



Dapagliflozin after Transcatheter Aortic Valve Implantation

Dapagliflozina después del implante de prótesis valvular aórtica percutánea

- **Número de identificación:** EudraCT 2020-003930-18, AEMPS 20-0748
- **Promotor:** Sección de Cardiología Geriátrica, Sociedad Española de Cardiología (SEC-DAPATAVI-2020)
- **Investigadores principales:** IP: Sergio Raposeiras Roubín. Co-IP: Ignacio J. Amat Santos.
- **Coordinador científico:** Andrés Íñiguez Romo.
- **Coordinador ejecutivo:** Emad Abu Assi.
- **Comité de dirección:** Andrés Íñiguez Romo, Josep Rodés Cabau, Luis Nombela-Franco, Borja Ibáñez, José María De la Torre, Ignacio Cruz González, Clara Bonanad Lozano, Ignacio Amat Santos, Sergio Raposeiras Roubín.
- **Comité ejecutivo:** Emad Abu Assi, Andrés Íñiguez Romo, Ignacio Amat Santos, Sergio Raposeiras Roubín.
- **Coordinadores locales:** Antonio Muñoz García, Sergio García Blas, Ángel Sánchez Recalde, Rafael Romaguera.

DECLARACION DE CONFIDENCIALIDAD: La información de este documento contiene información que es privilegiada o confidencial y no deben ser reveladas a menos que la divulgación se requiera por ley. En cualquier caso, se informa a las personas a las que se les revela esta información que ésta es privilegiada o confidencial y no la deben revelar. Estas restricciones en la revelación se aplicarán igualmente para toda futura información que se le aporte, indicada como privilegiada o confidencial.

Versión del documento: V1.4.3 (14 de octubre de 2020)



TABLA DE CONTENIDOS

LISTA DE ABREVIATURAS	3
DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO	5
SINOPSIS DEL PROTOCOLO.....	7
ESQUEMA DEL DISEÑO DEL ESTUDIO	11
ROLES PRINCIPALES	15
INTRODUCCIÓN	19
Contextualización del escenario clínico	19
Fundamento científico del estudio DapaTAVI	21
PROPÓSITO e HIPÓTESIS	25
Hipótesis.....	25
DISEÑO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS	26
Descripción del diseño del estudio.....	26
Objetivos del estudio.....	26
RECLUTAMIENTO	28
Criterios de inclusión	29
Criterios de exclusión.....	29
DEFINICIONES Y ADJUDICACIÓN DE EVENTOS	31
Definiciones de eventos durante el seguimiento	31
Adjudicación de eventos	37
SELECCIÓN DE CENTROS	38
ALEATORIZACIÓN.....	39
ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO Y COMPROMISO.....	40
Estrategias de compromiso / retención del paciente	40
EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES	41
CROSSOVERS	42
TERMINACIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO	43
ESTRATEGIA DE TERAPIA DE DAPAGLIFLOZINA	44
Tratamiento durante la hospitalización de TAVI (antes de la aleatorización)	44
Terapia con SGLT-2 antes de la aleatorización	44
Dapagliflozina tras la aleatorización	44
MANEJO DE PACIENTES DESPUÉS DE LA OCURRENCIA DE UN EVENTO.....	45
RECOPIACIÓN DE DATOS y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO	46
Pruebas y evaluaciones del estudio	46
Registro de datos	46
PÁGINA WEB Y APLICACIÓN PARA MÓVILES: SISTEMA DE ALEATORIZACIÓN Y CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	48
Página web DapaTAVI	48
Aplicación móvil DapaTAVI.....	48
Sistema de aleatorización	48
Cuaderno de recogida de datos electrónico.....	49
SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES	51
Comité de vigilancia de datos y seguridad.....	52
Cronograma del estudio	52

JUSTIFICACIÓN DE ENSAYO PRAGMÁTICO.....	55
Diseño de estudio	55
Carácter pragmático	55
CONJUNTO DE ANÁLISIS DE DATOS.....	58
ALEATORIZACIÓN.....	59
PLAN ESTADÍSTICO.....	60
Cálculo del tamaño muestral	60
Análisis intermedios.....	61
Reducción de sesgos	61
Análisis descriptivo.....	62
Análisis primario.....	62
Análisis secundarios.....	63
Análisis de subgrupos	63
ÉTICA/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS	65
Principios éticos	65
Comité de ética de investigación con medicamentos.....	65
Proceso de consentimiento informado	65
Participantes y confidencialidad de los datos.....	66
Justificación y legalidad del tratamiento de datos personales.....	67
MANEJO DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS	70
Recogida de datos y responsabilidades de gestión.....	70
Conservación de los registros de estudio	70
Incumplimiento del protocolo	71
Política de publicación e intercambio de datos	71
ADMINISTRACIÓN DEL ESTUDIO	72
Comité de dirección	72
Comité ejecutivo	72
Comité de vigilancia de datos y seguridad.....	72
Comité de eventos clínicos.....	72
POLÍTICA DE CONFLICTO DE INTERESES.....	74
REFERENCIAS	75

LISTA DE ABREVIATURAS

AA	Acontecimiento adverso
AAG	Acontecimiento adverso grave
ACC	Colegio Americano de Cardiología (American Collegue of Cardiology)
De	Fibrilación auricular
AHA	Asociación Americana del Corazón (American Heart Association)
EAo	Estenosis aórtica
RVA	Reemplazo de válvula aórtica
BNP	Péptido natriurético tipo B
CC	Control de Calidad
CCD	Centro de Coordinación de Datos
CEAC	Comité de Adjudicación de Eventos Clínicos (Clinical Events Adjudication Committee)
CEIm	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
CFR	Código de regulación federal (Code of Federal Regulations)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRD	Cuaderno de Recogida de Datos
CRO	Organización de contratos de investigación (Contract Research Organization)
CV	Cardiovascular
DM	Diabetes mellitus
DMC	Comité de monitorización de datos (Data Monitoring Committee)
DSMB	Equipo de monitorización de datos de seguridad (Data Safety Monitoring Board)
ECG	Electrocardiograma
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology)
FA	Fibrilación auricular
FDA	Food and Drug Administration
FEVI	Fracción de eyección ventricular izquierda
GCP	Buenas prácticas clínicas (Good Clinical Practice)
HR	Cociente de riesgos (Hazard Ratio)
HVI	Hipertrofia Ventricular Izquierda
IAM	Infarto Agudo de Miocardio
IC	Insuficiencia Cardíaca
ICFEr	Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation)
ICMJE	Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors)
IC 95%	Intervalo de Confianza al 95%
ISO	Organización Internacional de Normalización
IP	Investigador principal
ITT	Intención de tratar
LOPD	Ley Orgánica de Protección de datos
MCHO	Miocardiopatía hipertrófica obstructiva
NT-proBNP	N-terminal pro-péptido natriurético tipo B
NYHA	New York Heart Association
PAE	Plan de análisis estadístico
PMC	Plan de monitorización clínica
PROBE	Ensayo clínico pragmático, controlado, prospectivo, aleatorizado, abierto (sin enmascaramiento), ciego para el evaluador (Prospective, Randomized, Open-label Blinded Endpoint)
RVAo	Reemplazo de válvula aórtica
SGLT-2	CoTransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (Sodium-Glucose coTransporter type 2)
SMC	Comité de vigilancia de la seguridad (Safety Monitoring Committee)
TAVI	Implantación de válvula aórtica transcáteter (Transcatheter Aortic Valve Implantation)
TFG	Tasa de Filtrado Glomerular

DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO

El ensayo "Dapagliflozina después del implante de prótesis valvular aórtica percutánea" (DapaTAVI) se llevará a cabo de conformidad con los códigos de Buenas Prácticas Clínicas (GCP), con la Conferencia Internacional de Armonización (ICH E6) y el Código de Regulación Federal sobre la Protección de los Sujetos Humanos en Investigación (45 CFR Parte 46).

El investigador principal garantizará que no se produzcan incumplimientos ni modificaciones del protocolo sin el acuerdo previo del promotor y la aprobación por escrito del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm), excepto cuando sea necesario para eliminar un riesgo inminente para los participantes en el estudio.

El investigador principal garantizará que todo el personal que intervenga en la realización de este estudio sea informado de la obligación del cumplimiento de los citados los compromisos.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Sergio Raposeiras Roubín'.

Investigador Principal: Sergio Raposeiras Roubín

SINOPSIS DEL PROTOCOLO

Título	Dapagliflozina después del implante de prótesis valvular aórtica percutánea (DapaTAVI)
Diseño	<p>Ensayo clínico pragmático, controlado, prospectivo, aleatorizado, abierto (sin enmascaramiento), ciego para el evaluador (<u>diseño PROBE</u>) que analizará los beneficios del tratamiento con dapagliflozina en pacientes con estenosis aórtica severa dados de alta después de la implantación de una prótesis valvular aórtica transcatheter (TAVI).</p> <p>Los pacientes dados de alta después del implante de una TAVI, con antecedentes de insuficiencia cardíaca (IC) más fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) deprimida ($FEVI \leq 40\%$) o diabetes mellitus (DM) o tasa de filtrado glomerular (TFG) entre 25 y 75 ml/min/1,73 m², serán aleatorizados (1:1) antes del alta hospitalaria para recibir tratamiento con dapagliflozina 10 mg/día o no dapagliflozina (no placebo). Solo se recogerán las variables disponibles durante la práctica clínica rutinaria y no habrá pruebas adicionales. La incidencia de eventos clínicos y la adherencia al brazo de dapagliflozina se documentará en 2 ocasiones durante el seguimiento (3±1 mes, 12 meses) mediante llamadas telefónicas y revisión de historias clínicas (cuando proceda).</p>
Nivel de intervención / pragmatismo del ensayo	<p>Los pacientes que son sometidos al implante de una TAVI por estenosis aórtica severa tienen una probabilidad no despreciable de reingresar en el primer año por IC, la cual oscila entre el 15 y 20%. Dicha tasa se tiende a duplicar en pacientes con historia previa de IC. Así mismo, en pacientes de moderado-alto riesgo quirúrgico (que son la mayoría de los pacientes a los que se le coloca TAVI en nuestro país), la mortalidad post-TAVI en el primer año ronda el 10%.</p> <p>En los 2 últimos años, la dapagliflozina, un inhibidor del CoTransportador de Sodio-Glucosa tipo 2 (SGLT-2), ha demostrado reducir significativamente la mortalidad cardiovascular y la tasa de ingreso por IC en un 17% en 17.160 pacientes con DM [<i>Estudio DECLARE-TIMI 38, NEJM 2019</i>], en un 26% en 4.744 pacientes con $FEVI \leq 40\%$ [<i>Estudio DAPA-HF, NEJM 2019</i>] y en un 29% en 4.304 pacientes con TFG entre 25 y 75 ml/min/1,73 m² [<i>Estudio DAPA-CKD</i>, presentado en agosto de 2020 en el congreso europeo de cardiología, pendiente de publicación]. Los 3 ensayos clínicos mostraron así mismo una reducción de la mortalidad total (17% y 31% en <i>DAPA-HF</i> y <i>DAPA-CKD</i>, ambas significativas, y 7% en <i>DECLARE-TIMI-38</i>, no significativa), y en ninguno de ellos se ha visto un aumento de la tasa de eventos adversos en comparación con placebo. Así pues, los 3 estudios son consistentes en cuando</p>

	<p>a la reducción de la mortalidad CV y reingresos por IC, así como en cuanto a la seguridad del fármaco.</p> <p>En pacientes post-TAVI no existe un tratamiento médico estándar más allá de la terapia antitrombótica. Con el fundamento de los 3 ensayos clínicos previamente comentados, se propone analizar el posible beneficio de la prescripción de dapagliflozina en pacientes post-TAVI, con historia previa de IC, que tengan alguna de esas 3 condiciones en donde la dapagliflozina ha demostrado beneficio pronóstico: disfunción ventricular ($FEVI \leq 40\%$), disfunción renal (TFG 25-75 ml/min/1,73 m²) o DM.</p> <p>En base a que la dapagliflozina es un medicamento autorizado, que el uso de dapagliflozina en el presente estudio está respaldado por 3 ensayos clínicos publicados con evidencia sobre su eficacia (reducción de mortalidad e IC) y seguridad (tasa de eventos adversos igual a placebo), y que el ensayo DapaTAVI no requiere la realización de ninguna prueba diagnóstica o terapéutica adicional más allá de la aleatorización a dapagliflozina (sí/no), sin ningún riesgo o carga adicional para los pacientes, siendo ensayo clínico independiente de la industria farmacéutica, sin ningún interés comercial, se plantea como <u>bajo nivel de intervención</u>.</p>
Duración del estudio	<p>3 años.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Reclutamiento: 2 años • Seguimiento: 1 año.
Objetivos	<p>Objetivo principal: Incidencia del combinado de muerte o empeoramiento de la IC (incluyendo hospitalización por IC o asistencia médica a urgencias por IC precisando tratamiento intravenoso para la IC).</p> <p>Objetivos secundarios: 1) Incidencia de los componentes individuales del objetivo primario. 2) Incidencia de mortalidad CV. 3) Incidencia de fibrilación auricular (FA).</p> <p>Objetivos terciarios: 1) Cambio en la clase funcional (NYHA). 2) Objetivos de seguridad (incidencia de hipoglucemia mayor, hipotensión sintomática, infecciones genitourinarias, cetoacidosis, amputación y fascitis necrotizante perineal o Gangrena de Fournier). 3) Cambios del tratamiento a estudio (grupo de randomización: “crossovers”).</p>
Población	Pacientes con estenosis aórtica (EAo) y antecedentes de IC dados del alta tras el implante de una TAVI.
Criterios de inclusión	<p>Los pacientes deben cumplir todos los criterios de inclusión:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 años. • EAo severa sometida a TAVI.

	<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso previo por IC más alguno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> ○ FEVI \leq 40%. ○ Diabetes mellitus (DM). ○ Tasa de filtración glomerular estimada (TFG) 25-75 ml/min/1,73 m². • Consentimiento informado firmado.
Criterios de exclusión	<ul style="list-style-type: none"> • Alergia conocida, intolerancia o contraindicación absoluta a dapagliflozina. • Tratamiento concomitante con cualquier inhibidor de SGLT2 o con cualquier sulfonilurea. • Presión arterial sistólica < 100 mmHg y diastólica < 50 mmHg. • TFG < 25 ml/min/1,73 m² y/o terapia de reemplazo renal. • Infecciones urinarias recurrentes (\geq 2 en el último año). • Pacientes embarazadas o en fase de lactancia. • Cualquier patología médica que requiera la prescripción de un inhibidor de SGLT-2 en base al criterio clínico del médico responsable, más allá de la propia participación en el ensayo clínico DapaTAVI. • Cualquier condición médica que, a juicio del investigador, limite seriamente la esperanza de vida (menos de un año). • Pacientes que participan en otros ensayos clínicos.
Fase	IV.
Número de centros	26.
Intervención	Dapagliflozina 10 mg en una única dosis diaria.
Comparador	Control (no dapagliflozina).
Cálculo del tamaño muestral	<p>- Tamaño del efecto previsto: se estima una reducción del 30% en la incidencia del objetivo primario con el tratamiento con dapagliflozina.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Incidencia prevista del objetivo primario en el grupo control: 30%. • Incidencia prevista del objetivo primario en el grupo de dapagliflozina: 21%. <p>- Potencia: 80%.</p> <p>- Porcentaje previsto de retiradas/pérdidas en el seguimiento: 5%.</p> <p>- Tamaño muestral (incluidas las retiradas/pérdidas): 1.020 (510 por brazo de tratamiento).</p>
Adjudicación de eventos	Los eventos serán evaluados por un comité de adjudicación de eventos ciego después de revisar la información enviada por los investigadores locales.

Análisis intermedios	Se realizarán dos análisis provisionales sobre los objetivos primarios de eficacia, así como sobre los objetivos de seguridad, cuando se hayan adjudicado el 33 % y el 66 % de los eventos (81 y 172 eventos, respectivamente).
Cronograma	2021-2024 <ul style="list-style-type: none">• Q1 2021: Inicio de la inclusión.• Q1 2022: 50% de inclusión (510 pacientes).• Q1 2023: Fin de la inclusión (1.020 pacientes).• Q1 2024: Fin del seguimiento.• Q2 2024: Informe de resultados primarios, secundarios y terciarios.• Q3 2024: Análisis de subgrupos.

ESQUEMA DEL DISEÑO DEL ESTUDIO

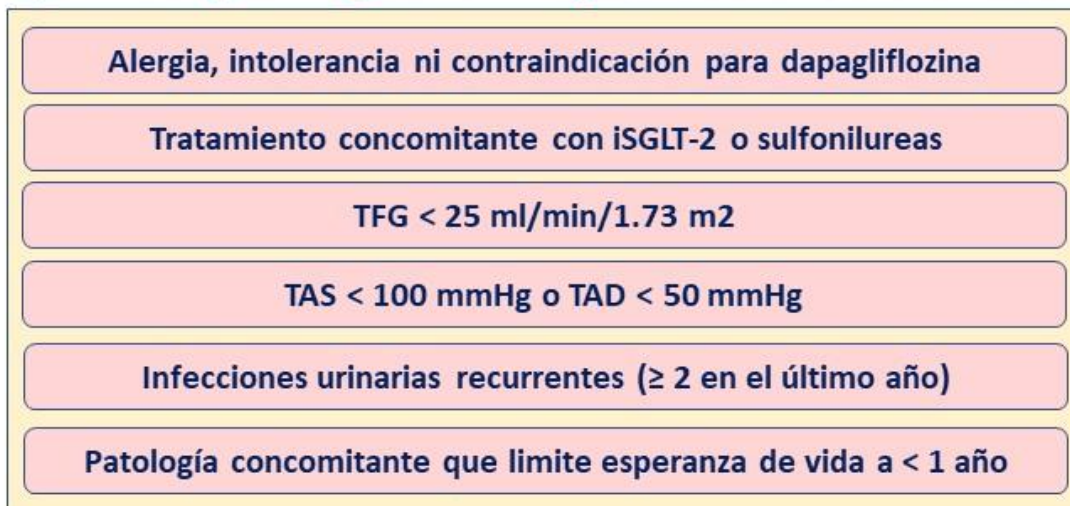
a) Inclusión/Exclusión

Pacientes con estenosis aórtica severa sometido a TAVI

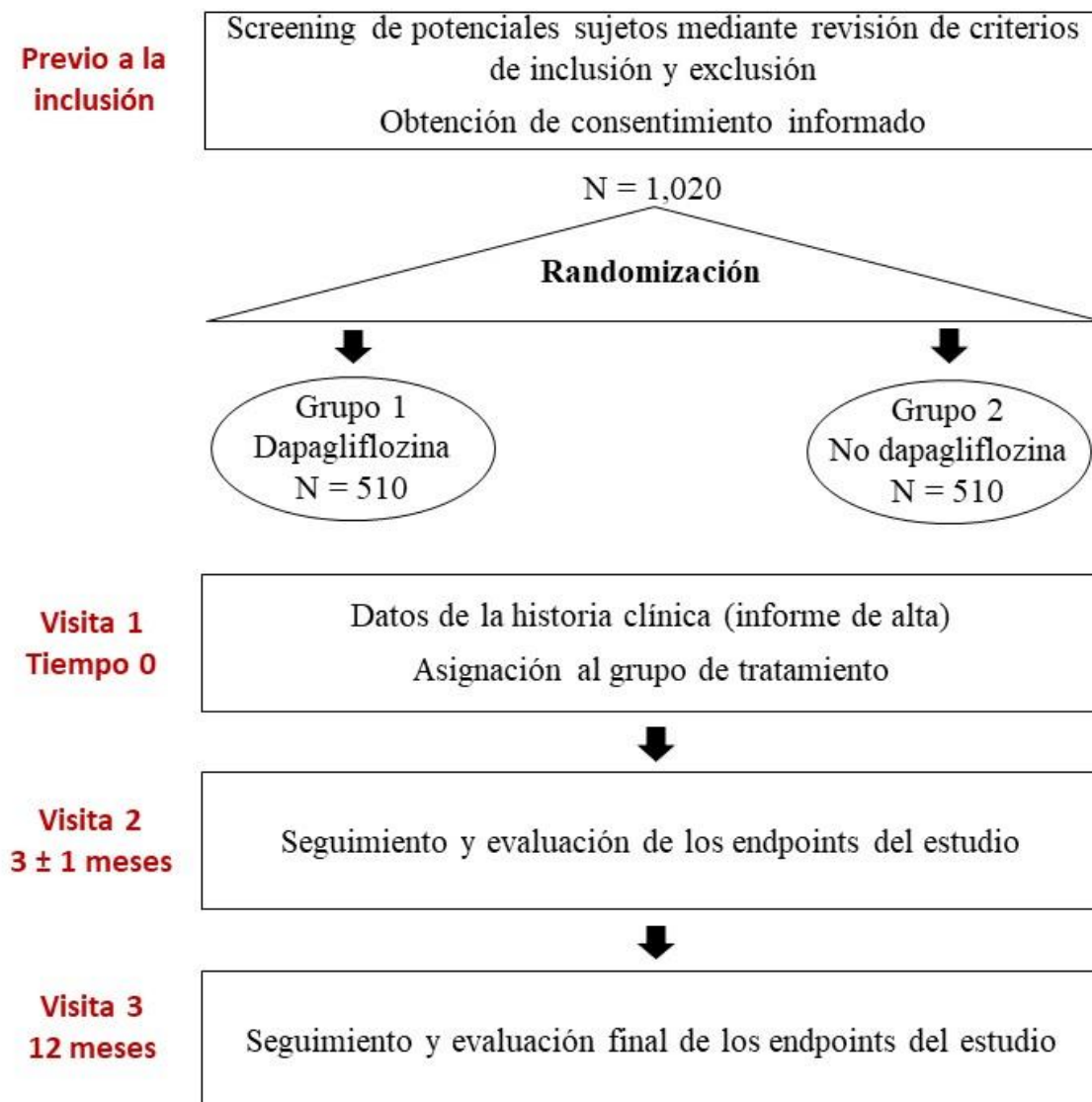
Que cumplan los siguientes criterios de inclusión:



Que no cumplan ninguno de los siguientes criterios de exclusión:



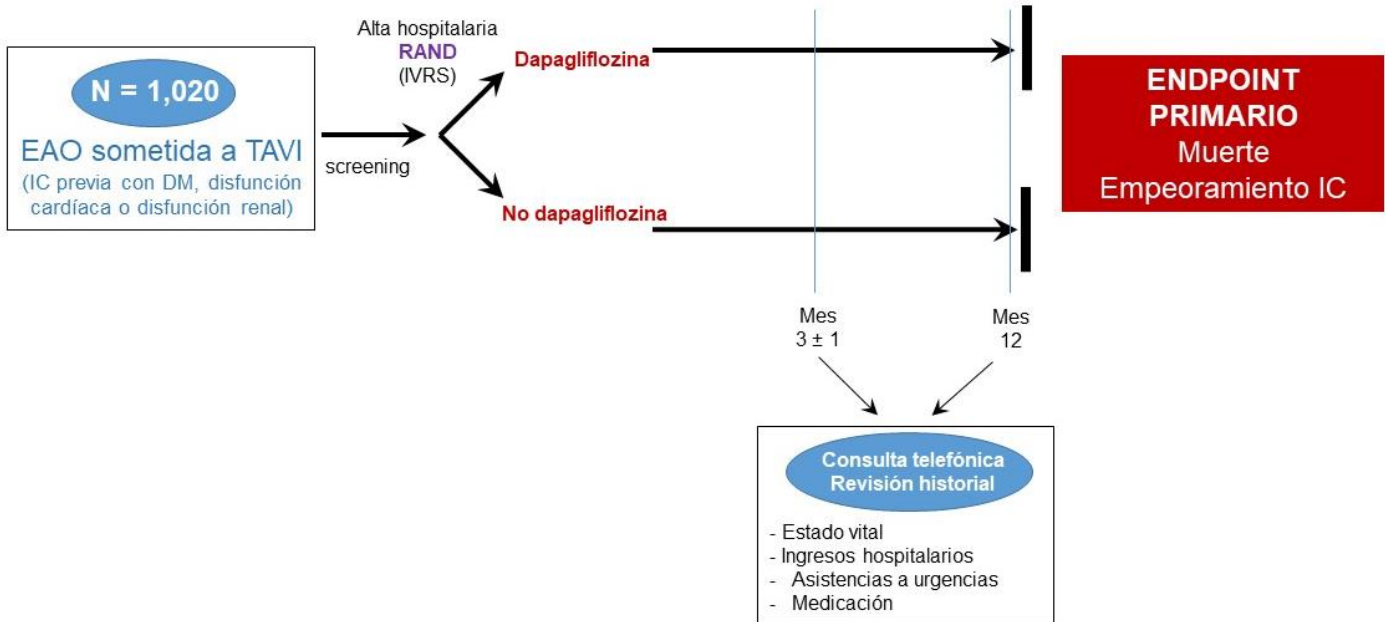
b) Diagrama de flujo



c) Diagrama de proceso



d) Diagrama de tiempo



ROLES PRINCIPALES

- **INVESTIGADORES PRINCIPALES**

- IP: Dr. Sergio Raposeiras Roubín

Nombre del centro: Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro.

Dirección: Estrada de Clara Campoamor, 341, 36213 Vigo, Pontevedra, España.

Teléfono: +34 986 81 11 11

Correo electrónico: sergio.raposeiras.roubin@sergas.es

- Co-IP: Ignacio J. Amat Santos

Nombre del centro: Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

Teléfono: +34 983 42 00 26

Dirección: Avenida Ramón y Cajal, 3, 47003 Valladolid, España.

Correo electrónico: ijamat@gmail.com

- **COORDINACIÓN CIENTÍFICA:**

- Dr. Andrés Iñiguez Romo.

- **COORDINACIÓN EJECUTIVA:**

- Dr. Emad Abu Assi.

- **CENTRO DE COORDINACIÓN DE DATOS:**

- Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro (Servicio de Cardiología).

- Supervisión/monitorización: Dra. María Melendo Viu.

- **CRO y DATA MANAGER**

- Galaxia empírica (P-investiga).

- Data-mánager: Dra. Sonia Blanco Prieto, Dra. Cristina Barreiro Pardal.

- **ADJUDICACIÓN DE EVENTOS:**

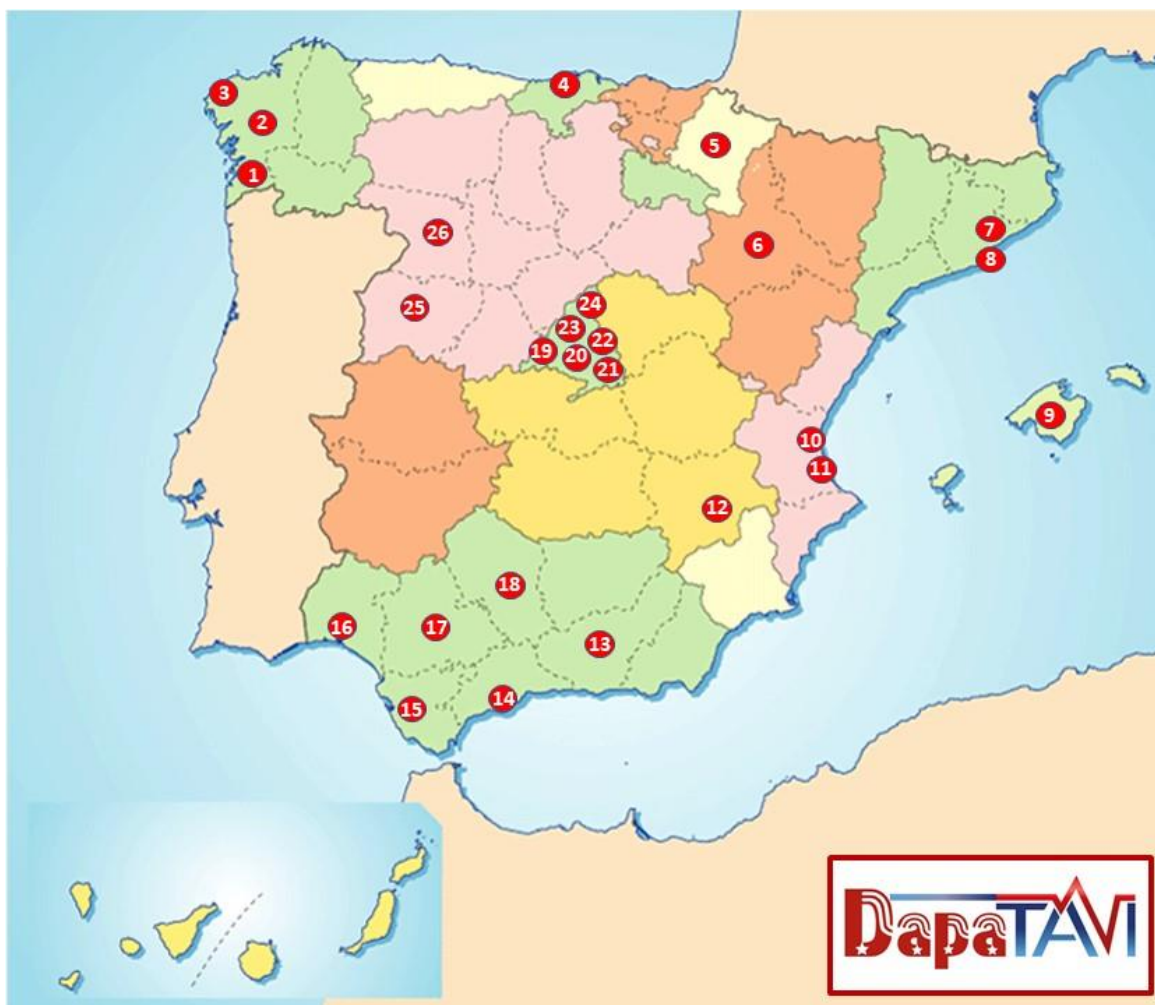
- Comité de Adjudicación de Eventos Clínicos (*Clinical Events Adjudication Committee*, CEAC): Rodrigo Estévez Loureiro (director), Iván Núñez Gil, Rocío González Ferreiro, Javier López Pais, María Cespón Fernández.

- **MONITORIZACIÓN DE DATOS DE SEGURIDAD**
 - *Data Safety Monitoring Board* (DSMB): se asignará posteriormente, incluyendo al menos un experto en bioestadística y 2 expertos en cardiología con experiencia en investigación/ensayos clínicos.

- **METODOLOGÍA, DISEÑO DE ESTUDIO Y ESTADÍSTICA:**
 - Dres. Emad Abu Assi y Sergio Raposeiras Roubín.

- **CENTROS PARTICIPANTES E INVESTIGADORES PRINCIPALES:**
 1. Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Vigo. IP: Dr. José Antonio Baz Alonso.
 2. Hospital Clínico Universitario de Santiago, Santiago de Compostela. IP: Dr. Diego López Otero.
 3. Hospital Juan Canalejo, La Coruña. IP: Dr. Jorge Salgado Fernández.
 4. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. IP: Dr. José María De la Torre Hernández.
 5. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. IP: Dr. Valeriano Ruiz Quevedo.
 6. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. IP: Dr. Juan Sánchez-Rubio Lezcano.
 7. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Barcelona. Dr. Victoria Vilalta del Olmo.
 8. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. Bruno García del Blanco.
 9. Hospital Universitario Son Espases, Mallorca. IP: Dr. Vicente Peral Disdier.
 10. Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. IP: Dr. Sergio García Blas.
 11. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia. IP: Dr. Francisco Ten Morro.
 12. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, Albacete. IP: Dr. Juan G Córdoba Soriano.

13. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. IP: Dr. Eduardo Molina Navarro.
14. Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Málaga. IP: Dr. Antonio Muñoz García.
15. Hospital Puerta del Mar de Cádiz, Cádiz. IP: Dr. Livia Gheorge.
16. Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva. IP: Dr. José F Díaz Fernández.
17. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla. IP: Dr. Manuel Villa Gil-Ortega.
18. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. IP: Dr. Manuel Pan Álvarez.
19. Hospital Clínico San Carlos, Madrid. IP: Dr. Luis Nombela-Franco.
20. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid. IP: Dr Ángel Sánchez Recalde.
21. Hospital Puerta de Hierro, Madrid. IP: Dr. José A Fernández Díaz.
22. Hospital Universitario de La Princesa, Madrid. IP: Dr. Fernando Alfonso.
23. Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. IP: Dr. Enrique Gutiérrez Ibañes.
24. Hospital Fundación Jiménez Díaz, Madrid. IP: Dr. Borja Ibañez.
25. Hospital Clínico Universitario, Salamanca. IP: Dr. Ignacio Cruz González.
26. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. IP: Dr. Ignacio J Amat-Santos.



Contextualización del escenario clínico**Epidemiología y pronóstico de la estenosis aórtica**

La estenosis valvular aórtica (EAO) es una enfermedad progresiva en la que la etapa final se caracteriza por la obstrucción del flujo de salida ventricular izquierdo, lo que resulta en un gasto cardíaco insuficiente, disminución de la capacidad de ejercicio, insuficiencia cardíaca (IC) y muerte por causas cardiovasculares. La prevalencia de EAO es de sólo aproximadamente 0,2% entre los adultos de entre 50 y 59 años, pero aumenta al 9,8% en octogenarios, con una prevalencia global del 2,8% en adultos mayores de 75 años (1). Aunque la mortalidad no aumenta cuando la EAO es asintomática, la tasa de mortalidad es superior al 50% a los 2 años para los pacientes con enfermedad sintomática a menos que el reemplazo de la válvula aórtica (RVAo) se realice con prontitud (2).

El ventrículo izquierdo en estenosis aórtica

La EAO se asocia con hipertrofia ventricular izquierda (HVI), disfunción diastólica y disminución del acortamiento longitudinal, aunque la fracción de eyección (FEVI) sigue siendo normal en la mayoría de los pacientes (2). El crecimiento auricular izquierdo es común debido a las presiones elevadas de llenado del ventrículo izquierdo. La sobrecarga de presión provoca el remodelado ventricular izquierdo y, en última instancia, la HVI. Esto se ve a menudo como una forma de limitar el estrés de la pared con el fin de mantener la función sistólica (3). El estrés de pared, por la ley de Laplace, está relacionado directamente con la presión intracavitaria y el tamaño de la cavidad, pero inversamente con el espesor de la pared. La adaptación mediante la HVI sigue cuatro patrones mecánicos bien reconocidos: geometría ventricular normal, remodelación concéntrica, hipertrofia concéntrica e hipertrofia excéntrica (4). El remodelado concéntrica se define por una masa ventricular izquierda normal y un mayor espesor relativo de la pared, mientras que la hipertrofia concéntrica se define como una combinación de HVI y mayor espesor relativo de la pared. Estudios recientes sugieren que la remodelación adaptativa se vuelve contraproducente a medida que aumenta la HVI, debido a la consiguiente fibrosis miocárdica. En un estudio reciente, Cioffi et al. demostraron que más del 10 %

de los pacientes con EAO grave asintomática presentaban una HVI inapropiada y estos pacientes tenían un riesgo de muerte o ingreso hospitalario 4-5 veces mayor (5). La HVI se asocia con la hipertrofia de los miofilamentos del músculo cardíaco, pero también con la fibrosis, a expensas de colágeno y fibronectina. Pese a la alta frecuencia de HVI en pacientes con EAO severa, los estudios ecocardiográficos también han demostrado que entre el 10 y el 20 % de los pacientes con EAO no tienen HVI (5).

Intervenciones en la estenosis aórtica: implante valvular transcatóter (TAVI)

La EAo es una enfermedad que progresa lentamente, pero que se asocia con un pronóstico malo pocos años después de la aparición de los síntomas si no se trata con reemplazo de la válvula aórtica (RVAo) (6). El reemplazo quirúrgico de la válvula aórtica había sido el único tratamiento eficaz para la EAo severa durante muchos años. Sin embargo, la implantación de la prótesis valvulares aórticas percutáneas transcatóter (TAVI) ha surgido como una alternativa efectiva al recambio quirúrgico, demostrando resultados a corto y medio plazo comparables o incluso superiores a la técnica quirúrgica independientemente del riesgo quirúrgico de los pacientes (7).

Resultados clínicos después de la TAVI

La TAVI ha transformado el tratamiento de la EAo severa. Sin embargo, quedan ciertos puntos de mejora sobre los resultados a largo plazo de este procedimiento.

- **Mortalidad:** Aunque la TAVI se han asociado con una reducción significativa de la mortalidad en comparación con el manejo conservador, la incidencia de muerte en el primer año post-TAVI no es despreciable. En los 3 ensayos clínicos PARTNER (*Placement of AoRTic traNscathetER valve*), la mortalidad a 1 año post-TAVI fue del 1,1%, 11,8% y 30,7% en pacientes de bajo, moderado y alto riesgo, respectivamente (8-10). En la práctica clínica diaria (excluyendo ensayos clínicos), la mortalidad a 1 año oscila entre el 10 y el 20%, dependiendo del riesgo del paciente (10, 11).
- **Insuficiencia cardíaca (IC):** La IC es responsable del 15% de la mortalidad en pacientes con TAVI. El grupo de Alain Cribier reportó una tasa de ingreso por IC post-TAVI a 1 año del 24,1% (12), siendo significativamente menor en otros

estudios ($\pm 15\%$) (11, 13). La tasa de ingreso por IC se duplica en pacientes con ingresos previos por IC previo al implante de TAVI (12) y también se incrementa en pacientes con niveles altos de NTproBNP (13).

Fundamento científico del estudio DapaTAVI

Impacto de la dapagliflozina en la reducción de los reingresos por IC

El conocimiento científico sobre las bases fisiopatológicas de la IC sugiere que la dapagliflozina, un inhibidor del co-transportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2), puede ser valiosa en el tratamiento de la IC independientemente de la presencia o no de diabetes mellitus (DM). Dapagliflozina puede ejercer efectos cardioprotectores a través de varios mecanismos distintos, entre ellos:

- Optimización de la carga del ventrículo izquierdo secundaria a la reducción de la precarga (mediada por la diuresis osmótica y natriuresis) (14) y la poscarga (que ocurre potencialmente a través de la disminución de la presión arterial y la rigidez) (15).
- Provisión de un suministro de energía cardíaca alternativa en forma de cetonas cardíacas (específicamente hidroxibutirato) (16).
- Inhibición directa del intercambiador de sodio/hidrógeno (Na^+/H) en el miocardio, lo que conduce a la reducción o reversión de lesiones cardíacas, hipertrofia, fibrosis, remodelación y disfunción sistólica (17).
- Reducción de la masa ventricular izquierda y mejora en la función diastólica a través de la inhibición de la fibrosis cardíaca (18).
- Mejoría en la disfunción endotelial (19).
- Aumento de la secreción de glucagón, que potencialmente mejora el rendimiento cardíaco mediante la mayor disponibilidad de una fuente energética, la disminución de la resistencia vascular periférica y el aumento del índice cardíaco (20).

Los pacientes con IC, independientemente de la FEVI, tienen retención de sodio y líquidos, así como disfunción endotelial coronaria, miocárdica y sistémica, incluso en ausencia de DM (21). Como se ha descrito previamente, en base a los efectos natriuréticos, glucosúricos y metabólicos de la dapagliflozina en pacientes con y sin DM, se ha postulado que dicho fármaco pueden beneficiar a pacientes con IC independientemente de la presencia de DM (22). Esto se ha demostrado en varios estudios preclínicos (23, 24). En modelos preclínicos de IC se ha visto que la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa SGLT-2 se asoció con una mejoría de la función cardíaca (16). En modelos preclínicos de infarto de miocardio, la dapagliflozina ha demostrado atenuación de la fibrosis cardíaca, efecto atribuible a la inhibición del cotransportador de sodio-glucosa SGLT-2 y su acción sobre el remodelado miocárdico (23). En otros modelos experimentales de IC sin DM, la inhibición de SGLT-2 ayudaba a prevenir el empeoramiento de la función cardíaca (16).

Evidencia científica de la dapagliflozina en el contexto clínico del estudio

Actualmente tenemos evidencia clínica de la dapagliflozina en reducción de muerte cardiovascular e ingresos por IC en los siguientes escenarios:

- ✚ **Pacientes diabéticos (DM):** estudio DECLARE-TIMI 58 (*Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombolysis in Myocardial Infarction 58*), publicado en *New England Journal of Medicine* en enero de 2019 (25). Dapagliflozina versus placebo mostró una reducción del 17% en la tasa de muerte cardiovascular (CV) y hospitalización por IC en pacientes diabéticos con enfermedad CV establecida o alto riesgo CV. Redujo en un 27% la tasa de hospitalización por IC, y aunque redujo en un 7% la mortalidad total, en este último objetivo, su beneficio no fue estadísticamente significativo.
- ✚ **Pacientes con disfunción ventricular (FEVI \leq 40%):** estudio DAPA-HF (*Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure*), publicado en *New England Journal of Medicine* en noviembre de 2019 (26). Dapagliflozina versus placebo mostró una reducción del 26% en la tasa de muerte CV y hospitalización por IC en pacientes diabéticos y no diabéticos con IC y FEVI \leq 40%. Redujo en un 30% la tasa de hospitalización por IC y en un 17% la mortalidad total. La FDA de los Estados Unidos aprobó recientemente (5 de mayo

de 2020) el uso de dapagliflozina para reducir el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC en pacientes con IC con FEVI reducida con o sin DM.

- ✚ **Pacientes con insuficiencia renal (TFG 25-75 ml/min/1.73 m²):** estudio DAPA-CKD (Dapagliflozin And Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease), presentando en el congreso europeo de cardiología (agosto 2020), pendiente de publicación. Dapagliflozina versus placebo mostró una reducción del 29% en la tasa de muerte CV y hospitalización por IC en pacientes diabéticos y no diabéticos con TFG entre 25 y 75 ml/min/1,73 m². Además, redujo en un 31% la mortalidad por cualquier causa.

En ninguno de los 3 estudios clínicos previamente comentados se ha observado un incremento de la tasa de eventos adversos de la dapagliflozina versus placebo (incluido en el grupo de pacientes no diabéticos), lo que confirma la seguridad del fármaco.

Posible beneficio de Dapagliflozina en pacientes post-TAVI con IC

Aproximadamente 1 de cada 4 pacientes con EAo severa e ingresos previos por IC que se someten a TAVI reingresan en el primer año post-TAVI debido a IC (12, 13). Además, 1 de cada 10 pacientes muere en el primer año después de la TAVI (11). Un estudio reciente mostró que la regresión de la masa ventricular izquierda después de TAVI se asoció con tasas más bajas de mortalidad y hospitalización por IC (27).

Dapagliflozina demostró una reducción de casi el 30% en los reingresos por IC en los ensayos clínicos DECLARE, DAPA-HF y DAPA-CKD (25, 26), incluyendo pacientes DM y no diabéticos, con disfunción ventricular o disfunción renal. Recientemente, otro ensayo clínico (DAPA-LVH) demostró que el tratamiento con dapagliflozina redujo significativamente la masa ventricular izquierda en pacientes con HVI (28), hallazgo presente en casi la totalidad de pacientes con EAo. La regresión de la masa ventricular izquierda sugiere que la dapagliflozina puede estar implicada en el remodelado inverso, lo que justificaría en parte los efectos cardioprotectores de la dapagliflozina.

La justificación para emprender un ensayo clínico como el DapaTAVI se basa en los comentarios anteriores. **Proponemos un ensayo clínico con dapagliflozina (fármaco**



que reduce la IC y la muerte CV, además de causar regresión en la masa ventricular) en pacientes post-TAVI (población con alto riesgo de muerte y reingreso por IC).

Tenemos la intención de llevar a cabo este ensayo en pacientes con ingresos previos por IC (población con el doble de riesgo de reingreso por IC) y alguna de las condiciones donde dapagliflozina demostró beneficio pronóstico (DM, FEVI \leq 40% o TFG 25-75 ml/min/1.73 m²).

Actualmente no existe ningún estudio sobre la terapia médica con dapagliflozina en pacientes post-TAVI. Es más, en el momento actual no existe ninguna terapia farmacológica que sea considerada como tratamiento estándar de los pacientes post-TAVI (más allá del tratamiento antitrombótico). El ensayo DapaTAVI pretende cubrir este vacío y contribuirá a perfeccionar el tratamiento de los pacientes con TAVI en todo el mundo, teniendo un alto potencial científico en cuanto a repercusión en guías de práctica clínica.

PROPÓSITO e HIPÓTESIS

El objetivo general del ensayo DapaTAVI es investigar los efectos del tratamiento con dapagliflozina en la mortalidad y en el riesgo de reingresar por IC en pacientes con EAO severa e ingreso previo por IC sometidos a TAVI con alguna de estas 3 condiciones médicas: DM, FEVI \leq 40% o disfunción renal (TFG 25-75 ml/min/1.73 m²)

Hipótesis

Hipótesis principal:

- 1) El tratamiento con dapagliflozina en pacientes post-TAVI con antecedentes de IC que tengan DM, FEVI reducida o disfunción renal, se asocia con una reducción del combinado de mortalidad o empeoramiento de la IC en el primer año tras la TAVI.

Hipótesis secundarias:

- 1) El tratamiento con dapagliflozina en pacientes post-TAVI con antecedentes de IC que tengan DM, FEVI reducida o disfunción renal, se asocia con una reducción de la mortalidad CV a 1 año.
- 2) El tratamiento con dapagliflozina en pacientes post-TAVI con antecedentes de IC que tengan DM, FEVI reducida o disfunción renal, se asocia con una menor incidencia de FA a 1 año.
- 3) El tratamiento con dapagliflozina en pacientes post-TAVI con antecedentes de IC que tengan DM, FEVI reducida o disfunción renal, se asocia con una mejoría de la clase funcional.

DISEÑO DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

Descripción del diseño del estudio

Dapa-TAVI es un **ensayo clínico pragmático, controlado, prospectivo, aleatorizado, sin enmascaramiento, pero con evaluación ciega de los objetivos** (diseño PROBE). Los pacientes que sean dados de alta tras el implante de una TAVI y que cumplan con todos los criterios de inclusión, y ninguno de los criterios de exclusión, serán elegibles para la participación en el estudio. Los pacientes serán aleatorizados 1:1 a uno de estos dos brazos:

- **Grupo de intervención:** Tratamiento con una dosis oral diaria de dapagliflozina 10 mg.
- **Grupo de control:** no tratamiento con dapagliflozina.

Aparte de la terapia con dapagliflozina (o control), los pacientes serán tratados de acuerdo con las recomendaciones actuales y en base al juicio clínico de su médico responsable.

Objetivos del estudio

➤ OBJETIVO PRIMARIO

- Incidencia del combinado de muerte o empeoramiento de la IC (incluyendo hospitalización por IC o asistencia médica a urgencias por IC precisando tratamiento intravenoso para la IC).

➤ OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Incidencia de los componentes individuales del objetivo primario.
- Incidencia de mortalidad CV.
- Incidencia de nuevo diagnóstico de fibrilación auricular (FA).

➤ OBJETIVOS TERCIARIOS

- Mejoría de la clase funcional en base a la escala de la NYHA (*New York Heart Association*).
- Objetivos de seguridad:
 - Hipotensión sintomática. La hipotensión sintomática incluye mareos posturales con presión arterial sistólica < 100 mmHg, y/o hipotensión ortostática (definida como una disminución de >20 mmHg en la presión arterial sistólica o >10 mmHg en la presión arterial diastólica desde la posición de supino a de pie).
 - Hipoglucemia mayor. La hipoglucemia mayor se define como un evento en el que el investigador confirma todos los siguientes criterios: (1) el paciente experimenta síntomas de deterioro grave en la conciencia o en el comportamiento; 2) el paciente necesita asistencia externa; 3) se necesita una intervención para tratar la hipoglucemia; y (4) la recuperación de los síntomas es rápida después de la intervención.
 - Cetoacidosis, confirmada mediante detección de hipercetonemia y acidosis metabólica con brecha aniónica en presencia de hiperglucemia.
 - Infecciones genitales o urinarias.
 - Amputación no traumática de cualquier parte corporal por vasculopatía.
 - Fascitis necrosante del Perineo (Gangrena de Fournier).
- *Crossovers* (cambios del tratamiento a estudio: incidencia y causas).

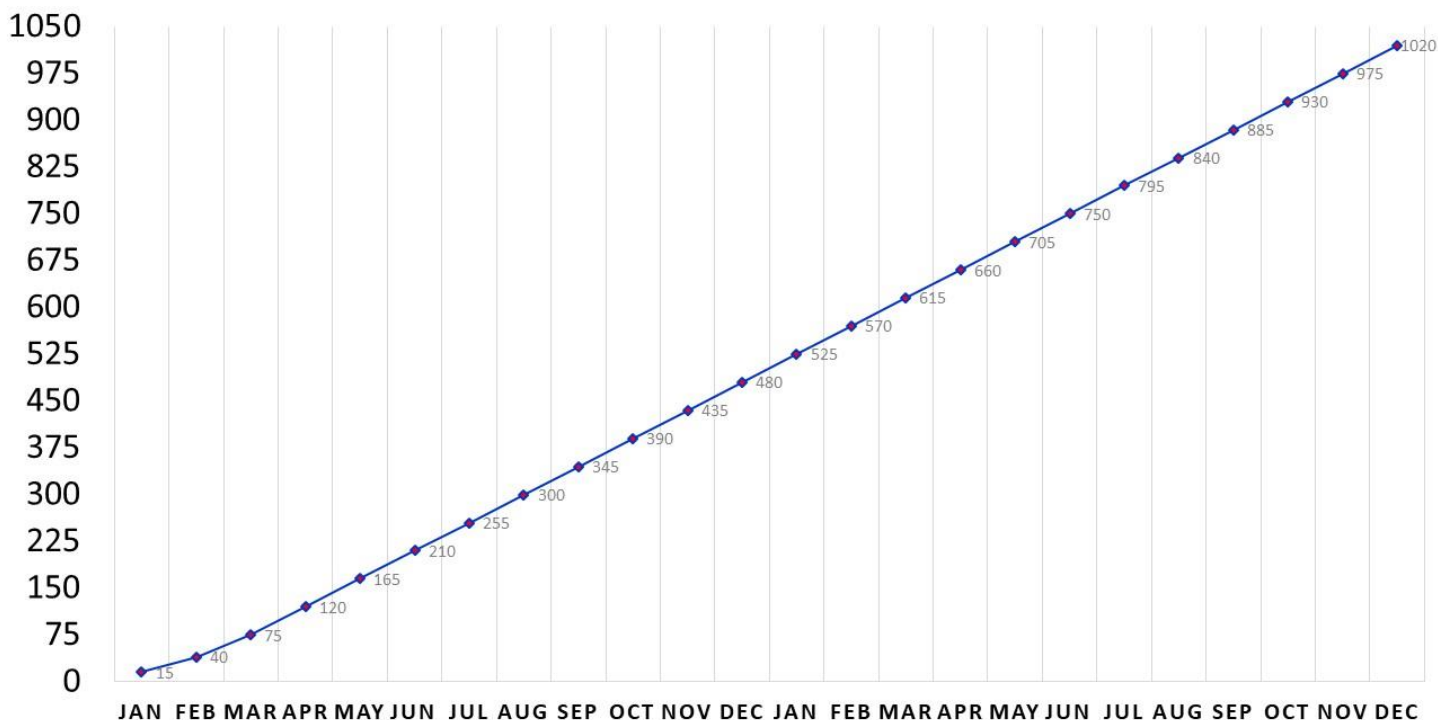
RECLUTAMIENTO

La fecha estimada para iniciar el reclutamiento es el primer trimestre del año 2021. Se prevé que el reclutamiento se realice en un plazo de 2 años. La detección de los pacientes candidatos a participar en el estudio se realizará durante el ingreso hospitalario en el que se implanta la TAVI. Los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión (y no cumplan con ningún criterio de exclusión) serán invitados a participar en el estudio antes del alta hospitalaria. Los pacientes pueden ser reclutados después del alta hospitalaria siempre y cuando la aleatorización se realice dentro de las dos semanas siguientes después de la TAVI.

Las mujeres y los miembros de grupos minoritarios y otras subpoblaciones se incluirán de conformidad con las normas sobre la *Inclusión de Mujeres y Minorías como Participantes en la Investigación de Sujetos Humanos*.

Tasa de reclutamiento prevista:

Anticipated cumulative recruitment



Criterios de inclusión

- **Pacientes ≥ 18 años**, de ambos sexos, con **estenosis aórtica severa** (área valvular aórtica $< 1,0 \text{ cm}^2$ o área indexada $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$, o gradiente medio transvalvular aórtico $\geq 40 \text{ mmHg}$ o velocidad del flujo sanguíneo a través de la válvula $\geq 4,0 \text{ m/s}$) **sometidos a TAVI**.
- **Ingreso por IC previo al implante de TAVI** (incluyendo cualquier asistencia a urgencias por IC que precisase tratamiento intravenoso para la IC) más alguno de los siguientes criterios:
 - **FEVI $\leq 40\%$** .
 - **Diabetes mellitus**.
 - **Tasa de filtrado glomerular según la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 25-75 ml/min/1,73 m²**.
- Consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión

Cualquier paciente que cumpla alguno de los siguientes criterios será excluido de la participación en este estudio:

- 1) Alergia conocida, intolerancia o contraindicación absoluta a dapagliflozina.
- 2) Tratamiento concomitante con cualquier inhibidor SGLT2 o con sulfonilurea. La exclusión de aquellos pacientes que reciben terapia concomitante con sulfonilurea fue debido al mayor riesgo de hipoglucemia severa descrito con la asociación de dapagliflozina y sulfonilurea (29).
- 3) Presión arterial sistólica inferior a 100 mmHg o diastólica $< 50 \text{ mmHg}$.
- 4) Tasa de filtración glomerular (TFG) estimada según la ecuación CKD-EPI $< 25 \text{ ml/minuto}/1,73 \text{ m}^2$ y/o terapia de reemplazo renal en el momento de la randomización.
- 5) Cistitis crónica y/o infecciones recurrentes del tracto urinario (2 o más en el último año).
- 6) Pacientes embarazadas o en fase de lactancia.



- 7) Cualquier patología médica que requiera la prescripción de un inhibidor de SGLT-2 en base al criterio clínico del médico responsable, más allá de la propia participación en el ensayo clínico DapaTAVI.
- 8) Cualquier condición médica que, a juicio del investigador, limite seriamente la esperanza de vida (menos de un año).
- 9) Pacientes que participan en otros ensayos clínicos.

Definiciones de eventos durante el seguimiento

- **Empeoramiento de la IC:** incluye cualquier hospitalización por IC o cualquier visita no planeada a urgencias por IC que requiera tratamiento intravenoso para la IC. Es el mismo end-point empleado en el ensayo clínico DAPA-HF. A continuación, se define hospitalización por IC y asistencia a urgencias por IC.
- **Hospitalización por IC:** la definición de hospitalización por IC se adapta a las Directrices de la Sociedad Europea (ESC) del año 2016 (30), así como al documento publicado por el American College of Cardiology (ACC) y el grupo de trabajo de la American Heart Association (AHA) para estandarizar los eventos clínicos (31). Una hospitalización por IC se define como un evento que cumple TODOS los siguientes criterios:
 - 1) El paciente es ingresado en el hospital con un diagnóstico primario de IC.
 - 2) La duración de la estancia del paciente en el hospital se extiende por lo menos 24 horas (o supone un cambio en la fecha del calendario si los tiempos exactos de ingreso hospitalario y de alta no están disponibles).
 - 3) El paciente presenta síntomas documentados nuevos o que han empeorado debido a la IC, incluyendo al menos UNO de los siguientes:
 - a. Disnea (disnea con esfuerzo, disnea en reposo, ortopnea, disnea nocturna paroxística).
 - b. Disminución de la tolerancia al ejercicio.
 - c. Fatiga.
 - d. Otros síntomas de empeoramiento de la perfusión orgánica o sobrecarga de volumen (según lo determinado por el juicio médico del investigador).
 - 4) El paciente presenta evidencia objetiva de IC nueva o empeoramiento de IC previa, consistente en al menos DOS hallazgos de la exploración física O un

hallazgo de la exploración física y al menos UN criterio de pruebas complementarias, incluyendo:

- a. Hallazgos de la exploración física que se consideran debidos a IC:
 - Edema periférico.
 - Aumento de la distensión abdominal o ascitis (en ausencia de enfermedad hepática primaria).
 - Crepitantes pulmonares.
 - Aumento de la presión venosa yugular y/o reflujo hepatoyugular.
 - Galope (ruido S3).
 - Aumento de peso clínicamente significativo o rápido que se cree que está relacionado con la retención de líquidos.
- b. Datos de pruebas complementarias sugestivos de IC de novo o empeorada, si se obtienen dentro de las 24 horas de la presentación, incluyendo:
 - Aumento de las concentraciones de BNP o NT-proBNP consistentes con descompensación por IC (como BNP > 500 pg/mL o NT-proBNP > 2,000 pg/mL). En pacientes con péptidos natriuréticos crónicamente elevados, se debe señalar un aumento significativo por encima del valor basal.
 - Evidencia radiológica de congestión pulmonar.
 - Evidencia diagnóstica no invasiva de bajo gasto cardíaco o presión de llenado ventricular elevada del lado izquierdo o derecho. En este sentido, los criterios ecocardiográficos podrían incluir: $E/e' > 15$, o patrón de retorno venoso pulmonar con dominancia D, o vena cava inferior dilatada con un colapso mínimo en la inspiración, o integral velocidad-tiempo a nivel del tracto de salida del ventrículo izquierdo disminuida.
 - Evidencia diagnóstica invasiva con cateterismo cardíaco derecho que muestre una presión de enclavamiento capilar

pulmonar de al menos 18 mmHg, una presión venosa central de al menos 12 mmHg, o un índice cardíaco < 2.2 L/min/m².

- 5) El paciente inicia o intensifica tratamiento específico para la IC, incluyendo al menos UNA de las siguientes terapias:
- a. Aumento en la terapia diurética oral.
 - b. Tratamiento diurético o vasoactivo intravenoso (p. ej., inotropo, vasopresor o vasodilatador).
 - o Intervención mecánica o quirúrgica, incluyendo soporte circulatorio mecánico o eliminación mecánica de fluidos (p. ej., ultrafiltración, hemofiltración, diálisis).
- **Asistencia a urgencias por IC:** cualquier visita no planeada por descompensación de IC que precise de terapia intravenosa para la IC, incluidos los medicamentos diuréticos o agentes vasoactivos.
 - **Muerte:** Todas las muertes reportadas después de la aleatorización, excepto las de aquellos pacientes que han retirado su consentimiento, serán analizadas. Las muertes serán subclasificadas según su causa primaria en cardiovascular, no cardiovascular o causa indeterminada de muerte. La clasificación de las muertes como CV o no CV se basa en la causa principal de la muerte. La causa principal se considera como la enfermedad o lesión subyacente que inició todo el proceso de eventos que resultaron en la muerte.
 - **Muerte cardiovascular (CV):** Las muertes CV incluyen muertes que resultan de un infarto de miocardio, muerte súbita cardíaca, muerte por IC, muerte por accidente cerebrovascular, muerte por procedimientos cardiovasculares, muerte por hemorragia CV, y muerte por otras causas CV (31).
 1. Muerte debida a infarto agudo de miocardio (IAM): se refiere a una muerte dentro de los 30 días posteriores a un infarto agudo de miocardio (IAM) relacionado con las consecuencias observadas inmediatamente después del IAM, como IC congestiva progresiva, bajo gasto o arritmias refractarias. El diagnóstico de IAM debe verificarse mediante los criterios de diagnóstico descritos para los IAM (incluidos los resultados de la autopsia que muestren

IAM reciente o trombo coronario reciente) y no debe haber evidencia concluyente de otra causa de muerte. Si la muerte se produce antes de que se pueda obtener la confirmación bioquímica de la necrosis miocárdica, la adjudicación debe basarse en la presentación clínica y en la evidencia electrocardiográfica (ECG). Así se incluye como muerte por IAM la muerte cardíaca repentina e inesperada, con parada cardíaca, en pacientes con síntomas que sugieren isquemia miocárdica, acompañada de elevación de novo del segmento ST, o bloqueo de la rama izquierda de novo, y/o evidencia de trombo fresco por angiografía coronaria y/o en la autopsia, aún en ausencia de información sobre los biomarcadores de necrosis cardíaca. La muerte debida a un IAM que se produce como consecuencia directa de un procedimiento diagnóstico-terapéutico u operación CV se clasificará como muerte debido a otra causa CV.

2. Muerte súbita cardíaca: se refiere a la muerte que ocurre inesperadamente e incluye los siguientes tipos de muerte:
 - a. Muerte presenciada e instantánea sin síntomas.
 - b. Muerte presenciada dentro de los 60 minutos posteriores a la aparición de síntomas cardíacos de novo.
 - c. Muerte presenciada y atribuida a una arritmia identificada (por ejemplo, capturada en un registro de ECG o presenciada en un monitor por un médico o paramédico, o encontrada en la revisión de un desfibrilador automático implantable).
 - d. Muerte tras la reanimación sin éxito por una parada cardíaca o muerte en las primeras 24 horas post-reanimación, sin identificación de una etiología no cardíaca.
 - e. Muerte > 24 horas después de que un paciente haya sido reanimado con éxito de una parada cardíaca y sin identificación de una etiología no CV.
 - f. Muerte no presenciada en un sujeto visto vivo y clínicamente estable 24 horas antes de ser encontrado muerto sin ninguna evidencia que respalde una causa específica no CV de la muerte (se debe

proporcionar información sobre el estado clínico del paciente antes de la muerte, si está disponible).

3. Muerte debida a IC o Shock Cardiogénico: se refiere a la muerte que ocurre en el contexto de síntomas y/o signos de IC excluido el contexto de un IAM, sin evidencia de otra causa de muerte. Esta categoría incluirá la muerte súbita que ocurra durante un ingreso por empeoramiento de la IC. Los signos y/o síntomas de IC incluyen cualquiera de los siguientes:
 - a. Síntomas que requieran el inicio o aumento del tratamiento dirigido a la IC o que ocurren en un paciente que ya está recibiendo la terapia máxima para la IC.
 - b. Síntomas de IC o signos que requieren terapia intravenosa continua o administración de oxígeno.
 - c. Confinamiento en la cama principalmente debido a síntomas de IC.
 - d. Edema pulmonar que causa taquipnea y angustia en ausencia de un IAM o una arritmia primaria.
 - e. Shock cardiogénico en ausencia de IAM o arritmia primaria. El shock cardiogénico se define como presión arterial sistólica < 90 mmHg durante más de 1 hora, secundaria a la disfunción cardíaca y asociada con al menos uno de los siguientes signos de hipoperfusión: piel fría y húmeda; oliguria (diuresis < 30 ml/hora); índice cardíaco $< 2,2$ L/min/m²; requerimiento de agentes inotrópicos o vasopresores positivos y/o necesidad de soporte mecánico.
4. Muerte por accidente cerebrovascular: cuando el evento cerebrovascular o sus secuelas conducen a la muerte, generalmente dentro de los primeros 30 días. El evento cerebrovascular debe ser verificado por los criterios de diagnóstico descritos para los eventos cerebrovasculares (incluidos los resultados de la autopsia) y no debe haber evidencia concluyente de otra causa de muerte.
5. Muerte debida a procedimientos CV: se refiere a la muerte causada por las complicaciones inmediatas de un procedimiento cardíaco.
6. Muerte debida a hemorragia CV: se refiere a la muerte relacionada con hemorragias CV, tales como una hemorragia intracraneal diferentes al

accidente cerebrovascular, la ruptura vascular no procedimental o no traumática (p. ej., aneurisma aórtico) o la hemorragia que causa taponamiento cardíaco.

7. Muerte por otras causas CV: se refiere a una muerte por causa CV no incluida en las categorías anteriores, pero con una causa específica y conocida (por ejemplo, embolia pulmonar o enfermedad de arteria periférica).
- **Muerte no CV**: La muerte no CV se define como cualquier muerte no cubierta en las definiciones previamente expuestas de muerte CV y que cae en una de las siguientes categorías:
 1. Insuficiencia pulmonar.
 2. Insuficiencia Renal.
 3. Causas gastrointestinales.
 4. Etiología hepatobiliar.
 5. Etiología pancreática.
 6. Infección (incluye sepsis).
 7. Inflamación (p. ej., Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica / Inmune).
 8. Hemorragia que no es sangrado CV ni accidente cerebrovascular.
 9. Procedimiento o cirugía no CV.
 10. Traumatismo.
 11. Suicidio.
 12. Reacción adversa o sobredosis de medicamentos.
 13. Causa Neurológica (no CV)
 14. Cáncer.
 15. Otras causas no CV.
 - **Causa indeterminada de muerte**: Se refiere a una muerte no atribuible a una de las categorías anteriores de muerte por causa CV o no CV. La incapacidad de clasificar la causa de la muerte puede deberse a la falta de información (por ejemplo, la única información disponible es "paciente muerto") o cuando no hay suficiente información de apoyo para asignar la causa de la muerte. En general, la mayoría de las muertes deben ser clasificables como CV o no CV, y el uso de esta

categoría de muerte, por lo tanto, no es aconsejable y debería aplicarse a pocos pacientes.

- **Fibrilación auricular (FA):** El diagnóstico de FA se basa en el hallazgo físico de un ritmo cardíaco irregular y se confirma con un ECG o una tira de ritmo.
- **Estado funcional:** El estado funcional se medirá con la clasificación de la New York Heart Association (NYHA).

Adjudicación de eventos

Una vez que un posible evento es detectado ya sea por un investigador local o durante un seguimiento, se solicitará un informe al hospital en el que el paciente está ingresado (con cualquier identificación personal del paciente cegada). Todos los eventos deben ser adjudicados por el Comité de Adjudicación de Eventos Clínicos (*Clinical Events Adjudication Committee*, CEAC). Para la evaluación de los eventos, el investigador local debe preparar copias anónimas de la fuente original de datos (informes clínicos, pruebas complementarias [cateterismos, ECG, rayos X, etc.], pruebas de laboratorio y toda la información pertinente). El investigador regional será el responsable de enviar la información confidencial al coordinador científico del estudio, quien preparará la documentación para el CEAC. El CEAC tendrá un presidente y 4 miembros adicionales. Todos los eventos serán evaluados por al menos 2 miembros del CEAC. En caso de controversias, prevalecerá la opinión del presidente.

Se realizará un seguimiento de todos los pacientes a los 3 meses y al 1 año. Todos los pacientes completarán 1 año de seguimiento, independientemente de que se haya adjudicado un evento previamente. Para el objetivo primario compuesto del estudio, se incluirá en el análisis el primer evento, pero para los objetivos secundarios se evaluarán individualmente los diferentes eventos en los mismos pacientes.

SELECCIÓN DE CENTROS

Cualquier centro con programa de TAVI con un implante mínimo de 36 TAVIs al año será elegible para participar en el estudio. Durante la selección del hospital, se evaluará el número de pacientes dados de alta con TAVI durante los últimos 12 meses. Se acordará con el hospital un número mínimo de pacientes por año (n=12). Se priorizarán hospitales con registros médicos electrónicos.

ALEATORIZACIÓN

Los pacientes serán seleccionados durante la hospitalización en la que se implantó la TAVI. Al alta (o en los primeros 14 días post-TAVI), tras firmar el consentimiento informado, los pacientes serán aleatorizados para recibir o no dapagliflozina. Así mismo, tras el alta, los pacientes serán incluidos en el programa de seguimiento de TAVI de cada centro (según la práctica local).

La aleatorización se realizará a través de la web o a través de una aplicación móvil dedicada específicamente a ello. Cada investigador que participe en el ensayo tendrá un nombre de usuario y una contraseña de inicio de sesión que lo vincularán a un hospital específico. Durante la aleatorización, se necesitarán completar 10 campos:

1. Nombre completo del paciente.
2. Teléfonos (personales y de familiares).
3. Fecha de TAVI.
4. Edad.
5. Sexo.
6. DM.
7. Creatinina (mg/dL).
8. FEVI (%).
9. ¿Cumple el paciente todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión? (Sí/No, sólo se pueden aleatorizar si se selecciona sí).
10. ¿El paciente ha dado su consentimiento informado? (Sí/No, sólo se pueden aleatorizar si se selecciona sí)

Los datos se almacenarán en un servidor seguro ubicado en el Centro Coordinador (Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo) y se mantendrán confidenciales de acuerdo con la normativa legal de protección de datos.

ESTRATEGIAS DE SEGUIMIENTO Y COMPROMISO

El seguimiento consistirá en llamadas telefónicas y revisión de los registros médicos de los pacientes.

El seguimiento será centralizado, a través del centro coordinador, evaluando estado de salud (estado vital e ingresos hospitalarios/asistencias a urgencias) y adherencia al “brazo” del estudio (dapagliflozina o no dapagliflozina). En caso de que el paciente haya presentado algún evento, incluido cualquier ingreso hospitalario o asistencia a urgencias, se contactará con el investigador local, para que revise la historia clínica del paciente. Una vez que un investigador local identifique que un paciente ha sido ingresado por cualquier evento potencialmente relevante para el estudio, él/ella será responsable de recopilar la información (informe de admisión, pruebas, etc.) y enviarlo cegado al centro coordinador para proceder al proceso cegado de adjudicación de eventos.

Los seguimientos se realizarán en 2 periodos de tiempo: 3 ± 1 mes, 12 meses.

Estrategias de compromiso / retención del paciente

Después de la aleatorización, cada paciente recibirá una tarjeta que identifica el ensayo clínico y que contendrá una breve explicación de los objetivos de este. En esta tarjeta se indicará el brazo en el que se incluyó el paciente (dapagliflozina sí o no), junto con un número de teléfono central y un correo electrónico. Se animará al paciente a ponerse en contacto (llamada telefónica o correo electrónico) para cualquier pregunta relacionada con el ensayo (ya sea de los pacientes o de cualquier médico que vea al paciente). Cualquier cambio relacionado con la terapia con dapagliflozina (detener o iniciar dapagliflozina) se comunicará idealmente antes de la implementación para que el equipo de investigación pueda anotar las razones del cambio. Además, cualquier cambio en el estado clínico (admisiones, síntomas, etc.) relacionado con el fármaco del estudio puede ser reportado usando el número de teléfono o correo electrónico que se facilitan. A los pacientes se les pedirá que lleven la tarjeta de estudio siempre con ellos para facilitar la interacción. No se establecerán incentivos para participar en el estudio.

EXCLUSIÓN DE PARTICIPANTES

Dado que se trata de un estudio abierto (sin cegamiento en relación al tratamiento) con un medicamento aprobado, y que los crossovers no son un criterio para la retirada de un paciente del estudio (ver más abajo), la única razón para la exclusión de un paciente del estudio es la disposición del paciente a ser retirado del ensayo.

CROSSOVERS

Cualquier cambio de grupo (suspender el tratamiento con dapagliflozina en el grupo de tratamiento con dapagliflozina o iniciar tratamiento con dapagliflozina en el grupo de control) podrá ser llevado a cabo por el personal facultativo médico responsable de la atención al paciente, bajo su responsabilidad. Se pedirá a los pacientes y a sus médicos responsables que contacten con el centro de coordinación central para comentar el cambio de grupo antes de tomar la decisión. El médico responsable del paciente tomará siempre todas las decisiones, pero solo se les animará a hacerlo si existe una clara indicación para ello.

Los cambios de grupo se anotarán junto con el principal motivo que ha llevado a este cambio. Los pacientes que cambien de grupo permanecerán en el ensayo y recibirán los seguimientos establecidos en el protocolo. Como el principal criterio de valoración del estudio se basa en el principio de "intención de tratar", se analizará a los pacientes según la aleatorización, con independencia de los cambios de grupo. El análisis *a posteriori* tendrá en cuenta los cambios de grupo, y analizará a los pacientes que se mantengan en el grupo de la aleatorización original durante todo el seguimiento del estudio (véanse los grupos preespecificados).

TERMINACIÓN PREMATURA DEL ESTUDIO

El estudio se suspenderá temporalmente o se finalizará de forma prematura si existen suficientes motivos fundamentados. El IP proporcionará al CEIm la notificación por escrito, documentando los motivos de la suspensión o la finalización del estudio.

Algunas de las circunstancias que pueden justificar la finalización o suspensión son:

- Determinación de riesgos inesperados, significativos o inaceptables para los participantes (véase la sección "Análisis intermedios").
- Demostración de la eficacia que justificaría la finalización.
- Cumplimiento insuficiente de los requisitos del protocolo.
- Los datos no son lo suficientemente completos y/o evaluables.

ESTRATEGIA DE TERAPIA DE DAPAGLIFLOZINA

Tratamiento durante la hospitalización de TAVI (antes de la aleatorización)

Durante la fase hospitalaria, los pacientes recibirán tratamiento según el criterio clínico de su médico responsable, aconsejando cumplir las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

Terapia con SGLT-2 antes de la aleatorización

En el DapaTAVI, la aleatorización se realiza en el momento del alta, o tras el alta pero dentro de los 14 primeros días después del implante de la TAVI. El tratamiento administrado durante la hospitalización índice (es decir, antes de la aleatorización) queda completamente a juicio del médico responsable. Los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores SGLT-2 en el momento de la aleatorización no se incluirán en el ensayo.

Dapagliflozina tras la aleatorización

- **DOSIS DE DAPAGLIFLOZINA:** Dapagliflozina 10 mg una vez al día.
- **RUTA DE ADMINISTRACION:** Oral.
- **SUMINISTRO DE DAPAGLIFLOZINA:** Dado que se trata de un ensayo clínico independiente cuyo promotor es una entidad no lucrativa de carácter científico, se establecerá un acuerdo con cada centro participante para el suministro del fármaco. En caso de que no exista un acuerdo común sobre su administración, será aportado por el promotor (Sociedad Española de Cardiología).
- **DURACIÓN DEL TRATAMIENTO:** El paciente se mantendrá con / sin dapagliflozina durante todo el período de estudio (1 año), siempre que no se produzca un cambio de grupo.

MANEJO DE PACIENTES DESPUÉS DE LA OCURRENCIA DE UN EVENTO

Cuando un paciente presente un acontecimiento clínico (incluido o no en la lista de eventos clínicos analizables), se recomienda a sus médicos responsables que avisen al centro coordinador y al IP local. Los pacientes que presenten cualquier evento incluido como objetivo del estudio permanecerán igualmente en el estudio hasta completar todo el seguimiento del estudio (1 año).

En el caso de que un paciente presente un evento, se recomienda firmemente tratar a los pacientes de acuerdo con las directrices de práctica de clínica. Si el médico considera apropiado iniciar o suspender tratamiento con dapagliflozina u otro inhibidor de SGLT-2, prevalecerá siempre su criterio. Se anotarán los cambios de grupo y los pacientes recibirán el seguimiento conforme a la planificación original.

En todos los casos, los cardiólogos del equipo de investigación estarán disponibles para comentar el tratamiento de los pacientes en cualquier momento.

RECOPIACIÓN DE DATOS y PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Pruebas y evaluaciones del estudio

DapaTAVI es un ensayo clínico pragmático, abierto y aleatorizado. No existe un procedimiento médico específico más allá de los seguimientos telefónicos. No se realizarán pruebas ni reconocimientos médicos específicos para este estudio. Todos los reconocimientos e intervenciones serán los indicados según la práctica clínica habitual, y los investigadores del estudio tomarán los datos de las historias clínicas.

Registro de datos

Se recogerán las siguientes variables y se incluirán en el CRD electrónico.

VARIABLES BASALES	
Número	Variable
Datos demográficos y antropométricos	
1	Edad
2	Sexo
3	Peso
4	Talla
Factores de riesgo cardiovascular	
5	Hipertensión
6	Diabetes mellitus
Historia cardiovascular	
8	Enfermedad arterial periférica
9	Cardiopatía isquémica
10	Infarto de miocardio previo
11	Accidente cerebrovascular previo
12	Fibrilación auricular
13	Bloque de rama previo a TAVI
14	Marcapasos anterior
15	Bioprótesis aórtica previa
16	Valvuloplastia previa
Comorbilidad	
17	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
18	Enfermedad renal crónica
Datos ecocardiográficos (antes de TAVI)	
19	Fracción de eyección ventricular izquierda

20	Área Válvula aórtica
21	Gradiente medio transvalvular aórtico
22	Hipertrofia ventricular izquierda
23	Insuficiencia mitral moderada-grave
Datos de laboratorio (antes de la aleatorización)	
24	Hemoglobina
25	Creatinina
26	NT-proBNP
Complicaciones post TAVI (antes de la aleatorización)	
27	Bloqueo de rama post-TAVI
28	Insuficiencia aórtica moderada-grave
29	Fracción de eyección ventricular izquierda
30	Necesidad de marcapasos
Tratamiento al alta	
31	AAS
32	Inhibidor P2Y12
33	Anticoagulación
34	IECA/ARA-2/ARNI
35	B-bloqueante
36	Antialdosterónico
37	Diurético
38	Antidiabéticos orales
39	Insulina

PÁGINA WEB Y APLICACIÓN PARA MÓVILES: SISTEMA DE ALEATORIZACIÓN Y CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Página web DapaTAVI

Habrà una página web con información general sobre el ensayo, que estará a disposición del público general (sin iniciar sesión). Cada investigador dispondrá de un nombre de usuario y una contraseña para iniciar sesión en la página. El nombre de usuario/contraseña identifica al centro del investigador (información utilizada para la aleatorización).

Al iniciar sesión aparecerán varias opciones, como la posibilidad de descargar el protocolo, los consentimientos informados o las tarjetas de identificación de los participantes.

Aplicación móvil DapaTAVI

Habrà una aplicación para teléfonos móviles que incluirá la mayor parte de la información de la página web. De forma análoga a la página web, dicha aplicación requerirá un registro por parte del investigador (con nombre de usuario y contraseña) para poder tener acceso al inicio de sesión. El principal objetivo de esta aplicación es facilitar el reclutamiento.

Sistema de aleatorización

Una vez que el paciente esté preparado para participar en el estudio y haya firmado el consentimiento informado, los investigadores harán clic en el botón "Aleatorizar un nuevo paciente". Se pedirá información de 10 variables, y si su introducción es correcta, se aleatorizará al paciente y mostrará el número de estudio del paciente y la asignación del tratamiento. La aleatorización será por bloques permutados, tal y como se describirá posteriormente (página 57). Dicha aleatorización se podrá hacer desde la página web o desde la app móvil. A continuación, se describen las 10 variables necesarias:

1. Nombre completo del paciente.
2. Teléfonos (personales y de familiares).
3. Fecha de TAVI.
4. Edad.
5. Sexo.
6. DM.
7. Creatinina (mg/dL)
8. FEVI (%).
9. ¿Cumple el paciente todos los criterios de inclusión y ninguno de los criterios de exclusión? (Sí/No, sólo se pueden aleatorizar si se selecciona sí).
10. ¿El paciente ha dado su consentimiento informado? (Sí/No, sólo se pueden aleatorizar si se selecciona sí)

Cuaderno de recogida de datos electrónico

Para cumplimentar los datos iniciales y los de seguimiento, existe otro botón que mostrará al investigador el cuaderno de recogida de datos electrónico (CRDe). Habrá un CRDe, accesible a través de Internet, donde se cargará la información necesaria para el ensayo (véase la sección de "Recogida de datos").

Se ofrecerá a los investigadores la posibilidad de que el centro coordinador (Hospital Universitario de Alvaro Cunqueiro, Vigo, España) cumplimente los datos de las variables iniciales. Para ello se les pedirá una copia del informe de alta. Para cumplir con la ley de protección de datos, los informes de alta deberán enviarse a través de un sistema seguro, previa seudonimización, eliminando todos los datos que puedan suponer la identificación del sujeto y sustituyéndolos por el código del paciente en el ensayo.

- Cuando se acceda a través de Internet, habrá una opción para "cargar el informe de ingreso". Se seleccionará el archivo del informe (.pdf o .doc) y se cargará en el sistema. Dado que las variables recogidas en el ensayo DapaTAVI son las que



están disponibles clínicamente, se espera que la mayor parte de la información aparezca en el informe de ingreso.

- Cuando se acceda a través de la app del móvil, existirá la posibilidad de hacer una foto al informe de acceso con la cámara del móvil desde la propia app. Para evitar que las fotos de los informes de ingreso se queden en los teléfonos móviles, la app no permitirá seleccionar fotos realizadas con anterioridad, sino únicamente el acceso directo a la cámara a través de la aplicación. Dichas fotos no quedarán guardadas en el teléfono móvil.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES

- **Seguimiento específico.** Se realizará un seguimiento a todos los pacientes, por teléfono o revisando sus historias clínicas, a los 3 ± 1 meses, y a los 12 meses, para conocer su estado vital y la aparición de acontecimientos clínicos o de algún efecto adverso. Cada vez que un paciente presente un acontecimiento clínico, se solicitará la historia clínica al IP local. El ensayo DapaTAVI no necesita ECG, ecocardiograma ni pruebas analíticas específicas, sino únicamente datos clínicos.

Se ofrecerá a los investigadores la posibilidad de realizar las llamadas telefónicas desde el centro coordinador (Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, España). Esto se acordará al inicio del estudio o en cualquier momento durante su ejecución (es decir, si en un primer momento un centro estaba dispuesto a realizar los seguimientos telefónicos, pero posteriormente considera que no es posible, el centro coordinador asumirá esta responsabilidad en cualquier momento).

Durante las llamadas telefónicas se completarán los siguientes campos después de hablar con el paciente o su familia:

1. Estado vital (vivo/muerte). Si muerte, causa de la muerte (CV, no CV).
2. Cualquier ingreso hospitalario o asistencia a urgencias (sí/no).
Si el paciente falleció o fue ingresado en un hospital o acudió a urgencias, se solicitarán al investigador local informes médicos del éxito o los ingresos/asistencias a urgencias.
3. Cualquier posible evento adverso asociado a la dapagliflozina.
4. Permanencia en el grupo asignado en la aleatorización (sí/no). Si la respuesta es no: fecha (mes/año) del cambio de grupo y causa del cambio (campo de texto libre).
5. Clase funcional por la escala NYHA.

Posteriormente, en el apartado de “Justificación y legalidad del tratamiento de datos personales” se detallan aspectos éticos y legales en relación con el seguimiento centralizado telefónico.

- **Seguimiento general.** Todos los pacientes recibirán el seguimiento habitual en su centro para pacientes después de TAVI. Cuando se detecte un posible evento o acontecimiento adverso, el investigador local deberá enviar un informe al centro coordinador para que el comité de validación lo evalúe.
- **Datos específicos:** Aunque no es obligatorio, se alentará a los investigadores a que reporten información sobre pruebas de ECG, estudios analíticos y ecocardiográficos, que se realicen durante el primer año post-TAVI como parte de la práctica clínica habitual.

Comité de vigilancia de datos y seguridad

Se establecerá un Comité de vigilancia de datos y seguridad (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) que revisará formalmente los datos acumulados de este ensayo para asegurar que no haya un aumento evitable del riesgo de daño para los pacientes. Se realizarán dos análisis intermedios del criterio principal de valoración y de los criterios de valoración de seguridad secundarios cuando se hayan validado el 33 % (81) y el 66% (172) de los acontecimientos (véase la sección "Análisis intermedios" que aparece más adelante). El DSMB será presidido por un cardiólogo académico experto en atención de pacientes post-TAVI y análisis estadísticos, con experiencia en ensayos clínicos.

Cronograma del estudio

- **SELECCIÓN:** Durante la hospitalización en la que se implantó la TAVI.
- **ALEATORIZACION:** Previo al alta hospitalaria, se llevará a cabo la aleatorización y se registrarán los datos basales del paciente. El investigador debe asegurarse de que el paciente firme el consentimiento informado, cumpla con los criterios de inclusión y no tenga criterios de exclusión.
- **FASE ABIERTA DE TRATAMIENTO:** 1 año.
 - **PRIMER SEGUIMIENTO.** A los 3±1 meses. Se realizará un seguimiento clínico (revisión telefónica y de la historia clínica) para detectar cualquier

evento potencial (objetivos del estudio y eventos adversos), así como adherencia terapéutica.

- **SEGUIMIENTO FINAL.** A los 12 meses tras el implante de TAVI, se realizará un seguimiento clínico (revisión telefónica y de la historia clínica) para detectar cualquier evento potencial (objetivos del estudio y eventos adversos).
- **VISITA DE TERMINACIÓN PRECOZ.** En caso de que un paciente abandone el estudio antes de tiempo (por decisión personal), en el momento en que abandone el estudio se realizará un seguimiento clínico (por teléfono y revisando las historias clínicas).

	SELECCIÓN	ALEATORIZACIÓN	SEGUIMIENTO	
	Durante el ingreso	En el momento del alta	Después del alta Mes 3±1	Mes 12
Datos administrativos				
Criterios de inclusión/exclusión	X			
Consentimiento informado		X		
Datos personales		X		
Datos clínicos				
Historial médico		X		
Datos sobre TAVI		X		
Examen físico		X		
Historial de medicamentos		X		
ECG		X	X*	
Ecocardiografía		X	X*	
Datos de laboratorio		X	X*	
Medicamentos en el momento del alta		X		
Fármaco (dapagliflozina si/no)				
Aleatorización		X		
Seguimiento				
Estado vital			X	X
Eventos clínicos			X	X
Eventos adversos			X	X
Adición de un inhibidor SGLT-2			X	X
Interrupción de dapagliflozina			X	X
Clase funcional			X	X



* Aunque no es obligatorio, se alentará a los investigadores a adjuntar ECG, informes de ecocardiogramas y datos de pruebas de laboratorio realizados durante el primer año después del implante de TAVI, como parte de la práctica clínica habitual

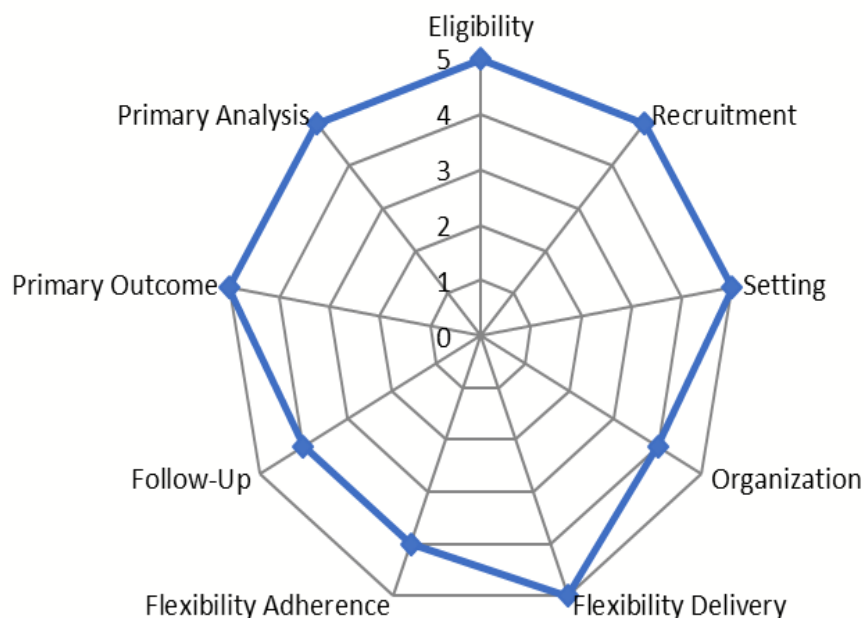
JUSTIFICACIÓN DE ENSAYO PRAGMÁTICO

Diseño de estudio

El estudio “Dapagliflozina después del implante de prótesis valvular aórtica percutánea” (DapaTAVI) es un ensayo clínico multicéntrico nacional, pragmático, controlado con grupos paralelos, prospectivo, aleatorizado, abierto, con cegamiento en la evaluación de los criterios de valoración, fase IV (32).

Carácter pragmático

Los ensayos clínicos pragmáticos se realizan bajo condiciones normales, con la intención de ofrecer resultados más aplicables a la práctica clínica y a la toma de decisiones. La adecuación del objetivo perseguido por el estudio DapaTAVI al diseño pragmático se evaluó mediante los nueve dominios de la herramienta PRECIS-2 (33):



1. **Elegibilidad** - ¿En qué medida los participantes en el ensayo son similares a los que recibirían esta intervención si formase parte de la atención habitual?
 - Los criterios de exclusión se limitan fundamentalmente a las contraindicaciones formales para los inhibidores de la SGLT-2. No hay restricciones específicas presentes y los criterios de inclusión son extremadamente flexibles: cualquier paciente con EAO y cualquier grado de HVI siendo dado de alta después de TAVI con antecedentes previos de IC o FEVI \leq 40% es elegible (Puntuación 5).
2. **Reclutamiento** - ¿Cuánto esfuerzo, más allá del que se realizaría en el ámbito de la atención habitual para involucrar a los pacientes, se realiza para reclutar a los participantes?
 - El reclutamiento de los participantes se produce al recibir el alta en hospitales de referencia secundarios y terciarios. No se utilizan recursos complementarios o publicidad para el reclutamiento (Puntuación 5).
3. **Ámbito** - ¿Cuánta diferencia existe entre el ámbito del ensayo y el de la atención habitual?
 - Ámbito idéntico al de la atención habitual (Puntuación 5).
4. **Organización** - ¿Cuánta diferencia existe entre los recursos, la experiencia profesional y la organización que presta la atención en el grupo de intervención del ensayo y los disponibles en la atención habitual?
 - Los participantes reciben tarjetas con información. Los participantes tienen a su disposición un sistema de información telefónica que responde a sus preguntas (Puntuación 4).
5. **Flexibilidad (administración del tratamiento)** - ¿Cuánta diferencia existe entre la flexibilidad con la que se administra el tratamiento y la flexibilidad que probablemente existiría en la atención habitual?
 - Flexibilidad total, dapagliflozina 10 mg una vez al día (Puntuación 5).
6. **Flexibilidad (cumplimiento)** - ¿Cuánta diferencia existe entre la flexibilidad con la que los pacientes deben cumplir el tratamiento y la flexibilidad que probablemente tendrían en la atención habitual?
 - De forma habitual se anima a los pacientes a cumplir con el tratamiento. Se anima a los profesionales sanitarios a mantener el tratamiento salvo que

aparezca una nueva indicación clínica clara. No se aplican otras medidas para mejorar el cumplimiento (Puntuación 4).

7. **Seguimiento** - ¿Cuánta diferencia existe entre la intensidad de la evaluación y el seguimiento de los participantes del ensayo y el seguimiento más probable en la atención habitual?
 - Los participantes reciben el mismo seguimiento que con la atención habitual, excepto por dos llamadas telefónicas más durante el periodo de seguimiento (Puntuación 4).
8. **Criterio principal de valoración** - ¿En qué medida el criterio principal de valoración es importante para los participantes?
 - El criterio principal de valoración está formado por una combinación de criterios de valoración clínicos, importantes y significativos: mortalidad, y empeoramiento de IC (ingreso por IC o asistencia a urgencias por IC) (Puntuación 5).
9. **Análisis principal** - ¿En qué medida se incluyen todos los datos en el análisis del criterio principal de valoración?
 - El análisis principal se lleva a cabo aplicando el principio de "intención de tratar" a todo el conjunto de datos, independientemente del cumplimiento (Puntuación 5).

➤ **Grupo completo de análisis:**

En este documento, el término "grupo completo de análisis" hace referencia al grupo de análisis lo más completo y cercano posible al ideal de "intención de tratar", incluyendo a todos los pacientes aleatorizados. Se excluirá de este conjunto de datos a los pacientes que no cumplan alguno de los criterios de inclusión (incumplimiento de la elegibilidad). Para evitar sesgos, se deben aplicar las siguientes consideraciones:

- El criterio de inclusión se valorará antes de la aleatorización.
- La detección de los incumplimientos de la elegibilidad relevantes se llevará a cabo de forma completamente objetiva.
- Todos los incumplimientos detectados para los criterios de inclusión particulares serán excluidos.

➤ **Grupo de análisis por protocolo:**

El "grupo por protocolo" corresponde al subgrupo de los pacientes del grupo completo de análisis sin los casos de cambios de grupo. En este conjunto de datos, los datos de los pacientes que cambien el grupo que se les asignó aleatoriamente se censurarán en el momento del cambio.

ALEATORIZACIÓN

La aleatorización se realizará de forma central, a través de Internet o de una aplicación específica para móviles. La aleatorización seguirá el diseño de bloques permutados, teniendo en cuenta 3 variables (DM, FEVI \leq 40% y TFG 25-75 ml/min/1,73 m²), con distintos tamaños de bloque para asegurar la continua equivalencia del tamaño de cada grupo, y se estratificará por centro.

Cálculo del tamaño muestral

El número de pacientes se determinó para la valoración del objetivo primario.

➤ **Supuestos:**

- Valor total de alfa: 0,05
 - Método de Haybittle-Peto para análisis intermedio
 - 1° análisis intermedio: valor alfa 0.001
 - 2° análisis intermedio: valor alfa 0.001
 - Análisis final: valor alfa 0.05
- Potencia: 0,80.
- Prueba: log-rank (superioridad – dos caras)
- Efecto de tratamiento mínimo: HR 0,70.
- Incidencia del objetivo primario (grupo control): 30%
- Período de inclusión de pacientes: 2 años
- Período de seguimiento: 1 año para todos los pacientes.
- Porcentaje previsto de sujetos perdidos/retirados: 5%

➤ **Número de eventos finales primarios esperados:** 260.

➤ **Tamaño de la muestra:** 1.020 participantes

TALLA DE MUESTRA ADAPTATIVA:

El tamaño muestral de este estudio se basa en la incidencia prevista del criterio principal de valoración. Se prevé que la incidencia a 1 año del objetivo principal sea del 30% en el brazo de control y del 21% en el brazo de dapagliflozina (por lo tanto, del 25,5% en la población global). Para reducir las posibilidades de tener un estudio con poca potencia secundaria a una tasa de eventos inferior a la prevista, se realizará un examen cegado de la tasa general de eventos del estudio 3 meses antes de cerrar el reclutamiento. Se prevé que en ese momento \pm 400 pacientes hayan completado el seguimiento de 12 meses. En el caso de que la tasa global de acontecimientos sea inferior al 25 %, el DSMB debatirá la posibilidad de recalcular el tamaño muestral de acuerdo con la tasa de acontecimientos real, y el presidente decidirá si es necesario aumentar el tamaño muestral (por tanto,

ampliar el periodo de reclutamiento). Dado que este análisis adopta un diseño con enmascaramiento, los ajustes por multiplicidad no son necesarios y no se aplicarán.

Análisis intermedios

Se realizarán dos análisis intermedios del criterio principal de valoración y de los criterios de valoración de la seguridad secundarios cuando se hayan validado el 33% (n=86) y el 66 % (n=172) de los eventos. Los análisis intermedios de eficacia y seguridad se llevarán a cabo siguiendo las mismas pautas metodológicas descritas en este documento para el análisis final. Las reglas de detención para el análisis de la eficacia se basarán en el enfoque estadístico de Haybittle-Peto, con un valor total de alfa de 0,05. Los análisis de seguridad se realizarán aplicando métodos de estadística descriptiva a los datos y se acompañarán del cálculo de los intervalos de confianza. No se predefinirán reglas de detención estadística formales para los datos de seguridad.

Reducción de sesgos

- **Aleatorización:**

La aleatorización introduce un elemento deliberado de azar en la asignación de los tratamientos a los participantes de un ensayo clínico. En este ensayo, el método de aleatorización se organiza centralmente, y se caracteriza por estar estratificada por centro y seguir un diseño de bloques permutados, con distintos tamaños de bloque para reducir la previsibilidad de la secuencia aleatoria.

- **Enmascaramiento:**

Dado que este estudio sigue un diseño PROBE, se caracteriza intrínsecamente por no aplicar enmascaramiento en la asignación del tratamiento, pero sí en la evaluación de los endpoints. El enmascaramiento no afecta ni al paciente ni al profesional sanitario. Por tanto, para reducir los posibles sesgos, los encargados de validar los endpoints desconocerán la asignación del tratamiento.

- **Multiplicidad:**

La multiplicidad puede ser motivo de preocupación debido al error tipo I. Para abordar los problemas de la multiplicidad, se implementan dos estrategias. La primera es seleccionar como criterio principal de valoración un criterio compuesto. La segunda consiste en aplicar el método de Haybittle-Peto para los análisis intermedios.

- **Validez externa:**

El diseño pragmático del este estudio, evaluado mediante las pautas de PRECIS-2, aumenta la generalización e sus conclusiones a la práctica clínica diaria real.

Análisis descriptivo

La distribución de las variables continuas se analizará con métodos gráficos. Para las variables de distribución normal, los resultados se expresarán como la media \pm desviación estándar; el resto se representarán como la mediana (con el rango entre el primer cuartil y el tercer cuartil). Las variables cualitativas se expresarán como frecuencias absolutas (%).

Análisis primario

Los análisis principales se llevarán a cabo con el "grupo completo de análisis", siguiendo el principio de "intención de tratar". Para el criterio principal de validación, el grupo de intervención se comparará con el grupo de control. El "tiempo hasta el acontecimiento" se evaluará utilizando el análisis de la supervivencia de Kaplan-Meier seguido de un modelo multivariable de riesgos proporcionales de Cox. Para la estimación del efecto del tratamiento se calcularán los cocientes de riesgos instantáneos con los correspondientes intervalos de confianza del 95 %. El último día del seguimiento se censurarán los datos de todos aquellos pacientes que no hayan experimentado ningún acontecimiento. Los datos de los pacientes que hayan abandonado el seguimiento se considerarán datos censurados desde el día del abandono.

Debido al proceso de aleatorización y tamaño muestral del ensayo, no se espera la presencia de grandes desequilibrios importantes de las covariables entre los grupos de

tratamiento. Sin embargo, con objetivos exploratorios, se calcularán las diferencias estandarizadas. Los factores pronósticos conocidos cuya diferencia estandarizada sea superior a 0,1 se incluirán en el modelo multivariable de Cox. En todas las pruebas se utilizarán valores de p bilaterales con un nivel de significación $\alpha \leq 0,05$.

Análisis secundarios

Los objetivos secundarios corresponderán a los componentes individuales del objetivo primario (muerte y empeoramiento de IC), además de la muerte de causa CV y el desarrollo de fibrilación auricular de novo. Los análisis se llevarán a cabo siguiendo las mismas pautas descritas para el análisis principal. No se implementarán ajustes por multiplicidad debido a la estructura jerárquica entre el objetivo primario y los secundarios.

Para explorar mejor el efecto del tratamiento bajo circunstancias ideales (enfoque explicativo), los análisis de los objetivos del estudio, principal y secundarios, se realizarán también en el conjunto de datos del "grupo por protocolo", aplicando los mismos métodos descritos anteriormente.

Análisis de subgrupos

Todos los análisis de subgrupos se llevarán a cabo utilizando modelos de interacción basados en el modelo del análisis principal, incluyendo como factores el subgrupo en cuestión y la interacción subgrupo-tratamiento, y se obtendrán los cocientes de riesgos instantáneos de cada subgrupo y el valor de p de la interacción. Los subgrupos se especificarán en la sección de criterios de valoración que aparece a continuación.

- Pacientes diabéticos vs no diabéticos.
- FEVI $\leq 40\%$ vs $> 40\%$.
- TFG 25-75 ml/min/1,73 m² vs no.
- Edad ≥ 80 años frente a < 80 años en el momento del reclutamiento.

- Hombres versus mujeres.
- Fibrilación auricular versus ritmo sinusal.
- Pacientes con hipertensión arterial versus no hipertensión arterial.
- HVI moderada-severa vs leve-ausente.
- Clase funcional basal II versus III-IV.
- Tratamiento con betabloqueantes versus no betabloqueantes.
- Tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona vs no tratamiento con dichos fármacos.
- Tratamiento con diuréticos versus no diuréticos.

ÉTICA/PROTECCIÓN DE LOS SUJETOS HUMANOS

Principios éticos

El investigador garantizará que este estudio se lleve a cabo en total conformidad con el Reglamento para la protección de los sujetos humanos en la investigación, codificado en los apartados: CFR 45 Parte 46, CFR 21 Parte 50, CFR 21 Parte 56, y/o la guía ICH E6.

Comité de ética de investigación con medicamentos

El protocolo, el documento de consentimiento informado, el material para el reclutamiento y todo el material de los participantes se remitirá al Comité de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm) para su revisión y aprobación. Antes de inscribir a ningún participante es necesario obtener la aprobación tanto del protocolo como del documento de consentimiento. Cualquier modificación del protocolo deberá ser revisada y aprobada por el CEIm antes de implementar estos cambios en el estudio.

Proceso de consentimiento informado

El consentimiento informado es un proceso que empieza antes de que la persona acepte participar en el estudio y continúa durante toda su participación en el estudio. Los participantes y sus familias recibirán información detallada sobre los riesgos y los posibles beneficios de la participación. Los documentos de consentimiento serán aprobados por el CEIm y se pedirá al participante que lea y revise el documento. El investigador explicará el estudio de investigación al participante y contestará a cualquier pregunta que pueda surgir. Todos los participantes recibirán una explicación oral, con términos que les permitan comprender los objetivos, los procedimientos y los posibles riesgos del estudio, así como sus derechos como participantes en la investigación.

Los participantes tendrán la oportunidad de leer con atención el documento de consentimiento escrito y plantear preguntas antes de firmarlo. Los participantes deberán

tener la posibilidad de comentar el estudio con sus representantes o de reflexionar sobre su participación antes de aceptar. El participante firmará el documento de consentimiento informado antes de participar en el estudio. Los participantes podrán revocar su consentimiento en cualquier momento a lo largo del ensayo. Se proporcionará una copia del documento de consentimiento informado para los participantes. Se protegerán los derechos y el bienestar de los participantes subrayando que la calidad de la atención médica que recibirán no se verá afectada negativamente si rechazan participar en este estudio.

Participantes y confidencialidad de los datos

Los investigadores que participan en el estudio y el promotor mantendrán estrictamente la confidencialidad de los pacientes participantes. Por lo tanto, el protocolo, la documentación, los datos y cualquier otra información generada por el estudio se conservarán en la más estricta confianza. Ninguna información relativa al estudio o a sus datos podrá divulgarse a terceros no autorizados sin la autorización previa por escrito del promotor. El monitor del estudio, los representantes autorizados del promotor o los representantes del CEIm podrán inspeccionar todos los documentos y registros que el investigador está obligado a mantener, entre los que se encuentran las historias clínicas (consulta, ambulatorio u hospital) y los registros farmacéuticos de los participantes de este estudio. La sede del estudio clínico permitirá el acceso a estos documentos.

La entrada de datos del estudio y los sistemas de gestión del estudio utilizados por los centros clínicos, por el centro coordinador y por el personal de investigación serán seguros y estarán protegidos con contraseña. Los datos de contacto de los participantes en el estudio se almacenarán de forma segura en cada centro clínico para su uso interno durante el estudio. Al finalizar el estudio, todas las bases de datos del estudio serán anonimizadas y archivadas en el Centro Coordinador (Servicio de Cardiología del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo) durante al menos 25 años. Los participantes individuales y sus datos de investigación se identificarán con un número único de identificación en el estudio.

Para proteger aún más la privacidad de los participantes del estudio se obtendrá un certificado de confidencialidad en la firma de los contratos con cada centro. Este certificado protege los datos de investigación que permiten la identificación e impide su divulgación forzosa. Permite al investigador, y a otras personas que tienen acceso a los registros de la investigación, negarse a revelar los datos que permiten la identificación de los participantes en una investigación en cualquier juicio civil, criminal, administrativo, legislativo o de otro tipo, ya sea a nivel federal, nacional o local. Al proteger a los investigadores y a las instituciones de la obligación de revelar información que podría identificar a los participantes en el estudio, los certificados de confidencialidad contribuyen a conseguir los objetivos de la investigación y promueven la participación en los estudios ayudando a garantizar la confidencialidad y la privacidad de los participantes.

Justificación y legalidad del tratamiento de datos personales

En este apartado, nos gustaría destacar 5 puntos que son de especial relevancia, entendiendo dicho ensayo clínico como un ensayo independiente, sin interés comercial y con memoria económica cero.

1º.- Por la singularidad del diseño del presente ensayo clínico, el acceso al CRD electrónico por parte del equipo investigador dependiente del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo así como el seguimiento centralizado, se hace estrictamente necesario para la consecución del ensayo clínico. Este acceso, que si bien puede no obedecer a una práctica ordinaria en el desarrollo protocolizado de los ensayos clínicos, encuentra su aval legal en que el propio paciente consiente expresamente tal acceso en el consentimiento informado, así como el contacto telefónico para el seguimiento (Ver hoja de información al participante¹). Este consentimiento expreso de los participantes para este tipo concreto

¹ La hoja de información al paciente contempla expresamente, en su apartado de "Confidencialidad", que el nombre y apellidos, DNI, dirección de contacto, teléfono, etc., estará codificada, de forma que sólo el médico del estudio o sus colaboradores (incluyendo el equipo del centro coordinador que pueda realizar el seguimiento de los pacientes), podrá relacionar dichos datos con el paciente y su historia clínica, añadiéndose a renglón seguido que, el acceso a la información personal identificada quedará restringido, entre otros, al médico del estudio/colaboradores, y al personal autorizado por el promotor (monitores del estudio), cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. En este sentido, el seguimiento telefónico de los participantes constituye un procedimiento del estudio, quedando estrictamente especificado en el consentimiento que el paciente permite la realización de tal procedimiento (seguimiento telefónico a 3 y 12 meses)

de acceso, es fiel reflejo de lo estipulado por la propia LOPD 3/2018, de 5 de diciembre. Según este artículo: **“Los datos de carácter personal que hagan referencia al origen racial, a la salud y a la vida sexual sólo podrán ser recabados, tratados y cedidos cuando, por razones de interés general, así lo disponga una ley o el afectado consienta expresamente”**.

Igualmente, este acceso es proporcional al tipo de información que resulta necesaria para llevar a cabo el ensayo clínico, sin que lo mismo implique un acceso total a la historia clínica de los sujetos participantes por parte del personal del centro coordinador, los cuales forman parte también del equipo investigador como ya se aclaró. Este acceso viene restringido al informe de alta, con vistas a cumplimentar el CRD con la información estrictamente necesaria y poder llevar a cabo el seguimiento telefónico posterior de cada participante. El acceso integral a la historia clínica de los participantes quedará reservado, exclusivamente, a los IP locales de los centros participantes. Esta proporcionalidad viene igualmente señalada en la propia hoja de información al participante, y refrendada por la LOPD: **“Los datos de carácter personal sólo se podrán recoger para su tratamiento, así como someterlos a dicho tratamiento, cuando sean adecuados, pertinentes y no excesivos en relación con el ámbito y las finalidades determinadas, explícitas y legítimas para las que se hayan obtenido”**

2º.- Disponiendo del consentimiento expreso de los participantes para el acceso a su informe de alta y el seguimiento telefónico del estado de salud de los pacientes por parte del personal investigador dependiente del Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo (véase consentimiento informado), siendo además proporcional la información personal a la que se pretende acceder, quedaría cumplir con las medidas de seguridad establecidas por el Reglamento de desarrollo de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, para materializar dicho acceso. En este punto, como quiera que el acceso se producirá por medios telemáticos, el mismo se llevará a cabo por medio de un sistema de acceso seguro, a través del cual, la información personal correspondiente al informe de alta, quedará encriptada durante todo este proceso de acceso. **Los informes de alta de los pacientes en el CRD serán**

seudonimizados, eliminando todos los datos que puedan suponer la identificación del sujeto y sustituyéndolos por el código del paciente en el ensayo.

3°.- Igualmente, la utilización de la historia clínica de un paciente con fines de investigación viene regulada en el artículo 16.3 de la Ley 41/2002 de Autonomía del Paciente. Según este artículo, el acceso a esta información personal con fines de investigación se rige, en primer lugar por la LOPD (que se cumple en nuestro estudio), y en segundo lugar, este tipo de utilización obliga a preservar los datos identificativos personal del paciente, separados de los de carácter clínico asistencial (mediante el establecimiento de un mecanismo de codificación), asegurando el anonimato.

4°.- En relación con las medidas de seguridad para los diferentes Ficheros de Datos que tiene registrados en la Agencia Española de Protección de Datos; dentro de estos Ficheros se incluye el relativo a “Proyectos de Investigación”, dentro del cual se encuentra incluido el presente Estudio (Ver el apartado de “Confidencialidad” de la Hoja de Información al Paciente: *“Los datos se recogerán en un fichero de investigación del centro y se tratarán única y exclusivamente en el marco de su participación en este estudio”*).

5°.- Por último, si bien no es fundamental (si aplicable a la situación actual de la pandemia del coronavirus), en base a la última versión del “Documento de instrucciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para la realización de ensayos clínicos en España” (versión 12, de 29 de junio de 2020), se recomienda a los promotores actualizar los planes de monitorización de ensayos clínicos para los próximos meses, debido a la situación actual secundaria al COVID-19, priorizando la monitorización centralizada y la monitorización remota de los centros participantes, con vistas a favorecer la seguridad del paciente y evitar sobrecargar de tareas al personal del centro.

MANEJO DE DATOS Y MANTENIMIENTO DE REGISTROS

Recogida de datos y responsabilidades de gestión

La recogida de datos es responsabilidad del personal del ensayo clínico del centro bajo la supervisión del PI. El investigador es el responsable de asegurar la exactitud, exhaustividad, legibilidad y puntualidad de los datos recogidos.

Todos los documentos originales deben cumplimentarse de forma clara y legible para asegurar la clara interpretación de los datos. Cuando se realicen cambios o correcciones, el texto original se tachará con una sola línea y se anotarán las iniciales y la fecha del cambio.

Los datos recogidos en el CRDe que procedan de documentos originales deben concordar con dichos documentos, o las discrepancias se deberán explicar y hacer constar en una nota de evolución que se conservará en el registro electrónico oficial del paciente.

Los datos clínicos (por ejemplo, datos relativos a los eventos clínicos, la medicación concomitante y las reacciones adversas previstas) se introducirán en el sistema de recogida de datos. El sistema de datos posee funcionalidades de protección con contraseña y comprobaciones de la calidad interna, como comprobaciones automáticas de los intervalos para identificar datos que parecen inconsistentes, incompletos o inexactos. Los datos clínicos se registrarán directamente desde los documentos originales.

Conservación de los registros de estudio

Los documentos del estudio se conservarán durante 25 años tras la finalización del estudio, según lo estipulado en el artículo 43 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre. Los registros no se destruirán sin el consentimiento del promotor. Será responsabilidad del promotor informar al investigador cuando ya no sea necesario conservar estos documentos.

Incumplimiento del protocolo

Es responsabilidad del centro la vigilancia continuada para identificar e informar de los incumplimientos en el protocolo, definidos como cualquier desviación del protocolo del ensayo clínico. Los incumplimientos del protocolo deben remitirse al CEIm local. El IP/personal del estudio tienen la responsabilidad de conocer y cumplir los requisitos de su CEIm.

Política de publicación e intercambio de datos

Según la política de registro en ensayos clínicos del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), el ensayo DapaTAVI se registrará en los registros públicos de ensayos clínicos como EUDRA y ClinicalTrials.gov.

El diseño del estudio se presentará en una publicación científica.

Los resultados se remitirán a una revista con revisión por pares, cumpliendo las guías del ICMJE y garantizando que los resultados publicados estén a disposición del público general.

ADMINISTRACIÓN DEL ESTUDIO

Comité de dirección

El comité de dirección dirigirá la ejecución del estudio. El comité de dirección es responsable de tomar decisiones, avalar las actuaciones del comité ejecutivo y ofrecer asesoramiento.

Comité ejecutivo

El comité ejecutivo es responsable de implementar las actuaciones del estudio y de asegurar que este se lleva a cabo conforme al diseño. El comité ejecutivo es responsable de las actividades cotidianas del estudio.

Comité de vigilancia de datos y seguridad

El comité de vigilancia de datos y seguridad (*Data Safety Monitoring Board*, DSMB) está compuesto por un grupo de expertos que supervisan la seguridad del paciente y los datos de eficacia del tratamiento mientras el ensayo clínico está en marcha. La misión principal del DSMB es garantizar la seguridad del paciente. Si algún tipo de acontecimientos adversos especialmente grave aparece con más frecuencia en el grupo experimental que en el grupo de control, el DSMB debería considerar seriamente la finalización del estudio.

Comité de eventos clínicos

El comité de acontecimientos clínicos es responsable de evaluar la información proporcionada sobre un posible acontecimiento y de valorar los acontecimientos según el protocolo del ensayo. Este comité desconoce la asignación de los tratamientos. La información recopilada enmascarará la asignación de los tratamientos y cualquier dato



relacionado con la asignación se eliminará antes de que el comité tenga acceso a estos datos.



POLÍTICA DE CONFLICTO DE INTERESES

El ensayo DapaTAVI es un ensayo aleatorizado independiente, iniciado y desarrollado por médicos cardiólogos, sin interés comercial y con memoria económica cero (no hay recompensa económica ni al centro ni al investigador). La única recompensa será científica, siendo el objetivo final la obtención de un conocimiento científico que permita dar el mejor tratamiento a nuestros pacientes.

Cualquier conflicto real de intereses de aquellas personas que tengan un papel en la realización del diseño, el análisis, la publicación o cualquier otro aspecto de este ensayo será divulgado y administrado.

REFERENCIAS

1. Otto CM, Prendergast B. Aortic-Valve Stenosis — From Patients at Risk to Severe Valve Obstruction. *New England Journal of Medicine*. 2014;371(8):744-56.
2. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors. 2005;92(3):420-3.
3. Badiani S, Van Zalen J, Treibel TA, Bhattacharyya S, Moon JC, Lloyd G. Aortic Stenosis, a Left Ventricular Disease: Insights from Advanced Imaging. *Heart* 2016;18(8).
4. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, De Simone G, Pickering TG, Saba PS, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *Journal of the American College of Cardiology*. 1992;19(7):1550-8.
5. Cioffi G, Faggiano P, Vizzardi E, Tarantini L, Cramariuc D, Gerdtts E, et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis. *Heart*. 2011;97(4):301-7.
6. Taniguchi T, Morimoto T, Takeji Y, Kato T, Kimura T. Contemporary issues in severe aortic stenosis: review of current and future strategies from the Contemporary Outcomes after Surgery and Medical Treatment in Patients with Severe Aortic Stenosis registry. *Heart*. 2020;106(11):802-9.
7. Siontis GCM, Praz F, Pilgrim T, Mavridis D, Verma S, Salanti G, et al. Transcatheter aortic valve implantation vs. surgical aortic valve replacement for treatment of severe aortic stenosis: a meta-analysis of randomized trials. *European Heart Journal*. 2016;37(47):3503-12.
8. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, Miller DC, Moses JW, Svensson LG, et al. Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(23):2187-98.
9. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, Makkar RR, Svensson LG, Kodali SK, et al. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2016;374(17):1609-20.
10. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, Makkar R, Kodali SK, Russo M, et al. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1695-705.
11. Pellegrini C, Rheude T, Trenkwalder T, Mayr NP, Joner M, Kastrati A, et al. One year VARC-2-defined clinical outcomes after transcatheter aortic valve implantation with the SAPIEN 3. *Clinical Research in Cardiology*. 2019.
12. Durand E, Doutriaux M, Bettinger N, Tron C, Fauvel C, Bauer F, et al. Incidence, Prognostic Impact, and Predictive Factors of Readmission for Heart Failure After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2017;10(23):2426-36.
13. Cid-Menéndez A, López-Otero D, González-Ferreiro R, Iglesias-Álvarez D, Álvarez-Rodríguez L, Antúnez-Muiños PJ, et al. Predictors and outcomes of heart failure after transcatheter aortic valve implantation using a self-expanding prosthesis. *Revista Española de Cardiología (Engl Ed)*. 2020;73(5):383-92.
14. Verma S, McMurray JJV, Cherney DZI. The Metabolodiuretic Promise of Sodium-Dependent Glucose Cotransporter 2 Inhibition: The Search for the Sweet Spot in Heart Failure. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):939-40.
15. Striepe K, Jumar A, Ott C, Karg MV, Schneider MP, Kannenkeril D, et al. Effects of the Selective Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Empagliflozin on Vascular

Function and Central Hemodynamics in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2017;136(12):1167-9.

16. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes. *JACC: Basic to Translational Science*. 2018;3(5):575-87.

17. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for the Treatment of Patients With Heart Failure: Proposal of a Novel Mechanism of Action. *JAMA Cardiology*. 2017;2(9):1025-9.

18. Kang S, Verma S, Teng G, Belke D, Svystonyuk D, Guzzardi D, et al. DIRECT effects of empagliflozin on extracellular matrix remodeling in human cardiac fibroblasts: novel translational clues to empa-reg outcome. *Canadian Journal of Cardiology*. 2017;33(10):S169.

19. Solini A, Giannini L, Seghieri M, Vitolo E, Taddei S, Ghiadoni L, et al. Dapagliflozin acutely improves endothelial dysfunction, reduces aortic stiffness and renal resistive index in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):138.

20. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, Queniat G, Moerman E, Thévenet J, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nature Medicine*. 2015;21(5):512-7.

21. Lam CSP, Chandramouli C, Ahooja V, Verma S. SGLT-2 Inhibitors in Heart Failure: Current Management, Unmet Needs, and Therapeutic Prospects. *Journal of the American Heart Association*. 2019;8(20).

22. Seman L, Macha S, Nehmiz G, Simons G, Ren B, Pinnetti S, et al. Empagliflozin (BI 10773), a Potent and Selective SGLT2 Inhibitor, Induces Dose-Dependent Glucosuria in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacological Drug Devices*. 2013;2(2):152-61.

23. Yurista SR, Silljé HHW, Oberdorf-Maass SU, Schouten EM, Pavez Giani MG, Hillebrands JL, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin improves cardiac function in non-diabetic rats with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *European Journal of Heart Failure*. 2019;21(7):862-73.

24. Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, Ferdaoussi M, Takahara S, Darwesh AM, et al. Empagliflozin Blunts Worsening Cardiac Dysfunction Associated With Reduced NLRP3 (Nucleotide-Binding Domain-Like Receptor Protein 3) Inflammasome Activation in Heart Failure. *Circulation Heart Failure*. 2020;13(1):e006277.

25. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(4):347-57.

26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008.

27. Chau KH, Douglas PS, Pibarot P, Hahn RT, Khalique OK, Jaber WA, et al. Regression of Left Ventricular Mass After Transcatheter Aortic Valve Replacement: The PARTNER Trials and Registries. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(19):2446-58.

28. Brown AJM, Gandy S, McCrimmon R, Houston JG, Struthers AD, Lang CC. A randomized controlled trial of dapagliflozin on left ventricular hypertrophy in people with type two diabetes: the DAPA-LVH trial. *European Heart Journal*. 2020.

29. Strojek K, Yoon KH, Hrubá V, Elze M, Langkilde AM, Parikh S. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with

glimepiride: a randomized, 24-week, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(10):928-38.

30. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2016;37(27):2129-200.

31. Hicks KA, Mahaffey KW, Mehran R, Nissen SE, Wiviott SD, Dunn B, et al. 2017 Cardiovascular and Stroke Endpoint Definitions for Clinical Trials. *Circulation.* 2018;137(9):961-72.

32. Hansson L, Hedner T, Dahlöf B. Prospective randomized open blinded end-point (PROBE) study. A novel design for intervention trials. *Prospective Randomized Open Blinded End-Point.* *Blood Press.* 1992;1(2):113-9.

33. Loudon K, Treweek S, Sullivan F, Donnan P, Thorpe KE, Zwarenstein M. The PRECIS-2 tool: designing trials that are fit for purpose. *British Medical Journal.* 2015;350:h2147.