

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

DELIVER: Mortalidad CV y Hospitalización por Insuficiencia cardíaca en pacientes con Insuficiencia cardíaca crónica, y FEVI 40-49% (medianamente reducida) ó >50% (preservada), a cuyo tratamiento estándar se añade Dapagliflozina frente a Placebo, durante 26 meses.

Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, on behalf of the DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; DE: desviación estándar o típica; EA: efecto/s adverso/s; ECA: estudio controlado aleatorizado; FEVI: fracción de eyección (en %) del ventrículo izquierdo; 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); SGLT-2: receptor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; tSLev: tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; PtSLev: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre del evento que se está midiendo; 3tB: los 3 tiempos biográficos; 3dNNT: los 3 destinos del NNT.

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: El ensayo EMPEROR-preserved mostró que, durante 26 meses, empagliflozina frente a placebo redujo del 11,7% al 8,6% la Hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI preservada [$\geq 45\%$], aunque sin diferencia estadísticamente significativa en la mortalidad por cualquier causa ni en la mortalidad cardiovascular¹.

El presente ECA DELIVER se ha diseñado e implementado para averiguar si dapagliflozina (otro inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, SGLT-2) obtiene beneficios cardiovasculares que compensen los riesgos, inconvenientes y costes en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI >40%.

OBJETIVO: Comparar los primeros eventos de [Mortalidad CV u Hospitalización no planificada o una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca] en pacientes Insuficiencia cardíaca Clase II o III de la NYHA, y FEVI 40-49% (medianamente reducida) ó >50% (preservada), a cuyo tratamiento estándar se añade dapagliflozina frente a placebo.

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

RESULTADOS²: Se evaluaron los 3131 asignados a dapagliflozina y 3132 asignados a placebo, que fueron seguidos durante una media de 26,5 meses.

Los 2 factores sociodemográficos y 10 clínicos que midieron los investigadores en el inicio (baseline) estaban equilibrados con este tamaño de muestra, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

¹ VIÑETA DEL ECA EMPEROR-Preserved. Web evalmed.es, 20-sep-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/09/20/vn-eca-emperor-preserved/>

² Hemos realizado los cálculos por incidencias acumuladas crudas (en RR, RAR y NNT) y también en tiempo hasta el evento (HR, RAR y NNT), y los resultados obtenidos son similares. Los mostramos por incidencias acumuladas porque la curva de Kaplan-Meier, para este tiempo de seguimiento, en este caso se puede asumir como una función lineal.

Dado que el tipo y grado de verdad³ de cada resultado concreto están condicionados a la validez con la que se ha obtenido, nosotros hemos estimado la validez con la que los investigadores han obtenido sus resultados, ayudándonos de un test basado en el sistema GRADE, modificado y adaptado por nosotros para ensayos clínicos del tipo que ahora estamos analizando (**suplemento 2**).

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD EXPERIENCIALES

1º No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, durante 26 meses de seguimiento, en las variables: **1) Mortalidad por todas las causas:** con un 15,9% de pacientes en el grupo de dapagliflozina frente a un 16,8% en el grupo de placebo; **2) Mortalidad por causa cardiovascular:** 7,4% vs 8,3%; **3) 1º evento de Visita urgente por Insuficiencia Cardíaca:** 1,9% vs 2,5%.

La validez de la evidencia de los resultados de estas tres variables la hemos estimado ALTA-MODERADA en la escala (alta, moderada, baja, muy baja) del sistema GRADE modificado y adaptado.

2º Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de dapagliflozina frente a placebo en la incidencia de:

1º evento de Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca: Hubo un 10,5% de primeros eventos en el grupo de dapagliflozina frente a un 13,3% en el grupo de placebo; RR 0,79 (0,69-0,90); RAR 2,84% (1,23% a 4,44%); **NNT 35 (23 a 81) en 26 meses.**

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 791 días (26 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a) 727 días de tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (tSLEv)** tanto con dapagliflozina como con placebo; **b) 11 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre del Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c) 53 días de tiempo medio con el Evento, y por tanto sin éxito** ni con dapagliflozina ni con placebo.

Al cruzar estos 3 tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, tomando la estimación puntual NNT = 35, encontramos que, de cada 35 pacientes tratados: **a) 1** evitará el 1º evento de Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca durante los 26 meses si los treinta y cinco se tratan con dapagliflozina, mientras ese 1 lo sufrirá tras 14 meses si los treinta y cinco se tratan con el placebo; **b) 30** no tendrán este 1º evento durante los 26 meses tanto con dapagliflozina como con placebo; y **c) 4** tendrán este 1º evento tras 11 meses con dapagliflozina y con placebo.

La validez de la evidencia del resultado de esta variable la hemos estimado ALTA-MODERADA.

VARIABLES DE RESULTADOS EN SALUD NO EXPERIENCIALES⁴

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en **“1º evento de [Mortalidad por causa cardiovascular u Hospitalización no planificada o una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca]”**, con un 16,45% frente a un 19,5% de primeros eventos; **NNT 32 (20 a 82) en 26 meses.**

Efectos adversos (EA) informados por los investigadores

³ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: De qué clases de evidencias o verdades hablamos cuando hablamos de “Medicina Basada en la Evidencia”. Web evalmed, 3-ago-2022. Disponible en: <http://evalmed.es/2022/08/03/pv-de-que-clases-de-evidencias-o-verdades-hablamos/>

⁴ 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/>

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en: **a) Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente** (44% vs 44%); **b) Cualquier EA que conduce a la discontinuación del tratamiento** (6% vs 6%); **c) EA que conduce a discontinua el tratamiento por posible Contracción del volumen del líquido extracelular** (1,2% vs 1,2%); **d) EA RENAL que conduce a discontinuación del tratamiento** (2,4% vs 2,4%); **e) Hipoglucemia** Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia (0,2% vs 0,2%); **f) Cetoacidosis diabética** (0,1% vs 0%); **g) Gangrena de Fournier** (0% vs 0%); **h) Eventos que conducen a amputación** (0,7% vs 0,7%).

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de dapagliflozina en: **Cualquier EA que conduce a la interrupción del tratamiento: 14% vs 16%.**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA informado se ha relacionado con 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 en nuestras tablas de resultados.

Tabla nnt-1: Pacientes de 71 años (DE 9), con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI 40-49% (medianamente reducida) ó >50% (preservada).

ECA DELIVER, media de seguimiento 26,5 meses (en Mort y en MortCV)	Tto estándar + Dapagliflozina, n= 3131	Tto estándar + Placebo, n= 3132	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 26 meses	Potencia

VARIABLES EXPERIENCIALES

Mortalidad por cualquier causa	497/3131 (15,87%)	526/3132 (16,79%)	0,95 (0,84-1,06)	0,92% (-0,91% a 2,75%)	109 (36 a -110)	16,5%
Mortalidad cardiovascular	231/3131 (7,38%)	261/3132 (8,33%)	0,89 (0,75-1,05)	0,96% (-0,38% a 2,29%)	105 (44 a -262)	29%
1 ^{er} evento de Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca [Hosp InsCar]	329/3131 (10,51%)	418/3132 (13,35%)	0,79 (0,69-0,90)	2,84% (1,23% a 4,44%)	35 (23 a 81)	93,39%
[Hosp InsCar], SG con FGe < 45 ml/min	125/690 (18,12%)	142/723 (19,64%)	0,92 (0,74-1,15)	1,52% (-2,55% a 5,62%)	66 (18 a -39)	10,97%
[Hosp InsCar], SG con FGe 45 a 60 ml/min	65/826 (7,87%)	111/831 (13,36%)	0,59 (0,44-0,79)	5,49% (2,51% a 8,45%)	18 (12 a 40)	95,21%
[Hosp InsCar], SG con FGe ≥ 60 ml/min	139/1615 (8,61%)	165/1577 (10,46%)	0,82 (0,66-1,02)	1,86% (-0,19% a 3,9%)	54 (26 a -516)	43,10%
1 ^{er} evento de Visita urgente por Insuficiencia Cardíaca	60/3131 (1,92%)	78/3132 (2,49%)	0,77 (0,55-1,07)	0,57% (-0,17% a 1,31%)	174 (77 a -601)	34%

VARIABLES NO EXPERIENCIALES

1 ^{er} evento de [Mortalidad cardiovascular u Hospitalización no planificada u una visita urgente por Insuficiencia Cardíaca] MortCVinsucár	512/3131 (16,35%)	610/3132 (19,48%)	0,84 (0,75-0,93)	3,12% (1,23% a 5,02%)	32 (20 a 82)	89,68%
--	-------------------	-------------------	------------------	-----------------------	--------------	--------

Abreviaturas: CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; FGe: filtración glomerular estimada, en ml/ min/ 1,73 m2 de superficie corporal; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp InsCar: hospitalización por 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. IC: intervalo de confianza; ml/min: mililitros por minuto; SG: subgrupo.

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 26 meses por cada 100 tratados con:					
Dapagliflozina	Placebo				

16	16	23,7-23,8	0,0	2,2-2,3	26	meses
8	8	24,8-24,9	0,0	1,1-1,2	26	meses
11	13	23,9	0,4	1,7	26	meses
19	19					
8	13					
10	10					
2	2	25,6-25,7	0,0	0,3-0,4	26	meses
16	19	23,1	0,4	2,5	26	meses

Gráfico g-1.1 [SLEv en 3tB x 3dNNT]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la Supervivencia Libre de "1^{er} evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 26 meses.

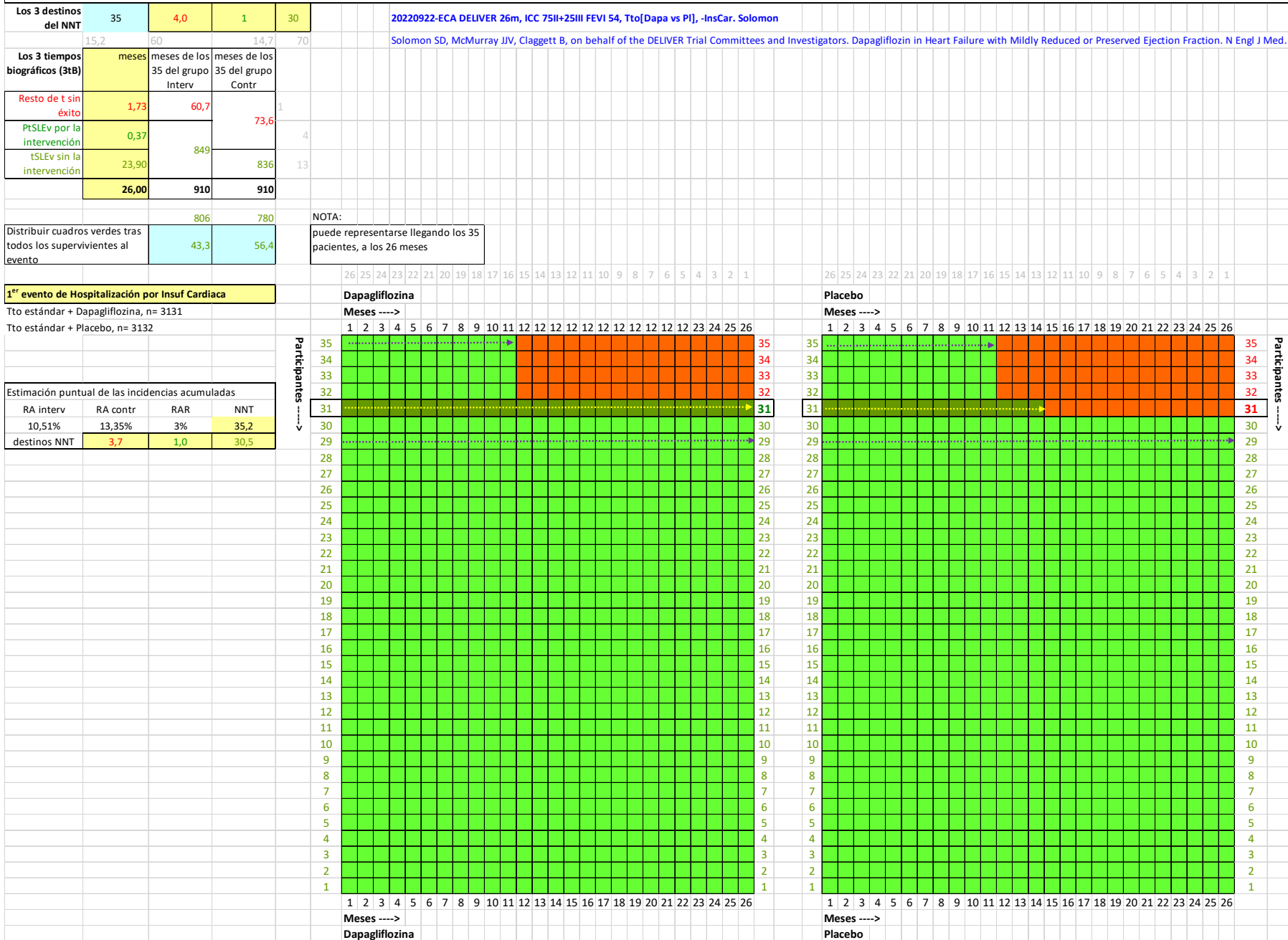


Gráfico g-1.2 [SLEv en 3tB x 3dNNT]: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la Supervivencia Libre de "1^{er} evento de [Mort CV u Hospitalización no planificada o Urgencia por Insuficiencia cardíaca]", durante un seguimiento de 26 meses.

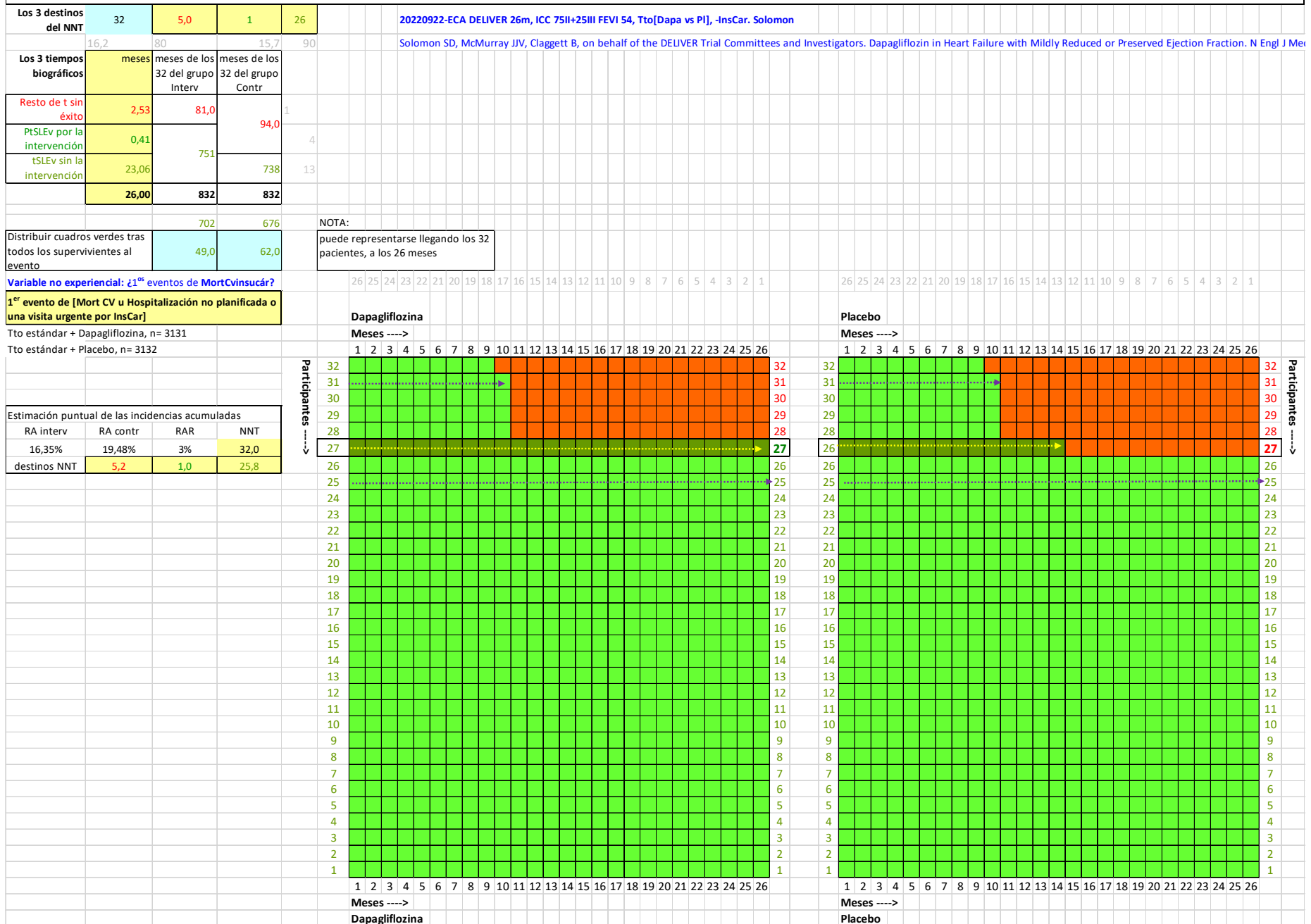


Tabla nnt-2: Efectos adversos (EA) acumulados más relevantes informados por los investigadores, sin especificar si han analizado si están o no relacionados con los tratamientos estudiados

ECA DELIVER, media de seguimiento 26,5 meses (en Mort y en Mort CV)	Tto estándar + Dapagliflozina, n=	Tto estándar + Placebo, n=	Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en 26 meses	Potencia
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)	1361/3131 (43,47%)	1423/3132 (45,43%)	0,96 (0,91-1,01)	1,97% (-0,49% a 4,43%)	51 (23 a -203)	34,65%
Cualquier EA que conduce a la discontinuación del tratamiento	192/3131 (6,13%)	181/3132 (5,78%)	1,06 (0,87-1,29)	-0,35% (-1,53% a 0,82%)	-283 (121 a -65)	8,54%
Cualquier EA que conduce a la interrupción del tratamiento	436/3131 (13,93%)	497/3132 (15,87%)	0,88 (0,78-0,99)	1,94% (0,18% a 3,71%)	51 (27 a 558)	57,91%
EA que conduce a discontinuación el tratamiento por posible Contracción del volumen del líquido extracelular	42/3131 (1,34%)	32/3132 (1,02%)	1,31 (0,83-2,07)	-0,32% (-0,86% a 0,23%)	-313 (428 a -116)	21,50%
EA RENAL que conduce a discontinuación del tratamiento	73/3131 (2,33%)	79/3132 (2,52%)	0,92 (0,68-1,27)	0,19% (-0,58% a 0,96%)	524 (104 a -172)	7,09%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	6/3131 (0,19%)	7/3132 (0,22%)	0,86 (0,29-2,55)	0,03% (-0,23% a 0,29%)	3138 (350 a -441)	4,62%
Cetoacidosis diabética	2/3131 (0,06%)	0/3132 (0%)	#¡DIV/0!	-0,06% (-0,19% a 0,1%)	-1566 (954 a -513)	29,28%
Gangrena de Fournier	0	0	-----	-----	-----	-----
Eventos que conducen a amputación	19/3131 (0,61%)	25/3132 (0,8%)	0,76 (0,42-1,38)	0,19% (-0,24% a 0,62%)	523 (162 a -409)	14,61%

(*) 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 26 meses por cada 100 tratados con:	
Dapagliflozina	Placebo

44	44
6	6
14	16
1,2	1,2
2,4	2,4
0,2	0,2
0,1	0,0
0	0
0,7	0,7