

---

**Congreso American Heart Association**

#SIAC\_AHA21



## **EMPEROR-Preserved en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y FE $\geq$ 50%**

### **Eficacia de Empagliflozina en la “verdadera IC-FEp”**

El estudio EMPEROR-Preserved, presentado en el Congreso Europeo de Cardiología y publicado en agosto de 2021 en *New England Journal of Medicine* (1) es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que evaluó la seguridad y eficacia de la empagliflozina 10 mg vs placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) con fracción de eyección (FE) preservada (IC-FEp), con o sin diabetes. Este estudio incluyó 5988 pacientes y fue el primero en demostrar reducción del punto final primario compuesto de tiempo al primer evento de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por IC en pacientes con IC y FE  $>$ 40%.

Si tenemos en cuenta la nueva clasificación de la definición universal de IC (2) que fue adoptada por las guías (3), el punto de corte de FE del EMPEROR-Preserved en realidad incluyó aproximadamente un dos tercios de los pacientes con IC-FEp ( $\geq$ 50%) pero también un tercio de pacientes con IC con FE levemente reducida (IC-FElr) (41-49%), antes llamada “rango medio”.

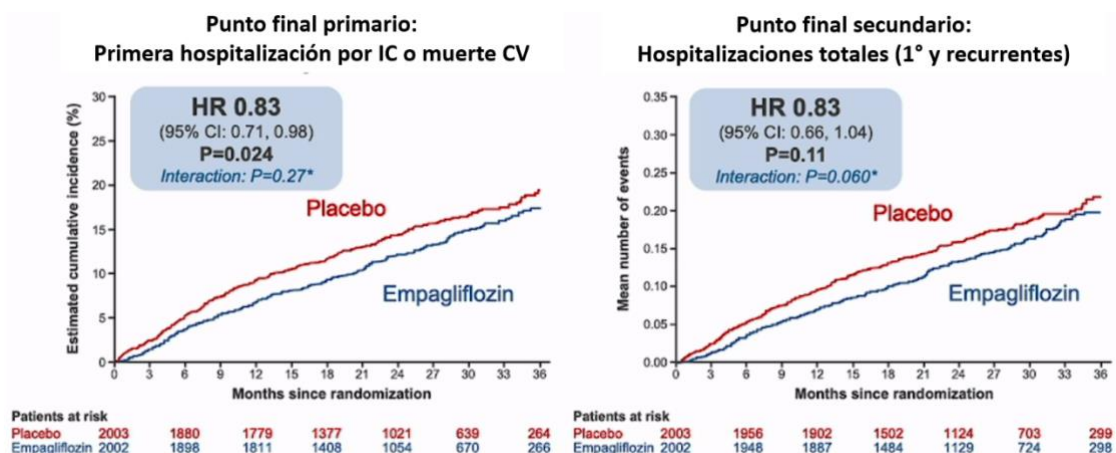
Durante la segunda jornada del **Congreso AHA 2021**, Stefan Anker presentó los resultados de un subanálisis del estudio EMPEROR-Preserved en el subgrupo de pacientes con FE  $\geq$ 50%. (4) Se analizaron los resultados en estos pacientes y la aleatorización fue estratificada de acuerdo con la FE basal ( $\geq$ 50% vs 41-49%). Se incluyeron 4005 pacientes para este análisis, de los cuales 2002 recibieron empagliflozina y 2003 placebo.

Es interesante destacar que los pacientes con IC-FEp “verdadera” (FE  $\geq$ 50%), comparados con los pacientes con IC-FElr (FE 41-49%), son significativamente más añosos (72.8 vs 70.1 años), más mujeres (50 vs 33%) y con más fibrilación auricular (56

vs 46%), tenían significativamente menos etiología isquémica (28 vs 50%) y valores menores de péptidos natriuréticos en sangre (946 vs 1025 pg/mL).

En esta población de pacientes, empagliflozina redujo el punto final primario combinado de muerte CV u hospitalización por IC en un 17% (HR 0.83; IC 95%: 0.71-0.98,  $p=0.024$ ) a expensas principalmente de una reducción del 22% en la primera hospitalización por IC (HR 0.78, IC 95%: 0.64-0.95,  $p=0.013$ ). También se encontró una reducción de las hospitalizaciones totales por IC del 17% (HR 0.83; IC 0.66-1.04,  $p=0.11$ ) y reducción del 11% de la mortalidad CV (HR 0.89, IC 95%: 0.70-1.13,  $p=0.34$ ), pero ambas no llegaron a tener significación estadística. **Figura 1.**

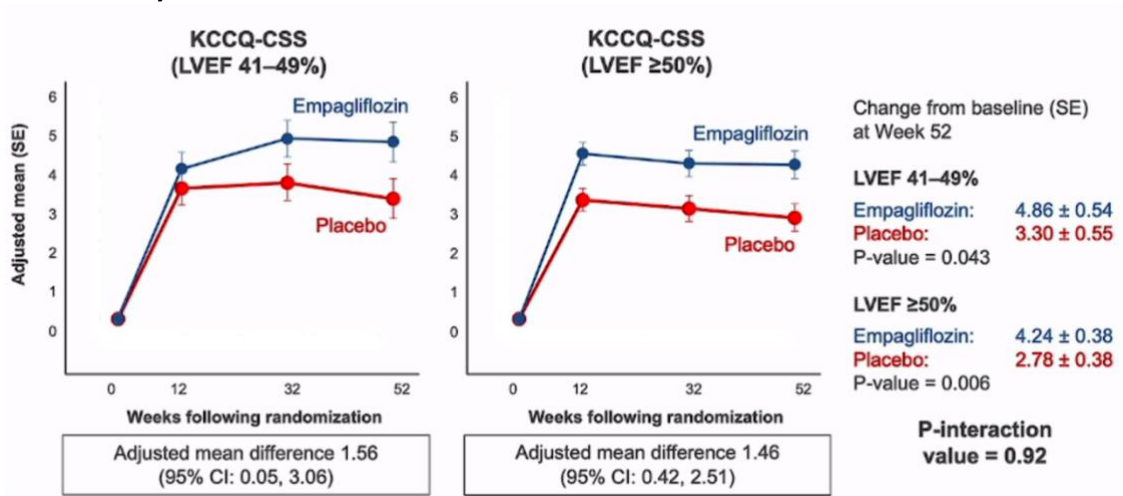
**Figura 1: Efecto de empagliflozina vs placebo en pacientes con IC y FE  $\geq 50\%$**



En el subgrupo de pacientes con una FE entre 41-49%, empagliflozina redujo el punto final primario (HR 0.71; IC 95%: 0.57-0.88;  $p=0.002$ ), a expensas también de una reducción de la primera hospitalización por IC (HR 0.58; IC 95%: 0.44-0.77;  $p<0.001$ ). Pero en estos pacientes, el fármaco se asoció además, a una reducción en las hospitalizaciones totales por IC (HR 0.57; IC 95%: 0.42-0.79,  $p<0.001$ ).

Con respecto a la calidad de vida, en ambos subgrupos de pacientes, con IC con FE  $\geq 50\%$  e IC con FE 41-49%, empagliflozina mejoró significativamente la calidad de vida evaluada por el Cuestionario de Kansas (KCCQ-CSS). **Figura 2.** Los pacientes con FE  $\geq 50\%$  tratados con empagliflozina incrementaron el puntaje de KCCQ en 1.46 puntos ( $p=0.006$ ) y tuvieron un 34% más de probabilidad de tener una mejor capacidad funcional según la clasificación de NYHA ( $p=0.0004$ ).

**Figura 2: Efecto de empagliflozina sobre calidad de vida (KCCQ-CSC) según la categoría de fracción de eyección**



**Comentario y reflexión final:**

La mayoría de los fármacos utilizados habitualmente para la IC con FE reducida (IC-FEr) no han demostrado ser eficaces entre los pacientes con IC-FEp. Algunos fármacos como candesartán, espirolactona y sacubitrilo/valsartán parecen tener beneficio entre los pacientes con IC-FElr (FE 40-49%), aunque esto no se pudo demostrar en la verdadera IC-FEp (FE >50%).

El mecanismo exacto del beneficio no está claro. El EMPEROR-Pooled, (5, 6) un análisis agrupado de EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, sugiere que el beneficio renal se da principalmente entre pacientes con IC-FEr. En este análisis se constató que la mortalidad se redujo únicamente en pacientes con FE reducida, pero empagliflozina redujo el riesgo de hospitalización por IC en aproximadamente un 30%, en forma similar en pacientes con IC-FEr o en los que tienen FE >40%. Aunque la magnitud del efecto fue similar en un amplio rango de niveles de FE, entre 25 y 65%, el efecto se atenúa en los valores más elevados.

Con este análisis presentado por Stefan Anker, EMPEROR-Preserved se transforma en el primer ensayo que demuestra una mejoría clínica en pacientes con IC y FE verdaderamente preservada (≥50%) según las definiciones aceptadas actualmente.



**Dr. José Luis Barisani**

Director del Consejo Interamericano de Falla Cardíaca e Hipertensión Pulmonar CIFACAH –  
Sociedad Interamericana de Cardiología.

Jefe de Unidad Coronaria del Instituto Cardiovascular Adventista, Buenos Aires.  
Coordinador de Insuficiencia Cardíaca, Área del Corazón del Hospital Presidente Perón  
Avellaneda, Buenos Aires.

**Referencias:**

1. Anker S, Butler J, Filippatos G, et al for the EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385:1451-1461.
2. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; S1071-9164(21)00050-6.
3. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42:3599-3726.
4. Presented by Dr. Stefan D. Anker at the American Heart Association Virtual Annual Scientific Sessions (AHA 2021), November 14, 2021.
5. EMPEROR-Pooled: effect of empagliflozin on serious adverse renal outcomes in chronic heart failure – a prospective alpha-protected, Individual patient-level pooled analysis. Milton Packer. ESC Congress 2021. The digital experience. 27-08-2021.
6. Packer M et al. Empagliflozin and Major Renal Outcomes in Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385:1531-1533.