



Empagliflozina en pacientes con diabetes mellitus tipo II

Informe de Evaluación de Tecnología

IE 2023-019



Grupo de trabajo

El grupo de trabajo responsable de elaborar el siguiente informe estuvo integrado por miembros de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU).

Consejo Técnico AETSU

Dr. Javier Pintos

Dra. Alejandra Croci

Dra. Magdalena Irisarri

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés personales que puedan competir con el enfoque primario y los objetivos de este informe ni influir en su juicio profesional al respecto.

Alcance

El alcance de este informe es evaluar la eficacia y seguridad de la empagliflozina para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Incluye a pacientes con enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para su desarrollo, pero excluye a pacientes con insuficiencia cardíaca o con enfermedad renal crónica. No tiene como objetivo emitir juicios al respecto de la conveniencia de su implementación, uso o incorporación al sistema de salud.

Para citar este informe:

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Empagliflozina en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II. Informe de evaluación IE 2023-019. Montevideo, Uruguay; diciembre, 2023.

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU)

Teléfono: (+598) 24015641

José Enrique Rodó 1840 - Montevideo, Uruguay

info@aetsu.org.uy

www.aetsu.org.uy



Glosario de abreviaturas

ACV	Accidente cerebrovascular
CIR	Consulta de Información Relevante
DM	Diabetes mellitus
DM I	Diabetes mellitus tipo I
DM II	Diabetes mellitus tipo II
DPP-4	Dipéptido peptidasa-4
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FNR	Fondo Nacional de Recursos
FTM	Formulario Terapéutico de Medicamentos
GLP-1	Péptido similar al glucagón tipo 1
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC95%	Intervalo de confianza de 95%
IMC	Índice de masa corporal
MACE	<i>Major Adverse Cardiovascular Events</i>
MSP	Ministerio de Salud Pública
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
SGLT2	Inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
TFGe	Tasa de filtración glomerular estimada



ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	7
TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA	8
OBJETIVOS	9
METODOLOGÍA	9
RESULTADOS	11
DESENLACES CARDIOVASCULARES	11
Estudio EMPA-REG OUTCOME	11
OTROS DESENLACES	13
COMPARACIÓN con OTROS INHIBIDORES SGLT2	19
COBERTURA EN URUGUAY	20
DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA	22



RESUMEN

Introducción

La diabetes mellitus tipo II (DM II) es el tipo más común de diabetes. Es una enfermedad crónica grave y de gran impacto sanitario, y su prevalencia ha aumentado progresivamente en los últimos decenios. La DM II presenta complicaciones serias a largo plazo, tal como enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares, retinopatía diabética y enfermedad renal crónica entre otras. La empagliflozina es un inhibidor selectivo y reversible del cotransportador de sodio-glucosa 2, disminuyendo la reabsorción de glucosa y sodio a nivel renal. Es utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y de la DM II mal controlada.

Objetivo

El objetivo de este informe es evaluar la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de empagliflozina para el tratamiento de la DM II. Incluye pacientes con DM II que puedan tener o no enfermedad cardiovascular concomitante o factores de riesgo, pero excluye pacientes con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

Metodología

Se efectuó la revisión y el análisis de los Informes de Síntesis de Evidencia (ISE 2023-019 e ISE 2023-021) realizados por el Departamento de Documentación y Análisis de AETSU, y se extrajeron los datos de eficacia y seguridad que se consideraron relevantes para la elaboración de este informe. Se excluyeron los estudios que solo presentaban *outcomes* intermedios no incluidos en la pregunta PICO.

Resultados

Un total de once estudios evaluaron algún componente de la pregunta PICO. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) evaluó la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares, mientras que diez ECAs evaluaron la ocurrencia de desenlaces incluidos en la pregunta PICO considerados como factores de riesgo.

La principal evidencia sobre desenlaces cardiovasculares proviene del ensayo pivotal EMPAREG OUTCOME, un ECA fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con DM II y enfermedad isquémica coronaria, antecedentes de accidente cerebrovascular (ACV) o arteriopatía periférica oclusiva. El estudio encontró una disminución en el riesgo de mortalidad asociada a la empagliflozina, comparada con placebo, que no fue solo estadísticamente sino también clínicamente significativa. Para el desenlace primario, muerte por enfermedad cardiovascular o diagnóstico de infarto de miocardio, la disminución en el riesgo fue de 14% (HR=0,86; IC95%: 0,74 a 0,99). Para mortalidad por



causas cardiovasculares, la disminución fue de 38% (HR=0,62; IC95%: 0,49 a 0,77). Entre los desenlaces no clínicos, la mayoría de los estudios encontraron que el descenso en la hemoglobina glicosilada (HbA1c) asociado a la empagliflozina fue superior a 0,5%, considerado clínicamente significativo. También se encontró una disminución significativa en la presión arterial sistólica y en el peso.

En lo referente a seguridad, empagliflozina generalmente fue bien tolerada. Se asoció con un mayor riesgo de infecciones genitales comparada con placebo, aunque raramente fueron consideradas como un evento adverso grave.

Si bien algunos metaanálisis en red encontraron que la empagliflozina es más beneficiosa que la dapagliflozina, la evidencia debe ser considerada de baja certidumbre dado los sesgos potenciales que pueden explicar esta diferencia.

Conclusiones

En suma, existe evidencia de alta calidad de que la empagliflozina disminuye la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular concomitante. Asimismo, en pacientes con DM II, con o sin enfermedad cardiovascular asociada, empagliflozina disminuye la concentración de HbA1c de forma clínicamente significativa.



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica grave y de gran impacto sanitario. La prevalencia de DM ha aumentado progresivamente en los últimos decenios. A escala mundial se calcula que 422 millones de adultos tenían diabetes en 2014. Desde 1980 la prevalencia mundial de diabetes ha ascendido a casi el doble (del 4,7% al 8,5%), en la población adulta¹. Esto se corresponde con un aumento de sus factores de riesgo principales, tales como el sobrepeso y la obesidad. Fisiopatológicamente, la DM se caracteriza por hiperglucemia crónica, alteración en el metabolismo de los carbohidratos, lípidos y proteínas como consecuencia de los defectos en la secreción de insulina, en la acción de esta o de ambas¹.

La DM de tipo I (DM I) se caracteriza por la producción deficiente de insulina en el organismo. Las personas con este tipo de diabetes necesitan inyecciones diarias de insulina para regular la glucemia. La DM de tipo II (DM II), conocida anteriormente como diabetes no insulino dependiente o de inicio en la edad adulta, obedece a que el organismo no usa la insulina eficazmente². La DM II es el tipo más común de diabetes. Por lo general ocurre en adultos, aunque va en aumento su frecuencia en niños y adolescentes. La glucemia de ayuno alterada y/o la tolerancia alterada a la glucosa, son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los tienen, presentan mayor riesgo de progresar hacia la DM II. La distinción entre DM I y DM II no siempre es clara, y a veces requiere pruebas diagnósticas sofisticadas, por lo que la estimación de prevalencia específica para DM I y DM II es muy dificultosa².

En Uruguay, la prevalencia de diabetes en el 2013 fue estimada en aproximadamente 6% para la población de 15 a 64 años, y es mayor en la población adulta (25 a 64 años) con relación a la población joven (15 a 24 años), según la 2ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles³ realizada en el 2013. La encuesta no reporta estimaciones de la prevalencia específica de DM I y DM II.

El diagnóstico de la DM II se realiza a través de criterios clínicos, de laboratorio y epidemiológicos. Los métodos diagnósticos y de control recomendados son: glucemia basal en plasma venoso, prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y hemoglobina glicosilada (HbA1c)⁴.

El abordaje terapéutico de esta enfermedad consiste en cambios en el estilo de vida del paciente junto con un tratamiento farmacológico. El mismo se basa en la utilización de metformina de primera elección, pudiéndose optar también por glitazonas, sulfonilureas y meglitinidas según cada paciente. Cada seis meses a un año, debe realizarse una valoración de los objetivos de control y del plan terapéutico, adaptándolo en caso de ser necesario⁴.



La determinación de los niveles de glucosa en sangre tiene como finalidad evitar el desarrollo de complicaciones agudas como la hipoglucemia (disminución de los niveles de glucosa en sangre, en general, menos de 70 mg/dl), la hiperglucemia (niveles de glucosa en sangre anormalmente elevados, superiores a 140 mg/dl) o la cetoacidosis (acumulación en sangre de cuerpos cetónicos debido a la carencia de insulina), así como prevenir las complicaciones a largo plazo asociadas a la DM tales como enfermedades cardiovasculares, accidentes cerebrovasculares, claudicación, retinopatía diabética, polineuropatía diabética, pie diabético, deterioro de la audición, apnea del sueño, demencia y enfermedad renal crónica⁵.

TECNOLOGÍA SANITARIA EVALUADA

La empagliflozina (código ATC: A10BK03, nombre comercial: JARDIANCE®) es un inhibidor competitivo reversible y selectivo del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2, por su sigla en inglés) con propiedades de reducción de la reabsorción de glucosa y excreción de sodio a través de la orina⁶.

La SGLT2, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de glucosa filtrada desde el lumen tubular. El fármaco, al inhibir este cotransportador, reduce la reabsorción de glucosa filtrada, lo que disminuye el umbral renal de glucosa y aumenta la excreción de glucosa en la orina. A su vez disminuye la reabsorción de sodio y aumenta la entrega de sodio al túbulo distal. Estas dos acciones conllevan a la disminución tanto de la precarga como de la poscarga del corazón y la regulación a la baja de la actividad simpática⁶.

La posología recomendada para el tratamiento de DM II es de 10 mg por vía oral una vez al día, tanto en monoterapia como en tratamiento adicional en combinación con otros fármacos. En pacientes que toleran 10 mg una vez al día, que tengan una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 60 ml/min/1,73 m² y necesiten un control glucémico más estricto, la dosis se puede aumentar hasta 25 mg una vez al día. Para la insuficiencia cardíaca, la dosis recomendada es de 10 mg de empagliflozina una vez al día^{7,8}.

La *Food and Drug Administration* (FDA)⁷ tiene registrado el fármaco para las siguientes indicaciones:

- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca en pacientes con insuficiencia cardíaca.
- Reducir el riesgo de disminución sostenida de la TFGe, enfermedad renal en etapa terminal, muerte cardiovascular y hospitalizaciones en adultos con enfermedad renal crónica progresiva.
- Reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes mellitus tipo II y enfermedad cardiovascular establecida.
- Mejorar el control glucémico asociado a dieta y ejercicio en adultos con diabetes mellitus tipo II.



No se recomienda la empagliflozina para mejorar el control glucémico de pacientes con DM I. Tampoco se encuentra indicada para mejorar el control glucémico de pacientes con DM II y una TFG \leq 30 mL/min/1,73m², ni se encuentra recomendado para tratar la enfermedad renal crónica de pacientes con poliquistosis renal, o pacientes con historia reciente o que actualmente se encuentren bajo terapia inmunosupresora para el tratamiento de su enfermedad renal⁷.

La *European Medicines Agency* (EMA)⁸ tiene registrado la empagliflozina (Jardiance[®]) para las siguientes indicaciones:

- En diabetes mellitus tipo II: adultos y niños de 10 años o más para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II insuficientemente controlada en combinación con dieta y ejercicios.
- Insuficiencia cardíaca: pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática.
- Enfermedad renal crónica: tratamiento de la enfermedad renal crónica.

OBJETIVO

El objetivo general de este informe es evaluar la eficacia, seguridad y aspectos relacionados a la cobertura en Uruguay del uso de empagliflozina para el tratamiento de la DM II. Incluye pacientes con DM II que puedan tener enfermedad cardiovascular o factores de riesgo para desarrollarla, pero excluye a pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica.

La evaluación de empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardíaca está incluida en los IE 2023-018 I⁹ y 2023-018 II¹⁰ según tengan fracción de eyección disminuida o eyección intermedia o preservada, respectivamente, mientras que la evaluación de empagliflozina en pacientes en enfermedad renal crónica se publica en el IE 2023-020¹¹ (todos los informes realizados por AETSU).

METODOLOGÍA

Se efectuó la revisión y el análisis del ISE 2023-019 e ISE 2023-021, que consisten en informes de síntesis de evidencia propios del proceso de AETSU, y se extrajeron los datos de eficacia y seguridad de los mismos que se consideraron relevantes para la elaboración de este informe. Se excluyeron los estudios que solo presentaban *outcomes* intermedios no incluidos en la pregunta PICO.

De manera secundaria se revisó la sección de estudios excluidos, buscando recuperar aquellos que mediante comparaciones indirectas aporten evidencia complementaria y adecuada. Asimismo, se revisaron informes de evaluación de tecnologías de agencias de Brasil¹², Reino Unido¹³ y Canadá¹⁴ para identificar publicaciones adicionales que pudieran servir de marco general a la elaboración de este informe.



Pregunta PICO

La pregunta PICO planteada para este informe fue readeuada a partir de los ISE 2023-019 e ISE 2023-021:

P - Pacientes con DM II, con o sin enfermedad cardiovascular concomitante, pero sin insuficiencia cardíaca ni enfermedad renal crónica.

I - Empagliflozina en monoterapia o en combinación con otros tratamientos

C - Tratamiento usual de la DM II

O - Resultados de eficacia y seguridad:

- Eficacia: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico (ACV), hospitalización por causas cardiovasculares, muerte por cualquier causa, o una combinación de cualquiera de estos desenlaces.
- Impacto sobre factores de riesgo: hemoglobina glicosilada (HbA1c), presión arterial y peso corporal
- Seguridad: eventos adversos grado 3-4 y eventos adversos serios

Cobertura en el país

Para saber si el medicamento se encuentra registrado ante el Ministerio de Salud Pública (MSP) y si se encuentra incluido en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) se realizó una búsqueda en el sitio web www.msp.gub.uy en el sector “consulta de medicamentos”. En el buscador se introdujo el principio activo, que en este caso fue “empagliflozina”.

En los casos que el medicamento se encuentre incluido en el FTM, se buscó si dicha cobertura se encuentra financiada por el FNR consultando en su página web www.fnr.gub.uy. En el sector de prestaciones/medicamentos se buscó usando si se encontraban en la normativa de cobertura el nombre del principio activo en indicación para la patología.

Consulta de información relevante

AETSU efectuó una Consulta de Información Relevante (CIR) sobre el uso del medicamento para la patología a actores involucrados en el área de conocimiento. Fue realizada a través del envío de un formulario web con preguntas específicas acorde a cada perfil y estuvo disponible para ser completada en el período 30/06/2023 al 30/07/2023. Los actores consultados fueron: la academia (Cátedra de Cardiología, Unidad Académica Centro de Nefrología y Cátedra de Endocrinología y Metabolismo de la Facultad de Medicina de la Udelar), sociedades científicas (Sociedad Uruguaya de Cardiología, Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular, Sociedad de Diabetología



y Nutrición del Uruguay, y Sociedad Uruguaya de Nefrología) y el laboratorio responsable en Uruguay.

RESULTADOS

Un total de once ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) evaluaron algún componente de la pregunta PICO. Un ECA, estudio pivotal, evaluó la ocurrencia de desenlaces clínicos cardiovasculares, mientras que diez ECAs evaluaron la ocurrencia de desenlaces incluidos en la pregunta PICO considerados variables intermedias de relevancia clínica (HbA1c) o factores de riesgo para enfermedad cardiovascular (presión arterial y peso corporal).

Desenlaces cardiovasculares

Estudio EMPA-REG OUTCOME¹⁵

Ensayo doble ciego y controlado con placebo que evaluó la eficacia y seguridad de la empagliflozina en pacientes con DM II, enfermedad cardiovascular establecida y que reciben tratamiento habitual. El estudio se realizó en 590 centros clínicos de todo el mundo, predominantemente ubicados en Europa (41%), Asia (19%) y América Latina (15%). Los pacientes elegibles fueron adultos (≥ 18 años de edad) con DM II, índice de masa corporal (IMC) ≤ 45 y una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) ≥ 30 ml por minuto por $1,73 \text{ m}^2$ de superficie corporal. Todos los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida (definida como historia de enfermedad coronaria, ACV y/o enfermedad arterial periférica oclusiva); en cuanto a fármacos hipoglucemiantes, no habían recibido ninguno durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y tenían un nivel de HbA1c entre 7,0% y 9,0%, o habían recibido terapia hipoglucemiante estable durante al menos 12 semanas antes de la aleatorización y tenían un nivel de HbA1c entre 7,0% y 10,0%.

En total, se aleatorizaron 7020 pacientes adultos en una proporción 1:1:1, 2333 pacientes recibieron tratamiento estándar hipoglucemiante, 2345 empagliflozina 10 mg y 2342 pacientes empagliflozina 25 mg. Las características de los pacientes fueron similares entre los grupos. Respecto al tratamiento previo con antidiabéticos, 74% utilizaba metformina, 48% insulina, 43% sulfonilureas, 11% inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), 4% tiazolidinediona y 3% agonistas de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Después de la semana 12, se alentó a los investigadores a ajustar la terapia hipoglucemiante a su discreción para lograr el control glucémico de acuerdo con las guías de práctica clínica locales.

El *outcome* primario fue denominado MACE, una combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto de miocardio no mortal (excluido el infarto de miocardio

silencioso) o ACV no mortal. El *outcome* secundario principal fue una combinación del resultado primario más la hospitalización por angina inestable. El análisis primario se realizó utilizando un enfoque de intención de tratar (ITT) modificada, incluyendo pacientes que habían recibido al menos una dosis de un fármaco del estudio.

Los resultados para el *outcome* primario combinado MACE indicaron un *hazard ratio* (HR) =0,86 (IC95%: 0,74 a 0,99). El resultado para el *outcome* combinado MACE más hospitalización por angina fue de HR= 0,89 (IC95%: 0,78 a 1,01). La evaluación de otros desenlaces por separado mostró beneficios para los dos grupos que recibieron empagliflozina comparado con placebo: HR= 0,62 (IC95%: 0,49 a 0,77) para muerte por causas cardiovasculares, HR= 0,65 (IC95%: 0,50 a 0,85) para el evento hospitalización por insuficiencia cardíaca y HR= 0,68 (IC95%: 0,57 a 0,82) para muerte por cualquier causa. Cuando los tres grupos (10 mg, 25 mg y tratamiento estándar) se analizaron por separado, el desarrollo del resultado primario combinado fue similar y no difirió significativamente del grupo control: para empagliflozina 10 mg un HR= 0,85 (IC95 %: 0,72 a 1,01), y para el grupo de 25 mg un HR= 0,86 (IC95%: 0,73 a 1,02). La Tabla 1 resume los principales resultados de desenlaces cardiovasculares.

El análisis preespecificado de subgrupos mostró mejores resultados para el *outcome* primario combinado (MACE), en pacientes que usaron el fármaco y tenían: edad ≥ 65 años (HR= 0,71; IC95%: 0,59 a 0,87), latinoamericanos (HR= 0,58; 95%IC: 0,39 a 0,86), individuos con HbA1c $< 8,5\%$ (HR= 0,76; IC95%: 0,64 a 0,90), IMC < 30 kg/m² (HR= 0,74; IC95%: 0,60 a 0,91), TFGe entre 60 y 90 ml/min/1,73 m² (HR= 0,76; IC95%: 0,61 a 0,94) o índice albúmina/creatinina > 300 mg/g (HR= 0,60; IC 5%: 0,49 a 0,96).

Tabla 1. Principales desenlaces cardiovasculares del estudio EMPA-REG OUTCOME

Desenlace Cardiovascular*	Intervención	HR (IC95%)
MACE	empagliflozina 10 o 25 mg	0,86 (0,74 a 0,99)
	empagliflozina 10 mg	0,85 (0,72 a 1,01)
	empagliflozina 25 mg	0,86 (0,73 a 1,02)
MACE + HAI	empagliflozina 10 o 25 mg	0,89 (0,78 a 1,01)
Muerte por ECV	empagliflozina 10 o 25 mg	0,62 (0,49 a 0,77)
Hospitalización por IC	empagliflozina 10 o 25 mg	0,65 (0,50 a 0,85)

*MACE: Muerte por ECV (enfermedad cardiovascular) o Infarto de miocardio (IM)

MACE + HAI: Muerte por ECV, IM u hospitalización por angina inestable

Hospitalización por IC (insuficiencia cardíaca)

En el ECA EMPA-REG OUTCOME, al final del período de 206 semanas, la diferencia en los valores de HbA1c, en comparación con el tratamiento estándar, fue de -0,24% (IC95%: -



0,40 a -0,08) y -0,36% (IC95%: -0,51 a -0,20) para personas que recibieron empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente. Durante el transcurso de este estudio, la empagliflozina, en comparación con el placebo, se asoció con pequeñas reducciones en el peso, la circunferencia de la cintura, el nivel de ácido úrico y la presión arterial sistólica y diastólica, sin aumento en la frecuencia cardíaca y con pequeños aumentos en el colesterol LDL y HDL (valores no reportados).

En lo referente a seguridad, la ocurrencia de eventos adversos fue similar entre el grupo control y los de intervención (empagliflozina 10 mg o 25 mg), y no hubo diferencias estadísticamente significativas para la mayoría de los resultados (cualquier evento adverso, evento adverso grave, hipoglucemia, evento sugestivo de infección urinaria, eventos tromboembólicos y fractura de hueso).

Se observaron menores porcentajes para el grupo que recibió empagliflozina en los eventos de discontinuación por evento adverso (control 91,7% vs. intervención 90,2%), evento adverso grave (control 42,3% vs. intervención 38,2%), muerte (control 5,1% vs. intervención 3,8%), insuficiencia renal aguda (control 6,6% vs. intervención 5,2%) y lesión renal aguda (control 1,6% vs. intervención 1,0%). Sin embargo, el grupo de intervención tuvo una mayor incidencia de infecciones genitales durante todo el estudio (control 1,8% vs. intervención 6,4%).

Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de placebo recibieron medicamentos hipoglucemiantes adicionales comparado con los grupos empagliflozina (31,5% vs. 19,5%) al igual que con medicamentos antihipertensivos (47,4% vs. 40,6%). No hubo diferencias para fármacos hipolipemiantes (27,6% vs. 26,6%) ni para anticoagulantes durante el ensayo (26,7% vs. 25,2%).

Otros desenlaces

Häring y cols. 2013¹⁶ investigaron eficacia y tolerabilidad de empagliflozina como complemento de metformina y sulfonilurea en pacientes con DM II. Pacientes no controlados adecuadamente con metformina y sulfonilurea (HbA1c ≥ 7 a $\leq 10\%$) fueron aleatorizados y tratados con empagliflozina 10 mg una vez al día (n=225), empagliflozina 25 mg (n=216) o placebo (n=225) durante 24 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios clave fueron los cambios con respecto al valor inicial en el peso y la glucosa diaria media en la semana 24.

En la semana 24, los cambios medios ajustados desde el inicio en HbA1c fueron -0,17% (DS 0,05) para placebo versus -0,82% (DS 0,05) con 10 mg y -0,77% (DS 0,05) con 25 mg de empagliflozina ($p < 0,001$ en ambos casos). El tratamiento redujo significativamente la glucosa diaria media, el peso y la presión arterial sistólica (pero no diastólica) vs. placebo. Se informaron eventos adversos en el 62,7%, 67,9% y 64,1% de los pacientes

Tabla 2. Efecto de empagliflozina sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c)

Estudio	Intervención	Comparador	Co-intervenciones	N Total	Seguimiento (semanas)	Diferencia en HbA1c (IC95%)
Häring y cols. 2013	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	metformina + sulfonilureas	666	24	-0,65% (-0,75 a -0,55) -0,60% (-0,70 a -0,50)
Kovacs y cols. 2013	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	pioglitazona -/+ metformina	498	24	-0,50% (-0,64 a -0,36) -0,60% (-0,74 a -0,46)
Ridderstråle y cols. 2014	empagliflozina 25 mg	glimepirida	metformina	1549	104	-0,11 % (-0,19 a -0,02)
Rosenstock y cols. 2014	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	insulina -/+ metformina	563	52	-0,37% (-0,53 a -0,21) -0,46% (-0,62 a -0,30)
Rosenstock y cols. 2015	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	insulina	494	78	-0,6% (-0,8 a -0,4%) -0,7% (-0,9 a -0,5%)
Merker y cols. 2015	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	tratamiento usual	637	76	-0,6% (-0,8 a -0,5%) -0,7% (-0,9 a -0,6%)
Tikkanen y cols. 2015	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	tratamiento usual	825	12	-0,62% (-0,72 a -0,52) -0,65% (-0,75 a -0,55)
DeFronzo y cols. 2015	*empa 25 mg/linagliptina 5 mg *empa 10 mg/linagliptina 5 mg empagliflozina 25 mg empagliflozina 10 mg linagliptina 5 mg	Medida Basal	metformina	686	52	-1,19% (-1,31 a -1,07) -1,08% (-1,20 a -0,96) -0,66% (-0,78 a -0,54) -0,66% (-0,78 a -0,54) -0,70% (-0,82 a -0,58)
Zinman et al. 2015 (EMPA-REG OUTCOMES)	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	hipoglucemiantes varios	7.020	206	-0,24% (-0,40 a -0,08) -0,36% (-0,51 a -0,20)
Søfteland y cols. 2017	empagliflozina 10 mg empagliflozina 25 mg	Placebo	metformina + linagliptina	333	24	-0,79% (-1,02 a -0,55) -0,70% (-0,93 a -0,46)
Ferdinand et al. 2019	empagliflozina 10-25 mg	Placebo	tratamiento usual	157	24	-0,78% (-1,18 a -0,38)

*empa: empagliflozina



que recibieron placebo y empagliflozina 10 y 25 mg, respectivamente. Se informaron eventos compatibles con infección del tracto urinario en el 8,0%, 10,3% y 8,3% de los pacientes que recibieron placebo y empagliflozina 10 y 25 mg, respectivamente (mujeres: 13,3%, 18,0% y 17,5%, respectivamente; hombres: 2,7%, 2,7% y 0%, respectivamente). Se informaron eventos compatibles con infección genital en 0,9%, 2,7% y 2,3% de los pacientes que recibieron placebo y empagliflozina 10 y 25 mg, respectivamente (mujeres: 0,9%, 4,5% y 3,9%, respectivamente; hombres: 0,9% en cada grupo).

Kovacs y cols. 2013¹⁷ investigaron eficacia y seguridad de empagliflozina como terapia complementaria a pioglitazona con o sin metformina en pacientes con DM II. Pacientes con HbA1c ≥ 7 y $\leq 10\%$ fueron aleatorizados y tratados con empagliflozina 10 mg/día (n=165), empagliflozina 25 mg/día (n=168) o placebo (n=165) durante 24 semanas. Los criterios de valoración incluyeron cambios desde el inicio en HbA1c (criterio de valoración principal), glucosa plasmática en ayunas y peso corporal en la semana 24.

Los cambios en la media ajustada \pm del error estándar en HbA1c fueron $-0,6\% \pm 0,07$ y $-0,7\% \pm 0,07$ con empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, frente a $-0,1\% \pm 0,07$ con placebo (ambos $p < 0,001$). Más pacientes con HbA1c $\geq 7\%$ al inicio alcanzaron una HbA1c $< 7\%$ con empagliflozina 10 mg (23,8%) y 25 mg (30,0%) frente a placebo (7,7%), en ambos casos significativo ($p < 0,001$). La glucosa plasmática en ayunas con empagliflozina tuvo un descenso ($-0,94$ mmol/l para 10 mg y $-1,22$ mmol/l para 25 mg) y aumentó con placebo ($+0,36$ mmol/l; ambos $p < 0,001$). La media ajustada \pm error estándar de los cambios en el peso fue $-1,62$ kg $\pm 0,21$ y $-1,47$ kg $\pm 0,21$ con empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, frente a $+0,34$ kg $\pm 0,21$ con placebo (ambos $p < 0,001$). Proporciones similares de pacientes informaron eventos adversos con empagliflozina (67,3% y 71,4% para 10 y 25 mg) y placebo (72,7%). Entre el 1,2% y el 2,4% de los pacientes tratados con 10 o 25 mg de empagliflozina y el 1,8% con placebo notificaron hipoglucemia confirmada.

Ridderstråle y cols. 2014¹⁸ evaluaron eficacia y seguridad de empagliflozina y la sulfonilurea glimepirida como complemento a la metformina en pacientes con DM en un ensayo doble ciego de fase 3. Pacientes ≥ 18 años con DM II y concentraciones de HbA1c entre 7 y 10% a pesar del tratamiento con metformina y asesoramiento sobre dieta y ejercicio, fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a recibir empagliflozina (25 mg/día, por vía oral) o glimepirida (1-4 mg una vez al día, por vía oral) como complemento de la metformina durante 104 semanas. Los pacientes y los investigadores estaban cegados a la asignación del tratamiento. El criterio de valoración principal fue el cambio con respecto al valor inicial en los niveles de HbA1c en las semanas 52 y 104. Se realizó un análisis ITT modificado incluyendo pacientes que fueron tratados con al menos una dosis del fármaco del estudio y tenían HbA1c inicial.



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir empagliflozina (n=769) o glimepirida (n=780). En la semana 104, la diferencia media ajustada en el cambio desde el valor inicial en HbA1c con empagliflozina vs. glimepirida fue de -0,11% (IC95%: -0,19 a -0,02; p=0,0153 para superioridad). Se informaron eventos adversos en 661 (86%) pacientes tratados con empagliflozina y 673 (86%) pacientes tratados con glimepirida. Se informaron eventos adversos graves en 72 (9%) pacientes del grupo de empagliflozina y 68 (9%) del grupo de glimepirida. Se informaron eventos adversos graves en 119 (16%) pacientes en el grupo de empagliflozina y 89 (11%) en el grupo de glimepirida. Se notificaron acontecimientos adversos hipoglucémicos confirmados (glucosa plasmática $\leq 3,9$ mmol/L o que requirieron asistencia) en la semana 104 en 19 (2%) pacientes tratados con empagliflozina y 189 (24%) pacientes tratados con glimepirida.

Rosenstock y cols. 2014¹⁹ evaluaron eficacia y seguridad de empagliflozina agregado a múltiples inyecciones diarias de insulina en pacientes obesos con DM II. Pacientes no controlados adecuadamente con insulina, con o sin metformina (HbA1c media 8,3%; IMC 34,8 kg/m²; dosis de insulina 92 unidades internacionales/día) fueron aleatorizados y tratados con una dosis diaria de empagliflozina 10 mg (n=186), 25 mg (n=189) o placebo (n=188) durante 52 semanas. La dosis de insulina debía permanecer estable en las semanas 1 a 18, ajustarse para cumplir los objetivos de glucosa en las semanas 19 a 40 y luego estable en las semanas 41 a 52. El criterio de valoración principal fue el cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c en la semana 18. Los criterios de valoración secundarios fueron los cambios con respecto al valor inicial en la dosis de insulina, el peso y la HbA1c en la semana 52.

Los cambios medios ajustados \pm SE desde el inicio en HbA1c fueron -0,50% \pm 0,05 para placebo vs. -0,94% \pm 0,05 y -1,02% \pm 0,05 para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, en la semana 18 (ambas p<0,001). En la semana 52, reducciones adicionales con la titulación de insulina dieron como resultado cambios con respecto al valor inicial en la HbA1c de -0,81% \pm 0,08, -1,18% \pm 0,08 y -1,27% \pm 0,08 con placebo, empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente, presentando valores de HbA1c final de 7,5%, 7,2% y 7,1%, respectivamente. Más pacientes alcanzaron una HbA1c <7% (<53 mmol/mol) con empagliflozina (42%) vs. placebo (21%; p<0,01). Empagliflozina 10 mg y 25 mg redujeron las dosis de insulina (-9 a -11 unidades internacionales/día) y el peso (-2,4 a -2,5 kg) vs. placebo (todos p<0,01) en la semana 52.

El mismo grupo de **Rosenstock y cols. (2015)**²⁰ evaluó eficacia y tolerabilidad de empagliflozina agregada a pacientes con DM II no controlados adecuadamente con insulina (HbA1c >7 a $\leq 10\%$) con insulina basal. Participantes fueron aleatorizados a empagliflozina 10 mg (n=169), 25 mg (n=155) o placebo (n = 170) durante 78 semanas. Las características iniciales estaban equilibradas entre los grupos (media HbA1c= 8, IMC 32,2 kg/m²). La dosis de insulina basal debía permanecer constante durante 18 semanas y luego podía ajustarse a discreción del investigador. El criterio de valoración principal fue el cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c en la semana 18. Los criterios de



valoración secundarios clave fueron los cambios con respecto al valor inicial en la HbA1c y la dosis de insulina en la semana 78.

En la semana 18, la media ajustada \pm los cambios en el error estándar desde el inicio en HbA1c fueron de $0,0\% \pm 0,1$ ($-0,1 \pm 0,8$ mmol/mol) para el placebo, en comparación con $-0,6\% \pm 0,1$ ($-6,2 \pm 0,8$ mmol/mol) y $-0,7\% \pm 0,1$ ($-7,8 \pm 0,8$ mmol/mol) para empagliflozina 10 y 25 mg, respectivamente (ambos $p < 0,001$). En la semana 78, empagliflozina 10 y 25 mg redujeron significativamente la HbA1c, la dosis de insulina y el peso frente a placebo (todos $p < 0,01$), y empagliflozina 10 mg también redujo significativamente la presión arterial sistólica frente a placebo ($p = 0,004$). Porcentajes similares de pacientes tenían hipoglucemia confirmada en todos los grupos (35, 35 y 36% para placebo y empagliflozina 10 y 25 mg, respectivamente). Se informaron eventos compatibles con infección del tracto urinario en el 9, 15 y 12 % de los pacientes que recibieron placebo, empagliflozina 10 y 25 mg, y eventos compatibles con infección genital en el 2, 8 y 5%, respectivamente.

Merker y cols. 2015²¹ investigaron eficacia y seguridad a largo plazo de la empagliflozina como complemento de la metformina en personas con DM II. De 637 participantes tratados con empagliflozina 10 mg, 25 mg o placebo una vez al día durante 24 semanas, 463 (72,7%) fueron tratados en un ensayo de extensión doble ciego durante ≥ 52 semanas. Los criterios de valoración exploratorios preespecificados incluyeron cambios desde el inicio en la HbA1c, el peso y la presión arterial en la semana 76.

En comparación con placebo, los cambios medios ajustados desde el inicio en la HbA1c (media inicial general \pm DE 63 ± 9 mmol/mol [$7,9\% \pm 0,9$]) fueron -7 mmol/mol ($-0,6\%$; IC95%: -8 a -5 mmol/mol [$-0,8$ a $-0,5\%$]; $p < 0,001$) y -8 mmol/mol ($-0,7\%$; IC95%: -10 a -6 mmol/mol [$-0,9$ a $-0,6\%$]; $p < 0,001$), con empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente. En comparación con el placebo, los cambios medios ajustados desde el inicio en el peso fueron $-1,9$ kg (IC95%: $-2,5$ a $-1,3$; $p < 0,001$) y $-2,2$ kg (IC95%: $-2,8$ a $-1,6$; $p < 0,001$) para empagliflozina 10 mg y 25 mg, respectivamente. La empagliflozina produjo reducciones sostenidas de la presión arterial sistólica en comparación con el placebo. Se informaron eventos adversos en el 77,7%, 80,2% y 72,0% de los participantes que recibieron placebo, empagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg, respectivamente. Se informaron eventos adversos de hipoglucemia confirmados (glucosa $\leq 3,9$ mmol/l y/o evento que requirió asistencia) en el 3,4%, 4,1% y 4,2% de los participantes en estos grupos, respectivamente.

Tikkanen y cols. 2015²² tuvieron por objetivo investigar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de empagliflozina en pacientes con DM II e hipertensión. Un total de 825 pacientes con DM II e hipertensión (presión arterial sistólica sentada media de 130-159 mmHg y presión arterial diastólica de 80-99 mmHg) fueron aleatorizados con doble cegamiento para recibir 10 mg o 25 mg de empagliflozina o placebo una vez al día durante 12 semanas.



En la semana 12, la diferencia de medias ajustada vs. placebo en el cambio desde el inicio en la PAS media de 24 hs (mediante monitorización ambulatoria de la presión arterial [MAPA]) fue de -3,44 mmHg (IC95%: -4,78 a -2,09) con 10 mg y -4,16 mmHg (IC95%: -5,50 a -2,83) con 25 mg de empagliflozina (ambos $p < 0,001$). En la semana 12, la diferencia de medias ajustada vs. placebo en el cambio desde el valor inicial en la PAD media de 24 hs (MAPA) fue de -1,36 mmHg (IC95%: -2,15 a -0,56) con 10 mg y -1,72 mmHg (IC95%: -2,51 a -0,93) con 25 mg de empagliflozina (ambos $p < 0,001$). Los cambios en la PA en el consultorio fueron consistentes con la MAPA. La diferencia de medias ajustadas vs. placebo en el cambio desde el valor inicial en HbA1c para la semana 12 fue -0,62% (IC95%: -0,72 a -0,52) con 10 mg y -0,65% (IC95%: -0,75 a -0,55) con 25 mg de empagliflozina (ambos $p < 0,001$). En forma global empagliflozina fue bien tolerada: un paciente que recibió placebo y un paciente que recibió 10 mg de empagliflozina informaron eventos compatibles con depleción de volumen.

DeFronzo y cols. 2015²³ evaluaron eficacia y seguridad de combinaciones de empagliflozina/linagliptina como terapia de 2ª línea en pacientes con DM II no controlados adecuadamente con metformina. Los sujetos fueron asignados al azar a una combinación de empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg ($n=137$), empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg ($n=136$), empagliflozina 25 mg ($n=141$), empagliflozina 10 mg ($n=140$), o linagliptina 5 mg ($n=132$) como complemento a la metformina durante 52 semanas. El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la HbA1c en la semana 24.

Las reducciones en la HbA1c (media inicial 7,90% $\pm 8,02$) logradas en el grupo con empagliflozina/linagliptina fueron superiores a aquellas con empagliflozina o linagliptina solas como complemento a metformina. Los cambios medios ajustados (SE) desde el inicio fueron -1,19% (0,06) con empagliflozina 25 mg/linagliptina 5 mg, -1,08% (0,06) con empagliflozina 10 mg/linagliptina 5 mg, -0,62% (0,06) con empagliflozina 25 mg, -0,66% (0,06) con empagliflozina 10 mg y -0,70% (0,06) con linagliptina 5 mg ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). En estos grupos el 61,8%, 57,8%, 32,6%, 28,0% y 36,1% (respectivamente) de los sujetos con HbA1c inicial $\geq 7\%$ tenían HbA1c $< 7\%$ en la semana 24. La eficacia se mantuvo en la semana 52. La proporción de sujetos con eventos adversos (EA) durante 52 semanas fue similar en todos los brazos de tratamiento (68,6-73,0%), y ningún EA hipoglucémico requirió asistencia.

Søfteland y cols. 2017²⁴ evaluaron la eficacia y seguridad de empagliflozina vs. placebo como terapia complementaria en pacientes con DM II y control glucémico inadecuado con linagliptina y metformina. Pacientes con HbA1c $\geq 8,0\%$ y $\leq 10,5\%$ mientras recibían metformina en dosis estable recibieron linagliptina 5 mg ($n=606$) en forma abierta durante 16 semanas. Posteriormente, aquellos con HbA1c $\geq 7,0$ y $\leq 10,5\%$ fueron aleatorizados para recibir tratamiento doble ciego, doble simulación con empagliflozina 10 mg ($n=112$), 25 mg ($n=111$), o placebo ($n = 110$) durante 24 semanas; todos los pacientes continuaron el tratamiento con metformina y linagliptina 5 mg. El criterio de



valoración principal fue el cambio con respecto al valor inicial en la HbA1c después de 24 semanas de tratamiento doble ciego.

En la semana 24, empagliflozina redujo significativamente la HbA1c (media inicial 7,96-7,97% vs. placebo; las diferencias medias ajustadas en el cambio desde el inicio con empagliflozina 10 y 25 mg vs. placebo fueron -0,79% (IC95%: -1,02 a -0,55) y -0,70% (IC95%: -0,93 a -0,46), respectivamente (ambos $p < 0,001$). La glucosa plasmática en ayunas y el peso se redujeron significativamente en ambos grupos de empagliflozina vs. placebo ($p < 0,001$ para todas las comparaciones). Más pacientes que recibieron placebo que empagliflozina 10 y 25 mg informaron eventos adversos durante el tratamiento doble ciego (68,2% vs. 55,4% y 51,8%, respectivamente).

Ferdinand y cols. 2019²⁵ condujeron un ECA que evaluó empagliflozina vs. placebo en pacientes afrodescendientes con DM II e hipertensión arterial (HTA). La aleatorización fue 1:1, incluyendo 80 participantes en el grupo intervención, que recibió empagliflozina 10 mg las primeras 4 semanas y 25 mg en las siguientes, y 77 participantes en el grupo control. El estudio duró 26 semanas. En el grupo placebo, 14 participantes discontinuaron debido a pérdida de seguimiento, retiro de consentimiento y 3 por razones desconocidas. En el grupo intervención también discontinuaron 14 participantes debido a las mismas causas. El tiempo de intervención fue de 24 semanas.

El *outcome* primario de este estudio fue el cambio en la concentración de HbA1c desde el inicio hasta la semana 24. La media en el cambio en la HbA1c en el grupo de empagliflozina fue de -0,77% en comparación con un aumento de 0,07% en el grupo placebo; la diferencia corregida fue -0,78% (IC95% -1,18 a -0,38; $p = 0,0002$). Empagliflozina redujo también significativamente la PAS ambulatoria de 24 hs vs. placebo en las semanas 12 y 24 (diferencia corregida con placebo) = -5,21 mmHg; IC95%: -9,24 a -1,18) y -8,39 mmHg (IC95%: -13,74 a -3,04), respectivamente. La presión arterial diastólica también se redujo, pero de forma no significativa.

Comparación con otros inhibidores SGLT2

No existen comparaciones directas entre empagliflozina y dapagliflozina. Dos metaanálisis en red recientes realizaron comparaciones indirectas para estimar beneficios relativos de los dos fármacos. Los dos estiman que la empagliflozina es más beneficiosa. Täger et al. 2021²⁶ estimaron que el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular para el tratamiento con empagliflozina comparado con dapagliflozina fue de 0,72 (IC95%: 0,58 a 0,90). Jiang et al. 2022²⁷ obtuvieron que el tratamiento con empagliflozina 10 mg y 25 mg produjo riesgos significativamente menores de mortalidad por todas las causas en comparación con dapagliflozina 10 mg, con OR=0,75; IC95%: 0,60 a 0,95) y OR=0,74 (IC95%: 0,59 a 0,93), respectivamente. Estas estimaciones deben ser consideradas como evidencia con alto nivel de incertidumbre, y serán analizadas con más profundidad en la sección de Discusión y Conclusiones.



COBERTURA DE LA TECNOLOGÍA

La empagliflozina se encuentra registrada en Uruguay en el Departamento de Medicamentos del MSP con los nombres comerciales de Jardiance® (presentación en comprimidos de 10 mg y 25 mg) y Jardiance Duo® (presentación en comprimidos de 12,5 mg en combinación con metformina 850 mg).

La página del MSP indica que ninguna de estas presentaciones se encuentra incluida en el FTM.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La evidencia sobre la eficacia de empagliflozina para desenlaces cardiovasculares considerados duros, tal como mortalidad por enfermedad cardiovascular y hospitalización en pacientes con DM II sin enfermedad renal crónica ni insuficiencia cardíaca proviene principalmente del ensayo EMPA-REG OUTCOME¹⁵. Este estudio es un ECA con bajo riesgo de sesgo, y la evidencia proveniente de él debe ser considerada de alta calidad dada su validez interna. Todos los pacientes incluidos presentaban enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad coronaria isquémica, antecedentes de ACV y/o arteriopatía periférica oclusiva. Asimismo, la gran mayoría estaban tratados con hipoglucemiantes orales y/o insulina.

La disminución en el riesgo de mortalidad asociada a la empagliflozina, comparada con placebo, fue no solo estadísticamente sino también clínicamente significativa. Para el desenlace primario, muerte por enfermedad cardiovascular o diagnóstico de infarto de miocardio, la disminución en el riesgo fue de 14% (HR=0,86; IC95%: 0,74 a 0,99). Para mortalidad por causas cardiovasculares, la disminución fue de 38% (HR=0,62; IC95%: 0,49 a 0,77).

Entre los desenlaces no clínicos, la HbA1c es considerado uno de los más importantes, no solo por ser un indicador del control glucémico durante los dos o tres meses previos a la medida de la concentración, sino que también se correlaciona bien con el riesgo de complicaciones de DM II a largo plazo²⁸. La mayoría de los estudios encontraron que el descenso en la HbA1c asociado a la empagliflozina es superior a 0,5% (un descenso considerado clínicamente significativo²⁹). En lo que refiere al efecto sobre otros factores de riesgo, la empagliflozina, comparada con placebo, provoca una leve disminución en la presión arterial sistólica (diferencia promedio de -3,29 mmHg; IC95%: -4,16 a -2,41), así como en la diastólica (diferencia promedio de -1,68 mmHg; IC95%: -2,09 a -1,27). El efecto sobre el peso tiene mayor significancia clínica, y el descenso se mantiene al año y a los 2 años de tratamiento (diferencia promedio de -1,92 kg; IC95%: -2.41 a -1.43 kg)³⁰.

En lo referente a seguridad, la empagliflozina en general fue bien tolerada, y la ocurrencia de eventos adversos fue similar entre los pacientes que recibieron este fármaco o placebo. La principal diferencia es la mayor incidencia de infecciones genitales



en pacientes tratados con empagliflozina (sobre todo en mujeres), aunque raramente estos eventos adversos fueron considerados severos.

Dos metaanálisis en red encontraron que el beneficio con empagliflozina era superior al beneficio producido por dapagliflozina. Estos resultados deben ser considerados con mucha cautela en función de la fuente indirecta de evidencia. La diferencia en el beneficio de supervivencia entre los dos inhibidores SGLT2 puede explicarse potencialmente por las diferencias en las poblaciones de los ensayos pivotaes. Por ejemplo, el número de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica establecida en EMPA-REG-OUTCOME fue significativamente mayor que en ensayo pivotal de dapagliflozina (DECLARE-TIMI 58³¹). La tasa de mortalidad en el grupo de placebo del ensayo EMPA-REG-OUTCOME fue mayor que en la del DECLARE-TIMI 58, lo que resalta las diferencias entre las poblaciones. Asimismo, las diferencias en el tratamiento antidiabético y/o cardiovascular de base pueden haber afectado el número de criterios de valoración cardiovasculares.

En suma, existe evidencia de alta calidad de que la empagliflozina disminuye la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con DM II y enfermedad cardiovascular concomitante. Asimismo, en pacientes con DM II, con o sin enfermedad cardiovascular asociada, empagliflozina disminuye la concentración de HbA1c en valores clínicamente significativos.

No existen comparaciones directas en poblaciones similares de pacientes para los efectos de empagliflozina y dapagliflozina: la evidencia recabada debe ser considerada de baja certidumbre dado los sesgos potenciales.



BIBLIOGRAFÍA

1. WHO - World Health Organization (2016). Global report on diabetes. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/204871>
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet*. 2016; 387:1513-1530. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00618-8.
3. Ministerio de Salud Pública - Dirección General de la Salud (2018). Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles, Uruguay 2018.
4. Ministerio de Salud Pública - Dirección General de la Salud (2017). Guía de práctica clínica de diabetes mellitus tipo 2 para la atención en el ámbito ambulatorio Ministerio de Salud Pública Dirección General de la Salud, 2017
5. Perestelo-Pérez L, Rivero-Santana A, García-Lorenzo B et al. Efectividad, seguridad y coste-efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (SMCG-TR) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2015. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
6. Frampton JE. Empagliflozin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*. 2018; 78:1037-1048. doi: 10.1007/s40265-018-0937-z
7. European Medicines Agency (EMA). Ficha técnica o resumen de las características del producto Jardiance®. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
8. Food and Drug Administration (FDA). Drugs@FDA; FDA approved drugs. Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> Jardiance® Highlights of prescribing information.
9. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida. Informe de evaluación IE 2023-018 I. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
10. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Empagliflozina en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia o preservada. Informe de evaluación IE 2023-018 II. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
11. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Uruguay (AETSU). Empagliflozina en enfermedad renal crónica. Informe de evaluación IE 2023-020. Montevideo, Uruguay; 2023. Disponible en: www.aetsu.org.uy
12. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - CONITEC, 2023. Empagliflozina e dapagliflozina para o tratamento de diabetes



- mellitus tipo 2. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. CONITEC, Brasil, 2020.
13. NICE - The National Institute for Health and Care Excellence. Technology appraisal guidance. Empagliflozin in combination therapy for treating type 2 diabetes. Published: 25 March 2015. www.nice.org.uk/guidance/ta336
 14. CADTH. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors for Type 2 Diabetes Mellitus. CADTH Reference list. Ottawa, Canada, 2016. 2022.
 15. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 26; 373:2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720.
 16. Häring HU, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle HJ et al. 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.* 2013; 36:3396-404. doi: 10.2337/dc12-2673
 17. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ et al. Empagliflozin improves glycaemic 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 Obes Metab.* 2014 Feb;16(2):147-58. doi: 10.1111/dom.12188. Epub 2013 Aug 22. PMID: 23906415.
 18. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014; 2:691-700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2
 19. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ et al. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014; 37:1815-23. doi: 10.2337/dc13-3055
 20. Rosenstock J, Jelaska A, Zeller C, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ et al. Impact of empagliflozin added on to basal insulin in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin: a 78-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab.* 2015; 17:936-48. doi: 10.1111/dom.12503
 21. Merker L, Häring HU, Christiansen AV, Roux F, Salsali A, Kim G et al. Empagliflozin as add-on to metformin in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2015; 32:1555-67. doi: 10.1111/dme.12814



22. Tikkanen I, Narko K, Zeller C, Green A, Salsali A, Broedl UC et al. Empagliflozin reduces blood pressure in patients with type 2 diabetes and hypertension. *Diabetes Care*. 2015; 38:420-8. doi: 10.2337/dc14-1096
23. DeFronzo RA, Lewin A, Patel S, Liu D, Kaste R, Woerle HJ et al. Combination of empagliflozin and linagliptin as second-line therapy in subjects with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. *Diabetes Care*. 2015; 38:384-93. doi: 10.2337/dc14-2364. Erratum in: *Diabetes Care*. 2015; 38:1173.
24. Søfteland E, Meier JJ, Vangen B, Toorawa R, Maldonado-Lutomirsky M, Broedl UC. Empagliflozin as Add-on Therapy in Patients With Type 2 Diabetes Inadequately Controlled With Linagliptin and Metformin: A 24-Week Randomized, Double-Blind, Parallel-Group Trial. *Diabetes Care*. 2017; 40:201-209. doi: 10.2337/dc16-1347
25. Ferdinand KC, Izzo JL, Lee J, Meng L, George J, Salsali A et al. Antihyperglycemic and Blood Pressure Effects of Empagliflozin in Black Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Hypertension. *Circulation*. 2019; 138:2098-2109. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036568
26. Täger T, Atar D, Agewall S, Katus HA, Grundtvig M, Cleland JGF, Clark AL, Fröhlich H, Frankenstein L. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev*. 2021 Nov;26(6):1421-1435. doi: 10.1007/s10741-020-09954-8. PMID: 32314085; PMCID: PMC8510986.
27. Jiang Y, Yang P, Fu L, Sun L, Shen W, Wu Q. Comparative Cardiovascular Outcomes of SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Mar 16;13:802992. doi: 10.3389/fendo.2022.802992. PMID: 35370961; PMCID: PMC8967154.
28. Sherwani SI, Khan HA, Ekhzaimy A, Masood A, Sakharkar MK. Significance of HbA1c Test in Diagnosis and Prognosis of Diabetic Patients. *Biomark Insights*. 2016; 11:95-104. doi: 10.4137/BMI.S38440
29. NICE. Internal Clinical Guidelines Team. Type 2 Diabetes in Adults: Management. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015 Dec. (NICE Guideline, No. 28.) Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
30. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021; 23:2116-2124. doi: 10.1111/dom.14451
31. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019; 380:347-57. doi: 10.1056/nejmoa1812389