

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 112-2023/V1/21032023**

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Empagliflozina (Jardiance®) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica sintomática en pacientes adultos

Fecha de publicación: 21/03/2023

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardiaca (IC) es un síndrome clínico con síntomas (intolerancia al ejercicio, disnea, ortopnea, astenia, disnea paroxística nocturna, etc.) y/o signos (elevación de presión yugular, tercer tono, ganancia de peso, crepitantes pulmonares, edemas en piernas, etc.) actuales o previos causados por una anomalía cardiaca estructural y/o funcional (determinada por una fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) <50%, aumento anormal de las cavidades cardiacas, datos de disfunción diastólica, hipertrofia ventricular moderada/grave o valvulopatíaestenótica o regurgitante moderada/grave) y corroborado por niveles elevados de péptidos natriuréticos y/o evidencia objetiva de congestión pulmonar o sistémica, bien con técnicas diagnósticas de imagen o mediciones hemodinámicas, en reposo o con provocación (p. ej., ejercicio)¹. Su etiología es diversa, y entre las causas que la desencadenan se encuentran la enfermedad coronaria, las alteraciones genéticas responsables de las miocardiopatías primarias, las enfermedades valvulares y la afectación por hipertensión arterial o tóxicos como el alcohol o fármacos oncológicos. Su curso clínico se caracteriza por la alternancia de periodos de estabilidad con otros de empeoramiento agudo, llamados descompensaciones, muchos de los cuales conllevan una hospitalización asociada. A medida que la enfermedad progresa, se intensifican los síntomas, se incrementan las descompensaciones y se reduce la calidad de vida². Además, se observa un aumento de la mortalidad tras cada episodio de descompensación³.

Para el diagnóstico de la IC se requiere la presencia de síntomas (intolerancia al ejercicio, disnea, ortopnea, astenia, disnea paroxística nocturna, etc.) y/o signos (elevación de presión yugular, tercer tono, ganancia de peso, crepitantes pulmonares, edemas en piernas, etc.) característicos y evidenciar datos de disfunción cardiaca. Para evaluar el impacto sintomático de la IC se emplea la escala de tolerancia al ejercicio de la “New York Heart Association” (NYHA). En ella se definen cuatro clases funcionales de forma que en una clase I se encuentran los pacientes asintomáticos, en la II la que tienen una limitación ligera, en la III moderada y en la IV aquellos que tienen disnea en reposo⁴.

Actualmente la IC supone un problema sanitario de primer orden. En primer lugar, por su elevada prevalencia, que se sitúa en nuestro país en el 2,1%. Esto supone que 950.000 españoles conviven actualmente con la enfermedad⁵. En segundo lugar, porque se asocia a una elevada tasa de hospitalización, del 30% anual en pacientes estables y en

torno al 45% en pacientes con un ingreso previo por IC. Y finalmente porque impacta de forma directa en la supervivencia: uno de cada cinco pacientes fallece en el primer año tras el diagnóstico, y más de la mitad a los cinco años^{6,7}.

La forma más habitual de categorizar la IC es atendiendo a la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). De esta forma, la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) distingue entre IC con FEVI reducida (IC-FER) si la FEVI es igual o inferior al 40%, IC con FEVI ligeramente reducida (IC-FELr) si se sitúa entre el 41 y el 49%, e IC con FEVI preservada (IC-FEP) si se sitúa en el 50% o por encima. La IC-FER se produce por una disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Afecta generalmente a pacientes más jóvenes, predominantemente varones, con antecedente de cardiopatía isquémica o con una miocardiopatía primaria de base, y presenta un peor pronóstico que el resto de las categorías. La IC-FEP se produce principalmente por un fallo diastólico y es más prevalente entre mujeres de edad avanzada, con hipertensión arterial, fibrilación auricular y otras patologías. La IC-FELr presenta características intermedias, aunque más cercanas a la de la IC-FER en cuanto a las características de los pacientes, pero el pronóstico es mejor, siendo la mortalidad más parecida a la de la IC-FEP^{8,9}.

Aunque la IC-FER presenta un peor pronóstico basal que la IC-FEP y la IC-FELr, se beneficia de un arsenal terapéutico amplio que ha conseguido reducir la mortalidad, enlentecer la progresión de la enfermedad con reducción de los ingresos hospitalarios, así como mejorar la sintomatología y la calidad de vida. Los grupos farmacológicos que presentan estos beneficios, y que por ello tienen una recomendación fuerte a favor en pacientes con IC-FER en las guías de práctica clínica de la ESC, son los betabloqueantes (BB), los inhibidores del enzima convertidor de angiotensina (IECA), el sacubitrilo/valsartán, un inhibidor dual de la neprilisina y del receptor de angiotensina II, los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM) y los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) dapagliflozina y empagliflozina. Otros fármacos con distinto grado de evidencia o con beneficio en pacientes seleccionados son los diuréticos, los antagonistas del receptor de angiotensina II, la combinación de hidralazina y dinitrato de isosorbida, la ivabradina y el vericiguat. Entre las medidas no farmacológicas cabe destacar el papel de la terapia de resincronización cardiaca y del desfibrilador automático implantable, ya que tienen un importante impacto pronóstico en el subgrupo de pacientes con

trastornos de la conducción cardíaca y/o alto riesgo de arritmias ventriculares³. Por el contrario, los ensayos clínicos en IC-FEp han sido generalmente decepcionantes, sin mostrar un beneficio significativo sobre la mortalidad y con beneficios marginales sobre las hospitalizaciones por IC en algunos de los estudios. Actualmente, el manejo recomendado es el empleado para la IC en general, con utilización de diuréticos para reducir la congestión y mejorar los síntomas, identificación y tratamiento de causas específicas como la amiloidosis y el manejo de comorbilidades asociadas como la hipertensión, la cardiopatía isquémica y la fibrilación auricular.

No hay EC diseñados específicamente para pacientes con IC-FEIr (FEVI 41-49%). Los datos disponibles provienen de análisis post hoc o subestudios de EC que incluyeron pacientes ahora clasificados como IC-FEIr (TOPCAT con espirolactona vs. placebo o PARAGON-HF con sacubitrilo-valsartán vs. valsartán, ambos en pacientes con FEVI $\geq 45\%$). Sin embargo, a excepción de empagliflozina, ningún fármaco tiene indicación en ficha técnica para la utilización en IC independientemente de la FEVI.

Los iSGLT2 inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal, incrementando su eliminación urinaria. Por su efecto hipoglucemiante inicialmente se estudió su efecto en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La reducción de la hospitalización por IC observada en los análisis secundarios de seguridad de los iSGLT2 de dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina en pacientes con DM2 y alto riesgo CV basal, en su mayoría sin IC, fue el espón para el diseño de los ensayos clínicos DAPA-HF, EMPEROR-Reduced y en última instancia EMPEROR-Preserved.¹⁰⁻¹³ En ellos se ha evaluado el efecto sobre la mortalidad CV y la hospitalización que tienen los iSGLT2 dapagliflozina y empagliflozina en pacientes con IC con y o sin DM2.

EMPAGLIFLOZINA (JARDIANCE®)

Empagliflozina es un iSGLT2 comercializado desde 2015 para el tratamiento de pacientes con DM2¹⁴. Este fármaco ha sido autorizado para el tratamiento de pacientes adultos sintomáticos con IC crónica con o sin DM2. No está indicado en pacientes con DM1.

Se encuentra disponible en comprimidos recubiertos con película de 10 mg y 25 mg. Deben de tragarse enteros con agua y pueden tomarse con o sin alimentos.

En IC la dosis recomendada es de 10 mg al día. No es necesario realizar ajuste de dosis en edad avanzada, insuficiencia renal o insuficiencia hepática. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia hepática grave ni en aquéllos con un filtrado glomerular estimado (FGe) < 30 mL/min/1,73 m² en pacientes con DM2 y < 20 mL/min/1,73 m² en pacientes con IC, debido a que existe escasa evidencia en este grupo de pacientes, así como en la enfermedad renal terminal o en hemodiálisis¹⁵.

Farmacología

El mecanismo por el cual la empagliflozina mejora el pronóstico en pacientes con IC no está claramente establecido y parece no estar relacionado directamente con su efecto hipoglucemiante. La empagliflozina inhibe de forma selectiva el SGLT2, situado en el túbulo proximal, produciendo un incremento moderado de la diuresis osmótica por su efecto glucosúrico y natriurético. Esto produce una reducción del volumen plasmático y del extravascular, y una disminución leve de la de tensión arterial, potencialmente aliviando la precarga y la postcarga ventricular, pudiendo tener un efecto beneficioso sobre el remodelado cardíaco. Otros efectos relacionados con la inhibición del SGLT2 son la reducción de peso por pérdida calórica en orina, la activación de vías metabólicas relacionadas con el ayuno, el incremento del hematocrito, la inhibición de la inflamación y un efecto protector renal a largo plazo (reducción de la excreción de albúmina, y disminución de la progresión del deterioro del FGe)¹⁶⁻²⁰. Aunque en general fue bien tolerado en los diferentes EC, la glucosuria puede conllevar un aumento de las infecciones genitourinarias, especialmente las micóticas. Aunque muy raras, se han documentado casos de infecciones severas como la gangrena de Fournier. El riesgo de cetoacidosis diabética es bajo (1 de cada 1000 pacientes), y se produce especialmente si se utiliza de forma concomitante insulina. La diuresis osmótica podría inducir situaciones de depleción de volumen, por lo que debe considerarse ajustar las dosis de diuréticos.

La empagliflozina tiene una biodisponibilidad oral del 55%. Se absorbe rápidamente, alcanzándose el pico de concentración plasmática máxima en 1,5 horas tras la administración. Se metaboliza principalmente por glucuronidación. Su vida media de eliminación es de 12,4 horas. Se elimina en un 54% en la orina y en un 41% en las heces.¹⁵

Eficacia^{21, 22, 23}

La eficacia de empagliflozina en IC se ha evaluado en dos ensayos clínicos, el EMPEROR-Reduced en pacientes con IC-FEr, y el EMPEROR-Preserved en pacientes con IC-FEIr e IC-FEp. [Haga clic o pulse aquí para escribir texto.](#)

Eficacia en IC-FEr

La eficacia de la empagliflozina en pacientes con IC-FEr se ha demostrado en el ensayo clínico de fase III EMPEROR-Reduced.^{21, 23} Es un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó pacientes con IC-FEr sintomáticos y bajo tratamiento optimizado. Su objetivo fue evaluar el efecto de empagliflozina sobre el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC.

Se diseñó para reclutar pacientes con un mayor riesgo de eventos. Los criterios de inclusión fueron:

- Edad superior a 18 años con diagnóstico de IC de más de 3 meses en clase funcional II-IV de la NYHA.

- b) FEVI $\leq 40\%$.
- c) Elevación de fragmento N-terminal del propeptidnatriurético tipo B (NT-proBNP) según distintos rangos de FEVI: 36-40% ≥ 2500 pg/mL (≥ 5000 pg/mL si fibrilación auricular [FA]), 31-35% ≥ 1000 pg/mL (≥ 2000 pg/mL si FA), $\leq 30\%$ ≥ 600 pg/mL (≥ 1200 pg/mL si FA). En los pacientes que presentaban un ingreso por IC en los 12 meses previos, para cualquier valor de FEVI se consideró necesario un NT-proBNP ≥ 600 pg/mL (≥ 1200 pg/mL si FA).
- d) Tratamiento estándar para la IC-FER recogido por las guías de práctica clínica actualizadas de cada región al menos 1 semana previa, incluyendo terapia de resincronización cardíaca y desfibrilador si estaban indicados (en este caso se exigió que el implante se hubiera realizado al menos 3 meses antes a la inclusión).

Se excluyeron, entre otros, los pacientes con hipotensión sintomática o una tensión sistólica < 100 mmHg, insuficiencia renal con FGe < 20 mL/min/1,73m² o en diálisis, con un episodio de IC aguda en la semana previa o durante el periodo de cribado, con un evento cardiovascular grave (infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca o accidente cerebrovascular) o cirugía mayor en los 90 días anteriores, y aquéllos que por cualquier condición tuviesen un pronóstico de vida inferior a 1 año.

Se definió como variable principal combinada el tiempo hasta el primer evento ya fuera muerte CV u hospitalización por IC y como variables secundarias clave hospitalizaciones totales por IC (primera y sucesivas) y la disminución del FGe. La variable principal y las dos secundarias clave fueron evaluadas jerárquicamente. También se consideraron para el análisis, como variables exploratorias, ambos eventos por separado.

Otras variables secundarias consideradas exploratorias fueron: calidad de vida que se evaluó mediante la variación en la puntuación obtenida en el cuestionario clínico de la escala Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ) a la semana 52, número de hospitalizaciones por cualquier causa, mortalidad por cualquier causa, variable renal combinada de tiempo hasta diálisis inicio de DM.

El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Se cribaron 7220 pacientes, de los que 3730 fueron finalmente aleatorizados en proporción 1:1 a recibir empagliflozina 10 mg o placebo añadidos a su tratamiento habitual. La aleatorización se estratificó considerando la región geográfica, la presencia o no de DM2 y el FGe (< 60 o ≥ 60 mL/min/1,73²). Los 3490 no aleatorizados se excluyeron en su mayoría (95%) por no cumplir las exigencias de los criterios de inclusión/exclusión, sobre todo en relación con los niveles de NT-proBNP.

Los pacientes aleatorizados se caracterizaron por ser en su mayoría varones de raza blanca y con una edad media de 67 años. La media de FE fue de 27,5%, presentando el 73% de los pacientes una FE $\leq 30\%$. El 75% se encontraba en

clase funcional II de la NYHA, la mitad tenía DM2 y cardiopatía isquémica, el 37% se encontraba en FA y un 48% tenía un FGe < 60 mL/min/1,73². Respecto al tratamiento de base, el 94,7% tomaba un BB, el 71% un ARM, un 70% un IECA o un ARA II, y el 19,5% sacubitrilo/valsartán. Además, el 31% tenía implantado un desfibrilador y un 12% un resincronizador. Otras características relevantes se muestran en la tabla 1. No se registró ninguna diferencia significativa en las características basales de ambos grupos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes del estudio EMPEROR-Reduced

Características	Empagliflozina 10 mg (N=1863)	Placebo (N=1867)
Edad (años)	67,2±10,8	66,5±11,2
Sexo femenino, n (%)	437 (23,5)	456 (24,4)
Raza, n (%)		
- Blanca	1325 (71,1)	1304 (69,8)
- Negra	123 (6,6)	134 (7,2)
- Asiática	337 (18,1)	335 (17,9)
Región, n (%)		
- América del Norte	212 (11,4)	213 (11,4)
- América Latina	641 (34,4)	645 (34,5)
- Europa	676 (36,3)	677 (36,3)
- Asia	248 (13,3)	245 (13,1)
Clasificación NYHA, n (%)		
- II	1399 (75,1)	1401 (75,0)
- III	455 (24,4)	455 (24,4)
- IV	9 (0,5)	11 (0,6)
FEVI (%), media±DE	27,7±6,0	27,2±6,1
Etiología IC, n (%)		
- Isquémica	983 (52,8)	946 (50,7)
- No isquémica	880 (47,2)	921 (49,3)
NT-proBNP (pg/ml), mediana (RI)	1887 (1077-3429)	1926 (1153-3525)
FGe (mL/min/1.73 m ²), media±DS	61,8±21,7	62,2±21,5
FA, n (%)	664 (35,6)	705 (37,8)
DM2, n (%)	927 (49,8)	929 (49,8)

DM2: diabetes mellitus tipo 2, DS: desviación estándar FA: fibrilación auricular, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IC: insuficiencia cardíaca, NT-proBNP: fragmento N-terminal del propeptidnatriurético tipo B, NYHA: clase funcional de la escala "New York Heart Association", RI: rango intercuartilico, FGe: filtrado glomerular estimado.

La tabla 2 recoge el principal resultado de este estudio. Durante una mediana de seguimiento de 16 meses, la variable principal combinada (muerte CV u hospitalización por IC) ocurrió en 361 pacientes (19,4%) en el grupo de la empagliflozina y en 462 pacientes (24,7%) del grupo control. La HR fue de 0,75 (IC95% 0,65 a 0,86) y el NNT a 16 meses de 19 (IC 95% 13 a 37). El análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado podría ser debidamente principalmente a una reducción de la hospitalización por IC (HR 0,69 [IC 95%, 0,59-0,81]), ya que no se evidenció una diferencia significativa en la mortalidad de origen CV (HR 0,92 [IC 95%, 0,75-1,12]).

Tabla 2. Variable principal compuesta, variables secundarias clave, componentes exploratorios de la variable principal y otras variables exploratorias (mediana de seguimiento de 16 meses) del estudio EMPEROR-Reduced.

	Empagliflozina a 10mg (N=1863)	Placebo (N=1867)	HR (IC 95%)	Valor p*	NNT (IC 95%)**
Variable principal combinada (confirmatoria)					
Muerte CV u hospitalización por IC, n (%)	361 (19,4%)	462 (24,7%)	0,75 (0,65-0,86)	<0,001	19 (13 a 37)
Variables secundarias clave (confirmatorias)					
Hospitalizaciones totales por IC (primera y sucesivas), n (%)	388 (20,8%)	553 (29,6%)	0,70 (0,58-0,85)	<0,001	
Diminución del FGe, pendiente [año] (IC 95%)	-0,546 (-0,991 a -0,101)	-2,278 (-2,728 a -1,828)	Diferencia vs. Placebo (IC 95%) 1,733 (1,100 a 2,366)	<0,001	
Componentes exploratorios de la variable principal					
Muerte CV, n (%)	187 (10,0%)	202 (10,8%)	0,92 (0,75-1,12)		
Hospitalización por IC (primera), n (%)	246 (13,2%)	342 (18,3%)	0,69 (0,59-0,81)		
Otras variables exploratorias					
Muerte por cualquier causa, n (%)	249 (13,6)	266 (14,2)	0,92 (0,77 - 1,10)		
Variable renal combinada, n (%)	30 (1,6)	58 (3,1)	0,50 (0,32 - 0,77)		
Cambio en la escala de calidad de KCCQ (IC 95%)	5,67 (4,96 - 6,70)	4,46 (3,20 - 4,97)	Difer. Media (IC 95%) 1,75 (0,51 - 2,99)		
Hospitalización por cualquier causa (primera y sucesivas), n	1364	1570	0,85 (0,75 - 0,95)		
Inicio de DM, n (%)	71/632 (11,2)	80/636 (12,6)	0,86 (0,62 - 1,19)		

CV: cardiovascular, DM: Diabetes Melitus, IC: insuficiencia cardiaca, IC: intervalo de confianza, HR: Hazard ratio, *Valor de significación unilateral, ** CalculadoraCASPe.

De las variables secundarias clave, en el grupo de pacientes tratados con empagliflozina se redujo el número total de hospitalizaciones por IC (HR 0,70; IC 95%, 0,58-0,85; p<0,001) y éstes presentó una menor tasa de disminución del FGe (-0,55 mL/min/1,73² por año vs. -2,28 mL/min/1,73 por año; p<0,001).

En cuanto a las variables exploratorias, empagliflozina redujo las hospitalizaciones por cualquier causa (HR 0,85; IC 95%, 0,75-0,95), pero no hubo diferencias en la muerte por cualquier causa (HR 0,92; IC 95%, 0,77-1,10). El cambio en la escala KCCQ fue de 5,67 (IC 95%: 4,96-6,70) en el grupo empagliflozina y de 4,46 (IC 95%: 3,20-4,97) en el grupo placebo. Considerando la función renal, el tratamiento con empagliflozina redujo la incidencia de la variable combinada (HR 0,50; IC 95%, 0,32-0,77). No hubo diferencias significativas en la variable de debut de DM2 (HR: 0,86; IC 95%: 0,62 - 1,19).

El efecto de la empagliflozina sobre la variable primaria fue homogéneo en los subgrupos preespecificados, excepto para el análisis según la raza y FEVI. La reducción de eventos de muerte CV u hospitalización por IC con empagliflozina fue menos pronunciada en la población blanca que en otras razas. La empagliflozina pareció mostrar mayor beneficio en los pacientes con FEVI ≤30%, que en los de FEVI >30% (p de interacción = 0,042) en EMPEROR-Reduced (Figura 1 del Anexo).

Eficacia en IC-FElr e IC-FEp

La eficacia de empagliflozina en pacientes con IC-FElr e IC-FEp se ha demostrado en el ensayo clínico de fase III EMPEROR-Preserved.^{22, 23} Es un estudio internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó pacientes con IC y FEVI >40% sintomáticos y estables. Su objetivo fue evaluar el efecto de empagliflozina sobre el riesgo de muerte CV u hospitalización por IC. Su diseño fue similar al de EMPEROR-Reduced.

Los pacientes debieron de cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Edad superior a 18 años con diagnóstico de IC de más de 3 meses en clase funcional II-IV de la NYHA.
- FEVI >40%
- Con un ingreso por IC en los 12 meses previos o alteraciones estructurales cardíacas (incremento de la masa miocárdica y/o dilatación de la aurícula izquierda).
- Elevación de fragmento N-terminal del propéptidonaatriurético tipo B (NT-proBNP) ≥300 pg/m o ≥900 mg si FA.
- Tratamiento diurético estable al menos durante la semana previa a la inclusión.
- IMC < 45 kg/m²

Se excluyeron, entre otros, los pacientes con hipotensión sintomática o una tensión sistólica <100 mmHg o ≥180 mmHg, insuficiencia renal con FGe <20 mL/min/1,73m² o en diálisis, con un episodio de IC aguda en la semana previa o durante el periodo de cribado, en FA o flutter auricular con frecuencia cardíaca >110 latidos por minutos, con un evento cardiovascular grave (infarto agudo de miocardio, cirugía cardíaca o accidente cerebrovascular) o cirugía mayor en los 90 días anteriores, y aquéllos que por cualquier condición tuviesen un pronóstico de vida inferior a 1 año.

La variable primaria y las variables secundarias clave fueron las mismas que las de EMPEROR-Reduced, al igual que lo fueron las variables exploratorias. El análisis de los resultados se realizó por intención de tratar.

Se cribaron 11.583 pacientes, de los que 5.988 fueron aleatorizados en proporción 1:1 a recibir empagliflozina 10 mg o placebo añadidos a su tratamiento habitual. La aleatorización se estratificó considerando la región geográfica, la presencia o no de DM2, el FGe (<60 o ≥60 mL/min/1,73²), FEVI (<50% o ≥50%). Los 5.595 no aleatorizados se excluyeron en su mayoría (95%) por no cumplir las exigencias de los criterios de inclusión/exclusión, sobre todo en relación con los niveles de NT-proBNP (4.353 pacientes, 78%). Se escogieron estos niveles de NT-proBNP (300 pg/mL para los pacientes en ritmo sinusal y 900 pg/mL para los pacientes en fibrilación auricular) con el objetivo de reforzar la precisión del diagnóstico de IC-FEp.

Los pacientes aleatorizados tuvieron una edad media de 72 años y fueron en su mayoría de raza blanca (76%). La distribución de sexos fue equilibrada (55% varones y 45% mujeres). El 81% se encontraba en clase funcional II de la NYHA, la mitad tenía DM2 (49%) y un 35% cardiopatía isquémica, el 51% se encontraba en FA y un 50% tenía un FGe reducido <60 mL/min/1,73². Respecto al tratamiento de base, el 86% tomaba un BB, el 37% un ARM, un 82% un IECA o un ARA II, el 2% sacubitrilo/valsartán, el 9% digoxina y un 69% estatinas. Otras características relevantes se muestran en la tabla 3. No se registró ninguna diferencia significativa en las características basales de ambos grupos.

Tabla 3. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio EMPEROR-Preserved.

Características	Empagliflozina 10 mg (N=2997)	Placebo (N=2991)
Edad (años)	71,8±9,3	71,9±9,6
Sexo femenino, n (%)	1338 (44,6)	1338(44,7)
Raza, n (%)		
- Blanca	2286 (76,3)	2256 (75,4)
- Negra	133 (4,4)	125 (4,2)
- Asiática	413 (13,8)	411 (13,7)
Región, n (%)		
- América del Norte	360 (12,0)	359 (12,0)
- América Latina	758 (25,3)	757 (25,3)
- Europa	1346 (44,9)	1343 (44,9)
- Asia	343 (11,4)	343 (11,5)
Clasificación NYHA, n (%)		
- II	2432 (81,1)	2451 (81,9)
- III	552 (18,4)	531 (17,8)
- IV	10 (0,3)	8 (0,3)
FEVI (%), media±DE	54,3±8,8	54,3±8,8
FEVI (%)		
- >40% a <50%, n (%)	995 (33,2)	988 (33,0)
- ≥ 50% a <60%, n (%)	1028 (34,3)	1030 (34,4)
- ≥ 60%, n (%)	974 (32,5)	973 (32,5)
Etiología IC, n (%)		
- Isquémica	1079 (36,0)	1038 (34,7)
- No isquémica	1917 (64,0)	1953 (65,3)

NT-proBNP (pg/ml), mediana (RI)	994 (501-1740)	946 (498-1725)
FGe (ml/min/1.73 m ²), media±DS	60,6±19,8	60,6±19,9
FA, n (%)	1543 (51,5)	1514 (50,6)
DM2, n (%)	1466 (48,9)	1472 (49,2)

DM2: diabetes mellitus tipo 2, DS: desviación estándar FA: fibrilación auricular, FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, IC: insuficiencia cardiaca, NT-proBNP: fragmento N-terminal del propéptidionatriurético tipo B, NYHA: clase funcional de la escala "New York Heart Association", RI: rango intercuartílico, FGe: filtrado glomerular estimado.

La tabla 4 recoge el principal resultado de este estudio. Durante una mediana de seguimiento de 26 meses, la variable primaria combinada (muerte CV o primer ingreso por IC) ocurrió en 415 pacientes (13,8%) en el grupo de la empagliflozina y en 511 pacientes (17,1%) del grupo control. La HR fue de 0,79 (IC95% 0,69 a 0,90) y el NNT a 26 meses de 31 (IC 95% 20 a 71). El análisis exploratorio no ajustado sugiere que este resultado pudo ser debido principalmente a una reducción la hospitalización por IC (HR 0,71 [IC 95%, 0,60-0,83]), ya que no se evidenció una diferencia significativa en la mortalidad de origen CV (HR 0,91 [IC 95%, 0,76-1,09]).

Tabla 4. Variable principal compuesta, variables secundarias clave, componentes exploratorios de la variable principal y otras variables exploratorias (mediana de seguimiento de 26 meses) en el estudio EMPEROR-Preserved.

	Empagliflozina 10mg (N=2.997)	Placebo (N=2.991)	HR (IC 95%)	Valor p*	NNT (IC 95%)**
Variable principal combinada					
Muerte CV u hospitalización por IC, n (%)	415 (13,8%)	511 (17,1%)	0,79 (0,69-0,90)	<0,001	31 (20 a 71)
Variables secundarias clave					
Hospitalizaciones totales por IC (primera y sucesivas), n (%)	407 (13,6%)	541 (18,1%)	0,73 (0,61-0,88)	<0,001	
Diminución del FGe, pendiente [/año] (IC 95%)	-1,253 (-1,465 a -1,041)	-2,616 (-2,827 a -2,405)	Diferencia vs. Placebo (IC 95%) 1,363 (1,064 a 1,662)	<0,001	
Componentes exploratorios de la variable principal					
Muerte CV, n (%)	219 (7,3%)	244 (8,2%)	0,91 (0,76-1,09)		

Hospitalización por IC (primera), n (%)	259 (8,6%)	352 (11,8%)	0,71 (0,60-0,83)		
Otras variables exploratorias					
Muerte por cualquier causa, n (%)	422 (14,1)	427 (14,3)	1,00 (0,87-1,15)		
Variable renal combinada, n (%)	108 (3,6)	112 (3,7)	0,95 (0,73 – 1,24)		
Cambio en la escala de calidad de KCCQ (IC 95%)	4,73 (3,89-5,12)	3,26 (2,57 – 3,80)	Difer. Media (IC 95%) 1,32 (0,45 – 2,19)		
Hospitalización por cualquier causa (primera y sucesivas), n	2566	2769	0,93 (0,85 – 1,01)		
Inicio de DM, n (%)	120/1001 (12%)	137/979 (14%)	0,84 (0,65-1,07)		

CV: cardiovascular, DM: Diabetes Melitus, IC: insuficiencia cardiaca, IC: intervalo de confianza, HR: Hazard ratio, *Valor de significación unilateral, ** Calculadora CASPe.

En relación con las variables secundarias, empagliflozina redujo el número total de hospitalizaciones por IC (HR 0,73; IC 95%, 0,61-0,88; $p < 0,001$). El grupo de empagliflozina presentó una menor tasa de disminución del FGe (-1,25 mL/min/1,73² por año vs. -2,62 mL/min/1,73 por año; $P < 0,001$).

El cambio en la escala de calidad de KCCQ fue de 4,73 (IC 95%: 3,89-5,12) en el grupo empagliflozina y de 3,26 (IC 95%: 2,57 – 3,80) en el grupo placebo. No hubo diferencias en la muerte por cualquier causa (HR 1,00; IC 95%, 0,87-1,15), en la reducción de la incidencia de la variable renal combinada, en el número de hospitalizaciones por cualquier causa (2566 pacientes para el grupo de empagliflozina vs. 2769 pacientes para el grupo control (HR: 0,93; IC 95%, 0,85-1,01)), ni tampoco en el inicio de DM (HR: 0,84, IC 95%: 0,65 – 1,07); si bien este análisis era exploratorio.

El efecto de la empagliflozina sobre la variable primaria fue homogéneo en los subgrupos preespecificados relacionados con características demográficas, características clínicas basales y medicación concomitante (Figura 2 del Anexo). En los análisis de subgrupos de la variable secundaria clave hospitalizaciones totales por IC se observaron valores p de interacción de $< 0,05$ en los análisis de subgrupos por FEVI y el uso de ARM (Figura 3 del Anexo). Los pacientes con FEVI $< 60\%$ al inicio parecieron tener un mayor efecto de empagliflozina frente a placebo que los pacientes con FEVI $\geq 60\%$ (p de interacción = 0,0077). Con respecto al uso de ARM, los pacientes que tomaban ARM al inicio del estudio mostraron un efecto menor de empagliflozina frente a placebo que los que no

tomaban ARM (p de interacción = 0,0379). Sin embargo, el HR estuvo por debajo de 1 para ambas subcategorías y hubo una superposición considerable en los intervalos de confianza. Hay que tener en cuenta que los análisis de subgrupos no se ajustaron para *multiple testing* y que los efectos observados en subgrupos pequeños son más propensos a la variación aleatoria.

Los resultados para el análisis de pendiente de eGFR fueron generalmente consistentes en los subgrupos preespecificados relacionados con características demográficas, características clínicas basales y medicación concomitante (Figura 4 del Anexo). Los pacientes con DM2 mostraron un mayor efecto de la empagliflozina frente al placebo que los pacientes sin DM2 (p de interacción = 0,0103). Sin embargo, en ambos subgrupos, la disminución de la tasa de FGe fue más lenta con empagliflozina que con placebo.

Seguridad

Seguridad en IC-FEr

En el análisis de seguridad de EMPEROR-Reduced se incluyeron los 3.726 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de placebo o empagliflozina, 1.863 en cada grupo. A lo largo de los 16 meses de mediana de seguimiento, 1420 pacientes en el grupo de empagliflozina (76,2%) y 1463 en el de placebo (78,5%) registraron un evento adverso. El número de participantes con eventos adversos graves fue de 772 (41,4%) y 896 (48,1%) respectivamente.

No se registraron diferencias significativas entre ambos grupos en la incidencia de hipotensión (grupo empagliflozina 9,4% vs. grupo placebo 8,7%) o hipotensión sintomática (5,7% vs. 5,5%). No se notificó ningún episodio de cetoacidosis diabética y la incidencia de hipoglucemia fue baja en ambos grupos (1,4% vs. 1,5%). La incidencia de fracturas óseas (2,4% vs. 2,3%) y amputaciones no traumáticas (0,7% vs. 0,5%) fue reducida y similar en ambos grupos.

No se reportaron diferencias en la tasa de infecciones de tracto urinario leves (grupo empagliflozina 4,9% vs. grupo placebo 4,5%) ni graves (1,0% vs. 0,8%). El número de infecciones genitales fue superior en el grupo de empagliflozina (1,7% vs. 0,6%). No se observaron diferencias en el número de infecciones genitales complicadas (0,3% vs. 0,3%).

Seguridad en IC-FEIr e IC-FEP

En el análisis de seguridad de EMPEROR-Preserved se incluyeron los 5.985 pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis de placebo o empagliflozina, 2.996 en el grupo empagliflozina y 2.989 en el grupo placebo. A lo largo de los 26 meses de mediana de seguimiento, 2.574 pacientes en el grupo de empagliflozina (85,9%) y 2.585 en el de placebo (86,5%) registraron un evento adverso. El número de participantes con eventos adversos graves fue de 1.436 (47,9%) y 1543 (51,6%) respectivamente.

El efecto adverso más frecuente fue la insuficiencia renal aguda, que se presentó en el 12,1% de los pacientes del grupo empagliflozina y en el 12,8% del grupo placebo.

El segundo efecto adverso más frecuente fue la hipotensión (10,4% grupo empagliflozina vs. 8,6% grupo placebo) y la hipotensión sintomática (6,6% vs. 5,2%), también similares en ambos grupos. También lo fue la hipotensión asintomática. La incidencia de hipoglucemia fue reducida en ambos grupos (2,4% vs. 2,6%), y se registró una tasa muy baja de cetoacidosis diabética (0,1% vs. 0,2%). La incidencia de fracturas óseas (4,5% vs. 4,2%) y amputaciones no traumáticas (0,5% vs. 0,8%) fue similar.

No se observaron diferencias en la tasa de infecciones de tracto urinario leves (grupo empagliflozina 9,9% vs. grupo placebo 8,1%) ni graves (1,9% vs. 1,5%), aunque el número de infecciones genitales fue superior en el grupo de empagliflozina (2,2% vs. 0,7%). Como en el ensayo Emperor-Reduced, no se observaron diferencias en el número de infecciones genitales complicadas (0,3% vs. 0,3%).

Limitaciones

Empagliflozina se ha estudiado en una población muy seleccionada y sólo el 51% de los pacientes inicialmente reclutados en los ensayos clínicos cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión. Por ello la eficacia y seguridad de empagliflozina podrían no ser extrapolables a otras poblaciones diferentes a la incluida en los ensayos. El número de pacientes incluidos en clase funcional III de la NYHA fue del 25% en Emperor-Reduced y del 18% en Emperor-Preserved. El número de pacientes incluidos en clase funcional IV de la NYHA es reducido, por lo que los resultados de los ensayos clínicos podrían no ser extensibles a esta población. Finalmente, se desconoce la eficacia y seguridad de empagliflozina empleada en pacientes con insuficiencia renal con un FG <20 mL/min o bajo terapia renal sustitutiva.

Evaluación por otros organismos²⁴

NICE recomienda empagliflozina como una opción para el tratamiento de la IC crónica sintomática con FEVI reducida en adultos, añadida al tratamiento estándar con:

- Un IECA o un ARAII, con un BBy, si se tolera, un ARM, o
- Sacubitrilvalsartán con un BBy, si se tolera, un ARM.

Valoración del beneficio clínico

La empagliflozina añadida al tratamiento estándar de pacientes con IC crónica sintomática y valores altos de NT-proBNP ha demostrado ser eficaz en la reducción de la variable combinada mortalidad CV u hospitalización por IC. La magnitud del efecto se considera clínicamente relevante, si bien los resultados sugieren que el beneficio podría ser principalmente a expensas de la reducción en las hospitalizaciones por IC.

En IC-Fer, en pacientes sintomáticos y en tratamiento médico óptimo en el estudio EMPEROR-Reduced, la empagliflozina demostró una reducción absoluta del riesgo (RAR) de muerte CV u hospitalización por IC de un 5,3% a los 16 meses de seguimiento. El número de pacientes necesarios a tratar (NNT) para evitar un evento es de 19 (IC 95%, 13-37) para este periodo. Este resultado se alinea con el del estudio realizado con dapagliflozina, el DAPA-HF²⁴. La magnitud de esta diferencia se considera clínicamente relevante; no obstante, el componente de los ingresos de la variable principal podría verse influido por la práctica clínica en diferentes centros. La variable principal del estudio es adecuada, y se ha empleado de forma consistente para la evaluación de la eficacia de otros fármacos cardiovasculares. En IC-FerI e IC-FerP, en el estudio EMPEROR-Preserved, la empagliflozina mostró un beneficio absoluto menor y fue necesario más tiempo para mostrar beneficio (RAR de 3,3%, NNT para evitar un evento de 31 en 26,2 meses).

El beneficio observado para la variable principal en general fue homogéneo en los diferentes subgrupos, excepto en el análisis según la raza y FEVI en el estudio EMPEROR-Reduced. En el análisis de subgrupos de la variable principal combinada del estudio EMPEROR-Preserved las diferencias no fueron estadísticamente significativas, aunque el análisis de subgrupos según la FEVI de la variable secundaria clave de hospitalizaciones por IC podría sugerir un menor impacto en pacientes con FEVI >60%.

Si se evalúa cada componente de la variable principal, la empagliflozina redujo la incidencia de un primer ingreso hospitalario por IC un 31% (HR 0,69 IC 95%, 0,59-0,81) en EMPEROR-Reduced y un 29% (HR 0,71 IC 95%, 0,60-0,83) en EMPEROR-Preserved. También redujo el número total de ingresos por IC a lo largo del seguimiento de ambos estudios. Sin embargo, no demostró impactar de forma significativa sobre la mortalidad CV, ni total, en ninguno de los dos ensayos.

Cabe destacar en la IC-Fer que la empagliflozina demuestra ser eficaz cuando se inicia en pacientes que persisten sintomáticos a pesar de tomar otros tratamientos con beneficio pronóstico demostrado en este grupo de pacientes. En este contexto, la empagliflozina representa un tratamiento que se añade a los ya existentes; de hecho, la propia ficha técnica menciona que se administra junto a otros tratamientos de la IC. El tratamiento actual de la IC-Fer comprende un IECA/ARA-II/sacubitrilo/valsartán, un BB y un ARM (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos). No existen comparaciones directas entre la empagliflozina y la dapagliflozina. Tampoco hay ensayos que comparen directamente la empagliflozina y sacubitrilo/valsartán. En el análisis de subgrupos, empagliflozina también redujo la variable principal combinada en los pacientes bajo tratamiento con sacubitrilo/valsartán, que suponían el 19% del total.

El perfil de seguridad de la empagliflozina en pacientes con IC parece similar al de pacientes diabéticos, no obstante, la dosis del fármaco en diabetes puede ser mayor que la que se utiliza en IC. Las infecciones genitales se notificaron con

más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina. No presentó una mayor incidencia de hipotensión sintomática, infecciones urinarias, hipoglucemia, cetoacidosis, fracturas ni amputaciones.

DISCUSIÓN

El impacto de la empagliflozina se evaluó en primer lugar en la IC-FER en el estudio EMPEROR-Reduced.²¹ En él, la empagliflozina redujo en un 25% la variable de resultado combinado mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC en pacientes sintomáticos a pesar de estar bajo tratamiento médico óptimo según las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En términos absolutos representa una RAR del 5,3% (19,4% vs. 24,7%) y un NNT de 19 (IC 95% 13-37) durante el tiempo de seguimiento del estudio (mediana de 16 meses).

Más adelante, el estudio EMPEROR-Preserved evaluó el efecto de empagliflozina en pacientes con IC-FER e IC-FEp.²² En este grupo de población, que en conjunto engloba los pacientes con IC sintomática y una FEVI >40%, la empagliflozina también redujo el combinado de mortalidad cardiovascular u hospitalización por IC en un 21%, aunque con un impacto en términos absolutos menor: RAR de 3,3%, con un NNT para evitar un evento de 31 a 26,2 meses de mediana seguimiento. Cabe destacar que, en ambos estudios, el efecto de la empagliflozina podría deberse principalmente a una reducción de las hospitalizaciones por IC. No obstante, este resultado derivó de un análisis exploratorio no ajustado. Por este motivo, el análisis de los componentes de la variable principal presenta limitaciones y sus resultados deben interpretarse como descriptivos.

No hay ensayos que comparen directamente empagliflozina con dapagliflozina. Ante la ausencia de comparaciones directas, se presentó a la evaluación del NICE una comparación indirecta entre los dos iSGLT2 mediante el método de Bucher utilizando, para ello, los resultados de EMPEROR-reduced y los de DAPA-HF.²⁵ La población de ambos estudios fue ligeramente diferente. El EMPEROR-reduced se planificó para incluir pacientes con mayor riesgo de evento, por lo que la población incluida tenía una FEVI marcadamente reducida, con niveles elevados de péptidos natriuréticos y con un peor FGe. Los resultados de la comparación indirecta sugirieron que no hay diferencias entre la empagliflozina y la dapagliflozina en cuando a la variable principal combinada. Sin embargo, los resultados sugirieron una tendencia hacia posibles diferencias en las muertes CV, la mortalidad por todas las causas y la función renal.

Por otro lado, aunque el número de ensayos clínicos que pueden incluir son reducidos, se han publicado metaanálisis de los efectos de los iSGLT2 en la IC, concluyendo que reducen la variable combinada hospitalización por IC y mortalidad CV de forma consistente.²⁶⁻²⁸

El beneficio de la empagliflozina se objetivó desde las primeras semanas de tratamiento, y se mantuvo a lo largo de todo el seguimiento, como ocurre con la dapagliflozina.

Esto parece indicar que los iSGLT2 modifican de forma temprana la historia de la IC-FER.

Ambos estudios tuvieron un diseño similar con una fase de prealeatorización. En EMPEROR-Reduced se aleatorizaron 3.730 pacientes de un total de 7.220 (51,6%) que cumplían los criterios de inclusión. Éstos se caracterizaron por tener una edad media de 67 años, presentar en su mayoría una clase funcional II NYHA (75%), una FEVI media del 27% y un NT-proBNP de unos 1.900 pg/mL. Además, en su mayoría tomaban BB (95%), IECA o ARA II (70%) y ARM (70%). En el estudio EMPEROR-Preserved se incluyeron 5.988 (51,7%) pacientes de los 11.583 cribados. Estos pacientes tuvieron una edad media ligeramente superior, de 72 años, en su mayoría una clase funcional II NYHA (81%), una FEVI media del 54% y un NT-proBNP mediano de unos 950 pg/mL.

Considerando las restricciones en relación con los criterios de inclusión y de exclusión de ambos estudios, los resultados de EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved podrían no ser generalizables a otras poblaciones con características diferentes.

Con el objetivo de evaluar la eficacia de empagliflozina en diferentes tipos de pacientes, ambos estudios incluyeron análisis de subgrupos. A excepción de la raza y FEVI en el estudio EMPEROR-Reduced, la eficacia de la empagliflozina fue consistente en los subgrupos preespecificados relacionados con características demográficas, características clínicas basales y medicación concomitante. Respecto a la FEVI, los datos del EMPEROR-Reduced parecen mostrar un beneficio inferior entre los pacientes con FEVI > 30%. Este hallazgo podría ser casual dado que va en contra del beneficio observado en el estudio EMPEROR-Preserved en FEVI >40%. Los resultados del estudio EMPEROR-Preserved no muestran interacción, entre diferentes niveles de FEVI en la variable principal, y por tanto es asumible para todos el beneficio global del ensayo en términos relativos (HR): las aparentes diferencias en este subgrupo podrían ser compatibles con el azar. Por otro lado, en un análisis posterior combinado de ambos estudios, EMPEROR-reduced y EMPEROR-Preserved, se agruparon los pacientes según la FEVI. Aunque los autores concluyeron que la magnitud del efecto de la empagliflozina fue clínicamente significativa y similar en pacientes en el espectro de FEVI <25% hasta <65%, atenuándose en FEVI superiores²⁹, no hay interacción significativa. El resultado de HR 0,98 (IC95% 0,68 a 1,40) en FEVI >65% muestra una amplitud muy elevada del IC95%, lo que es reflejo de una población escasa y baja potencia estadística, que no facilita detectar diferencias. Por otra parte, se observa un lógico gradiente descendente del beneficio neto en reducción de la incidencia de eventos, según aminora el riesgo basal al aumentar la FEVI²⁹. Para disminuir la incertidumbre, sería necesario disponer de información adicional, especialmente en pacientes con FEVI >65%, con objeto de valorar la magnitud y relevancia del beneficio neto en reducción de eventos para estos pacientes.

En EMPEROR-Reduced, la empagliflozina presentó beneficio en pacientes con IC-FER que en su mayoría

estaban bajo tratamiento con un BB, un ARM y un IECA o un ARA II (salvo intolerancia o contraindicación a los mismos). Por ello el mecanismo de acción de la empagliflozina, si bien a nivel cardiaco es desconocido, parece tener un beneficio complementario al del resto de fármacos con interés pronóstico en la IC. Un menor porcentaje se encontraba bajo tratamiento con sacubitrilo/valsartán (un 19%), aunque en el análisis de subgrupos del estudio se observó que estos pacientes se beneficiaron de igual manera.

El perfil de seguridad de empagliflozina en IC parece ser similar al que presenta en pacientes con DM2, aunque se debe tener en cuenta que las dosis empleadas en IC fueron inferiores a las empleadas en pacientes con DM2. Cabe destacar que la frecuencia de hipotensión registrada en pacientes con IC fue muy superior a la registrada en los ensayos en DM2. Esto probablemente fuese debido a que los pacientes con IC toman un mayor número de fármacos hipotensores y fármacos con efecto diurético. Las infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina.

Durante la experiencia post-comercialización con los iSGLT-2 en DM2 se han generado alertas sobre los casos de cetoacidosis diabética y las amputaciones no traumáticas de miembros inferiores.^{30, 31} Respecto a la cetoacidosis diabética, se debe realizar la determinación de cuerpos cetónicos en pacientes diabéticos en tratamiento con iSGLT-2 que desarrollen síntomas sugestivos, incluso con niveles glucémicos normales o ligeramente elevados. A su vez, los pacientes deben de tener información de este riesgo potencial y de cómo identificarlo por medio de sus síntomas. En cuanto al riesgo de amputaciones, las notificaciones se han producido principalmente con canagliflozina en pacientes diabéticos. Empagliflozina no incrementa este riesgo en ensayos clínicos, aunque no se puede descartar de forma definitiva un efecto perjudicial en este sentido con datos a más largo plazo y en vida real.

El efecto de la empagliflozina en la IC aguda se ha evaluado recientemente en el ensayo clínico EMPULSE³². En él se aleatorizaron 530 pacientes ingresados por IC descompensado *de novo* con cualquier FEVI a placebo vs. empagliflozina 10 mg en proporción 1:1. La empagliflozina en esta población fue segura y redujo la variable primaria combinada de muerte por cualquier causa, eventos adversos por IC y el tiempo hasta un evento adverso por IC, con una incidencia de efectos adversos graves un 26% inferior. Dada su relevancia, se está valorando incluir estos resultados en el apartado en la ficha técnica de empagliflozina.

CONCLUSIÓN

La empagliflozina, añadida al tratamiento estándar, es un fármaco seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con IC crónica sintomática estable. Esta conclusión se basa en los resultados de los estudios EMPEROR-Reduced y EMPEROR-Preserved, donde empagliflozina mostró ser

eficaz en la reducción de eventos que componen la variable principal combinada del tiempo hasta el primer evento de ingreso por IC o muerte CV en comparación con placebo: un HR 0,75 (IC 95%: 0,65-0,86) en IC-FER (RAR del 5,3%, NNT de 19 (IC 95%: 13-37) a los 16 meses) y un HR 0,79 (IC 95%: 0,69-0,90) en IC-FEIr e IC-FEep (RAR de 3,3%; NNT de 31 [IC 95%: 21-71] a los 26,2 meses). El beneficio observado en ambos ensayos sugiere que fue principalmente a expensas de la reducción de hospitalizaciones por IC, no habiéndose hallado diferencias significativas en la mortalidad CV. El beneficio se observó en los pacientes con y sin DM2 así como en pacientes con tasas de FGe superiores o inferiores a 60 ml/min/1,73m².

La eficacia de empagliflozina es consistente en los subgrupos considerados, a excepción del análisis según la raza y la FEVI en el estudio EMPEROR-Reduced. El beneficio se evidencia, fundamentalmente, en clase NYHA II, ya que la mayoría de los pacientes incluidos estaban en esta clase funcional. La escasa representación en los ensayos clínicos de pacientes en clase funcional IV podría no hacer extensible su beneficio a este grupo de población. Los datos parecen indicar que el efecto podría ser más atenuado en pacientes con una mejor función sistólica.

Empagliflozina se ha estudiado en pacientes con IC-FER crónica con una edad media de 67 años, en su mayoría una clase funcional II NYHA (75%), una FEVI media del 27%, un NT-proBNP en torno a 1.900 pg/mL y con alta adherencia (>70%) a otros fármacos (BB, IECA/ARA II/SV y ARM). En IC con FEVI >40%, empagliflozina se ha probado en pacientes con una edad media de 72 años, también principalmente en clase funcional II NYHA (81%), con una FEVI media del 54% y un NT-proBNP mediano de unos 950 pg/mL. Su beneficio se objetiva desde las primeras semanas de tratamiento, y en la IC-FER parece ser complementario a otros tratamientos indicados por las guías de práctica clínica. Considerando las restricciones en relación con los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios, sus resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones con características diferentes.

El perfil de seguridad de la empagliflozina en pacientes con IC parece similar al observado en el tratamiento de la DM2. La incidencia de los eventos adversos más frecuentes fue similar, con excepción de la hipotensión y de las infecciones urinarias. Las infecciones genitales se notificaron con más frecuencia en los pacientes tratados con empagliflozina. Esto es concordante con los datos de seguridad extraídos de los estudios en DM2. La incidencia de efectos adversos graves, tanto en la IC-FER como en la IC con FEVI >40%, fue ligeramente inferior a la notificada en el grupo de pacientes con placebo. No se ha evaluado su seguridad y eficacia en pacientes con un FGe de <20 mL/min/m² ni en diálisis.

La empagliflozina representa una opción de tratamiento en pacientes con IC-FER (FEVI ≤40%) y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, sintomáticos pese al mejor tratamiento actual disponible optimizado para IC-FER (IECA o ARA II o sacubitrilo/valsartán en combinación con

BB y un ARM; salvo intolerancia o contraindicación a los mismos). No existen datos suficientes para recomendarlo en clase funcional IV de la NYHA.

No hay comparaciones directas con dapagliflozina ni con sacubitrilo/valsartán. Hay pocos datos de coadministración de ambos fármacos (19% de pacientes tomaban ambos fármacos en EMPEROR-Reduced). Aunque son fármacos que difieren en su mecanismo de acción, los iSGLT2 (empagliflozina o dapagliflozina) podrían incluirse en la terapéutica en pacientes no controlados con las terapias actuales recomendadas para IC-Fer (IECA o ARA II o sacubitrilo/valsartán, β B y ARM), existiendo la posibilidad de tratamiento combinado.

La empagliflozina es el primer fármaco que ha mostrado beneficio en la IC con FEVI >40% y podría ser una opción de tratamiento en pacientes sintomáticos y NT-proBNP elevado, con el principal objetivo de reducir las hospitalizaciones por IC. Sería deseable tener una mayor solidez de la evidencia en pacientes con mayores FEVI. La evidencia es menor en pacientes en clase funcional NYHA III que en NYHA II y no existen datos suficientes para recomendarlo en clase IV. Además, un control óptimo de las comorbilidades supone un aspecto primordial en esta población.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de Jardiance® (empagliflozina), en el tratamiento en adultos de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática, en los pacientes con evidencia de beneficio clínico descritos en la conclusión de este informe, es decir, en pacientes con IC-Fer (FEVI \leq 40%) y niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP, no controlados con las terapias actuales recomendadas para IC-Fer (IECA o ARA II o sacubitrilo/valsartán en combinación con BB y un ARM; salvo intolerancia o contraindicación a los mismos), así como en el tratamiento de pacientes con FEVI >40%, sintomáticos y NT-proBNP elevado.

La elección entre Jardiance® y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia

REFERENCIAS

1. Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, et al. Universal Definition and Classification of Heart Failure: A Report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail.* 2021;27(4):387-413. doi:10.1016/j.cardfail.2021.01.022
2. Gheorghide M, De Luca L, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol.* 2005;96(6 A):11-17. doi:10.1016/j.amjcard.2005.07.016
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
4. White PD, Myers MM. The classification of cardiac diagnosis. *J Am Med Assoc.* 1921;77(18):1414-1415. doi:10.1001/jama.1921.02630440034013
5. Groenewegen A, Rutten FH, Mosterd A, Hoes AW. Epidemiology of heart failure. *Eur J Heart Fail.* Published online 2020:7-9. doi:10.1002/ejhf.1858
6. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, et al. Temporal Trends in the Incidence of and Mortality Associated With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2018;6(8):678-685. doi:10.1016/j.jchf.2018.03.006
7. Crespo-Leiro MG, Anker SD, Maggioni AP, et al. European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry (ESC-HF-LT): 1-year follow-up outcomes and differences across regions. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(6):613-625. doi:10.1002/ejhf.566
8. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail.* 2016;4(6):464-472. doi:10.1016/j.jchf.2016.02.017
9. Streng KW, Nauta JF, Hillege HL, et al. Non-cardiac comorbidities in heart failure with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018;271(2017):132-139. doi:10.1016/j.ijcard.2018.04.001
10. Steiner S. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *Zeitschrift für Gefassmedizin.* 2016;13(1):17-18. doi:10.1056/nejmoa1504720
11. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(4):347-357. doi:10.1056/nejmoa1812389
12. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine.* 2017;377(7):644-657. doi:10.1056/nejmoa1611925
13. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *New England Journal of Medicine.* 2019;380(24):2295-2306. doi:10.1056/nejmoa1811744

14. SANITARIOS AEDMYP. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina. *Ministerio De Sanidad, Servicios Sociales E Igualdad*. 2015;1(4):1-7.
15. A EM. Ficha técnica de Jardiance 10 mg y 25 mg comprimidos recubiertos con película. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf [fecha de consulta 5 de marzo de 2022]. *Agencia Europea de Medicamentos*. Published online 2022.
16. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Diastolic Dysfunction and Left Ventricular Fibrosis/Stiffness in Nondiabetic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jcmg.2020.07.042
17. Maejima Y. SGLT2 Inhibitors Play a Salutary Role in Heart Failure via Modulation of the Mitochondrial Function. *Front Cardiovasc Med*. 2020;6(January):1-13. doi:10.3389/fcvm.2019.00186
18. David Mazer C, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation*. Published online 2020:704-707. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235
19. 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. doi:10.1016/j.jacbts.2020.02.004
20. Fontes-Carvalho R, Santos-Ferreira D, Raz I, Marx N, Ruschitzka F, Cosentino F. Protective effects of SGLT-2 inhibitors across the cardiorenal continuum: two faces of the same coin. *Eur J PrevCardiol*. Published online 2021. doi:10.1093/eurjpc/zwab034
21. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(15):1413-1424. doi:10.1056/nejmoa2022190
22. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(16):1451-1461. doi:10.1056/nejmoa2107038
23. European Medicines Agency (EMA), CHMP extension of indication variation assessment report. Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0055. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0055-epar-assessment-report-variation_en.pdf & Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0060. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-ii-0060-epar-assessment-report-variation_en.pdf
24. NICE. Final appraisal document Empagliflozin for treating chronic heart failure with reduced ejection fraction. 2022;(December):1-23.
25. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(21):1995-2008. doi:10.1056/nejmoa1911303
26. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *The Lancet*. 2020;396(10254):819-829. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9
27. Zou X, Shi Q, Vandvik PO, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Heart Failure A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2022;175(6):851-861. doi:10.7326/M21-4284
28. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400(10354):757-767. doi:10.1016/S0140-6736(22)01429-5
29. Butler J, Packer M, Filippatos G, et al. Effect of empagliflozin in patients with heart failure across the spectrum of left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(5):416-426. doi:10.1093/eurheartj/ehab798
30. Nota Informativa, AEMPS, Canagliflozina y riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_01-canagliflozina.pdf
31. Sobre R, Riesgo EL, Empagliflozina DY. Recomendaciones sobre el riesgo de cetoacidosis diabética asociada al uso de canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina. *Gaceta Médica de Bilbao*. 2016;113(1):42-43.
32. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *NatMed*. 2022;(Table 1):2-4. doi:10.1038/s41591-021-01659-1

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Javier de Juan Bagudá. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERCV. Facultad de Medicina, Universidad Europea, Madrid.

Juan Carlos López-Azor. Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre. CIBERCV. Facultad de Medicina, Universidad Europea, Madrid.

Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Patología Cardiovascular y Factores de Riesgo CV

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Cardiología, la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria, la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias, la Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria, Cardioalianza, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.

ANEXO

Figura 1. Análisis de subgrupos de la variable primaria en el estudio EMPEROR-Reduced.

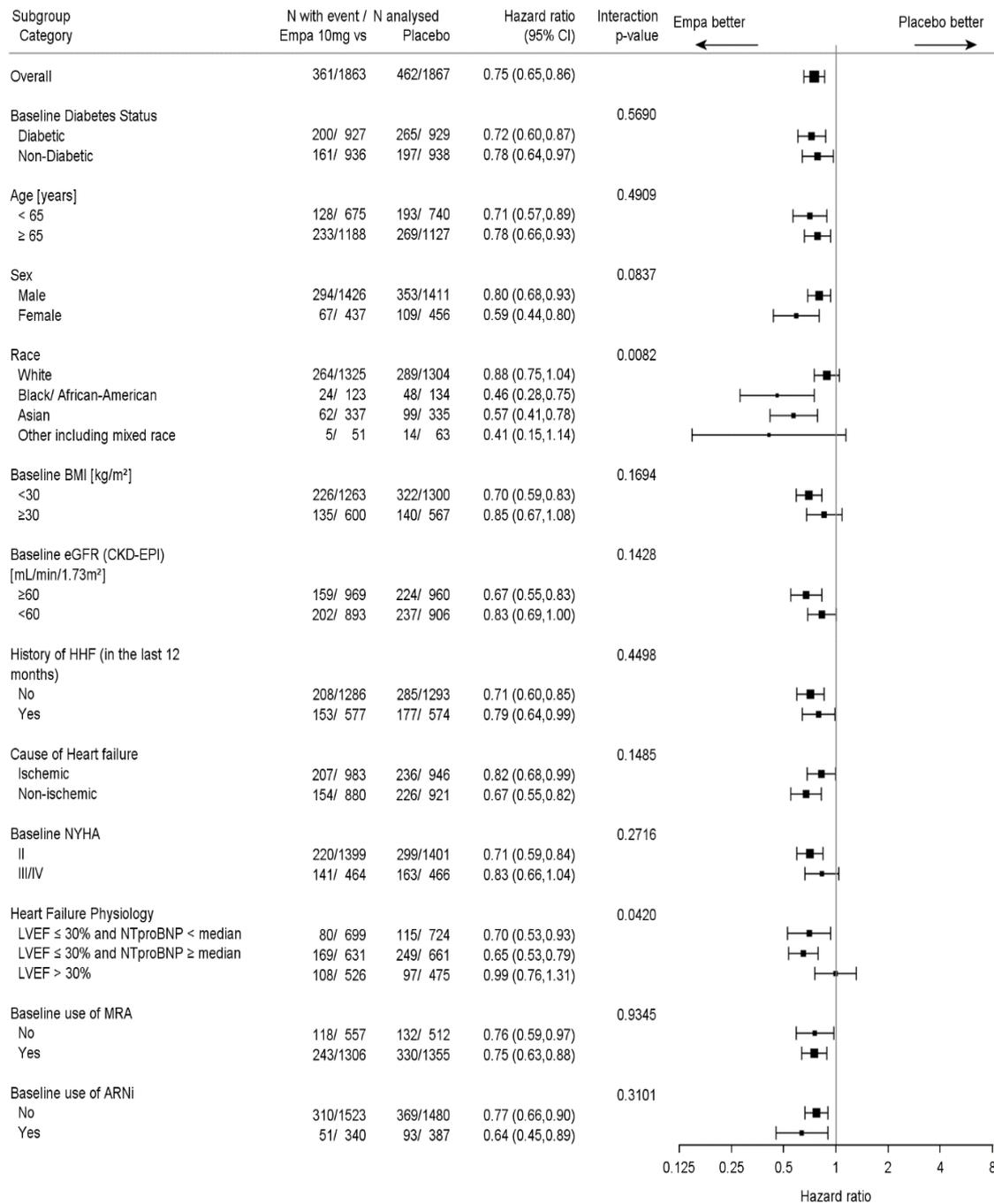
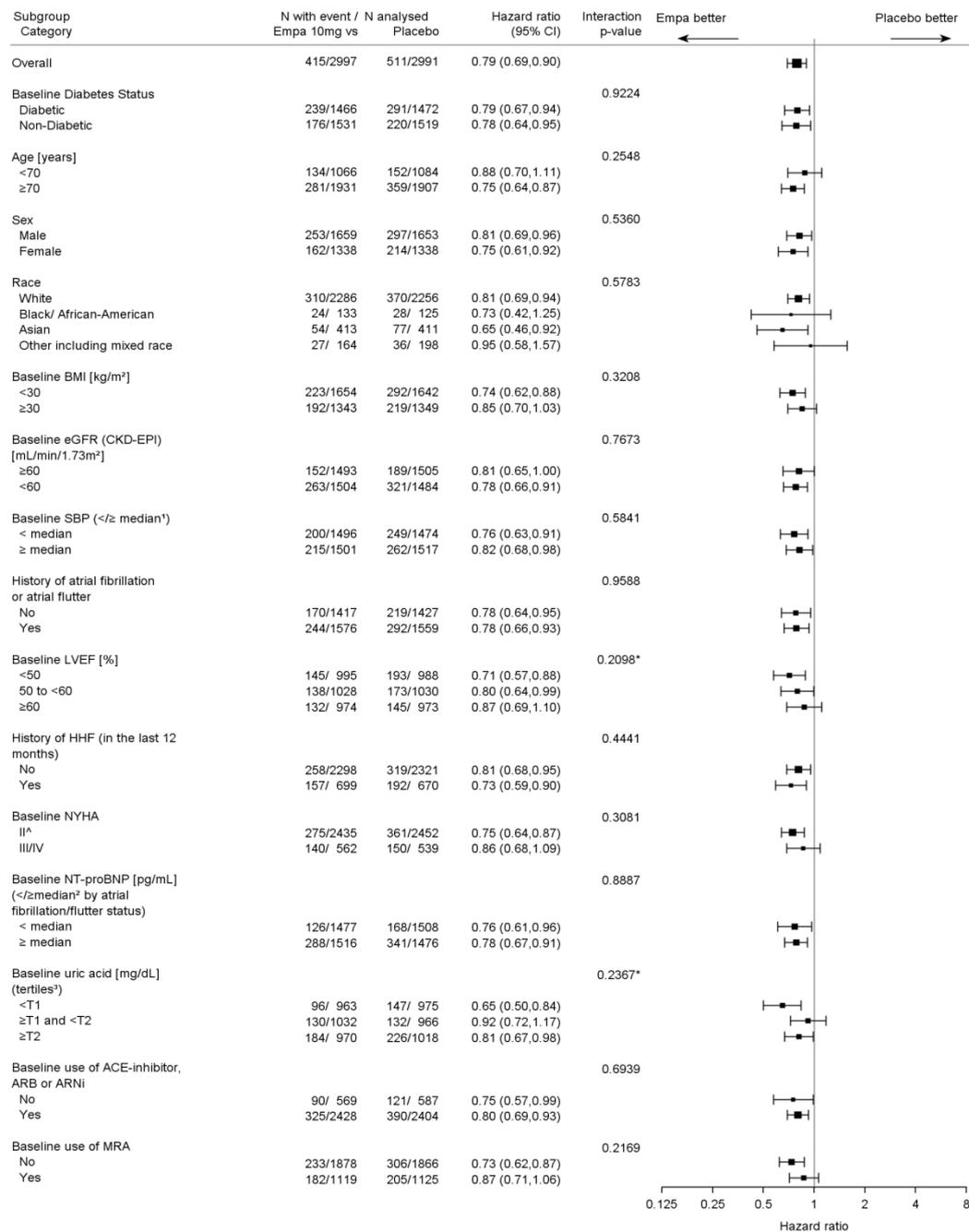


Figura 2. Análisis de subgrupos de la variable primaria en el estudio EMPEROR-Preserved.

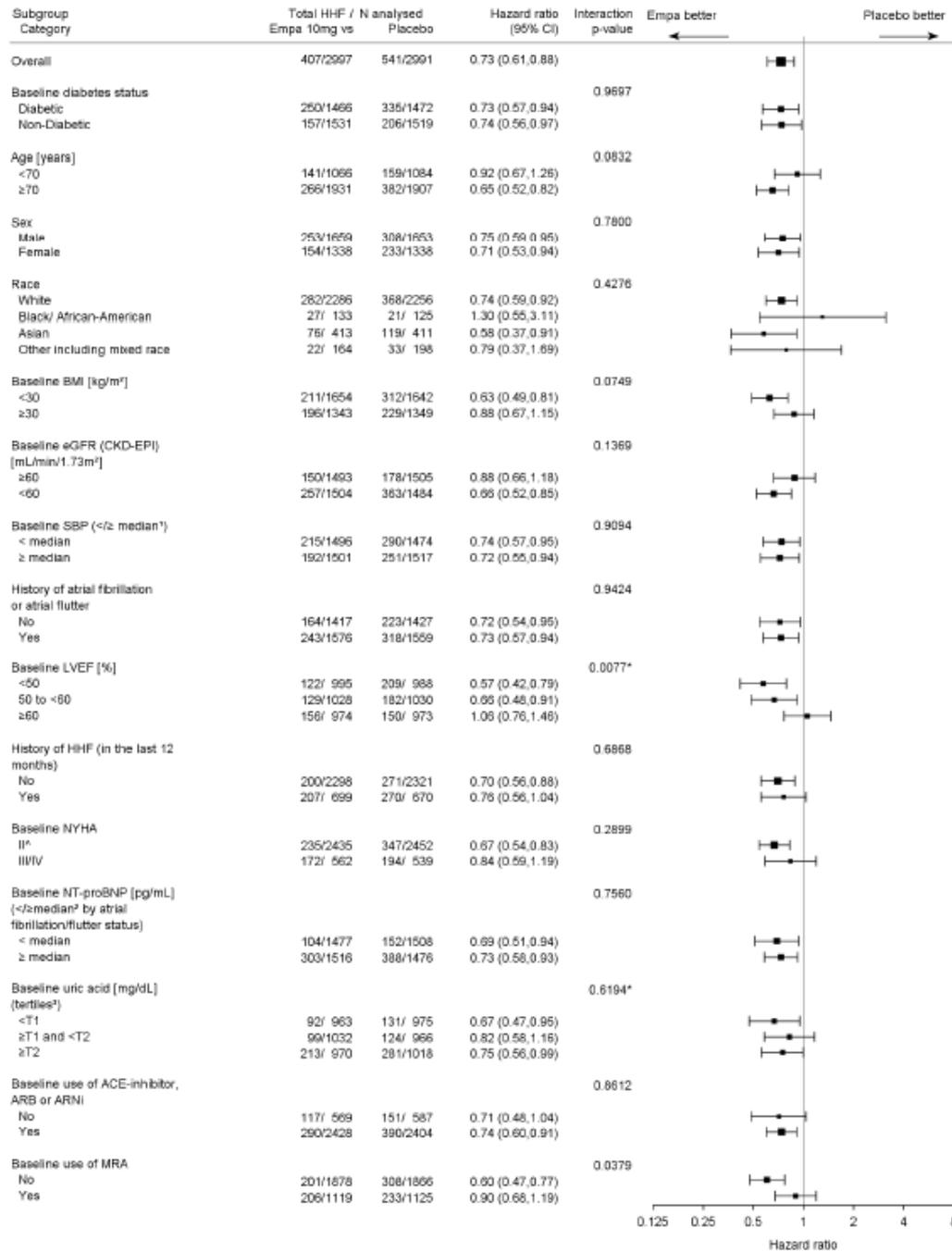


Interaction p-values are nominal. The subgroup analyses were not adjusted for multiple testing.

* Trend test. Other footnotes are explained in [CTR 1245.110, c31803238, Figure 15.2.1.3: 1].

Source data: [CTR 1245.110, c31803238, Section 11.1]

Figura 3. Análisis de subgrupos de la variable secundaria hospitalizaciones totales por IC en el estudio EMPEROR-Preserved.

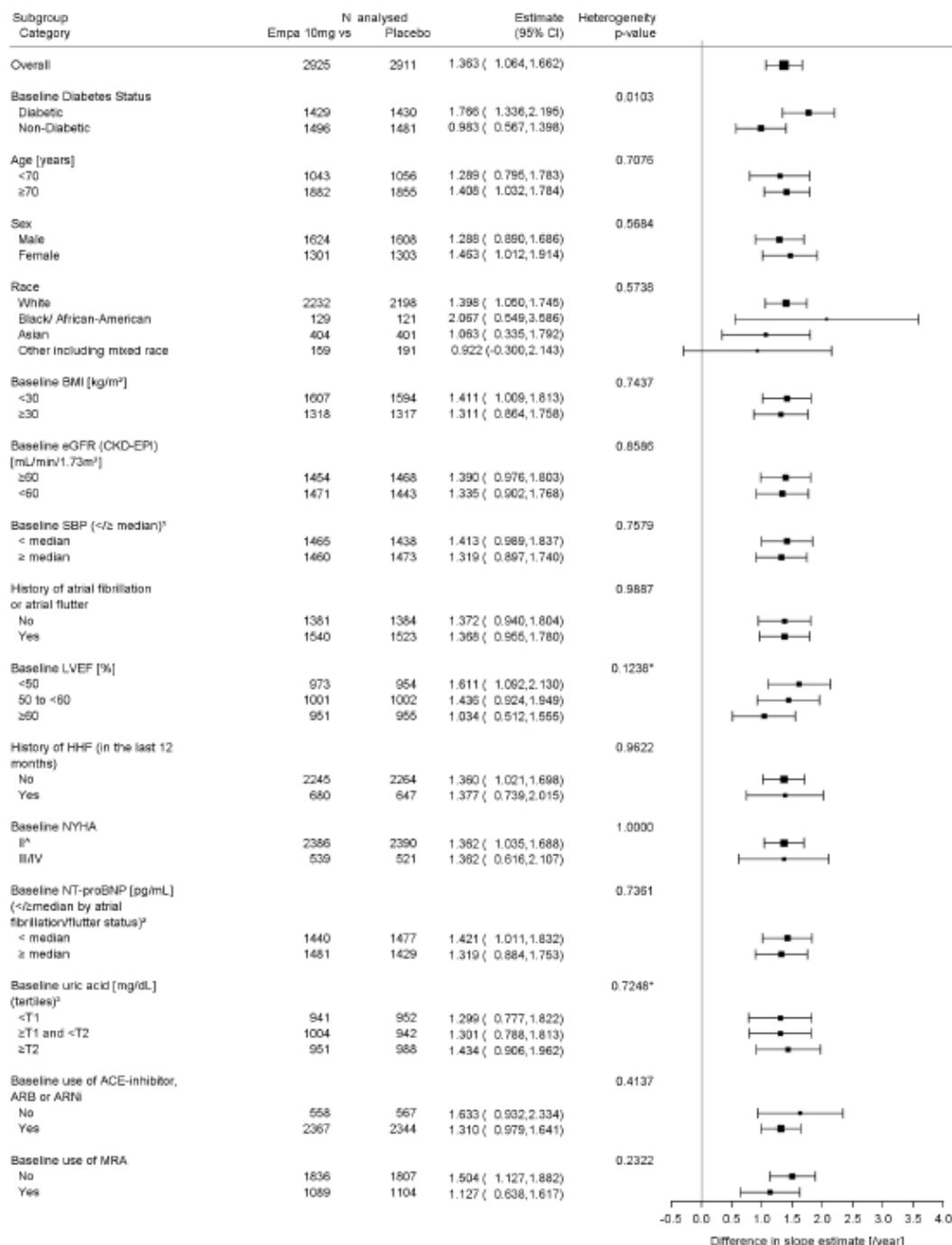


Interaction p-values are nominal. The subgroup analyses were not adjusted for multiple testing.

The footnotes are explained in [CTR 1245.110, c31803238, Figure 15.2.2.1.3: 1].

Source data: [CTR 1245.110, c31803238, Section 11.1]

Figura 4. Análisis de subgrupos de la variable secundaria pendiente de eGFR en el estudio EMPEROR-Preserved.



Interaction p-values are nominal. The subgroup analyses were not adjusted for multiple testing.

* Trend test. Other footnotes are explained in [CTR 1245.110, c31803238, Figure 15.2.2.2.2: 1].

Source data: [CTR 1245.110, c31803238, Section 11.1]