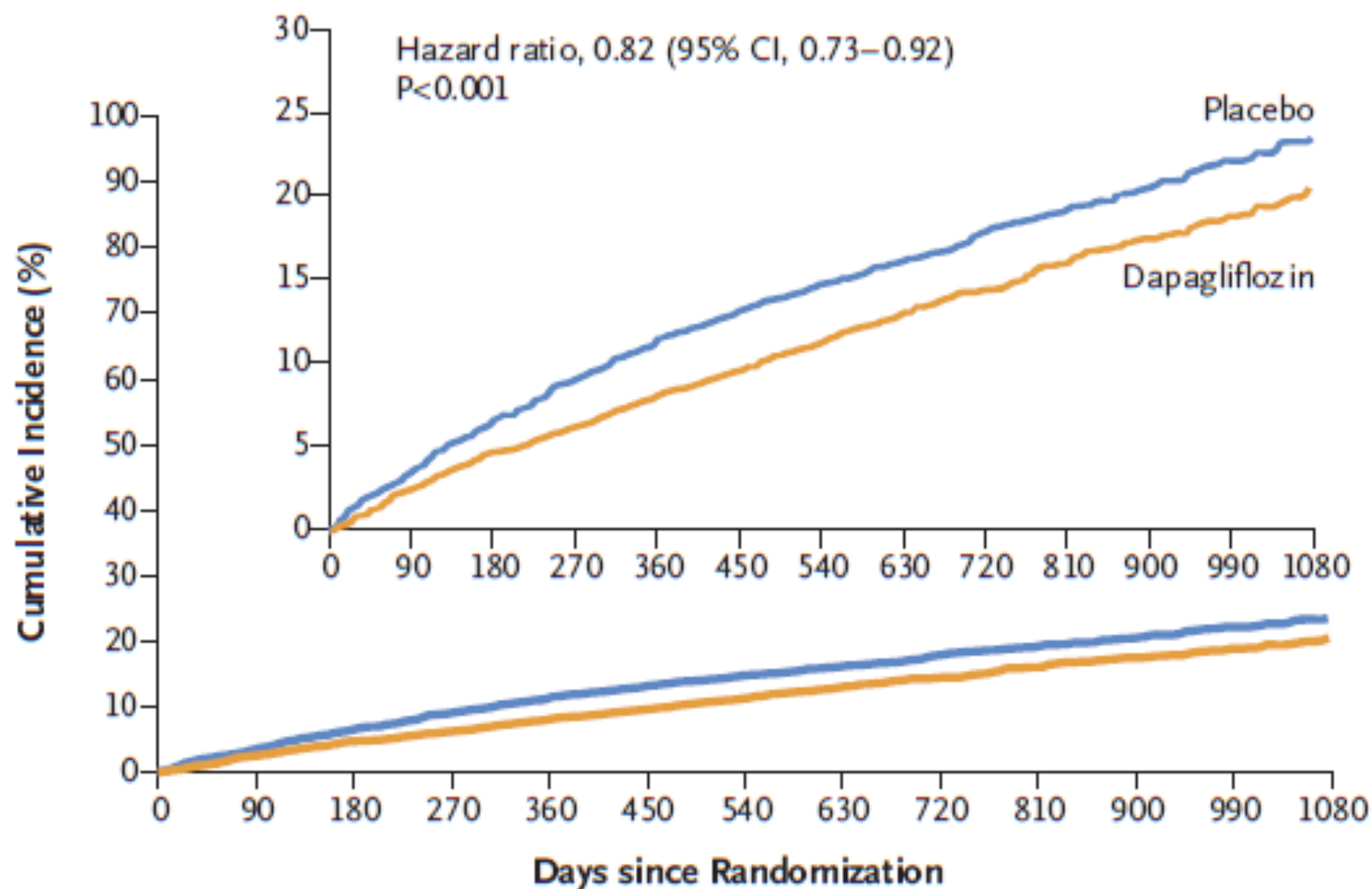
RESULTADOS



Characteristic	Dapagliflozin (N = 3131)	Placebo (N = 3132)
Age — yr	71.8±9.6	71.5±9.5
Female sex — no. (%)	1364 (43.6)	1383 (44.2)
Race — no. (%)†		
Asian	630 (20.1)	644 (20.6)
Black	81 (2.6)	78 (2.5)
White	2214 (70.7)	2225 (71.0)
Other	206 (6.6)	185 (5.9)
Geographic region — no. (%)		
North America	428 (13.7)	423 (13.5)
Latin America	602 (19.2)	579 (18.5)
Europe or Saudi Arabia	1494 (47.7)	1511 (48.2)
Asia	607 (19.4)	619 (19.8)
NYHA class — no. (%)‡		
II	2314 (73.9)	2399 (76.6)
III	807 (25.8)	724 (23.1)
IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Left ventricular ejection fraction		
Mean — %	54.0±8.6	54.3±8.9
Distribution — no. (%)		
≤49%	1067 (34.1)	1049 (33.5)
50–59%	1133 (36.2)	1123 (35.9)
≥60%	931 (29.7)	960 (30.7)
Medical history — no. (%)		
Type 2 diabetes mellitus	1401 (44.7)	1405 (44.9)
Hypertension	2755 (88.0)	2798 (89.3)
Previous left ventricular ejection fraction ≤40%	572 (18.3)	579 (18.5)
Estimated GFR — ml/min/1.73 m²	61±19	61±19

Primary and Secondary Cardiovascular Outcomes and Safety Outcomes in the Overall Population. [☆]						
Variable	Dapagliflozin (N = 3131)		Placebo (N = 3132)		Hazard or Rate Ratio or Win Ratio (95% CI)	P Value
	values	events/ 100 patient-yr	values	events/ 100 patient-yr		
Efficacy outcomes						
Primary composite outcome — no. (%)	512 (16.4)	7.8	610 (19.5)	9.6	0.82 (0.73–0.92)	<0.001
Hospitalization for heart failure or an urgent visit for heart failure	368 (11.8)	5.6	455 (14.5)	7.2	0.79 (0.69–0.91)	NA
Hospitalization for heart failure	329 (10.5)	5.0	418 (13.3)	6.5	0.77 (0.67–0.89)	NA
Urgent visit for heart failure	60 (1.9)	0.9	78 (2.5)	1.1	0.76 (0.55–1.07)	NA
Cardiovascular death†	231 (7.4)	3.3	261 (8.3)	3.8	0.88 (0.74–1.05)	NA
Secondary outcomes						
Total no. of worsening heart failure events and cardiovascular deaths‡	815	11.8	1057	15.3	0.77 (0.67–0.89)	<0.001
Change in KCCQ total symptom score at mo 8§	—	—	—	—	1.11 (1.03–1.21)	0.009
Mean change in KCCQ total symptom score at mo 8 among survivors	—	—	—	—	2.4 (1.5–3.4)	NA
Death from any cause — no. (%)	497 (15.9)	7.2	526 (16.8)	7.6	0.94 (0.83–1.07)	NA
Safety outcomes — no./total no. (%)¶						
Any serious adverse event	1361/3126 (43.5)	—	1423/3127 (45.5)	—	—	—
Any adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	182/3126 (5.8)	—	181/3127 (5.8)	—	—	—
Any adverse event that led to interruption of dapagliflozin or placebo	436/3126 (13.9)	—	494/3127 (15.8)	—	—	—
Any amputation	19/3126 (0.6)	—	25/3127 (0.8)	—	—	—
Any adverse event that potentially placed a patient at risk for a lower-limb amputation	188/3126 (6.0)	—	199/3127 (6.4)	—	—	—
Any definite or probable diabetic ketoacidosis	2/3126 (0.1)	—	0	—	—	—
Any major hypoglycemic event	6/3126 (0.2)	—	7/3127 (0.2)	—	—	—
Any serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo that was suggestive of volume depletion	42/3126 (1.3)	—	32/3127 (1.0)	—	—	—
Any renal serious adverse event or adverse event that led to discontinuation of dapagliflozin or placebo	73/3126 (2.3)	—	79/3127 (2.5)	—	—	—
Fournier's gangrene	0	—	0	—	—	—

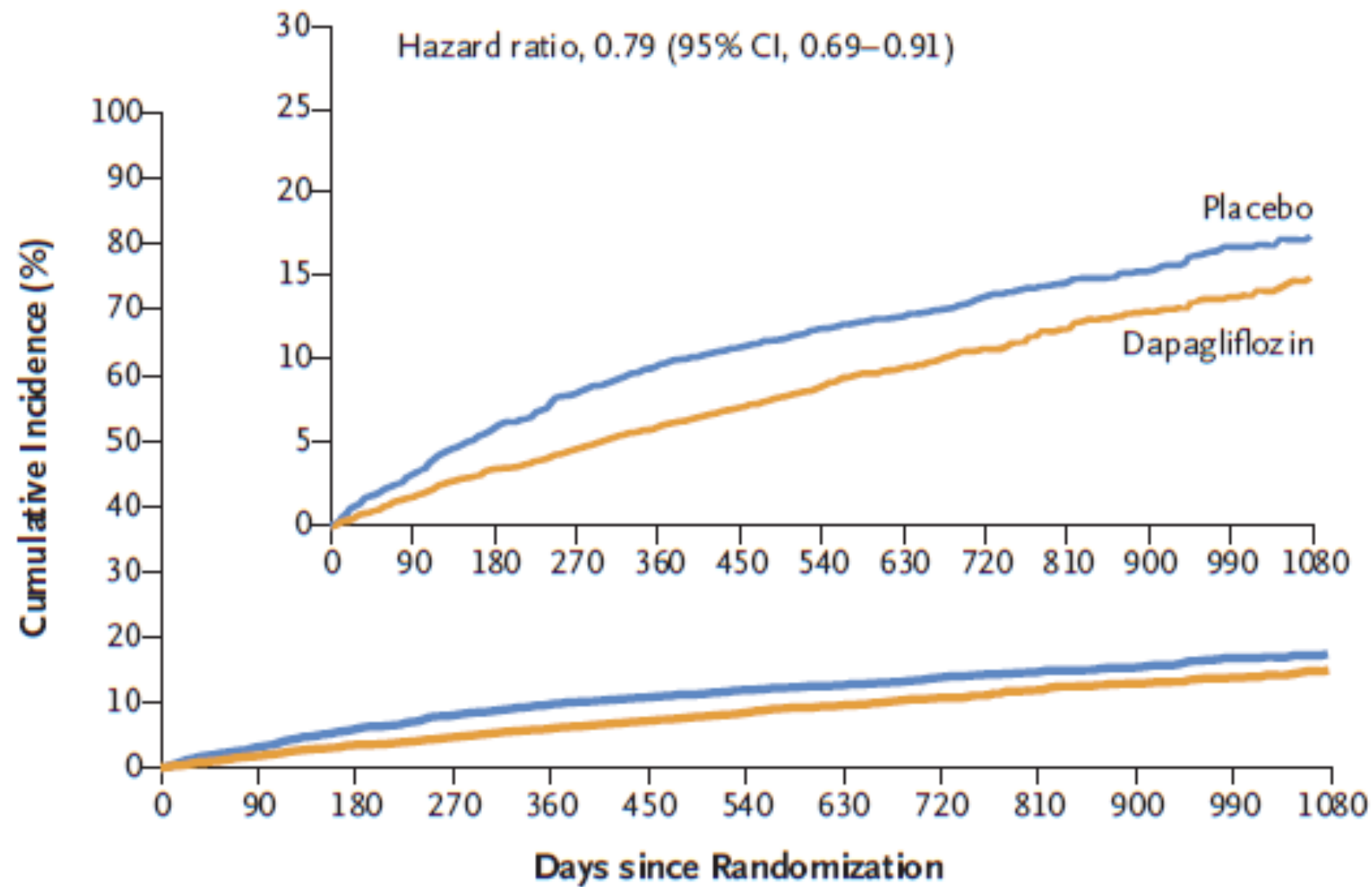
Primary Outcome



No. at Risk

Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

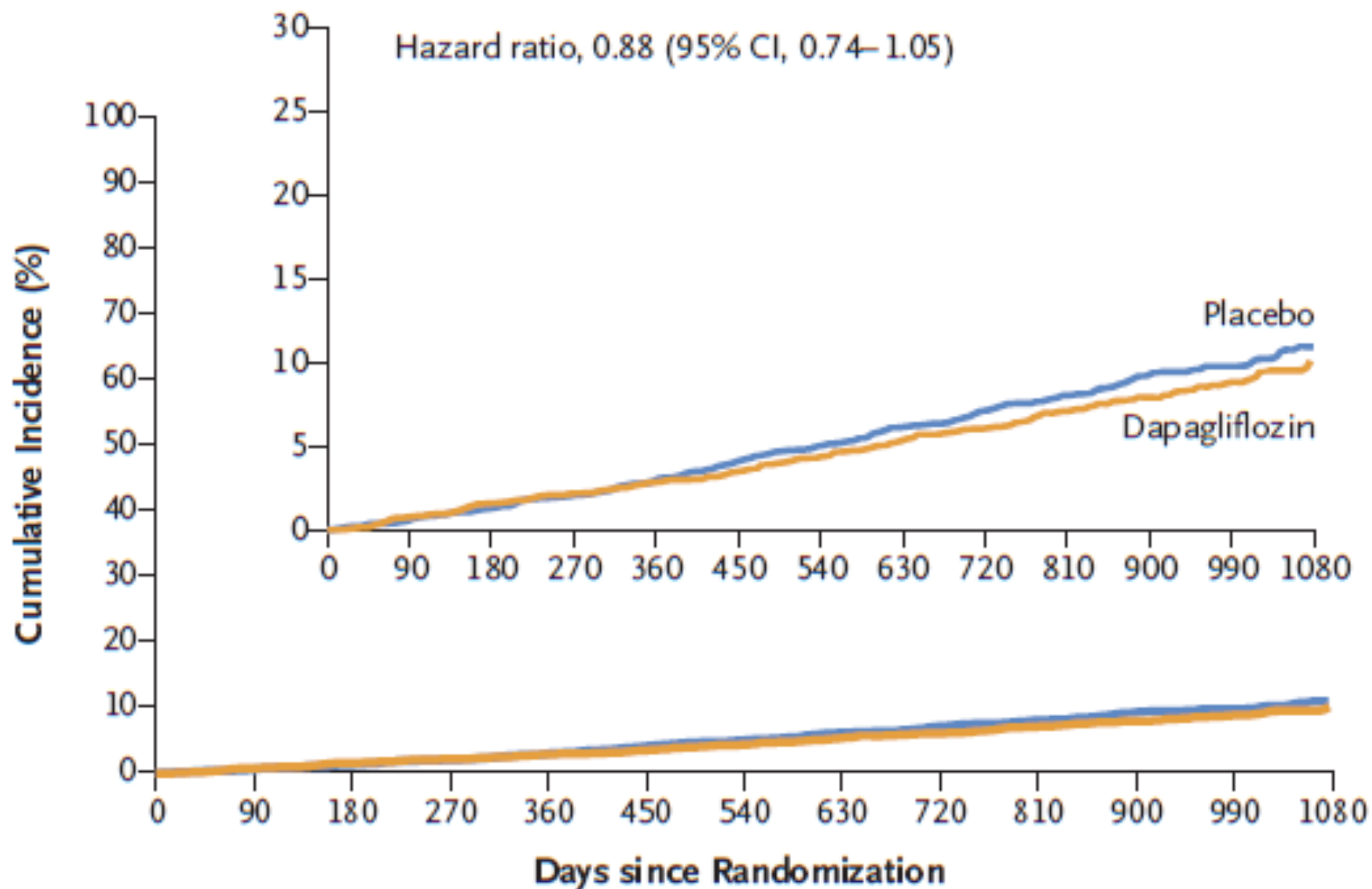
Worsening Heart Failure Event



No. at Risk

Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

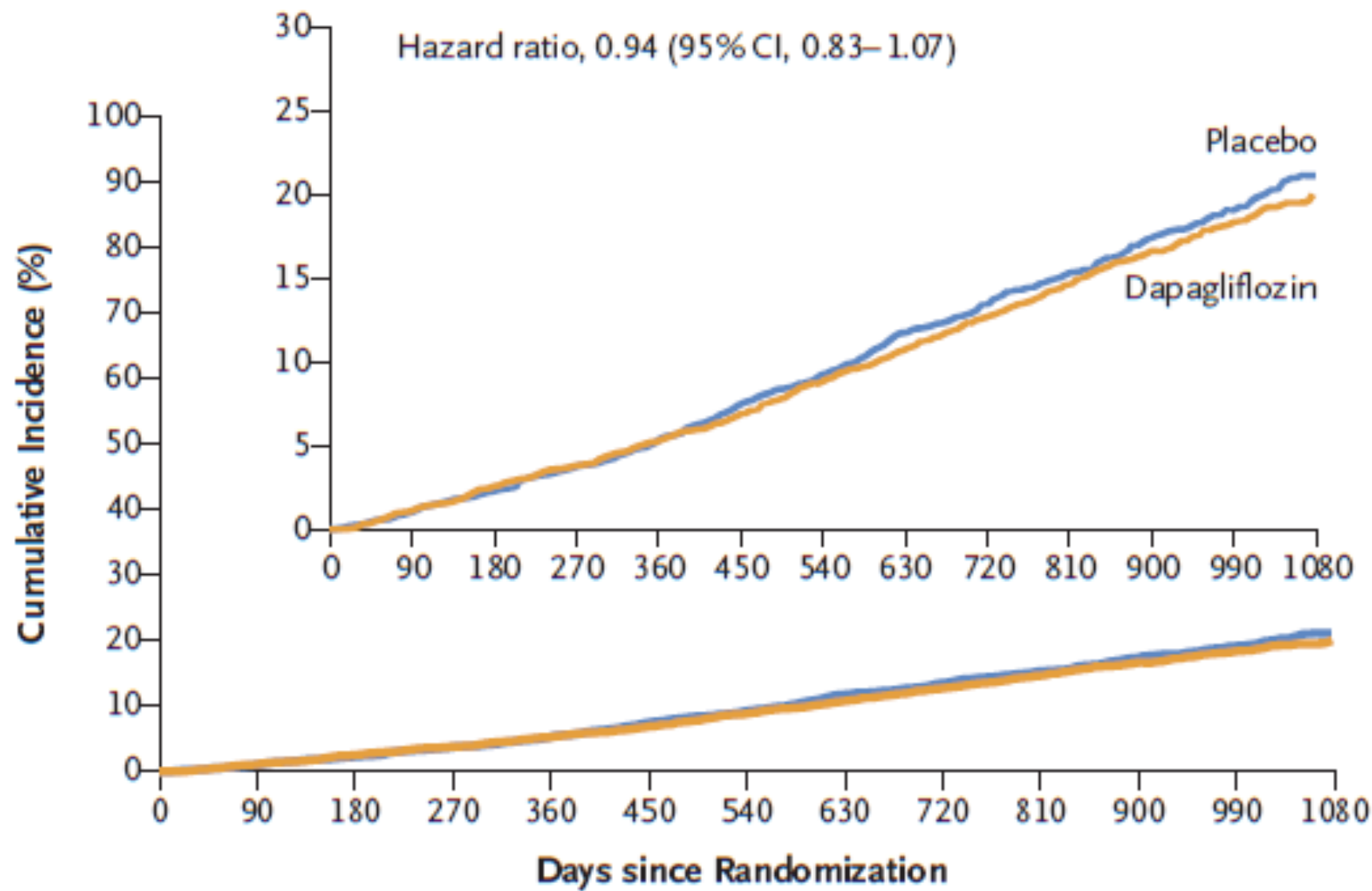
Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

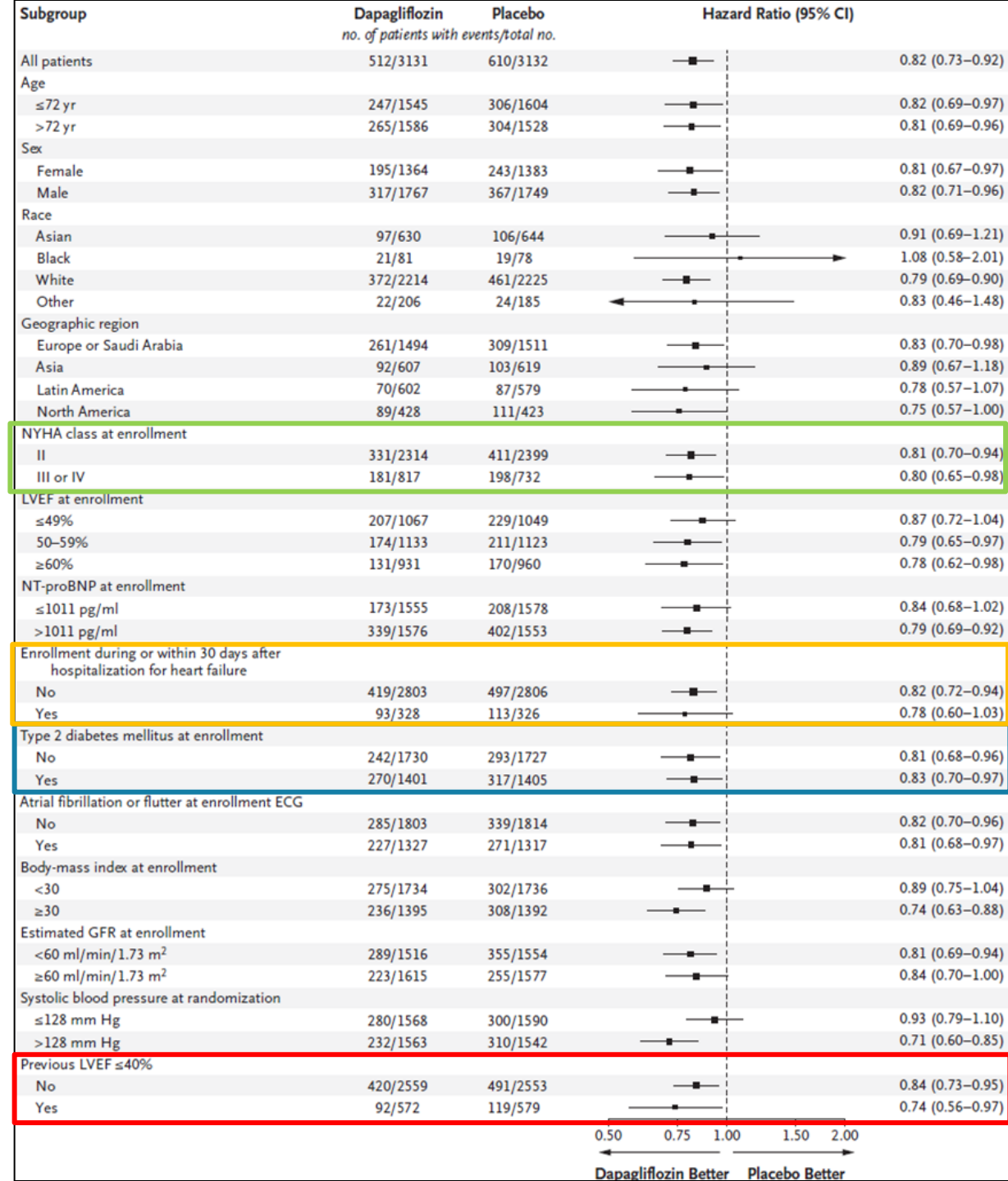
Placebo	3132	3096	3054	3008	2957	2872	2570	2314	2157	1759	1306	910	451
Dapagliflozin	3131	3091	3046	3006	2960	2892	2584	2339	2171	1775	1312	903	441

Death from Any Cause



No. at Risk

Placebo	3132	3097	3058	3012	2962	2877	2575	2319	2161	1762	1309	910	451
Dapagliflozin	3131	3093	3048	3009	2962	2895	2587	2342	2174	1778	1314	905	443



DISCUSIÓN

En este ensayo que involucró a pacientes con ICFEIr o ICFEp, la dapagliflozina resultó en un menor riesgo del resultado primario compuesto, sin una diferencia apreciable en el beneficio entre pacientes con una FE del $\geq 60\%$ y aquellos con una FE $< 60\%$, o en otros subgrupos.

Cada uno de los componentes del resultado compuesto fue menos común en el grupo de dapagliflozina.

La dapagliflozina resultó en menos eventos de empeoramiento total de insuficiencia cardíaca y muertes cardiovasculares y una menor carga de síntomas que el placebo.

La incidencia de eventos adversos fue similar a la del grupo placebo.

DISCUSIÓN

La justificación de los análisis primarios duales (la evaluación del resultado primario en pacientes con una FE <60% además de la población general) se basó en la preocupación por un posible beneficio decreciente en los pacientes con una FE en el rango normal que se había observado en varios ensayos previos de moduladores neurohormonales.

En el ensayo DELIVER no se observa evidencia de heterogeneidad con respecto a la FE, con efectos de tratamiento generales similares entre pacientes con FE $\geq 60\%$ y aquellos con FE <60%.

Este hallazgo sugiere que es probable que el beneficio de la inhibición de SGLT2 se extienda a todo el rango de fracción de eyección.

DISCUSIÓN

El ensayo DELIVER se diseñó con criterios de inclusión más amplios que los utilizados en ensayos anteriores con poblaciones similares, con inclusión de pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados, para quienes la terapia basada en la evidencia es limitada, así como aquellos con IC y FE que había mejorado a más del 40% en el momento de la inclusión.

Los datos de este ensayo sugieren que estos grupos poco estudiados también se benefician de la dapagliflozina.

Los resultados del ensayo DELIVER pueden informar futuras pautas y proporcionar más orientación para su uso más amplio en la práctica clínica.

DISCUSIÓN

Aunque el riesgo de muerte cardiovascular no fue significativamente menor con dapagliflozina que con placebo, la tasa de muerte cardiovascular entre los pacientes que recibieron placebo fue sustancialmente menor entre los pacientes con una FE >40% que entre los del ensayo DAPA-HF con ICFEr, y DELIVER no tenía el poder estadístico para evaluar el efecto de dapagliflozina en la muerte cardiovascular sola.

Se necesitarían ensayos en poblaciones de mayor riesgo, o de mayor duración, o análisis agrupados de varios ensayos para una evaluación sólida de los beneficios con respecto a la mortalidad.

CONCLUSIÓN

Entre los pacientes con IC FEIr o IC FEp la dapagliflozina resultó en un menor riesgo del resultado primario compuesto, en menos eventos de empeoramiento de IC y muertes cardiovasculares, y en una menor carga de síntomas, sin exceso de eventos adversos.

Los hallazgos fueron consistentes en los subgrupos, incluidos los definidos según la FE del VI.

Estos datos proporcionan evidencia adicional para apoyar el uso de un SGLT2i como terapia esencial en pacientes con IC, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes mellitus tipo 2 o de la FE del VI.

PICOTS

P: 6.263 pacientes con IC con FE<40% (mediana edad 72 años; 55% sexo masculino; 70% raza blanca; 88% HTA; 45% DM2; 75% IC CF II) con una mediana de seguimiento de 24 meses.

I: Ensayo de fase 3, internacional, multicéntrico, de grupos paralelos, dirigido por eventos, doble ciego, aleatorizado y controlado.

C: Evaluar el efecto de la dapagliflozina en la reducción del riesgo de empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular entre pacientes con IC FEIr o IC FEp en comparación al tratamiento con placebo.

O: Reducción del riesgo de empeoramiento de la IC o muerte cardiovascular entre pacientes con IC FEIr o IC FEp tratados con dapagliflozina.

T: Desde el 27 de Agosto del 2018 hasta el 30 de Diciembre de 2020.

S: Estudio multicéntrico e internacional con participación de 20 países de América, Asia y Europa.



ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction

S.D. Solomon, J.J.V. McMurray, B. Claggett, R.A. de Boer, D. DeMets, A.F. Hernandez, S.E. Inzucchi, M.N. Kosiborod, C.S.P. Lam, F. Martinez, S.J. Shah, A.S. Desai, P.S. Jhund, J. Belohlavek, C.-E. Chiang, C.J.W. Borleffs, J. Comin-Colet, D. Dobreanu, J. Drozdz, J.C. Fang, M.A. Alcocer-Gamba, W. Al Habeeb, Y. Han, J.W. Cabrera Honorio, S.P. Janssens, T. Katova, M. Kitakaze, B. Merkely, E. O'Meara, J.F.K. Saraiva, S.N. Tereshchenko, J. Thierer, M. Vaduganathan, O. Vardeny, S. Verma, V.N. Pham, U. Wilderäng, N. Zaozerska, E. Bachus, D. Lindholm, M. Petersson, and A.M. Langkilde, for the DELIVER Trial Committees and Investigators*

Hassan Chaban
Residencia de Cardiología
Hospital Cosme Argerich
13/09/2022