



ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm,
H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela,
N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey,
B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim,
J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang,
P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt,
J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer,
for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*

Giuliana Tresenza
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich
3/5/2021

INTRODUCCIÓN

- Los inhibidores del co-transportador 2 de sodio glucosa (SGLT2) reducen el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (IC) en pacientes con IC y fracción de eyección reducida. Sin embargo sus efectos en pacientes con IC y fracción de eyección (FEy) preservada son inciertos.
- Mientras que la IC con FEy reducida puede ser tratada con fármacos que actúan sobre la sobreactivación del sistema endógeno neurohormonal, estas alternativas terapéuticas han demostrado beneficios modestos en IC con FEy preservada y no se ha demostrado hasta el momento que hayan reducido la mortalidad ni las hospitalizaciones por IC.



ESTUDIOS PREVIOS

- Análisis post hoc de un ensayo a gran escala de dapaglifozina en la diabetes tipo 2 indicó que la inhibición de SGLT2 podría no reducir la incidencia de eventos cardiovasculares graves en pacientes con IC y FEy preservada.
- En contraposición, se reportaron beneficios en este grupo de pacientes en otro ensayo con sotaglifozina, sin embargo el número de eventos fue demasiado pequeño para permitir una estimación fiable de un efecto del tratamiento.



DISEÑO Y MÉTODOS

- Es un ensayo clínico randomizado, doble ciego, paralelo, comparado con placebo.
- Se realizó en 622 centros en 23 países (Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Colombia, Republica Checa, Alemania, Hungría, India, Italia, Japón, Korea, México, Holanda, Polonia, Rumania, Singapur, Sudáfrica, España, Reino Unido y Estados Unidos).
- Se desarrolló entre el 2 de marzo de 2017 al 26 de abril de 2020 (mediana de seguimiento de 26 meses).



MÉTODOS

Criterios de inclusión:

- Edad mayor a 18 años.
- Insuficiencia cardíaca NYHA CF II-IV y FEy preservada ($>40\%$) y un valor de NT-proBNP elevado > 300 pg/ml para pacientes sin FA o > 900 pg/ml para pacientes con FA.
- Enfermedad cardíaca estructural dentro de los 6 meses anteriores a la 1ª visita u hospitalización por insuficiencia cardíaca dentro de los 12 meses anteriores a la 1ª visita.
- Dosis estables de diuréticos orales.



MÉTODOS

Criterios de exclusión:

- Infarto agudo de miocardio, cirugía de revascularización miocárdica u otra cirugía cardiovascular importante.
- Accidente cerebrovascular en los últimos 90 días previo a la 1ª visita.
- Trasplantado cardíaco o en lista de trasplante.
- Insuficiencia cardíaca aguda descompensada.
- Presión sistólica arterial ≥ 180 mmHg.
- Hipotensión arterial sintomática y/o presión arterial sistólica ≤ 100 mmHg.



MÉTODOS

Criterios exclusión:

- Enfermedad hepática.
- Función renal alterada definida con una tasa de filtrado glomerular $<20\text{ml/min/1,73 m}^2$ (CKD-EPI) o con requerimientos de diálisis.
- Historia de cetoacidosis.
- Uso actual o previo de un inhibidor de SGLT2.
- Alergia conocida o hipersensibilidad a empaglifozina u otros inhibidores de SGLT2.
- Mujeres embarazadas o amamantando.



MÉTODOS

- Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a una proporción 1:1 y de forma doble ciego para recibir placebo y empaglifozina 10 mg además de la terapia habitual para la IC.
- Los pacientes fueron evaluados periódicamente en el ensayo, se tuvo en cuenta la aparición de síntomas, el estado de salud (evaluado por el cuestionario de miocardiopatía de Kansas City) y la aparición de eventos adversos.



MÉTODOS

- **Punto final primario:** compuesto de muerte cardiovascular y hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- **Punto final secundario:**
 - ❖ Total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.
 - ❖ Caída en la tasa de filtrado glomerular



CARACTERÍSTICAS BASALES

Characteristic	Empagliflozin (N = 2997)	Placebo (N = 2991)
Age — yr	71.8±9.3	71.9±9.6
Female sex — no. (%)	1338 (44.6)	1338 (44.7)
Race — no. (%)†		
White	2286 (76.3)	2256 (75.4)
Black	133 (4.4)	125 (4.2)
Asian	413 (13.8)	411 (13.7)
Other or missing	165 (5.5)	199 (6.7)
Geographic region — no. (%)		
North America	360 (12.0)	359 (12.0)
Latin America	758 (25.3)	757 (25.3)
Europe	1346 (44.9)	1343 (44.9)
Asia	343 (11.4)	343 (11.5)
Other	190 (6.3)	189 (6.3)
NYHA functional classification — no. (%)		
Class I	3 (0.1)	1 (<0.1)
Class II	2432 (81.1)	2451 (81.9)
Class III	552 (18.4)	531 (17.8)
Class IV	10 (0.3)	8 (0.3)
Body-mass index‡	29.77±5.8	29.90±5.9
Heart rate — beats per minute	70.4±12.0	70.3±11.80
Systolic blood pressure — mm Hg	131.8±15.6	131.9±15.7

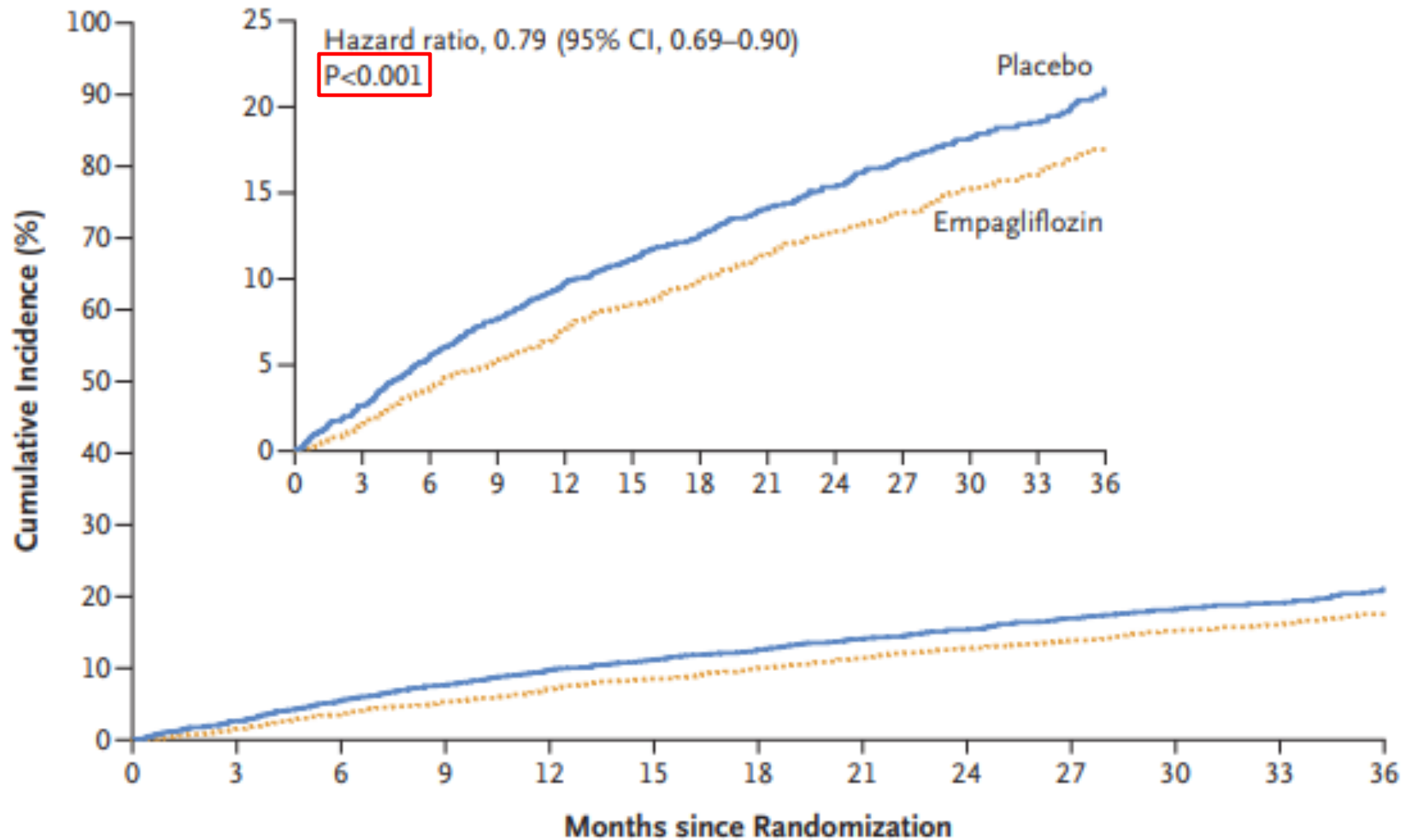


CARACTERÍSTICAS BASALES

Left ventricular ejection fraction		
Mean left ventricular ejection fraction — %	54.3±8.8	54.3±8.8
Left ventricular ejection fraction >40% to <50% — no. (%)§	995 (33.2)	988 (33.0)
Left ventricular ejection fraction ≥50% to <60% — no. (%)	1028 (34.3)	1030 (34.4)
Left ventricular ejection fraction ≥60% — no. (%)	974 (32.5)	973 (32.5)
Median NT-proBNP (interquartile range) — pg/ml	994 (501–1740)	946 (498–1725)
Heart failure category — no. (%)		
Ischemic	1079 (36.0)	1038 (34.7)
Nonischemic	1917 (64.0)	1953 (65.3)
Cardiovascular history — no. (%)		
Hospitalization for heart failure during previous 12 mo	699 (23.3)	670 (22.4)
Atrial fibrillation	1543 (51.5)	1514 (50.6)
Diabetes mellitus	1466 (48.9)	1472 (49.2)
Hypertension	2721 (90.8)	2703 (90.4)
Mean eGFR — ml/min/1.73 m ²	60.6±19.8	60.6±19.9
eGFR <60 ml/min/1.73 m ² — no./total no. (%)	1504/2997 (50.2)	1484/2989 (49.6)



RESULTADOS: PUNTO FINAL PRIMARIO



No. at Risk

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

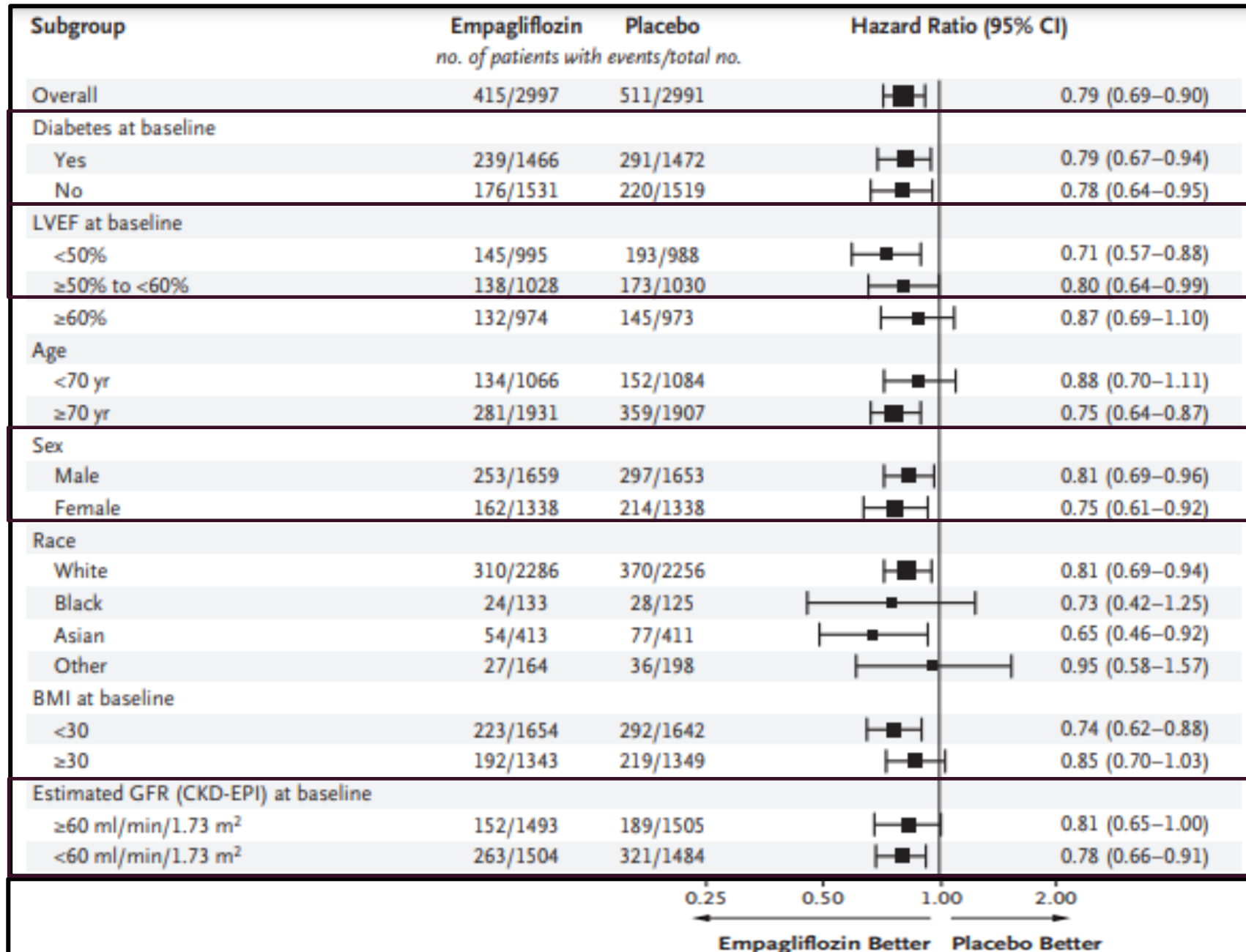


RESULTADOS: PUNTO FINAL PRIMARIO Y SECUNDARIO

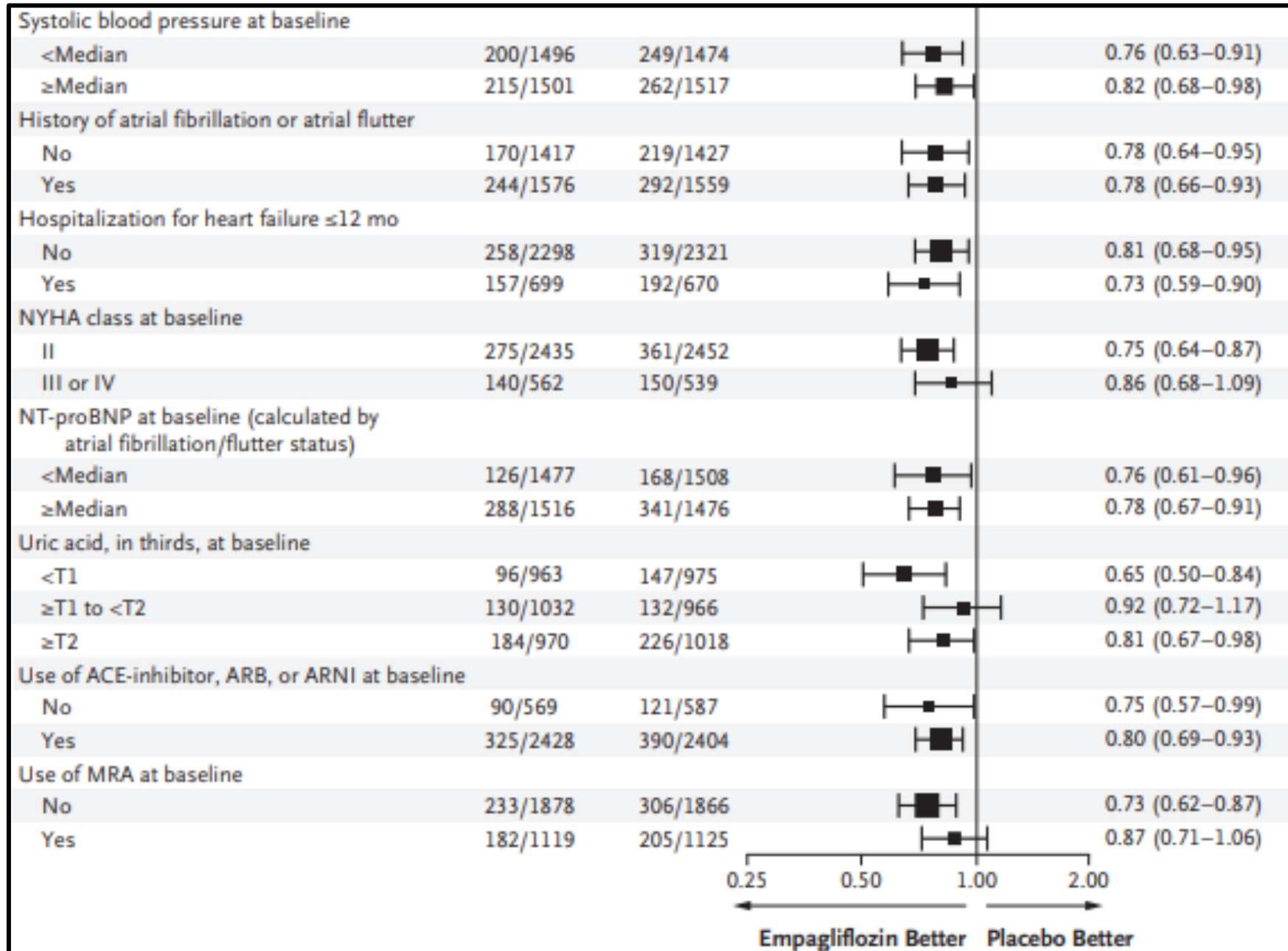
Variable	Empagliflozin (N=2997)		Placebo (N=2991)		Hazard Ratio or Difference (95% CI)	P Value
		<i>events per 100 patient-yr</i>		<i>events per 100 patient-yr</i>		
Primary composite outcome — no. (%)	415 (13.8)	6.9	511 (17.1)	8.7	0.79 (0.69–0.90)	<0.001
Hospitalization for heart failure	259 (8.6)	4.3	352 (11.8)	6.0	0.71 (0.60–0.83)	
Cardiovascular death	219 (7.3)	3.4	244 (8.2)	3.8	0.91 (0.76–1.09)	
Secondary outcomes specified in hierarchical testing procedure						
Total no. of hospitalizations for heart failure	407	—	541	—	0.73 (0.61–0.88)	<0.001
eGFR (CKD-EPI) mean slope change per year — ml/min/1.73 m ² †	–1.25±0.11	—	–2.62±0.11	—	1.36 (1.06–1.66)	<0.001
Other prespecified analyses						
Change in KCCQ clinical summary score at 52 wk‡	4.51±0.31	—	3.18±0.31	—	1.32 (0.45–2.19)	
Total no. of hospitalizations for any cause	2566	—	2769	—	0.93 (0.85–1.01)	
Composite renal outcome — no. (%)	108 (3.6)	2.1	112 (3.7)	2.2	0.95 (0.73–1.24)	
Onset of new diabetes in patients with prediabetes — no. (%)	120 (12.0)	6.1	137 (14.0)	7.4	0.84 (0.65–1.07)	
Death from any cause — no. (%)	422 (14.1)	6.6	427 (14.3)	6.7	1.00 (0.87–1.15)	



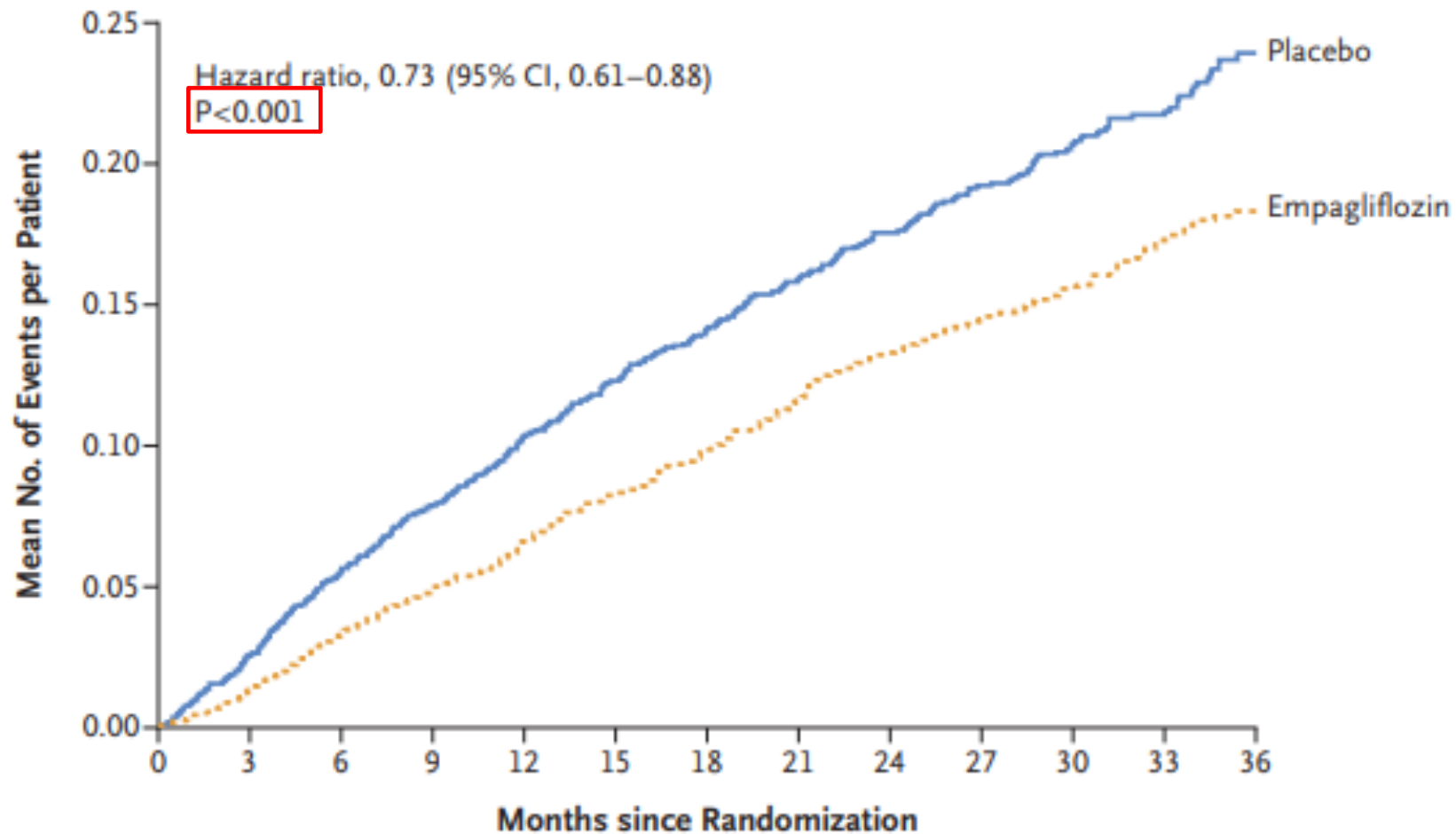
RESULTADOS: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS



RESULTADOS: ANÁLISIS POR SUBGRUPOS



RESULTADOS: HOSPITALIZACIONES POR IC



No. at Risk

Placebo	2991	2945	2901	2855	2816	2618	2258	1998	1695	1414	1061	747	448
Empagliflozin	2997	2962	2913	2869	2817	2604	2247	1977	1684	1429	1081	765	446



RESULTADOS: EVENTOS ADVERSOS

- La tasa de eventos adversos fue similar en ambos grupos (47,9% en el grupo de empaglifozina vs 51,6% en el grupo placebo).
- En el grupo de empaglifozina hubo una mayor tasa de infecciones del tracto genital.



DISCUSIÓN

- Según lo expuesto previamente, en pacientes con IC y FEy conservada, la inhibición de SGLT2 con empaglifozina condujo a una disminución del 21% del compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, que se relacionó con una disminución del 29% del riesgo de hospitalizaciones por IC con empaglifozina. Además también provocó mayor tiempo hasta la primera hospitalización.
- Los beneficios presentados en este trabajo se correlaciona con un ensayo paralelo de diseño similar de pacientes con IC y FEy reducida (EMPEROR-Reduced) lo que sugiere que el efecto de la inhibición de SGLT2 sobre la IC no varía significativamente según el fenotipo de la misma.



DISCUSIÓN

- Los efectos de la empaglifozina en pacientes con IC y FEy conservada son consistentes con los hallazgos de estudios previos que evidenciaron que los inhibidores de SGLT2 reducen el riesgo de hospitalizaciones por IC en pacientes con DBT II. Sin embargo, en estos ensayos anteriores, la mayoría de los pacientes no tenían IC en el momento de su inscripción.
- Análisis post hoc sugirieron que pacientes con IC y FEy conservada podrían beneficiarse con este tratamiento sin embargo estos análisis presentaban un poco cantidad de eventos.



DISCUSIÓN

- En este ensayo se expuso el beneficio de la empaglifozina en pacientes con IC y FEy conservada con o sin diabetes.
- El tratamiento con empaglifozina condujo a una menor incidencia de hospitalización por IC, pero no pareció afectar el número de muertes por causas cardiovasculares u otras.



CONCLUSIÓN

- Los hallazgos de este estudio muestran que la empagliflozina redujo el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con IC y FEy preservada.
- Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos preespecificados y se observó en pacientes con o sin diabetes.



PICOTS

P: 5988 pacientes, predominantemente de sexo masculino, edad promedio de 71 años, con IC CF II-IV con FEy preservada (mediana de FEy 54%), con valor de PROBNP promedio >900 pg/ml, el 90% de los pacientes eran hipertensos, el 50% diabéticos y 50% tenía una eGFR < 60 ml/min/1,73m².

I: ensayo clínico randomizado, doble ciego, paralelo comparado con placebo.

C: se comparó los efectos de la empaglifozina vs placebo (además de la terapia habitual) sobre el compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes con IC y FEy preservada.

O: En este grupo de pacientes, la empaglifozina condujo a una disminución del 21% del compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, que se relacionó con una disminución del 29% del riesgo de hospitalizaciones por IC. Este beneficio fue consistente en todos los subgrupos preespecificados y se observó en pacientes con o sin diabetes.

T: Entre el 2 de marzo de 2017 al 26 de abril de 2020 (mediana de seguimiento de 26 meses).

S: multicéntrico (622 centros en 23 países (Argentina, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, China, Colombia, Republica Checa, Alemania, Hungría, India, Italia, Japón, Korea, México, Holanda, Polonia, Rumania, Singapur, Sudáfrica, España, Reino Unido y Estados Unidos)).

ORIGINAL ARTICLE

Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction

S.D. Anker, J. Butler, G. Filippatos, J.P. Ferreira, E. Bocchi, M. Böhm,
H.-P. Brunner–La Rocca, D.-J. Choi, V. Chopra, E. Chuquiure-Valenzuela,
N. Giannetti, J.E. Gomez-Mesa, S. Janssens, J.L. Januzzi, J.R. Gonzalez-Juanatey,
B. Merkely, S.J. Nicholls, S.V. Perrone, I.L. Piña, P. Ponikowski, M. Senni, D. Sim,
J. Spinar, I. Squire, S. Taddei, H. Tsutsui, S. Verma, D. Vinereanu, J. Zhang,
P. Carson, C.S.P. Lam, N. Marx, C. Zeller, N. Sattar, W. Jamal, S. Schnaidt,
J.M. Schnee, M. Brueckmann, S.J. Pocock, F. Zannad, and M. Packer,
for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators*

Giuliana Tresenza
Residencia de Cardiología
Hospital Argerich
3/5/2021