



Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada

Evaluación de Tecnología Sanitaria

ETS 2023-014 II



Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Consejo Técnico AETSU

Dra. Alejandra Croci

Dr. Javier Pintos

Dra. Magdalena Irisarri

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de la dapagliflozina para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Para citar este informe

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Dapagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada. Informe de evaluación ETS 2023-014 II. Montevideo, Uruguay; Octubre, 2023.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



Glosario de abreviaturas

ECA	Ensayo clínico aleatorizado
CV	cardiovascular
DOI	digital object identifier
DMII	diabetes mellitus tipo II
EAG	evento adverso grave
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ECV	enfermedad cardiovascular
ECVATR	enfermedad cardiovascular aterosclerótica
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENFRENT	Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles
EPOC	enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	enfermedad renal crónica
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FI	flujo
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
FR	falla renal
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC	Insuficiencia cardíaca
IC-Fec	insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
IMC	índice de masa corporal
ITT	Intención de tratar
IR	insuficiencia renal
KCCQ	Kansas-City Cardiomyopathy Questionnaire
MSP	Ministerio de Salud Pública
OR	<i>Odds ratio</i>
PMID	<i>PubMed Identifier</i>
PP	por protocolo
RR	<i>Rate ratio</i>
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada



ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	5
1. INTRODUCCIÓN	7
2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA.....	9
3. OBJETIVO	10
4. METODOLOGÍA.....	10
5. RESULTADOS	12
5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA	14
6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....	15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	16



RESUMEN

Introducción

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que existe un trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para la adecuada contracción y relajación de este (IC sistólica y diastólica, respectivamente). Puede ser causada por enfermedades del miocardio, pericardio, endocardio, válvulas cardíacas, vasos o por trastornos metabólicos. La IC debido a disfunción del ventrículo izquierdo se clasifica según la fracción de eyección de este ventrículo, denominándose insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o conservada cuando la fracción de eyección es mayor a 40%.

Objetivo

Sintetizar la evidencia disponible en cuanto a eficacia y seguridad de la dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada.

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis de los Informes de Síntesis de Evidencia (ISE 2023-014 e ISE 2023-017) y posterior extracción de los datos para su procesamiento. Se realizó una búsqueda para conocer la situación de cobertura del medicamento en nuestro país.

Resultados

Se encontró que existe un ECA principal (DELIVER) donde se reclutaron 6.263 pacientes, los cuales fueron asignados a recibir dapagliflozina o placebo (ambas ramas acompañadas de un tratamiento estándar). El *outcome* principal fue de tipo compuesto: primer empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte. Se obtuvo un *hazard ratio* (HR) = 0,82 (IC95%= 0,73 a 0,92). El *outcome* secundario principal también fue compuesto (número de hospitalizaciones por falla cardíaca o muerte), y se obtuvo un *rate ratio* (RR) = 0,77 (IC95%= 0,67 a 0,89). Se evaluaron estos beneficios en el subgrupo *post hoc* entre los pacientes diabéticos y no diabéticos no observándose una diferencia significativa entre ellos. Los eventos adversos serios, incluidos la muerte, fueron reportados en 1361 pacientes (43,5%) en el grupo dapagliflozina, y en 1423 pacientes (45,5%) del grupo placebo. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación del tratamiento fueron reportados en 182 pacientes (5,2%) de los pacientes que tomaban dapagliflozina, y en 181 pacientes (5,8%) del grupo placebo.



Conclusiones

Entre los pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada, aquellos que recibieron dapagliflozina tuvieron un menor riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o de muerte de causa cardiovascular. También presentaron un mejor puntaje en cuanto a los síntomas relacionados con la insuficiencia cardíaca, lo que significa que la sintomatología propia de la insuficiencia cardíaca fue menor en esos pacientes. Los beneficios fueron similares en aquellos pacientes diabéticos o no diabéticos. El perfil de seguridad de la dapagliflozina demostrado en el estudio DELIVER es adecuado.



1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es un síndrome clínico en el que existe un trastorno cardíaco estructural o funcional que afecta la capacidad del ventrículo para la adecuada contracción y relajación de este (IC sistólica y diastólica, respectivamente). La IC puede ser causada por enfermedades del miocardio, pericardio, endocardio, válvulas cardíacas, vasos o por trastornos metabólicos¹.

La IC afecta a más de 64 millones de personas en todo el mundo y su prevalencia es de 1% a 3% en la población. La mortalidad o rehospitalización por IC a los 30 días en América Latina corresponde a un 11%. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardíaca en Uruguay fue de 29,9 cada 100.000 habitantes en el año 2021, lo que equivale a una mortalidad del 0,029% en nuestra población, lo cual se condice con la prevalencia a nivel mundial^{2,3}.

Consultada la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, nos informa que, en Uruguay según el informe de egresos hospitalarios por enfermedades del sistema circulatorio del Uruguay en el año 2020, hubo 24.246 egresos por enfermedades del sistema circulatorio, de los cuales 5.090 (19,4%) fueron por insuficiencia cardíaca. Un estudio realizado por Artucio y col. de sobrevida al año de pacientes con egresos múltiples por enfermedades cardiovasculares en Uruguay en el año 2020 mostró que la mortalidad global al año fue de 35,3% y la insuficiencia cardíaca fue responsable del 24% de los pacientes con 2 o más egresos en ese año⁵.

La IC debido a disfunción del ventrículo izquierdo se clasifica según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) en tres categorías: IC-FEr o IC sistólica, con FEVI reducida $\leq 40\%$, IC-FEp o IC diastólica con FEVI preservada $\geq 50\%$ y IC-FEi con FEVI intermedia de 41 a 49%¹.

A su vez la IC se puede clasificar según la clase funcional en cuatro categorías dependiendo la sintomatología presente y la limitación funcional.

- Clase I: Ausencia de síntomas y de limitación funcional.
- Clase II: Síntomas o limitación funcional.
- Clase III: Síntomas importantes o marcada limitación funcional.
- Clase IV. Síntomas graves o limitación funcional grave⁶.

La sintomatología puede desarrollarse paulatinamente o de forma abrupta. Los síntomas más comunes son: disnea de esfuerzo, edemas periféricos, taquicardia, ascitis, aumento de peso, fatiga, presión venosa yugular elevada y crepitaciones pulmonares³.



Los factores de riesgo más importantes son la hipertensión y la diabetes mellitus. Una presión arterial elevada incrementa el riesgo de IC en un 200%, siendo además proporcional con la gravedad de la enfermedad. En cuanto a la diabetes, en especial en mujeres, aumenta 2-8 veces el riesgo de IC¹.

Los objetivos del tratamiento de la IC son reducir la morbimortalidad. En este sentido, es fundamental disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida relacionada con la salud, el estado funcional, y disminuir la tasa de hospitalización. El abordaje incluye el tratamiento de la causa de la IC, las comorbilidades del paciente, el monitoreo, la atención preventiva, la coordinación de cuidados, la educación y el apoyo para el autocuidado. Asimismo, la terapia farmacológica incluye: diuréticos, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores de angiotensina y del receptor neprilisina, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa, hidralazina más nitrato, digoxina y antagonistas del receptor mineralocorticoide. En determinadas situaciones clínicas se puede realizar rehabilitación cardíaca, cuidados paliativos, terapia con dispositivos (que incluye la terapia de resincronización cardíaca, el desfibrilador cardioversor implantable y el soporte circulatorio mecánico, como el dispositivo de asistencia ventricular izquierda) y el trasplante cardíaco¹.

En Uruguay el Fondo Nacional de Recursos (FNR) da cobertura financiera tanto de la cirugía como del trasplante cardíaco en aquellos pacientes que cumplan con los requisitos especificados en las siguientes normativas: “Cirugía cardíaca de adultos” y “Trasplante cardíaco”^{7,8}.

Los fármacos incluidos en Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) para la IC son: cardiotónicos y cardioestimulantes (digoxina, isoproterenol), antihipertensivos (captopril, losartán, candersertán, telmisartán, valsartan, nitroprusiato de sodio) y betabloqueantes (nebivolol, carvedilol, espironolactona, furosemide, hidroclorotiazida, indapamida, triamterene)⁹.



2. TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La dapagliflozina (código ATC: A10BK01, nombre comercial: FORXIGA®) es un inhibidor selectivo, reversible del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2, por sus siglas en inglés) con propiedades de reducción de la reabsorción de glucosa, sodio y de la presión intraglomerular¹⁰.

La SGLT2 es responsable de la mayor parte de la reabsorción de glucosa filtrada desde el lumen tubular. El fármaco al inhibir este cotransportador reduce la reabsorción de glucosa filtrada, lo que disminuye el umbral renal de glucosa y aumenta la excreción de glucosa en la orina. A su vez disminuye la reabsorción de sodio y aumenta la entrega de sodio al túbulo distal. Lo que conlleva a la disminución tanto de la precarga como de la poscarga del corazón y la regulación a la baja de la actividad simpática¹¹.

La dosis recomendada para tratar IC es de 10 mg por vía oral una vez al día. En pacientes con deterioro renal, no se recomienda iniciar el tratamiento con el fármaco en pacientes que presenten tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) < 25 ml/min y la eficacia de la dapagliflozina en el control de la glucosa se reduce cuando la TFGe < 45 ml/min^{1,2}.

La dapagliflozina se encuentra autorizada para su comercialización tanto en Estados Unidos como en la Unión Europea.

La *Food and Drug Administration* (FDA)¹¹ lo tiene registrado para las siguientes indicaciones:

- Para reducir el riesgo de disminución mantenida de la TFGe, patología renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con enfermedad renal crónica con riesgo de progresar.
- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular, hospitalizaciones por falla cardíaca o consulta urgente en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Para reducir el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca en adultos con diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular establecida o múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Asociado a dieta y ejercicios para mejorar el control glicémico en adultos con diabetes tipo II.

No se recomienda la dapagliflozina para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo I. Tampoco se encuentra indicada para mejorar el control glucémico de pacientes con diabetes tipo II y una TFGe ≤ 45 mL/min/1,73m². Tampoco se encuentra recomendado para tratar la enfermedad renal crónica de pacientes con poliquistosis renal, o pacientes con historia reciente o que actualmente se encuentren bajo terapia inmunosupresora para el tratamiento de su enfermedad renal.



La *European Medicines Agency* (EMA)¹² tiene registrado la dapagliflozina (Forxiga[®]) para las siguientes indicaciones:

En diabetes mellitus tipo II: Está indicado en adultos y niños de 10 años o más para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II insuficientemente controlada en combinación con dieta y ejercicios.

Insuficiencia cardíaca: Se encuentra indicada en aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.

Enfermedad renal crónica: se encuentra indicada para el tratamiento de la enfermedad renal crónica.

3. OBJETIVO

Evaluar la evidencia disponible acerca de la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de dapagliflozina para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada.

4. METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica del presente informe se encuentra detallada en los Informes de Síntesis de Evidencia realizados por el Departamento de Documentación y Análisis de AETSU (ISE 2023-014 e ISE 2023-017). De manera complementaria, se realizó una búsqueda adicional de evidencia por parte del Consejo Técnico para relevar otros datos.

Se efectuó la revisión y el análisis del ISE 2023-014 e ISE 2023-017 mediante la herramienta AMSTAR, adaptada a la estructura del informe. Se extrajeron los datos de eficacia y seguridad del ISE que se consideraron de importancia para la elaboración del informe.

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el FTM se realizó una búsqueda en el sitio web www.msp.gub.uy en el sector “consulta de medicamentos”. En el buscador se introdujo el principio activo que en este caso fue “dapagliflozina”.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el Fondo Nacional de Recursos (FNR) en su página web www.fnr.gub.uy. En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó usando tanto la patología como el nombre del principio activo si se encontraba la normativa de cobertura.

AETSU efectuó una Consulta de Información Relevante (CIR) sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. La consulta fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil, y se encontró disponible para ser completada en el período 30/06/2023 al 30/07/2023. Los



actores consultados fueron: laboratorio responsable del fármaco en Uruguay, la academia (Hospital de Clínicas, Cátedra de Cardiología de la Facultad de Medicina, UdelaR), la Sociedad Uruguaya de Cardiología y la Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular.

La pregunta PICO planteada para este informe fue en parte extraída del ISE 2023-014 a la cual se le agregaron otros componentes que son propios del presente informe:

P - Pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección intermedia o preservada

I - Dapagliflozina

C - Tratamiento estándar

O - Resultados de eficacia, calidad de vida y seguridad:

Variables de eficacia: Hospitalización por insuficiencia cardíaca, consulta urgente por insuficiencia cardíaca.

Variables de calidad de vida: variación en los resultados obtenidos con el cuestionario KCCQ.

Variables de seguridad: eventos adversos grado 3-4 y eventos adversos serios.

5. RESULTADOS

Estudio DELIVER Solomon 2022

El estudio DELIVER¹³ fue un estudio fase III, internacional, multicéntrico, doble ciego, randomizado, controlado en donde pacientes con IC y FEVI mayor a 40% recibieron dapagliflozina o placebo (adicionado a la terapia habitual). Los pacientes reclutados tenían al menos 40 años, IC estable con FEVI mayor a 40%. Se incluyeron pacientes con y sin diabetes tipo II. Los pacientes debían tener evidencia de enfermedad estructural cardíaca y péptido natriurético elevado.

Fueron randomizados 6263 pacientes. Las características demográficas y clínicas entre ambos grupos fueron balanceadas. En el grupo dapagliflozina 444 pacientes (14,2%) discontinuaron el tratamiento por motivos diferentes a la muerte. Esto ocurrió en 442 pacientes (14,1%) del grupo placebo. El estado vital de los pacientes fue conocido al final del estudio, salvo en 2 pacientes del grupo placebo. La mediana de seguimiento fue de 2,3 años (rango intercuartil 1,7 a 2,8 años).

Eficacia

El *outcome* primario fue compuesto: empeoramiento de la IC (hospitalización no planeada por IC o consulta urgente por IC) o muerte de origen cardiovascular. Esto ocurrió en 512 pacientes (16,4%) en el grupo dapagliflozina y en 610 pacientes (19,5%) de los pacientes del grupo placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,82; intervalo de confianza al 95% [IC95%]: 0,73 a 0,92). El análisis de los resultados del *outcome* primario en pacientes con FEVI menor a 60% fue similar a los de la población general (HR: 0,83; IC95%: 0,73 a 0,95).

El *outcome* secundario compuesto fue el número de hospitalizaciones por IC o muerte. El número de muertes por causa cardiovascular y ocurrencia de primeros y recurrentes episodios de empeoramiento de la IC fue menor en el grupo dapagliflozina que en el grupo placebo en la población general (*rate ratio* [RR]: 0,77; IC95%: 0,67 a 0,89) y entre los pacientes con FEVI menor a 60% (RR: 0,77; IC95%: 0,65 a 0,90). Respecto a la incidencia de los componentes del *outcome* primario favoreció al grupo dapagliflozina en población general como en aquella con FEVI menor a 60% en empeoramiento de la IC (HR 0,79; IC95% 0,69 a 0,91). La diferencia a favor de la dapagliflozina no logró ser estadísticamente significativa en cuanto a las muertes por causas cardiovasculares (HR: 0,88; IC95% 0,74 a 1,05) ni en las muertes por cualquier causa (HR: 0,94; IC95%: 0,82 a 1,07).



Seguridad

Los eventos adversos serios, incluidos la muerte, fueron reportados en 1361 pacientes (43,5%) en el grupo dapagliflozina y en 1423 pacientes (45,5%) de los pacientes del grupo placebo. Los eventos adversos que llevaron a la discontinuación de la dapagliflozina o del placebo fue reportado en 182 pacientes (5,2%) de los pacientes que tomaban dapagliflozina y en 181 pacientes (5,8%) en el grupo placebo.

Calidad de vida

Los resultados obtenidos con el KCCQ mostraron un cambio en el puntaje que favoreció a los pacientes que tomaron dapagliflozina comparado con placebo (HR: 1,11; IC95%: 1,03 a 1,21). La diferencia media (corregida con placebo) entre el valor de inicio y el de los 8 meses fue de 2,4 puntos, IC95%: 1,5 a 3,4.

Otras publicaciones

A partir de la realización del estudio DELIVER y de su publicación, se realizaron diversas publicaciones de análisis de subgrupo (preestablecidos o *post hoc*). Se analizó el subgrupo de pacientes diabéticos y no diabéticos.

En la publicación de Inzucchi *et al.* 2022¹⁴ se realizó un análisis de subgrupo *post hoc* de los pacientes reclutados en el estudio DELIVER, realizándose una categorización de los pacientes según su estatus al inicio: no diabéticos (sin historia previa y hemoglobina glicosilada [HbA1c] <5,7%), prediabetes (sin historia previa y HbA1c de 5,7 hasta 6,7%) y diabéticos (pacientes que toman hipoglucemiantes o que tienen una HbA1c ≥6.5%).

Se realizó la evaluación de la eficacia de dapagliflozina *versus* placebo dependiendo de cada categoría en cuenta al *outcome* primario. Entre los pacientes normoglicémicos la tasa de ocurrencia del *outcome* primario fue de 7,8% por año en aquellos randomizados a placebo y de 6,0% por año en aquellos que recibieron dapagliflozina (HR: 0,77; IC95% [0,57 a 1,04]). Entre los pacientes categorizados como prediabéticos la tasa de ocurrencia del *outcome* primario fue de 8,2% *versus* 7,1% por año (HR: 0,87; IC95% [0,69 a 1,08]) y en los pacientes diabéticos la tasa fue de 11,2% *versus* 9,0% por año (HR: 0,81; IC95% [0,69 a 0,95]).

En cuanto a los aspectos de seguridad, no se encontraron diferencias con el obtenido en el estudio DELIVER.



5.1 COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

La dapagliflozina se encuentra registrada en Uruguay en el Departamento de Medicamentos del MSP, por lo que se encuentra autorizado para su comercialización. Se encuentra registrado con el nombre comercial de Forxiga®, número de registro 45804, laboratorio responsable Astrazeneca (distribución exclusiva por Gramón Bagó de Uruguay S.A.). El principio activo es dapagliflozina 10 mg en comprimido, siendo la forma farmacéutica comprimido recubierto.

La página del MSP indica que el medicamento no se encuentra incluido en el FTM.



6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

El estudio DELIVER, donde fueron reclutados pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección intermedia o preservada mostró que los pacientes que tomaron dapagliflozina tuvieron un riesgo menor del *outcome* compuesto principal (empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte por causa cardiovascular). No se observaron diferencias en cuanto a los beneficios entre los pacientes con fracción de eyección de 60% o más y aquellos con una fracción de eyección menor a 60%. Este estudio no logró demostrar que la mortalidad por causas cardiovasculares sea menor en el grupo dapagliflozina. También se logró mostrar un beneficio respecto al número de primeras y recurrentes hospitalizaciones por IC. Se indica en la publicación que el estudio no tuvo la potencia para demostrar una diferencia de muertes por causas cardiovasculares de manera aislada. Debe destacarse que se trata de una población donde el riesgo de muerte no es elevado, por lo que sería necesario para poder dar robustez al resultado de muerte por causa cardiovascular juntar los resultados de varios estudios que contemplen esta situación clínica, así como también que tengan un seguimiento más prolongado.

La calidad de vida, que fue valorada a los 8 meses, se vio favorecida en los pacientes que se encontraban en la rama dapagliflozina.

El estudio DELIVER contó con algunas debilidades explicitadas en la publicación, como el hecho de haber tenido criterios de inclusión y exclusión muy precisos lo cual puede dificultar la generalización de los resultados a toda la población.

En el análisis de subgrupo realizado por Inzucchi *et al.* 2022 se observó que entre las categorías de los pacientes según el estatus inicial (no diabéticos, prediabéticos y diabéticos) el uso de dapagliflozina no mostró diferencias con los pacientes que recibieron placebo. Es decir que el efecto de la dapagliflozina no difirió estadísticamente entre los pacientes no diabéticos, prediabéticos y diabéticos comparado con placebo. Aunque, de las tres categorías evaluadas, la de los diabéticos resultó ser la más beneficiada con el uso de la dapagliflozina. Estos resultados considerados corresponden a un estudio *post hoc*, lo cual logra un planteo de posibles hipótesis a ser investigadas en futuros ECAs, pero que deben de tomarse con mucha precaución en este momento. El problema de las comparaciones múltiples es que cuantas más comparaciones se realicen, mayor será la probabilidad de cometer un error de tipo I y obtener un falso positivo (dar por bueno el efecto que en realidad no existe)¹⁵.

La dapagliflozina mostró tener un perfil de seguridad adecuado.



7. BIBLIOGRAFÍA

1. Colucci W. Overview of the management of heart failure with reduced ejection fraction in adults. Uptodate.com. Año 2023. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-in-adults>
2. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. Cardiovasc Res. 2023;118(17):3272–87.
3. Mayo Clinic. Insuficiencia cardíaca. 2023. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>
4. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Epidemiología y Estadística. Informe de mortalidad 2023. www.cardiosalud.org.
5. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Consulta de Información Relevante (CIR) realizada por AETSU. Año 2023.
6. Urrutia de Diego A, Santesmases Ejarque J, Lupón Rosés J. ABC de la insuficiencia cardíaca. Sem Fund Es Reumatol. 2011;12(2):42–9.
7. Fondo Nacional de Recursos (FNR) “Cirugía cardíaca de adultos”. Montevideo, Uruguay. Fondo Nacional de Recursos. Edición Noviembre, 2019.
8. Fondo Nacional de Recursos (FNR): TRASPLANTE CADIACO. Montevideo, Uruguay. Edición noviembre, 2019.
9. Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM), República Oriental del Uruguay. Noviembre, 2012.
10. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica de Forxiga.
11. Food and Drug Administration. Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
12. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Forxiga®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
13. Solomon, S. D., McMurray, J. J. V., Claggett, B., de Boer, R. A., DeMets, D., Hernandez, A. F., Inzucchi, S. E., Kosiborod, M. N., Lam, C. S. P., Martinez, F., Shah, S. J., Desai, A. S., Jhund, P. S., Belohlavek, J., Chiang, C. E., Borleffs, C. J. W., Comin-Colet, J., Dobreanu, D., Langkilde, A. M. (2022). Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. New England Journal of Medicine, 387(12), 1089-1098.
14. Inzucchi, S. E. et al. (2022) Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction by baseline glycaemic status (DELIVER): a subgroup analysis from an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes and Endocrinology, 10(12), pp. 869-881. Docherty KF, Jhund PS, Anand



I, Bengtsson O, Böhm M, de Boer RA, DeMets DL, Desai AS, 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 Oct 27;142(17):1623-1632.

15. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node>