

VIÑETA DEL ENSAYO CLÍNICO:

**EMPEROR-Preserved: Eventos CV y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI preservada [ $\geq 45\%$ ], con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade Empagliflozina frente a Placebo, durante 24 meses.**

Anker SD, Butler J, Filippatos G, on behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

**Abreviaturas:** **ACV:** accidente cerebrovascular; **CV:** cardiovascular; **DE:** desviación estándar o típica; **EA:** efectos adversos; **FEVI:** fracción (en %) 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 0,71 (0,60-0,83), quiere decir HR 0,71 (IC 95%, 0,60-0,83).

**INTRODUCCIÓN:** El ensayo EMPEROR-Reduced había mostrado una reducción de la hospitalización por insuficiencia cardíaca con empagliflozina (un inhibidor del SGLT2) en pacientes diabéticos y no diabéticos con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida [ $< 45\%$ ].

El EMPEROR-Preserved se diseñó e implementó análogamente al anterior, pero con pacientes FEVI preservada [ $\geq 45\%$ ], para averiguar si la inhibición del SGLT2 mediante empagliflozina mantenían similares efectos.

**OBJETIVO:** Evaluar los eventos CV en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica y FEVI preservada [ $< 45\%$ ], con o sin DM2, a cuyo tratamiento estándar se añade empagliflozina frente a placebo, durante 24 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 2997 y 2991 asignados a empagliflozina y placebo respectivamente, de edad en el inicio 72 años (DE 9), mujeres en un 45%, con insuficiencia cardíaca crónica (82% de la clase II y 18% de la clase III de la NYHA respectivamente), con una FEVI del 54% (DE 9), la mitad con diabetes, que fueron seguidos durante una media de 24 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 8,5% de eventos con empagliflozina frente a un 11,8% con placebo; HR 0,71 (0,60-0,83); RAR 3,26% (1,9% a 4,53%); **NNT 31 (22 a 53) en 24 meses.** La validez de la evidencia GRADE de este resultado la estimamos ALTA-MODERADA.

Comparando las áreas bajo las curvas de la estimación puntual de la supervivencia de Kaplan-Meier, hallamos los 731 días (24 meses) distribuidos en 3 tiempos biográficos: **a)** 681 días de *tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (tSLEv)* tanto con el control como con la intervención; **b)** **16 días de Prolongación del tiempo medio de Supervivencia Libre de Evento (PtSLEv)** gracias a la intervención; y **c)** 33 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 (3tB), con los tres destinos del NNT (3dNNT), que obtenemos mediante la Regla del 1, tomando sólo la estimación puntual NNT = 31, encontramos que, de cada 31 pacientes tratados: **a)** 1 evitará el 1<sup>er</sup> evento de Hospitalización por insuficiencia cardíaca los 24 meses si los treinta y uno se tratan con empagliflozina, mientras ese 1 sufrirá el evento tras 12 meses si los treinta y uno se tratan con el placebo; **b)** 27 se mantienen sin evento los 24 meses tanto con empagliflozina como con placebo; y **c)** 3 tendrán el evento tras 13 meses con empagliflozina y tras 11,3 meses con placebo.

### **Variables de resultados en salud NO experienciales<sup>1</sup>**

Se encontró diferencia estadísticamente significativa a favor de empagliflozina en **Primer evento de [Muerte CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca]**, con un 13,8% frente a un 17,1% de primeros eventos; **NNT 30 (20 a 64) en 24 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 11,3% vs 14,7% ( $p < 0,001$ ), pero no en el “**subgrupo de clase III NYHA**”, con 24,9% vs 27,8% ( $p = 0,272$ ).

**b)** El efecto está representado en el “**subgrupo de FEVI I < 50%**”, con 14,6% vs 19,5% ( $p = 0,003$ ), y en el “**subgrupo de FEVI 50% a 60%**”, con 13,4% vs 16,8% ( $p = 0,033$ ), pero no en el “**subgrupo de FEVI > 60%**”, con 13,5% vs 14,9% ( $p = 0,394$ ).

**c)** El efecto está representado en el “**subgrupo de Insuficiencia cardíaca NO-isquémica**”, con 11,4% vs 17,1% ( $p = 0,002$ ), pero no en el “**subgrupo de Insuficiencia cardíaca Isquémica**”, con 14,5% vs 17% ( $p = 0,114$ ).

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

**1.** No se encontraron diferencias en: **a)** Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia): 2,5%; **b)** Insuficiencia renal aguda: 12,5%; **c)** Cetoacidosis (todos los cuales ocurrieron sólo en el subgrupo de diabéticos): 0,2%; **d)** Complicaciones por infección del tracto urinario: 1,7%; **e)** Complicaciones por infección genital: 0,3%; **f)** Fracturas óseas: 4,3%; **g)** Eventos que conducen a amputación de miembro inferior: 0,7%.

**2.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas a favor de empagliflozina en: **Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente (“serious”): 48% vs 52%;** y Lesión hepática: **3,8% vs 5,2%.**

**3.** Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en contra de empagliflozina en: **Infección del tracto urinario: 10% vs 8%;** e **Infección genital: 2,2% vs 0,7%.**

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

<sup>1</sup> 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/>

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 72 años (DE 9), con Insuficiencia cardíaca Clase II o III de la NYHA, y Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo preservada [≥ 45%], diabéticos y no diabéticos.**

ECA EMPEROR-preserved, media de seguimiento 23,8 meses	Tto estándar + Empagliflozina, n= 2997	Tto estándar + Placebo, n= 2991	Medidas del efecto <b>EN LOS MESES DEL GRUPO CONTROL</b> 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 <b>24 meses</b> por cada 100 tratados con:	
Empagliflozina	Placebo

**Variables experienciales**

Mortalidad cualquier causa	14,28% (12,54%-16,23%)	14,28%	1,00 (0,87-1,15)	0% (-1,96% a 1,73%)	-----
Mortalidad CV	7,45% (6,26%-8,86%)	8,16%	0,91 (0,76-1,09)	0,71% (-0,7% a 1,9%)	142 (53 a -143)
1 <sup>er</sup> evento de Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca	8,51% (7,24%-9,87%)	11,77%	0,71 (0,60-0,83)	3,26% (1,9% a 4,53%)	31 (22 a 53)
Nº total InsCar/ Nº pac con InsCar	407/259 = 1,57	541/352= 1,46			

<b>14</b>	<b>14</b>
<b>8</b>	<b>8</b>
<b>9</b>	<b>12</b>

**Variables no experienciales**

1 <sup>er</sup> evento de [Mort CV u Hosp InsCard], Cohorte completa	13,76% (12,13%-15,52%)	17,08%	0,79 (0,69-0,90)	3,33% (1,57% a 4,96%)	30 (20 a 64)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA II	11,26% (9,69%-12,94%)	14,72%	0,75 (0,64-0,87)	3,46% (1,78% a 5,03%)	29 (20 a 56)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG NYHA III ó IV	24,46% (19,89%-29,92%)	27,83%	0,86 (0,68-1,09)	3,37% (-2,09% a 7,94%)	30 (13 a -48)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI < 50%	14,3% (11,65%-17,4%)	19,53%	0,71 (0,57-0,88)	5,23% (2,13% a 7,88%)	19 (13 a 47)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI 50% a 60%	13,68% (11,1%-16,65%)	16,80%	0,8 (0,64-0,99)	3,12% (0,15% a 5,7%)	32 (18 a 653)
[Mort CV u Hosp InsCard], SG FEVI ≥ 60%	13,1% (10,54%-16,26%)	14,90%	0,87 (0,69-1,1)	1,8% (-1,36% a 4,36%)	55 (23 a -73)
[Mort CV u Hosp InsCard], InsCard NO-isquemica	13,12% (11,31%-15,37%)	17,10%	0,75 (0,64-0,89)	3,98% (1,73% a 5,79%)	25 (17 a 58)
[Mort CV u Hosp InsCard], InsCard Isquémica	14,69% (12,1%-17,98%)	17,05%	0,85 (0,69-1,06)	2,36% (-0,93% a 4,95%)	42 (20 a -108)

<b>14</b>	<b>17</b>
<b>11</b>	<b>15</b>
<b>26</b>	<b>26</b>
<b>14</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>17</b>
<b>14</b>	<b>14</b>
<b>13</b>	<b>17</b>
<b>16</b>	<b>16</b>

**Abreviaturas:** CV: cardiovascular; FEVI: fracción (en %) de eyección del ventrículo izquierdo; 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.

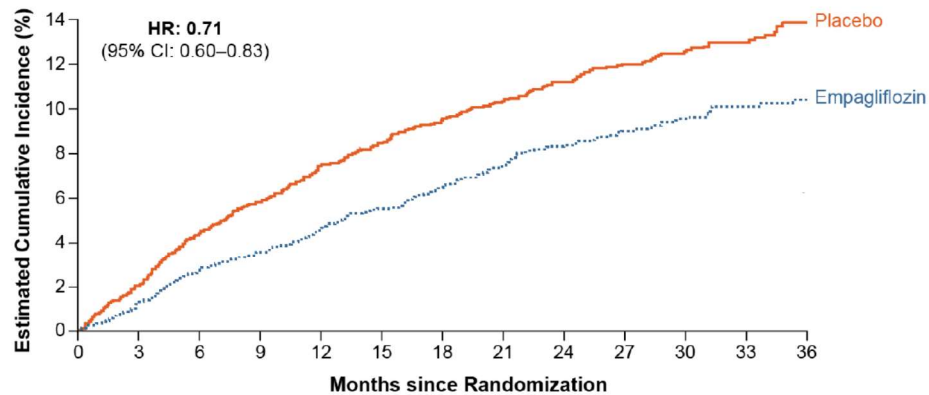
**Tabla t-1 [tSLEv, A vs B]: Cálculo del tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca" por las áreas bajo las curvas por píxeles.**

En un área de: 24 meses	Tto estándar + Empagliflozina, n= 2997	Tto estándar + Placebo, n= 2991	Dif Medias = PtSLEv, meses	Dif Medias = PtSLEv, días
	Media t con Ev, meses	Media t con Ev, meses		
Supervivencia Libre del evento "Hosp Insuficiencia Cardíaca"	1,08	1,61	0,53	16,3

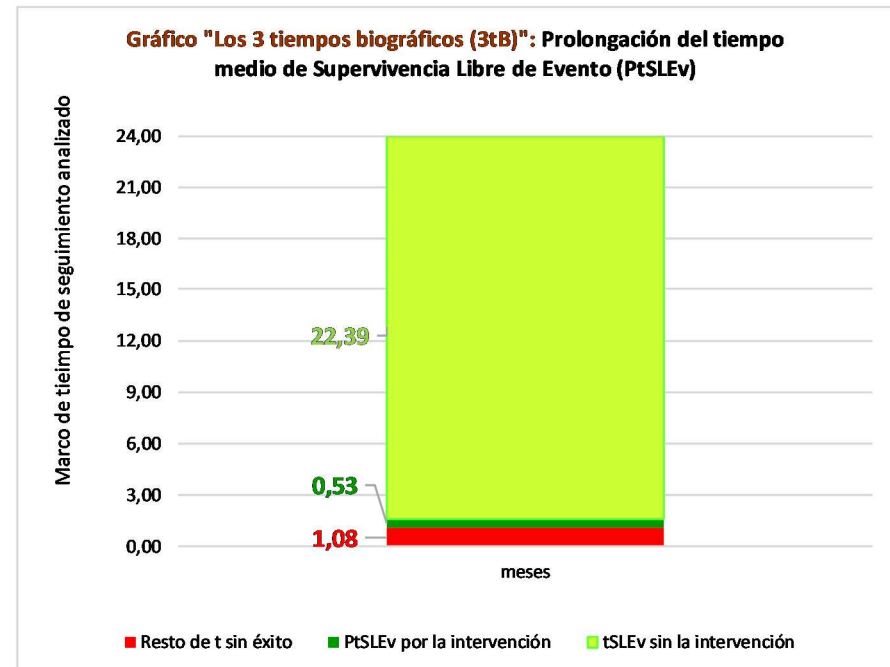
Abreviaturas: Hosp: hospitalización

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	1,08	4,5%	33
PtSLEv por la intervención	0,53	2,2%	16
tSLEv sin la intervención	22,39	93,3%	681
	<b>24,00</b>		<b>731</b>

**A First Hospitalizations for Heart Failure**



No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402



**Gráfico g-1: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la Supervivencia Libre del "1<sup>er</sup> evento de Hospitalización por Insuficiencia cardíaca", durante un seguimiento de 24 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	31	3,0	1	27
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 31 del grupo Interv	meses de los 31 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,08	33,4		
PtSLEv por la intervención	0,53		49,9	
tSLEv sin la intervención	22,39	711	694	
	24,00	744	744	
		672	648	
Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	38,6	46,1		

20210827-ECA Emperor-Pres 24m, ICC 82II+18III FEVI 54, Tto[Empa vs Pl], -Hosp ICC. Anker

Anker SD, Butler J, Filippatos G, on behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

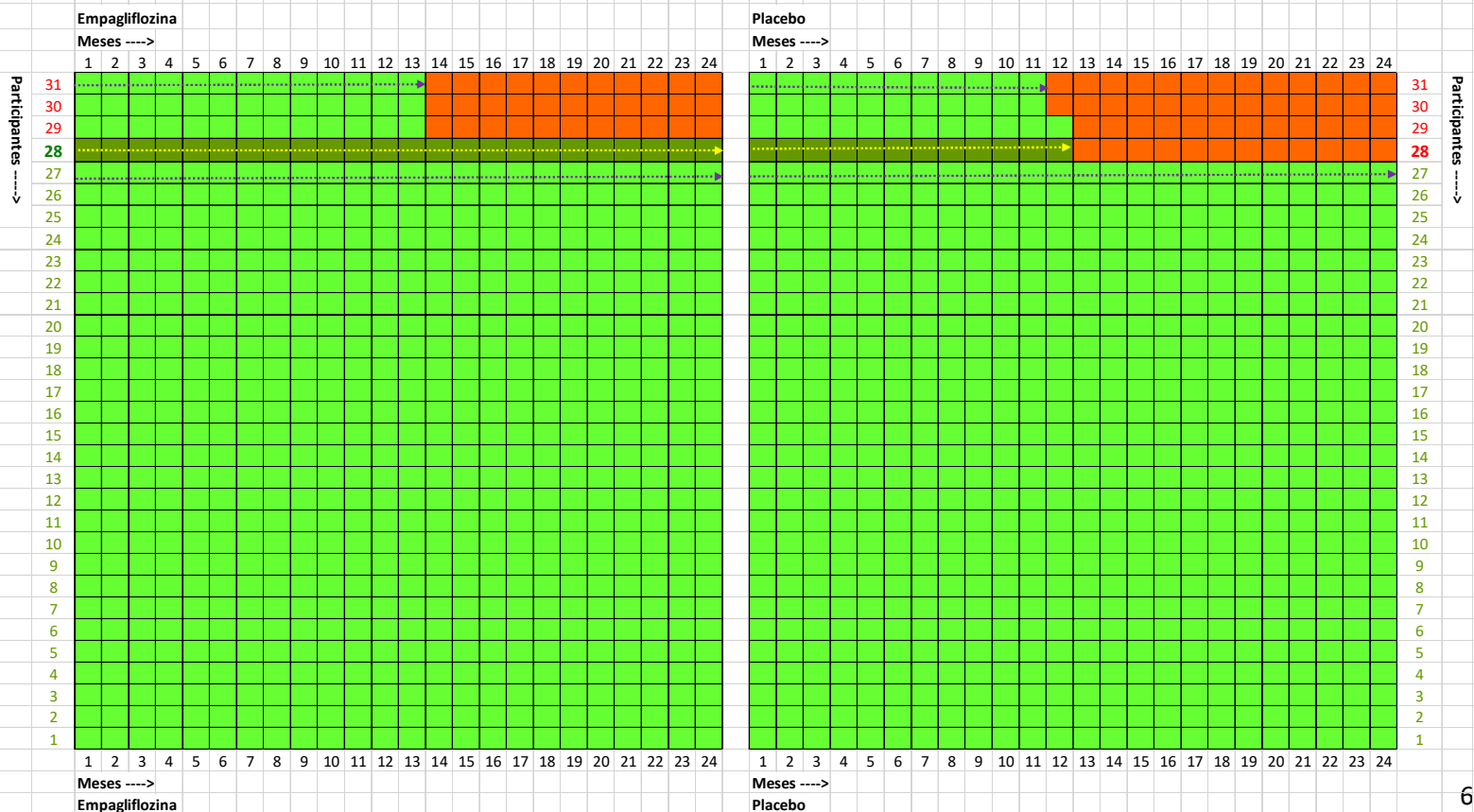
NOTA:  
 puede representarse llegando los 31 pacientes, a los 24 meses

**Supervivencia Libre del evento "Hosp Insuficiencia Cardiaca"**

Tto estándar + Empagliflozina, n= 2997

Tto estándar + Placebo, n= 2991

En 24 meses por HR				
RA interv	RA contr	RAR	NNT	
8,51%	11,77%	3%	30,7	
Los 3 destinos NNT	2,6	1,0	27,1	

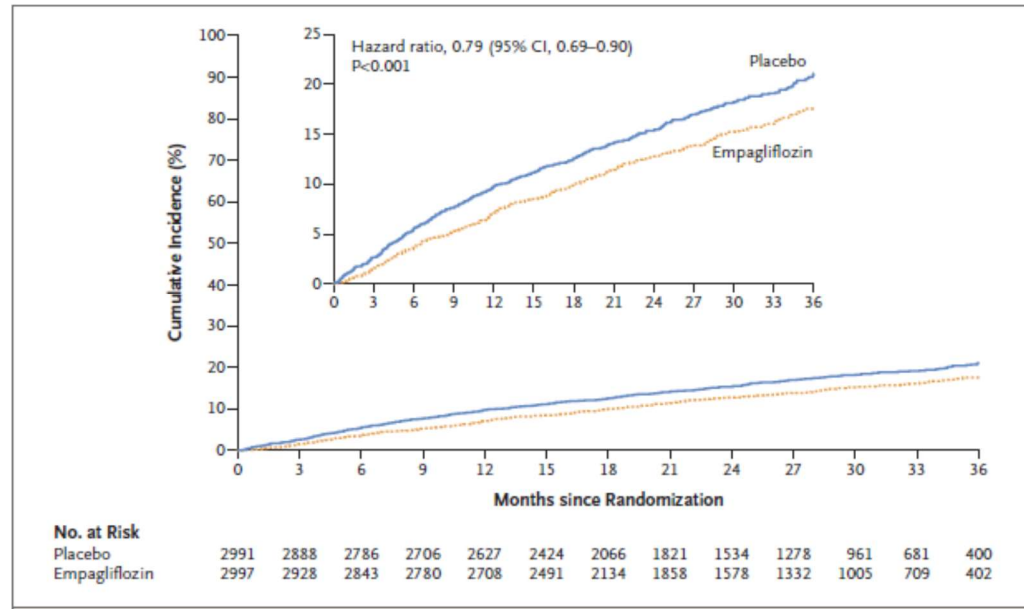


**Tabla t-2 [tSEv, A vs B]: Cálculo del tiempo medio de Supervivencia Libre del evento "Mortalidad CV u Hospitalización por Insuficiencia Cardíaca" por las áreas bajo las curvas por píxeles.**

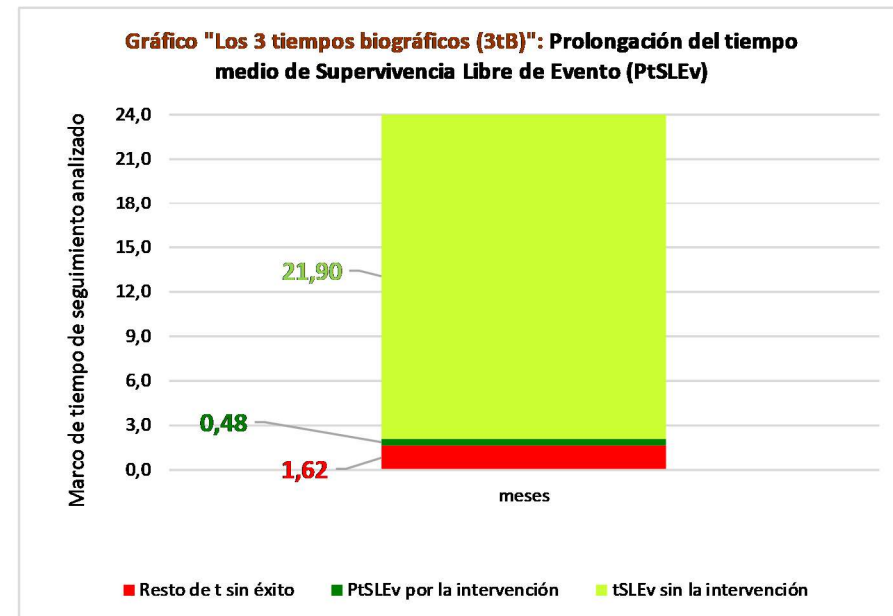
En un área de: 24 meses	Tto estándar + Empagliflozina, n= 2997	Tto estándar + Placebo, n= 2991	Dif Medias = PtSEv, meses	Dif Medias = PtSEv, días
	Media t con Ev, meses	Media t con Ev, meses		
Supervivencia Libre del evento "MortCV u Hosp InsCar"	1,62	2,10	0,48	14,7

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

Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses		días
Resto de t sin éxito	1,62	6,7%	49
PtSEv por la intervención	0,48	2,0%	15
tSEv sin la intervención	21,90	91,2%	666
	<b>24,00</b>		<b>731</b>



**Figure 1. Primary Outcome, a Composite of Cardiovascular Death or Hospitalization for Heart Failure.**  
 The estimated cumulative incidence of the primary outcome in the two groups is shown. The inset shows the same data on an expanded y axis.



**Gráfico g-2: Cruce de "Los 3 tiempos biográficos (3tB)" con "Los 3 destinos del NNT (3dNNT)" en la variable combinada en la Supervivencia Libre del "1<sup>er</sup> evento de [Mortalidad CV u Hospitalización por Insuficiencia cardíaca]", durante un seguimiento de 24 meses.**

Los 3 destinos del NNT (3dNNT)	30	4,0	1	25
Los 3 tiempos biográficos (3tB)	meses	meses de los 30 del grupo Interv	meses de los 30 del grupo Contr	
Resto de t sin éxito	1,62	48,6		63,1
PtSLEv por la intervención	0,48		671	
tSLEv sin la intervención	21,90			657
	24,00	720		720
		624		600

20210827-ECA Emperor-Pres 24m, ICC 82II+18III FEVI 54, Tto[Empa vs Pl], -Hosp ICC. Anker

Anker SD, Butler J, Filippatos G, on behalf of the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021 Aug 27. doi: 10.1056/NEJMoa2107038.

Distribuir cuadros verdes tras todos los supervivientes al evento	47,4	56,9
---	------	------

NOTA:  
 puede representarse llegando los 30 pacientes, a los 24 meses

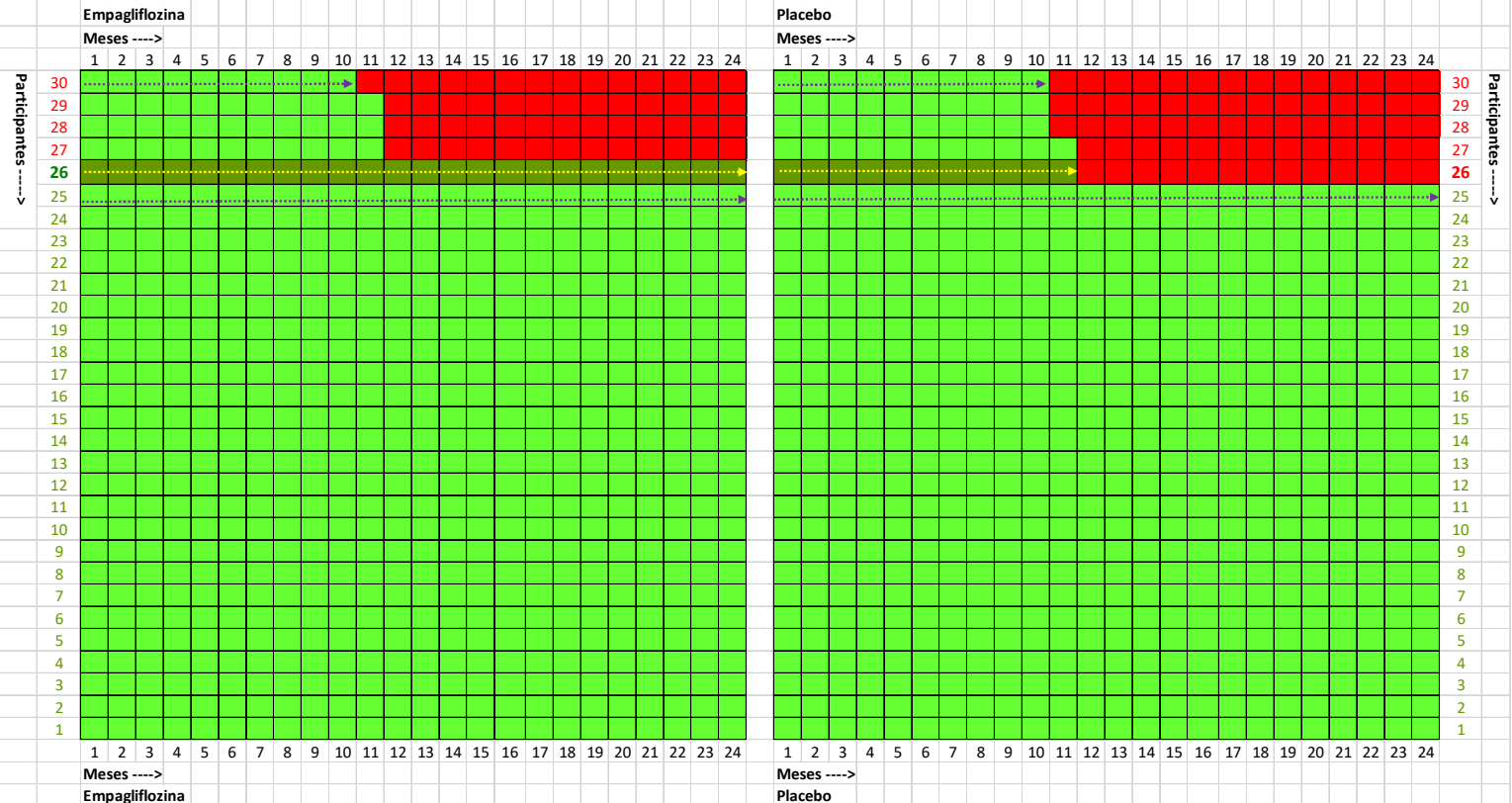
Variable no experiencial: ¿1<sup>er</sup> eventos de MortCVinsucár?

Supervivencia Libre del 1<sup>er</sup> evento de "MortCV u Hosp InsCar"

Tto estándar + Empagliflozina, n= 2997

Tto estándar + Placebo, n= 2991

En 24 meses por HR				
RA interv	RA contr	RAR	NNT	
13,76%	17,08%	3%	30,1	
Los 3 destinos NNT	4,1	1,0	24,9	



<b>Tabla nnt-2: EFECTOS ADVERSOS ACUMULADOS (*) MÁS RELEVANTES REGISTRADOS POR LOS INVESTIGADORES.</b>						
<b>ECA EMPEROR-preserved, media de seguimiento 23,8 meses</b>	<b>Tto estándar + Empagliflozina, n= 2996</b>	<b>Tto estándar + Placebo, n= 2989</b>	<b>Medidas del efecto obtenidas por incidencias acumuladas</b>			
	<b>Nº Eventos crudos (%)</b>	<b>Nº Eventos crudos (%)</b>	<b>RR (IC 95%)</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>	<b>Potencia</b>
Cualquier EA que amenaza la vida o el funcionamiento del paciente ("serious") (**)	1436/2996 (47,93%)	1543/2989 (51,62%)	0,93 (0,88-0,98)	3,69% (1,17% a 6,23%)	27 (16 a 86)	81,50%
Hipotensión sintomática	197/2996 (6,58%)	156/2989 (5,22%)	1,26 (1,03-1,54)	-1,36% (-2,55% a -0,16%)	-74 (-642 a -39)	60,52%
Hipoglucemia (Glu plasma < 76 mg/dl ó que requiere asistencia)	73/2996 (2,44%)	78/2989 (2,61%)	0,93 (0,68-1,28)	0,17% (-0,63% a 0,97%)	578 (103 a -158)	6,26%
Insuficiencia renal aguda	363/2996 (12,12%)	384/2989 (12,85%)	0,94 (0,82-1,08)	0,73% (-0,95% a 2,41%)	137 (42 a -106)	13,47%
Cetoacidosis (todos los cuales ocurrieron sólo en el subgrupo de diabéticos)	4/2996 (0,13%)	5/2989 (0,17%)	0,8 (0,21-2,97)	0,03% (-0,2% a 0,26%)	2961 (379 a -489)	5,23%
Lesión hepática	115/2996 (3,84%)	155/2989 (5,19%)	0,74 (0,58-0,94)	1,35% (0,29% a 2,4%)	74 (42 a 350)	70,91%
Infección del tracto urinario	297/2996 (9,91%)	243/2989 (8,13%)	1,22 (1,04-1,43)	-1,78% (-3,24% a -0,33%)	-56 (-305 a -31)	67,29%
Complicaciones por infección del tracto urinario	57/2996 (1,9%)	45/2989 (1,51%)	1,26 (0,86-1,86)	-0,4% (-1,06% a 0,27%)	-252 (365 a -94)	21,96%
Infección genital	67/2996 (2,24%)	22/2989 (0,74%)	3,04 (1,88-4,9)	-1,5% (-2,1% a -0,86%)	-67 (-117 a -48)	99,77%
Complicaciones por infección genital	8/2996 (0,27%)	8/2989 (0,27%)	1 (0,37-2,65)	0% (-0,29% a 0,29%)	159912 (343 a -344)	2,53%
Fracturas óseas	134/2996 (4,47%)	126/2989 (4,22%)	1,06 (0,84-1,35)	-0,26% (-1,3% a 0,78%)	-389 (128 a -77)	7,05%
Eventos que conducen a amputación de miembro inferior	16/2996 (0,53%)	23/2989 (0,77%)	0,69 (0,37-1,31)	0,24% (-0,2% a 0,65%)	425 (153 a -504)	20,38%

(\*\*) Se muestran los eventos adversos hasta 7 días después de la interrupción de la medicación del estudio, salvo las amputaciones de miembros inferiores, que se registraron hasta el final del ensayo.

(\*\*) 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.

<b>Hoja información al usuario (FACT BOX)</b>	
Nº de pacientes con evento por cada 100 tratados con:	
Empagliflozina	Placebo
48	52
7	5
2,5	2,5
12	12
0,2	0,2
4	5
10	8
1,7	1,7
2,2	0,7
0,3	0,3
4,3	4,3
0,7	0,7