



Actumir[®]

Empagliflozina

Monografía

Venezuela 2023



*¡Cuidándose
muy de cerca!*

Índice

Contenido	Página
Introducción	4
1. <i>Empagliflozina</i>	7
1.1 <i>Generalidades</i>	7
2. <i>Mecanismo de Acción</i>	7
2.1. <i>Utilidad terapéutica por su Mecanismo de Acción</i>	12
3. <i>Farmacocinética-Farmacodinamia</i>	13
4. <i>Estudios Clínicos</i>	13
4.1. <i>Estudios en Diabetes Mellitus</i>	13
4.2. <i>Estudios en Protección Cardiorrenal</i>	14
4.1.1 <i>EMPA-REG Outcome</i>	14
4.1.2. <i>EMPEROR- Reduced</i>	17
4.1.3 <i>EMPEROR- Preserved</i>	18
4.1.4. <i>EMPA-kidney</i>	20
4.1.5. <i>Empulse</i>	21
4.1.6. <i>EMPEROR Pooled</i>	21
4.1.7. <i>EMMY</i>	22
5. <i>Nueva aprobación por la U.S. Food And Drug Administration</i>	22
6. <i>Resumen de los efectos cardioprotectores de la empagliflozina</i>	22
7. <i>Resumen de la acción farmacológica de los ISGLT2 y evidencia clínica de eficacia para la insuficiencia cardíaca</i>	23
9. <i>Información para prescribir</i>	25
10. <i>Tabla resumen de estudios</i>	28
<i>Referencias Bibliográficas</i>	29

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica con una prevalencia elevada en América Latina y en el mundo; casi el 10 % de la población adulta en todo el mundo (~382 millones) presenta DM2. Más importante aún, este número está aumentando y se prevé que llegue a 592 millones para 2035; la DM2 se asocia a una alta tasa de morbilidad, discapacidad y mortalidad sobre todo en países en vías de desarrollo.^{1,2}

Las enfermedades cardiovasculares (CV) siguen siendo la principal causa de discapacidad y muerte entre los pacientes con DM2. **Alrededor de dos tercios de las personas con DM2 finalmente mueren a causa de enfermedades cardiovasculares, como aterosclerosis, infarto de miocardio (IM), insuficiencia cardíaca o accidente cerebrovascular. Existe una estrecha relación entre la DM2 y la insuficiencia cardíaca (IC);** La prevalencia de insuficiencia cardíaca en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es cuatro veces más alta que en la población general (entre el 9 y el 22%), y es todavía más alta en diabéticos mayores de 60 años. Hoy en día, es claro que la diabetes mellitus tipo 2 es un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca, pero esta última también es un factor de riesgo para desarrollar diabetes mellitus. Así mismo, la DM2 es un predictor importante de IC de nueva aparición y recurrente. Más del 40% de los pacientes hospitalizados con IC también tienen DM2. Además, la DM2 conduce a aumentos significativos en el riesgo de hospitalización, reingreso al hospital y muerte entre los pacientes con IC.^{2,3}

En quienes tienen ambos diagnósticos, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus tipo 2, hay incremento de la mortalidad, reducción de la calidad de vida y mayores costos de atención. Igualmente, la presencia de diabetes mellitus tipo 2 eleva la mortalidad en aquellos con diagnóstico de insuficiencia cardíaca tanto a nivel intrahospitalario como ambulatorio.³

La nefropatía diabética (ND) afecta a 40% de los pacientes con diabetes mellitus (DM) y constituye la principal causa de enfermedad renal terminal (ERT). En pacientes con DM, la albuminuria, además de ser el primer signo de ND, suele preceder a la reducción manifiesta de la función renal.⁴

Tanto la DM como la insuficiencia renal crónica son factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular (ECV); los pacientes diabéticos con disfunción renal concomitante tienen un riesgo triplicado de muerte por ECV respecto de aquellos sin insuficiencia renal. Para aquellos con IRC en estadio 3 (TFG estimada [TFGe] entre 30 y 59 mL/min/1,73 m²), el riesgo de muerte es diez veces mayor que el de progresión hacia ERT.⁴

Considerando que la enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en personas con diabetes mellitus (DM) y la enfermedad renal crónica (ERC) aumenta aún más el riesgo general de ECV, es importante en el tratamiento de la DM2 no solo centrarse en el control glucémico, sino también en controlar otros factores de riesgo cardiovascular.⁵

La fisiopatología de la diabetes tipo 2 es compleja y multifactorial, están involucrados diversos órganos y sistemas en los que fallan mecanismos de control de la euglucemia. La resistencia a la insulina en músculo, hígado y tejido adiposo, la reducción en la producción de incretinas (principalmente GLP-1) en el intestino, la síntesis aumentada de glucagón, la insuficiente respuesta en la generación de insulina y la reabsorción aumentada de glucosa en riñón llevan en conjunto a un estado de hiperglucemia, inicialmente postprandial y luego tanto en ayuno como después de la ingesta de alimentos.¹

La función del túbulo contorneado proximal (TCP) es de suma importancia en la fisiopatología que lleva a alteraciones en el metabolismo de la glucosa. En condiciones normales, en el TCP se lleva a cabo la reabsorción de aproximadamente 70% del agua y sodio, así como casi la totalidad de la glucosa filtrada previamente en el glomérulo. Es de especial interés la función que los riñones ejercen en la reabsorción tubular, ya que involucra a múltiples iones (p. ej. sodio, potasio, calcio, bicarbonato), agua y metabolitos como glucosa y aminoácidos.¹

Los riñones tienen un papel predominante en la regulación y mantenimiento de la composición y volumen del líquido extracelular. Entre otras funciones, ayudan a mantener la presión osmótica de los líquidos corporales, juegan un papel esencial en el equilibrio ácido base, ayudan a regular la presión arterial y eliminan los productos de desecho del metabolismo, entre otros aspectos.¹

Fisiológicamente, el riñón filtra ~180 litros de líquido y ~160-180 gramos de glucosa por día, donde toda esta glucosa ultrafiltrada se reabsorbe en el túbulo proximal, lo que se traduce en la ausencia de este carbohidrato en la orina, sin embargo, este proceso está limitado por el umbral renal de la glucosa, equivalente a una concentración sérica de ~180 mg/dl.⁶ Es decir, **para lograr la homeostasis de la glucosa a nivel del glomérulo, se filtran diariamente en la persona sana 180 gr de glucosa**, y prácticamente en su totalidad es recapturada por receptores específicos en la membrana del TCP asociados a la bomba sodio potasio dependiente de ATP. Estos transportadores son conocidos como cotransportadores de sodio-glucosa, SGLTs (por sus siglas en inglés de *sodium-glucose linked transporter*).⁷

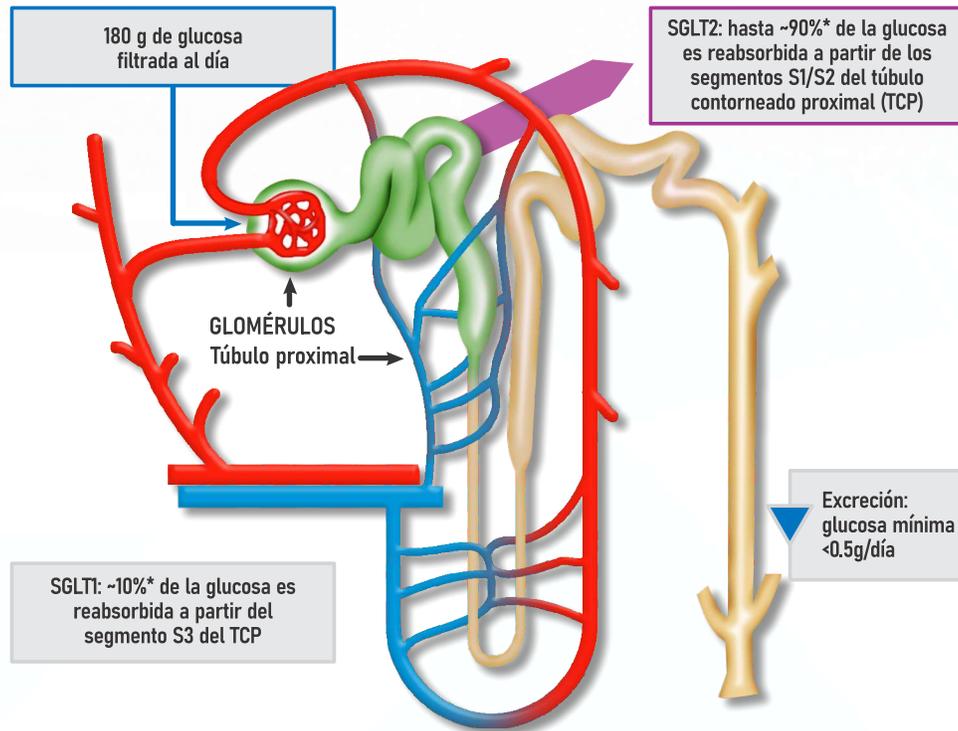
Se han descrito dos isoformas de SGLTs:

- SGLT₁: tiene una alta afinidad y baja capacidad de transporte que se expresa en la porción distal del túbulo proximal, es responsable del 10% de la reabsorción renal de glucosa.⁷
- **SGLT₂: con una baja afinidad y una alta capacidad de transporte, que se expresa en la porción proximal del segmento contorneado del túbulo proximal; es responsable de aproximadamente 90% de la reabsorción renal activa de glucosa.**⁷

La glucosa reabsorbida en los túbulos proximales a través de los SGLT 1 y 2 entra en la circulación mediante transferencia pasiva a través de los transportadores de glucosa (GLUT) localizados en la membrana basolateral (Figura 1).¹

Este mecanismo fisiológico se ve afectado en los pacientes diabéticos debido a alteraciones estructurales y funcionales en la nefrona. En la DM2, el aumento de la carga de glucosa genera saturación de los transportadores, lo que origina glucosuria en sus estadios iniciales.⁶ Sin embargo, el riñón experimenta un conjunto de cambios mal adaptativos, siendo una de las principales características el incremento en la capacidad de transporte máximo de la glucosa lo que conlleva al aumento de la reabsorción en el túbulo renal en aproximadamente un 20-30%, relacionado a una mayor expresión y actividad del SGLT-2.⁶ **Es decir, la capacidad de reabsorción renal de glucosa se ve incrementada en el paciente diabético descontrolado por un aumento de la expresión y acción de los SGLT2 dando como resultado aumento de la hiperglucemia, menos glucosuria de la esperada y dando lugar a más descontrol y glucotoxicidad.**¹ Aunado al aumento patológico de la capacidad de reabsorción de glucosa en el sistema contorneado del túbulo proximal, a través del aumento de los transportadores SGLT2, la neoglucogénesis renal también está aumentada en la diabetes.⁸

Figura 1.- Fisiología normal de la homeostasis de glucosa renal



Adaptado de Rosas Guzmán J, Rosas Saucedo J, Romero García A. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. Revista de la ALAD. 2015. 20; 5(1):19-37¹

Importante resaltar que este aumento de la reabsorción de glucosa es paralelo al incremento en la reabsorción de NaCl, lo que genera su disminución del túbulo distal (mácula densa) y por mecanismos de retroalimentación tubular ocasiona un aumento de la tasa de filtración glomerular. El aumento de la carga de glucosa al riñón y su reabsorción ocasiona un crecimiento de la nefrona, acompañado de un proceso inflamatorio y profibrótico que intervienen en el desarrollo de la nefropatía diabética. Todos estos mecanismos contribuyen a la hiperglucemia y la glucotoxicidad, lo que justifica el uso de inhibidores de estos transportadores SGLT2 como diana terapéutica.⁶

Anteriormente se han desarrollado fármacos con eficacia demostrada en corregir algunos de los mecanismos fisiopatológicos que llevan a la intolerancia a la glucosa y a la diabetes tipo 2: la metformina y las glitazonas con un efecto relevante para corregir la resistencia a la insulina; las sulfonilúreas y meglitinidas con un estímulo potente para la liberación de insulina por las células beta del páncreas; la acarbosa que inhibe las alfa-glucosidasas en intestino, evitando así la absorción intestinal de glucosa; los agonistas de los receptores GLP-1 e inhibidores de DPP-4 que logran un mayor nivel de insulina e inhibición de la producción de glucagón entre otros efectos. Recientemente, en la última década, se han desarrollado los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT2) que impiden la reabsorción de glucosa en riñón generando glucosuria, lo que a su vez favorece un mejor control de la hiperglucemia.¹

1.- EMPAGLIFLOZINA

1.1.- Generalidades

La empagliflozina, un inhibidor del cotransportador de sodio y glucosa 2 (SGLT-2), se lanzó como tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2 (T2DM) en los EE. UU. en agosto de 2014.

A raíz de que surgiesen inquietudes sobre el antidiabético oral rosiglitazona (agonista PPAR-gamma) debido al incremento de riesgo de IM, se llevaron a cabo diversos ensayos de seguridad CV en los últimos años que han renovado totalmente el abordaje de la diabetes.⁸ La preocupación inicial de la U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA) por la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona, la llevó a establecer como mandatorio que todos los nuevos agentes antihiper glucemiantes debían tener estudios a largo plazo de seguridad cardiovascular. Así, se diseñó el estudio **EMPA-REG OUTCOME para determinar la seguridad CV a largo plazo de la empagliflozina en pacientes con DM2 y para investigar sus posibles efectos cardioprotectores, así como su impacto en los resultados microvasculares.**⁹

El estudio EMPA-REG OUTCOME, publicado en 2015, demostró que la empagliflozina es el primer antihiper glucemiante que ha logrado una reducción importante de los eventos cardiovasculares y renales.^{4,8}

2.- MECANISMO DE ACCIÓN

El mecanismo de acción de la empagliflozina es la inhibición potente y altamente selectiva de SGLT2, selectividad 2,500 veces mayor (8,300/3.1) para éste que para el SGLT1 (cuadro 1),⁷ reduce la reabsorción renal de glucosa filtrada y disminuye el umbral de glucosa, lo que aumenta la excreción urinaria de glucosa y reduce los niveles de glucosa en sangre. La excreción urinaria de glucosa es dependiente de la concentración de glucosa en sangre y la tasa de filtración glomerular, pero independiente de la insulina (secreción y acción); por lo tanto, tienen un riesgo intrínseco bajo de hipoglucemia. Además, a la glucosuria, induce diuresis osmótica leve y natriuresis, lo que resulta en una reducción del volumen plasmático.^{10,11}

Su mecanismo de acción se basa en la disminución del umbral renal de reabsorción de glucosa, que ha demostrado ser dosis-dependiente, de hasta aproximadamente 60 mg/dL (3,3 mmol/L) en sujetos sanos y 70-90 mg/ dL (3,9-5,5 mmol/L) en pacientes diabéticos. Este efecto glucosúrico a corto plazo ocasiona un cambio energético importante, con una pérdida de ~206 kcal/día, dirigiendo el metabolismo predominante hacia la oxidación de los ácidos grasos y la síntesis de cuerpos cetónicos. De forma subsecuente, **disminuye la glucotoxicidad, mejorando la evolución clínica de las complicaciones macro y microvasculares a largo plazo y preservando la función de la célula beta pancreática** (figura 2).^{7,11}

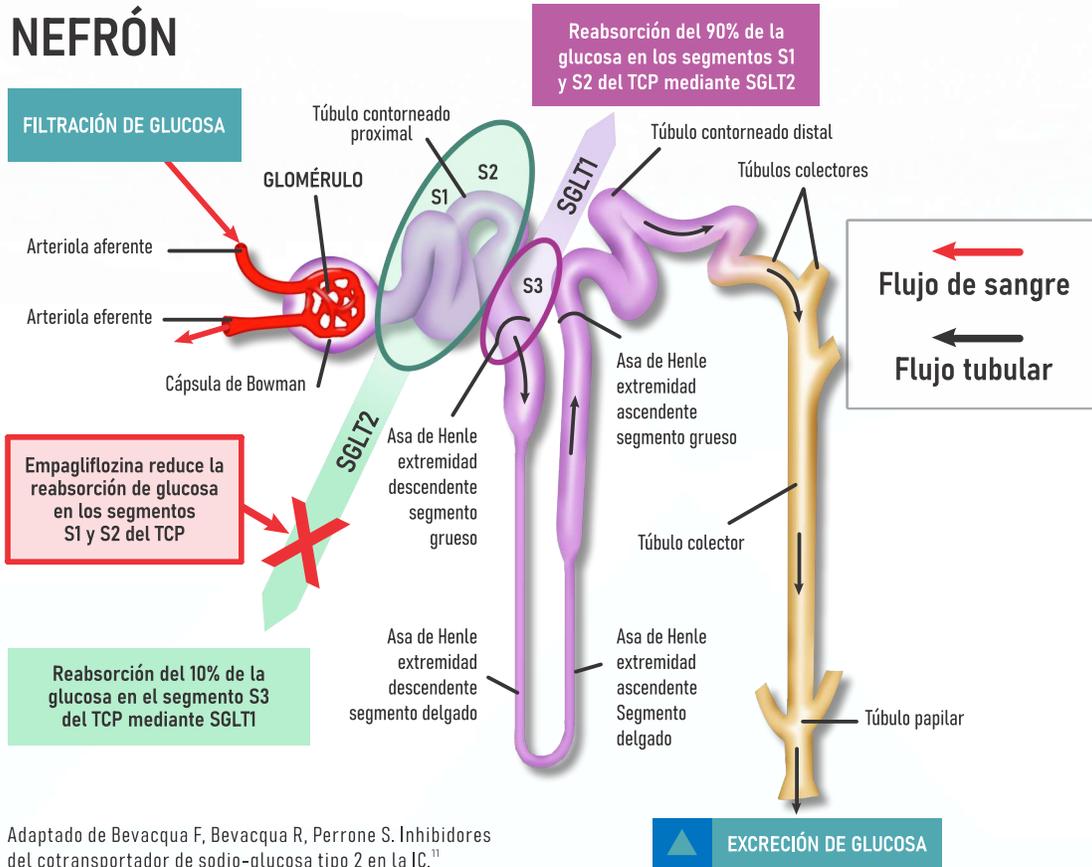
El efecto terapéutico de este fármaco es dependiente de dos variables, el grado de hiperglucemia y la tasa de filtración glomerular. Además, se ha demostrado que tiene efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, incluida la protección frente a la IC y sobre el riñón.¹¹

Cuadro 1.- Selectividad de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT)

AGENTE	Selectividad para el SGLT1*	Selectividad para el SGLT2*
Empagliflozina	8,300	3,1
Canagliflozina	710	2,7
Dapagliflozina	1,400	1,2

*Concentración inhibitoria máxima media nM (Ic50). Adaptado de Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni SC, et al. Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. Med Int Mex. 2015;31(3):301-309.

Figura 2.- Mecanismo de acción de la Empagliflozina



La empagliflozina puede aumentar la excreción de ácido úrico a través de la inhibición conjunta de la reabsorción de glucosa y de ácido úrico, con lo cual reduce las concentraciones de ácido úrico que se han asociado de manera independiente a eventos cardiovasculares y renales.¹¹

Los efectos de protección renal propuestos incluyen la vasoconstricción de las arteriolas glomerulares aferentes (a través de la diuresis producida por la inhibición del cotransportador glucosa-sodio tipo 2, la natriuresis y la reducción de los péptidos natriuréticos), que conduce a una supresión de la retroalimentación túbulo glomerular, junto con una reducción de la producción de renina y angiotensina II, lo cual causa globalmente una dilatación de las arteriolas eferentes y una reducción de la presión hidrostática glomerular. El efecto combinado reduce la hipertensión intraglomerular y la hiperfiltración. Así pues, a pesar de la disminución modesta inicial de la FG (un efecto que se observa también con el uso de antagonistas del sistema renina-angiotensina-aldosterona y es atenuado por ellos), **la reducción de la hiperfiltración y la presión intraglomerular** tienen efectos renoprotectores.¹¹

Se ha informado que la inhibición de SGLT2 reducen la presión arterial en ~4,0/1,6 mmHg sin aumentar la frecuencia cardíaca, lo que sugiere que el sistema nervioso simpático (SNS) no está activado (e incluso puede inhibirse). La activación del SNS es desfavorable en la IC y suele ir acompañada de un peor

resultado clínico. Por lo tanto, en comparación con los agentes que pueden conducir a la activación del SNS, la empagliflozina puede ser más beneficiosa para los pacientes con IC. Las primeras teorías y evidencias han sugerido que su efecto antihipertensivo podría derivar de un mecanismo de reducción de volumen debido a la diuresis y la natriuresis. Además, otros efectos, como la pérdida de calorías, la disminución de la masa grasa y la pérdida de peso, resultantes del aumento de la diuresis y la glucosuria, también contribuyen a la disminución de la presión arterial.¹²

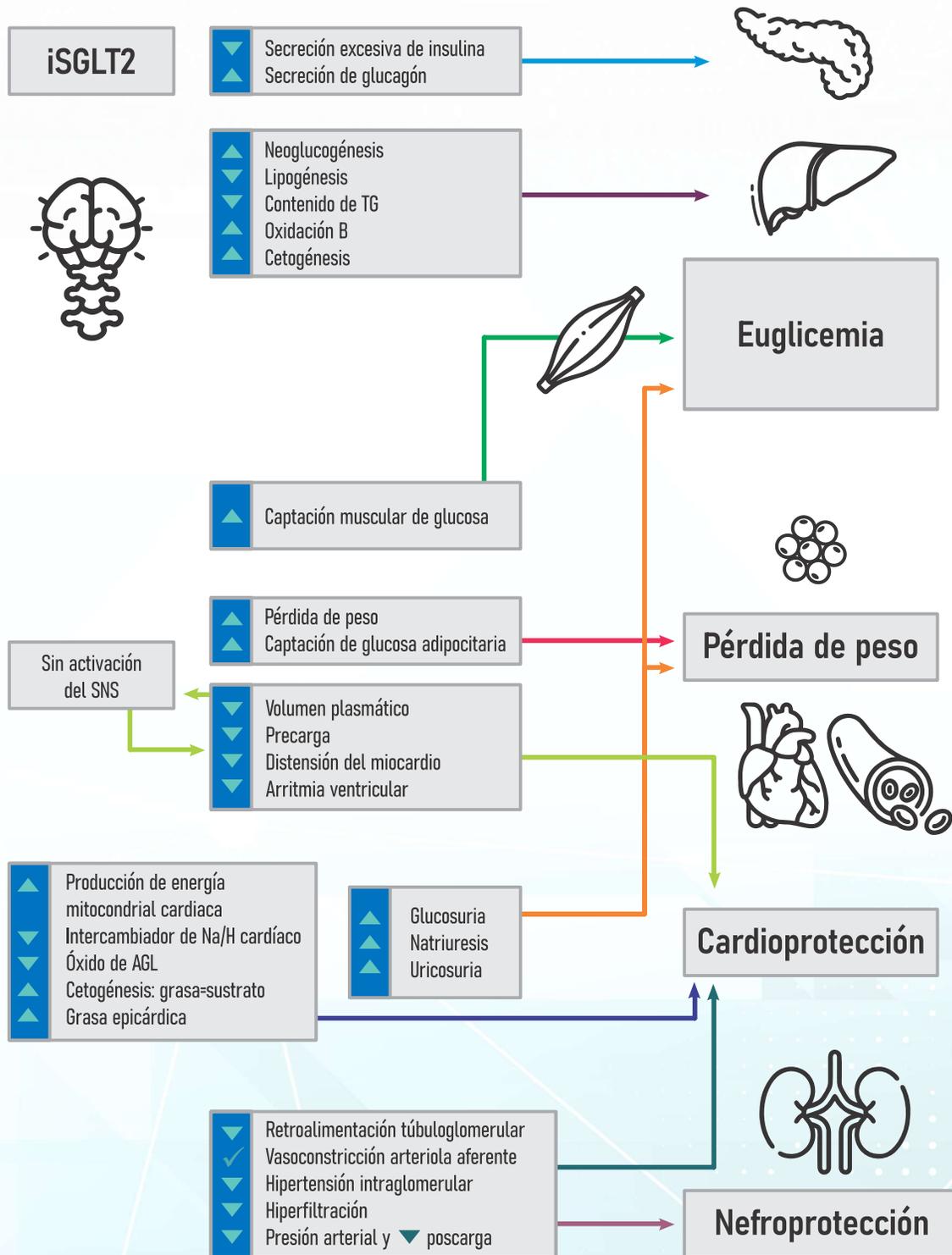
La empagliflozina puede reducir las concentraciones intracelulares de Na⁺ y Ca²⁺ y proteger al corazón de la sobrecarga de Ca²⁺ intracelular al inhibir la activación de los receptores NHE1 (intercambiador 1 de sodio-hidrógeno), a pesar de la ausencia de expresión de SGLT2 en el corazón. El NHE1 se expresa en los cardiomiocitos y su activación puede conducir a un aumento de los iones de calcio y Na⁺ intracelular (Ca²⁺). Este efecto está involucrado en la hipertrofia miocárdica anormal y la lesión por isquemia-reperfusión. El NHE3 (intercambiador 3 de sodio-hidrógeno), se expresa en el túbulo proximal y media la recaptación tubular de Na⁺. De manera similar, la empagliflozina también puede bloquear NHE3, lo que mejora aún más la natriuresis, restaura la homeostasis del sodio en todo el cuerpo y mejora la función cardíaca. Los intercambiadores de sodio-hidrógeno (NHE) están involucrados en el mantenimiento de la homeostasis de Na⁺ y el pH fisiológico, transfieren Na⁺ a la célula a cambio de la exportación de protones. Por lo tanto, la inhibición de NHE1 y NHE3 contribuye a los efectos cardioprotectores de la empagliflozina.¹²

La empagliflozina tienen varios efectos beneficiosos sobre el metabolismo energético en pacientes con IC; puede mejorar el estrés oxidativo y la resistencia a la insulina, reduciendo así sus efectos perjudiciales sobre el metabolismo energético.^{12,13,14}

Estudios recientes sugieren que la Empagliflozina no solo puede regular el metabolismo de la glucosa y mejorar la tolerancia a la glucosa al mejorar la resistencia a la insulina, sino también mejorar la función de las células beta pancreáticas. Estos efectos son beneficiosos para regular la oxidación de la glucosa y aumentar la eficiencia metabólica energética. Además, como fuente de energía alternativa, la capacidad de utilización de las cetonas depende principalmente de los niveles de succinil-CoA:3-cetoácido CoA transferasa (SCOT) en diferentes tejidos. En este proceso, el β-hidroxibutirato se convierte en acetoacetato, que se oxida aún más a acetoacetyl-CoA mediante SCOT. Luego, en las mitocondrias, el acetoacetyl-CoA se convierte en acetyl-CoA, que posteriormente ingresa al ciclo del ácido tricarboxílico para producir ATP.^{12,13,14}

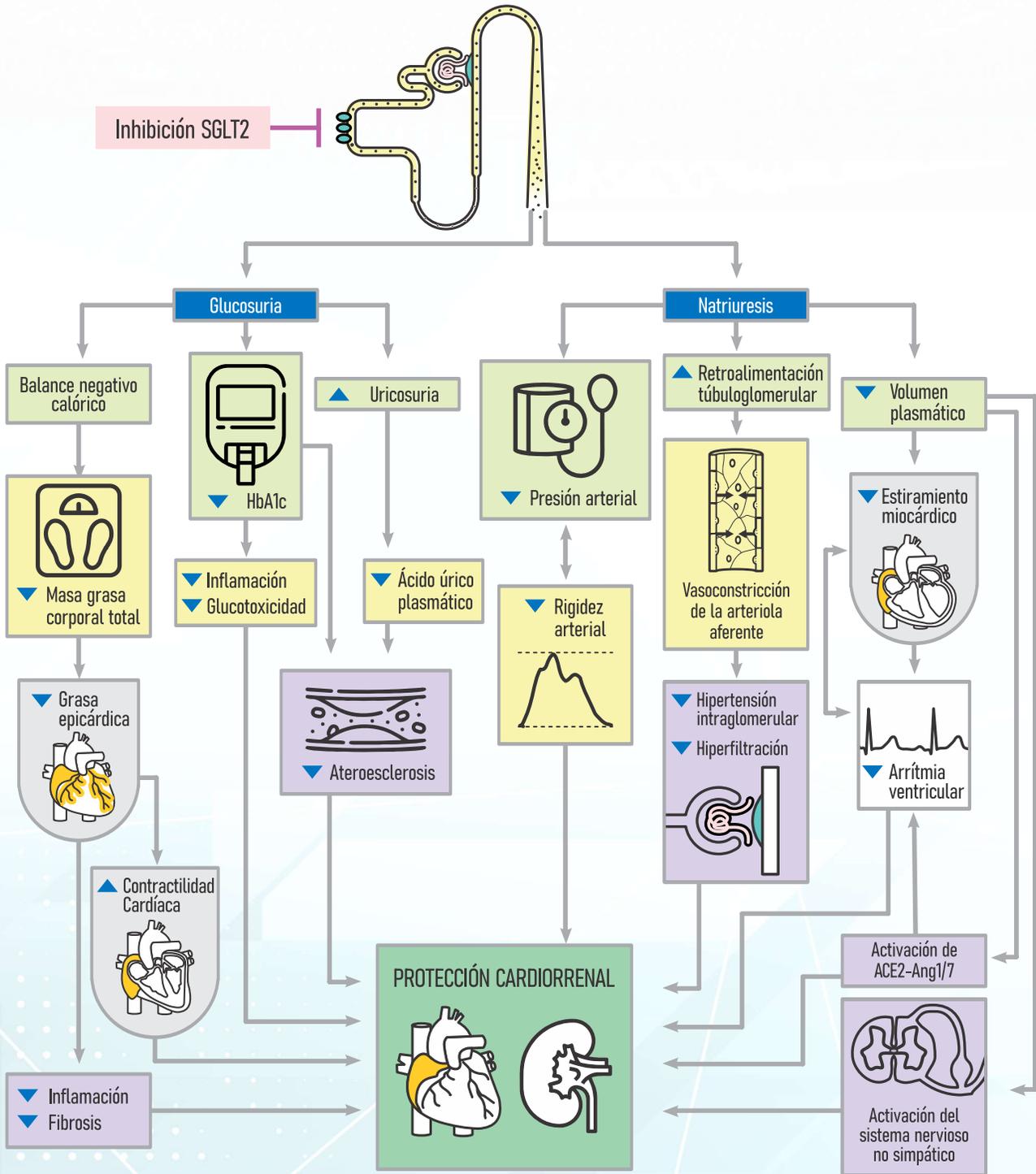
En el organismo, el metabolismo de las cetonas aporta una proporción muy pequeña de la producción de energía. Sin embargo, en un corazón que falla, las cetonas pueden convertirse en una fuente de energía importante y preferida debido al aumento significativo de SCOT cuando se trata con un iSGLT2 (empagliflozina). Además, el ATP no se consume en el metabolismo de las cetonas, por lo que este proceso puede aumentar la eficiencia metabólica y la producción de ATP. También puede mejorar la función mitocondrial. Estos mecanismos pueden explicar los beneficios metabólicos de la empagliflozina en pacientes con IC (figura 3 y 4).^{12,13,14}

Figura 3.- Efectos de la Empagliflozina



Traducido y adaptado de Wilcox T et al. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists¹³

Figura 4.- Mecanismos fisiológicos implicados en la inhibición de SGLT2



Traducido de: Heerspink HJ et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications.¹⁴

2.1 Utilidad terapéutica por su mecanismo de acción.

Los estudios clínicos mostraron que **la empagliflozina es segura, reduce la hemoglobina glicosilada en aproximadamente 0.5 a 1.1% y no causan hipoglicemia.** (figura 5).¹⁵

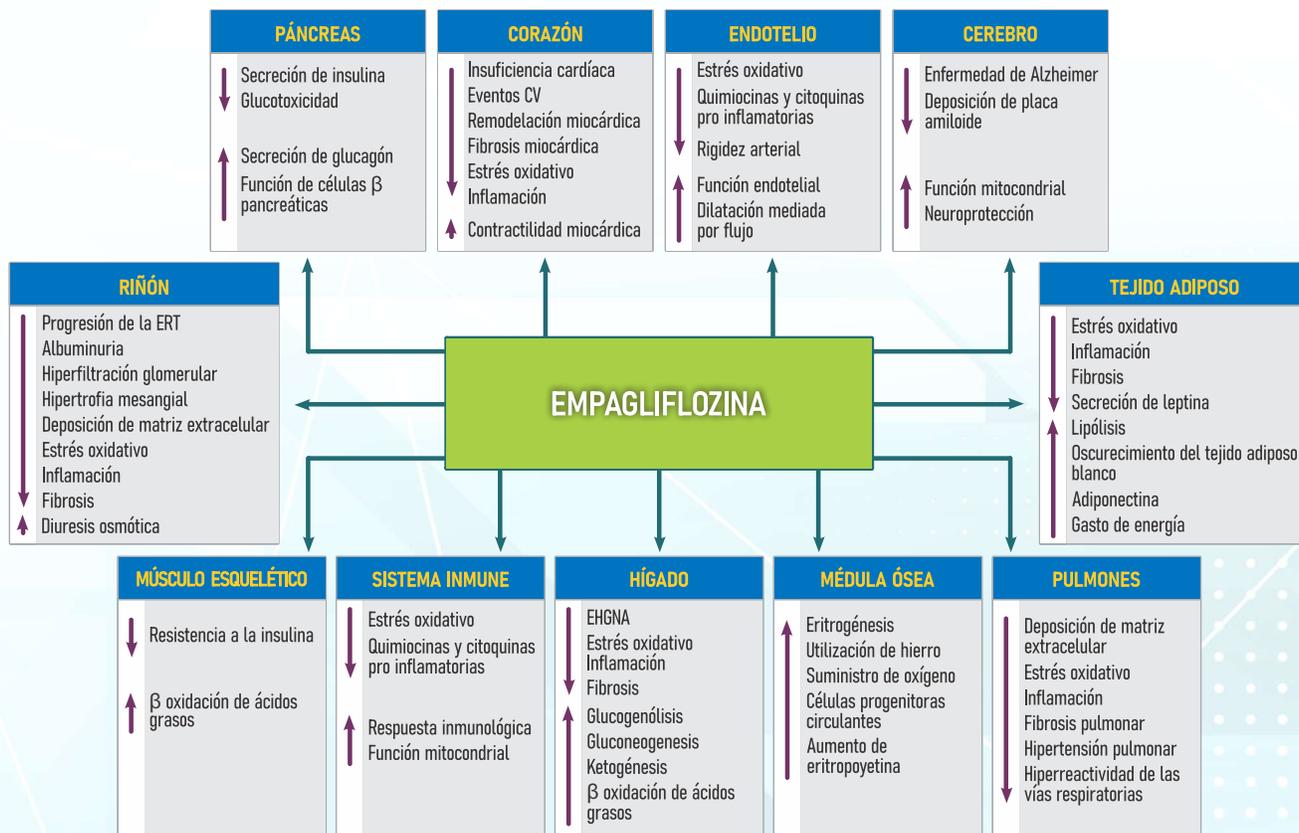
Entre sus múltiples efectos están el efecto glucosúrico y natriurético que, además de reducir el volumen intravascular, son determinantes de la activación del denominado "feedback" túbulo-glomerular con vasoconstricción de la arteriola aferente y reducción de la presión intraglomerular.⁶

La empagliflozina reduce la mortalidad CV, mejora los resultados CV y reducen la hospitalización por IC en pacientes con DM2, ya sea que tengan una enfermedad CV preexistente o no.¹²

En base a la evidencia de los estudios clínicos, Braunwald concluye que los iSGLT2 son las estatinas del siglo XXI ya que:

- No solo son glucosúricos, sino que también reducen el desarrollo y la progresión de la insuficiencia cardíaca y prolonga la vida en pacientes con DM2 y fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida.
- Mejoran los resultados en pacientes con HFrEF independientemente de la presencia o ausencia de DM2, ampliando así en gran medida la población objetivo potencial para estos fármacos.
- Son beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica en una amplia gama de fracciones de eyección, ampliando nuevamente en gran medida la población objetivo aún más.
- Retrasan el desarrollo de la enfermedad renal terminal en pacientes con enfermedad renal crónica.¹⁶

Figura 4. Utilidad terapéutica de la inhibición de la empagliflozina y sus efectos pleiotrópicos en múltiples sistemas de órganos, beneficiando sus funciones.



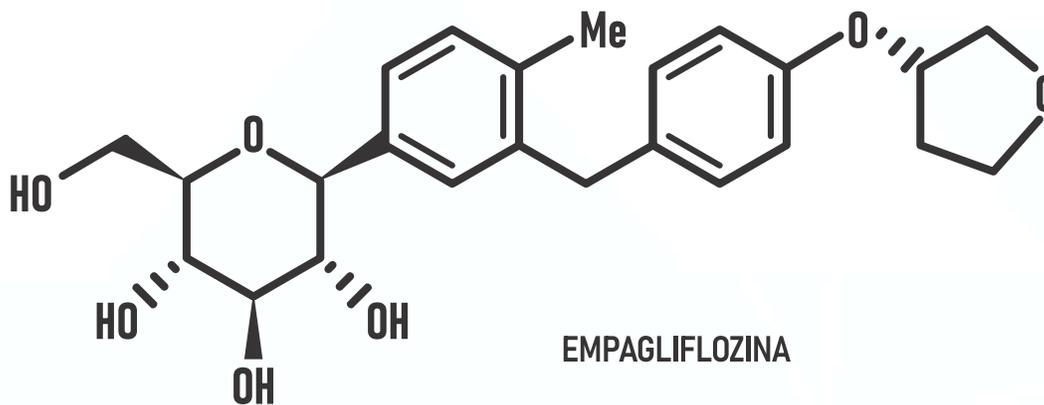
ERT: enfermedad renal terminal. EHGNA: enfermedad del hígado graso no alcohólico. Adaptado de Bevacqua R, Perrone S. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la IC.¹¹

3.-FARMACOCINÉTICA- FARMACODINAMIA

La empagliflozina (BI 10773; 1-cloro-4-(β-D-glucopiranos-1-il)-2-[4-((S)-tetrahydrofurano-3-il-oxi)-bencilo]-benceno; C₂₃H₂₇ClO₇; peso molecular 450,9) por su estructura química, es un C-glucósido derivado de la florizina (figura 5),^{13,16} inhibidor competitivo, reversible, potente y selectivo de la reabsorción renal de glucosa por los SGLT2 [con la mayor selectividad para SGLT2 sobre SGLT1 (>2500 veces) en comparación con otros inhibidores de SGLT2 (tofogliflozina >1875 veces, dapagliflozina >1200 veces, ipragliflozina >550 veces y canagliflozina >250 veces)].^{17,18}

Como consecuencia de ello, reduce las concentraciones de glucosa en sangre mediante el aumento de la excreción de glucosa por la vía urinaria, proporcionando una nueva terapia insulino-independiente. En pacientes con diabetes, estos cambios en las concentraciones de glucosa plasmática reducen la HbA1c, glucosa plasmática de ayuno (GPA) y glucosa postprandial (GPP).^{1,6} La dosis de 10 mg empagliflozina inhibe la reabsorción de 40% de la glucosa filtrada y con dosis más altas se puede inhibir, incluso 60 % (excreción máxima de 90 g de glucosa al día). La vida media es de 10.3 a 18.8 h.⁷

Figura 5.- Estructura química de la empagliflozina¹³



Los perfiles medios de concentración plasmática-tiempo de empagliflozina fueron similares en ayunas y con alimentos; por lo que se puede administrar independientemente de los alimentos.¹⁷

Su metabolismo es por medio de glucuronidación extensa a conjugados inactivos predominantemente en el hígado y su eliminación es principalmente por la orina como metabolitos inactivos.¹

En los estudios de farmacocinética realizados, la depuración oral en el estado estacionario fue similar a los valores de dosis única correspondientes, lo que sugiere una farmacocinética lineal con respecto al tiempo. No se observaron alteraciones clínicamente relevantes en la farmacocinética en la insuficiencia hepática de leve a grave, o en la insuficiencia renal de leve a grave y la enfermedad renal en etapa terminal. Los estudios clínicos no revelaron ninguna interacción farmacológica relevante con varios otros fármacos comúnmente recetados a pacientes con DM2, incluida la Warfarina.¹⁷

4.- ESTUDIOS CLÍNICOS

4.1.- Estudios en diabetes mellitus

El programa de ensayos clínicos que apoyó la aprobación reglamentaria de la empagliflozina comprendió varios ensayos clínicos multinacionales en los que participaron más de 13.000 adultos con DM2. La empagliflozina se evaluó como monoterapia, como complemento a otro tratamiento hipoglucemiante oral, como complemento a la insulina (basal y múltiples inyecciones diarias).¹⁹

Los ensayos clínicos de fase III con empagliflozina en el tratamiento de pacientes con DM2: **EMPA-REG MONO, EMPA-REG MET, EMPA-REG MET SU, EMPA-REG PIO, EMPA-REG BASAL, EMPA-REG H2H-SU y sus extensiones**, muestran reducciones en la hemoglobina glucosilada (-0,59 a -0,82 %) con un riesgo bajo de hipoglucemia, excepto cuando se usa con insulina o secretagogos de insulina, y reducciones moderadas en el peso corporal (-2,1 a -2,5 kg) y presión arterial sistólica (-2,9 a -5,2 mm Hg), lo que respalda el uso de empagliflozina como monoterapia o junto con otros agentes hipoglucemiantes.¹⁹

La empagliflozina también se ha evaluado en subpoblaciones especiales con DM2, incluidos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), hipertensión, alto riesgo de enfermedad cardiovascular u obesidad, así como como en pacientes ancianos y pacientes japoneses.¹⁹

Estos estudios demostraron que la empagliflozina es bien tolerada, con un bajo riesgo de hipoglucemia a menos que se administre con insulina o secretagogos de insulina.¹⁹

4.2.- Estudios en protección cardiorenal

La obesidad, la hipoglucemia y el riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV) son consideraciones importantes en el tratamiento de la DM2, y las intervenciones destinadas a reducir las complicaciones crónicas micro y macrovasculares y mejorar los resultados cardiorenales son de capital importancia.¹³

El riesgo cardiovascular percibido con ciertos fármacos hipoglucemiantes y la evidencia indicativa de que la simple reducción de la hemoglobina A1c (HbA1c) no reduce significativamente de por sí el riesgo cardiovascular o la mortalidad llevaron a la exigencia de las autoridades reguladoras farmacéuticas de realizar ensayos de la seguridad cardiovascular para los nuevos fármacos a introducir a partir de 2009.¹³

Desde diciembre de 2008, la guía de regulación para el sector de la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos exige la realización de ensayos con evaluación de resultados cardiovasculares (ERCV) para garantizar la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos antidiabéticos.¹³

4.2.1. EMPA-REG OUTCOME (*Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients*).

Es el primer estudio clínico en el cual se demostró que un fármaco antidiabético era capaz de reducir los eventos CV, incluyendo a un total de 7.020 pacientes con DM2 y ECV establecida, durante un seguimiento promedio de 3,1 años. El objetivo primario (end-point principal) era la combinación eventos CV adversos mayores (MACE: major adverse cardiovascular events) como la mortalidad CV, el IM no fatal y el ACV no fatal. La empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de MACE (hazard ratio [HR]= 0,86; IC del 95%, 0,74-0,99; p= 0,04).²⁰

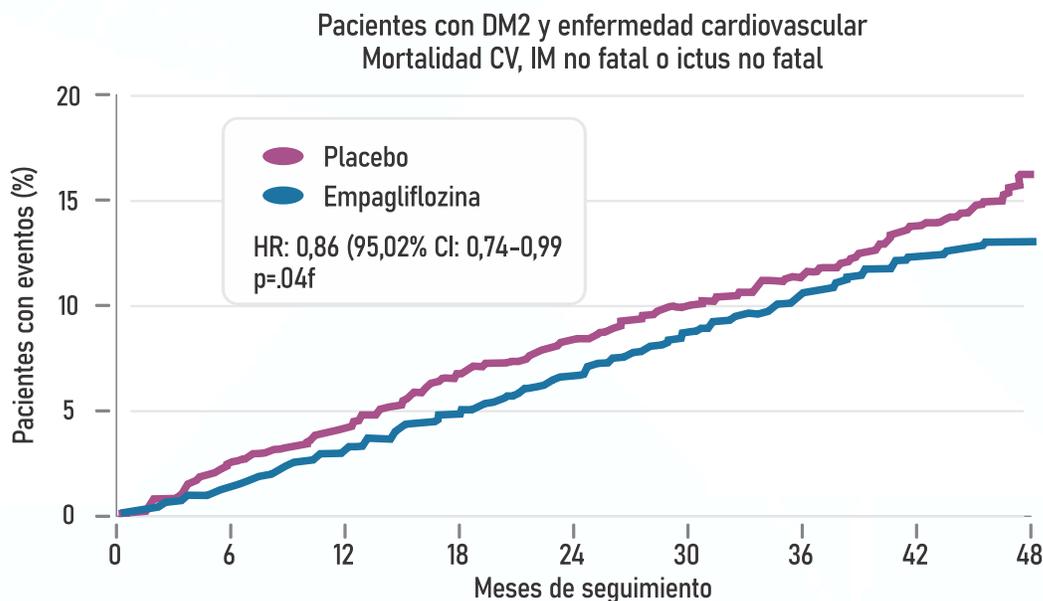
Inesperadamente en los pacientes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad vascular aterosclerótica establecida (ASCVD) que fueron tratados con empagliflozina, se demostró una profunda reducción del riesgo relativo del 35 % en hospitalización por insuficiencia cardíaca.²¹

El estudio EMPA-REG OUTCOME evaluó la seguridad cardiovascular de empagliflozina en dosis de 10 y 25 mg/d vs. placebo adicional al manejo estándar en 7.020 pacientes diabéticos todos con ECV establecida, la cual fue definida por el antecedente de infarto cardiaco, enfermedad coronaria de uno o más vasos, historia de ACV isquémico o hemorrágico, o enfermedad arterial periférica oclusiva. El promedio de HbA1c fue de 8,1%. El desenlace combinado primario (mortalidad cardiovascular, infarto cardiaco no fatal y ACV no fatal) ocurrió en el 10,5% de los pacientes que recibieron empagliflozina y en el 12,1% del grupo placebo, lo que

significa una reducción estadísticamente significativa del desenlace primario cardiovascular del 14%. Además, el brazo de empagliflozina tuvo una disminución del 38% de la mortalidad cardiovascular, del 32% de la mortalidad por cualquier causa y del 35% en las hospitalizaciones por IC, **todos estadísticamente significativos** (gráficos 1- 2-3).^{22,23}

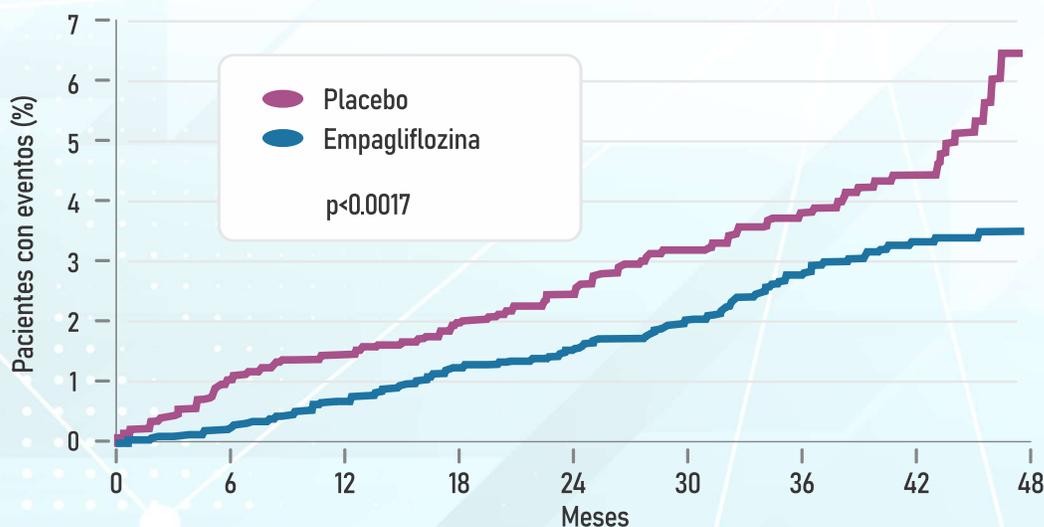
Uno de los aspectos llamativos el estudio, es que las curvas empezaron a separarse a favor de empagliflozina desde los primeros tres a seis meses de iniciado el tratamiento, lo que sugiere que los beneficios del fármaco se obtienen desde muy temprano.^{22,23}

Gráfico 1.- EMPA-REG OUTCOME. Empagliflozina resultados cardiovasculares del iSGLT2



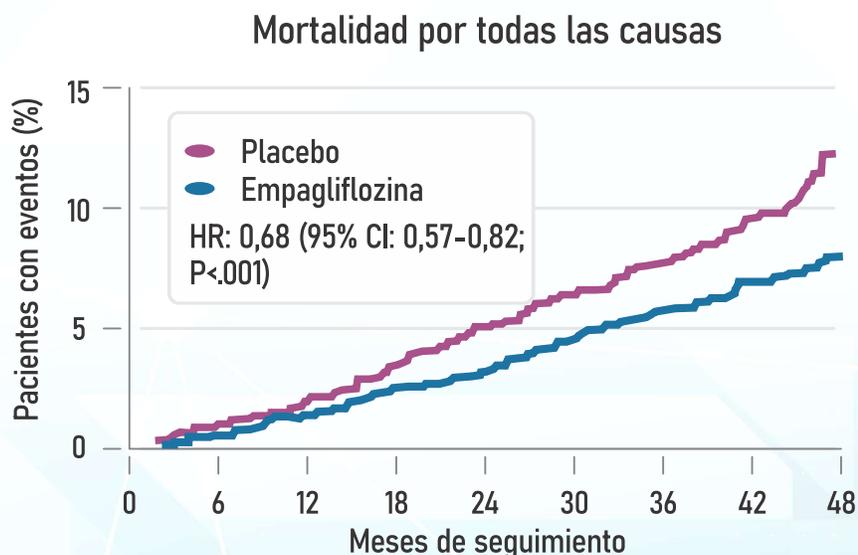
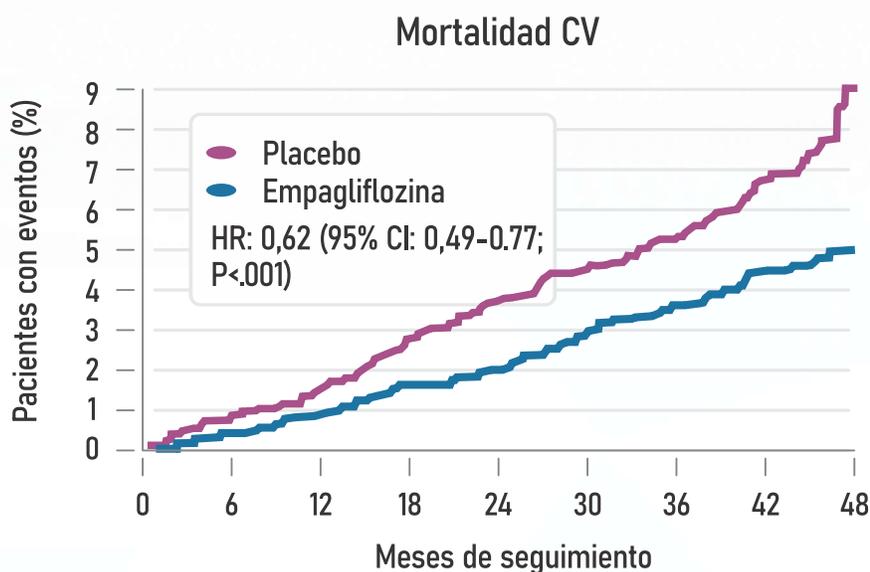
Adaptado y traducido de Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720

Gráfico 2.- EMPA-REG OUTCOME. Hospitalización por insuficiencia cardíaca



Adaptado y traducido de Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720

Gráfico 3.- EMPA-REG OUTCOME. Mortalidad CV y mortalidad por todas las causas con empagliflozina.



Adaptado y traducido de Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720

El estudio EMPA-REG OUTCOME concluye que la empagliflozina reduce significativamente el riesgo de la primera aparición del criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal.²³

La empagliflozina fue el primer fármaco antihiper glucemiante en demostrar, en el estudio EMPA-REG OUTCOME, reducción del riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos con alto riesgo, al disminuir la mortalidad cardiovascular y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.^{4,23}

4.2.2 EMPEROR-Reduced (Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial)

El **EMPEROR-Reduced** es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego que comparó el tratamiento con empagliflozina frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida. El objetivo primario era la muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.²⁴

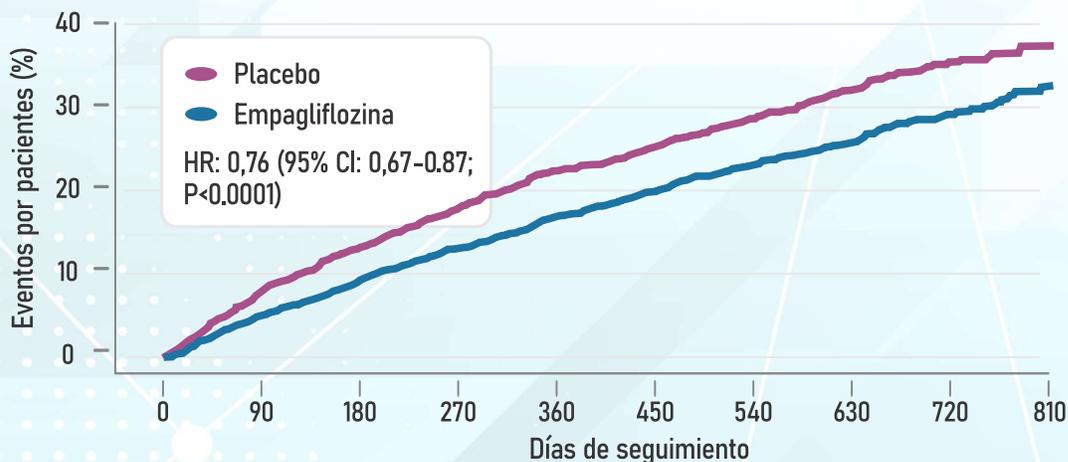
Fueron evaluados 3.730 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV con una fracción de eyección $\leq 40\%$ a un tratamiento doble ciego con placebo o empagliflozina (10 mg una vez al día), además de los tratamientos recomendados para la insuficiencia cardíaca, [hombres o mujeres con insuficiencia cardíaca crónica (clase funcional II, III o IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) con una fracción de eyección del ventrículo izquierdo $\leq 40\%$, que estaban recibiendo tratamientos adecuados para la insuficiencia cardíaca, incluidos diuréticos, inhibidores del sistema renina-angiotensina y neprilisina, β -bloqueantes, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y dispositivos cardíacos cuando estuvo indicado] durante una mediana de 16 meses.²⁴

Los resultados del estudio EMPEROR-reduced mostraron que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o una visita por insuficiencia cardíaca de emergencia/urgente que requirió tratamiento intravenoso (415 versus 519 pacientes; empagliflozina versus placebo, respectivamente; **[HR], 0,76; IC del 95 %, 0,67-0,87; p <0,0001**). Este beneficio alcanzó significación estadística a los 12 días después de la aleatorización (gráfico 4).²⁴

La empagliflozina redujo el número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca que requirieron cuidados intensivos (**HR, 0,67; IC 95 %, 0,50-0,90; p = 0,008**) (gráfico 5) y que requirieron un vasopresor o un fármaco inotrópico positivo o una intervención mecánica o quirúrgica (**HR, 0,64; 95 % IC, 0,47-0,87, p= 0,005**).²⁴

En comparación con el placebo, menos pacientes en el grupo de empagliflozina informaron una intensificación de los diuréticos (297 versus 414 [**HR, 0,67; IC 95 %, 0,56-0,78; p <0,0001**]). Además, los pacientes asignados a empagliflozina tenían entre un 20 % y un 40 % más de probabilidades de experimentar una mejora en la clase funcional de la *New York Heart Association* y entre un 20 % y un 40 % menos de experimentar un empeoramiento de la clase funcional de la *New York Heart Association*, con efectos estadísticamente significativos que fueron evidentes 28 días después de la aleatorización y se mantuvieron durante el seguimiento a largo plazo.²⁴

Gráfico 4.- EMPEROR-Reduced. Análisis de tiempo hasta el primer evento de mortalidad por todas las causas, hospitalización por insuficiencia cardíaca o visita de atención de urgencia/emergencia por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en los grupos de placebo y empagliflozina

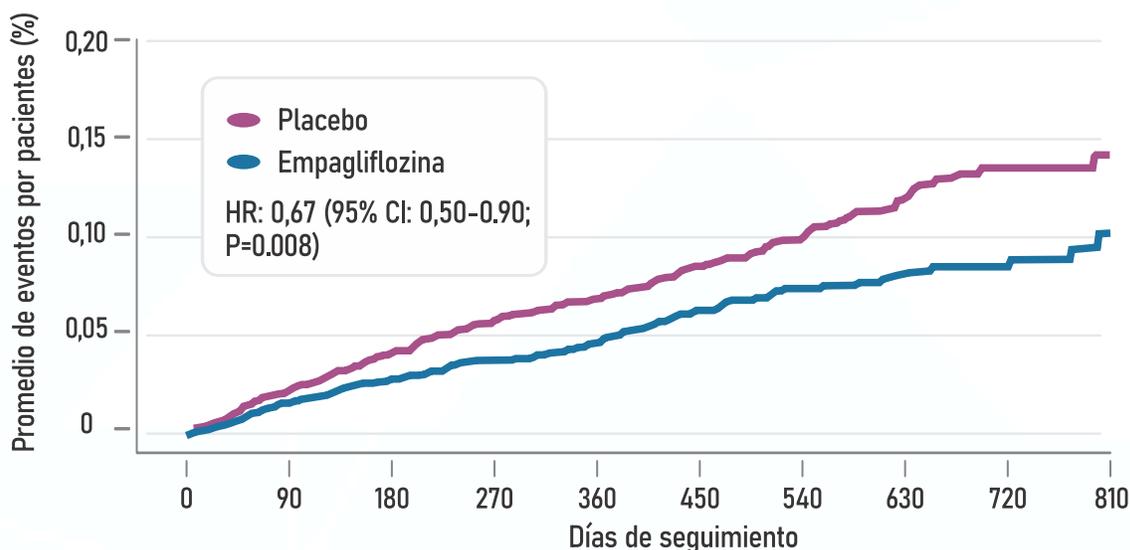


Adaptado y traducido de: Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial [published correction appears in *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):e30]. *Circulation*. 2021;143(4):326-336. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783

El riesgo de cualquier evento de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados o ambulatorios en el grupo de placebo fue alto (48,1 por 100 años-paciente de seguimiento) y se redujo con la empagliflozina (HR, 0,70; IC 95 %, 0,63–0,78; p <0,0001).²⁴

El EMPEROR-Reduced concluye que, en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, la empagliflozina redujo el riesgo y el número total de eventos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados y ambulatorios, con beneficios que se observaron poco después del inicio del tratamiento (12 días) y se mantuvieron durante la terapia doble ciego.²⁴

Gráfico 5.- Hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca totales (primeras y recurrentes) que requirieron ingreso en la unidad de cuidados cardíacos o en la unidad de cuidados intensivos en los grupos de placebo y empagliflozina



Adaptado y traducido de Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial [published correction appears in Circulation. 2021 Jan 26;143(4):e30]. Circulation. 2021;143(4):326-336. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783

El resultado del estudio EMPEROR-Reduced respalda el uso de inhibidores de SGLT2 como parte del tratamiento estándar para pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes.²⁴

4.2.3 EMPEROR-Preserved (*Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction*)

El ensayo de resultado de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada (EMPEROR-Preserved) se llevó a cabo para evaluar los efectos de la inhibición de SGLT2 con empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección conservada.^{25,26}

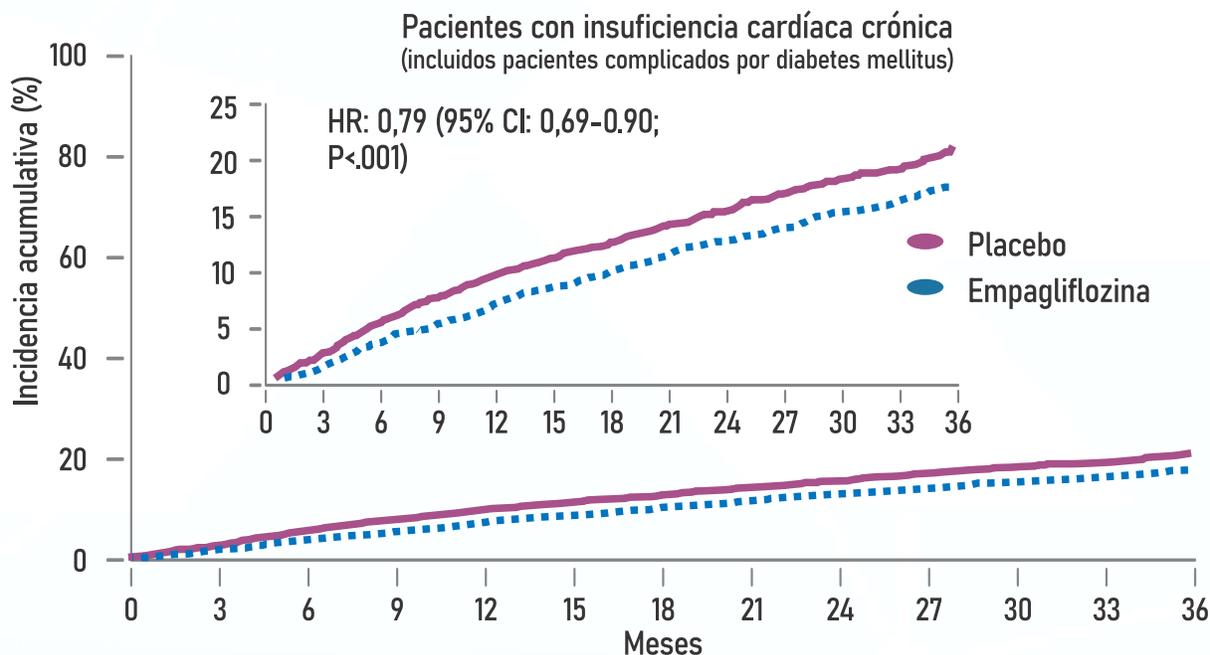
Fue ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y basado en eventos. En este ensayo, se asignaron al azar a 5.988 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II-IV y una fracción de eyección de más del 40 % para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo, además de la terapia habitual. El resultado primario era un compuesto de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca.^{25,26}

Este estudio obtuvo como resultados que, durante una mediana de 26,2 meses, se produjo un evento de resultado primario en 415 de 2.997 pacientes (13,8 %) en el grupo de empagliflozina y en 511 de 2.991 pacientes (17,1 %) en el grupo de placebo (HR, 0,79; intervalo de confianza del 95 % [IC], 0,69 a 0,90; p<0,001) (gráfico 6).^{25,26}

Este efecto se relacionó principalmente con un **menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de empagliflozina**. Los efectos de la empagliflozina parecieron consistentes en pacientes con o sin diabetes. El número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (407 con empagliflozina y 541 con placebo; HR, 0,73; IC del 95 %, 0,61 a 0,88; p<0,001) (gráfico 7).^{25,26}

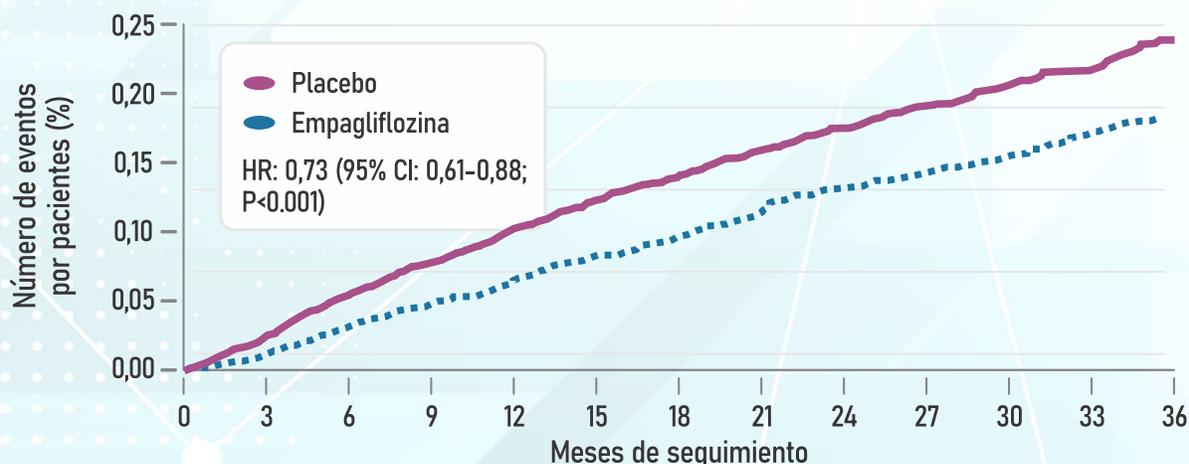
El EMPEROR-Preserved concluyó que la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada, independientemente de la presencia o ausencia de diabetes.^{25,26}

Gráfico 6.- EMPEROR-Preserved. Muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardíaca



Adaptado y traducido de Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038

Gráfico 7.- EMPEROR-Preserved. Hospitalizaciones por Insuficiencia Cardíaca



Adaptado y traducido de: Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038

Durante la segunda jornada del **Congreso American Heart Association 2021**, Stefan Anker (el investigador principal) presentó los resultados de un subanálisis del estudio EMPEROR-Preserved en el subgrupo de pacientes con FE $\geq 50\%$. Los investigadores analizaron a 4.005 participantes con IC-FEp “verdadera”, según lo definido por una fracción de eyección $\geq 50\%$. En este grupo, el tratamiento con empagliflozina condujo a un menor riesgo de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular frente a placebo (**HR: 0,83; IC del 95%: 0,71-0,98; p = 0.0244**). La diferencia fue impulsada principalmente por una reducción en la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (**HR: 0,79; IC 95%: 0,64-0,95; p = 0,013**), ya que no hubo diferencias significativas en la muerte cardiovascular, la hospitalización por insuficiencia cardíaca total o la mortalidad por todas las causas.²⁶

Además, entre los participantes con FEVI entre el 41% y el 49%, la empagliflozina redujo significativamente el riesgo de primera hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (**HR: 0,71; IC del 95%: 0,57-0,88; p = 0,002**), así como los criterios de valoración secundarios de la primera hospitalización por insuficiencia cardíaca (HR: 0,58; IC del 95%: 0,44-0,77; P <,001) y hospitalizaciones totales por insuficiencia cardíaca (HR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,79; p <.001).²⁶

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). 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).²⁶

4.2.4. EMPA-KIDNEY (*Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease*)

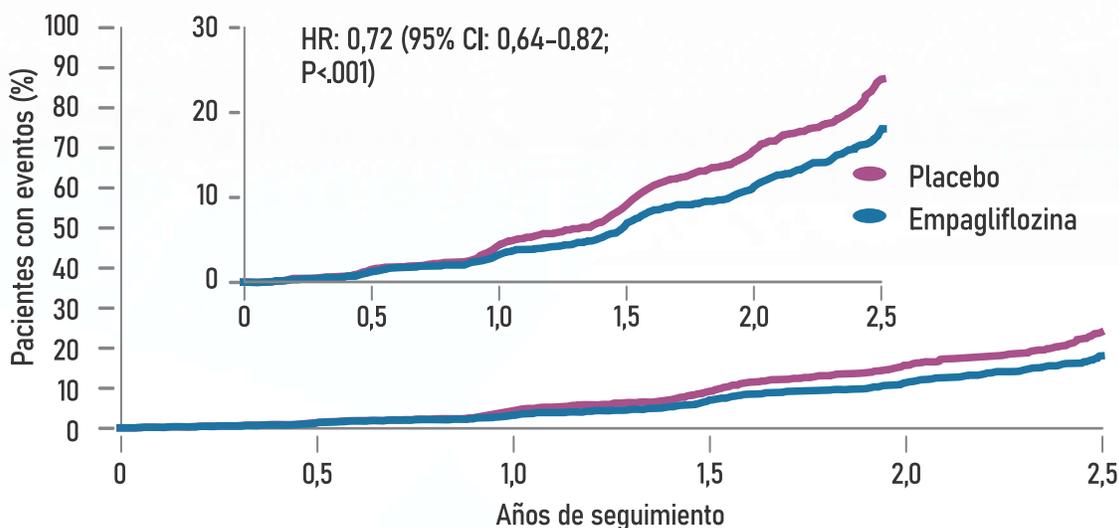
EMPA-KIDNEY es un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto de empagliflozina sobre la progresión de la enfermedad renal y el riesgo de mortalidad cardiovascular.²⁷

Fueron incluidos pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que tenían una tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) de entre 20 a 45 ml por minuto por 1,73 m² de superficie corporal, o que tenían una eGFR entre 45 a 90 ml por minuto por 1,73 m² con una proporción de albúmina a creatinina en orina de al menos 200. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir empagliflozina (10 mg una vez al día) o un placebo equivalente. El objetivo primario fue un compuesto de progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal en etapa terminal, una disminución sostenida de la TFGe a <10 ml por minuto por 1,73 m², una disminución sostenida de la TFGe de $\geq 40\%$ desde el inicio, o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares.²⁷

Fueron evaluados un total de 6.609 pacientes, durante una mediana de 2,0 años de seguimiento, observándose como resultado que se produjo progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares en 432 de 3.304 pacientes (13,1 %) en el grupo de empagliflozina y en 558 de 3.305 pacientes (16,9 %) en el grupo de placebo (HR, 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,64 a 0,82; p<0,001). Los resultados fueron consistentes entre los pacientes con o sin diabetes y entre los subgrupos definidos según los rangos de eGFR. La tasa de hospitalización por cualquier causa fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo de placebo (HR, 0,86; IC del 95 %, 0,78 a 0,95; p=0,003), se evidenció que se redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad renal* o muerte cardiovascular en adultos con ERC en un 28 % en comparación con el placebo. (gráfico 8).²⁷

El estudio EMPA-KIDNEY concluye que entre una amplia gama de pacientes con enfermedad renal crónica que estaban en riesgo de progresión de la enfermedad, la terapia con empagliflozina condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares que el placebo.²⁷

Gráfico 8.- EMPA-KIDNEY. Resultado compuesto primario de progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares



Adaptado y traducido de The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233

4.2.5 EMPULSE

En este ensayo doble ciego 530 pacientes con un diagnóstico primario de insuficiencia cardíaca aguda de novo o crónica descompensada independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fueron asignados aleatoriamente para recibir 10 mg de empagliflozina una vez al día o placebo. Los pacientes fueron aleatorizados en el hospital cuando estaban clínicamente estables (mediana de tiempo desde el ingreso al hospital hasta la aleatorización, 3 días) y fueron tratados hasta 90 días. El resultado primario del ensayo fue el beneficio clínico, definido como un compuesto jerárquico de muerte por cualquier causa, número de eventos de insuficiencia cardíaca y tiempo hasta el primer evento de insuficiencia cardíaca, o una diferencia de 5 puntos o más en el cambio desde el inicio en la Cardiomiopatía de Kansas City. La puntuación total de los síntomas del cuestionario fue evaluada a los 90 días. Más pacientes tratados con empagliflozina tuvieron un beneficio clínico en comparación con el placebo (índice de ganancias estratificado, 1,36; $p=0,0054$), cumpliendo el punto final primario. Se observó un beneficio clínico tanto para la insuficiencia cardíaca aguda de novo como para la insuficiencia cardíaca crónica descompensada, independientemente de la fracción de eyección o de la presencia o ausencia de diabetes. La empagliflozina fue bien tolerada. Estos hallazgos indican que el inicio de empagliflozina en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda es bien tolerado y produce un beneficio clínico significativo en los 90 días posteriores al inicio del tratamiento.²⁸

4.2.6 EMPEROR-Pooled (Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled)

Este análisis evaluó el efecto de la empagliflozina sobre la aparición de hiperpotasemia e hipopotasemia en la IC. Incluyó a 9.583 pacientes con niveles de potasio sérico disponibles al inicio (98,6 % de la población total de EMPEROR-Pooled, $n=9718$). La hiperpotasemia se identificó por los informes de los investigadores sobre eventos adversos y por un valor de potasio sérico de laboratorio superior a 5,5 mmol/l y 6,0 mmol/l. El resultado principal fue una combinación de hiperpotasemia informada por el investigador o inicio de quelantes de potasio. Los pacientes con niveles altos de potasio al inicio fueron diagnosticados con mayor frecuencia de diabetes y etiología de IC isquémica y tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo y una tasa de filtración glomerular estimada más bajas, pero fueron tratados con mayor frecuencia con sacubitrilo/valsartán o antagonistas de los receptores de mineralocorticoides. La empagliflozina (en comparación con el placebo) redujo la combinación de hiperpotasemia informada por el investigador o el inicio de quelantes de potasio [6,5 %

frente a 7,7 %, índice de riesgo (HR) 0,82, intervalo de confianza (IC) del 95 % 0,71–0,95, $p=0,01$]. La empagliflozina redujo las tasas de hiperpotasemia independientemente de la definición utilizada (potasio sérico $>5,5$ mmol/l: 8,6 % frente a 9,9 %, HR 0,85, IC del 95 % 0,74–0,97, $p=0,017$; potasio sérico $>6,0$ mmol/l: 1,9 % frente a 2,9 %, HR 0,62, IC 95 % 0,48–0,81, $p<0,001$). La incidencia de hipopotasemia (informada por el investigador o potasio sérico $<3,0$ mmol/l) no aumentó significativamente con empagliflozina. **Este estudio concluyó que la empagliflozina redujo la incidencia de hiperpotasemia sin un aumento significativo de la hipopotasemia.**²⁹

4.2.7 EMMY (Empagliflozin in acute Myocardial Infarction)

Es un ensayo prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, diseñado para evaluar el efecto de empagliflozina 10 mg una vez al día durante 26 semanas sobre la función cardíaca y los biomarcadores de insuficiencia cardíaca en pacientes con IM agudo de 11 centros austriacos.³⁰

Este es el primer ensayo controlado aleatorizado sustancial que informa sobre el impacto de un inhibidor de SGLT2 iniciado inmediatamente después de un IM.³¹

Este estudio concluye que pacientes con un infarto de miocardio reciente, la empagliflozina se asoció con una reducción significativamente mayor de NT-proBNP durante 26 semanas, acompañada de una mejora significativa en los parámetros estructurales y funcionales ecocardiográficos.³⁰

5.- NUEVA APROBACIÓN POR LA U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION

En febrero de 2022, U.S. Food and Drug Administration (FDA) aprobó el tratamiento con Empagliflozina para **pacientes adultos con insuficiencia cardíaca, sin necesidad de que tengan fracción de eyección reducida**. Esta aprobación deriva de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, que demostraron el beneficio pronóstico de Empagliflozina en ambos tipos de insuficiencia cardíaca.^{32,33}

De esta forma, se convierte en el primer iSGLT2 (y en el primer fármaco de cualquier familia) con indicación por la FDA para un amplio perfil de pacientes con insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.^{32,33}

En enero de 2023, la FDA acepta evaluar una nueva indicación para adultos con enfermedad renal crónica, en base al estudio EMPA-KIDNEY.³⁴

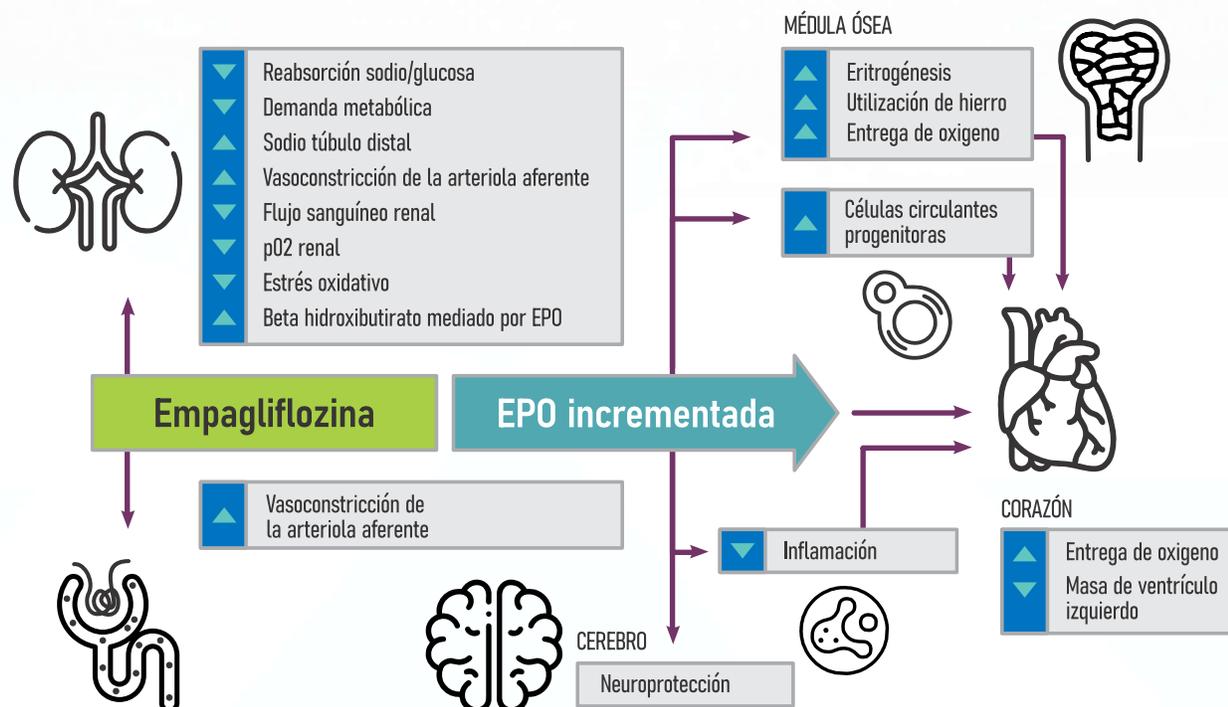
6.- RESUMEN DE LOS EFECTOS CARDIO PROTECTORES DE LA EMPAGLIFLOZINA

Los mecanismos potenciales por los cuales la Empagliflozina (iSGLT2) tiene un efecto cardio protector incluyen efectos beneficiosos de la inhibición SGLT2 sobre lo siguiente:

- 01.- disminución de la presión arterial;
- 02.- aumento de la diuresis/natriuresis;
- 03.- mejora el metabolismo energético cardíaco
- 04.- previene la inflamación;
- 05.- pérdida de peso;
- 06.- mejorar el control de la glucosa;
- 07.- inhibición del sistema nervioso simpático;
- 08.- previene la remodelación cardíaca adversa;
- 09.- previene la lesión post isquemia/reperfusión;
- 10.- inhibe el intercambiador Na /H;
- 11.- inhibe SGLT1;
- 12.- reduce la hiperuricemia;
- 13.- aumenta la autofagia y degradación lisosomal;
- 14.- disminuye de la masa grasa epicárdica;
- 15.- aumenta los niveles de eritropoyetina (EPO);
- 16.- aumenta las células progenitoras provasculares circulantes;

- 17.- disminuye del estrés oxidativo; y
- 18.- mejorar la función vascular (figura 6).³⁵

Figura 6.- Múltiples sitios para los efectos beneficiosos de la inhibición de SGLT2



pO₂: presión de oxígeno, EPO: eritropoyetina. Traducida de: Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review

7.- Resumen de la acción farmacológica de los iSGLT2 y evidencia clínica de eficacia para la insuficiencia cardíaca.³⁶

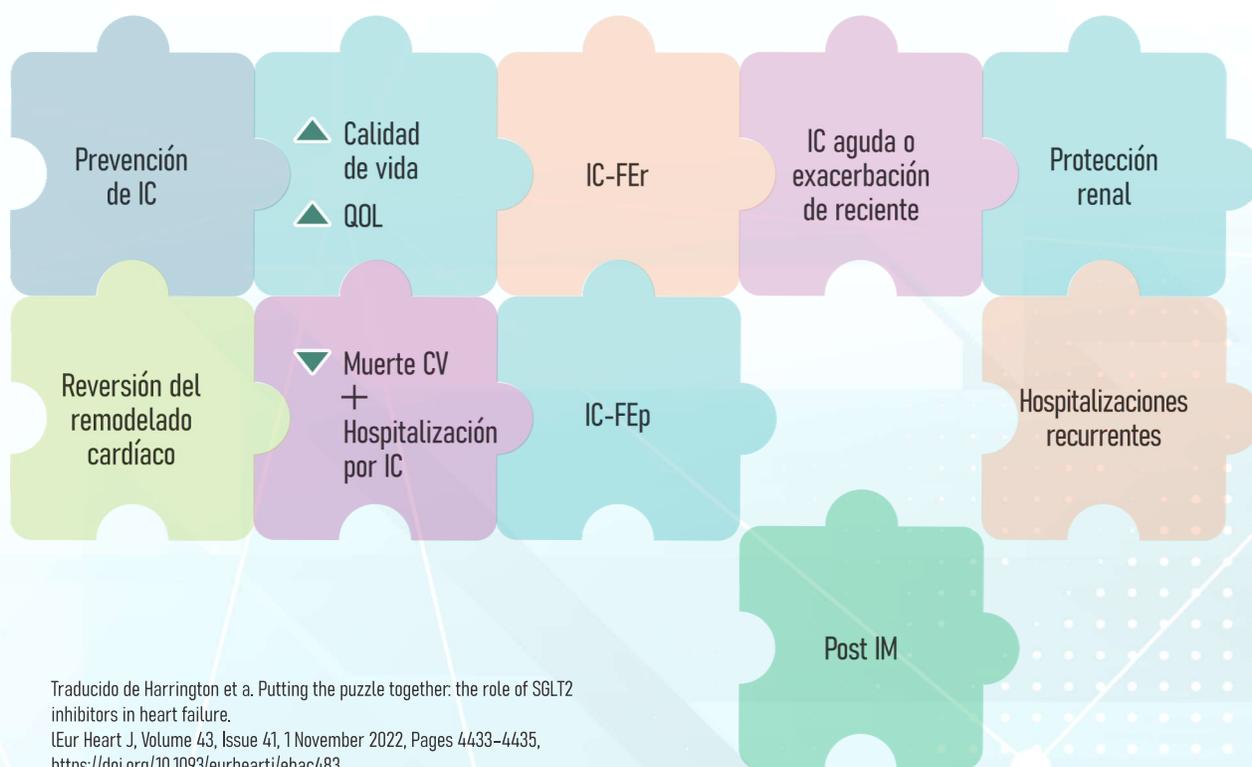
Acción farmacológica	Efectos sobre la insuficiencia cardíaca
Micción (natriuresis + diuresis osmótica)	Reducción de la sobrecarga de volumen cardíaco, más útil que los diuréticos de asa para la mejora del edema intersticial, pérdida de peso
Reducción de la hiperactividad simpática	Reducción de la elevación de la presión arterial. Reducción de la acción cronotrópica/inotrópica positiva
Mejora de la eficiencia metabólica de la energía miocárdica	Mejora de la fuerza contráctil cardíaca
Aumento del hematocrito debido a una mayor secreción de eritropoyetina	Mejora del suministro de oxígeno a todo el cuerpo
Reducción de la inflamación crónica (efecto inhibitor del inflammasoma, activación de AMPK)	Inhibición de la remodelación cardíaca
Reducción del estrés oxidativo (mejora de la función mitocondrial)	Inhibición de la remodelación cardíaca
Mejora del metabolismo de la glucosa	Reducción de la glucotoxicidad, mejora de la obesidad, inhibición de la arteriosclerosis
Mejora de la obesidad	Reducción de la carga cardíaca (carga de presión/volumen), reducción de la inflamación crónica
Acción protectora renal, reducción del trastorno tubular renal	Inhibición del agravamiento del síndrome cardiorenal

AMPK, proteína quinasa activada por adenosina monofosfato. Traducido de Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(12):1404-1444. doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.023

Finalizando con el editorial “Armando el rompecabezas: inhibidores de SGLT2 desde la prevención hasta el tratamiento de la insuficiencia cardíaca”

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) han cambiado el panorama tanto para la prevención como para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC). Originalmente pensado para su uso en la diabetes, un beneficio cardiovascular inesperado y pronunciado transformó a los inhibidores de SGLT2 de agentes antihiper glucémicos en agentes modificadores del riesgo cardiovascular e impulsó su uso como terapia fundamental para la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (IC-FER), independientemente del estado de la diabetes. En particular, se ha demostrado que los inhibidores de SGLT2 tienen un amplio rango de eficacia en la IC, reduciendo el riesgo de mortalidad cardiovascular y de hospitalización por IC en pacientes con IC-FER crónica y con seguridad y eficacia demostradas para pacientes con insuficiencia cardíaca aguda y empeoramiento de la IC. En 2021, el inhibidor de SGLT2, **EMPAGLIFLOZINA, se convirtió en la primera terapia en mostrar beneficios para pacientes con insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (IC-FEp), reduciendo el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular en un 21 %, y el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en un 27 %**. En pacientes con alto riesgo de insuficiencia cardíaca futura, es decir, aquellos con diabetes tipo 2 y aquellos con enfermedad renal crónica independientemente del estado de la diabetes, se demostró que estos medicamentos reducen el riesgo de insuficiencia cardíaca incidente. Hasta la fecha, la pieza que faltaba en el rompecabezas eran los datos sobre la seguridad y la eficacia de los inhibidores de SGLT2 en pacientes con infarto agudo de miocardio (figura 7), que fue evidenciado en el estudio EMMY.³¹

Figura 7.- El papel de la Empagliflozina en la insuficiencia cardíaca



8.- INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR^{37,38,39}

Composición: Actumir® 10 mg, comprimidos recubiertos equivalentes a 10 mg de empagliflozina.

Vía de administración: Los comprimidos pueden tomarse con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua.

Indicaciones terapéuticas

- **Diabetes mellitus tipo 2**

Actumir® está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio

- en monoterapia cuando la metformina no se considera apropiada debido a intolerancia
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes

- **Insuficiencia cardíaca**

Actumir® está indicado en adultos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática

Posología

- **Diabetes mellitus tipo 2**

La dosis inicial recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes. En los pacientes que toleran empagliflozina 10 mg una vez al día que tengan una TFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar a 25 mg una vez al día. La dosis máxima diaria es de 25 mg.

- **Insuficiencia cardíaca**

La dosis recomendada es 10 mg de empagliflozina una vez al día.

- **Todas las indicaciones**

Cuando la empagliflozina se utiliza en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea o de insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia

IMPORTANTE: Evalúe el estado de volumen y corrija la hipovolemia antes de iniciar el tratamiento.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a empagliflozina; se han producido reacciones como angioedema, pacientes en diálisis, embarazo y lactancia, pacientes pediátricos

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, la eficacia glucémica de la empagliflozina depende de la función renal. Para la reducción del riesgo cardiovascular como tratamiento complementario del tratamiento habitual, se debe usar una dosis de 10 mg de empagliflozina una vez al día en pacientes con una TFGe inferior a 60 ml/min/1,73 m² (ver tabla 1).

Advertencias y precauciones

Cetoacidosis: Evaluar por cetoacidosis a los pacientes que presentan signos y síntomas de acidosis metabólica, independientemente del nivel de glucosa en sangre. Si se sospecha de esta posibilidad, interrumpa la administración de Actumir®, evalúe y trate inmediatamente. Antes de iniciar la administración de Actumir®, considere los factores de riesgo de cetoacidosis. Los pacientes que toman Actumir® pueden requerir monitoreo e interrupción temporal del tratamiento en casos clínicos en que se conozca de una predisposición a la cetoacidosis.

Antes de iniciar el tratamiento con Actumir®, considere factores en los antecedentes del paciente que puedan predisponer a cetoacidosis, incluida la deficiencia pancreática de insulina por cualquier causa, restricción calórica y alcoholismo.

Para los pacientes que se someten a una cirugía programada, considere interrumpir temporalmente la administración de Actumir[®], por lo menos durante los 3 días anteriores a la cirugía.

Considerar la monitorización de la cetoacidosis y la interrupción temporal de Actumir[®] en otras situaciones clínicas que se sabe que predisponen a sufrir cetoacidosis (p. ej., ayuno prolongado debido a enfermedad aguda o postcirugía). Asegúrese de que los factores de riesgo de cetoacidosis se resuelven antes de reiniciar el tratamiento con Actumir[®].

Tabla 1.- Recomendaciones de ajuste de la dosis

Indicación	TFGe (ml/min/1,73 m ²) o CrCl (ml/min)	Dosis diaria total
Diabetes mellitus tipo 2	≥60	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. En pacientes que toleren 10 mg de empagliflozina y requieran un control glucémico adicional, la dosis se puede aumentar a 25 mg de empagliflozina.
	De 45 a <60	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina ^a Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya la estén tomando
	De 30 a <45 ^a	Iniciar el tratamiento con 10 mg de empagliflozina. Continuar con 10 mg de empagliflozina en pacientes que ya la estén tomando.
	<30	No se recomienda la empagliflozina.
Insuficiencia cardíaca (con o sin diabetes mellitus tipo 2)	≥20	La dosis diaria recomendada es 10 mg de empagliflozina
	<20	Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda la empagliflozina.

^a Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad cardiovascular establecida

Informar a los pacientes sobre los signos y síntomas de cetoacidosis e indicar a los pacientes que interrumpan el tratamiento con Actumir[®] y soliciten atención médica inmediatamente si aparecen signos y síntomas.

Hipovolemia: Antes de iniciar la administración de Actumir[®], evalúe el volumen y la función renal en pacientes con función renal alterada, pacientes de edad avanzada o pacientes en tratamiento con diuréticos del asa. Supervise para detectar los signos y los síntomas durante el tratamiento.

Urosepsis y pielonefritis: Evaluar a los pacientes para detectar signos y síntomas de infecciones urinarias y tratar inmediatamente, si está indicado.^{38,39}

Hipoglucemia: Considerar reducir la dosis de secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia al iniciar Actumir[®].

Fascitis necrotizante del perineo (Gangrena de Fournier). Evalúe a los pacientes que presentan dolor o sensibilidad, eritema o hinchazón en el área genital o perineal, junto con fiebre o malestar general. Si se sospecha de esta posibilidad, inicie tratamiento inmediato.

Infecciones micóticas genitales

Reacciones de hipersensibilidad: Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad grave (p. ej., angioedema) con la

administración de empagliflozina.

Reacciones adversas: Las reacciones adversas más comunes (incidencia del 5 % o mayor) fueron infecciones de las vías urinarias e infecciones micóticas genitales femeninas, cetoacidosis, hipovolemia, urosepsis y pielonefritis, hipoglucemia con uso concomitante con insulina e secretagogos de insulina, fasciitis necrosante del periné (Gangrena de Fournier), infecciones micóticas genitales, reacciones de hipersensibilidad.

Interacciones farmacológicas

- Diuréticos: aumenta el potencial de hipovolemia
- Insulina o secretagogos de insulina: aumenta el riesgo de hipoglicemia
- Litio: disminuye las concentraciones
- **Prueba de glucosa en orina positiva: aumentan la excreción urinaria de glucosa y provocan un resultado positivo en las pruebas de glucosa en orina. No se recomienda controlar la glucemia con pruebas de glucosa en orina en pacientes que toman inhibidores del SGLT2. Utilice métodos alternativos para vigilar el control glucémico.**

Presentación

- Actumir® 10 mg. Estuche de 30 tabletas recubiertas.

Para más información escribir a: Info.Medica.VE@grupofarma.com

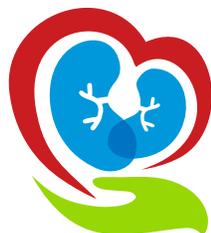
9.- Tabla resumen. Estudios Empagliflozina 10 mg

Estudio	Objetivo primario	Diseño	Nº de pacientes	Resultados	Conclusión
EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus patients) N Engl J Med 2015 ²³	Evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento con empagliflozina vs. placebo, en adición al cuidado estándar, en la morbilidad y mortalidad CV en pacientes con DM2 y alto riesgo de eventos CV	Ensayo multicéntrico multinacional (590 centros, 42 países) aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	7020 pacientes Placebo (n=2333) Empagliflozina 10 mg (n=2345) Empagliflozina 25 mg (n=2342)	La empagliflozina redujo de manera significativa el riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores (hazard ratio [HR]= 0,86; IC del 95%, 0,74-0,99; p=0,04). Infarto de miocardio (IM) no mortal [0,87 (0,70, 1,09)]. Muerte cardiovascular [0,62 (0,49, 0,77)]	Empagliflozina redujo significativamente el riesgo de la primera aparición del criterio principal de valoración compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal (14%) IM no mortal 13% Muerte cardiovascular 38% Importante: la empagliflozina redujo el riesgo tanto de falla de la bomba como de muerte súbita, las dos formas más comunes de muerte entre los pacientes con IC.
EMPEROR-Reduced (Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction) Circulation. 2021 ²⁴	Evaluar la eficacia y la seguridad de la empagliflozina como complemento al tratamiento de referencia para la insuficiencia cardíaca. El criterio principal de valoración fue el tiempo transcurrido hasta el primer acontecimiento de muerte cardiovascular (CV) u hospitalización por insuficiencia cardíaca (HIC). Como criterio secundario de valoración clave, se evaluó la primera HIC y la recurrencia de la HIC.	Ensayo aleatorizado, multicéntrico multinacional (520 centros, 20 países) doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo.	3730 pacientes con IC FEr (<40 %) clase II a IV, doble ciego con placebo (n=1867) o empagliflozina 10 mg una vez al día (n=1863), además de los tratamientos recomendados para IC	Efecto sobre el riesgo combinado de muerte u hospitalización: El tratamiento con empagliflozina redujo el riesgo de mortalidad por cualquier motivo u hospitalización por insuficiencia cardíaca en comparación con el placebo (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,76; IC 95 %, 0,67-0,87; P <0,0001), 24 % menor. Efecto de la empagliflozina en las hospitalizaciones: Los pacientes del grupo de empagliflozina tuvieron menos hospitalizaciones totales (primeras y recurrentes) por insuficiencia cardíaca (553 versus 388 [CRI, 0,70; IC 95 %, 0,58-0,85; P = 0,0003])	La empagliflozina reduce el riesgo de muerte cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes. El efecto de la empagliflozina para reducir el riesgo combinado de muerte, hospitalización por insuficiencia cardíaca o una visita de emergencia u urgencia por insuficiencia cardíaca fue estadísticamente significativo 12 días después de la aleatorización.
EMPEROR-Preserved (Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction) N Engl J Med 2021 ²⁵	Evaluar la seguridad y eficacia de la empagliflozina 10 mg vs placebo en pacientes con o sin diabetes, con insuficiencia cardíaca de clase II-IV y una fracción de eyección de más del 40	Ensayo Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, multicéntrico multinacional (622 centros, 23 países)	5988 pacientes, 2997 empagliflozina 10 mg 2991 placebo, seguimiento: una mediana de 26 meses	Muerte CV u HIC: CRI, 0,79 (0,69, 0,90), P = 0,0003) HIC primera y recurrente: CRI:0,73 (0,61, 0,88), P= 0,0009 Menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el grupo de empagliflozina	Primer estudio en demostrar reducción del punto final primario compuesto de tiempo al primer evento de hospitalización por IC-FE >40% o muerte cardiovascular (CV) en pacientes con IC
Dr. Stefan D. Anker at the American Heart Association Virtual Annual Scientific Sessions (AHA 2021), November 14, 2021. ²⁶	Subanálisis del estudio EMPEROR-Preserved en el subgrupo de pacientes con FE ≥50%.		Se incluyeron 4005 pacientes para este análisis, empagliflozina: 2002 y placebo: 2003	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).	Con respecto a la calidad de vida, en ambos subgrupos de pacientes, con IC con FE ≥50% e IC con FE 41-49%, empagliflozina mejoró significativamente la calidad de vida evaluada por el Cuestionario de Kansas (KCCQ-CSS). Se demostró una mejoría clínica en pacientes con IC y FE verdaderamente preservada (≥50%) según las definiciones aceptadas actualmente.
EMPA-KIDNEY (Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease) N Engl J Med. 2023 ²⁷	Evaluar los efectos del tratamiento con empagliflozina con enfermedad renal crónica (ERC) que están en riesgo de progresión de la enfermedad El objetivo primario fue un compuesto de progresión de la enfermedad renal (definida como enfermedad renal en etapa terminal, una disminución sostenida de la TFGe a <10 ml por minuto por 1,73 m ² , una disminución sostenida de la TFGe de ≥40 % desde el inicio, o muerte por causas renales) o muerte por causas cardiovasculares	Estudio internacional (8 países de Europa, América del Norte y Asia oriental), multicéntrico (241 centros), aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo	6609 pacientes Empagliflozina (N=3304) Placebo (N=3305)	Disminución en progresión de la enfermedad renal o muerte por causas cardiovasculares (HR, 0,72; intervalo de confianza [IC] del 95 %, 0,64 a 0,82; P<0,001). 28% de reducción La tasa de hospitalización por cualquier causa fue 14% menor en el grupo de empagliflozina (HR,0,86; IC del 95 %, 0,78 a 0,95; P=0,003)	Las fortalezas clave del ensayo son su gran tamaño y amplios criterios de elegibilidad, el alto nivel de adherencia al tratamiento del estudio y el seguimiento casi completo de todos los participantes. Empagliflozina redujo el riesgo de progresión de la enfermedad renal o muerte. de causas cardiovasculares en una amplia gama de pacientes con ERC en riesgo de progresión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Rosas Guzmán J, Rosas Saucedo J, Romero García A. Inhibidores de SGLT2 en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Revista de la ALAD*. 2015; 20; 5(1):19-37. Disponible en <https://www.revistaalad.com/pdfs/Revista-ALAD-V5N1.pdf>.
- 2.- Zeng Q, Zhou Q, Liu W, Wang Y, Xu X, Xu D. Mechanisms and Perspectives of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021; 8:636152. Published 2021 Feb 10. doi:10.3389/fcvm.2021.636152
- 3.- Castillo G A, Morales-Villegas E. Tratamiento de la diabetes en el paciente con insuficiencia cardíaca: Más allá de la hemoglobina glicosilada. *Rev Colomb Cardiol*. 2020;27(S2):33-39. Disponible en: https://www.rccardiologia.com/previos/RCC%202020%20Vol.%2027/RCC_2020_27_S2/RCC_2020_27_S2_033-039.pdf
- 4.- Morales-Buenrostro LE, Citlali Juárez-Comboni S, Aldrete Velasco J, Rodríguez Alcocer AN. Efectos renales y nefroprotección inducidos por el inhibidor del SGLT2 Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus: revisión de la literatura. *Rev Nefrol Dial Traspl*. 2017; 37(1):48-61. Disponible en: <https://www.revistarenal.org.ar/index.php/rndt/article/view/89/505>
- 5.- Hahr AJ, Molitch ME. Management of Diabetes Mellitus in Patients With CKD: Core Curriculum 2022. *Am J Kidney Dis*. 2022;79(5):728-736. doi:10.1053/j.ajkd.2021.05.023
- 6.- Vélez B, Soto P, Shafla A, et al. Inhibición del SGLT-2 en el riñón: bases biológicas y evidencia clínica de los nuevos fármacos antidiabéticos. *Diabetes Internacional y endocrinología*. 2018; X (1): 14-28 Disponible en: https://www.revdiabetes.com/images/revistas/2018/revdia1_2018/revista_diabetes_1_2018.pdf
- 7.- Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni SC, et al. Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. *Med Int Mex*. 2015;31(3):301-309. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=58597>
- 8.- Almero-Ballesteros B, Tarraga-Marcos L, Madrona-Marcos F, et al. Diabetes e insuficiencia cardíaca. ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo dos el futuro del tratamiento? *JONNPR*. 2022; 7(2): 209-234. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2529-850X2022000200004&lng=es. Epub 01-Ago-2022. <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4443>.
- 9.- Zinman B, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Rationale, design, and baseline characteristics of a randomized, placebo-controlled cardiovascular outcome trial of empagliflozin (EMPA-REG OUTCOME™). *Cardiovasc Diabetol*. 2014; 13:102. Published 2014 Jun 19. doi:10.1186/1475-2840-13-102
- 10.- Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2018;78(10):1037-1048. doi:10.1007/s40265-018-0937-z
- 11.- Bevacqua F, Bevacqua R, Perrone S. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en la IC. *Insuf Card* 2021;16(4):99-126. Disponible en: http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v16n4_21/v16n4a02.pdf
- 12.- Zeng Q, Zhou Q, Liu W, Wang Y, Xu X, Xu D. Mechanisms and Perspectives of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors in Heart Failure. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:636152. Published 2021 Feb 10. doi:10.3389/fcvm.2021.636152
- 13.- Wilcox T, De Block C, Schwartzbard AZ, Newman JD. Diabetic Agents, From Metformin to SGLT2 Inhibitors and GLP1 Receptor Agonists: JACC Focus Seminar [published correction appears in *J Am Coll Cardiol*. 2020 Oct 6;76(14):1719-1722]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(16):1956-1974. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.056
- 14.- Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134(10):752-772. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887
- 15.- Braunwald E. Gliflozins in the Management of Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2022;386(21):2024-2034. doi:10.1056/NEJMra2115011.
- 16.- Braunwald E. SGLT2 inhibitors: the statins of the 21st century. *Eur Heart J*. 2022;43(11):1029-1030. doi:10.1093/eurheartj/ehab765
- 17.- Scheen AJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(3):213-225. doi:10.1007/s40262-013-0126-x
- 18.- Aylwin C. Nuevos Fármacos En Diabetes mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2016; 27(2) 235-256. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-nuevos-farmacos-en-diabetes-mellitus-S071686401630013X>
- 19.- Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev*. 2017;13(4):405-423. doi:10.2174/1573399812666160613113556
- 20.- Perel C. Insuficiencia cardíaca y diabetes Nuevos tratamientos para la diabetes. *Insuf Card* 2018;13(4):155-169. Disponible en http://www.insuficienciacardiaca.org/pdf/v13n4_18/v13n4a2.pdf
- 21.- Verma S, McMurray JJV. The Serendipitous Story of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure. *Circulation*. 2019;139(22):2537-2541. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.040514
- 22.- Amed G, Buelvas J, Buitrago A. Recomendaciones para el tratamiento del riesgo cardiovascular en el paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Sociedad Colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular*. Mayo 2018. Disponible en: <https://scc.org.co/recomendaciones-para-el-tratamiento-del-riesgo-cardiovascular-en-el-paciente-con-diabetes-mellitus-tipo-2/>
- 23.- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. doi:10.1056/NEJMoa1504720
- 24.- Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial [published correction appears in *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):e30]. *Circulation*. 2021;143(4):326-336. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783
- 25.- Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/NEJMoa2107038
- 26.- Barisani J. EMPEROR-Preserved en pacientes con Insuficiencia Cardíaca y FE \geq 50%. Eficacia de Empagliflozina en la "verdadera IC-FEp". Resumen de Congreso American Heart Association #SIAC_AHA21. Disponible en: <https://www.siacardio.com/wp-content/uploads/2015/01/EMPEROR-preserved1.pdf>
- 27.- The EMPA-KIDNEY Collaborative Group, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2023;388(2):117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233
- 28.- Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med*. 2022;28(3):568-574. doi:10.1038/s41591-021-01659-

- 29.- Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled [published correction appears in Eur Heart J. 2022 Jul 22;:]. Eur Heart J. 2022;43(31):2984-2993. doi:10.1093/eurheartj/ehac306
- 30.- von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. Eur Heart J. 2022;43(41):4421-4432. doi:10.1093/eurheartj/ehac494
- 31.- Harrington J, Anker S, Butler J. Putting the puzzle together: SGLT2 inhibitors from prevention to treatment of heart failure. Eur Heart J. 2022;43(41):4433-4435. doi:10.1093/eurheartj/ehac483
- 32.- FDA Approves Treatment for Wider Range of Patients with Heart Failure. Febrero 2022. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-treatment-wider-range-patients-heart-failure>
- 33.- Calpe L. Noticias Empagliflozina. Marzo 2022 Disponible en: <https://www.cardioteca.com/noticias-empagliflozina/4164-la-fda-aprueba-empagliflozina-para-los-pacientes-adultos-con-insuficiencia-cardiaca-no-solo-reducida.html>
- 34.- News Releases.US FDA accepts supplemental New Drug Application for Jardiance® for adults with chronic kidney disease. January 20, 2023. Disponible en: <https://investor.lilly.com/news-releases>
- 35.- Lopaschuk GD, Verma S. Mechanisms of Cardiovascular Benefits of Sodium Glucose Co-Transporter 2 (SGLT2) Inhibitors: A State-of-the-Art Review. JACC Basic Transl Sci. 2020;5(6):632-644. Published 2020 Jun 22. doi:10.1016/j.jacbts.2020.02.004
- 36.- Tsutsui H, Ide T, Ito H, et al. JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. J Card Fail. 2021;27(12):1404-1444. doi:10.1016/j.cardfail.2021.04.023
- 37.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-empagliflozina-jardiance.pdf>
- 38.- Información de prescripción de Jardiance. 2/2022. <https://docs.boehringer-ingenheim.com/bidocs2/pi/jardiance/spanish/Jardiance.pdf>
- 39.- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Jardiance 10 mg comprimidos recubiertos con película. 14 de febrero 2019. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114930014/FT_114930014.html



Actumir®

Empagliflozina



FARMA

*¡Cuidándote
muy de cerca!*

Para más información escribir a:

Info.Medica.VE@grupofarma.com

Este material ha sido revisado y aprobado por la Dirección Médica y la Gerencia de Asuntos Regulatorios de Laboratorios FARMA.
Para información adicional, comuníquese con la Dirección Médica al teléfono: (58 212) 202.62.00 Ríf. J-00013393-0.
Material dirigido exclusivamente a médicos.