

Empagliflozina y sus beneficios en la protección cardiaca: una revisión actualizada de la literatura

Empagliflozin and its benefits in cardiac protection: an updated review of the literature

- 1 Samira Delgado Alcívar  <https://orcid.org/0000-0003-1833-997X>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador
sdelgado2709@utm.edu.ec
- 2 Niurka Moreira Plúa  <https://orcid.org/0009-0005-7577-462X>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.
nmoreira0417@utm.edu.ec
- 3 Alisson Mendoza Pincay  <https://orcid.org/0009-0008-4763-8470>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.
amendoza4963@utm.edu.ec
- 4 Carmen Bermúdez Cedeño  <https://orcid.org/0009-0006-4682-7072>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador
cbermudez1804@utm.edu.ec
- 5 Gipson Loor Galarza  <https://orcid.org/0009-0005-3292-8801>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador
gloor4920@utm.edu.ec
- 6 Kevin Bazurto Ponce  <https://orcid.org/0009-0005-2814-6639>
Estudiante de Medicina de la Universidad Técnica de Manabí. Ecuador.
kbazurto3954@utm.edu.ec
- 7 Kelvin Delgado Alcívar  <https://orcid.org/0000-0002-3830-016X>
Máster Universitario en Metodología de la Investigación en Ciencias de la Salud por la Universidad Internacional de La Rioja.
keldelgado98@hotmail.com
- 8 Jhon Ponce Alencastro  <https://orcid.org/0000-0002-3666-7865>
Médico Especialista en Diabetología por la Universidad Católica del Uruguay. Docente Investigador de la Universidad Técnica de Manabí
jhon.ponce@utm.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 15/06/2024

Revisado: 12/07/2024

Aceptado: 01/08/2024

Publicado: 26/08/2024

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.1.3151>

Cítese: Delgado Alcívar, S., Moreira Plúa, N., Mendoza Pincay, A., Bermúdez Cedeño, C., Loor Galarza, G., Bazurto Ponce, K., Delgado Alcívar, K., & Ponce Alencastro, J. (2024). Empagliflozina y sus beneficios en la protección cardiaca: una revisión actualizada de la literatura. *Anatomía Digital*, 7(3.1), 104-127. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v7i3.1.3151>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>



La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec



Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Copia de la licencia: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Palabras claves:

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; empagliflozina, diabetes mellitus 2, insuficiencia cardiaca.

Resumen

Introducción. La empagliflozina es un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 que fue comercializado por primera vez como hipoglucemiante oral. Con el paso del tiempo, se ha demostrado en diferentes estudios que esta molécula tiene grandes efectos cardioprotectores. **Objetivo.** Describir las propiedades farmacológicas, los beneficios cardiovasculares y mecanismos cardioprotectores de la empagliflozina, aportando información sobre su perfil de seguridad y eficacia a partir de las investigaciones disponibles. **Metodología.** Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las bases de datos Medline (Pubmed), Web of Science, ScienceDirect, LILACS, Scielo, EMBASE, Scopus y Latindex, en la cual se describió las propiedades farmacológicas, los beneficios cardiovasculares y mecanismos cardioprotectores de la empagliflozina. **Resultados.** La empagliflozina ha demostrado reducir significativamente el riesgo combinado de hospitalización por insuficiencia cardiaca y muerte cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida, además de una reducción en el riesgo de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular en pacientes tratados con inhibidores del SGLT2 como la empagliflozina. **Conclusión.** Esta es una molécula integral con excelentes propiedades hipoglucémicas y cardioprotectoras, además de ser una opción terapéutica efectiva y segura en el manejo de las diferentes formas de insuficiencia cardiaca, proporcionando beneficios significativos en la reducción de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. **Área de estudio general:** Medicina. **Área de estudio específica:** Cardiología / Farmacología. **Tipo de estudio:** Artículos originales.

Keywords:

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors; empagliflozin, type 2 diabetes mellitus, heart failure.

Abstract

Introduction. Empagliflozin is a sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitor that was first marketed as an oral hypoglycemic agent. Over time, numerous studies have demonstrated that this molecule has significant cardioprotective effects. **Objective.** To describe the pharmacological properties, cardiovascular benefits, and cardioprotective mechanisms of empagliflozin, providing information on its safety and efficacy profile based on available research. **Methodology.** A narrative review of the literature was conducted on the databases Medline (PubMed), Web of Science, ScienceDirect, LILACS, SciELO, EMBASE, Scopus, and Latindex, describing the pharmacological properties, cardiovascular benefits, and cardioprotective mechanisms of empagliflozin. **Results.** Empagliflozin has been shown to significantly reduce the combined risk of hospitalization for heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with reduced ejection fraction, as well as a reduction in the risk of all-cause mortality and cardiovascular death in patients treated with SGLT2 inhibitors such as empagliflozin. **Conclusion.** This is a comprehensive molecule with excellent hypoglycemic and cardioprotective properties, as well as an effective and safe therapeutic option in the management of different forms of heart failure, providing significant benefits in reducing hospitalizations and cardiovascular mortality, both in diabetic and non-diabetic patients.

1. Introducción

La empagliflozina es una molécula hipoglucemiante cuyo mecanismo es la inducción de glucosuria por inhibición del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2). Desde su autorización en el año 2014, fue utilizada como complementario a la metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (DT2) (1). Sin embargo, en un ensayo clínico realizado posterior a su comercialización, este fármaco no solo demostró que tenía una excelente reducción de los niveles glucémicos, sino que también se evidenció una reducción significativa de la hospitalización y mortalidad de origen cardiovascular mayor (2).

Bajo este precedente, con la finalidad de descartar que los beneficios cardiovasculares de la empagliflozina hayan sido producto del azar, la comunidad científica se enfocó en realizar nuevos estudios experimentales con pacientes cardiopatas, independientemente de si estos padecían de DT2 o no (3, 4), teniendo en cuenta todos los efectos secundarios del principio activo (hipotensión arterial, empeoramiento de la función renal, infecciones genitales micóticas, infecciones del tracto urinario y aumento de las lipoproteínas de baja densidad) (5). Los resultados fueron excelentes, tanto que la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) (6) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (7), aprobaron en el año 2021 su uso como parte del tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática.

Existen diversas teorías que intentan explicar los mecanismos por los cuales la empagliflozina produce beneficios cardiovasculares, entre ellas, debido a una reducción del estrés oxidativo endocárdico (8), una mejora del estado del volumen intersticial y de la función vascular, un aumento de la excreción de sodio y/o a la reducción de los niveles de glucosa plasmática y tensión arterial (9, 10). No obstante, estos procesos se siguen estudiando hasta la fecha actual, ya que no existe total claridad.

En los últimos años, se ha demostrado una clara asociación entre la DT2 y la insuficiencia cardiaca, con un aumento considerable de pacientes que poseen ambas morbilidades (11). Se ha descrito que, en los pacientes diabéticos existe el doble de riesgo para desarrollar falla cardiaca, sin importar la presencia o no de coronariopatía, además, la prevalencia mundial de la insuficiencia cardiaca en pacientes con DT2 oscila en el 23% (12).

Debido a lo antes mencionado, resulta imprescindible plantearse el objetivo de describir las propiedades farmacológicas, los beneficios cardiovasculares y mecanismos cardioprotectores de la empagliflozina, aportando información sobre su perfil de seguridad y eficacia a partir de las investigaciones disponibles.

2. Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Web of Science, ScienceDirect, LILACS, SciELO, EMBASE, Scopus y Latindex.

Se obtuvieron las palabras claves para efectuar una búsqueda en lenguaje documental a través de los términos permutados y jerarquizados denominados DECS (Descriptor de Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), estas fueron: “*Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors*”, “*Heart Failure*” y “*Endocardium*”; además, se utilizó el término natural “Empagliflozin” para restringir la búsqueda. Todos estos descriptores fueron combinados con los operadores booleanos AND y OR para proceder

a la revisión en las bases de datos anteriormente mencionadas. La estrategia de búsqueda se observa en la figura 1.

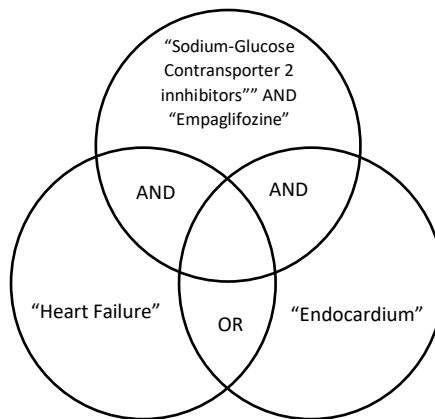


Figura 1. Estrategia de búsqueda en las bases de datos

Una vez efectuada la estrategia de búsqueda, se utilizó la técnica de “bola de nieve” para seleccionar las referencias que fueron analizadas en la presente revisión. Posteriormente, se aplicó los criterios de selección (ver tabla 1), con el fin de verificar la existencia de investigaciones no emergentes en las bases de datos.

Tabla 1. Criterios de selección de los estudios

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Trabajos que aborden los beneficios cardiovasculares de la empagliflozina en pacientes diabéticos y no diabéticos. • Trabajos que traten con empagliflozina a pacientes con cualquier tipo de insuficiencia cardiaca. • Artículos originales, artículos de revisión y guías de práctica clínica. • Artículos publicados en idiomas español e inglés en los últimos 10 años. • Referencias obtenidas a partir de la estrategia de búsqueda en las bases de datos indicadas. 	<ul style="list-style-type: none"> • Trabajos que incluyan dentro de su abordaje terapéutico a otro tipo de inhibidor de SGLT2 diferente a la empagliflozina. • Trabajos de titulación de pregrado, cartas al editor y reportes de caso. • Artículos que no se puedan recuperar en formato electrónico completo. • Referencias publicadas en otro idioma.

Se identificaron un total de 115 publicaciones con la técnica de “bola de nieve” a las que se consideraron pertinentes tras la lectura de su título y resumen. Posteriormente, se aplicaron los criterios de selección y se excluyeron un total de 40 trabajos. Las 75 referencias restantes fueron evaluadas mediante los cuestionarios de validez metodológica establecidos por el Programa de Habilidades en Lectura Crítica en español (CASPe), quedando un total de 46 artículos, los cuales cumplieron los requerimientos necesarios para la presente revisión.

De los 46 trabajos incluidos, 16 fueron artículos originales de metodología cuantitativa (1 análisis in vivo mixto con animales/humanos, 3 observacionales y 12 ensayos clínicos), 23 artículos de revisión, siete guías de práctica clínica y de fármaco economía. Teniendo en cuenta los cuestionarios CASPe, se valoraron si los estudios eran de buena, regular o de mala calidad. Es por todo esto que, si los trabajos superaron los criterios establecidos en estos cuestionarios fueron considerados como una fuente de evidencia creíble. En la tabla 2 se describen los principales artículos originales incluidos y sus resultados.

3. Resultados

A continuación, se presentan los artículos incluidos en la revisión bibliográfica y de la literatura:

Tabla 2. Matriz bibliográfica de estudios incluidos

Autores	Objetivo	Muestra	Metodología	Principales resultados
Zinman et al (2)	Examinar los efectos de la empagliflozina, en comparación con placebo, sobre la morbilidad y la mortalidad cardiovascular en pacientes con DT2 y alto riesgo cardiovascular que recibían atención estándar.	7020 pacientes adultos con DT2 y enfermedad cardiovascular establecida, IMC de 45 o menos, y TFG de 30 ml/min/1,73 m ²	Ensayo aleatorizado doble ciego y controlado con placebo	Los pacientes con DT2 y alto riesgo de cardiovascular que recibieron empagliflozina tuvieron una tasa más baja del resultado cardiovascular compuesto primario y de muerte por cualquier causa en comparación con placebo.
Anker et al. (3)	Analizar la eficacia y seguridad de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca y los eventos renales según el estado basal de DT2 y los rangos de valores de hemoglobina glucosilada.	3730 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV y FEVI ≤40%	Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y basado en eventos.	La empagliflozina mejoró significativamente los resultados cardiovasculares y renales en pacientes con insuficiencia cardíaca y FEVI reducida, independientemente del estado de DT2 al inicio y en todo el espectro de la hemoglobina glucosilada.
Packer et al. (4)	Informar el efecto de empagliflozina en pacientes hospitalizados y ambulatorios con insuficiencia cardíaca y FEVI >40%	5988 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV con una FEVI >40%	Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y basado en eventos	En pacientes con insuficiencia cardíaca con FEVI conservada, empagliflozina produjo una reducción significativa, temprana y sostenida en el riesgo y gravedad de eventos de empeoramiento de insuficiencia cardíaca en pacientes hospitalizados y ambulatorios.

Tabla 2. Matriz bibliográfica de estudios incluidos (continuación)

Autores	Objetivo	Muestra	Metodología	Principales resultados
Kolijn et al. (8)	Investigar los mecanismos de acción de la empagliflozina en la insuficiencia cardíaca con FEVI preservada en humanos y ratones.	30 pacientes humanos con insuficiencia cardíaca y FEVI >40% y ratas obesas/diabéticas murinas.	Análisis in vivo de biopsias humanas y de ratas murinas con obesidad y diabetes de 17 semanas de vida.	La empagliflozina reduce el estrés inflamatorio y oxidativo en la ICFEp y, por lo tanto, mejora la cascada NO-sGC-cGMP y la actividad de PKGI α a través de una menor oxidación y polimerización de PKGI α , lo que conduce a una menor rigidez patológica de los cardiomiocitos.
Sarashina et al. (13)	Investigar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinamia de dosis de 1 mg a 100 mg de empagliflozina en 48 sujetos japoneses sanos de sexo masculino.	48 hombres de edad comprendida entre los 20 y 35 años e IMC de 18-25 con buen estado de salud física y mental.	Ensayo de fase I, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Una dosis de 1 mg a 100 mg de empagliflozina obtuvo un buen perfil de seguridad y tolerabilidad en varones japoneses sanos
Kanada et al. (14)	Evaluar la farmacodinamia, farmacocinética, seguridad y tolerabilidad de la empagliflozina en pacientes japoneses con DT2	100 pacientes con DT2 tratados con dieta y ejercicio solo o con un fármaco antidiabético distinto de las tiazolidinedionas.	Ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo.	En pacientes japoneses con diabetes tipo 2, la empagliflozina en dosis de hasta 25 mg una vez al día durante 4 semanas fue bien tolerada y produjo mejoras significativas en el control de la glucemia en comparación con placebo.
Kovacs et al. (15)	Investigar la eficacia y la tolerabilidad de la empagliflozina como complemento de pioglitazona \pm metformina en pacientes con diabetes tipo 2 (DT2).	165 pacientes con DT2 de ≥ 18 años (y ≤ 65 años en la India) con un índice de masa corporal ≤ 45 kg/m ² y hemoglobina glucosilada ≥ 7 y $\leq 10\%$	Estudio de grupos paralelos, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de fase 3	Empagliflozina de 10 mg y 25 mg una vez al día durante 24 semanas como complemento a pioglitazona \pm metformina redujo la hemoglobina glucosilada, la glucemia en ayunas y el peso, además de ser bien tolerada en pacientes con DT2
Hans-Ulrich et al. (16)	Investigar la eficacia y tolerabilidad de la empagliflozina como complemento a la terapia con metformina en pacientes con DT2	647 pacientes adultos con DT2 y hemoglobina glucosilada ≥ 7 y $\leq 10\%$ (≥ 53 y ≤ 86 mmol/mol) que reciben una dosis mayor o igual a 1500 mg al día de metformina.	Estudio de fase III aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego.	Empagliflozina 10 y 25 mg durante 24 semanas como complemento al tratamiento con metformina mejoró significativamente el control glucémico, el peso y la presión arterial, y fue bien tolerado.

Tabla 2. Matriz bibliográfica de estudios incluidos (continuación)

Autores	Objetivo	Muestra	Metodología	Principales resultados
Hans-Ulrich et al. (17)	Investigar la eficacia y tolerabilidad de la empagliflozina como complemento a la metformina y la sulfonilurea en pacientes con diabetes tipo 2	666 pacientes con DT2 mal controlada (hemoglobina glucosilada ≥ 7 y $\leq 10\%$) con metformina y sulfonilurea.	Estudio de fase III aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego	Empagliflozina 10 y 25 mg durante 24 semanas como complemento a metformina más sulfonilurea mejoró el control glucémico, el peso y la presión arterial sistólica y fue bien tolerado.
Fitchett et al. (18)	Evaluar si los efectos de la empagliflozina sobre los resultados cardiovasculares y la mortalidad variaban entre los distintos países estudiados.	7020 pacientes con DT2 y hemoglobina glucosilada entre el 7 y 10%, enfermedad cardiovascular establecida y TFG ≥ 30 ml/min/1.73m ²	Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo	Las reducciones en los resultados cardiovasculares clave y la mortalidad con empagliflozina versus placebo fueron consistentes en todo el rango de riesgo cardiovascular.
Biegus et al. (19)	Analizar un espectro de posibles efectos descongestivos de la empagliflozina en la insuficiencia cardiaca aguda en comparación con placebo y el tratamiento médico estándar	530 pacientes ingresados en el hospital con diagnóstico de insuficiencia cardiaca aguda y tratados con una dosis mínima de 40 mg de furosemida intravenosa o equivalente.	Ensayo multinacional, multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, comparado con placebo y tratamiento estándar.	El inicio de empagliflozina en pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca aguda resultó en una descongestión temprana, efectiva y sostenida que se asoció con un beneficio clínico en el día 90.
Laffel et al. (20)	Evaluar la eficacia y la seguridad de un régimen de dosificación de empagliflozina versus placebo y de linagliptina versus placebo en el control glucémico en jóvenes con diabetes tipo 2.	158 pacientes adolescentes (de 10 a 17 años) con DT2; hemoglobina glucosilada de 6,5-10,5 % [48-91 mmol/mol]) tratados previamente con metformina o insulina	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo.	La empagliflozina proporcionó reducciones clínicamente relevantes en la hemoglobina glucosilada, mientras que la linagliptina no lo hizo, y podría ofrecer una nueva opción de tratamiento para personas jóvenes con DT2.

Tabla 2. Matriz bibliográfica de estudios incluidos (continuación)

Autores	Objetivo	Muestra	Metodología	Principales resultados
Pérez-Belmonte et al. (21)	Analizar la eficacia clínica y la seguridad de la continuación del tratamiento con empagliflozina en pacientes muy mayores con diabetes tipo 2 hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda descompensada.	158 pacientes ≥ 80 años con DT2 e insuficiencia cardíaca tratados con insulina.	Estudio observacional de cohortes entre septiembre de 2015 y junio de 2021.	En pacientes muy ancianos con DT2 hospitalizados por insuficiencia cardíaca aguda, la administración continua de empagliflozina antes del ingreso redujo los niveles de NT-proBNP y aumentó la respuesta diurética y la producción de orina en comparación con un régimen de insulina basal-bolo.
Okada et al. (22)	Comparar los resultados de eficacia y seguridad de la empagliflozina en pacientes con DT2 de <75 y ≥ 75 años.	131 pacientes con DT2 e hipertensión arterial nocturna no controlada (44 participantes tenían ≥ 75 años y 87 tenían <75 años)	Subanálisis observacional secundario de los datos del ensayo clínico SACRA (estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y paralelo).	La empagliflozina fue eficaz y bien tolerada en pacientes diabéticos de edad avanzada con hipertensión nocturna no controlada cuando se administró durante 12 semanas.
Böhm et al. (23)	Evaluar la interacción de la edad y los efectos de la empagliflozina en EMPEROR-Preserved (ensayo de resultados de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección preservada).	5988 pacientes con insuficiencia cardíaca de clase II a IV con una FEVI $>40\%$	Análisis observacional exploratorio secundario del ensayo clínico EMPEROR-Preserved (Ensayo aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo y basado en eventos).	La empagliflozina redujo los resultados primarios y la primera y recurrente insuficiencia cardíaca congestiva y mejoró los síntomas en un amplio espectro de edad. La edad avanzada no se asoció con una eficacia reducida o una intolerancia significativa

Fisiología

En condiciones normales, toda la glucosa que se filtra por el glomérulo es reabsorbida en los túbulos renales por medio de los cotransportadores de sodio-glucosa (SGLT), y por ende, no existe glucosuria (24). Los SGLT2 están presentes en el primer segmento del túbulo contorneado proximal y son los encargados del 80-90% de la reabsorción renal de glucosa, mientras que los SGLT1 hacen lo propio con el 10-20% restante en los segmentos más distales, sin embargo, estos últimos cotransportadores (SGLT1) también están presentes en otros órganos como el corazón y el cerebro (25).

Mecanismo de acción: inhibición de los SGLT2

La florizina es un glucósido natural que se encuentra sobre todo en la corteza de las raíces de los manzanos y otros árboles frutales (26); fue aislada en el siglo XIX por los químicos belgas: Laurent-Guillaume de Koninck y Jean Servais Stas, sirviendo como el prototipo de los actuales inhibidores de SGLT2 (27). Estudios realizados en la década de 1980 con ratas de laboratorio demostraron que la excreción de glucosa mediante la orina por inhibición del SGLT2, era efectiva para reducir la glucemia plasmática empleando un mecanismo independiente de insulina y sin riesgo de hipoglucemia (28). No obstante, la florizina fue descartada como tratamiento diabético para seres humanos en los años noventa debido a su baja biodisponibilidad oral (había que usarla por vía parenteral para que sea suficientemente activa), falta de selectividad (inhibía a los SGLT1 y SGLT2) y a sus múltiples efectos adversos (diarreas, deshidratación, mala absorción intestinal, interferencia en la captación de glucosa en el sistema nervioso central, entre otros) (27).

Años más tarde, se desarrollaron moléculas selectivas para inhibir los SGLT2 por parte de casas farmacéuticas americanas y europeas, las cuales salieron al mercado a partir del año 2014 (en orden de aparición: canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina y ertugliflozina) con excelentes resultados en el control glucémico (29). Por ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) las incluyó dentro del algoritmo terapéutico de la DT2 en su guía de práctica clínica del 2015 (1) y en las ediciones siguientes hasta la fecha actual (30).

Farmacocinética y farmacodinamia

La empagliflozina es un potente inhibidor selectivo de los SGLT2 (2500 veces mayor que para el SGLT1), por lo cual, impide la reabsorción renal de glucosa e induce la glucosuria, reduciendo de esta manera entre el 28.08 y 42.66 mg/dL de la glucemia en ayunas y del 0,5 al 1% de la hemoglobina glucosilada (31).

En pacientes no diabéticos, luego de su administración por vía oral, la empagliflozina es absorbida rápidamente y alcanza su concentración máxima en alrededor de 1,5 a 2,1 horas. La concentración plasmática declina mediante un patrón bifásico, obteniendo una vida media de 13,1 horas. Su depuración en 72 horas es de 32.1 a 51.3 mL/min y la fracción acumulativa eliminada por la orina oscila entre el 11 al 19% (13). Con una dosis de 10 mg de empagliflozina se inhibe la reabsorción del 40% de la glucosa filtrada, y con dosis más altas se alcanza una inhibición de hasta el 60% (excreción máxima de 90 g de glucosa al día) (13, 31).

En pacientes con DT2, después de múltiples dosis de empagliflozina (10-100 mg/día por 28 días), su concentración máxima se alcanzaba entre las 1,33 y 3 horas posterior a su administración oral; su vida media fue de 10,3 a 18,8 horas (32). Después del tratamiento

durante cuatro semanas, la cantidad total de excreción de glucosa por la orina fue de 64.37 a 78.37 g. (14).

Se ha demostrado que las características farmacocinéticas de la empagliflozina no están significativamente alteradas en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), de manera que no es necesario un ajuste de dosis (31), sin embargo, la cantidad excretada de glucosa disminuye de manera progresiva y simultánea a la tasa de filtrado glomerular (TFG), razón por la cual las últimas guías de práctica clínica de la “Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2024” (KDIGO 2024) recomiendan su uso en pacientes con TFG > 20 ml/min por 1,73 m², esto debido a su demostrado rol nefroprotector (33).

En presencia de insuficiencia hepática, la exposición de empagliflozina no fue superior al doble, por tanto, no es necesario un ajuste de dosis. Además, no se demostraron diferencias en la cantidad de glucosa excretada en la orina (31).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de la empagliflozina son la hipotensión arterial, las infecciones genitales y del tracto urinario; existen otros menos frecuentes como el empeoramiento de la función renal, y el aumento de las lipoproteínas de baja densidad (5). No se han descrito interacciones de la empagliflozina con otros fármacos (34).

Hipoglucemia. Se define como una glucosa plasmática inferior a los 70 mg/dL, la cual puede o no estar acompañada de manifestaciones graves como: palidez, temblores, diaforesis, cefaleas, irritabilidad, convulsiones, pérdida del conocimiento e inclusive la muerte súbita (30). Se ha demostrado que el riesgo de hipoglucemia con el uso de empagliflozina en monoterapia es muy bajo (casi nulo), sin embargo, hay que tomar mucha precaución cuando se usa junto con insulina o sulfonilureas (35). Infecciones de tracto urinario. Un análisis post hoc de 3 ensayos clínicos de fase III (15 - 17) realizado por Romera et al. (36) determinó que las infecciones del tracto urinario ocurrieron en el 9,4% del grupo placebo, en el 10,2% del grupo que usó una dosis de 10 mg y en el 8,3% con 25 mg de empagliflozina.

Infecciones genitales. Las infecciones genitales se presentan debido a que la glucosuria, inducida por la inhibición del SGLT2, genera un ambiente propicio al crecimiento bacteriano y micótico (34). En un estudio secundario se observó que el 4,6% y el 3,5% de los pacientes con DT2 que usaron empagliflozina a una dosis de 10 y 25 mg respectivamente presentaron infecciones genitales, frente al 1% de incidencia con placebo (36). Hipotensión arterial. Debido a la natriuresis, es posible que la empagliflozina cause una depleción de volumen con la consecuente disminución de la tensión arterial. Según la Agencia Española de medicamentos y productos sanitario, entre el 0,6% y 0,7% de los pacientes tratados con empagliflozina notificaron un episodio hipotensivo (35).

Primeros resultados cardiovasculares

Como ya se ha mencionado anteriormente, la empagliflozina es un inhibidor selectivo de los SGLT2. Los primeros estudios de la molécula reportaron excelentes resultados en la reducción de la hemoglobina glucosilada de pacientes con DT2 además de un riesgo nulo de hipoglucemias (1), por ello, la FDA y la EMA autorizaron su uso en pacientes diabéticos como complemento de la metformina (37).

Una política de la FDA instaurada en el año 2008 exigió rigurosas evaluaciones de seguridad cardiovascular en los nuevos antidiabéticos orales (38), razón por la cual se desarrolló el “*Empagliflozin cardiovascular outcome event trial in type 2 diabetes mellitus patients—removing excess glucose*” (*EMPA-REG OUTCOME*), el cual marcó un hito histórico al presentar sus resultados finales (2, 18). EMPA-REG OUTCOME consistió en un ensayo clínico aleatorizado de grupos paralelos, doble ciego, multicéntrico e internacional de seguridad cardiovascular. Fue realizado en 7020 pacientes adultos con DT2, IMC<45, alto riesgo cardiovascular, hemoglobina glucosilada entre el 7 y 10%, que tengan tratamiento antidiabético de base o régimen de dieta y ejercicios. El riesgo combinado de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular fue significativamente menor en pacientes tratados con empagliflozina que con placebo [HR: 0,66 (IC del 95%: 0,55–0,79; $p < 0,001$)], además, se observó una reducción significativa de mortalidad por insuficiencia cardíaca en el grupo de empagliflozina [HR 0,61 (IC del 95%: 0,47-0,79; $p < 0,001$)] (2, 10, 18). Se concluyó que los pacientes con DT2 y alto riesgo cardiovascular, la empagliflozina en monoterapia o junto al tratamiento oral estándar mostró una reducción de la tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca y de la mortalidad cardiovascular (18).

Mecanismos cardioprotectores

Con los resultados del ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME (18), se creó una nueva línea de investigación en la cual se intentaba explicar los mecanismos por los cuales la empagliflozina generaba beneficios cardiovasculares. Se han descrito diferentes hipótesis, entre ellas:

Disminución del peso corporal: Al generar glucosuria (cada gramo excretado de glucosa equivale a una pérdida de 4 kcal) por inhibición del SGLT2 se promueve la reducción de peso corporal, además, la empagliflozina reduce los niveles de glucosa plasmática y estimula la lipólisis (39). **Reducción de la tensión arterial:** La disminución de la tensión arterial (entre 3-5 mmHg en la sistólica y de 2 mmHg en la diastólica) es debido a la natriuresis y a la pérdida de peso. También pueden contribuir los efectos pleiotrópicos del fármaco sobre la actividad neurohormonal, la rigidez arterial y la función endotelial: reducen el estrés oxidativo y suprimen el sistema renina-angiotensina-aldosterona (40).

Cambios en el perfil lipídico. La empagliflozina incrementa el contenido lipídico de alta densidad a nivel hepático junto con una leve disminución de los triglicéridos, lo cual tiene un efecto cardioprotector (39, 40). Además, regula la composición corporal al disminuir la acumulación de lípidos, grasa visceral y subcutánea (39). Cambios en la rigidez vascular. La disminución de la rigidez vascular se presenta debido a la reducción del peso corporal, la mejora de la distensibilidad arterial (debido a un efecto vasodilatador mediado por el óxido nítrico) y la relajación del músculo liso debido a un balance de sodio negativo (41). A su vez, la empagliflozina conduce a una mejor variabilidad de la frecuencia cardíaca y a una disminución de la adrenalina y noradrenalina plasmática (39).

Cambios endoteliales. La empagliflozina aumenta la biodisponibilidad del óxido nítrico, provocando una vasodilatación dependiente del endotelio; además, regula favorablemente la proliferación, migración, diferenciación, supervivencia y senescencia de las células endoteliales. También, ejerce potentes efectos antioxidantes y antiinflamatorios en las células endoteliales e inhibe la contracción de las células del músculo liso vascular (39).

Beneficios en insuficiencia cardíaca

Tras los resultados del estudio *EMPA-REG outcome* (18), la comunidad científica muestra un gran interés en los efectos que puede tener la empagliflozina con los pacientes que padecen insuficiencia cardíaca, independientemente de si estos son diabéticos o no. A continuación, se presentan los principales resultados de esta línea de investigación:

El estudio *Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure and a reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced)*, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo, en el cual se examinó el efecto de la empagliflozina en los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con fracción de eyección del ventrículo izquierdo reducida (ICrFEVI) en las hospitalizaciones por esta misma causa y en la mortalidad cardiovascular. Fueron un total de 3.730 pacientes con FEVI < 40% y de clase funcional II, III y IV (*New York Heart Association*) quienes participaron, los cuales tuvieron un seguimiento medio de 16 meses (42). El riesgo combinado de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular fue significativamente menor en pacientes tratados con empagliflozina que con placebo [HR: 0,75 (IC del 95%: 0,65–0,86; $p < 0,001$)], siendo este resultado consistente en todos los pacientes, independientemente de la presencia o ausencia de DT2 (3, 42).

Un metaanálisis realizado entre los resultados del *EMPEROR-Reduced* y del DAPA-HF (ensayo clínico que evaluó la eficacia de la dapagliflozina en la ICrFEVI) demostró que, con el uso de estos inhibidores del SGLT2 existe una reducción del 13% en la muerte por todas las causas [HR combinado 0,87 (IC del 95%: 0,77–0,98; $p = 0,018$)] y una reducción del 14% en muerte cardiovascular [HR combinado 0,86 (IC del 95%: 0,76–0,98;

p=0,027)]. Además, el riesgo combinado de hospitalización por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular fue significativamente menor en pacientes tratados con empagliflozina/dapagliflozina que con placebo [HR: 0,75 (IC del 95%: 0,68–0,84; p < 0,001)] (43).

Años más tarde, se desarrolló el estudio *Empagliflozin outcome trial in patients with chronic heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved)*, el cual fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo que analizó el efecto de la empagliflozina en 5988 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con FEVI preservada (FEVI>40%), NYHA II, III y IV y niveles elevados de NT-proBNP (prohormona N-terminal B- tipo péptido natriurético) >300 pg/mL. La empagliflozina redujo el riesgo combinado de hospitalización/emergencia o urgencia por insuficiencia cardíaca y muerte cardiovascular [HR 0,77 (IC del 95%: 0,67–0,87; p <0,0001)] en una media de 26 meses de tratamiento (4).

Para los pacientes que sufrieron de una insuficiencia cardíaca aguda (ICA), se desarrolló el estudio *Empagliflozin in patients hospitalized with acute heart failure who have been stabilized (EMPULSE)*, en donde se evaluó los síntomas, las limitaciones físicas y la calidad de vida de 530 adultos hospitalizados por ICA (con NYHA II-III y NT-ProBNP>1600 pg/ml) mediante el Cuestionario de miocardiopatía de Kansas City (KCCQ). El uso de empagliflozina demostró, de forma estadísticamente significativa, un beneficio clínico neto comparado con el placebo [Win Ratio: 1,36 (p<0,05)], independientemente del grado de deterioro sintomático al inicio del estudio, mejorando los síntomas, las limitaciones físicas y la calidad de vida (19).

Por los resultados antes descritos, actualmente la empagliflozina tiene una recomendación de clase IA en las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (44) y del Colegio Americano de Cardiología (45) para su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, insuficiencia cardíaca crónica con FEVI reducida e insuficiencia cardíaca crónica con FEVI preservada, independientemente de su estado diabético o no.

Beneficios en grupos vulnerables

Niños/adolescentes: No se ha estudiado a la empagliflozina en la población pediátrica, por lo cual su farmacocinética, farmacodinámica y beneficios en este grupo aún se desconocen. Recientemente, su uso ha sido recomendado por la FDA (46) y la ADA (30) como parte del tratamiento hipoglucemiante en la población adolescente (10-17 años) que padece de DT2. Esto debido a que en la fase III del ensayo clínico “*Diabetes study of linagliptin and empagliflozin in children and adolescents*” (DINAMO) se demostró que al inhibir el SGLT2, inducir la glucosuria y disminuir el peso corporal, la empagliflozina generó una reducción del 0,8% de la hemoglobina glucosilada frente al placebo (IC del 95%: -0,19 a -1,50; p= 0,012), la cual obtuvo significancia estadística (20). No existen

estudios sobre el uso de la empagliflozina en la reducción del riesgo cardiovascular ni en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca de niños o adolescentes.

Adultos mayores: Los mecanismos de acción de la empagliflozina en los adultos mayores son similares a los ya descritos en los adultos jóvenes. Su seguridad y eficacia en la población geriátrica con insuficiencia cardiaca fue analizada mediante algunos estudios observacionales: Pérez-Belmonte et al. (21) abordaron los efectos de la empagliflozina en pacientes mayores de 80 años con insuficiencia cardiaca aguda; se demostró que la eficacia y la seguridad del fármaco se mantenían a pesar de la avanzada edad de la muestra. Okada et al. (22), no observaron diferencias significativas en las incidencias de los efectos adversos generados por la empagliflozina entre los mayores de 75 años frente a los menores de dicha edad.

Un análisis post hoc del ensayo *EMPEROR-Preserved* realizado por Böhm et al. (23), dividió la muestra principal en 4 categorías de edad (<65 años, 65-74 años, 75-79 años y >80 años) y calculó el HR del objetivo primario (muerte cardiovascular e ingreso hospitalario por insuficiencia cardiaca) para cada subgrupo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0,33$). Por lo tanto, no existen diferencias significativas en la eficacia y seguridad de la empagliflozina cuando esta se administra en adultos jóvenes y en adultos mayores. En cuanto a los adultos mayores con DT2, los criterios de prescripción potencialmente inapropiada y posibles omisiones de prescripción en personas mayores (STOPP/START) indican que la empagliflozina es un medicamento inapropiado en mayores de 65 años con hipotensión sintomática (47), por lo tanto, la ADA recomienda usarlos junto a la metformina solo si el paciente tiene enfermedad cardiovascular establecida y/o alto riesgo de muerte cardiovascular, teniendo mucha precaución con la aparición de hipotensión arterial (30).

Embarazadas: No existen estudios bien diseñados del uso de la empagliflozina en mujeres gestantes, por lo cual no se recomienda su uso durante el embarazo (6, 7).

Aspecto social

A pesar de los múltiples beneficios que tiene la empagliflozina en el tratamiento de la DT2, riesgo cardiovascular y la insuficiencia cardiaca, esta tiene una gran limitación: su precio. A diferencia del tratamiento estándar, la empagliflozina resulta dos veces más costosa en el mercado, lo cual la hace poco accesible para personas con un nivel socioeconómico bajo.

Sin embargo, a nivel macroeconómico en salud pública, un estudio realizado en España (48) estimó los costes y el número de acontecimientos clínicos en los pacientes con empagliflozina frente a otros tratamientos habituales en pacientes con DT2 y enfermedad cardiovascular establecida, prediciendo los años de vida (AV) y los años ajustados por

calidad de vida (AVAC) en un horizonte de 10 años. En base a los resultados del análisis coste-efectividad y coste-utilidad, se concluyó que la empagliflozina es una opción terapéutica más eficaz y menos costosa en este tipo de pacientes. Por otra parte, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se ha demostrado que la empagliflozina ofrece un valor económico bajo en inversiones estatales si se lo compara con su efecto sobre la calidad de vida y la reducción de ingresos hospitalarios (49).

4. Conclusiones

- En conclusión, la empagliflozina es una molécula integral con excelentes propiedades hipoglucémicas y cardioprotectoras, además de ser una opción terapéutica efectiva y segura en el manejo de las diferentes formas de insuficiencia cardíaca, proporcionando beneficios significativos en la reducción de hospitalizaciones y mortalidad cardiovascular, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

5. Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

6. Declaración de contribución de los autores

Selección del tema: Todos los autores participaron en la selección y delimitación del tema.

Desarrollo de resumen y traducción: Samira Delgado-Alcívar y Niurka Moreira-Plúa fueron designadas para desarrollar el resumen y el abstracto.

Introducción: El aparatado fue desarrollado por Samira Delgado-Alcívar, Niurka Moreira-Plúa, Alisson Mendoza-Pincay, Carmen Bermúdez-Cedeño.

Metodología: La metodología fue desarrollada por Kelvin Delgado-Alcívar y Jhon Ponce-Alencastro.

Resultados: Todos los autores participaron en el análisis o revisión bibliográfica.

Conclusiones: El aparatado final fue desarrollado por Gipson Loor-Galarza y Kevin Bazarro-Ponce

7. Costos de financiamiento

La presente investigación fue financiada en su totalidad con fondos propios de los autores

8. Referencias Bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in Diabetes 2015. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 [cited 2024, 27 Mayo]; 38(1):1-98. Disponible en: https://diabetesjournals.org/care/issue/38/Supplement_1
2. Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen E, Woerle H, Broedl C, Inzucchi. Empa-Reg outcome investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 [cited 2024, 29 Mayo]; 373(22): 2117-28. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
3. Anker S, Butler J, Filippatos G, Shahzeb M, Marx N, Lam C, Schnaidt S, Pernille A, Brueckmann M, Jamal W, Bocchi E, Ponikowski P, Perrone S, Januzzi J, Verma S, Böhm M, Ferreira J, Pocock S, Zannad F, Packer M. Effect of empagliflozin on cardiovascular and renal outcomes in patients with heart failure by baseline diabetes status results from the emperor-reduced trial. *Circulation* [Internet]. 2021 [cited 2024, 31 Mayo]; 143(4): 337-49. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051824>
4. Packer M, Butler J, Zannad F, Filippatos G, Ferreira P, Pocock S, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Terrlink J, Schnaidt S, Zeller C, Math D, Schnee J, Anker S. Effect of empagliflozin on worsening heart failure events in patients with heart failure and preserved ejection fraction: emperor-preserved trial. *Circulation* [Internet]. 2021; [cited 2024, 1 Junio] 144(16): 1284-94. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056824>
5. Ramos C, Tamosiunas G. Empagliflozina, ¿menor riesgo CV en pacientes con DM2? Montevideo [Internet]. 2016 [cited 2024, 1 Junio]; (2). Report No.: 16. Disponible en: https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/images/2016/2016-2/3_empagliflozina.pdf
6. Food and Drug Administration [FDA]. Jardiance [Internet]. 2021 [cited 2024, 3 Junio]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204629s0331bl.pdf
7. European Medicines Agency [EMA]. Jardiance [Internet]. 2021 [cited 2024, 5 Junio]. Disponible en:

- https://www.ema.europa.eu/es/documents/overview/jardiance-epar-summary-public_es.pdf
8. Koliijn D, Pabel S, Tian Y, Lódi M, Herwig M, Carrizzo A, Zhazykbayeva S, Kovács A, Fülöp G, Falcão I, Reusch P, Van S, Papp Z, Heerebeek, L, Vecchione C, Maier L, Ciccareli M, Tschope C, Mugge A, Bagi Z, Sossalla S, Hamdani N. Empagliflozin improves endothelial and cardiomyocyte function in human heart failure with preserved ejection fraction via reduced pro-inflammatory-oxidative pathways and protein kinase G α oxidation. *Cardiovascular Research* [Internet]. 2021 [cited 2024, 7 Junio]; 117(2): 495-507. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32396609/>
 9. Marx N, McGuire D. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition for the reduction of cardiovascular events in high-risk patients with diabetes mellitus. *European Heart Journal* [Internet]. 2016 [cited 2024, 9 Junio]; 37(1): 3192-3200. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27153861/>
 10. Sattar N, McLaren J, Kristensen S, Preiss D, McMurray J. SGLT2 inhibition and cardiovascular events: why did EMPA-REG outcomes surprise and what were the likely mechanisms? *Diabetology* [Internet]. 2016 [cited 2024, 9 Junio]; 59(7): 1333-1339. Disponible en: <https://doi.org/10.1007%2Fs00125-016-3956-x>
 11. Almero-Ballesteros B, Tarraga-Marcos L, Madrona-Marcos F, Avila JR, Tárraga-López P. Diabetes e insuficiencia cardiaca ¿Son los inhibidores del cotransportador de sodioglucosa tipo dos el futuro del tratamiento? *Journal of Negative and No Positive Result* [Internet]. 2022 [cited 2024, 12 Junio]; 7(2): 209-34. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.19230/jonnpr.4443>
 12. Palmiero G, Cesaro A, Vetrano E, Pafundi P, Galiero R, Caturano A, Moscarella E, Gragnano F, Salvatore T, Rinaldi L, Calabrio P, Sasso F. Impact of SGLT2 inhibitors on heart failure: from pathophysiology to clinical effects. *Internacional Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2021 [cited 2024, 13 Junio]; 22(11): 5863. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms22115863>
 13. Sarashina A, Koiwai K, Seman L, Yamamura N, Taniguchi A, Negishi T, Sesoko S, Woere H, Dugi K. Safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of single doses of empagliflozin, a sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, in healthy Japanese subjects. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics* [Internet]. 2013 [cited 2024, 17 Junio]; 28(3): 213-9. Disponible en: <https://doi.org/10.2133/dmpk.dmpk-12-rg-082>

14. Kanada S, Koiwai K, Taniguchi A, Sarashina A, Seman L, Woerle H. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of 4 weeks' treatment with empagliflozin in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes Investigation* [Internet]. 2013 [cited 2024, 18 Junio]; 4(6): 613-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jdi.12110>
15. Kovacs, Seshiah, Swallow, Jone, Rattunde, Woerle. Empagliflozin improves glycemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes, Obesity and Metabolism* [Internet]. 2014 [cited 2024, 19 Junio]; 16(1): 147-158. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/dom.12188>
16. Hans-Ulrich H, Merker WL, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Broedl U, Woerle H. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2014 [cited 2024, 22 Junio]; 37(6): 1650–1659. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc13-2105>
17. Hans-Ulrich H, Merker WL, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle H, Broedl U. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonylurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2013 [cited 2024, 23 Junio]; 33(11): 3396-404. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc12-2673>
18. Fitchett D, Inzucchi S, Cañón C, McGuire D, Scirica B, Johansen E, Sambeviski S, Kaspers S, Pfarr E, George J, Zinman B. Empagliflozin reduced mortality and hospitalization for heart failure across the spectrum of cardiovascular risk in the empa-reg outcome trial. *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2024, 24 Junio]; 139(11): 1384-1395. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037778>
19. Biegus J, Voors A, Collins S, Kosiborod M, Teerlink J, Angermann C, Tromp J, Ferreira J, Nassif M, Psocka M, Brueckmann M, Salsali A, Blatchford J, Ponikowski P. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the impulse trial. *European Heart Journal* [Internet]. 2023 [cited 2024, 25 Junio]; 44(1): 41-50. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac530>
20. Laffel L, Danne T, Tamborlane W, Klingensmith G, Schroeder C, Neubacher D, Marquard J. Efficacy and safety of the SGLT2 inhibitor empagliflozin versus placebo and the DPP-4 inhibitor linagliptin versus placebo in young people with type 2 diabetes (DINAMO): a multicenter, randomised, double-blind, parallel

- group, phase 3 trial. *Lancet* [Internet]. 2023 [cited 2024, 27 Junio]; 11(2): 169-81. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00387-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00387-4)
21. Pérez-Belmonte L, Sáenz-Canovas J, Millans M, Osuna-Sánchez J, López-Sampalo A, Ricci M, Navarro M, López M, Bernal María, Barbancho M, Gómez R. Clinical benefits of empagliflozin in very old patients with type 2 diabetes hospitalized for acute heart failure. *Journal of American Geriatrics Society* [Internet]. 2022 [cited 2024, 1 Julio]; 70(3): 862-871. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jgs.17585>
 22. Okada K, Hoshide S, Kato M, Kanegae H, Ishibashi S, Kario K. Safety, and efficacy of empagliflozin in elderly Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: a post hoc analysis of data from the SACRA study. *The Journal of Clinical Hypertension* [Internet]. 2021 [cited 2024, 2 Julio]; 23(4): 860-869. Disponible en: <https://doi.org/10.1111%2Fjch.14131>
 23. Böhm M, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Pocock S, Abdin A, Mahfoud F, Brueckmann M, Gollop N, Iwata T, Ponikowki P, Wanner C, Zannad F, Packer M, Anker S. Empagliflozin improves outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction irrespective of age. *Journal of the American College of Cardiology* [Internet]. 2022 [cited 2024, 3 Julio]; 80(1): 1-18. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.040>
 24. Tentolouris A, Vlachakis P, Tzeravini E, Eleftheriadou I, Tentolouris N. SGLT2 Inhibitors: a review of their antidiabetic and cardioprotective effects. *International Journal of Environmental Research and Public Health* [Internet]. 2019 [cited 2024, 4 Julio]; 16(16): 2695. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijerph16162965>
 25. Van Baar M, Van Ruliten C, Muskiet M, Van Bloemendaal L, Jzerman R, Van Raalte D. SGLT2 inhibitors in combination therapy: from mechanisms to clinical considerations in type 2 diabetes management. *Diabetes Care* [Internet]. 2018 [cited 2024, 6 Julio]; 41(8): 1543–1556. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc18-0588>
 26. López-Hernández M. Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2017 [cited 2024, 9 Julio]; 33(3): 365-371. Disponible en: <https://www.scielo.org.mx/pdf/mim/v33n3/0186-4866-mim-33-03-00363.pdf>

27. Valdés-Socin H, Vanoni M. La fabulosa historia de las glifozinas. *Revista de la Sociedad Ecuatoriana de Nefrología, Diálisis y Trasplante* [Internet]. 2023 [cited 2024, 14 Julio]; 11(2): 91-97. Disponible en: <http://doi.org/10.56867/53>
28. Rossetti L, Smith D, Shulman G, Papachristou D, DeFronzo R. Correction of hyperglycemia with phlorizin normalizes tissue sensitivity to insulin in diabetic rats. *Journal of Clinical Investigation* [Internet]. 1987 [cited 2024, 16 Julio]; 79(5): 1510-5. Disponible en: <https://doi.org/10.1172/JCI112981>
29. Valdes-Socin H, Scheen A, Jouret F, Grosch S, Delanaye P. From the discovery of phlorizin (a Belgian story) to SGLT2 inhibitors. *Revue Médicale de Liège* [Internet]. 2022 [cited 2024, 17 Julio]; 77(3): 175-80. Disponible en: <https://rmlg.uliege.be/article/3598?lang=en>
30. American Diabetes Association [ADA]. Standards of care in diabetes 2024. *Diabetes Care* [Internet]. 2024 [cited 2024, 18 Julio]; 47(1): 1-328. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc24-SINT>
31. Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni S, Yamamoto-Cuevas J. Papel actual de empagliflozina en el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 2: de la investigación preclínica a los estudios fase III. *Medicina Interna de México* [Internet]. 2015 [cited 2024, 19 Julio]; 31(3): 301-309. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2015/mim153k.pdf>
32. Scheen A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clinical Pharmacokinetics* [Internet]. 2014 [cited 2024, 20 Julio]; 53(1): 213-225. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s40262-013-0126-x>
33. Stevens PE, Ahmed SB, Carrero JJ, Foster B, Francis A, Hall RK, Herrington WG, Hill G, Inker LA, Kazancıoğlu R, Lamb E, Lin P, Madero M, McIntyre N, Morrow K, Roberts G, Sabanayagam D, Schaeffner E, Shlipak M, Levin A. KDIGO 2024 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International* [Internet]. 2024 [cited 2024, 22 Julio]; 105(4): S117-S314. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2023.10.018>
34. Nelinson D, Sosa J, Chilton R. SGLT2 inhibitors: a narrative review of efficacy and safety. *Journal of Osteopathic Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2024, 22 Julio]; 121(2): 229-39. Disponible en: <https://doi.org/10.1515/jom-2020-0153>
35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. Informe de posicionamiento terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. 2017 [cited 2024, 23 Julio].

<https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP-T-empagliflozina-jardiance.pdf>

36. Romera I, Ampudia-Blasco F, Pérez A, Ariño B, Pfarr E, Giljanovic S, Naderali E. Eficacia y seguridad de empagliflozina en combinación con otros hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición* [Internet]. 2016 [cited 2024, 23 Julio]; 63(10): 519-526. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.06.003>
37. Inzucchi S, Bergenstal R, Buse J, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters A, Tsapas A, Wender R, Matthews D. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2015 [cited 2024, 24 Julio]; 38(1): 140–149. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
38. US Food and Drug Administration. 73 FR 77724—guidance for industry on diabetes mellitus: evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. *Federal Register* [Internet]. 2008 [cited 2024, 24 Julio]; 73(1): 77724–77725. Disponible en: <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>
39. Negrete J, Villabona F, Rojas O, Cuellar Y, Torres F, Benegas A, Ortiz D, Bonfante R, Plata J. Efecto cardioprotector de los inhibidores de sgl2 y agonistas del receptor de glp-1. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinaria* [Internet]. 2022 [cited 2024, 25 Julio]; 6(4): 2497-2511. Disponible en: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2776
40. Inserra F, Forte E, Elbert A, Waisman G, Castellaro C. Toma de posición. Efecto de los iSGLT-2 sobre la presión arterial, el daño vascular, la enfermedad renal y el riesgo cardiovascular asociado. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* [Internet]. 2023 [cited 2024, 25 Julio]; 57(3): 140-58. Disponible en: <https://doi.org/10.47196/diab.v57i3.728>
41. Nouel A. Efectos cardiovasculares de los inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (ISGLT2): los mecanismos del beneficio en pacientes con insuficiencia cardíaca. *Revista Chilena de Cardiología* [Internet]. 2022 [cited 2024, 25 Julio]; 41(3): 198-205. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-85602022000300198>
42. Packer M, Anker S, Butler J, Filippatos G, Ferreira J, Pocock S, Carson P, Daehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink John,

- Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the emperor-reduced trial. *Circulation* [Internet]. 2021 [cited 2024, 26 Julio]; 143(4): 326-336. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.051783>
43. Zannad F, Ferreira J, Pocock S, Anker S, Butler J, Filippatos G, Brueckmann M, Pernille A, Pfarr E, Jamal W, Pacjer M. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the emperor-reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* [Internet]. 2020 [cited 2024, 26 Julio]; 396(10254): 819-29. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31824-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31824-9)
44. Sociedad Europea de Cardiología. Actualización 2023 de la Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. *European Heart Journal* [Internet]. 2023 [cited 2024, 26 Julio]; 44(38): 3720-3826. Disponible en: https://secardiologia.es/images/2024/Guías/Guía_ESC_2023_Actualización_IC.pdf
45. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American college of cardiology/American heart association joint committee on clinical practice guidelines. *Journal of American College of Cardiology* [Internet]. 2022 [cited 2024, 27 Julio]; 79(17): e263-421. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.12.012>
46. US Food and Drug Administration. La FDA aprueba una nueva clase de medicamentos para tratar la diabetes tipo 2 en niños. [Internet]. Comunicados de prensa. 2023 [citado 3 de julio de 2024]. p. 1-3. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-una-nueva-clase-de-medicamentos-para-tratar-la-diabetes-tipo-2-en-ninos>
47. Delgado-Silveira E, Molina-Mendoza M, Montero-Errasquín B, Muñoz-García M, Rodríguez-Espeso E, Vélez-Díaz-Pallarés M, Cruz, A. Versión en español de los criterios STOPP/START 3. Avances en la detección de la prescripción inapropiada de medicamentos en personas mayores. *Revista Española de Geriátría y Gerontología* [Internet]. 2023 [cited 2024, 28 Julio]; 58(1): 101407. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2023.101407>
48. Barull C, Massafrets M, Planellas L, Perulero N. Análisis de coste-efectividad de empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad

cardiovascular establecida en España [Boehringer Ingelheim, editor. XXXVII Jornadas de Economía de la Salud] [Internet]. 2017 [cited 2024, 28 Julio]. p. 1 P. Disponible en:
https://www.aes.es/Jornadas2017/pdfs/posters/Aes_2017_23_1.pdf

49. Zheng J, Parizo J, Spertus J, Heidenreich P, Sandhu A. Cost-effectiveness of empagliflozin in patients with heart failure with preserved ejection fraction. Journal of the American Medical Association [Internet]. 2022 [cited 2024, 28 Julio]; 182(12): 1278-88. Disponible en:
<https://www.doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.5010>

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

