

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**EMPEROR-Reduced: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empaglifozina frente a Placebo, durante 15 meses.**

Packer M, Anker SD, Butler J, on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo; **Hosp:** hospitalización **HR:** hazard ratio; **IC:** intervalo de confianza; **NNT:** número necesario a tratar para proteger a 1 paciente más que sin tratar; **NYHA:** escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; **RAR:** reducción absoluta del riesgo; **RR:** riesgo relativo (obtenido por incidencias acumuladas); **SGLT2:** cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; **tS:** tiempo medio de supervivencia; **PtS:** prolongación del tiempo medio de supervivencia; **tSLEv:** tiempo medio de supervivencia libre de evento; **PtSLEv:** prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

**NOTA:** Todos los intervalos de confianza (IC) que mostramos entre paréntesis están calculados para un nivel de confianza del 95%. Por ejemplo, si expresamos HR 0,69 (0,59-0,81), quiere decir HR 0,69 (IC 95%, 0,59-0,81).

**INTRODUCCIÓN:** El ensayo DAPA-HF ha mostrado una reducción en el riesgo de muerte cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca con dapagliflozina en pacientes diabéticos y no diabéticos con insuficiencia cardíaca en estatus II (67%) y III (32%) de la NYHA, FEVI reducida y niveles de péptidos natriuréticos aumentados, supuestamente por su capacidad de inhibir el SGLT2 en el túbulo proximal.

El EMPEROR-Reduced se diseñó e implementó análogamente, pero con pacientes con más intensidad en la insuficiencia cardíaca (75% y 25% de la clase II y III de la NYHA respectivamente) y FEVI reducida, con o sin diabetes.

**OBJETIVO:** Evaluar los eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida, con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empaglifozina frente a Placebo, durante 15 meses.

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

**RESULTADOS:** Se evaluaron los 1863 y 1867 asignados a empaglifozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 67 años (DE 11), mujeres en un 24%, con insuficiencia cardíaca crónica (75% y 25% de la clase II y III de la NYHA respectivamente), con una FEVI del 27,5% (DE 6), la mitad con diabetes, que fueron seguidos durante una media de 15 meses. Las características sociodemográficas y clínicas en el inicio estaban equilibradas, tal como mostramos en el **suplemento 1**.

Dado que la verosimilitud de cada resultado está condicionado a la validez de la evidencia, nosotros la hemos graduado para todos los resultados obtenidos mediante un test basado en el sistema GRADE (**suplemento 2**).

**Variables de resultados en salud experienciales<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Variable de resultado en salud experiencial: variable de resultado en salud cuya denominación es una inducción categórica que surge de un conjunto de experiencias naturales semejantes de falta de salud, que las personas identifican específicamente (es decir como una especie con significado que está separada y no se confunde con otra especie). Por ejemplo, “[Mortalidad CV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]” no puede ser percibida fenoménicamente como una experiencia inconfundible que los humanos sienten e interpretan con un significado de hechos históricos compartidos, sino como dos experiencias específicas distintas que no se confunden cuando se comunican entre humanos. Por eso

**1º** No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en: 1) **Mortalidad por cualquier causa**; 2) **Mortalidad por causa CV**.

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

**1. Hospitalización por insuficiencia cardíaca:** Hubo un 13% de eventos con empaglifozina frente a un 18,3% con placebo; HR 0,82 0,69 (0,59-0,81); RAR 5,29% (3,2% a 7,07%); **NNT 19 (14 a 31) en 15 meses**; La validez de la evidencia GRADE de este resultado es ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 457 días (15 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 389 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **23 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 44 días de *tiempo en estatus de hospitalización por insuficiencia cardíaca, y por tanto sin éxito* ni con la intervención ni con el control.

Al cruzar estos tres tiempos biográficos, con los tres destinos del NNT, que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 19, encontramos que, de cada 19 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca los 15 meses si los diecinueve se tratan con empaglifozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 6 meses si los diecinueve se tratan con el placebo; **b)** 15 se mantienen sin evento los 15 meses tanto con empaglifozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 6 meses con empaglifozina y tras 5,5 meses con placebo.

#### **Variables de resultados en salud NO experienciales**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empaglifozina en **[Muerte CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca]**, con un 19,2% frente a un 24,7% de primeros eventos; **NNT 18 (13 a 33) en 15 meses**.

Al distribuirse el resultado de toda la cohorte por subgrupos de la escala NYHA se observa que: **a)** El efecto está representado en el **“subgrupo de clase II de la escala NYHA”**, con 15,7% vs 21,3% ( $p < 0,001$ ), pero no en el **“subgrupo de clase III NYHA”**, con 30,4% vs 35% ( $p = 0,136$ ). **b)** El efecto está representado en el **“subgrupo de FEVI  $\leq 30\%$ ”**, con 18,7% vs 26,2 ( $p < 0,001$ ), pero no en el **“subgrupo de FEVI  $> 30\%$ ”**, con 20,5% vs 20,8% ( $p = 0,904$ ).

#### **Efectos adversos (EA) registrados, no incluidos en las variables primarias ni secundarias**

No se encontraron diferencias en: **a)** Hipotensión sintomática: 6%; **b)** Hipoglucemia (Glu plasma  $< 76$  mg/dl ó que requiere asistencia): 1%; **c)** Contracción del volumen del líquido extracelular: 14%; **d)** Infección del tracto urinario: 5%; **e)** Complicaciones por infección del tracto urinario: 1%; **f)** Complicaciones por infección genital: 0,3%; **g)** Fracturas óseas: 2%; **h)** Eventos que conducen a amputación de miembro inferior: 1%.

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empaglifozina en: **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”): 41,5% vs 48%.**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en contra de empaglifozina: **Infección genital: 1,6% vs 0,6%.**

Es necesario añadir que los investigadores no informan de qué proporción de cada EA registrado se ha atribuido a los tratamientos estudiados.

---

a variables como ésta las categorizamos como variables de resultado en salud no experienciales.  
<http://evalmed.es/2020/04/20/modulo-1-4-que-anade-grade/>

Todos los datos de beneficios y efectos adversos pueden verse en detalle en las **tablas nnt** (con los NNT); **tablas t** (con los tres tiempos biográficos); y **gráficos g** (que cruzan los tres tiempos biográficos con los tres destinos del NNT).

**Hoja de información al usuario (FACT BOX):** Para ayuda a la toma de decisiones con usuarios mostramos los resultados de beneficios y efectos adversos en un Fact Box a derecha de nuestras tablas de resultados.

**Tabla nnt-1: Pacientes de 67 años (DE 11), con Insuficiencia cardíaca Clase II o III de la NYHA, y Fracción de eyección ventricular reducida, diabéticos y no diabéticos.**

ECA EMPEROR-Reduced, media de seguimiento 15 meses	Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863	Tto estándar + Placebo, n= 1867	Medidas del efecto <u>EN LOS MESES DEL GRUPO CONTROL</u> obtenidas a partir de los HR informados por los investigadores.		
	Nº Eventos ajustados (%)	Nº Eventos crudos (%)	HR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%) en los meses del control
Mortalidad por todas las causas	13,19% (11,16%-15,56%)	14,25%	0,92 (0,77-1,1)	1,06% (-1,31% a 3,09%)	94 (32 a -76)
Mortalidad CV	10% (8,23%-12,04%)	10,82%	0,92 (0,75-1,12)	0,82% (-1,22% a 2,59%)	122 (39 a -82)
Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca	13,03% (11,25%-15,12%)	18,32%	0,69 (0,59-0,81)	5,29% (3,2% a 7,07%)	19 (14 a 31)
[Mort CV u Hosp InsCard], Cohorte completa	19,2% (16,87%-21,69%)	24,75%	0,75 (0,65-0,86)	5,54% (3,06% a 7,87%)	18 (13 a 33)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA II	220/1399 (15,73%)	299/1401 (21,34%)	en RR = 0,74 (0,63-0,86)	5,62% (2,75% a 8,49%)	18 (12 a 36)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA III ó IV	141/464 (30,39%)	163/466 (34,98%)	en RR = 0,87 (0,72-1,05)	4,59% (-1,39% a 10,62%)	22 (9 a -72)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI ≤ 30%	249/1330 (18,72%)	364/1385 (26,28%)	en RR = 0,71 (0,62-0,82)	7,56% (4,45% a 10,7%)	13 (9 a 22)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI > 30%	108/526 (20,53%)	99/475 (20,84%)	en RR = 0,99 (0,77-1,26)	0,31% (-4,74% a 5,31%)	323 (19 a -21)

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
% de pacientes con evento en 15 meses por cada 100 tratados con:	
Empaglifozina	Placebo
<b>14</b>	<b>14</b>
<b>10</b>	<b>10</b>
<b>13</b>	<b>18</b>
<b>19</b>	<b>25</b>
<b>16</b>	<b>21</b>
<b>33</b>	<b>33</b>
<b>19</b>	<b>26</b>
<b>20</b>	<b>20</b>

**Abreviaturas:** CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; HR: hazard ratio; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo.

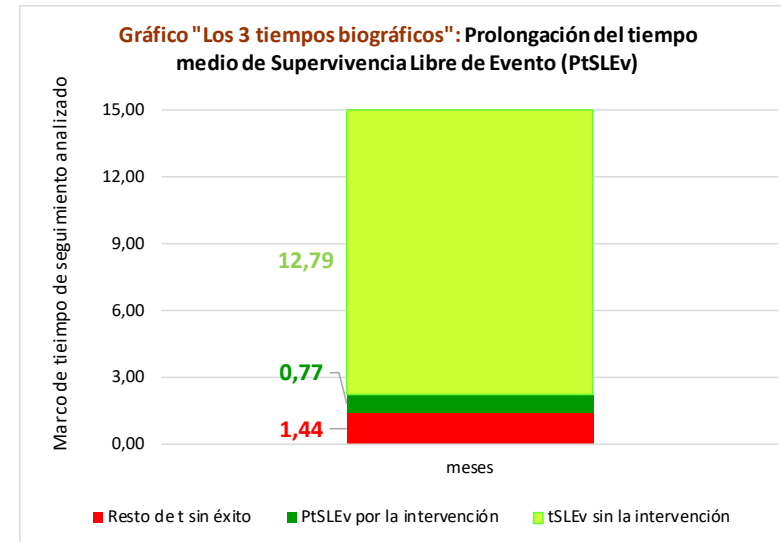
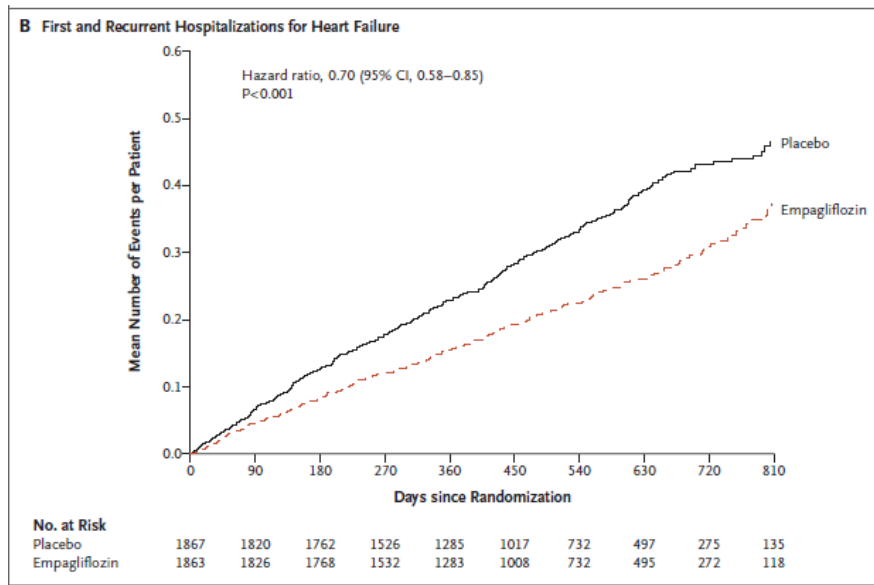
## Hospitalización por insuficiencia cardíaca

**Tabla t-1:** Cálculo de la "Prolongación del tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (PtSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 15 meses	Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863	Tto estándar + Placebo, n= 1867	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, meses	Media t con Ev, meses		
Hospitalización por Insuf Cardiaca	1,44	2,21	0,77	23,4

**Abreviaturas:** t con Ev: tiempo medio que permanecen con evento; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

Los 3 tiempos biográficos	meses		días
Resto de t sin éxito	1,44	9,6%	44
PtSLEv por la intervención	0,77	5,1%	23
tSLEv sin la intervención	12,79	85,3%	389
	<b>15,00</b>		<b>457</b>



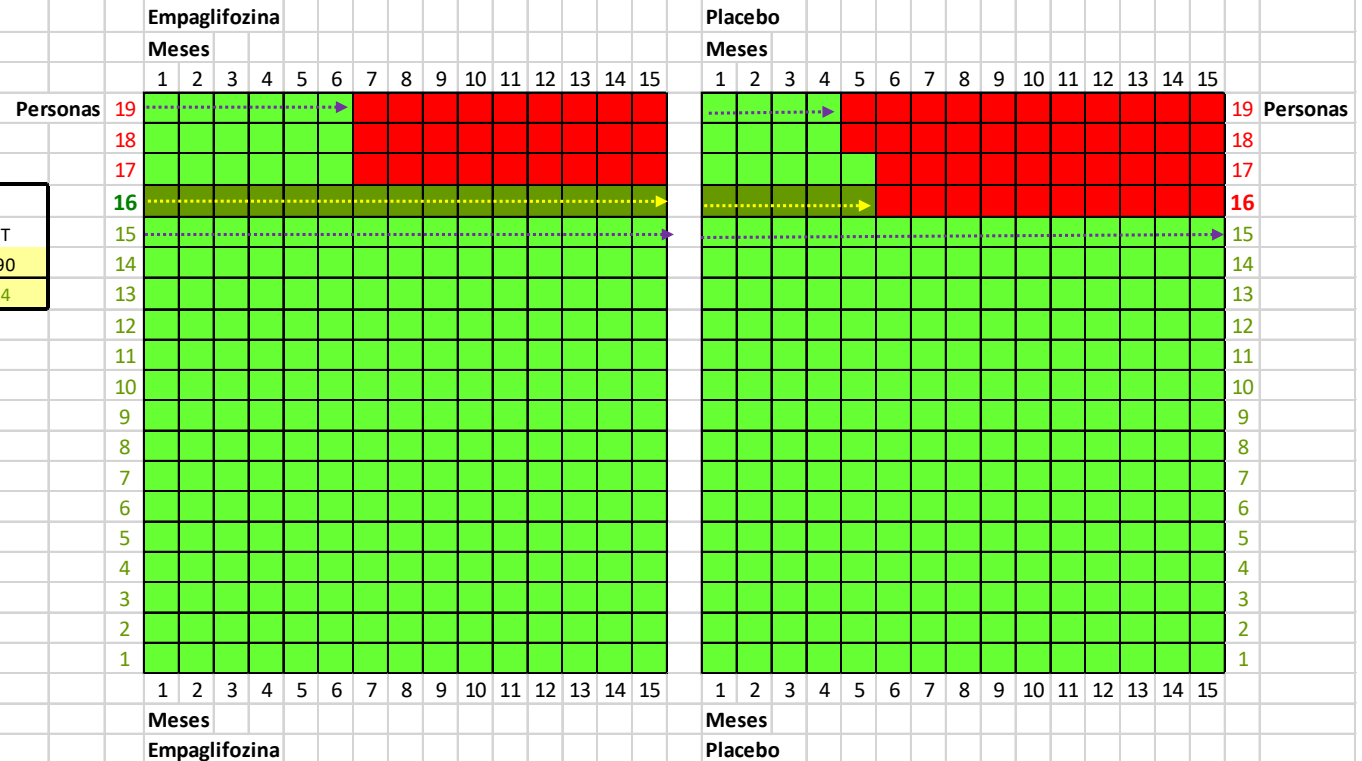
**Gráfico g-1: PtSLEv x Rg 1 en Hospitalización por Insuficiencia cardiaca**

Los 3 destinos del NNT	19	3	1	15	<a href="#">20201008-ECA Emperor 15m, ICC 75II+25III FEVI 27, Tto[Empa vs Pl], -MACE. Packer</a> <a href="#">Packer M, Anker SD, Butler J, on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with</a>
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 19 del grupo Interv	meses de los 19 del grupo Contr		
Resto de t sin éxito	1,44	27,4	42,0		
PtSLEv por la intervención	0,77	258			
tSLEv sin la intervención	12,79		243		
	15,00	285	285		
		240	225		
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento		17,6	18,0		NOTA: puede representarse llegando los 19 pacientes, a los 15 meses

**Hospitalización por Insuf Cardiaca**

Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863  
 Tto estándar + Placebo, n= 1867

En 15 meses por HR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
13,03%	18,32%	5%	18,90
destinos NNT	2,5	1,0	15,4



## [Mortalidad CV u Hospitalización por insuficiencia cardíaca]

**Tabla t-2:** Cálculo de la "Prolongación del tiempo de Supervivencia Libre de Evento" (PtSLEv) por las áreas bajo las curvas

En un área de: 15 meses	Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863	Tto estándar + Placebo, n= 1867	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, meses	Media t con Ev, meses		
[MorCV u Hosp InsCar]	1,36	1,97	0,61	18,5

**Abreviaturas:** t con Ev: tiempo medio que permanecen con evento; tSLEv: tiempo medio de supervivencia libre de evento; PtSLEv: prolongación del tiempo medio de supervivencia libre de evento.

Los 3 tiempos biográficos	meses		días
Resto de t sin éxito	1,36	9,1%	41
PtSLEv por la intervención	0,61	4,1%	19
tSLEv sin la intervención	13,03	86,9%	397
	<b>15,00</b>		<b>457</b>

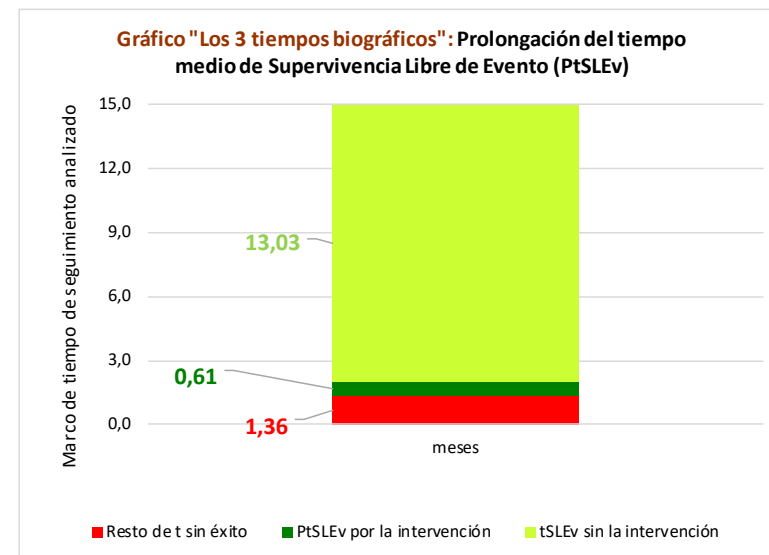
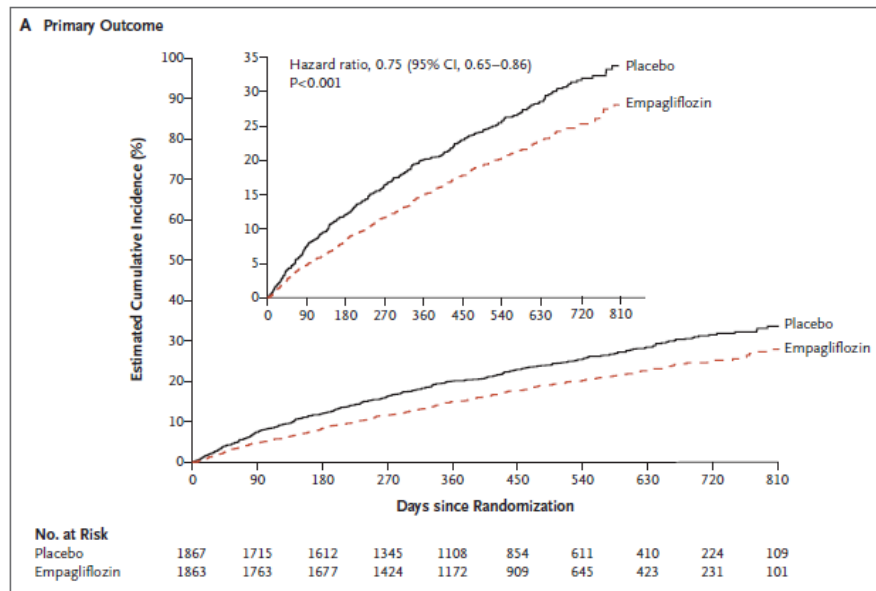


Gráfico g-2: PtSEv x Rg 1 en [MorCV u Hosp InsCar]

Los 3 destinos del NNT	19	4	1	14
Los 3 tiempos biográficos	meses	meses de los 19 del grupo Interv	meses de los 19 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,36	26	37	
PtSEv por la intervención	0,61	259		
tSEv sin la intervención	13,03			248
	15,00	285	285	
		225	210	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	34,1	37,6		

20201008-ECA Emperor 15m, ICC 75II+25III FEVI 27, Tto[Empa vs Pl], -MACE. Packer

Packer M, Anker SD, Butler J, on behalf of the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with E

NOTA:

puede representarse llegando los 19 pacientes, a los 15 meses

[MorCV u Hosp InsCar]

Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863

Tto estándar + Placebo, n= 1867

En 15 meses por HR			
RA interv	RA contr	RAR	NNT
19,20%	24,8%	6%	18,0
destinos NNT	3,5	1,0	13,6

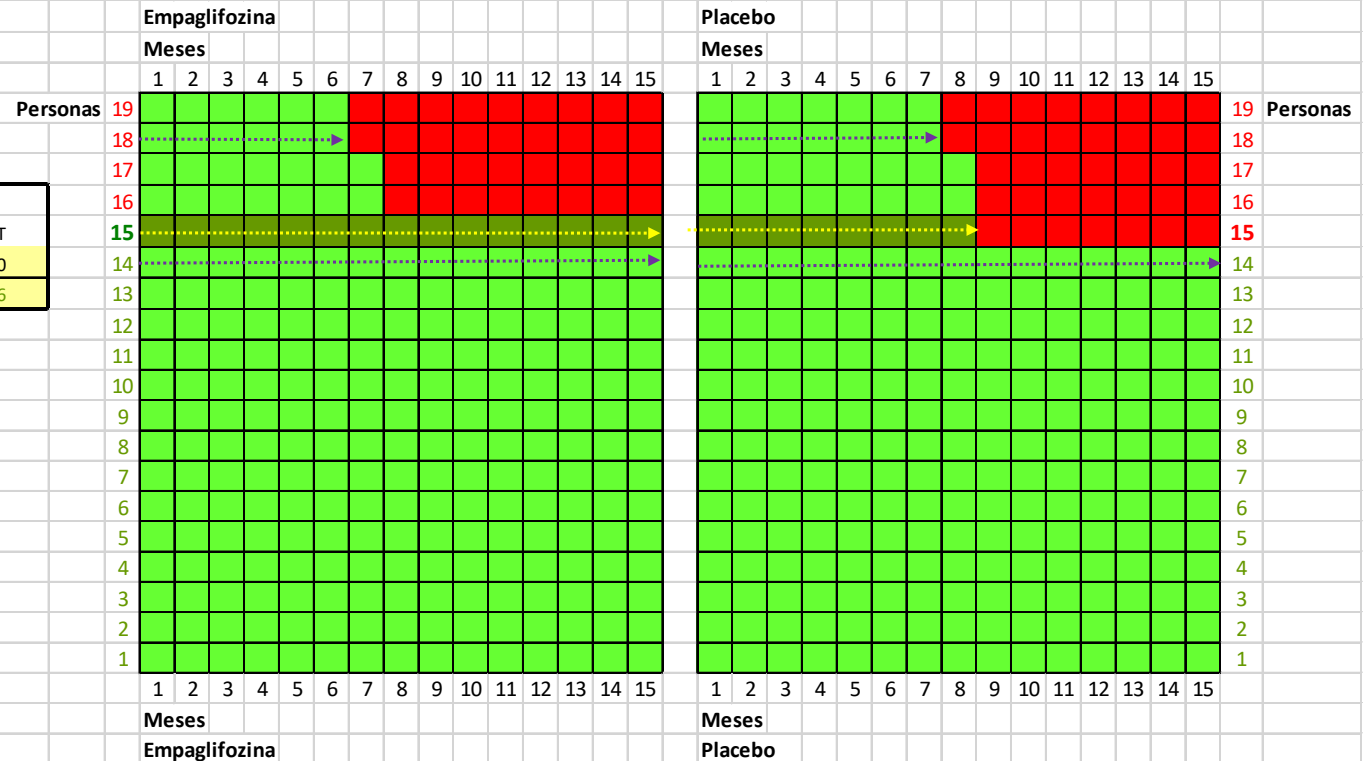




Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS						
ECA EMPEROR-Reduced, media de seguimiento 15 meses	Tto estándar + Empaglifozina, n= 1863	Tto estándar + Placebo, n= 1867	Cálculo por incidencias acumuladas EN 15 MESES			
	Nº Eventos crudos (%)	Nº Eventos crudos (%)	RR (IC 95%)	RAR (IC 95%)	NNT (IC 95%)	Potencia

Hoja información al usuario (FACT BOX)	
% de pacientes con evento en 15 meses por cada 100 tratados con:	
Empaglifozina	Placebo

Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (*)	772/1863 (41,44%)	896/1867 (47,99%)	0,86 (0,8-0,93)	6,55% (3,38% a 9,74%)	15 (10 a 30)	98,05%
Hipotensión sintomática	106/1863 (5,69%)	103/1867 (5,52%)	1,03 (0,79-1,34)	-0,17% (-1,66% a 1,31%)	-578 (76 a -60)	4,18%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	27/1863 (1,45%)	28/1867 (1,5%)	0,97 (0,57-1,63)	0,05% (-0,75% a 0,85%)	1982 (118 a -134)	3,35%
Contracción del volumen del líquido extracelular	197/1330 (14,81%)	184/1385 (13,29%)	1,11 (0,93-1,34)	-1,53% (-4,14% a 1,1%)	-65 (91 a -24)	20,76%
Infección del tracto urinario	91/1863 (4,88%)	83/1867 (4,45%)	1,1 (0,82-1,47)	-0,44% (-1,8% a 0,93%)	-228 (108 a -56)	9,27%
Complicaciones por infección del tracto urinario	19/1863 (1,02%)	15/1867 (0,8%)	1,27 (0,65-2,49)	-0,22% (-0,85% a 0,43%)	-462 (231 a -118)	10,3%
Infección genital	31/1863 (1,66%)	12/1867 (0,64%)	2,59 (1,33-5,03)	-1,02% (-1,7% a -0,28%)	-98 (-357 a -59)	83,18%
Complicaciones por infección genital	6/1863 (0,32%)	5/1867 (0,27%)	1,2 (0,37-3,93)	-0,05% (-0,45% a 0,35%)	-1843 (282 a -221)	4,9%
Fracturas óseas	45/1863 (2,42%)	42/1867 (2,25%)	1,07 (0,71-1,63)	-0,17% (-1,15% a 0,82%)	-603 (121 a -87)	5,21%
Eventos que conducen a amputación de miembro inferior	13/1863 (0,7%)	10/1867 (0,54%)	1,3 (0,57-2,96)	-0,16% (-0,7% a 0,39%)	-617 (258 a -144)	9,22%

41	48
6	6
1	1
14	14
5	5
1	1
2	1
0,3	0,3
2	2
1	1

(\*) La FDA define un evento adverso grave (serious adverse event, SAE) cuando el resultado del paciente es uno de los siguientes: 1) Muerte; 2) Amenaza de la vida; 3) Hospitalización (inicial o prolongada); 4) Discapacidad o cambios significativos, persistentes o permanentes, deterioro, daño o interrupción en la función o en la estructura del cuerpo del paciente, actividades físicas o calidad de vida; 5) Anomalía congénita; o 6) Requiere intervención para prevenir un empeoramiento o daño permanentes.

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; Insuf: insuficiencia; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; NYHA: escala de clasificación de síntomas en 5 niveles de la New York Heart Association; Mort CV: mortalidad por causa cardiovascular; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.