

Puesta al día sobre el empleo de dapagliflozina en insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida

Carlos Escobar^{a,*}, Manuel Anguita^b, Vivencio Barrios^c, José María Fernández Rodríguez^d, José María García Pinilla^e, José González-Costello^f, Álvaro González Franco^g y Ricardo Gómez Huelgas^h

^aServicio de Cardiología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Reina Sofía, Instituto Maimonides de Investigación Biomédica (IMIBIC), Universidad de Córdoba, Córdoba, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Universidad de Alcalá, Madrid, España

^dServicio de Medicina Interna, Hospital Carmen y Severo Ochoa, Cangas del Narcea, Asturias, España

^eUnidad de Insuficiencia Cardiaca y Cardiopatías Familiares, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Málaga, España

^fUnidad de Insuficiencia Cardiaca Avanzada y Trasplante Cardíaco, Servicio de Cardiología, Hospital Universitari de Bellvitge, Institut d'Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universitat de Barcelona, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^gServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Oviedo, Asturias, España

^hServicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA), Universidad de Málaga, Málaga, España

Palabras clave:

Dapagliflozina

DAPA-HF

Insuficiencia cardiaca

Fracción de eyección reducida

RESUMEN

A pesar de los avances en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (IC) con fracción de eyección reducida (IC-FEr), las tasas de mortalidad e ingresos hospitalarios continúan siendo muy elevadas. El estudio DAPA-HF demostró que, en comparación con el tratamiento estándar, la adición de dapagliflozina 10 mg/día se asocia con un marcado beneficio clínico en los pacientes con IC-FEr. Se observaron reducciones significativas del 26% en el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalización o visita a urgencias por IC que precisara tratamiento intravenoso, del 30% en la primera hospitalización por IC, del 18% en la mortalidad cardiovascular y del 17% en la mortalidad por cualquier causa, con una baja tasa de efectos adversos. Estos beneficios fueron independientes de la presencia de diabetes. Además, se demostró que, cuanto más precoz es el inicio del tratamiento, mayor es el beneficio independientemente del tratamiento que estuviera tomando el paciente. En el presente documento se actualiza el empleo de dapagliflozina en pacientes con IC-FEr y se realizan recomendaciones prácticas para ello.

Update on dapagliflozin for heart failure with reduced ejection fraction

ABSTRACT

Despite progress in the treatment of heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF), mortality and hospitalization rates remain very high. The DAPA-HF trial demonstrated that, compared with standard treatment, the addition of dapagliflozin, 10 mg/day, was associated with marked clinical benefits in patients with HFrEF. Significant reductions were observed in several outcomes: (i) a 26% reduction in the risk of cardiovascular death, hospitalization or an emergency department visit for heart failure that resulted in intravenous treatment; (ii) a 30% reduction in the risk of a first hospitalization for heart failure; (iii) an 18% reduction in cardiovascular mortality; and (iv) a 17% reduction in all-cause mortality. In addition, the adverse event rate was low. These beneficial effects were independent of the presence of diabetes. Moreover, it was found that the earlier treatment with dapagliflozin was started, the greater the benefit, irrespective of the patient's existing treatment for heart failure. This article provides an update on dapagliflozin treatment for patients with HFrEF and presents recommendations on the drug's use in practice.

Keywords:

Dapagliflozin

DAPA-HF

Heart failure

Reduced left ventricular ejection fraction

INSUFICIENCIA CARDIACA: EPIDEMIOLOGÍA E IMPORTANCIA DEL TRATAMIENTO ÓPTIMO PRECOZ

La insuficiencia cardiaca (IC) es un trastorno grave y frecuente en la práctica clínica¹. Se estima que la prevalencia de IC en la población adulta de los países desarrollados es del 2%, cifra que supera el 10% entre los sujetos de edad avanzada², por lo que, debido al envejecimiento de la población y el mejor tratamiento de las fases agudas de

la enfermedad cardiovascular, es esperable que estas tasas aumenten en los próximos años³. Si bien varios trabajos previos llevados a cabo en España habían mostrado una prevalencia de IC más alta (hasta el 5%) que en otros países^{4,5}, los estudios más recientes muestran que la prevalencia actual también se sitúa en tono al 2%^{6,7}.

A pesar del tratamiento tradicional de la IC (inhibidores del sistema renina-angiotensina, bloqueadores beta y antagonistas de la aldosterona), la mortalidad sigue siendo muy elevada. Así, en un metanálisis que incluyó datos individuales de 39.372 pacientes con IC de 30 cohortes diferentes, el 40,2% de los pacientes habían muerto a los 2,5 años de seguimiento. Entre los diferentes predictores indepen-

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Escobar_cervantes_carlos@hotmail.com (C. Escobar).

dientes de la mortalidad, se encontraron la falta de prescripción de bloqueadores beta o inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA)/antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II)⁸. Por otra parte, la IC es la principal causa de hospitalización en Estados Unidos y Europa⁹, y el riesgo de muerte aumenta de manera significativa con cada hospitalización¹⁰.

Afortunadamente, en los últimos años han aparecido nuevos fármacos con los que se han demostrado reducciones de las complicaciones en los pacientes con IC y fracción de eyección reducida (FER), en particular el sacubitrilo-valsartán y algunos inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como la dapagliflozina, empagliflozina o sotagliflozina¹¹⁻¹⁴. Un reciente estudio que analizó en conjunto los resultados de los ensayos clínicos EMPHASIS-HF, PARADIGM-HF y DAPA-HF mostró que, en comparación con el tratamiento con bloqueadores beta e IECA/ARA-II, la combinación de sacubitrilo-valsartán, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona y dapagliflozina se asocia con reducciones de la variable primaria (muerte cardiovascular u hospitalización por IC) del 62% (*hazard ratio* [HR] = 0,38; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 0,30-0,47), de la muerte cardiovascular del 50% (HR = 0,50; IC95%, 0,37-0,67), de la hospitalización por IC del 68% (HR = 0,32; IC95%, 0,24-0,43) y de la mortalidad por cualquier causa del 47% (HR = 0,53; IC95%, 0,40-0,70) (figura 1). Además, este beneficio se produjo en todas las franjas de edad, también la más anciana¹⁵.

Asimismo es importante destacar que la optimización del tratamiento de la IC se asocia no solo con un menor riesgo de complicaciones, sino también con una reducción de los costes relacionados. Así, en un reciente estudio llevado a cabo en España, que incluyó a más de 17.000 pacientes con IC, de los que aproximadamente la mitad tenían IC-FER, un 76% del coste se debió a las hospitalizaciones de causa cardiovascular, en especial las hospitalizaciones por IC, y solo el 7% a la medicación. De hecho, entre los años 2015 y 2019, hubo una reducción del 24% de los costes anuales por hospitalización de causa cardio-

vascular (de 2.834 € en 2015 a 2.146 € en 2019; $p < 0,001$)⁷. Por desgracia, actualmente hay una proporción importante de pacientes con IC que están tratados de manera insuficiente. Así, en un reciente estudio llevado a cabo en España en 2019, el 65% de los pacientes estaban tomando IECA/ARA-II; el 64%, bloqueadores beta; el 30%, antagonistas de la aldosterona; el 16%, sacubitrilo-valsartán; el 2,3%, ivabradina y el 2,2%, inhibidores de SGLT2⁶.

Además, no solo es importante pautar el tratamiento adecuado, sino hacerlo precozmente para obtener el mayor beneficio posible. No hay que olvidar que, aunque el paciente permanezca en una fase de falsa «estabilidad» clínica, la IC es una enfermedad progresiva, en la que se va produciendo un remodelado adverso continuo, como consecuencia, entre otros mecanismos, de la activación neurohormonal y mediadores inflamatorios, lo que hace que cada vez sea menor la capacidad de recuperación potencial del miocardio^{16,17}. De hecho, en los ensayos clínicos más recientes de IC, el beneficio de los nuevos tratamientos, en comparación con el tratamiento estándar, fue superior en los pacientes en clase funcional II de la *New York Heart Association* (NYHA) que en aquellos en NYHA III/IV¹¹⁻¹³. Por lo tanto, el planteamiento escalonado «vertical» de la anterior guía europea de IC de 2016¹, en el que se va modificando el tratamiento en función de la persistencia de los síntomas, supone un retraso en la prescripción de determinados fármacos con demostrado beneficio pronóstico. En consecuencia, se debe pasar a un planteamiento «horizontal», con la optimización precoz del tratamiento y el empleo desde el inicio de los tratamientos con mayor eficacia demostrada, como la dapagliflozina. Así, en una reciente actualización del tratamiento del paciente con IC de la *American College of Cardiology*, se recomienda la adición de inhibidores de SGLT2 a los pacientes con IC-FER que estén en tratamiento con sacubitrilo-valsartán y bloqueadores beta, lo que indica una prescripción precoz desde el inicio del tratamiento¹⁸. Asimismo, otros autores proponen comenzar con bloqueadores beta e inhibidores de SGLT2 y, en menos de 1 mes, introducir el tratamiento con sacubi-

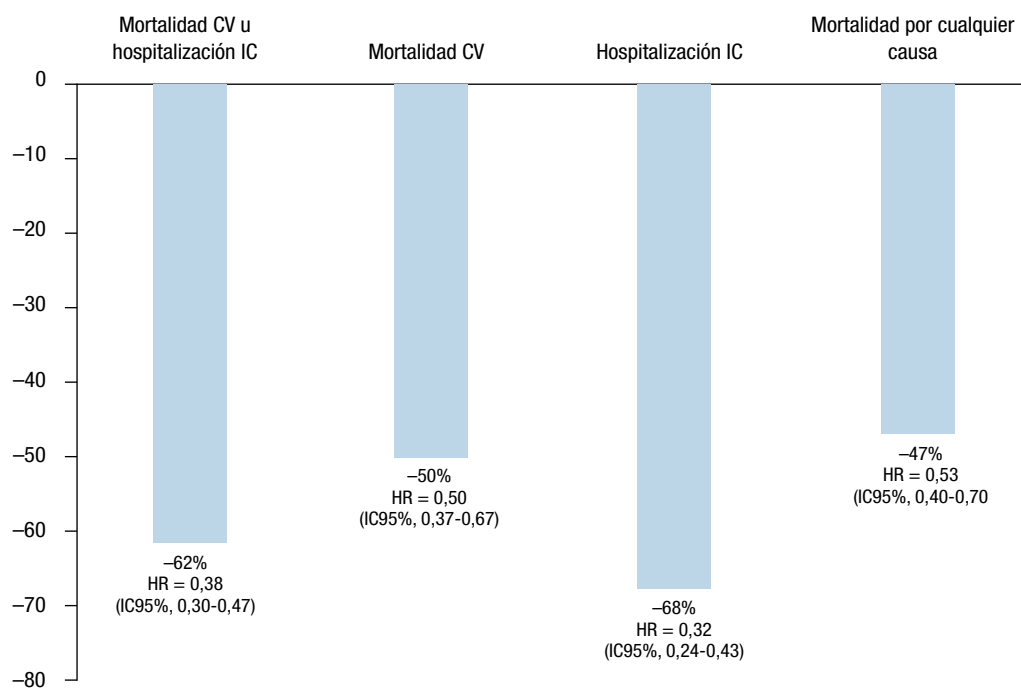


Figura 1. Reducción de eventos del tratamiento combinado con sacubitrilo-valsartán, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona y dapagliflozina frente al tratamiento con bloqueadores beta e IECA/ARA-II. ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CV: cardiovascular; HR: *hazard ratio*; IC: insuficiencia cardíaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Figura elaborada con datos de Vaduganathan et al.¹⁵.

trilo-valsartán y antagonistas de la aldosterona¹⁹. En la última guía europea de IC se propone como primer escalón de tratamiento IECA/sacubitrilo-valsartán, bloqueadores beta, antagonistas de la aldosterona e inhibidores de SGLT2²⁰. En cuanto a la manera de emplearlos (inicio y posología, en su caso), debe ser individualizada en función de las características clínicas del paciente (función renal, concentración de potasio, presión arterial, frecuencia cardíaca, etc.)²¹. En definitiva, todas las evidencias y las recomendaciones indican que el mayor beneficio se obtiene con la introducción precoz en el tratamiento de los fármacos con eficacia demostrada, y se incluyen en este grupo los inhibidores de SGLT2 como dapagliflozina, con el fin de actuar en todas las vías fisiopatológicas de la IC.

La dapagliflozina es el primer inhibidor del SGLT2 con eficacia demostrada en el tratamiento del paciente con IC-FER en un ensayo clínico específico y con indicación autorizada en la ficha técnica. En la figura 2 se resumen los mecanismos potenciales que explicarían los beneficios cardiovasculares²². En el presente documento se presenta la evidencia con la dapagliflozina y aspectos prácticos sobre la prescripción de este fármaco para esta población.

DAPAGLIFLOZINA E INSUFICIENCIA CARDIACA. ¿QUÉ DICEN LOS ENSAYOS CLÍNICOS?

Estudio DECLARE-TIMI 58

El estudio DECLARE-TIMI 58 fue el primer gran ensayo clínico que demostró los beneficios clínicos de la dapagliflozina para la prevención y el tratamiento de la IC en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)²³.

El estudio DECLARE-TIMI 58 incluyó a 17.160 pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica o alto riesgo de contraerla. Se aleatorizó a los pacientes a dapagliflozina 10 mg/día o placebo. Tras una mediana de seguimiento de 4,2 años, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con una reducción significativa del 17% de la covariable primaria muerte cardiovascular u hospitalización por IC (el 4,9 frente al 5,8%; HR = 0,83; IC95%, 0,73-0,95; p = 0,005), principalmente por una disminución de las hospitalizaciones por IC (HR = 0,73; IC95%, 0,61-0,88). Este beneficio se produjo con independencia del antecedente de IC²³.

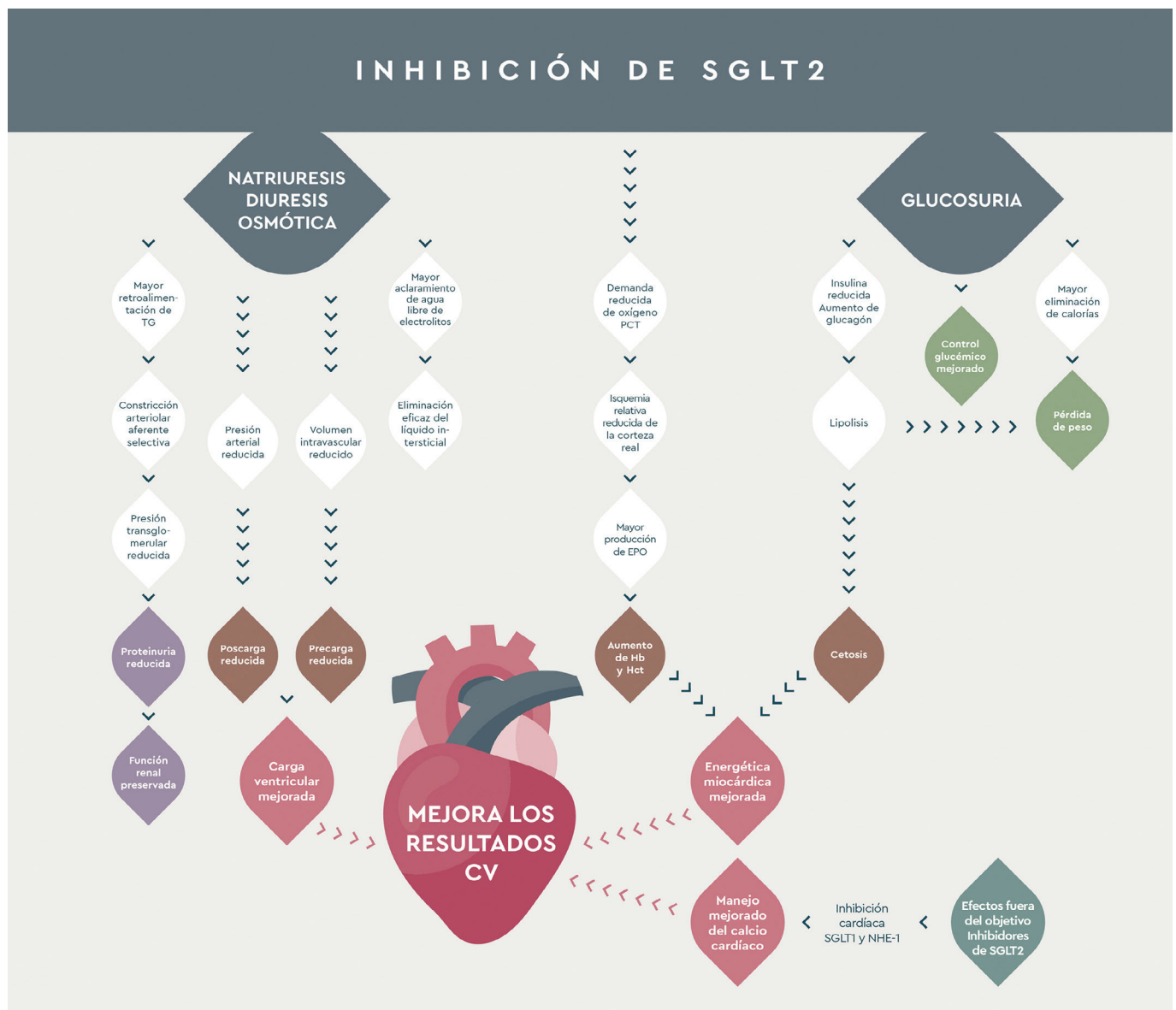


Figura 2. Mecanismos potenciales de los inhibidores del SGLT2 en el beneficio cardiovascular. TG: triglicéridos; PCT: procalcitonina; EPO: eritropoyetina; Hb: hemoglobina; Hct: hipercolesterol; CV: cardiovasculares; SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Adaptado con permiso de Fathi et al.²².

En un subanálisis específico de los pacientes con IC según la fracción de eyección, el beneficio se centró en los pacientes con FER ($< 45\%$). En estos, el tratamiento con dapagliflozina redujo en un 38% el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC (HR = 0,62; IC95%, 0,45-0,86), en un 36% la hospitalización por IC (HR = 0,64; IC95%, 0,43-0,95), en un 45% la mortalidad cardiovascular (HR = 0,55; IC95%, 0,34-0,90) y en un 41% la mortalidad por cualquier causa (HR = 0,59; IC95%, 0,40-0,88)²⁴.

Por lo tanto, el estudio DECLARE-TIMI 58 demuestra claramente los beneficios de la dapagliflozina en prevención tanto primaria como secundaria (reingresos) de la IC en los pacientes con DM2²⁵.

Estudio DEFINE-HF

El DEFINE-HF es un estudio independiente, multicéntrico, aleatorizado y controlado que incluyó a 263 pacientes con IC y fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 40\%$, en NYHA II-III, con tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml/min/1,73 m² y péptidos natriuréticos elevados. Se aleatorizó a los pacientes (solo el 63% con DM2) a dapagliflozina 10 mg/día o placebo durante 12 semanas²⁶.

La variable combinada de mejoría del estado de salud valorada mediante el cuestionario de Kansas City y la concentración de péptidos natriuréticos se alcanzó en el 61,5% de los pacientes tratados con dapagliflozina, frente al 50,4% del grupo de placebo (OR ajustada = 1,8; IC95%, 1,03-3,06; $p = 0,039$). Esto ocurrió tanto por la mejora ≥ 5 puntos en el total del cuestionario de Kansas City (el 42,9 frente al 32,5%; OR ajustada = 1,73; IC95%, 0,98-3,05) como por la reducción $\geq 20\%$ en las cifras de la fracción aminoterminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) (el 44,0 frente al 29,4%; OR ajustada = 1,9; IC95%, 1,1-3,3). Estos resultados se mantuvieron con y sin DM2²⁶.

En consecuencia, el estudio DEFINE-HF muestra los beneficios precoces de la dapagliflozina tanto en síntomas como en mejora de los péptidos natriuréticos de los pacientes con IC-FER, con y sin DM2²⁶.

Estudio DAPA-HF

Aunque el estudio DECLARE-TIMI 58 demostró los beneficios del tratamiento con dapagliflozina al reducir la incidencia de hospitalización por IC de pacientes con DM2, la mayoría de los incluidos en

este ensayo clínico no tenían IC al inicio del estudio^{23,24}. En consecuencia, era imprescindible conocer específicamente cuáles eran los efectos de la dapagliflozina en los pacientes con IC-FER con y sin DM2. Se incluyó a 4.744 pacientes con IC y FEVI $\leq 40\%$, elevación moderada de NT-proBNP, NYHA II-IV y TFGe ≥ 30 ml/min/1,73 m². Se los aleatorizó a dapagliflozina 10 mg 1 vez al día o placebo añadidos al tratamiento estándar para la IC²⁷. La media basal de edad de los pacientes fue 66 años; el 24% eran mujeres; la FEVI media, del 31%; el 67% se encontraba en NYHA II y el 32%, en NYHA III; el 42% tenía antecedentes de diabetes mellitus (también se consideró diabéticos a un 3% adicional por sucesivas mediciones de glucohemoglobina [HbA_{1c}] $> 6,5\%$)¹².

Tras una mediana de seguimiento de 18,2 meses, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con una reducción significativa y precoz del 26% en el riesgo de la variable primaria compuesta de mortalidad cardiovascular u hospitalización o visita a urgencias por IC que precisara tratamiento intravenoso (el 16,3 frente al 21,2%; HR = 0,74; IC95%, 0,65-0,85; $p < 0,001$), del 30% en la primera hospitalización por IC (el 10,0 frente al 13,7%; HR = 0,70; IC95%, 0,59-0,83), del 18% en la mortalidad cardiovascular (el 9,6 frente al 11,5%; HR = 0,82; IC95%, 0,69-0,98) y del 17% en la mortalidad por cualquier causa (HR = 0,83; IC95%, 0,71-0,97) (figura 3). El efecto de la dapagliflozina en la variable primaria concordó entre los diferentes subgrupos analizados, excepto según la clase funcional, pues el beneficio parece superior en los sujetos en NYHA II (HR = 0,63; IC95%, 0,52-0,75) que en NYHA III/IV (HR = 0,90; IC95%, 0,74-1,09). Asimismo, se objetivó una reducción estadísticamente no significativa del 29% de la variable renal combinada, definida como una reducción persistente (≥ 28 días) y $\geq 50\%$ de la TFGe, enfermedad renal terminal o muerte de causa renal (HR = 0,71; IC95%, 0,44-1,16)¹².

Por otra parte, el tratamiento con dapagliflozina se asoció con mejoría de los síntomas según el cuestionario de Kansas City. Además, el beneficio en la variable primaria fue consistente con cualquier puntuación basal del cuestionario^{12,28}.

Con respecto a los parámetros analíticos estudiados durante los primeros 8 meses de tratamiento, las diferencias entre los grupos de dapagliflozina y placebo fueron: en HbA_{1c} , -0,24% (IC95%, -0,34 a -0,13; $p < 0,001$); creatinina, +0,02 mg/dl (IC95%, 0,01-0,03; $p < 0,007$); NT-proBNP, -303 pg/ml (IC95%, -457 a -150; $p < 0,001$); peso,

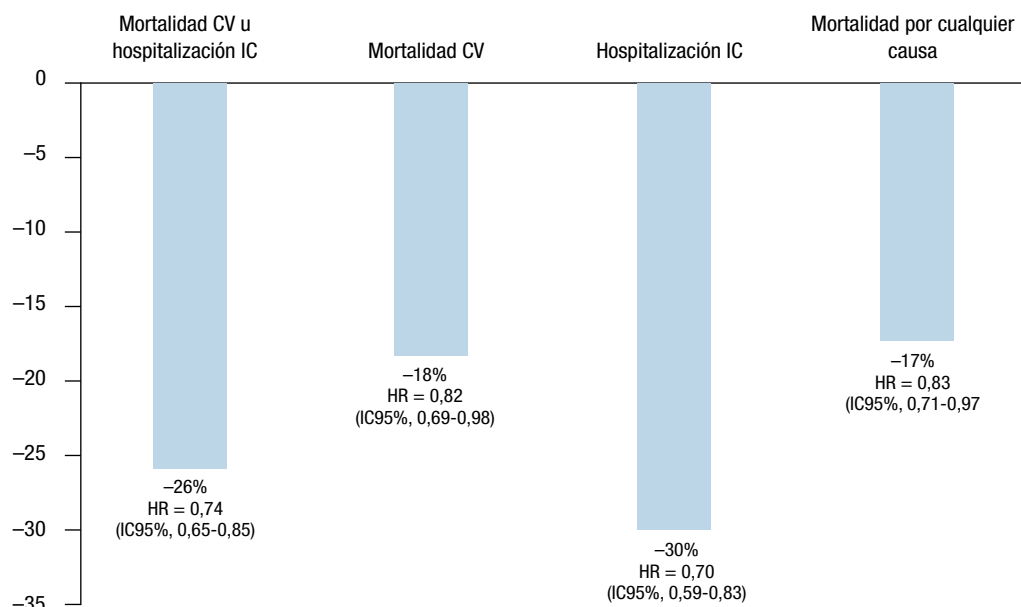


Figura 3. Reducción de eventos con dapagliflozina (frente a placebo). Datos del estudio DAPA-HF¹². CV: cardiovascular; HR: hazard ratio; IC: insuficiencia cardiaca; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

-0,87 kg (IC95%, -1,11 a -0,62; $p < 0,001$), y presión arterial sistólica, -1,27 mmHg (IC95%, -2,09 a -0,45; $p = 0,002$)¹².

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos raramente llevaron a interrumpir el tratamiento, no hubo más efectos adversos serios relacionados con la depleción de volumen con dapagliflozina (el 1,2 frente al 1,7%; $p = 0,23$) ni más hipoglucemias, y sí menos eventos adversos renales (el 1,6 frente al 2,7%; $p = 0,009$)¹².

En consecuencia, el estudio DAPA-HF es el primer gran ensayo clínico que demuestra los beneficios de un inhibidor del SGLT2, la dapagliflozina, en el tratamiento del paciente con IC-FER, con independencia de que cursen con DM2 o no, y en 3 aspectos fundamentales de la enfermedad, como la mortalidad, las hospitalizaciones y la calidad de vida.

BENEFICIOS DE LA DAPAGLIFLOZINA EN DIFERENTES PERFILES DE PACIENTES CON IC-FER

Tras la publicación del estudio DAPA-HF, se han comunicado diferentes subanálisis que han puesto de manifiesto la concordancia de los resultados del estudio principal en diferentes subgrupos de pacientes y ayudan a comprender mejor el amplio espectro clínico en los que la dapagliflozina se ha demostrado eficaz y segura (tabla 1).

Efectos de la dapagliflozina en función de la presencia de diabetes mellitus

En el estudio DECLARE-TIMI 58 se demostraron los beneficios de la dapagliflozina tanto en la aparición como en la progresión de la IC en los pacientes con DM2²³.

En el estudio DAPA-HF, de los 4.744 pacientes incluidos, 2.139 (45%) tenían diabetes mellitus^{12,29}. En los pacientes sin diabetes, la dapagliflozina redujo la variable primaria en un 27% (el 13,2 frente al 17,7%; HR = 0,73; IC95%, 0,60-0,88) y en los sujetos con diabetes, un 25% (el 20,0 frente al 25,5%; HR = 0,75; IC95%, 0,63-0,90; $p_{interacción} = 0,80$). Tampoco hubo diferencias en el beneficio de dapagliflozina en la mortalidad cardiovascular en función de la presencia (HR = 0,85; IC95%, 0,66-1,10) o ausencia de diabetes (HR = 0,79; IC95%, 0,63-1,01; $p_{interacción} = 0,70$), los eventos por empeoramiento de la IC (HR = 0,62; IC95%, 0,48-0,80; y HR = 0,77; IC95%, 0,61-0,95 respectivamente; $p_{interacción} = 0,23$) o la mortalidad por cualquier causa (HR = 0,88; IC95%, 0,70-1,12; y HR = 0,78; IC95%, 0,63-0,97; $p_{interacción} = 0,45$). Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos de tratamiento con respecto a los efectos adversos en función de la presencia de diabetes²⁹. Por otra parte, en los sujetos con DM2, el efecto de la dapagliflozina en la variable primaria fue independiente de la toma de un tratamiento antidiabético (HR = 0,72; IC95%, 0,58-0,88; frente a HR = 0,86; IC95%, 0,60-1,23; $p_{interacción} = 0,39$) o la clase de fármacos antidiabéticos prescritos³⁰.

Por lo tanto, el beneficio clínico de la dapagliflozina en los sujetos con IC-FER va más allá de su efecto metabólico (reducción de HbA_{1c}) y es independiente de la presencia de diabetes. Por otra parte, salvo contraindicación, los sujetos con IC-FER y DM2 deberían recibir tratamiento con dapagliflozina independientemente de su tratamiento antidiabético y su HbA_{1c} basales.

Efectos de la dapagliflozina en función de la edad

La incidencia de IC aumenta con la edad. Como consecuencia del envejecimiento progresivo de la población, se espera que aumente la

Tabla 1

Implicaciones clínicas de los resultados de los subestudios del ensayo clínico DAPA-HF

Subestudio	Resultados principales	Implicaciones clínicas
Clase funcional de la NYHA y eventos de IC posteriores	Mayor beneficio en NYHA II que en III/IV. La dapagliflozina redujo no solo el primer evento, sino los reingresos por IC	El tratamiento con dapagliflozina debe ser de comienzo precoz, tanto para el paciente que no ha ingresado por IC como para el que ya ha tenido ingresos previos. Cuanto antes se comience con el tratamiento con dapagliflozina, antes se evitará la progresión del remodelado cardíaco que ocurre en la IC
Diabetes mellitus	El beneficio de la dapagliflozina fue independiente de la presencia de diabetes; en los diabéticos, la eficacia y la seguridad de la dapagliflozina fueron independientes del tratamiento previo para la diabetes	El beneficio clínico de la dapagliflozina va más allá de su efecto en la HbA _{1c} . Salvo contraindicación, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 deberían recibir tratamiento con dapagliflozina independientemente del tratamiento antidiabético de base
Edad	Aunque el riesgo de complicaciones fue mayor conforme aumentaba la edad de los pacientes, el beneficio relativo de la dapagliflozina fue independiente de la edad, sin diferencias en la seguridad entre ambos brazos de tratamiento	Para los pacientes con IC-FER, está indicado el tratamiento con dapagliflozina independientemente de la edad, también para la población anciana
FEVI	Aunque el riesgo de complicaciones fue mayor conforme disminuía la FEVI, el beneficio relativo de la dapagliflozina fue independiente, sin diferencias en la seguridad entre ambos brazos de tratamiento	El tratamiento con dapagliflozina es beneficioso para los pacientes con IC-FER, también para los más frágiles, como aquellos con cifras de FEVI más bajas
Tratamiento de base para la IC	La eficacia y la seguridad de la dapagliflozina fueron independientes del tratamiento de base para la IC, así como de la dosis objetivo alcanzada	El tratamiento con dapagliflozina se debe iniciar lo antes posible independientemente del tratamiento de base para la IC que esté tomando el paciente. Por lo tanto, no hay que esperar a que el paciente esté sintomático para añadir la dapagliflozina
Enfermedad renal crónica	La eficacia de la dapagliflozina frente a placebo, tanto en la variable primaria como en las secundarias, fueron independientes de la función renal	La dapagliflozina es beneficiosa para los pacientes con IC-FER a partir de una TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m ² . Por debajo de ese filtrado, los datos son escasos
Presión arterial	Aunque los eventos fueron mayores en la categoría de presión arterial más baja, el beneficio de la dapagliflozina es independiente de la presión arterial sistólica	Clínicamente, la bajada de presión arterial con dapagliflozina es poco relevante en esta población, lo que permite complementar de manera sencilla y segura con otros fármacos para la IC y en un perfil de pacientes muy amplio

Tabla elaborada con datos de McMurray¹², Kosiborod²⁸, Solomon³⁷, Jhund³⁹ y Serenelli⁴¹. IC: insuficiencia cardíaca; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FER: fracción de eyección reducida; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

prevalencia de IC en los próximos años^{2,4,5,6}. Por lo tanto, es muy importante conocer si la eficacia y la seguridad de la dapagliflozina varían en función de la edad.

En el estudio DAPA-HF, el 13,4% de los pacientes eran menores de 55 años; el 26,2% tenía 55-64 años; el 36,2%, 65-74 años y el 24,2%, 75 o más. Por lo tanto, a diferencia de otros estudios, la población anciana está ampliamente representada en el DAPA-HF. La incidencia de la variable primaria (cada 100 pacientes-año) en cada grupo de edad según el tratamiento (placebo frente a dapagliflozina) fue de 13,6 frente a 11,8, 15,7 frente a 11,4, 15,1 frente a 11,4 y 18,0 frente a 12,6 ($p_{\text{interacción}} = 0,76$). Es decir, que aunque la incidencia de la variable primaria aumentaba con la edad, el beneficio relativo de la dapagliflozina frente a placebo fue independiente de aquella, aún mayor si cabe en los mayores de 75 años. Lo mismo ocurrió con los componentes de la variable primaria, la mortalidad por cualquier causa y los síntomas. Igualmente, aunque los efectos adversos aumentaron con la edad en los grupos de dapagliflozina y placebo, la seguridad fue similar en ambos independientemente de la edad³¹.

En consecuencia, el beneficio de la dapagliflozina es independiente de la edad, y la edad avanzada no debería ser un factor limitante para prescribir dapagliflozina al paciente con IC-FEr, ya que incluso es el que más se beneficia.

Efectos de la dapagliflozina según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

En el estudio DAPA-HF, la FEVI media fue del 31%. En este análisis se categorizó la FEVI de la siguiente manera: < 26% (23,6%), 26-30% (21,5%), 31-35% (25,0%) y > 35% (29,4%). Cada 5% de reducción de la FEVI se asoció con un 18% de mayor riesgo de incidencia de la variable primaria (HR 1,18; IC95%, 1,13-1,24). Sin embargo, el beneficio de la dapagliflozina frente al placebo se reprodujo en todas las categorías de FEVI (HR = 0,75; IC95%, 0,59-0,95; HR = 0,75; IC95%, 0,57-0,98; HR = 0,67; IC95%, 0,51-0,89; y HR = 0,83; IC95%, 0,63-1,09; $p_{\text{interacción}} = 0,76$). La misma tendencia se observó en los componentes de la variable primaria y el riesgo de efectos adversos³².

En consecuencia, la dapagliflozina no solo es eficaz en todo el espectro de los pacientes con IC-FEr, sino que también es segura para los pacientes con la FEVI más baja.

Efectos de la dapagliflozina en los eventos de insuficiencia cardíaca posteriores

Aunque a menudo en la variable primaria de los ensayos clínicos de IC se analiza el tiempo hasta la primera hospitalización, lo cierto es que los pacientes con IC tienen un elevado riesgo de reingresos^{5,7}. Por lo tanto, no solo es importante conocer la eficacia de la dapagliflozina en la primera hospitalización por IC, sino también en los reingresos.

En un análisis preespecificado del estudio DAPA-HF, se analizó la variable primaria extendida, consistente en muerte cardiovascular, primera hospitalización por IC, visita a urgencias por IC que requiriese tratamiento intravenoso y empeoramiento de los signos/síntomas de IC que condujera al inicio de nuevo tratamiento o al aumento del tratamiento oral. En general, se observó esta variable primaria extendida en un 36% adicional de los pacientes en comparación con la variable primaria original. El riesgo de muerte por cualquier causa aumentó en los pacientes que sufrieron un empeoramiento de la IC que requirió inicio/aumento del tratamiento oral (HR = 2,67; IC95%, 2,03-3,52), tras una visita a urgencias por empeoramiento de la IC (HR = 3,00; IC95%, 1,39-6,48) y tras una hospitalización por IC (HR = 6,21; IC95%, 5,07-7,62)³³.

El tratamiento con dapagliflozina se asoció con una reducción significativa del 27% de esta variable primaria extendida (el 28,8 frente al 22,2%; HR = 0,73; IC95%, 0,65-0,82), la mortalidad cardiovascular (HR = 0,82; IC95%, 0,69-0,98), las hospitalizaciones por IC (HR = 0,70; IC95%, 0,59-0,83) y el combinado de muerte cardiovascular o ingresos totales

por IC (HR = 0,75; IC95%, 0,65-0,88). De hecho, el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) con dapagliflozina durante el seguimiento para prevenir el empeoramiento de la IC fue de tan solo 16³³.

Además, el beneficio fue precoz, ya a partir del día 28 de tratamiento, con una reducción significativa de la variable primaria del estudio del 49% (HR = 0,51; IC95%, 0,28-0,94). En consecuencia, la dapagliflozina es capaz de disminuir el riesgo tanto del primer episodio de IC como de reingresos. Teniendo en cuenta que la IC es una enfermedad progresiva, cuanto antes se inicie el tratamiento con dapagliflozina, menor será la progresión de la enfermedad, al disminuir el riesgo de hospitalizaciones por IC, por lo que aporta un beneficio precoz.

Efectos de la dapagliflozina en función del tratamiento de la insuficiencia cardíaca

Varios subanálisis del estudio DAPA-HF han estudiado los efectos de la dapagliflozina en función del tratamiento de base de la IC (diuréticos, digoxina, antagonistas de la aldosterona, sacubitrilo-valsartán, ivabradina, desfibrilador automático implantable y terapia de resincronización cardíaca) y de la dosis de IECA/ARA-II, bloqueadores beta y antagonistas de la aldosterona ($\geq 50\%$ frente a < 50% de la dosis objetivo). En el DAPA-HF, el 84% de los pacientes estaban tomando diuréticos; el 94%, IECA/ARA-II (el 38% con dosis objetivo $\geq 50\%$); el 96%, bloqueadores beta (el 52% con dosis objetivo $\geq 50\%$). El beneficio de la dapagliflozina frente a placebo concordó en todos los subgrupos analizados según el tratamiento³⁴.

Asimismo se analizaron los efectos de la dapagliflozina con respecto al tratamiento con furosemida al inicio del estudio (sin diurético, furosemida < 40, 40 y > 40 mg/día); en todos los subgrupos se observó un beneficio similar en la variable primaria del estudio y la mejoría de los síntomas, así como la seguridad de la dapagliflozina. Las dosis de diuréticos se mantuvieron constantes en la mayoría de los pacientes a lo largo del estudio y fueron similares en ambos brazos de tratamiento³⁵. Más recientemente se ha publicado que la eficacia y la seguridad de la dapagliflozina son independientes de que el paciente esté tomando antagonistas de la aldosterona, lo que indica que es posible la toma concomitante de ambos fármacos³⁶. Igualmente, el beneficio de la dapagliflozina frente a placebo en la variable primaria fue similar en los pacientes que estaban tomando sacubitrilo-valsartán al inicio del estudio (10,7%) y en los que no (HR = 0,75; IC95%, 0,50-1,13; y HR = 0,74; IC95%, 0,65-0,86; $p_{\text{interacción}} = 1,0$). Lo mismo se objetivó en las variables secundarias. Además, no hubo diferencias en cuanto al perfil de seguridad³⁷.

En conjunto, los resultados de estos estudios indican que no se debe esperar a que el paciente esté sintomático para optimizar el tratamiento, sino que se debe añadir dapagliflozina lo antes posible sea cual fuere el tratamiento de base que esté tomando.

Efectos de la dapagliflozina según la función renal

En el estudio DECLARE-TIMI 58, que incluyó a pacientes con DM2 y TFG ≥ 60 ml/min (media, 85 ml/min), la dapagliflozina 10 mg/día, en comparación con el placebo, previno y redujo la progresión de la enfermedad renal³⁸.

En el estudio DAPA-HF se excluyó a los pacientes con TFG < 30 ml/min/1,73 m² y el 41% tenía una TFG < 60 ml/min/1,73 m² (media, 47,0 $\pm$ 8,0). Los efectos de la dapagliflozina frente a placebo, tanto en la variable primaria como en las secundarias del estudio, fueron independientes del grado de deterioro de la función renal. Asimismo, la tasa de descenso del filtrado glomerular entre los días 14 y 720 fue menor con dapagliflozina, -1,09 ml/min/1,73m²/año (IC95%, -1,41 a -0,78), que con placebo, -2,87 ml/min/1,73m²/año (IC95%, -3,19 a -2,55; $p < 0,001$). Además, la variable exploratoria prespecificada de duplicación de la creatinina sérica desde el último valor de laboratorio también ocurrió con menor frecuencia en el grupo de pacientes

tratados con dapagliflozina (el 1,8 frente al 3,2%; HR = 0,56; IC95%, 0,39-0,82)³⁹.

En conjunto, lo que indican todos estos estudios es que, en los pacientes con IC-FER, el tratamiento con dapagliflozina es eficaz y se puede prescribir de manera segura a pacientes con enfermedad renal crónica a partir de una TFGe ≥ 25 ml/min/1,73 m². Incluso el reciente consenso de la *American College of Cardiology*, de Maddox et al¹⁸, indica que la dapagliflozina se podría emplear con precaución y un seguimiento estrecho incluso para pacientes con filtrados más bajos. No obstante, es importante recordar que la experiencia con la dapagliflozina en pacientes con TFGe < 25 ml/min/m² es escasa⁴⁰.

Efectos de la dapagliflozina según la presión arterial sistólica

Uno de los problemas que puede llevar a limitar el empleo de fármacos con demostrado beneficio pronóstico en la IC-FER es la hipotensión arterial. Es importante destacar que en el DAPA-HF uno de los criterios de inclusión fue tener la presión arterial sistólica ≥ 95 mmHg. En el estudio DAPA-HF, el 25,4% de los pacientes tenían una presión arterial sistólica < 110 mmHg; el 20,7%, entre ≥ 110 y < 120 mmHg; el 24,2%, entre ≥ 120 y < 130 mmHg, y el 29,7%, ≥ 130 mmHg. A las 2 semanas, la reducción de la presión arterial sistólica con la dapagliflozina corregida por el placebo era de $-2,54$ mmHg ($-3,33$ a $-1,76$; $p < 0,001$)⁴¹.

Aunque los eventos fueron mayores en la categoría de presión arterial más baja, en comparación con la categoría de presión arterial más alta (20,6 frente a 13,8/100 pacientes-año), el beneficio fue similar en todas las categorías de presión arterial sistólica (HR = 0,76; IC95%, 0,60-0,97; HR = 0,76; IC95%, 0,57-1,02; HR = 0,81; IC95%, 0,61-1,08; y HR = 0,67; IC95%, 0,51-0,87; $p_{\text{interacción}} = 0,78$). También la interrupción por efectos secundarios fue similar en ambos grupos de tratamiento en todas las categorías de presión arterial analizadas⁴¹.

En consecuencia, estos resultados muestran que la reducción de la presión arterial con la dapagliflozina en esta población es poco relevante clínicamente, lo que permite complementar de manera sencilla y segura el tratamiento de la IC y en una gama de pacientes muy amplia.

ASPECTOS PRÁCTICOS DEL TRATAMIENTO CON DAPAGLIFLOZINA PARA EL PACIENTE CON IC-FER

A pesar de que la dapagliflozina es un fármaco fácil de administrar, ya que no requiere ajuste de dosis ni posología, además de tener un riesgo bajo de efectos adversos, sí es cierto que hay que conocer ciertas particularidades de este fármaco para disminuir aún más el riesgo de complicaciones y, de este modo, obtener el mayor beneficio posible. En la figura 4 y la tabla 2 se resumen los aspectos más importantes que hay que tener

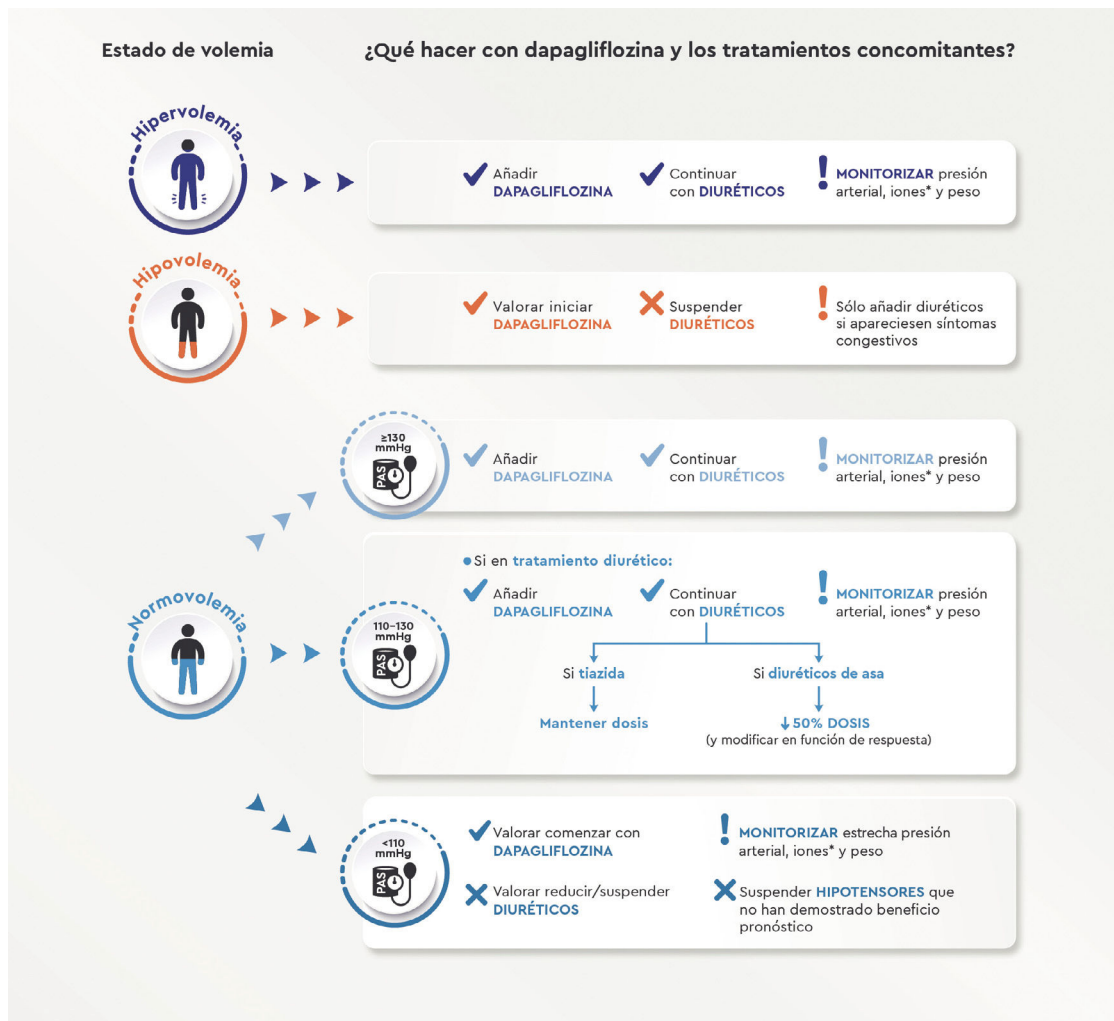


Figura 4. Manejo práctico de la dapagliflozina en la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida. Figura elaborada con datos de la ficha técnica Forxiga⁴⁰, Cherney⁴², Das⁴³, Dubrovsky⁴⁴, Seferovi⁴⁵, Honigberg⁴⁶ y Khan⁴⁷. *En caso de tratamiento diurético.

Tabla 2. Contraindicaciones y precauciones en la administración de dapagliflozina en la práctica clínica.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al fármaco
Embarazo o lactancia

Precauciones

Tasa de filtrado glomerular <25 ml/min/1,73 m².

Infecciones genitourinarias:

Reforzar higiene perineal, tratamiento antibiótico en caso necesario.

Cetoacidosis diabética:

Raro en pacientes con diabetes tipo 2, particularmente si están en tratamiento con insulina; reconocimiento clínico y tratamiento precoz.

Hipoglucemia:

Puede ser necesaria una dosis menor de insulina o de un secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia cuando se usan en combinación con dapagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

FGe: tasa de filtrado glomerular estimada. Tabla elaborada con datos de la ficha técnica Forxiga⁴⁰, Cherney⁴² y Khan⁴⁷.

en cuenta a la hora de emplear dapagliflozina en esta población, incluidas contraindicaciones y precauciones, así como la administración según el estado de volemia y las cifras de presión arterial sistólica^{40,42-47}.

Finalmente, en un reciente trabajo de coste-efectividad se demostró que, en el contexto de diferentes sistemas nacionales de salud (Reino Unido, Alemania y España), la adición de dapagliflozina al tratamiento de pacientes con IC-FEr era eficiente en más del 90% de las simulaciones⁴⁸.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances en el tratamiento los últimos años, la IC-FEr continúa presentando unas cifras de morbilidad y mortalidad inaceptablemente elevadas. El estudio DAPA-HF demostró que añadir dapagliflozina 10 mg/día al tratamiento habitual de la IC-FEr proporciona un beneficio no solo pronóstico, al reducir la mortalidad cardiovascular y total, sino también en la reducción de las hospitalizaciones por IC, así como una mejoría de los síntomas y la calidad de vida. Además, la dapagliflozina es un fármaco muy sencillo de emplear (no requiere ajuste de dosis ni posología), con un riesgo

muy bajo de efectos secundarios (figura 5). Todo esto hace que se deba considerar la dapagliflozina como parte del tratamiento estándar de la IC-FEr y de introducción precoz para obtener el mayor beneficio para el paciente.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores han contribuido por igual a la redacción y la revisión del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

C. Escobar declara haber recibido honorarios de Mundipharma, NovoNordisk, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Rovi y Novartis, ajenos a este trabajo. M. Anguita Sánchez declara haber recibido honorarios de AstraZeneca y Novartis ajenos a este trabajo. V. Barrios declara haber recibido honorarios de AstraZeneca, Esteve, Boehringer Ingelheim, y de Eli Lilly, durante el desarrollo de un estudio. También ha recibido honorarios de Novartis y Rovi, ajenos a este trabajo. J.M. Fernández Rodríguez declara haber recibido honorarios de Novartis, Rovi, Boehringer, Lilly, Pfizer, Novonordisk, Mundipharma, Sanofi, AstraZeneca y Amgen, ajenos a este trabajo. J.M. García Pinilla no tiene conflictos de intereses que declarar. J. González-Costello declara haber recibido honorarios por cursos y presentaciones por parte de AstraZeneca, Pfizer, Alnylam, Abbott, Servier y Rovi y por asesorías de AstraZeneca, Abbott, Pfizer y Alnylam, ajenos a este trabajo. Á. González Franco declara haber recibido honorarios como ponente o consultor de Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Novartis, VIFOR, Boehringer, ROVI, Pfizer, Almirall, Esteve, Lilly y Zambón, ajenos a este trabajo. R. Gómez Huelgas ha recibido honorarios por asesoramiento, trabajos remunerados o estudios de investigación de Boehringer-Lilly, NovoNordisk, AstraZeneca, Sanofi, Merck Sharp & Dohme, Esteve y Menarini, ajenos a este trabajo.

INFORMACIÓN SOBRE EL SUPLEMENTO

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Puesta al día sobre el empleo de dapagliflozina en insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida», que ha sido patrocinado por AstraZeneca.



Figura 5. ¿Por qué la dapagliflozina debería administrarse al paciente con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida? ARNI-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; ARNI: inhibidores de la neprilisina y del receptor de la angiotensina; IC-FEr: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina. Figura elaborada con datos de Khan⁴⁷.

BIBLIOGRAFÍA

- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur Heart J*. 2016;37:2129-2200.
- van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:242-252.
- Lesyuk W, Kriza C, Kolominsky-Rabas P. Cost-of-illness studies in heart failure: a systematic review 2004-2016. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:74.
- Sayago-Silva I, García-López F, Segovia-Cubero J. Epidemiology of heart failure in Spain over the last 20 years. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:649-656.
- Conde-Martel A, Hernández-Meneses M. Prevalence and prognostic meaning of comorbidity in heart failure. *Rev Clin Esp*. 2016;216:222.
- Sicras-Mainar A, Sicras-Navarro A, Palacios B, Varela L, Delgado JF. Epidemiología y tratamiento de la insuficiencia cardíaca en España: estudio PATHWAYS-HF. *Rev Esp Cardiol*. 2020. DOI: 10.1016/j.recesp.2020.09.014.
- Escobar C, Varela L, Palacios B, et al. Costs and healthcare utilisation of patients with heart failure in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2020;20:964.
- Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39,372 patients from 30 studies. *Eur Heart J*. 2013;34:1404-1413.
- Ambrosy A, Fonarow G, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. Lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1123-1133.
- Solomon S, Dobson J, Pocock S, et al. Influence of nonfatal hospitalization for heart failure on subsequent mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2007;116:1482-1487.
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014;371:993-1004.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381:1995-2008.
- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med*. 2020;383:1413-1424.
- Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med*. 2021;384:117-128.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. *Lancet*. 2020;396:121-128.
- Anguita M, Bayés-Genis A, Cepeda JM, et al. Consenso de expertos sobre la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida: más allá de las guías. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2020;20(B):1-46.
- Böhm M, Komajda M, Borer JS, et al. Duration of chronic heart failure affects outcomes with preserved effects of heart rate reduction with ivabradine: findings from SHIFT. *Eur J Heart Fail*. 2018;20:373-381.
- Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77:772-810. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.022.
- McMurray JJV, Packer M. How should we sequence the treatments for heart failure and a reduced ejection fraction? A redefinition of evidence-based medicine. *Circulation*. 2020;143:875-877. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.052926.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*, ehab368, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>.
- Rosano GMC, Moura B, Metra M, et al. Patient profiling in heart failure for tailoring medical therapy. A consensus document of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2021 May 1. doi: 10.1002/ehf.2206.
- Fathi A, Vickneson K, Singh JS. SGLT2-inhibitors; more than just glycosuria and diuresis. *Heart Fail Rev*. 2021;26:623-642.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;380:347-357.
- Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2019;139:2528-2536.
- Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2019;21:1169-1186.
- Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation*. 2019;140:1463-1476.
- McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Committees and Investigators. A trial to evaluate the effect of the sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin on morbidity and mortality in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction (DAPA-HF). *Eur J Heart Fail*. 2019;21:665-675.
- Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of dapagliflozin on symptoms, function, and quality of life in patients with heart failure and reduced ejection fraction: results from the DAPA-HF trial. *Circulation*. 2020;141:90-99.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA*. 2020;323:1353-1368.
- Docherty KF, Jhund PS, Bengtsson O, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. Effect of dapagliflozin in DAPA-HF according to background glucose-lowering therapy. *Diabetes Care*. 2020;43:2878-2881.
- Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to age: insights from DAPA-HF. *Circulation*. 2020;141:100-111.
- Dewan P, Solomon SD, Jhund PS, et al.; DAPA-HF Investigators and Committees. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition according to left ventricular ejection fraction in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:1247-1258.
- Docherty KF, Jhund PS, Anand I, et al. Effect of dapagliflozin on outpatient worsening of patients with heart failure and reduced ejection fraction: a prespecified analysis of DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142:1623-1632.
- Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J*. 2020;41:2379-2392.
- Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation*. 2020;142:1040-1054.
- Shen L, Kristensen SL, Bengtsson O, et al. Dapagliflozin in HFrEF patients treated with mineralocorticoid receptor antagonists: an analysis of DAPA-HF. *JACC Heart Fail*. 2021;9:254-264. doi: 10.1016/j.jchf.2020.11.009.
- Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan: the DAPA-HF trial. *JACC Heart Fail*. 2020;8:811-818.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:606-617.
- Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin on renal function and outcomes in patients with heart failure with reduced ejection fraction: results of DAPA-HF. *Circulation*. 2020 Oct 12. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050391.
- Ficha técnica Forxiga (dapagliflozina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/forxiga-epar-product-information_es.pdf. Consultado 17 Sept 2021.
- Serenelli M, Böhm M, Inzucchi SE, et al. Effect of dapagliflozin according to baseline systolic blood pressure in the Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure trial (DAPA-HF). *Eur Heart J*. 2020;41:3402-3418.
- Cherney DZ, Udell JA. Use of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the hands of cardiologists: with great power comes great responsibility. *Circulation*. 2016;134:1915-1917.
- Das SR, Everrett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76:1117-1145.
- Dubrofsky L, Srivastava A, Cherney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors in nephrology practice: a narrative review. *Can J Kidney Health Dis*. 2020;7:2054358120935701.
- Seferovic PM, Coats AJS, Ponikowski P, et al. European Society of Cardiology/Heart Failure Association position paper on the role and safety of new glucose-lowering drugs in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:196-213.
- Honigberg MC, Vardeny O, Vaduganathan M. Practical considerations for the use of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure. *Circ Heart Fail*. 2020;13:e006623.
- Khan MS, Butler J, Greene SJ. The time is now for SGLT2 inhibitors for heart failure: a call to overcome clinical inertia. *Circ Heart Fail*. 2020 Nov 9. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.008030.
- Khan MS, Butler J, Greaves SJ, et al. Cost-effectiveness of dapagliflozin as a treatment for heart failure with reduced ejection fraction: a multinational health-economic analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail*. 2020;22:2147-2156.