

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

DAPA-HF: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y FEVI reducida, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 17 meses.

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. N Engl J Med. 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.

Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. JAMA. 2020 Apr 14;323(14):1353-1368.

Abreviaturas: **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **FEVI:** fracción de eyección (en %) del ventrículo izquierdo; **Glu:** glucosa; **Hosp:** hospitalización **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **NYHA:** escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **SGLT2:** receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

NOTA: Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

INTRODUCCIÓN: Varios ensayos clínicos en pacientes diabéticos habían mostrado una reducción en el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca con inhibidores del SGLT2 (EMPAREG-empa, DECLARE-dapa, CANVAS-cana, CREDENCE-cana), que parecía independiente de su acción hipoglucemiante, porque otros hipoglucemiantes no habían mostrado ese efecto a igualdad de reducción de la glucemia. Era lógico pensar que esto podría ser un efecto independiente de sus efectos en el tratamiento de los antidiabéticos.

Por esa razón el ensayo DAPA-HF se diseñó e implementó para evaluar la eficacia y seguridad del inhibidor de SGLT2 dapagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes.

OBJETIVO: Evaluar los eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica y FEVI reducida (> 45%), con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade dapagliflozina frente a placebo, durante 17 meses.

MÉTODOS: Ensayo clínico controlado aleatorizado y multicéntrico. Las variables de beneficios y daños añadidos se muestran en las **tablas nnt-1 y nnt-2**.

RESULTADOS: Se evaluaron los 2373 y 2371 asignados a dapagliflozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 66 años (DE 11), mujeres en un 23%, con insuficiencia cardíaca crónica (67% y 32% de la clase II y III de la NYHA respectivamente), con una FEVI del 31% (DE 7), el 45% con diabetes, que fueron seguidos durante una media de 17 meses. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

Variables de resultados en salud experienciales

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapagliflozina frente a placebo en la incidencia de:

1. Mortalidad por cualquier causa: Hubo un 11,6% de eventos con dapagliflozina frente a un 13,8% con placebo; RR 0,84 (0,72-0,97); RAR 2,25% (0,34% a 4,14%); **NNT 45 (24 a 290) en 17 meses**; y potencia estadística de contraste 63,9%. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 517 días (17 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 476 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **6 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 36 días de *tiempo de mortalidad*, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 45 encontramos que, de cada 45 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte durante los 17 meses si los cuarenta y cinco se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento de muerte tras 7 meses si los cuarenta y cinco se tratan con el placebo; **b)** 39 no tendrán el evento muerte durante los 17 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c)** 4 tendrán el evento muerte tras 6,5 meses con dapagliflozina y con placebo.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de condición diabética se observa que el efecto está representado en el “**subgrupo Diabéticos**”, con 13,3% vs 16,7% ($p=0,026$), pero no en el “**subgrupo NO-diabéticos**”, con 10,2% vs 11,5% ($p<0,285$).

2. Mortalidad por causa CV: Hubo un 9,5% de eventos con dapagliflozina frente a un 11,5% con placebo; RR 0,83 (0,7-0,98); RAR 1,95% (0,2% a 3,7%); **NNT 51 (27 a 508) en 17 meses**; y potencia estadística de contraste 59%. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 517 días (17 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 483 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **5 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 30 días de tiempo de mortalidad CV, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 51 encontramos que, de cada 51 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento muerte CV durante los 17 meses si los cincuenta y uno se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento de muerte CV tras 7 meses si los cincuenta y uno se tratan con el placebo; **b)** 45 no tendrán el evento muerte CV durante los 17 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c)** 5 tendrán el evento muerte CV tras 7 meses con dapagliflozina y con placebo.

Dada la baja potencia de contraste en la cohorte completa (59%), al distribuirse el resultado por subgrupos de condición diabética se observa que el efecto está problemáticamente representado en el “**subgrupo Diabéticos**”, con 11,2% vs 13,9% ($p=0,064$), y en el “**subgrupo NO-diabéticos**”, con 8,1% vs 9,5% ($p<0,210$).

3. Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 9,7% de eventos con dapagliflozina frente a un 13,4% con placebo; RR 0,73 (0,62-0,85); RAR 3,68% (1,86% a 5,5%); **NNT 27 (18 a 54) en 17 meses**; y potencia estadística de contraste 97,7%. La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de una función de riesgo, si la asumimos como función lineal en el tiempo, hallamos los 517 días (17 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 473 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **9,5 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 35 días de *tiempo en estatus*

de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 27 encontramos que, de cada 27 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca los 17 meses si los veintisiete se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 8 meses si los veintisiete se tratan con el placebo; **b)** 23 se mantienen sin evento los 17 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 7 meses con dapagliflozina y con placebo.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de condición diabética se observa que el efecto está representado en el “**subgrupo Diabéticos**”, con 12,8% vs 16,1% ($p=0,029$), y en el “**subgrupo NO-diabéticos**”, con 7,1% vs 11,1% ($p<0,001$).

Variables de resultados en salud NO experienciales¹

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en **[Muerte CV u Hospitalización o una visita urgente que resulte en terapia intravenosa para la insuficiencia cardíaca]**, con un 16,3% frente a un 21,2% de primeros eventos; **NNT 20 (14 a 37) en 17 meses.**

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA se observa que el efecto está representado en el “**subgrupo de clase II de la escala NYHA**”, con 11,8% vs 18,1% ($p<0,001$), pero no en el “**subgrupo de clase III ó IV NYHA**”, con 25,5% vs 27,5% ($p=0,382$).

Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias

No se encontraron diferencias en: **a)** Abandono del tratamiento por EA: 5%; **b)** Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia): 0,2%; **c)** Cetoacidosis diabética: 0,1%; **d)** Contracción del volumen del líquido extracelular: 7%; **e)** Infección del tracto urinario: 1%; **f)** Fracturas óseas: 2%; **g)** Eventos que conducen a amputación de miembro inferior: 1%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en: **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”): 38% vs 42%.**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT) y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

Hoja de información al usuario (FACT BOX): Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

¹ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

Tabla nnt-1: Pacientes de 67 años (DE 11), con Insuficiencia cardíaca Clase II o III de la NYHA, y FEVI reducida, diabéticos o no diabéticos.						
ECA DAPA-HF, media de seguimiento 17 meses	Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2373	Tto estándar + Placebo, n= 2371	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 17 meses	Potencia

VARIABLES EXPERIENCIALES

Mortalidad cualquier causa, cohorte completa	276/2373 (11,63%)	329/2371 (13,88%)	0,84 (0,72-0,97)	2,25% (0,34% a 4,14%)	45 (24 a 290)	63,98%
<i>Mort, SG Diabéticos</i>	143/1075 (13,3%)	178/1064 (16,73%)	0,8 (0,65-0,97)	3,43% (0,4% a 6,46%)	29 (15 a 252)	60,22%
<i>Mort, SG NO-diabéticos</i>	133/1298 (10,25%)	151/1307 (11,55%)	0,89 (0,71-1,11)	1,31% (-1,09% a 3,71%)	77 (27 a -91)	18,67%

Mortalidad CV, cohorte completa	227/2373 (9,57%)	273/2371 (11,51%)	0,83 (0,7-0,98)	1,95% (0,2% a 3,7%)	51 (27 a 508)	59%
<i>Mort CV, SG Diabéticos</i>	121/1075 (11,26%)	148/1064 (13,91%)	0,81 (0,65-1,01)	2,65% (-0,17% a 5,47%)	38 (18 a -601)	45,66%
<i>Mort CV, SG NO-diabéticos</i>	106/1298 (8,17%)	125/1307 (9,56%)	0,85 (0,67-1,09)	1,4% (-0,8% a 3,59%)	72 (28 a -125)	24,03%

1 ^{er} evento de Hosp por InsCard, cohorte completa	231/2373 (9,73%)	318/2371 (13,41%)	0,73 (0,62-0,85)	3,68% (1,86% a 5,5%)	27 (18 a 54)	97,72%
<i>Hosp InsCard, SG Diabéticos</i>	138/1075 (12,84%)	172/1064 (16,17%)	0,79 (0,65-0,98)	3,33% (0,34% a 6,31%)	30 (16 a 295)	58,95%
<i>Hosp InsCard, SG No-diabéticos</i>	93/1298 (7,16%)	146/1307 (11,17%)	0,64 (0,5-0,82)	4,01% (1,78% a 6,22%)	25 (16 a 56)	94,31%

VARIABLES NO EXPERIENCIALES

[Mort CV u Hospitalización o una visita urgente que resulte en terapia intravenosa para la InsCar], Cohorte completa	386/2373 (16,27%)	502/2371 (21,17%)	0,77 (0,68-0,87)	4,91% (2,69% a 7,12%)	20 (14 a 37)	99,11%
<i>[Mort CV u Hosp+Urg InsCard], SG NYHA II</i>	190/1606 (11,83%)	289/1597 (18,1%)	0,65 (0,55-0,77)	6,27% (3,8% a 8,73%)	16 (11 a 26)	99,87%
<i>[Mort CV u Hosp+Urg InsCard], SG NYHA III ó IV</i>	196/767 (25,55%)	213/774 (27,52%)	0,93 (0,79-1,1)	1,97% (-2,43% a 6,37%)	51 (16 a -41)	13,87%

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; InsCard: insuficiencia cardíaca; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)		tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv) sin la intervención	Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PTSLEv) por la intervención	Resto de tiempo sin éxito durante todo el tiempo de seguimiento	Total del tiempo medio de seguimiento
Nº de pacientes con evento en 17 meses por cada 100 tratados con:					
Dapagliflozina	Placebo				

12	14	15,63	0,19	1,18	17,00	meses
13	17					
11	11					

10	12	15,86	0,17	0,98	17,00	meses
13	13					
9	9					

10	13	15,55	0,31	1,14	17,00	meses
13	16					
7	11					

16	21	14,78	0,42	1,80	17,00	meses
12	18					
27	27					

Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad por todas las causas", durante un seguimiento de 17 meses.

Los 3 destinos del NNT	45	5,0	1	39		20191121-ECA DAPA-HF 17m, ICC 67II+32III FEVI 31 Usu[Dap vs Pl],-MACE. McMurray
						McMurray JIV, Solomon SD, Inzuchi SE, on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 45 del grupo Interv	meses de los 45 del grupo Contr			
Resto de t sin éxito	1,18	53,1	61,7			
tSLEv por la intervención	0,19	712				
tSLEv sin la intervención	15,63		703			
	17,00	765	765			

NOTA:
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento

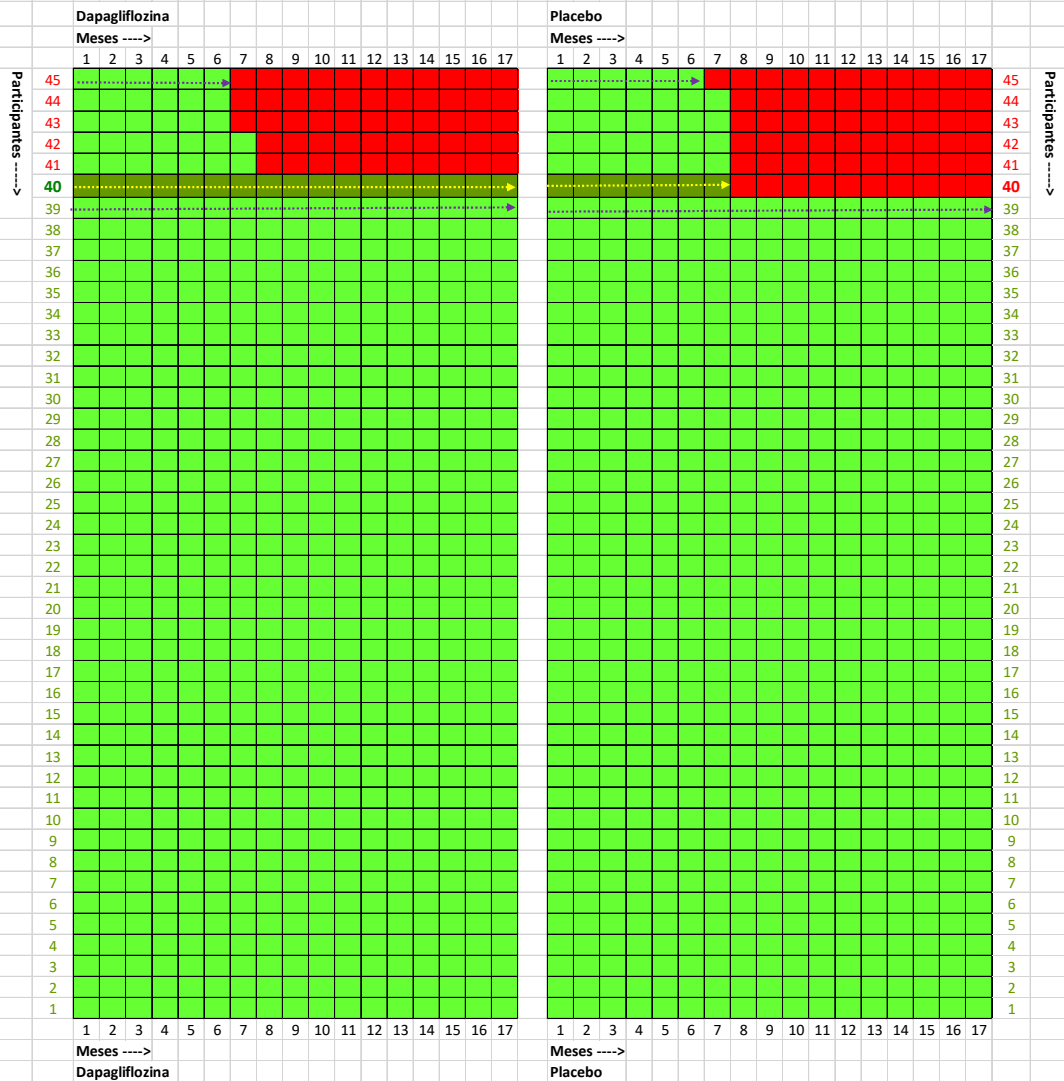
680	663
31,9	40,3

puede representarse llegando los 45 pacientes, a los 17 meses

Mortalidad por cualquier causa
Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2373
Tto estándar + Placebo, n= 2371

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

RA interv	RA contr	RAR	NNT
11,63%	13,88%	2%	44,5
destinos NNT	5,2	1,0	38,4



Miguel A Martín de la Nava y Ofic Eval Mtos SES
InsCard y FEVI red, + - DM2 [Dapagl vs Pl], 17m, 18-abr-2021

Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "Mortalidad CV", durante un seguimiento de 17 meses.

Los 3 destinos del NNT	51	5,0	1	45	20191121-ECA DAPA-HF 17m, ICC 67H+32III FEVI 31 Usu[Dap vs Pl],-MACE. McMurray
					McMurray JIV, Solomon SD, Inzucchi SE, on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 51 del grupo Interv	meses de los 51 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	0,98	49,9	58,4		
tSLEv por la intervención	0,17		817		
tSLEv sin la intervención	15,86		809		
	17,00	867	867		
		782	765		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	35,1	43,6			

NOTA:
puede representarse llegando los 51 pacientes, a los 17 meses

Mortalidad CV

Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2373

Tto estándar + Placebo, n= 2371

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

RA interv	RA contr	RAR	NNT
9,57%	11,51%	2%	51,3
destinos NNT	4,9	1,0	45,4

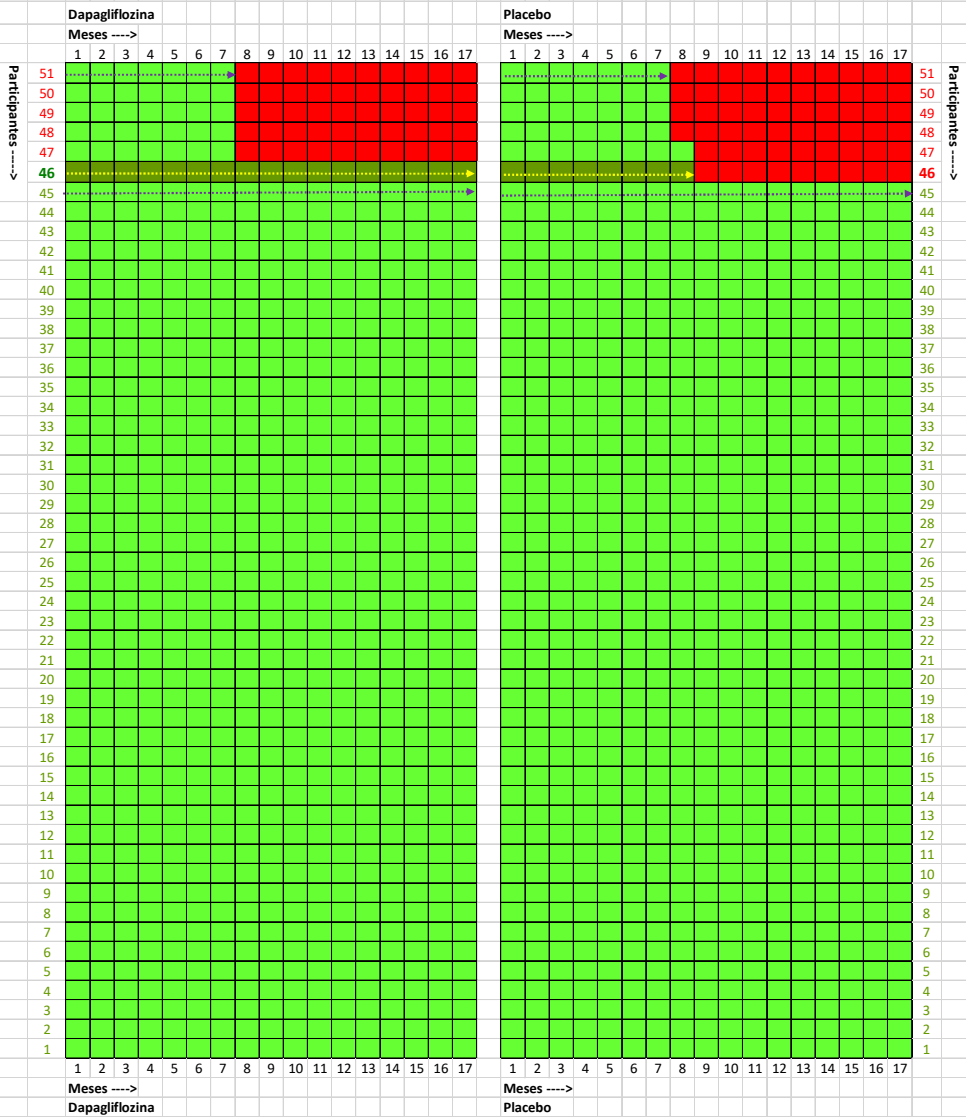


Gráfico g-3: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en "1^{er} evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 17 meses.

Los 3 destinos del NNT	27	3,0	1	23
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 27 del grupo Interv	meses de los 27 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,14	30,8	39,2	
PtSEv por la intervención	0,31	428		
tSEv sin la intervención	15,55	420		
	17,00	459	459	
		408	391	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	20,2	28,8		

20191121-ECA DAPA-HF 17m, ICC 67II+32III FEVI 31 Usu[Dap vs Pl].-MACE. McMurray

McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, on behalf of the DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and

NOTA:

puede representarse llegando los 27 pacientes, a los 17 meses

1^{er} evento de Hospitalización por Insuf Cardíaca

Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2373

Tto estándar + Placebo, n= 2371

Estimación puntual de las incidencias acumuladas

RA interv	RA contr	RAR	NNT
9,73%	13,41%	4%	27,2
destinos NNT	2,6	1,0	23,5

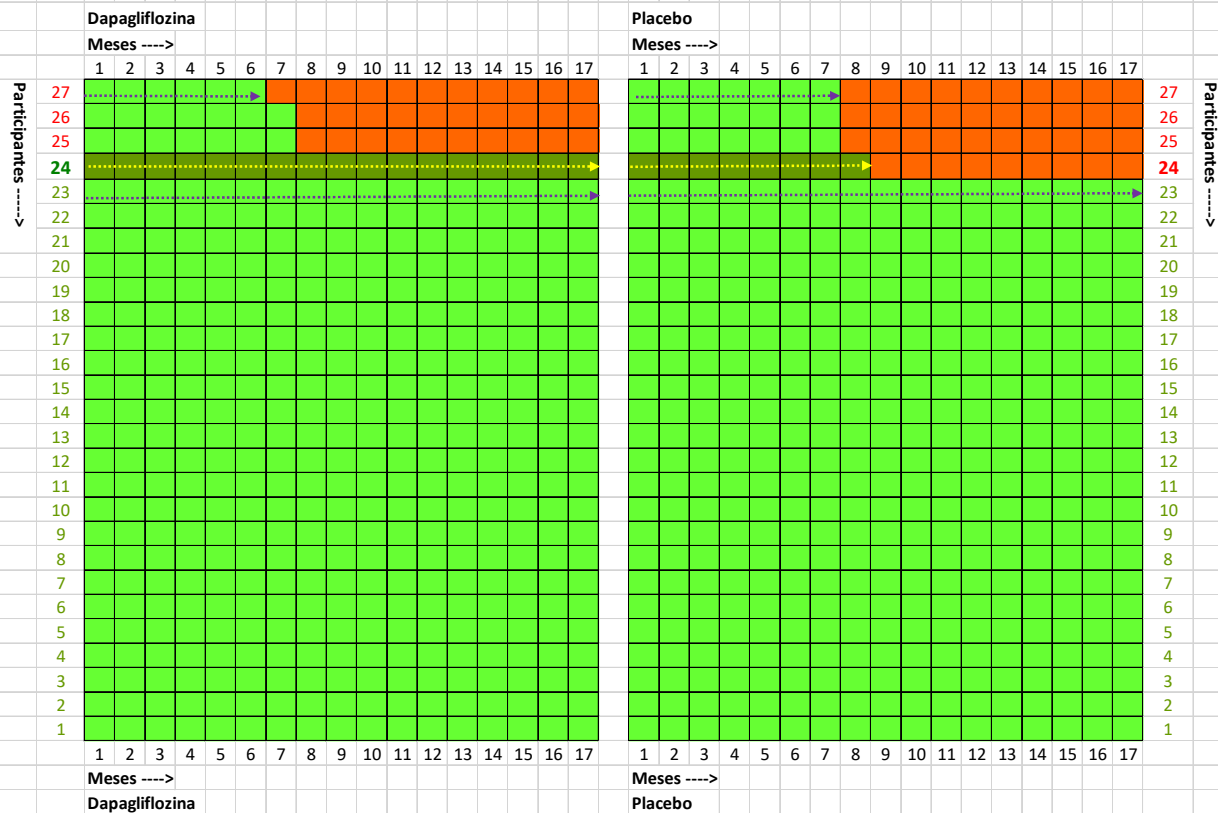


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS (EA) ACUMULADOS MÁS RELEVANTES DESPUÉS LA ALEATORIZACIÓN EN 17 MESES

ECA DAPA-HF, media de seguimiento 17 meses	Tto estándar + Dapagliflozina, n= 2368	Tto estándar + Placebo, n= 2368	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 17 meses	Potencia
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)	895/2368 (37,8%)	994/2368 (41,98%)	0,9 (0,84-0,97)	4,18% (1,4% a 6,97%)	24 (14 a 71)	83,59%
Abandono del tratamiento por EA	111/2368 (4,69%)	116/2368 (4,9%)	0,96 (0,74-1,23)	0,21% (-1,01% a 1,43%)	474 (70 a -99)	5,26%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	4/2368 (0,17%)	4/2368 (0,17%)	1 (0,25-3,99)	0% (-0,28% a 0,28%)	----	2,50%
Cetoacidosis diabética	3/2368 (0,13%)	0/2368 (0%)	----	-0,13% (-0,31% a 0,12%)	-789 (844 a -324)	41,01%
Depleción del volumen con síntomas	178/2368 (7,52%)	162/2368 (6,84%)	1,1 (0,9-1,35)	-0,68% (-2,15% a 0,8%)	-148 (125 a -47)	14,47%
Infección del tracto urinario	11/2368 (0,46%)	17/2368 (0,72%)	0,65 (0,3-1,38)	0,25% (-0,22% a 0,71%)	395 (141 a -451)	20,53%
Fracturas óseas	49/2368 (2,07%)	50/2368 (2,11%)	0,98 (0,66-1,45)	0,04% (-0,79% a 0,87%)	2368 (115 a -127)	3,16%
Eventos que conducen a amputación de miembro inferior	13/2368 (0,55%)	12/2368 (0,51%)	1,08 (0,5-2,37)	-0,04% (-0,48% a 0,4%)	-2368 (249 a -207)	3,93%

(*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: EA: efectos adversos; Glu: glucosa; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

Nº de pacientes con evento en 17 meses por cada 100 tratados con:

Dapagliflozina	Placebo
----------------	---------

38	42
5	5
0,2	0,2
0,1	0,1
7	7
0,6	0,6
2	2
0,5	0,5