

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

EMPEROR-Reduced: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI reducida [$< 45\%$], con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empagliflozina 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; **InsCar:** insuficiencia cardíaca; **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 (Sodium-Glucose coTransporter 2):** 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 había 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 clases 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, en pacientes con similar intensidad en la insuficiencia cardíaca (75% y 25% de las clases II y III de la NYHA respectivamente) y FEVI reducida [$< 45\%$], con o sin diabetes, para probar en este caso empagliflozina, otro inhibidor del SGLT2.

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 empagliflozina 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 empagliflozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 67 años (DE 11), mujeres en un 24%, con insuficiencia cardíaca crónica (75% y 25% de las clases 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

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 empagliflozina frente a placebo en la incidencia de:

1. Primer evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca: Hubo un 13% de eventos con empagliflozina 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)** 410 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **15 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 1ª 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 1^{er} evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca los 15 meses si los diecinueve se tratan con empagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 8 meses si los diecinueve se tratan con el placebo; **b)** 15 se mantienen sin evento los 15 meses tanto con empagliflozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 8,6 meses con empagliflozina y tras 7,3 meses con placebo.

Variables de resultados en salud NO experienciales¹

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empagliflozina en **Primer evento de [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 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 I ≤ 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 empagliflozina 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 empagliflozina: **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.

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).

¹ Sánchez-Robles GA. PUNTO DE VISTA: Las variables combinadas son conceptos oscuros y confusos, y no experienciales. Web evalmed.es, 21-may-2021. Disponible en: <http://evalmed.es/2021/05/21/pv-las-variables-combinadas-son-no-experienciales/>

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 + Empagliflozina, n= 1863	Tto estándar + Placebo, n= 1867	Medidas del efecto EN LOS MESES DEL GRUPO CONTROL 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

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

Variables experienciales

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)
1 ^{er} evento de 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)
<i>Nº total InsCar/ Nº pac con InsCar</i>	<i>358/246 = 1,46</i>	<i>553/342= 1,61</i>			

14	14
10	10
13	18

Variables no experienciales

1 ^{er} evento de [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)
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA II</i>	<i>220/1399 (15,73%)</i>	<i>299/1401 (21,34%)</i>	<i>en RR = 0,74 (0,63-0,86)</i>	<i>5,62% (2,75% a 8,49%)</i>	<i>18 (12 a 36)</i>
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA III ó IV</i>	<i>141/464 (30,39%)</i>	<i>163/466 (34,98%)</i>	<i>en RR = 0,87 (0,72-1,05)</i>	<i>4,59% (-1,39% a 10,62%)</i>	<i>22 (9 a -72)</i>
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI ≤ 30%</i>	<i>249/1330 (18,72%)</i>	<i>364/1385 (26,28%)</i>	<i>en RR = 0,71 (0,62-0,82)</i>	<i>7,56% (4,45% a 10,7%)</i>	<i>13 (9 a 22)</i>
<i>[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI > 30%</i>	<i>108/526 (20,53%)</i>	<i>99/475 (20,84%)</i>	<i>en RR = 0,99 (0,77-1,26)</i>	<i>0,31% (-4,74% a 5,31%)</i>	<i>323 (19 a -21)</i>

19	25
16	21
33	33
19	26
20	20

Abreviaturas: CV: cardiovascular; EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Hosp: hospitalización; HR: hazard ratio; InsCar: insuficiencia cardíaca; 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.

Tabla t-2 [tSLEv, A vs B]: Cálculo del tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "Mortalidad CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca" por las áreas bajo las curvas por píxeles.

En un área de: 15 meses	Tto estándar + Empagliflozina, 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		
Supervivencia Libre del evento "MortCV u Hosp InsCar"	1,36	1,97	0,61	18,5

Abreviaturas: MortCV u Hosp InsCar: mortalidad cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	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
	15,00		457

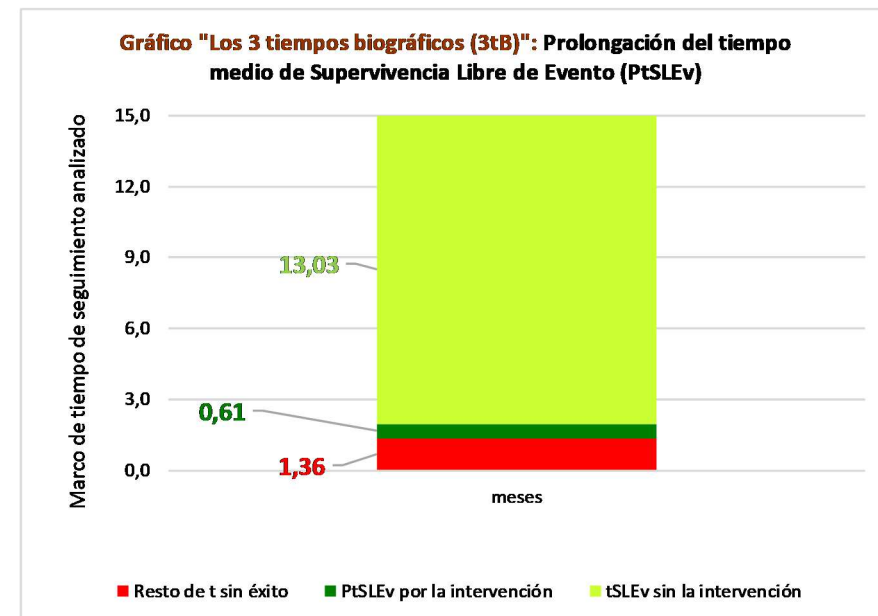
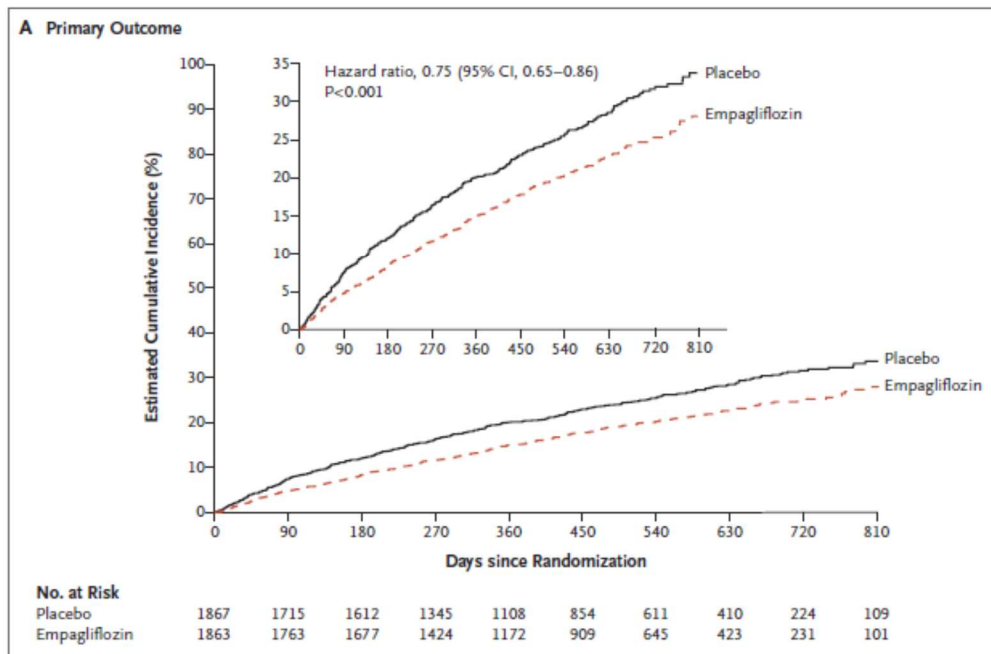


Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.

ECA EMPEROR-Reduced, media de seguimiento 15 meses	Tto estándar + Empagliflozina, 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
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%

(*) 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: EA: efectos adversos; IC 95%: intervalo de confianza al 95%; Glu: glucosa; NNT: número necesario a tratar con la intervención para evitar 1 evento más que con el control; RAR: reducción absoluta del riesgo; RR: riesgo relativo.

Hoja información al usuario (FACT BOX)

% de pacientes con evento en 15 meses por cada 100 tratados con:

Empagliflozina	Placebo
----------------	---------

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