

INVESTIGACIÓN ORIGINAL

Empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca, fracción de eyección reducida y sobrecarga de volumen: ensayo *EMPEROR-Reduced*



Milton Packer, MD,^{a,b} Stefan D. Anker, MD, PHD,^c Javed Butler, MD, MPH,^d Gerasimos Filippatos, MD,^e Joao Pedro Ferreira, MD,^f Stuart J. Pocock, PHD,^g Naveed Sattar, MD, PHD,^h Martina Brueckmann, MD,^{i,j} Waheed Jamal, MD,ⁱ Daniel Cotton, MS,^k Tomoko Iwata, MS,^l Faiez Zannad, MD, PHD,^f por los comités e investigadores del EMPEROR-Reduced Trial

RESUMEN

ANTECEDENTES Los investigadores han planteado la hipótesis de que los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) ejercen efectos diuréticos que contribuyen a producir su capacidad de reducir los eventos graves de insuficiencia cardiaca, y que esta acción tiene especial importancia en los pacientes con retención de líquidos.

OBJETIVOS Este estudio tuvo como objetivo evaluar los efectos del inhibidor de SGLT2 empagliflozina sobre los parámetros de valoración de síntomas, estado de salud e insuficiencia cardiaca grave en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente.

MÉTODOS En este ensayo aleatorizado y doble ciego se compararon los efectos de la empagliflozina con los de un placebo en 3730 pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección reducida, con o sin diabetes. Aproximadamente un 40% de los pacientes habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas previas a la inclusión en el estudio.

RESULTADOS Los pacientes que habían tenido una sobrecarga de volumen reciente mostraron una mayor probabilidad de haber sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca y de haber recibido medicación diurética intravenosa en un contexto ambulatorio en los 12 meses previos, así como de presentar un evento de insuficiencia cardiaca tras la asignación aleatoria, a pesar de que fue más probable que recibieran tratamiento con dosis altas de un diurético del asa de forma ambulatoria ($p < 0,001$ en todos los casos). En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca; redujo el total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca; y mejoró el estado de salud y la clase funcional de los pacientes. Sin embargo, a pesar de la predisposición de los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente a presentar retención de líquidos, la magnitud de estos efectos beneficiosos (incluso después de 1 mes de tratamiento) no fue más notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente (valores de p para la interacción $> 0,05$). Los cambios del peso corporal, el hematocrito y los péptidos natriuréticos (todos los cuales pueden ser indicativos de una acción diurética de los inhibidores de SGLT2) no tuvieron trayectorias estrechamente paralelas a lo largo del tiempo o en los pacientes individuales.

CONCLUSIONES Considerados en conjunto, los resultados de este estudio no respaldan un papel predominante de la diuresis para explicar los cambios fisiológicos o los beneficios clínicos que producen los inhibidores de SGLT2 en la evolución de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con una fracción de eyección reducida. (EMPagliflozin outcome Trial in Patients With chrOnic hearT Failure With Reduced Ejection Fraction [EMPEROR-Reduced]; NCT03057977) (J Am Coll Cardiol 2021;77:1381-92) © 2021 Los autores. Publicado por Elsevier en nombre de la American College of Cardiology Foundation. Este es un artículo de acceso abierto (open access) que se publica bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



Para escuchar el audio del resumen en inglés de este artículo por el Editor Jefe del JACC, Dr. Valentin Fuster, consulte JACC.org

Se ha propuesto que la acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) de fomentar la natriuresis y la diuresis osmótica (1-4) puede ser un mecanismo central a través del cual estos fármacos reduzcan las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en los ensayos clínicos a gran escala (5-7). La retención de sodio en los pacientes con insuficiencia cardiaca está relacionada con un aumento de la reabsorción de sodio en el túbulo proximal (8) y al atenuar la reabsorción de sodio en ese lugar, los inhibidores de SGLT2 podrían potenciar el efecto de los fármacos diuréticos que actúan en el asa de Henle (2,9,10). Algunos investigadores han relacionado los efectos de los inhibidores de SGLT2 de aumento del hematocrito y disminución del peso corporal y de los péptidos natriuréticos circulantes (6,7) con un efecto de contracción del volumen plasmático y extracelular producido por la diuresis (11-13). Sin embargo, las acciones de los inhibidores de SGLT2 sobre esos biomarcadores pueden explicarse por mecanismos que son independientes de la excreción de sodio y agua (14-17).

Se ha propuesto que si una acción diurética de los inhibidores de SGLT2 conduce a una reducción de los eventos de insuficiencia cardiaca, este efecto beneficioso sería especialmente manifiesto en los pacientes con insuficiencia cardiaca en los que la retención de líquidos constituye una característica importante en sus antecedentes y su curso clínico (18,19). Estos pacientes presentan habitualmente episodios continuados de edema y otros signos de congestión de órganos y sobrecarga de volumen, experimentan síntomas más graves y mayor inestabilidad clínica y requieren tratamientos ambulatorios y hospitalarios, en especial una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos (20,21). Este curso clínico desfavorable se observa con frecuencia a pesar del empleo de dosis de mantenimiento de fármacos diuréticos orales, y esta observación sugiere la existencia de un estado de resistencia a los diuréticos (21,22). Se ha propuesto que los inhibidores de SGLT2, al actuar sobre la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, superan la resistencia diurética

del asa que pueden actuar en un lugar más distal (23).

Si la capacidad de los inhibidores de SGLT2 de potenciar el efecto de los diuréticos del asa es importante, los pacientes que han sufrido episodios recientes o repetidos de sobrecarga de volumen podrían tener una probabilidad especialmente alta de mostrar una reducción de los eventos de insuficiencia cardiaca durante el tratamiento a largo plazo con inhibidores de SGLT2. Esta hipótesis se evaluó específicamente en un análisis secundario del ensayo EMPEROR-Reduced (*EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heart Failure With Reduced Ejection Fraction*), en el que se examinó la eficacia y la seguridad de la empagliflozina en pacientes con insuficiencia cardiaca y una fracción de eyección reducida.

MÉTODOS

El diseño del ensayo EMPEROR-Reduced se ha descrito ya con anterioridad (8). Se obtuvo la aprobación ética de cada uno de los centros de estudio y todos los pacientes dieron su consentimiento informado; el identificador de registro en ClinicalTrials.gov es NCT03057977.

Los pacientes participantes en el ensayo presentaban una insuficiencia cardiaca con una clase funcional II a IV de la *New York Heart Association* (NYHA) y una fracción de eyección $\leq 40\%$, y se les estaban aplicando todos los tratamientos apropiados para la insuficiencia cardiaca. Incluimos en el estudio preferentemente a pacientes con una fracción de eyección $\leq 30\%$ al exigir que los pacientes con una fracción de eyección más alta hubieran estado hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los 12 meses previos o presentaran una elevación sustancial de las concentraciones de propéptido natriurético tipo B aminoterminal (NT-proBNP) (es decir, ≥ 1000 pg/ml o ≥ 2500 pg/ml en los pacientes con una fracción de eyección del 31% al 35% o del 36% al 40%, respectivamente); estos umbrales se aumentaron al doble en los

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

FGe = filtración glomerular estimada

HR = *hazard ratio*

IC = intervalo de confianza

NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal

NYHA = *New York Heart Association*

SGLT2 = cotransportador de sodio-glucosa 2

^aBaylor Heart and Vascular Institute, Baylor University Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos; ^bImperial College, Londres, Reino Unido; ^cDepartment of Cardiology, Berlin Institute of Health Center for Regenerative Therapies, German Centre for Cardiovascular Research Partner Site Berlin, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Alemania; ^dDepartment of Medicine, University of Mississippi School of Medicine, Jackson, Mississippi, Estados Unidos; ^eNational and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Athens University Hospital Attikon, Atenas, Grecia; ^fInvestigation Network Initiative-Cardiovascular and Renal Clinical Trialists, University Hospital, University of Lorraine, Nancy, Francia; ^gDepartment of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine, Londres, Reino Unido; ^hBritish Heart Foundation Glasgow Cardiovascular Research Centre, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido; ⁱBoehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Alemania; ^jFaculty of Medicine Mannheim, University of Heidelberg, Mannheim, Alemania; ^kBoehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, Connecticut, Estados Unidos; y la ^lBoehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Alemania.

Los autores atestiguan que cumplen los reglamentos de los comités de estudios en el ser humano y de bienestar animal de sus respectivos centros y las directrices de la *Food and Drug Administration*, incluida la obtención del consentimiento del paciente cuando procede. Puede consultarse una información más detallada en el *Author Center*.

Original recibido el 28 de diciembre de 2020; original revisado recibido el 14 de enero de 2021, aceptado el 15 de enero de 2021.

pacientes con fibrilación auricular. Todos los pacientes reclutados fueron pacientes ambulatorios, pero se les excluyó si habían sufrido una descompensación aguda o se habían modificado los fármacos diuréticos en la semana anterior a la inclusión en el estudio.

Antes de la asignación aleatoria, los investigadores identificaron a los pacientes en los que había habido signos clínicos de sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores a la primera visita del estudio y los diferenciaron de los pacientes que se habían mantenido clínicamente euvolémicos o con depleción de volumen. Dado que no hay un consenso sobre la definición de la euvolemia, no se proporcionó a los investigadores ninguna indicación sobre la forma de identificar a los pacientes con sobrecarga de volumen. Evaluamos el uso de fármacos diuréticos en la situación inicial y se clasificó a los pacientes como tratados con dosis altas o bajas de un diurético del asa. Los primeros se definieron por el empleo de > 40 mg de furosemida o su equivalente una vez al día (24).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente y con un diseño doble ciego (en una relación de 1:1) a la administración de un placebo o de empagliflozina en dosis de 10 mg una vez al día, además de su tratamiento habitual para la insuficiencia cardíaca. Después de la asignación aleatoria, todos los tratamientos para la insuficiencia cardíaca o para otros trastornos médicos podían ser iniciados o modificados a criterio del investigador. Los pacientes fueron evaluados periódicamente respecto a los principales parámetros de valoración y la capacidad funcional relacionada con la insuficiencia cardíaca, la intensificación del tratamiento diurético, las constantes vitales, los biomarcadores de interés para la insuficiencia cardíaca y los eventos adversos.

La variable de valoración principal fue la combinación de la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardíaca, y se analizó mediante el tiempo transcurrido hasta el primer evento. La primera variable de valoración secundaria fueron los episodios de cualquier hospitalización (primera o repetida) por insuficiencia cardíaca. La segunda variable de valoración secundaria fue la pendiente de cambio de la filtración glomerular estimada (FGe) durante el tratamiento doble ciego. Los resultados adversos renales graves fueron la diálisis a largo plazo, el trasplante renal, una reducción sostenida de la FGe de $\geq 40\%$ o una FGe sostenida de $< 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (si la FGe inicial era de ≥ 30) o una FGe sostenida de $< 10 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ (si la FGe inicial era de < 30). Otros análisis adicionales fueron los siguientes: 1) el tiempo transcurrido hasta la notificación de una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos; 2) los cambios en el *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* a las 12 y a las 52 semanas; y 3) los cambios en la clase funcional de la NYHA, el hematocrito, el ácido úrico, el NT-proBNP, el peso corporal, la presión

arterial sistólica, el sodio en suero y la albúmina en suero a las 4 y a las 52 semanas.

OTROS PARÁMETROS DE VALORACIÓN Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO. Para los análisis del tiempo transcurrido hasta el primer evento, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el empleo de un modelo de riesgos proporcionales de Cox, con las covariables especificadas *a priori* de edad, sexo, región geográfica, diabetes, fracción de eyección y FGe en la situación inicial. Para el análisis de los eventos totales, las diferencias entre los grupos se evaluaron con el empleo del modelo de fragilidad conjunto, tomando la muerte de causa cardiovascular como riesgo competidor; y los cambios en la clase funcional de la NYHA se evaluaron mediante una regresión logística. En ambos análisis se utilizaron las mismas covariables que para los análisis de tiempo transcurrido hasta el primer evento; y en el análisis de la clase funcional de la NYHA se incluyó también la clase funcional de la NYHA existente en la situación inicial. El análisis de la pendiente de la FGe se determinó en función de los datos obtenidos durante el tratamiento, con el empleo de un modelo de coeficientes aleatorios, tomando la edad y la FGe en la situación inicial como covariables lineales, y los términos de interacción con el sexo, la región geográfica, la fracción de eyección, la diabetes, la FGe inicial, el tiempo y la sobrecarga de volumen reciente como efectos hijos.

Para las constantes vitales y los parámetros analíticos, los efectos del tratamiento se evaluaron con el empleo de un modelo mixto para medidas repetidas, tomando la edad y la FGe en la situación inicial como covariables lineales, y la interacción de la puntuación inicial con la visita, la visita con el tratamiento, el sexo, la región geográfica, la última visita prevista del paciente y la diabetes como efectos hijos. Todos los análisis de los cambios del NT-proBNP se realizaron con una transformación logarítmica de los datos.

Se utilizaron los valores de *p* para la interacción para comparar la magnitud del efecto de la empagliflozina en los parámetros de valoración especificados *a priori* en los grupos definidos según la presencia o ausencia de una sobrecarga de volumen reciente. Para evaluar las diferencias en el curso clínico de los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial, se realizaron análisis en los que se incluyó tan solo a los pacientes tratados con placebo, utilizando ajustes para las mismas covariables.

RESULTADOS

De los 3730 pacientes incluidos en la aleatorización, 1477 (39,6%) habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores. En un total de 2128 pacientes se indicó que habían estado euvolémicos durante todo

TABLA 1. Características iniciales de los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial

	Pacientes sin sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
Edad, años	66,4 ± 11,2	66,7 ± 10,8	66,6 ± 11,3	67,9 ± 10,8	0,088
Mujeres	280 (25,2)	282 (24,8)	174 (23,1)	155 (21,4)	0,058
Raza					
Blancos	781 (70,4)	813 (71,4)	522 (69,2)	511 (70,7)	< 0,001
Negros	76 (6,8)	74 (6,5)	58 (7,7)	49 (6,8)	
Asiáticos	178 (16,0)	189 (16,6)	157 (20,8)	148 (20,5)	
Región geográfica					
Norteamérica	145 (13,1)	149 (13,1)	68 (9,0)	62 (8,6)	< 0,001
Latinoamérica	385 (34,7)	390 (34,2)	259 (34,4)	251 (34,7)	
Europa	399 (35,9)	414 (36,3)	276 (36,6)	262 (36,2)	
Asia	123 (11,1)	122 (10,7)	122 (16,2)	126 (17,4)	
Curso clínico de la insuficiencia cardiaca					
Tiempo de evolución de la insuficiencia cardiaca, años	4,4 (1,7, 9,2)	3,8 (1,5, 8,7)	3,7 (1,3, 8,8)	3,8 (1,2, 8,8)	0,431
Clase funcional III-IV de la NYHA	221 (19,9)	243 (21,3)	244 (32,4)	221 (30,6)	< 0,001
Empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en 3 meses	36 (3,2)	37 (3,2)	92 (12,2)	67 (9,3)	< 0,001
Hospitalización por IC en 12 meses	282 (25,4)	293 (25,7)	291 (38,6)	283 (39,1)	< 0,001
Medicación diurética i.v. ambulatoria en 12 meses	123 (11,1)	124 (10,9)	129 (17,1)	117 (16,2)	< 0,001
Índice de masa corporal, kg/m ²	27,7 ± 5,1	27,8 ± 5,3	28,0 ± 5,6	28,2 ± 5,7	0,055
Fracción de eyección VI, %	27,1 ± 5,9	27,8 ± 5,8	27,4 ± 6,4	27,6 ± 6,2	0,747
Presión arterial sistólica, mm Hg	121,6 ± 15,5	122,2 ± 15,7	121,1 ± 15,1	123,1 ± 16,2	0,741
Frecuencia cardiaca, latidos/min	71,0 ± 11,3	70,3 ± 11,5	72,4 ± 12,4	72,0 ± 11,9	< 0,001
NT-proBNP, pg/ml	1772 (1074-3155)	1805 (1032-3191)	2079 (1256-4002)	2045 (1152-3934)	< 0,001
Sodio en suero, mEq/l	140,7 ± 2,9	140,6 ± 3,1	140,4 ± 3,1	140,6 ± 3,1	0,255
Cloro en suero, mEq/l	100,8 ± 3,5	100,9 ± 3,7	100,4 ± 3,8	100,6 ± 3,9	0,004
FG estimada, ml/min/1,73 m ²	62,6 ± 21,3	62,0 ± 21,4	61,6 ± 22,0	61,6 ± 22,3	0,358
Antecedentes cardiovasculares					
Hipertensión	796 (71,7)	801 (70,3)	551 (73,1)	547 (75,7)	0,026
Infarto de miocardio previo	491 (44,2)	535 (47,0)	292 (38,7)	303 (41,9)	0,001
Fibrilación auricular o aleteo (flutter) auricular	416 (37,5)	414 (36,3)	321 (42,6)	288 (39,8)	0,006
Diabetes mellitus	528 (47,6)	545 (47,8)	400 (53,1)	382 (52,8)	0,002
Tratamiento de la insuficiencia cardiaca					
Dosis altas de diuréticos del asa	223 (20,1)	219 (19,2)	196 (26,0)	191 (26,4)	< 0,001
Betabloqueante	1053 (94,9)	1078 (94,6)	712 (94,4)	687 (95,0)	0,964
Antagonista del receptor mineralcorticoide	793 (71,4)	797 (70,0)	560 (74,3)	508 (70,3)	0,288
Inhibidor de neprilisina	249 (22,4)	219 (19,2)	137 (18,2)	121 (16,7)	0,012
Glucósidos cardiacos	186 (16,8)	177 (15,5)	125 (16,6)	106 (14,7)	0,683
Desfibrilador automático implantable*	396 (35,7)	391 (34,3)	195 (25,9)	186 (25,7)	< 0,001
Terapia de resincronización cardiaca†	145 (13,1)	156 (13,7)	77 (10,2)	64 (8,9)	< 0,001

Los valores corresponden a media ± DE, n (%), o mediana (rango intercuartílico). Los valores de p corresponden a la diferencia entre los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, combinando los 2 grupos de tratamiento aleatorizados. Pacientes que se autoidentificaron como de ≥1 raza o de raza clasificada como "otras"; los datos de "otras" o no disponibles de raza y región geográfica no se muestran. *Desfibrilador automático implantable con o sin terapia de resincronización cardiaca. †Terapia de resincronización cardiaca con o sin un desfibrilador.

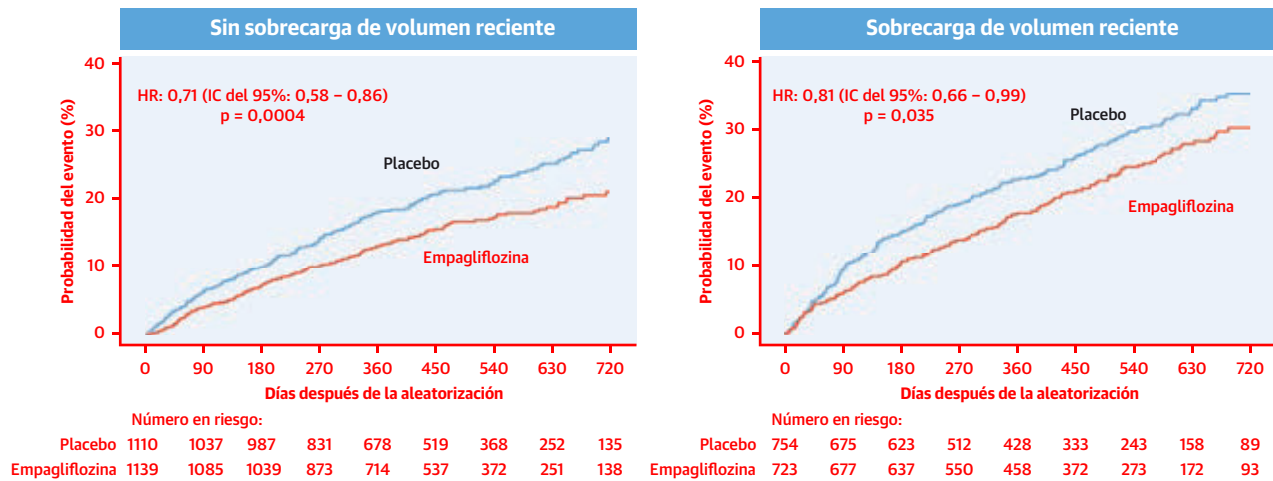
FG = filtración glomerular; IC = insuficiencia cardiaca; i.v. = intravenoso; VI = ventrículo izquierdo; NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal; NYHA = New York Heart Association.

el periodo de 4 semanas previo, y en 121 se indicó que habían presentado una depleción de volumen; estos 2249 pacientes se agruparon y se consideró que no habían tenido una sobrecarga de volumen reciente. En cuatro pacientes no se dispuso de datos sobre la sobrecarga de volumen y no se han tenido en cuenta en este informe.

CARACTERÍSTICAS BASALES Y CURSO CLÍNICO. Las características iniciales de los pacientes con o sin sobrecarga de volumen reciente fueron similares por lo que

respecta a la fracción de eyección y la FGe, pero en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente era más probable la existencia de antecedentes de hipertensión, diabetes y fibrilación auricular. Los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían también una mayor probabilidad de haber presentado un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en los 3 meses previos, de haber sido hospitalizados por insuficiencia cardiaca y de haber recibido medicación diurética intravenosa en régimen ambulatorio en los 12 meses previos, así como de

ILUSTRACIÓN CENTRAL Efecto de la empagliflozina en el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular y de hospitalización por insuficiencia cardiaca en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



Packer, M. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2021;77(11):1381-92.

Gráficos de la incidencia acumulada, con los valores de *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p para la comparación de la empagliflozina con el placebo. El valor de p para la interacción en la diferencia de efecto de la empagliflozina a la izquierda y a la derecha es de 0,34.

presentar síntomas de la clase funcional III o IV de la NYHA en el momento de la asignación aleatoria ($p < 0,0001$ en todos los casos). Además, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían unas concentraciones séricas superiores de NT-proBNP, a pesar de que era más probable que se les estuvieran administrando dosis altas de un diurético del asa ($p < 0,0001$ en ambos casos). Los 2 grupos fueron similares por lo que respecta al uso de fármacos betabloqueantes y antagonistas del receptor mineralcorticoide, pero los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían una menor probabilidad de que haber sido tratados con un desfibrilador automático implantable o con una terapia de resincronización cardiaca ($p < 0,0001$ en todos los casos). La concentración de cloro en suero fue menor en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente; las demás características iniciales se indican en la **tabla 1**. Es de destacar que los pacientes reclutados en Asia o que eran de ascendencia asiática mostraron una mayor probabilidad de haber tenido una sobrecarga de volumen reciente.

A pesar de las similitudes en cuanto a la fracción de eyección, la función renal y el empleo de antagonistas neurohormonales, al ser tratados con un placebo, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente mostraron una mayor probabilidad de presentar eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca (*hazard ratio* [HR]: 1,31, intervalo de confianza [IC] del 95%: 1,09 a 1,57; $p = 0,0044$) y tuvieron un mayor número de hospitalizaciones totales por

insuficiencia cardiaca (HR: 1,36; IC del 95%: 1,06 a 1,75, $p = 0,016$). Además, al ser tratados con un placebo, los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tuvieron una probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos tras la aleatorización superior a la que se observó en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (HR: 1,22; IC del 95%: 1,00 a 1,48, $p = 0,047$).

EFFECTO SOBRE LA INSUFICIENCIA CARDIACA Y LOS RESULTADOS RENALES.

En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente (HR: 0,81; IC del 95%: 0,66 a 0,99 y HR: 0,71; IC del 95%: 0,58 a 0,86, respectivamente; p para la interacción = 0,34) (**ilustración central, tabla 2**). El efecto de la empagliflozina de reducción del número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue algo menos notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente en comparación con los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (reducción del riesgo del 16% frente al 40%, respectivamente; HR: 0,84; IC del 95%: 0,63 a 1,12 y HR: 0,60; IC del 95%: 0,47 a 0,78; respectivamente; p para la interacción = 0,09) (**figura 1 y tabla 2**). Para estas variables de valoración, las curvas de incidencia se separaban de inmediato en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente, pero esta separación se producía al cabo de 30 a 45 días en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente.

TABLA 2. Efectos de la empagliflozina en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial

Criterios de valoración	Pacientes sin sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p para la interacción
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
Muertes de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca validada	246 (22,2) 0,71 (0,58-0,86), p = 0,0004	182 (16,0) 0,58 (0,47-0,71), p = 0,0002	214 (28,4) 0,81 (0,66-0,99), p = 0,035	179 (24,8) 0,68 (0,55-0,85), p = 0,0008	0,34
Total (primera y ulteriores hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca validadas)	275 0,60 (0,47-0,78), p = 0,0002	181 0,51 (0,27-0,95), p = 0,034	274 0,49 (0,26-0,92), p = 0,025	207 0,77 (0,61-0,98), p = 0,033	0,09
Pendiente de descenso de la FGe (ml/min/1,73 m ² /años)	-2,1 ± 0,3 +1,49 ± 0,42, p = 0,0005	-0,6 ± 0,3 0,89 (0,67-1,17), p = 0,40	-2,6 ± 0,4 +2,06 ± 0,50, p < 0,0001	-0,5 ± 0,3 0,96 (0,72-1,27), p = 0,76	0,38
Combinación de eventos adversos renales graves	28 (2,5) 0,51 (0,27-0,95), p = 0,034	15 (1,3) 0,51 (0,31-0,85), p = 0,01	30 (4,0) 0,49 (0,26-0,92), p = 0,025	15 (2,1) 0,81 (0,46-1,43), p = 0,47	0,95
Tiempo hasta la primera hospitalización por insuficiencia cardiaca validada	185 (16,7) 0,63 (0,50-0,80), p < 0,0001	123 (10,8) 0,67 (0,55-0,82), p = 0,0001	155 (20,6) 0,77 (0,61-0,98), p = 0,033	123 (17,0) 0,68 (0,55-0,85), p = 0,0008	0,24
Muerte de causa cardiovascular	104 (9,4) 0,89 (0,67-1,17), p = 0,40	93 (8,2) 0,89 (0,67-1,17), p = 0,40	98 (13,0) 0,96 (0,72-1,27), p = 0,76	94 (13,0) 0,96 (0,72-1,27), p = 0,76	0,71
Pacientes que necesitan una intensificación de la medicación diurética (análisis de evento)	224 (20,2) 0,67 (0,55-0,82), p = 0,0001	160 (14,0) 0,67 (0,55-0,82), p = 0,0001	188 (24,9) 0,68 (0,55-0,85), p = 0,0008	137 (18,9) 0,68 (0,55-0,85), p = 0,0008	0,88
Clase funcional de la NYHA a las 4 semanas					
Odds ratio para la mejora	1,34 (0,99-1,82), p = 0,055		1,43 (1,04-1,97), p = 0,028		0,78
Odds ratio para el empeoramiento	0,50 (0,29-0,85), p = 0,0098		0,79 (0,41-1,54), p = 0,49		0,29
Clase funcional de la NYHA a las 52 semanas					
Odds ratio para la mejora	1,25 (0,96-1,64), p = 0,10		1,44 (1,06-1,95), p = 0,02		0,51
Odds ratio para el empeoramiento	0,51 (0,31-0,85), p = 0,01		0,81 (0,46-1,43), p = 0,47		0,23
Puntuación de resumen clínica de KCCQ a las 12 semanas	+1,74 (0,47-3,01), p = 0,007		+2,21 (0,64-3,78), p = 0,006		0,65
Puntuación de resumen clínica de KCCQ a las 52 semanas	+1,16 (-0,42-2,75), p = 0,15		+2,32 (0,38-4,26), p = 0,019		0,37

Los valores corresponden a n (%), media ± DE, HR (IC del 95%), salvo que se indique lo contrario. Para la clase funcional de la NYHA, un beneficio con empagliflozina se identifica por un valor de odds ratio > 1,0 para la mejora y < 1,0 para el empeoramiento.
IC = intervalo de confianza; FGe = filtración glomerular estimada; HR = hazard ratio; KCCQ = Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; otras abreviaturas como en la tabla 1.

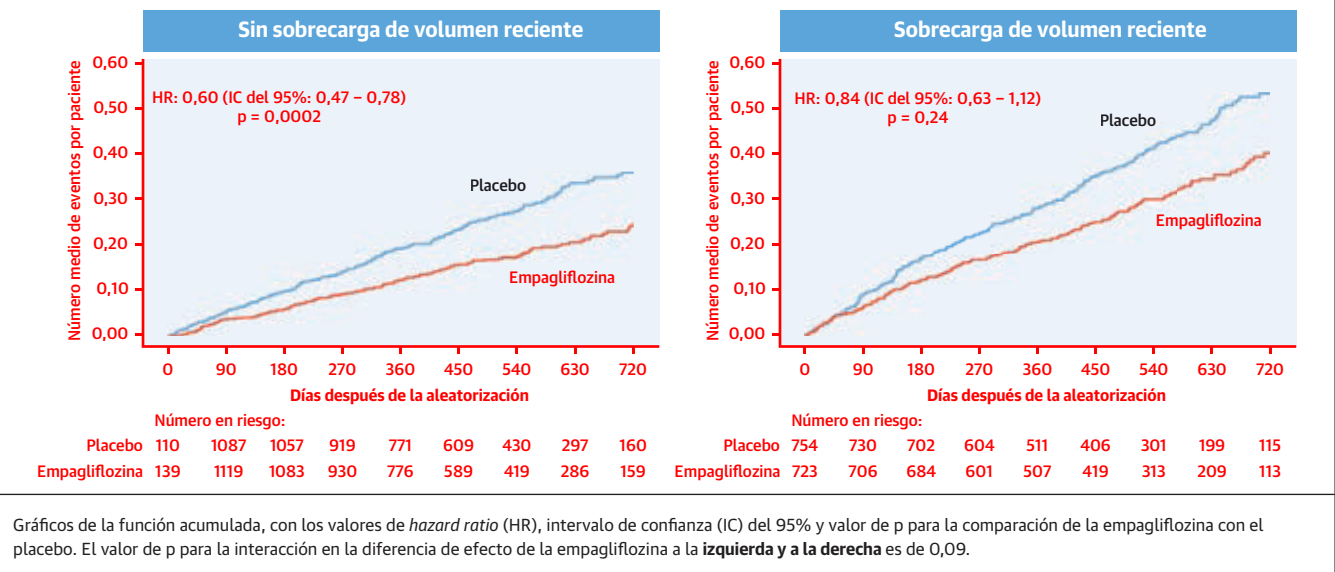
En comparación con el placebo, la empagliflozina redujo la rapidez de disminución de la FGe en un grado similar en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente. De igual modo, la empagliflozina redujo el riesgo de resultados renales adversos graves en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, con unos valores de HR de 0,49 (IC del 95%: 0,26 a 0,92) y 0,51 (IC del 95%: 0,27 a 0,91), respectivamente (tabla 2), y sin que hubiera diferencias entre los subgrupos de sobrecarga de volumen (p para la interacción = 0,95). La influencia de la sobrecarga de volumen reciente en otros parámetros de valoración se resume en la tabla 2.

EFFECTO SOBRE EL USO DE FÁRMACOS DIURÉTICOS, EL ESTADO DE SALUD Y LA CLASE FUNCIONAL. En comparación con el grupo de placebo, los pacientes del grupo de empagliflozina mostraron una menor probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento con medicamentos diuréticos, con un valor de HR de 0,68 (IC del 95%: 0,55 a 0,85) en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente y un valor de HR de 0,67 (IC del 95%: 0,55 a 0,82) en los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,88) (figura 2, tabla 2). La empagliflozina mejoró la puntuación de

resumen clínico del Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire a las 12 semanas en un grado similar en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,65); estos efectos beneficiosos se mantuvieron durante el tratamiento doble ciego en los dos subgrupos definidos en función del volumen.

Por lo que respecta a los cambios de la clase funcional de la NYHA a las 4 semanas, los pacientes tratados con empagliflozina presentaron una mayor probabilidad de mostrar una mejora, con valores de odds ratio de 1,43 (IC del 95%: 1,04 a 1,97) y 1,34 (IC del 95%: 0,99 a 1,82) en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente, respectivamente. En ese momento, los pacientes tratados con empagliflozina mostraron también una menor probabilidad de presentar un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA, con unos valores de odds ratio de 0,79 (IC del 95%: 0,41 a 1,54) y 0,50 (IC del 95%: 0,29 a 0,85) en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente, respectivamente. Tanto para la mejora como para el empeoramiento, no se observaron diferencias en la respuesta a la empagliflozina en los 2 grupos definidos según la sobrecarga de volumen (p para la interacción = 0,78 y p = 0,29, respectivamente). Se observaron patrones similares por lo que respecta a los cambios de la clase funcional a las 52 semanas (tabla 2).

FIGURA 1. Efecto de la empagliflozina sobre el total de hospitalizaciones (primera y repetidas) por insuficiencia cardiaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



EFFECTO SOBRE LAS CONSTANTES VITALES, LOS BIOMARCADORES Y LA SEGURIDAD.

En comparación con lo observado con el placebo, en el grupo tratado con empagliflozina, el NT-proBNP disminuyó, de forma moderada al cabo de 4 semanas y en un grado superior después de 52 semanas, pero estos descensos no se vieron influidos por la presencia o ausencia de una sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,38 y $p = 0,67$, respectivamente) (tabla 3). La presión arterial sistólica se redujo en una media de 1 a 2 mm Hg después de 4 semanas, y disminuyó en 0 a 1 mm Hg después de 52 semanas, sin que se apreciara un efecto de la sobrecarga de volumen reciente (p para la interacción = 0,17 y $p = 0,51$, respectivamente). El peso corporal disminuyó en ~1,0 kg a lo largo del período de tratamiento doble ciego, pero la reducción fue similar en los pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente. La empagliflozina aumentó el hematocrito después de 4 semanas y de 52 semanas, y este efecto no mostró diferencias en función de la sobrecarga de volumen. El tratamiento con empagliflozina se acompañó de aumentos muy pequeños de la albúmina en suero, sin cambios en el sodio sérico, y los efectos fueron similares en los dos grupos definidos según la sobrecarga de volumen (tabla 3). Es importante señalar que los cambios del peso corporal mostraron una mala correlación con los cambios del NT-proBNP o con los cambios del hematocrito en los pacientes individuales tratados con empagliflozina ($r = 0,12$ y $r = -0,17$, respectivamente, a las 4 semanas; y $r = -0,14$ y $r = 0,045$, respectivamente, a las 52 semanas).

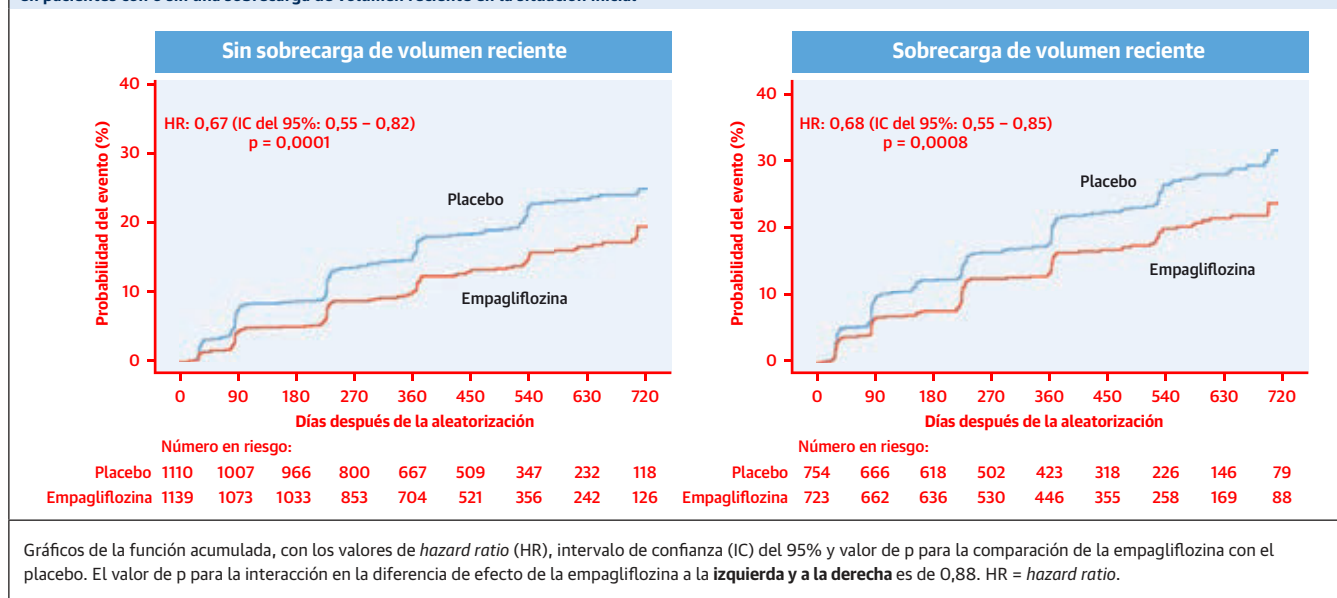
Además, la frecuencia de notificaciones de eventos adversos relacionados con una hipotensión sintomática, de-

pleción de volumen o empeoramiento de la función renal no aumentó con el empleo de empagliflozina, ni en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente ni en los que no la habían presentado. La incidencia de la depleción de volumen fue algo mayor y la de hiperpotasemia fue algo menor en los pacientes tratados con empagliflozina que habían presentado una sobrecarga de volumen reciente (Suplemento tabla 1), pero las diferencias entre los grupos en cuanto al número de eventos fueron pequeñas.

DISCUSIÓN

Los pacientes que habían presentado una sobrecarga de volumen en las 4 semanas anteriores a la inclusión en el ensayo EMPEROR-Reduced tenían antecedentes de inestabilidad clínica y continuaron teniendo un riesgo elevado de eventos de insuficiencia cardiaca durante el seguimiento. En los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente era probable que hubiera habido una hospitalización por insuficiencia cardiaca y que hubieran recibido tratamiento con un fármaco diurético intravenoso en régimen ambulatorio en los 12 meses previos, así como que hubieran presentado un empeoramiento de la clase funcional de la NYHA en los 3 meses previos y que tuvieran síntomas de clase III o IV en el momento de la aleatorización. En estos pacientes fue también más probable la aparición de eventos de la variable de valoración combinada formada por la muerte de causa cardiovascular y la hospitalización por insuficiencia cardiaca. Estas manifestaciones clínicas se dieron a pesar de que en estos pacientes era más probable que se hubieran utilizado dosis altas de un diurético del asa en régimen ambulatorio y que hubiera

FIGURA 2. Efectos de la empagliflozina en el tiempo transcurrido hasta la primera visita en la que se notifica una intensificación del tratamiento con fármacos diuréticos en pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente en la situación inicial



Gráficos de la función acumulada, con los valores de *hazard ratio* (HR), intervalo de confianza (IC) del 95% y valor de p para la comparación de la empagliflozina con el placebo. El valor de p para la interacción en la diferencia de efecto de la empagliflozina a la izquierda y a la derecha es de 0,88. HR = *hazard ratio*.

sido necesaria una intensificación del tratamiento diurético tras la aleatorización, lo cual indica un cierto grado de resistencia a los diuréticos, observación esta que está respaldada por los valores inferiores de cloro en suero identificados en estos pacientes (25). La predisposición de estos pacientes a la retención de líquidos y la inestabilidad clínica no podía explicarse por la fracción de eyección, la presión arterial sistólica ni la función renal. Tiene interés señalar que los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente constituyeron un 40% del total de pacientes del ensayo, en el que se utilizó un enriquecimiento específico en pacientes con concentraciones notablemente elevadas de péptidos natriuréticos (6).

Los inhibidores de SGLT2 pueden potenciar los efectos de los diuréticos del asa y se ha propuesto que estos fármacos son especialmente eficaces para fomentar la excreción de líquidos en los pacientes que tienen una sobrecarga de volumen antes del tratamiento (2,9,10,18,19). Sin embargo, en el ensayo EMPEROR-Reduced, la empagliflozina redujo el riesgo combinado de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por insuficiencia cardiaca en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente, sin que hubiera diferencias entre los 2 grupos. De hecho, el efecto de la empagliflozina de reducción del número total de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fue algo menos notable en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente en comparación con los pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (reducción del riesgo del 16% frente al 40%, respectivamente), y para ambas variables de valoración, los efectos beneficiosos de la empagliflozina parecieron manifestarse de manera más rápida en los pacientes sin una sobre-

carga de volumen reciente. En paralelo con los beneficios observados en el curso clínico de la insuficiencia cardiaca, la empagliflozina redujo la necesidad de intensificación de la medicación diurética y mejoró la puntuación del *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire* y la clase funcional de la NYHA, pero la magnitud de estos beneficios fue similar en los pacientes con o sin una sobrecarga de volumen reciente.

En algunos estudios del mecanismo de acción, se ha descrito que los inhibidores de SGLT2 producen cambios en la excreción urinaria de sodio, glucosa y agua y una reducción del volumen plasmático en los primeros días de tratamiento (1-4). Sin embargo, en otros estudios, no se han observado cambios relevantes del volumen de diuresis, la excreción de sodio o el líquido extracelular de forma aguda (ni siquiera en la insuficiencia cardiaca aguda) y, de haberlos, estos cambios no se han mantenido necesariamente al cabo de 1 a 2 semanas (2,3,10,13,16,26-28). Los inhibidores de SGLT2 no tienen un efecto inmediato de reducción de los péptidos natriuréticos circulantes ni modifican la dosis de los fármacos diuréticos utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en la mayor parte de los pacientes (24,28-31). En el presente estudio, el tratamiento con empagliflozina no modificó los valores de sodio en suero y produjo aumentos muy pequeños de la albúmina en suero. Este último efecto se ha descrito anteriormente con el empleo de los inhibidores de SGLT2 en la diabetes tipo 2 (32), y es probable que esté relacionado con los cambios reactivos del componente no eritrocitario del volumen sanguíneo que se producen después de cualquier aumento de la masa eritrocitaria inducido por medicamentos (32,33).

TABLA 3. Cambios de las constantes vitales y los biomarcadores en pacientes asignados aleatoriamente al placebo o a la empagliflozina, según los antecedentes recientes de sobrecarga de volumen en la situación inicial

	Pacientes sin una sobrecarga de volumen reciente (n = 2249)		Pacientes con sobrecarga de volumen reciente (n = 1477)		Valor de p para la interacción
	Placebo (n = 1110)	Empagliflozina (n = 1139)	Placebo (n = 754)	Empagliflozina (n = 723)	
NT-proBNP, cociente de medias geométricas ajustadas					
A las 4 semanas	0,93 (0,90-0,97)	0,90 (0,87-0,93)	0,90 (0,86-0,94)	0,84 (0,80-0,88)	0,38
	0,96 (0,92-1,01), p = 0,14		0,93 (0,88-0,99), p = 0,02		
A las 52 semanas	0,91 (0,86-0,97)	0,79 (0,74-0,83)	0,78 (0,72-0,83)	0,69 (0,64-0,74)	0,67
	0,86 (0,79-0,94), p = 0,0004		0,89 (0,80-0,98), p = 0,017		
Presión arterial sistólica, mm Hg					
A las 4 semanas	-2,1 ± 0,4	-3,1 ± 0,4	-0,8 ± 0,5	-2,9 ± 0,5	0,17
	-1,0 ± 0,6 (p = 0,086)		-2,2 ± 0,7 (p = 0,0017)		
A las 52 semanas	-2,3 ± 0,5	-2,7 ± 0,5	-0,5 ± 0,6	-1,7 ± 0,6	0,51
	-0,4 ± 0,7 (p = 0,61)		-1,1 ± 0,9 (p = 0,20)		
Peso corporal, kg					
A las 4 semanas	+0,16 ± 0,09	-0,59 ± 0,09	+0,02 ± 0,11	-0,61 ± 0,11	0,53
	-0,75 ± 0,12 (p < 0,0001)		-0,63 ± 0,15 (p < 0,0001)		
A las 52 semanas	-0,08 ± 0,17	-0,76 ± 0,17	+0,32 ± 0,21	-0,69 ± 0,21	0,39
	-0,68 ± 0,24 (p = 0,0045)		-1,00 ± 0,29 (p = 0,0006)		
Hematocrito, %					
A las 4 semanas	-0,57 ± 0,08	+0,49 ± 0,08	-0,68 ± 0,10	+0,67 ± 0,10	0,11
	+1,06 ± 0,11 (p < 0,0001)		+1,34 ± 0,14 (p < 0,0001)		
A las 52 semanas	-0,46 ± 0,13	+1,89 ± 0,13	-0,27 ± 0,16	+2,11 ± 0,16	0,92
	+2,35 ± 0,18 (p < 0,0001)		+2,80 ± 0,22 (p < 0,0001)		
Sodio en suero, mEq/l					
A las 4 semanas	0,0 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	-0,3 ± 0,1	0,39
	-0,1 ± 0,1 (p = 0,45)		-0,2 ± 0,1 (p = 0,084)		
A las 52 semanas	-0,2 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	-0,1 ± 0,1	0,0 ± 0,1	0,94
	+0,1 ± 0,1 (p = 0,30)		+0,1 ± 0,2 (p = 0,46)		
Albúmina en suero, g/dl					
A las 4 semanas	-0,03 ± 0,01	+0,01 ± 0,01	-0,04 ± 0,01	+0,03 ± 0,01	0,13
	+0,04 ± 0,01 (p = 0,0002)		+0,07 ± 0,01 (p < 0,0001)		
A las 52 semanas	-0,03 ± 0,01	0,00 ± 0,01	+0,01 ± 0,01	+0,04 ± 0,01	0,79
	+0,04 ± 0,01 (p = 0,016)		+0,03 ± 0,02 (p = 0,10)		

Los valores corresponden a *hazard ratio* (intervalo de confianza del 95%) o media ± DE. Debido a la distribución no normal excepcional, los cambios del NT-proBNP se presentan mediante el cociente de medias geométricas ajustadas y los intervalos de confianza del 95%.

NT-proBNP = propéptido natriurético tipo B aminoterminal.

A pesar de estas observaciones, es posible que los efectos diuréticos se hubieran producido antes de nuestras evaluaciones de 4 semanas, y aun siendo transitorios, es concebible que pudieran haber contribuido a producir los beneficios observados con estos fármacos a corto plazo. En nuestro ensayo, los efectos de la empagliflozina en cuanto a la mejora de la clase funcional de la NYHA y la reducción del riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca fueron estadísticamente significativos en un plazo de 12 a 28 días y se acompañaron de una disminución del peso corporal (34). Teóricamente, un efecto diurético podría explicar estos beneficios tempranos, aun en el caso de que haya mecanismos no diuréticos responsables de los efectos favorables observados durante el tratamiento a más largo plazo. Sin embargo, en el presente estudio, estos efectos tempranos sobre la clase funcional

de la NYHA, el peso corporal y los eventos de insuficiencia cardiaca no fueron más manifiestos en los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente. Además, ni los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente ni los pacientes que no la habían presentado mostraron efectos tempranos en los síntomas y en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca acompañadas de una disminución importante de los péptidos natriuréticos circulantes. Estas observaciones no respaldan un papel del efecto diurético a corto plazo en los efectos beneficiosos tempranos de los inhibidores de SGLT2 en la clase funcional o en los resultados de insuficiencia cardiaca.

Nuestras observaciones plantean también ciertas dudas acerca del papel de la diuresis como mecanismo a través del cual se produzcan los cambios del peso corporal, el hematocrito y los péptidos natriuréticos durante el

tratamiento con inhibidores de SGLT2. La evolución temporal de los cambios del peso corporal no mostró tampoco unos cambios paralelos a los de los péptidos natriuréticos o el hematocrito. Cuando se continuó el tratamiento más allá de las 4 semanas, el peso corporal no disminuyó más, a pesar de que el hematocrito continuó aumentando y el NT-proBNP continuó disminuyendo. Los cambios del peso corporal mostraron una mala correlación con los cambios del NT-proBNP o con los cambios del hematocrito en los pacientes individuales tratados con empagliflozina, tanto a las 4 semanas como a las 52 semanas. Parece, pues, probable que los efectos de los inhibidores de SGLT2 sobre estos parámetros fisiológicos puedan explicarse por acciones no diuréticas de estos fármacos. La disminución del peso corporal parece estar relacionada con la pérdida de calorías por la orina como consecuencia de la glucosuria renal (16,17,35). El aumento del hematocrito va precedido de un aumento de la eritropoyetina y una reticulocitosis (36,37), lo cual está relacionado presumiblemente con un aumento de la señalización de reguladores de pasos previos de la síntesis de eritropoyetina (14,38,39). Por último, el efecto de los inhibidores de SGLT2 de reducción de los péptidos natriuréticos se observa principalmente después de muchos meses de tratamiento y esta observación sugiere que refleja los efectos favorables de los inhibidores de SGLT2 en el remodelado del ventrículo izquierdo más que una consecuencia de una acción diurética (40).

PUNTOS FUERTES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO. Los resultados del presente estudio deben interpretarse teniendo en cuenta sus puntos fuertes y limitaciones. Dado que no hay unos criterios aceptados para definir la euvolemia en el contexto clínico, los investigadores de los centros se basaron en su propio juicio clínico para identificar a los pacientes con una sobrecarga de volumen. A pesar del carácter subjetivo de esta evaluación, estos médicos identificaron correctamente a un grupo de pacientes en los que era más probable que hubiera habido una retención de líquidos y una inestabilidad clínica en el año anterior y que tenían una mayor probabilidad de necesitar una intensificación del tratamiento diurético y de sufrir un empeoramiento de los eventos de insuficiencia cardiaca después de la asignación aleatoria. Sin embargo, no realizamos determinaciones iniciales ni secuenciales del volumen plasmático o extracelular ni evaluamos los cambios de la excreción urinaria de sodio o agua en nuestros pacientes. Estas determinaciones se realizan habitualmente en estudios pequeños, de corta duración, sobre el mecanismo de acción, que se llevan a cabo en condiciones estrictamente controladas, con una supervisión y estandarización estrictas de la sal y el agua de la dieta. Sin embargo, los estudios del mecanismo de acción no permiten averiguar los efectos a largo plazo ni determinar si

los cambios fisiológicos producidos por un fármaco están relacionados con los cambios en el riesgo de posteriores eventos de insuficiencia cardiaca.

Algunos investigadores podrían sugerir que los pacientes con una sobrecarga de volumen reciente tenían una insuficiencia cardiaca que estaba ya demasiado avanzada para poder responder de manera favorable a cualquier intervención farmacológica. Sin embargo, en comparación con los pacientes euvoémicos, los que habían tenido una sobrecarga de volumen reciente no mostraron valores inferiores de la fracción de eyección ni de la presión arterial sistólica, ni tampoco una peor función renal. Además, los pacientes con síntomas avanzados de insuficiencia cardiaca responden de manera igual de favorable (si no más) a los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina, los betabloqueantes y los antagonistas del receptor mineralcorticoide, en comparación con lo que se observa en los pacientes con una menor discapacidad funcional (39). Tiene interés señalar que, en el ensayo EMPEROR-Reduced, los pacientes con una fracción de eyección de un 30% o inferior fueron especialmente sensibles al tratamiento con empagliflozina por lo que respecta a los efectos sobre el riesgo de muerte de causa cardiovascular y de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca (6).

Por último, algunos investigadores han planteado la hipótesis de que los inhibidores de SGLT2 actúen preferentemente reduciendo la acumulación de líquido en el espacio intersticial (5), acción esta que no se identificaría con facilidad mediante determinaciones del peso o de los componentes de la sangre. Sin embargo, este mecanismo se ha basado en análisis de modelos y no en mediciones directas del líquido intersticial. Además, no está claro de qué modo un efecto de los inhibidores de SGLT2 en el túbulo renal proximal podría producir un efecto selectivo de reducción del volumen de líquido intersticial, en especial cuando los cambios de la excreción urinaria de sodio y agua son solo moderados (2,3,10,13,16,26-28). En el presente análisis, los investigadores valoraron el volumen de líquido intersticial mediante la evaluación clínica de la sobrecarga circulatoria, la congestión tisular y el edema periférico. Estudios previos han sugerido que los pacientes con una expansión del volumen extracelular responden especialmente bien al efecto diurético de los inhibidores de SGLT2 (18,19), por lo que preveíamos que los pacientes con una sobrecarga de volumen mostrarían un efecto beneficioso especial con estos fármacos; sin embargo, nuestros resultados no confirmaron esta hipótesis. Naturalmente, es posible que los pacientes que son resistentes a las acciones de un diurético del asa sean también resistentes a la acción de un inhibidor de SGLT2 en el túbulo proximal. Sin embargo, la presencia de una resistencia diurética en múltiples localizaciones tubulares renales se observa habitualmente en los pacientes

con una disfunción renal relevante; en cambio, nuestros pacientes con y sin una sobrecarga de volumen reciente no mostraron diferencias respecto a la función renal en la situación inicial ni respecto a los cambios de la función renal durante el seguimiento.

CONCLUSIONES

Los pacientes con insuficiencia cardiaca cuyo curso clínico se caracteriza por episodios de sobrecarga de volumen a pesar del empleo de diuréticos del asa no tienen una mayor probabilidad de responder favorablemente a la empagliflozina por lo que respecta a los síntomas, la capacidad funcional, el estado de salud o el riesgo de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. Estos pacientes no muestran un beneficio exagerado con los inhibidores de SGLT2, ni siquiera durante un tratamiento de corta duración. Los cambios del peso corporal a corto y a largo plazo muestran una mala correlación con los cambios de los péptidos natriuréticos y del hematocrito. Estas observaciones no niegan la posibilidad de que los inhibidores de SGLT2 puedan tener efectos en el volumen o la composición de la orina o en los compartimentos de líquidos del organismo. Sin embargo, considerados en conjunto, los resultados de este estudio no respaldan un papel predominante de la diuresis para explicar los cambios fisiológicos o los beneficios clínicos que producen los inhibidores de SGLT2 en la evolución de la insuficiencia cardiaca en los pacientes con una fracción de eyección reducida.

DECLARACIÓN DE DISPONIBILIDAD DE DATOS

Los datos relativos al manuscrito específico se proporcionarán previa solicitud, en cumplimiento de los acuerdos de transparencia en la investigación médica, a través de una solicitud al autor señalado para la correspondencia. El comité ejecutivo del ensayo EMPEROR ha elaborado un plan de análisis detallado y numerosos análisis especificados a priori, que se harán públicos en futuras presentaciones científicas y publicaciones. Posteriormente, se pondrá a disposición la base de datos completa, en cumplimiento de la política de transparencia ratificada.

APOYO DE FINANCIACIÓN Y DECLARACIONES DE INTERESES DE LOS AUTORES

El ensayo EMPEROR-Reduced fue financiado por Boehringer Ingelheim y Eli Lilly and Company. El Dr. Packer ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio; y ha recibido

pagos personales de Abbvie, Akcea, Amarin, AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Cardiorentis, Daiichi-Sankyo, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, Pfizer, Relaysa, Sanofi, Synthetic Biologics, Theravance y NovoNordisk sin relación con el trabajo presentado. El Dr. Anker ha recibido subvenciones y pagos personales de Vifor Int. y Abbott Vascular; ha recibido pagos personales de AstraZeneca, Bayer, Brahms, Boehringer Ingelheim, Cardiac Dimensions, Novartis, Occlutech, Servier y Vifor Int.; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Butler ha recibido pagos por consultoría de Boehringer Ingelheim, Cardior, CVRx, Foundry, G3 Pharma, Imbria, Impulse Dynamics, Innolife, Janssen, LivaNova, Luitpold, Medtronic, Merck, Novartis, NovoNordisk, Relaysa, Roche, Sanofi, Sequana Medical, V-Wave Ltd. y Vifor; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Filipatos ha sido miembro del comité de ensayos clínicos; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Ferreira es consultor de Boehringer Ingelheim. El Dr. Pocock es consultor de Boehringer Ingelheim; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio. El Dr. Sattar ha sido consultor o ha recibido pagos por conferencias de Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer y Sanofi; y ha recibido subvenciones a través de su centro de Boehringer Ingelheim. Los Drs. Brueckmann y Jamal, el Sr. Cotton y la Sra. Iwata son empleados de Boehringer Ingelheim. El Dr. Zannad ha recibido pagos por formar parte de comités directivos o consejos asesores de Amgen, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Boston Scientific, Cardior, CVRx, Janssen, LivaNova, Merck, Mundipharma, Novartis, Novo Nordisk y Vifor Fresenius; y ha recibido pagos personales de Boehringer Ingelheim durante la realización del estudio.

DIRECCIÓN PARA LA CORRESPONDENCIA: Dr. Milton Packer, Baylor Heart and Vascular Institute, 621 North Hall Street, Dallas, Texas 75226, Estados Unidos. Correo electrónico: milton.packer@baylorhealth.edu. Twitter: @bswhealth.

PERSPECTIVAS

COMPETENCIAS EN CONOCIMIENTO

MÉDICO: En los pacientes con una fracción de eyección ventricular izquierda reducida, las acciones distintas de los efectos diuréticos de los inhibidores de SGLT2 son los mecanismos predominantes por los que se produce la reducción de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca.

PERSPECTIVA TRASLACIONAL: Los estudios futuros deberán centrarse en los efectos de los inhibidores de SGLT2 distintos de la excreción urinaria de sodio y el volumen plasmático, como pueden ser el fomento de la señalización de privación de nutrientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in heart failure: diuretic and cardiorenal effects. *Circulation* 2020;142:1028-39.
2. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, McCrimmon RJ, Struthers AD, Lang CC. Renal and cardiovascular effects of SGLT2 inhibition in combination with loop diuretics in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure: the RECEDE-CHF trial. *Circulation* 2020;142:1713-24.
3. Boorsma EM, Beusekamp JC, Ter Maaten JM, et al. Effects of empagliflozin on renal sodium and glucose handling in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2020 Nov 29 [E-pub ahead of print].
4. Eickhoff MK, Dekkers CCJ, Kramers BJ, et al. Effects of dapagliflozin on volume status when added to renin-angiotensin system inhibitors. *J Clin Med* 2019;8:779.
5. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, McMurray JJV, Boulton DW. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018;20:479-87.
6. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-24.
7. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995-2008.
8. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-95.
9. Wilcox CS, Shen W, Boulton DW, Leslie BR, Griffen SC. Interaction between the sodium-glucose-linked transporter 2 inhibitor dapagliflozin and the loop diuretic bumetanide in normal human subjects. *J Am Heart Assoc* 2018;7: e007046.
10. Heise T, Jordan J, Wanner C, et al. Acute pharmacodynamic effects of empagliflozin with and without diuretic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2016;38:2248-64.
11. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010;122:265-72.
12. Kataoka H. Biochemical determinants of changes in plasma volume after decongestion therapy for worsening heart failure. *J Card Fail* 2019;25:213-7.
13. Ohara K, Masuda T, Murakami T, et al. Effects of the sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor dapagliflozin on fluid distribution: a comparison study with furosemide and tolvaptan. *Nephrology (Carlton)* 2019;24:904-11.
14. Packer M. Critical examination of mechanisms underlying the reduction in heart failure events with SGLT2 inhibitors: identification of a molecular link between their actions to stimulate erythropoiesis and to alleviate cellular stress. *Cardiovasc Res* 2021;117:74-84.
15. Januzzi JL Jr., Xu J, Li J, et al. Effects of canagliflozin on amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide: implications for cardiovascular risk reduction. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:2076-85.
16. Schork A, Saynisch J, Vosseler A, et al. Effect of SGLT2 inhibitors on body composition, fluid status and renin-angiotensin-aldosterone system in type 2 diabetes: a prospective study using bioimpedance spectroscopy. *Cardiovasc Diabetol* 2019;18:46.
17. Neeland IJ, McGuire DK, Chilton R, et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13:119-26.
18. Ohara K, Masuda T, Morinari M, et al. The extracellular volume status predicts body fluid response to SGLT2 inhibitor dapagliflozin in diabetic kidney disease. *Diabetol Metab Syndr* 2020;12:37.
19. Fukuoka S, Dohi K, Takeuchi T, et al. Mechanisms and prediction of short-term natriuretic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor in heart failure patients with coexisting type 2 diabetes mellitus. *Heart Vessels* 2020;35: 1218-26.
20. Feola M, Rossi A, Testa M, et al. Six-month predictive value of diuretic resistance formulas in discharged heart failure patients after an acute decompensation. *J Clin Med* 2020;9:2932.
21. Blázquez-Bermejo Z, Farré N, Llagostera M, et al. The development of chronic diuretic resistance can be predicted during a heart-failure hospitalization. Results from the REDIHf registry. *PLoS One* 2020;15:e0240098.
22. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL, et al. Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Intern Emerg Med* 2019;14:529-37.
23. Griffin M, Riello R, Rao VS, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as diuretic adjuvants in acute decompensated heart failure: a case series. *ESC Heart Fail* 2020;7:1966-71.
24. Jackson AM, Dewan P, Anand IS, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. *Circulation* 2020;142:1040-54.
25. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and diuretic resistance in heart failure: mechanistic insights. *Circ Heart Fail* 2016;9:e003180.
26. Scholtes RA, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. Natriuretic effect of two weeks of dapagliflozin treatment in patients with type 2 diabetes and preserved kidney function during standardized sodium intake: results of the DAPASALT trial. *Diabetes Care* 2021;44:440-7.
27. Sha S, Polidori D, Heise T, et al. Effect of the sodium glucose co-transporter 2 inhibitor canagliflozin on plasma volume in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2014;16: 1087-95.
28. Damman K, Beusekamp JC, Boorsma EM, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre pilot study on the effects of empagliflozin on clinical outcomes in patients with acute decompensated heart failure (EMPA-RESPONSE-AHF). *Eur J Heart Fail* 2020;22:713-22.
29. Nassif ME, Windsor SL, Tang F, et al. Dapagliflozin effects on biomarkers, symptoms, and functional status in patients with heart failure with reduced ejection fraction: the DEFINE-HF trial. *Circulation* 2019;140:1463-76.
30. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Twelve weeks of treatment with empagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a double-blinded, randomized, and placebo-controlled trial. *Am Heart J* 2020;228:47-56.
31. Weeda ER, Cassarly C, Brinton DL, Shirley DW, Simpson KN. Loop diuretic use among patients with heart failure and type 2 diabetes treated with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors. *J Diabetes Complications* 2019;33:567-71.
32. Stefánsson BV, Heerspink HJL, Wheeler DC, et al. Correction of anemia by dapagliflozin in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2020;34:107729.
33. Abdulhadi MH, Fouad-Tarazi FM, Thomas T, Bravo EL, Paganini EP. The haemodynamic effects of correction of anaemia in haemodialysis patients using recombinant human erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5 Suppl 1:102-8.
34. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143: 326-36.
35. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy balance after sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38:1730-5.
36. Marathias KP, Lambadiari VA, Markakis KP, et al. Competing effects of renin angiotensin system blockade and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on erythropoietin secretion in diabetes. *Am J Nephrol* 2020;51: 349-56.
37. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of empagliflozin on erythropoietin levels, iron stores, and red blood cell morphology in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *Circulation* 2020;141:704-7.
38. Packer M. Role of deranged energy deprivation signaling in the pathogenesis of cardiac and renal disease in states of perceived nutrient overabundance. *Circulation* 2020;141: 2095-105.
39. Packer M. Autophagy stimulation and intracellular sodium reduction as mediators of the cardioprotective effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. *Eur J Heart Fail* 2020;22:618-28.
40. Lee MMY, Brooksbank KJM, Wetherall K, et al. Effect of empagliflozin on left ventricular volumes in patients with type 2 diabetes, or prediabetes, and heart failure with reduced ejection fraction (SUGAR-DM-HF). *Circulation* 2020;143:516-25.

PALABRAS CLAVE diurético, insuficiencia cardiaca, inhibidores de SGLT2

APÉNDICE Puede consultarse una tabla complementaria en la versión de este artículo online.