
Congreso American Heart Association

#SIAC_AHA21



Resultados del ensayo EMPULSE: “una nueva indicación para un período de incertidumbres en la insuficiencia cardíaca”

Contextualización del estudio:

Los ensayos previos que han investigado las opciones de tratamiento en pacientes hospitalizados por falla cardíaca aguda no redujeron las tasas de mortalidad o readmisiones post-alta.

Los ISGLT-2 han reducido en promedio un 23% el riesgo relativo de hospitalización por insuficiencia cardíaca (IC) en pacientes con y sin diabetes mellitus (DM).

En los ensayos DAPA-HF y EMPEROR-reduced de pacientes con IC crónica estable, el tratamiento con dapagliflozina y empagliflozina (EMPA) redujo la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por IC.

Mientras que en el SOLOIST-WHF, la sotagliflozina (ISGLT-1 y 2) redujo la muerte de causa cardiovascular y las hospitalizaciones por IC en pacientes con DM2, administrada previo o poco después del alta de un episodio de descompensación de IC.

¿Cuáles son los aspectos particulares y únicos del ensayo EMPULSE?

1. Enroló pacientes durante la hospitalización por IC aguda, precozmente en el período conocido como “vulnerable”, caracterizado por alta tasa de recurrencia de hospitalizaciones y mortalidad.
2. Se efectuó seguimiento por 90 días con tratamiento continuo con EMPA a través del período post-alta.
3. Incluyó pacientes con y sin DM, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida y preservada.

4. Utilizó el “win ratio” para determinar el beneficio.

Características del ensayo EMPULSE:

Es un ensayo de superioridad, multinacional, multicéntrico, randomizado, doble ciego, que tiene como objetivo evaluar los efectos de una dosis diaria de EMPA 10 mg vs placebo sobre beneficio clínico, seguridad, tolerabilidad en pacientes hospitalizados por IC aguda, después de un período de estabilización.

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres ≥ 18 años.
- Hospitalización con diagnóstico primario de IC aguda, independiente de la FEVI.
- Enrolamiento durante la hospitalización, luego de un **período de estabilización** comprendido entre las primeras 24 horas y 5 días después del ingreso.
- NT-ProBNP ≥ 1600 pg/mL o BNP ≥ 400 pg/mL. (en FA, NT- ProBNP ≥ 2400 pg/mL o BNP ≥ 600 pg/mL).
- Haber sido tratados con una dosis mínima de 40 mg de furosemida endovenosa (EV) o similar.

Estabilización clínica:

Dentro de las últimas 6 horas:

Presión arterial sistólica ≥ 100 mm Hg, sin síntomas de hipotensión.

No aumento de la dosis de diurético EV, ni uso de vasodilatadores EV (incluyendo los nitratos).

Dentro de las últimas 24 horas:

No uso de inotrópicos.

Criterios de exclusión:

- Shock cardiogénico.
- IC aguda por infarto agudo miocardio.
- Cirugía cardíaca mayor o intervenciones planificadas durante el estudio o en los 30 días previos.
- Tasa de filtración glomerular < 20 mL/min o diálisis.
- Uso previo de ISGLT-1 o 2 en los 90 días previos o en la actualidad.
- Trasplante cardíaco.

- LVAD o BCIA o soporte inotrópico ambulatorio.
- Cuidados paliativos.

Puntos de observación primarios del estudio:

Resultado compuesto jerárquico, tiempo a: muerte por todas las causas, número de eventos por IC, tiempo a eventos de IC, aumento de al menos 5 puntos en el score de síntomas del KCCQ, después de 90 días.

Resultados:

Características de la población en estudio:

Incluyó 530 pacientes, estabilizados de un episodio de falla cardíaca aguda, 265 asignados a EMPA 10 mg/día y 265 a placebo, seguimiento a 90 días.

Edad promedio 71 años, 33% de género femenino, 47% diabéticos, fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) promedio de 31%, con un 32 % de pacientes con FEVI > 40% y 33 % con IC de novo.

Resultado del punto de observación primario: (Tabla 1)

Los pacientes tratados con EMPA tuvieron 36% más probabilidades de mostrar un beneficio clínico (menos mortalidad por todas las causas, menos eventos de falla cardíaca que requieren hospitalización o atención urgente, y alivio de síntomas) comparados con placebo.

Win ratio 1,36 para EMPA (intervalo de confianza 95%: 1.09 a 1.68; p = 0.0054)

Resultados secundarios del estudio:

Los pacientes en el grupo EMPA, comparados con grupo placebo mostraron:

Menos mortalidad por todas las causas, 4.2% vs 8.3%.

Menos eventos de falla cardíaca, 10.6% vs 14.7%.

Menos eventos serios de falla cardíaca, 32.3% vs 43.6%.

Además, favoreció a EMPA: (Tabla 1)

El tiempo a muerte por todas las causas o primer evento de falla cardíaca (HR 0.65, intervalo de confianza 95% 0.43 a 0.99, p= 0.0423)

El tiempo a muerte cardiovascular o primer evento de falla cardíaca, pero sin alcanzar significación estadística (HR 0.69, intervalo de confianza 95%: 0.45 a 1.08, p= 0.1021).

El cuestionario de calidad de vida de Kansas City (KCCQ-TSS) que mostró una diferencia media de puntaje de 4.5 a los 90 días. (p= 0.0347)

La pérdida de peso, con una diferencia media de 1.5 kg (IC 95%: -2.8 a -0,3).

Lo importante es que estos beneficios fueron vistos en diferentes subgrupos, en pacientes con IC crónica o de novo, y en forma independiente de la FEVI o si los pacientes eran o no diabéticos.

Tabla 1. Puntos de observación primario y secundarios del estudio EMPULSE.

Punto de observación primario	EMPA vs placebo win ratio estratificado (IC 95%)	Valor de p
Beneficio clínico	1.36 (1.09, 1.68)	0.0054
Puntos de observación secundarios	EMPA vs placebo HR (IC95%)	Valor de p
Tiempo a muerte por todas las causas o primer evento de falla cardíaca	0.65 (0.43, 0.8)	0.0423
Tiempo a muerte CV o primer evento de falla cardíaca	0.69 (0.45, 1.08)	0.1021
Punto de observación secundario	Diferencia media ajustada por placebo a día 90	Valor de p
Cambio en KCCQ-TSS desde basal	4.45 (0.32, 8.59)	0.0347

EMPA: Empagliflozina; **IC:** intervalo de confianza; **HR:** Hazard ratio; **CV:** cardiovascular; **KCCQ-TSS:** Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Total Symptom Score.

Eventos adversos serios:

Se observaron eventos adversos serios en el 32.3% de pacientes en el grupo EMPA vs 43.6% en el grupo placebo.

Conclusiones:

- Beneficio clínico significativo de EMPA a los 90 días.
- Reducción de muertes por todas las causas y eventos por falla cardíaca.
- Mejoría en la calidad de vida.
- Mayor pérdida de peso corporal.
- Sin aumento de los eventos adversos.

Proyecciones en la práctica clínica:

Este ensayo extiende los beneficios del uso de ISGLT-2 a pacientes hospitalizados por IC aguda, una vez lograda la estabilización clínica, independiente de la FEVI, del estado de DM, con una tolerancia adecuada y con baja tasa de eventos adversos.



Dr. Víctor Rossel Mariángel

Cardiólogo Programa Trasplante Cardíaco Instituto Nacional del Tórax, Hospital del Salvador, Santiago, Chile.
Profesor Asociado (D), Universidad de Chile.
Presidente Sociedad Chilena de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

Twitter: @rossel_victor

Instagram: victor_rossel_68

Bibliografía:

1. Tromp J, Ponikowski P, Salsali A, Angermann CE, Biegus J, Blatchford J, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibition in patients hospitalized for acute decompensated heart failure: rationale for and design of the EMPULSE trial. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 826-34.
2. EMPULSE trial, Scientific Sessions American Heart Association, November 2021.