



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

EFICACIA DE LA EMPAGLIFLOZINA EN PACIENTES GERIÁTRICOS CON INSUFICIENCIA CARDIACA CON FRACCIÓN DE EYECCIÓN REDUCIDA: REVISIÓN SISTEMÁTICA

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Adrián Martínez Climent.

Modalidad: Revisión bibliográfica.

Tutor/es: Ricardo Nalda Molina, Silvia Márquez Megías (cotutora).

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN.....	4
1.1. INSUFICIENCIA CARDIACA	4
1.2. EMPAGLIFLOZINA.....	8
1.3. POBLACIÓN GERIÁTRICA.....	10
1.4. OBJETIVO DEL TRABAJO	11
2. MATERIAL Y MÉTODOS.....	12
2.1. DISEÑO	12
2.2. FUENTE DE OBTENCIÓN DE DATOS	12
2.3. TRATAMIENTO DE LA INFORMACIÓN	12
2.4. SELECCIÓN FINAL DE LOS ARTÍCULOS	14
2.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS ARTÍCULOS.....	14
3. RESULTADOS.....	16
4. DISCUSIÓN	22
5. CONCLUSIONES	29
6. REFERENCIAS.....	30



RESUMEN

La insuficiencia cardiaca (IC) es una patología frecuente en edades avanzadas, con alta mortalidad y mal pronóstico. Su abordaje terapéutico engloba varios grupos farmacológicos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina II, bloqueadores beta, etc. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa son unos fármacos empleados para el abordaje terapéutico de la diabetes. Muchos autores sugieren que podrían resultar útiles en el tratamiento farmacológico de la IC. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión sistemática de artículos científicos con la finalidad de mostrar evidencia en cuanto al empleo del fármaco empagliflozina como alternativa terapéutica de la IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida, en pacientes geriátricos.

Se ha realizado una revisión sistemática, basada en una búsqueda bibliográfica utilizando bases de datos del ámbito de ciencias de salud: MEDLINE y The Cochrane Library.

Se llegó a 6 artículos en la revisión, siendo estos estudiados en más detalle. Se ha construido una tabla para indicar describir las características más importantes de dichos estudios (incluidos en la revisión).

La búsqueda bibliográfica en MEDLINE y The Cochrane Library ha dado buenos resultados. Empagliflozina ha demostrado por sí misma que reduce el riesgo cardiovascular y disminuye la mortalidad debido a causas cardiovasculares. Si se combina con el tratamiento de base de un paciente con insuficiencia cardiaca podría mejorar en gran medida el estado de salud de dichos pacientes.

Palabras clave: insuficiencia cardiaca, inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa², resultado del tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Insuficiencia cardiaca

La **insuficiencia cardiaca (IC)** es considerada como la enfermedad cardiaca terminal por excelencia, puesto que constituye la fase final de muchas enfermedades cardíacas (cardiopatía isquémica o hipertensiva, valvulopatías, miocardiopatías...). Se produce cuando el músculo cardiaco no bombea sangre adecuadamente y la capacidad cardiaca para el bombeo sanguíneo y los requerimientos del organismo no están equilibradas¹.

Se trata de un problema sanitario de primer orden, con una elevada mortalidad y mal pronóstico, el cual genera una importante carga asistencial tanto en atención primaria, como a nivel hospitalario. La incidencia y prevalencia de esta patología aumenta con la edad. En países desarrollados, un 2% de la población adulta aproximadamente sufre IC, aunque la prevalencia es inferior al 1% en adultos menores de 50 años; y cada década posterior se va duplicando hasta sobrepasar el 8% entre los mayores de 75 años. El gran número de casos de IC en España está influenciado principalmente por el envejecimiento progresivo de su población. Por otra parte, los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y el mayor control de la tensión arterial han conseguido disminuir la mortalidad de los pacientes, a pesar de que algunos de ellos queden con disfunción ventricular izquierda e IC².

Su sintomatología se puede clasificar en: **retrógrada**, cuando al fallar el corazón se produce una acumulación de sangre, lo que provoca un exceso de líquido en el sistema venoso y los tejidos. Puede originar: congestión pulmonar (edemas pulmonares, disnea), o bien congestión sistémica (edemas en piernas, ascitis); y **anterógrada**: el bombeo sanguíneo insuficiente por parte del corazón se traduce en una menor perfusión de órganos y tejidos. Es consecuencia de la retrógrada y aparece en fases más avanzadas. Puede producir: bajo gasto cardíaco, hipotensión, frialdad en extremidades...¹

Los síntomas y signos claves de la IC son: disnea (grado 1, si aparece con esfuerzos mayores a los habituales; grado 2, si aparece con los esfuerzos habituales; grado 3, si aparece con esfuerzos menores a los habituales; grado 4, si aparece en reposo, es la más grave), fatiga y debilidad, edemas en piernas, tobillos y pies, ascitis o derrame pleural, aumento de peso (debido a la acumulación de líquidos), latidos cardiacos rápidos o irregulares, náuseas, falta de apetito, ingurgitación yugular (hinchazón de las venas del cuello), tos seca y sibilancias, auscultación cardiaca y pulmonar¹.



FIGURA 1. Signos de alarma.

Los **factores de riesgo cardiovasculares**¹, que pueden estar implicados en la aparición de IC de manera progresiva son: hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, valvulopatías, diabetes mellitus, hiperlipemia, tabaquismo, obesidad y sobrepeso, sedentarismo. De todos estos factores, se sabe que el más frecuente es la hipertensión arterial, aunque el más grave es la cardiopatía isquémica.

En cuanto a la **fisiopatología** de la IC: se produce una reducción del gasto cardíaco, lo que conlleva la activación de una serie de mecanismos compensadores:

- **Hipertrofia y/o dilatación ventricular**: con el fin de aumentar la fuerza de contracción cardíaca. A largo plazo, empeoraría la función diastólica y el riego coronario.
- **Activación del sistema nervioso simpático**: aumenta la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. A largo plazo, produciría vasoconstricción y aumentaría la liberación de adrenalina de manera sostenida, pudiendo originar toxicidad directa.

- Activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona: aumenta la tensión arterial y retención de líquidos. A largo plazo, induciría un exceso de fluidos e incremento de las resistencias periféricas.

Cabe destacar que los mecanismos compensadores son beneficiosos a corto plazo. Pero a largo plazo, podrían agravar la patología.

TABLA 1. Clasificación de la Insuficiencia Cardíaca. Adaptada de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>

Tipo de IC	Descripción
Insuficiencia cardíaca izquierda	Acumulación de líquidos en pulmones, lo que origina disnea.
Insuficiencia cardíaca derecha	Acumulación de líquido en la región abdominal, piernas, pies, causando hinchazón.
Insuficiencia cardíaca sistólica (insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida)	El ventrículo izquierdo no es capaz de contraerse vigorosamente, lo que indica un problema de bombeo.
Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada	El ventrículo izquierdo no es capaz de relajarse ni de llenarse por completo, lo que indica un problema de llenado.

En cuanto a las posibles **complicaciones** que pueden surgir a raíz de la IC, éstas dependerán de la gravedad de la enfermedad cardíaca, el estado de salud general y la edad, principalmente. Se destacan las siguientes: daño o insuficiencia renal, problemas de las válvulas cardíacas, problemas con el ritmo cardíaco, daño hepático¹.

Para prevenir la aparición de la IC, deben minimizarse los factores de riesgo asociados. Para ello, se debería tomar una serie de medidas, como realizar cambios en el estilo de vida, así como tomar los medicamentos que haya recetado el médico. Se debe seguir una dieta variada y saludable (reducir el consumo de sal, porque podría aumentar la tensión arterial), realizar ejercicio físico de manera regular, controlar ciertas afecciones, como la hipertensión y la diabetes, evitar el tabaquismo...¹

Por otra parte, el **abordaje farmacoterapéutico de la IC³** incluye principalmente 4 grupos de fármacos:

- El inhibidor dual de la neprilisina y angiotensina sacubitrilo/valsartán o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o los antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II),
- Los betabloqueantes (o bloqueadores beta),
- Los antagonistas de los receptores mineralcorticoides (ARM), como espironolactona, eplerenona...
- Y por último, los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa (iSGLT2), como dapagliflozina y empagliflozina.

1.2. Empagliflozina

Dentro de los iSGLT2, también conocidos como gliflozinas, se encuentra la **empagliflozina**, empleado como abordaje terapéutico de la Diabetes Mellitus Tipo II (DM2). Dicha familia está compuesta por canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina, ertugliflozina. Su **mecanismo de acción** consiste en inhibir al cotransportador sodio-glucosa tipo II (SGLT2), localizado principalmente en el túbulo contorneado proximal, donde se realiza alrededor del 90% de la reabsorción de la glucosa a la sangre. De esta forma, se evita la reabsorción de la glucosa en la nefrona, favoreciendo así su excreción a través de la orina, lo que se conoce como glucosuria, produciendo por tanto una disminución de los niveles de glucosa en sangre. Además, produce natriuresis, que es la eliminación de sodio en la orina.

Este fármaco está indicado en DM2 en monoterapia cuando no es adecuada la metformina, ya que hay intolerancia a la misma, o en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes; y, en adultos, como tratamiento de la IC sintomática crónica con fracción de eyección reducida⁴.

Las **reacciones adversas** más relevantes de empagliflozina son: infecciones genitales, como la moniliasis vaginal, balanitis, vulvovaginitis; infecciones del tracto urinario, como la urosepsis, pielonefritis; riesgo de hipoglucemia, cuando se asocia a otro antidiabético (sulfonilurea o insulina). También destacan otras como estreñimiento, sed, prurito generalizado, hipovolemia, etc⁴.

Encontramos 3 presentaciones que incluyen empagliflozina como principio activo: Jardiance, Synjardy y Glyxambi. En todas ellas, empagliflozina puede aparecer en las dosis de 10 mg o 25 mg. La primera incluye solo empagliflozina como principio activo, mientras que Synjardy y Glyxambi combinan la empagliflozina con metformina y linagliptina, respectivamente. Tanto en tratamiento con *Jardiance* como con *Glyxambi*, se debe administrar 1 comprimido/día por vía oral (una toma cada 24h), mientras que en *Synjardy*, se debe tomar 2 comprimidos/día por vía oral (una toma cada 12h). Todas las

presentaciones se pueden tomar con o sin alimentos, y se debe tragar los comprimidos enteros con un vaso de agua. Para IC, la dosis recomendada es de 10 mg de empagliflozina (1 vez/día).

Los iSGLT2 han sido evaluados en varios ensayos clínicos, entre los que destacan:

- DAPA HF Trial⁵ fue el primero de los estudios que fueron realizados con el fin de evaluar la eficacia de los iSGLT2 en pacientes con IC con fracción de eyección reducida, independientemente de la presencia o no de DM2. Se evaluó el efecto del fármaco dapagliflozina sobre la reducción de empeoramiento de eventos relacionados con IC y con muerte cardiovascular.
- Posteriormente, se realizó el EMPEROR-Reduced Trial⁶, para evaluar la eficacia de la empagliflozina sobre pacientes con las mismas características.



1.3. Población geriátrica

Este trabajo se centra en una **población geriátrica (> 65 años)**, ya que estos individuos son más propensos a desarrollar la afección, en comparación a la población infantil y/o adulta. Esto se debe a que el desarrollo de la IC requiere de tiempo, al ser considerada como un estadio avanzado, incluso terminal, de la enfermedad cardiovascular. Y para que esta se produzca, se debe haber tenido en cuenta previamente los efectos producidos por una serie de factores de riesgo, que asocian la aparición de patologías cardiovasculares, como por ejemplo la cardiopatía isquémica.

A medida que aumenta la edad, se produce un aumento de las comorbilidades, lo que provoca una polimedicación. También se incrementan las patologías cardíacas, hepáticas y renales. Una persona añosa posee una función hepática y filtración glomerular disminuida, en comparación a la población adulta. Existe una mayor sensibilidad a los efectos de los fármacos y a sus posibles reacciones adversas (especial atención a medicamentos con estrecho margen terapéutico).

Cabe destacar que la población española se caracteriza por tener una alta esperanza de vida, habiendo una gran proporción de población geriátrica y anciana. Muchos pacientes mayores presentan problemas de adherencia con su medicación.

Para estos pacientes, se debe procurar reducir la cantidad de medicamentos que toman, evitar aquellos fármacos más peligrosos, considerar las posibles interacciones medicamentosas, diseñar pautas de administración sencillas y dar instrucciones por escrito, así como ajustar las dosis y controlar el tratamiento.

1.4. Objetivo del trabajo

En el presente trabajo, se pretende realizar una revisión sistemática de artículos científicos con la finalidad de mostrar evidencia en cuanto al empleo del fármaco empagliflozina como alternativa terapéutica de la IC crónica sintomática con fracción de eyección reducida, en pacientes geriátricos. Así como demostrar su efecto a nivel renal, siendo también probablemente beneficioso.



2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño

Estudio descriptivo transversal y análisis crítico de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática.

2.2. Fuente de obtención de datos

Los datos se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a las siguientes bases de datos bibliográficas del ámbito de las ciencias de la salud: MEDLINE (vía PubMed) y The Cochrane Library.

2.3. Tratamiento de la información

Para definir los términos de la búsqueda se consultó el *Thesaurus* desarrollado por la *U. S. National Library of Medicine*.

Se consideró adecuado el uso de los Términos “Heart Failure”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” y “Treatment Outcome”, tanto como Descriptores MeSH como texto en los campos de registro del título y el resumen. Específicamente, en el caso de la intervención (fármaco: empagliflozina), se buscó la palabra “empagliflozin” como texto en los campos de registro del título y el resumen, debido a que es el fármaco de interés. La ecuación de búsqueda final se desarrolló para su empleo en la base de datos MEDLINE, vía PubMed, utilizando el filtro “Aged: 65+ years”.

Para elaborar una pregunta clínica, se puede utilizar la metodología PICO. Su nombre procede del inglés *Patient, Intervention, Comparison, Outcome*. La búsqueda mediante este método se estructura a partir de los siguientes cuatro componentes:

- **P (paciente):** grupo de pacientes o población de interés. Pueden ser: pacientes con una enfermedad avanzada, hombres o mujeres, pacientes de una edad en concreto, etc.

- **I (intervención):** la intervención que se va a investigar. Pueden ser: un método diagnóstico, algún tratamiento, los factores de riesgo de alguna patología, etc.
- **C (comparación):** ¿Qué alternativa u opción terapéutica se puede comparar con la intervención? Puede ser placebo u otro fármaco distinto.
- **O (resultados, outcomes):** resultados medibles de interés. Pueden ser la mortalidad, los eventos cardiovasculares, los ingresos hospitalarios...

En este trabajo, la búsqueda PICO se ha realizado de la siguiente manera:

TABLA 2. Búsqueda PICO.

Eficacia de empagliflozina en pacientes geriátricos con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida.

Población: insuficiencia cardiaca.

Términos DeCS: Insuficiencia Cardiaca.

Términos MeSH: Heart Failure.

Intervención: empagliflozina.

Términos DeCS: Inhibidores del Cotransportador de Sodio-Glucosa2.

Términos MeSH: Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors.

Resultado: eficacia.

Términos DeCS: Resultado del Tratamiento.

Términos MeSH: Treatment Outcome.

No se ha tenido en cuenta la **C (comparación)**, ya que en este trabajo no se ha hecho ninguna comparación. Por tanto, la metodología realmente correspondería con la de una **búsqueda PIO**.

La ecuación de la búsqueda final fue:

("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure"[Title/Abstract]) AND ("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR Empagliflozin[Title/Abstract]) AND ("Treatment Outcome"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Title/Abstract]) AND (aged[Filter]).

Esta estrategia se adaptó al resto de bases de datos consultadas. La búsqueda se realizó en enero de 2022 y se completó con el análisis del listado bibliográfico de los artículos que fueron seleccionados.

2.4. Selección final de los artículos

Se escogieron para su estudio los artículos que cumplieron los siguientes criterios:

- **Criterios de inclusión:**

- Ser artículos originales y estar publicados en revistas evaluadas por pares.
- Tener un objetivo que coincida con el presente trabajo (evaluar la eficacia terapéutica del fármaco empagliflozina en pacientes geriátricos con IC con fracción de eyección reducida).

- **Criterios de exclusión:**

- Estudio no realizado en humanos.
- Redacción en idioma diferente al inglés o español.
- Tratar sobre otra enfermedad (diferente a IC).
- Tratar sobre otro fármaco (diferente a empagliflozina).
- Tratar sobre otra población de estudio (diferente a pacientes geriátricos, que son los mayores de 65 años).
- No tener acceso al texto completo.

2.5. Información recogida

Fueron recogidos los aspectos más relevantes de cada estudio, entre los cuales destacan: el primer autor, año de publicación; población y tamaño muestral (n) de la misma, así como sus características (patología, comorbilidades...); intervención realizada (el fármaco que toma la población estudiada); periodo de

seguimiento y, por último, resultados obtenidos (lo que se obtiene de cada estudio, los efectos observados del fármaco en cada grupo de pacientes, etc.).



3. RESULTADOS

Se recuperó un total de 127 referencias: 100 procedentes de MEDLINE, y 27 de The Cochrane Library. Se observó además que había 18 artículos repetidos, que se encontraban en ambas bases de datos bibliográficas. Tras considerar los criterios de inclusión y exclusión establecidos, de los 109 artículos se llegó a 6 estudios, objeto de posterior evaluación.

A continuación, se exponen los registros recuperados durante la búsqueda bibliográfica en forma de esquema (FIGURA 2), detallando cada uno de los pasos efectuados, con el fin de clarificar cómo ha sido realizada la búsqueda y demostrar su reproducibilidad.



Fecha de la búsqueda: 27/01/2022.

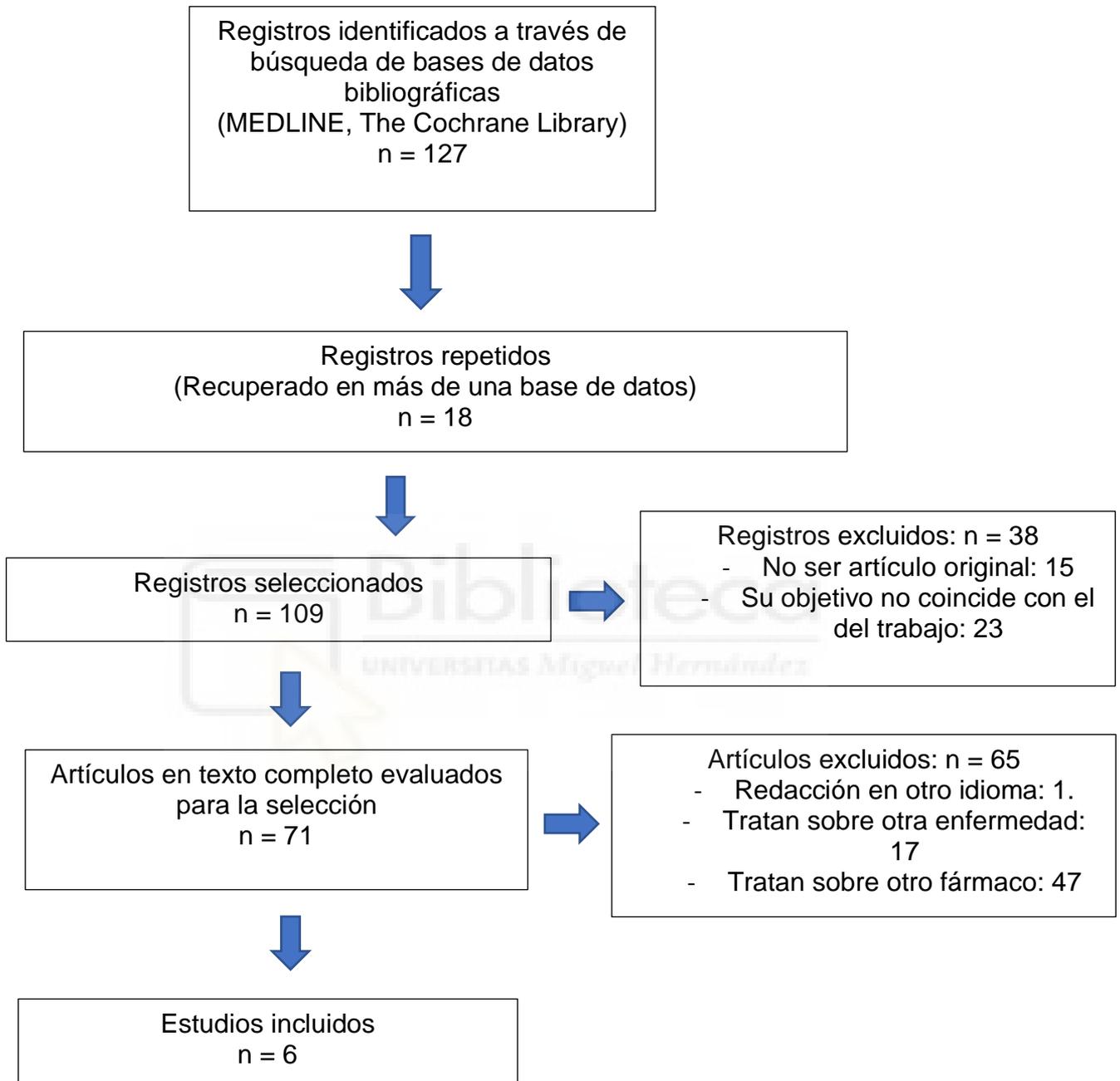


FIGURA 2. Esquema Resultados Búsqueda Bibliográfica.

Con respecto a los 6 artículos escogidos, todos ellos son ensayos clínicos aleatorizados, con población que, o bien presenta enfermedad cardiovascular establecida, o bien están diagnosticados con IC. Algunos de ellos (7 8 10 11) incluyen población diabética.

En la siguiente tabla (TABLA 3), se muestra la información más relevante de cada artículo.



TABLA 3. Características principales de los estudios incluidos en este trabajo.

Autor, año publicación	Diseño	Población	Intervención	Periodo (seguimiento)	Resultados obtenidos
Anker SD (2021) ⁶	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, paralelo, con grupo control (placebo).	3730 pacientes adultos alemanes que tienen IC crónica, con una fracción de eyección ventricular izquierda < 40%.	Dar empagliflozina (10 mg) diaria o placebo, en proporción 1:1 aprox.	28 días.	Empagliflozina mejoró significativamente los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con IC y fracción de eyección reducida, independientemente de que fuesen o no diabéticos.
Tanaka A (2021) ⁷	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	105 pacientes adultos y asiáticos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.	Dar empagliflozina (10 mg) diaria o placebo, en proporción 1:1 aprox.	24 semanas.	Empagliflozina redujo el volumen de fluido estimado y disminuyó el riesgo de IC. No pareció afectar a la función endotelial.
Tamaki S (2021) ⁸	Estudio clínico prospectivo, de un único centro,	59 pacientes adultos y asiáticos con DM2 e IC aguda y descompensada,	Los pacientes seleccionados recibieron empagliflozina	7 días.	Empagliflozina se consideró efectiva para el abordaje de la congestión, y no se mostró empeoramiento de la función renal.

	aleatorizado, abierto.	asociada a hospitalización.	(10 mg), u otro fármaco antidiabético convencional, en proporción 1:1.		
Damman K (2020) ⁹	Ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo.	80 pacientes adultos de Países Bajos hospitalizados con IC aguda. FG > 30 mL/min/1,73 m ² . La edad media era de 76 años.	Dar empagliflozina (10 mg) diaria o placebo, en proporción 1:1 aprox.	60 días.	Empagliflozina resultó segura y efectiva. Aumentó la producción de orina y redujo el empeoramiento, rehospitalización y muerte por IC, en un periodo de 60 días.
Fitchett D (2018) ¹⁰	Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	7020 pacientes con DM2, FG > 30 mL/min/1,73 m ² y enfermedad aterosclerótica cardiovascular establecida.	Dar empagliflozina (en dosis de 10 mg, o 25 mg) o placebo.	3 años.	Una gran proporción de pacientes sin IC de base tuvieron alto o muy alto riesgo de obtener eventos adversos cardiovasculares, siendo fundamental la búsqueda activa de casos en la población. Empagliflozina mejoró los resultados cardiovasculares en pacientes con riesgo cardiovascular bajo y alto.

		La IC no fue requerida como criterio de inclusión.			
Kaku K (2017) ¹¹	Ensayo clínico aleatorizado.	1517 pacientes adultos y asiáticos con DM2, FG > 30 mL/min/1,73 m ² y enfermedad cardiovascular establecida.	Dar empagliflozina (en dosis de 10 mg, o 25 mg) o placebo.	12 semanas.	Empagliflozina redujo el riesgo de sufrir eventos cardiovasculares y la mortalidad.
IC	Insuficiencia Cardiaca.				
DM2	Diabetes Mellitus Tipo II.				
FG	Filtración Glomerular.				
HbA1c	Hemoglobina Glucosilada.				

4. DISCUSIÓN

Se piensa que los iSGLT2 pueden reducir el riesgo de las hospitalizaciones asociadas a IC y otros problemas renales serios. Estos beneficios cardio-renales no pueden ser explicados únicamente a partir del mecanismo de acción de las gliflozinas, ni por su efecto antihiper glucémico. Muchos autores plantean la hipótesis de que los iSGLT2 podrían tener efectos cardioprotectores y renoprotectores adicionales, los cuales supuestamente se podrían observar tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

En base a esta hipótesis, se realizaron varios estudios, con el fin de estudiar en mayor profundidad la eficacia de esta familia de fármacos sobre el sistema cardiovascular, y también renal.

Uno de los estudios más relevantes fue el EMPEROR-Reduced Trial⁶, en el cual se evaluó el efecto del fármaco empagliflozina en pacientes con IC con fracción de eyección reducida. Las características del estudio fueron: aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo. Los participantes fueron adultos (mayores de 18 años) que tuvieran IC crónica con una fracción de eyección ventricular izquierda menor de 40%. En cuanto a los criterios de exclusión: no se incluyeron pacientes con hipotensión sintomática, presión arterial sistólica < 100 mm Hg, o > 180 mm Hg, FG < 20 mL/min/1,73 m². Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (en doble ciego) a dos grupos: grupo placebo, o grupo empagliflozina (10 mg, diario), en una proporción 1:1. Se estudiaron los siguientes aspectos: análisis de tiempo hasta el primer evento del riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por IC, el número total de hospitalizaciones adjudicadas a IC y, por último, el cambio en la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento doble ciego. Se observó que los pacientes diabéticos mostraron un mayor riesgo de desarrollar IC y eventos adversos renales, en ausencia de tratamiento con empagliflozina, en comparación a los pacientes con prediabetes o normoglicemia. Esto puede ser debido a que la diabetes es un factor de riesgo cardiovascular y, por sí misma, es capaz de incrementar la probabilidad de padecer enfermedades cardiovasculares, entre

ellas, la IC. Empagliflozina redujo el riesgo de hospitalizaciones totales por IC, mostró una desaceleración en la disminución de la tasa de filtración glomerular durante el tratamiento, y además disminuyó el riesgo de sufrir eventos adversos renales. Estos beneficios fueron observados en todo tipo de pacientes: con o sin DM2; es decir, dichos efectos favorables no fueron influenciados por el nivel de base de HbA1c. En otras palabras: el tratamiento con empagliflozina también redujo el riesgo de desarrollar IC y de padecer eventos adversos renales en pacientes con prediabetes o normoglicemia, no solo en diabéticos.

Además del anterior, se realizaron otros estudios para valorar la eficacia del fármaco empagliflozina en pacientes con IC con fracción de eyección reducida.

Otro estudio, el cual consistió en un análisis *post hoc* del EMBLEM Trial, un ensayo clínico multicéntrico, controlado con placebo, doble ciego y aleatorizado. Su objetivo fue evaluar el efecto de la empagliflozina sobre la función endotelial vascular en pacientes con DM2 (HbA1c entre 6-10%) y enfermedad cardiovascular establecida. Es decir, se incluyeron pacientes con antecedentes de al menos un evento cardiovascular establecido: enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica, presencia de estenosis arterial coronaria, etc. Los pacientes escogidos fueron aleatoriamente asignados a dos grupos: empagliflozina (10 mg, diario) y placebo, y estudiados durante 24 semanas. Tras su evaluación, se demostró que el grupo tratado con empagliflozina obtuvo una reducción robusta en el volumen de fluido estimado, siendo esto beneficioso para el sistema cardiovascular y renal. Esto impedía la acumulación de líquidos tanto a nivel pulmonar como sistémico, aliviando así los síntomas de congestión característicos de la IC, y ralentizando el empeoramiento o progresión de la enfermedad. Por otro lado, se vio que empagliflozina no pareció afectar a la función endotelial, al menos, no se apreció durante el periodo de 24 semanas, sugiriendo que la mejora vascular observada tras la toma del fármaco se deba a otros mecanismos distintos. También, el uso de empagliflozina supuso una reducción temprana del riesgo cardiovascular percibido, tomando como referencia al grupo placebo. Esto sugiere que el efecto del fármaco a nivel hemodinámico es rápido y el principal responsable de la

mejora de salud en los pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. En este estudio, se apreció que el empleo del fármaco estuvo asociado con un incremento en el hematocrito. Y también, el grupo tratado con empagliflozina obtuvo unos niveles tempranos de eritropoyetina (EPO) más elevados que los tratados con placebo⁷.

Otro estudio más, con las siguientes características: prospectivo, de un único centro, aleatorizado y abierto; incluyó 59 pacientes con DM2 y que además habían sido diagnosticados con IC aguda descompensada. Esta patología fue definida como un cambio gradual o rápido en los signos y síntomas cardíacos, suficiente para sugerir hospitalización. Dichos pacientes fueron asignados de forma aleatoria a dos grupos, según si iban a recibir empagliflozina (dosis de 10 mg, diario), u otro fármaco antidiabético. Se observó que la empagliflozina como terapia adicional era más beneficiosa para aliviar los síntomas de congestión en este tipo de pacientes, comparado con otras terapias hipoglucemiantes. Esto puede deberse a la disminución en los niveles de BNP y NT-proBNP en el grupo de pacientes tratados con empagliflozina, así como el aumento en la tasa de hemoconcentración. Además, en los pacientes tratados con este fármaco, se observó un alto volumen de orina y una mayor respuesta natriurética. Por otro lado, empagliflozina no tuvo repercusión en la activación neurohumoral (liberación de norepinefrina). Además, el grupo tratado con empagliflozina obtuvo unos niveles plasmáticos inferiores de ácido úrico, en comparación a los tratados con otros antidiabéticos. Esta disminución podría contribuir a reducir el riesgo cardiovascular y la mortalidad. Incluso se vislumbra que este efecto podría ser ventajoso para aquellos pacientes que tomen diuréticos como abordaje de los síntomas de congestión, los cuales puedan elevar el ácido úrico como efecto adverso. En definitiva, empagliflozina demostró aliviar los síntomas de congestión, sin inducir un aumento en los niveles de catecolaminas (no produce activación neurohumoral, por tanto, no actúa sobre el sistema nervioso autónomo), y redujo los niveles de ácido úrico en pacientes con DM2 e IC aguda descompensada⁸.

Por otro lado, se realizó un ensayo clínico piloto multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, paralelo, controlado con placebo, conocido como EMPA-RESPONSE-AHF⁹. En este estudio, participaron pacientes con y sin DM2. Un total de 80 participantes fueron asignados para recibir placebo o empagliflozina (10 mg, diario), en proporción 1:1. Todos los pacientes eran adultos (mayores de 18 años), los cuales habían sido hospitalizados debido a IC aguda, definido como todo lo siguiente: disnea en reposo, o con un esfuerzo mínimo; signos de congestión, como edemas, estertores y/o congestión observada en radiografía de tórax; péptido natriurético cerebral (BNP) > 350 pg/mL, o N-terminal pro BNP (NT-proBNP) > 1400 pg/mL; tratamiento con diuréticos de asa. Los pacientes debían tener una FG > 30 mL/min/1,73 m². No se incluyeron pacientes con diabetes mellitus tipo I, disnea asociada a otras causas (no cardíacas), cetoacidosis. En este caso, se estudiaron los siguientes aspectos: cambio en la disnea, respuesta diurética (pérdida de peso por cada 40 mg de furosemida), empeoramiento de la IC, eventos adversos cardiovasculares. Se observó que el tratamiento con empagliflozina era seguro y efectivo. El cambio en la disnea, la reducción en los niveles de BNP y NT-proBNP, la respuesta diurética y la duración de la estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos: placebo y empagliflozina. Sin embargo, la producción de orina fue mayor en el grupo de pacientes tratados con empagliflozina. Además, estos pacientes obtuvieron menores eventos adversos cardiovasculares, en comparación a los tratados con placebo. No se observó un efecto relevante del fármaco sobre la presión arterial. El tratamiento con empagliflozina resultó en una reducción de: empeoramiento de la IC, rehospitalización asociada a IC y muerte a los 60 días.

Otro artículo, en el cual se estudió el efecto de empagliflozina sobre el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalización por IC, en el marco del EMPA-REG OUTCOME Trial, incluyó pacientes con DM2 (HbA1c entre 7-10% y FG > 30 mL/min/1,73 m²) y enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida. Detalla que la DM2, por sí misma, aumenta el riesgo de desarrollar IC, independientemente de la presencia o no de factores de riesgo cardiovasculares asociados. Los pacientes con DM2, y además IC, tienen alto riesgo cardiovascular, con aproximadamente el doble de mortalidad y hospitalización

debido a IC, con respecto a aquellos pacientes con solo DM2, o solo IC. Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a tres grupos de tratamiento: empagliflozina (10 mg, diario), empagliflozina (25 mg, diario) y placebo, además del tratamiento antidiabético de base. De este estudio, se dedujo lo siguiente: una gran proporción de pacientes diabéticos y con enfermedad cardiovascular establecida inicialmente sin IC tienen alto riesgo de desarrollar eventos adversos cardiovasculares, siendo por ello fundamental la búsqueda activa de casos en la población general para poder detectarlos de forma precoz y poder realizar un abordaje terapéutico de los mismos. Se observó también que los pacientes que ya habían desarrollado IC tenían mayor riesgo de mortalidad cardiovascular, comparado con aquellos que no tenían IC. En este contexto, la empagliflozina consiguió reducir el riesgo de mortalidad sobre todo en la población con IC, segmento de población en la cual se apreció la mayor reducción de riesgo absoluta. Además, se demostró que el fármaco puede mejorar los resultados cardiovasculares, tanto en pacientes con alto riesgo, como en aquellos de bajo riesgo¹⁰.

Por otro lado, se realizó un estudio en pacientes asiáticos con DM2 (HbA1c entre 7-9% para nuevos usuarios, y entre 7-10% para pacientes iniciados con otros antidiabéticos) y enfermedad cardiovascular establecida, con el fin de determinar la eficacia de la empagliflozina sobre el sistema cardiovascular. Es interesante saber que en la Región Pacífica del Oeste (Asia) se observó el mayor número de muertes asociadas a DM2. Esto podría ser debido a que la DM2 tiende a desarrollarse a una edad más temprana en población asiática, comparado con las poblaciones blancas. Además, los pacientes asiáticos con DM2 tienen un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, en comparación a los pacientes blancos. En este contexto, se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el cual se incluyeron pacientes asiáticos con las siguientes características: presencia de DM2, enfermedad cardiovascular establecida, FG > 30 mL/min/1,73 m². Dichos pacientes fueron asignados de forma aleatorizada a tres grupos: empagliflozina (10 mg, diario), empagliflozina (25 mg, diario) y placebo, además del tratamiento antidiabético de base. Tras realizar el ensayo clínico, se observó una reducción del riesgo cardiovascular y

una disminución de la mortalidad en aquellos grupos tratados con empagliflozina, y tanto en población asiática como extrapolado a la población general. También se vio que la presión arterial fue ligeramente menor en los grupos tratados con el fármaco, en comparación con los que tomaron placebo. Además, la empagliflozina estuvo asociada con una pérdida de peso en la población asiática, probablemente debido a la pérdida de tejido adiposo visceral, también extrapolable a la población general. Esto es particularmente importante para la población asiática, ya que estos tienen mayor proporción de tejido adiposo, comparado con los caucásicos, por ejemplo. No obstante, también se observó que, en aquellos grupos tratados con empagliflozina, aparecieron con mayor frecuencia ciertas reacciones adversas como infecciones genitales, debido a que este fármaco aumenta la eliminación de glucosa en orina. No hubo casos de cetoacidosis diabética en los pacientes asiáticos tratados con empagliflozina. Se piensa que los mecanismos que explican los beneficios sobre el sistema cardiovascular inducidos por la empagliflozina son multifactoriales, y pueden estar relacionados con la hiperglucemia, el peso, la adiposidad visceral, el ácido úrico, la presión arterial. Recientemente, se ha sugerido que los beneficios cardiovasculares observados con el empleo del fármaco pueden ser respaldados por efectos hemodinámicos y renales del fármaco, los cuales son particularmente importantes en aquellos pacientes con disfunción cardíaca. Se ha demostrado que la empagliflozina aumenta la excreción urinaria de glucosa y el volumen de orina, lo que provoca una reducción en el volumen de líquido del organismo, que puede reducir la precarga y postcarga cardíacas¹¹.

En un estudio de resonancia magnética cardíaca, se dedujo lo siguiente: Tras iniciar el tratamiento con empagliflozina, se observó una reducción significativa en el volumen diastólico del ventrículo izquierdo y una disminución en los niveles de BNP. Esto sugiere una reducción del volumen plasmático sin ningún cambio estructural cardíaco, y podría justificar los resultados drásticos observados en el ensayo EMPEROR, donde se apreciaba una reducción de la mortalidad y hospitalización por IC¹².

En un estudio prospectivo, de un único centro, doble ciego, controlado con placebo que incluyó pacientes con IC, con fracción de eyección ventricular izquierda de 39% aproximadamente (reducida), se sugirió que los cuerpos cetónicos, en concreto el beta-hidroxibutirato (beta-OHB), podrían aumentar los niveles de presión arterial en estos pacientes, conduciendo a una mayor rigidez vascular. Se pretende estudiar el efecto de empagliflozina sobre los cuerpos cetónicos y, por tanto, sobre la presión arterial y la función vascular. Tras realizar el ensayo, se observó que, en pacientes con IC crónica y estable, los cuerpos cetónicos (específicamente, los beta-OHB) aumentaron poco, pero significativamente, después del tratamiento con empagliflozina. Debido a esto, la mejora que se esperaba encontrar sobre la presión arterial y la función vascular se vio atenuada¹³.

Empagliflozina es un fármaco originariamente antidiabético. No obstante, debido a su mecanismo de acción, posee efectos hemodinámicos y renales que respaldan su eficacia en pacientes con IC con fracción de eyección reducida: produce una mayor eliminación de glucosa por vía renal, y aumenta la excreción urinaria, es decir, produce una mayor eliminación de líquido. Por ello, disminuye la congestión pulmonar (reduce los síntomas de disnea) y la congestión sistémica (menor presencia de edemas, etc.), además de reducir el peso. También reduce los niveles de ácido úrico, y disminuye levemente la presión arterial. El hematocrito, en cambio, aumenta con el uso del fármaco. No parece inducir cetoacidosis, pero sí aumenta ligeramente los niveles plasmáticos de cuerpos cetónicos (en concreto, de beta-hidroxibutirato). Esto impide que la presión arterial y la resistencia vascular reduzcan drásticamente. Sí disminuyen ambas, pero de forma leve.

Por otro lado, los iSGLT2 han demostrado reducir el deterioro renal en pacientes con o sin DM2 y alto riesgo cardiovascular. Y en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) con o sin DM2, se sabe que retrasan el empeoramiento a enfermedad renal terminal¹⁴.

5. CONCLUSIONES

Tras el estudio de todos los artículos, se pueden extraer las siguientes **conclusiones:**

La búsqueda bibliográfica en MEDLINE y The Cochrane Library ha dado buenos resultados, puesto que se han recuperado varias referencias relacionadas con la población, intervención y resultados descritos mediante la metodología PICO. Finalmente, tras aplicar unos criterios de inclusión y exclusión, se han incluido 6 artículos en esta revisión.

Tras su lectura y estudio, se deduce lo siguiente: Empagliflozina ha demostrado por sí misma que reduce el riesgo cardiovascular y disminuye la mortalidad debido a causas cardiovasculares. No obstante, si se combina con el tratamiento de base de un paciente con IC (IECA, ARA-II, betabloqueantes, diuréticos, etc.) podría mejorar en gran medida el estado de salud de dichos pacientes. Además, no produce ningún deterioro de la función renal, siendo incluso beneficiosa para algunas patologías renales.

Si se emplea en pacientes diabéticos y que además padecen IC, podría ser beneficiosa para ambas patologías. Sin embargo, en pacientes con IC y no diabéticos también se ha observado que es útil y convendría que fuese considerada para formar parte del tratamiento crónico de dichos pacientes.

6. REFERENCIAS

1. Mayo Foundation for Medical Education and Research (MFMER). Mayo Clinic [Sede Web]. Estados Unidos [acceso en febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/heart-failure/symptoms-causes/syc-20373142>
2. Sayago I, García F, Segovia J. Epidemiología de la insuficiencia cardiaca en España en los últimos 20 años. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66(8):649-56. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.03.014
3. Castillo MJ, Turégano M, Pallarés V, Seoane MC, Serrano A, Ruiz A, et al; Grupo de Trabajo de Hipertensión Arterial y Enfermedad Cardiovascular de SEMERGEN. Posicionamiento SEMERGEN en el abordaje de la insuficiencia cardiaca crónica en atención primaria, Medicina de Familia. SEMERGEN. 2022;48(2):106-23. DOI: 10.1016/j.semerg.2021.10.007
4. Vidal Vademecum Spain. Vademecum [Sede Web]. Madrid, España [acceso en febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/principios-activos-empagliflozina-a10bk03>
5. McMurray JJV, DeMets DL, Inzucchi SE, Kober L, Kosiborod MN, Langkilde AM, et al. The Dapagliflozin And Prevention of Adverse-outcomes in Heart Failure (DAPA-HF) trial: baseline characteristics. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:1402-11. DOI: 10.1002/ejhf.1548
6. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Shahzeb Khan M, Marx N, Lam C, et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients With Heart Failure by Baseline Diabetes Status – Results from the EMPEROR-Reduced Trial. *Circ Heart Fail.* DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824
7. Tanaka A, Shimabukuro M, Teregawa H, Okada Y, Takamura T, Taguchi I, et al. Reduction of estimated fluid volumes following initiation of empagliflozin in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: a secondary analysis of the placebo-controlled, randomized

- EMBLEM trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:105. DOI: 10.1186/s12933-021-01295-6
8. Tamaki S, Yamada T, Watanabe T, Morita T, Furukawa Y, Kawasaki M, et al. Effect of Empagliflozin as an Add-On Therapy on Descongestion and Renal Function in Patients With Diabetes Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2021;14. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007048
 9. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, Swart HP, Smilde TDJ, Elvan A, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail.* 2020. DOI: 10.1002/ejhf.1713
 10. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, Zinman B, Lachin JM, Wanner C. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J.* 2018;39:363-70. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx511
 11. Kaku K, Lee J, Mattheus M, Kaspers S, George J, Woerle HJ. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease – Results From EMPA-REG OUTCOME. *Circ J.* DOI: 10.1253/circj.CJ-16-1148
 12. Cohen ND, Gutman SJ, Briganti EM, Taylor AJ. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study. *Intern Med J.* 2019;49:1006-10. DOI: 10.1111/imj.14260
 13. Pietschner R, Kolwelter J, Bosch A, Striepe K, Jung S, Kannenkeril D, et al. Effect of empagliflozin on ketone bodies in patients with stable chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;21(219). DOI: 10.1186/s12933-021-01410-7
 14. Aizpurua I, Albizuri M, Alfonso I, Armendáriz M, Baranda F, Barrondo S, et al; CEVIME. Revisión de las gliflozinas: nuevas evidencias y lugar en terapéutica. *Boletín INFAC [Revista en Internet].* 2020 [acceso en febrero

de 2022];28(4). Disponible en:
https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2020/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_28_4_castellano_def.pdf

