



CONGRESO EUROPEO DE CARDIOLOGÍA

Estudio DELIVER

Dapagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o levemente reducida

Los inhibidores del co-transportador sodio-glucosa 2 (iSGLT2) han demostrado reducir la muerte cardiovascular y las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección $\leq 40\%$ (ICFEr). Estos fármacos ya son parte del tratamiento fundacional en este grupo de pacientes. Pero en términos de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección $\geq 40\%$ (ICFEp), aún existe incertidumbre. El estudio [EMPEROR preserved](#) presentado en el congreso europeo del año 2021, demostró el beneficio de empagliflozina 10 mg en pacientes con ICFEp en el punto final combinado de muerte cardiovascular y hospitalización por IC. Sin embargo, este beneficio, que fue a expensas en la reducción de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, se atenuó en el subgrupo de pacientes con FE $\geq 65\%$.

En el día 2 del Congreso Europeo de Cardiología, el Dr. Scott Solomon presentó los resultados del estudio DELIVER.

Este ensayo fue diseñado con el objetivo de evaluar si la dapagliflozina administrada en pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada y levemente reducida (ICFErm) podría reducir el riesgo de empeoramiento de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular.

Métodos:

Ensayo multicéntrico (353 centros), en fase 3, internacional (20 países), doble ciego, aleatorizado, guiado por eventos. Incluyó pacientes ≥ 40 años de edad, con insuficiencia cardíaca estabilizada, con o sin diabetes tipo 2, evidencia de FE $\geq 40\%$, cardiopatía estructural (ej: hipertrofia ventricular, dilatación auricular izquierda, etc) y elevación de péptidos natriuréticos (NT pro BNP >300 pg/ml o ≥ 600 pg/ml,

según el paciente tenga o no fibrilación auricular o aleteo auricular, respectivamente). Los pacientes se enrolaron si eran ambulatorios u hospitalizados (sin requerimiento de diuréticos endovenosos al menos 12 hs del enrolamiento). Se excluyeron pacientes que recibieron iSGLT2 4 semanas previas a la aleatorización, diabetes mellitus tipo 1 o clearance de creatinina ≤ 25 ml/min/1.73 m².

El **punto final primario** fue el compuesto de empeoramiento de insuficiencia cardíaca (hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita urgente por insuficiencia cardíaca) o mortalidad cardiovascular.

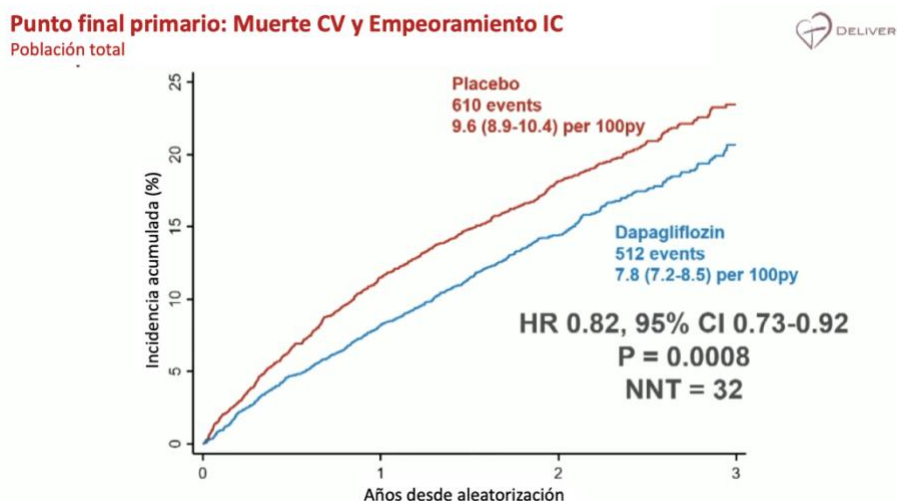
El **punto final secundario** fue el número total de eventos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular, cambio en el score de síntomas del cuestionario de Kansas City (KCCQ) desde el inicio al mes 8, muerte total.

Resultados:

Se aleatorizaron 6263 pacientes a recibir dapagliflozina 10 mg (3131 pacientes) o placebo (3132 pacientes). La mediana de seguimiento fue de 2.3 años.

Los pacientes tenían una edad promedio de 70 años, 43% mujeres, 19% latinos. Un 34% tenía FE $\leq 49\%$, 36% FE 50-59% y 29.7% FE $\geq 60\%$.

El punto final primario ocurrió en un 16.4% y 19.5% en el grupo dapagliflozina y placebo, respectivamente (hazard ratio [HR], 0.82; 95% intervalo de confianza [IC], 0.73 to 0.92; P<0.001). Estos resultados fueron similares en el subgrupo de pacientes con FE<60% (0.83; 95% IC, 0.73 to 0.95; P = 0.009).



La incidencia de los puntos finales individuales favoreció a la dapagliflozina en términos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca (HR, 0.79; 95% IC, 0.69 to 0.91) y una tendencia a menor mortalidad cardiovascular (HR, 0.88; 95% IC, 0.74 to 1.05). El cambio en el puntaje KCCQ evidenció un beneficio con dapagliflozina comparado con placebo en síntomas de insuficiencia cardíaca (win ratio, 1.11; 95% IC, 1.03-1.21; p=0.009). El beneficio de dapagliflozina fue consistente en todos los

subgrupos pre-especificados, diabetes, pacientes hospitalizados o dentro de los 30 días de una internación por insuficiencia cardíaca, FE mayor o menor a 60%, y aquellos con FE reducida previamente, que mejoró a >40% al momento del enrolamiento.

No se registró mayor tasa de efectos adversos ni discontinuación de dapagliflozina en comparación con placebo.

Conclusiones: En pacientes con ICFEp e ICFE_{mr}, dapagliflozina resultó en menor riesgo de empeoramiento de insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Estos hallazgos fueron consistentes con los subgrupos pre especificados, incluidos aquellos definidos por fracción de eyección.

Comentario personal:

Los inhibidores del SGLT2, un grupo de fármacos utilizados inicialmente como hipoglucemiantes, no dejan de sumar evidencia positiva en torno a insuficiencia cardíaca. En este nuevo estudio, el DELIVER demuestra, por primera vez, el beneficio de dapagliflozina en pacientes con ICFEp e ICFE_{mr}.

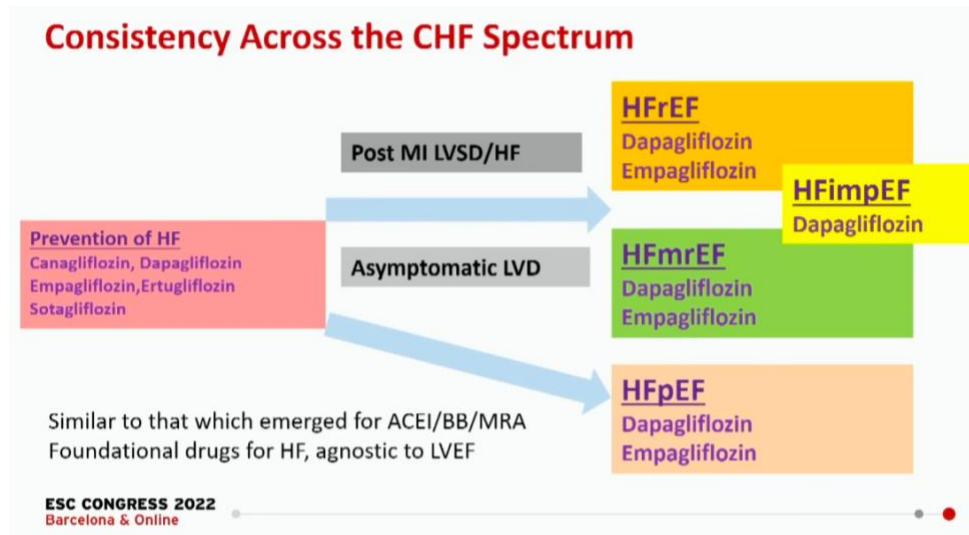
Durante años hemos esperado alguna luz en el tratamiento de los pacientes con ICFE >40%, algunos fármacos como el sacubitril/valsartan, evaluados en el estudio [PARAGON HF](#), no obtuvieron los resultados positivos, dejando la interrogante sobre cómo tratar a este subgrupo de pacientes.

Pero en 2021 el ensayo [EMPEROR-preserved](#), demostró que, en pacientes con ICFE >40%, empagliflozina 10 mg versus placebo redujo el punto final primario de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular. Sin embargo, este ensayo dejó algunas incertidumbres, ya que el beneficio no fue similar en todo el rango de fracción de eyección, sobre todo en aquellos con FE>65%, aunque en este ensayo no se realizó un análisis pre-especificado de este subgrupo. Otros interrogantes que surgen en torno a los iSGLT2 es su administración en pacientes hospitalizados o con hospitalización reciente por insuficiencia cardíaca, presencia o no de diabetes y en aquellos con FE recuperada a >40%.

Lo interesante del ensayo DELIVER, es que evaluó diferentes subgrupos preespecificados sobre FE, pacientes hospitalizados o recientemente hospitalizados y pacientes con recuperación de la FE a >40%. La Dapagliflozina ha demostrado beneficio sobre placebo, en todos los subgrupos analizados.

Si bien el análisis individual de cada componente del punto final primario, no demostró beneficio significativo de dapagliflozina en muerte de causa cardiovascular y sí del empeoramiento de la insuficiencia cardíaca, la sola reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca son un punto muy importante para los pacientes, en su mayoría añosos y con muchas comorbilidades, ya que afecta a su calidad de vida.

Es por ello que, los resultados arrojados por el ensayo DELIVER, nos permiten afirmar que los iSGLT2 han demostrado ser beneficiosos en todo el espectro de la insuficiencia cardíaca (ICFEr, ICFEp y ICFErm). Es probable que las guías de actuación clínica deban reconsiderar las recomendaciones actuales sobre el uso de estos fármacos, a partir de los hallazgos comentados previamente.



Al fin existe un fármaco efectivo para el tratamiento de pacientes con ICFE > 40%. A partir de ahora, si diagnosticas a un paciente con insuficiencia cardíaca, debes pensar en indicar iSGLT2.

Link:

https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206286?query=featured_home



Dr. Gonzalo Emanuel Perez

MTSAC – FSIAC

Cardiólogo – Clínica Olivos, Buenos Aires, Argentina

Editor científico sitio web SIAC

Secretario científico SIAC academia

Editor redes sociales JACC en español

Twitter: @gonzaeperez

Instagram: @dr.gonzaloperez