

EMPAGLIFLOZINA, resultados cardiovasculares y renales ¿...?

Para qué se realizó el ensayo EMPA_REG_OUTCOME?

Desde 2009 todos los nuevos fármacos antidiabéticos tienen que demostrar, mediante un estudio de no inferioridad, que su uso en pacientes con DM2 no se asocia a un aumento inaceptable del riesgo cardiovascular isquémico. El estudio **EMPA-REG OUTCOME** fue diseñado con este objetivo de descartar un mayor riesgo cardiovascular de empagliflozina y no estaba pensado para establecer un beneficio cardiovascular, como sí ocurre con otros estudios (SAVOR o TECOS). Se compararon los resultados cardiovasculares de empagliflozina a dosis de 10 mg/día o 25 mg/día frente a placebo en 7028 diabéticos tipo 2, con 63 años de edad media y muy alto riesgo cardiovascular.

¿Cuál era la variable principal y los resultados cardiovasculares?

La variable primaria recogía la aparición de un evento cardiovascular adverso importante (MACE): muerte cardiovascular (CV), infarto de miocardio (IAM) no fatal, o accidente cerebrovascular (ACV), no fatal

- La empagliflozina demostró que era tanto no inferior como superior al placebo en el MACE (HR 0,86, IC 95% 0,74 a 0,99, p=0,04).
- El riesgo de MACE fue casi exclusivamente debido a la muerte CV (HR 0,62; IC del 95%: 0,49 a 0,77).
- La empagliflozina no redujo el ACV no fatal (HR 1,24; IC del 95%: 0,92 a 1,67) o IAM no mortal (HR 0,87; IC del 95%: 0,70 a 1,09).

¿Cuáles son las dudas sobre el resultado de muerte cardiovascular?

En el análisis original publicado, 124 muertes, a pesar de haber sido consideradas como "no evaluables", fueron adjudicadas al grupo de muerte CV (71 a empagliflozina y 53 al placebo). Estas 124 muertes dudosas o no "evaluables" suponían el 40% de las muertes CV y el 27% de las muertes totales en el ensayo. Cuando se realizó un análisis de sensibilidad que eliminaba todas las muertes "no evaluables" del criterio de valoración primario, la empagliflozina ya no demostró ser superior al placebo en la variable compuesta (IAM +ACV +Mortalidad CV) (HR= 0,90; IC 95%: 0,77 a 1,06). Sin embargo se mantuvo la diferencia estadísticamente significativa en la variable mortalidad CV (HR 0.59 IC 95% 0.44 a 0.79).

Conclusión:

La discusión de los expertos está en si pueden atribuirse beneficios en mortalidad CV a empagliflozina en pacientes de alto riesgo, con datos que provienen de un único ensayo que no estaba diseñado para evaluar eficacia y teniendo en cuenta el elevado número de muertes CV de clasificación dudosa.

Es necesario conocer los resultados de otros estudios que ayudarán a establecer el papel de los inhibidores de SGLT-2 en morbimortalidad CV (*canagliflozina, CANVAS en (2017)* y (*dapagliflozina, DECLARE-TIMI58 en 2019*)) si se confirman los resultados de EMPA-REG

¿Cuáles son las dudas sobre la interpretación y el resultado de las variables renales?

El análisis de las variables renales, en el contexto de un diseño de seguridad cardiovascular como era el EMPA-REG, tenía un carácter exploratorio y no fueron consideradas para calcular el error tipo I o alfa del estudio.

Se habían excluido del ensayo los pacientes con una estimación de filtrado glomerular $FG < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. El 26% tenían un $FG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ y el 74% $FG \geq 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Un tercio tenía micro-albuminuria y la décima parte tenían macro-albuminuria.

La eficacia hipoglucemiante de la empagliflozina depende de la función renal. No debe iniciarse en pacientes con un $FG < 60 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ y debe interrumpirse cuando el FG esté sistemáticamente por debajo de $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

¿Se midieron las variables renales del ensayo de la forma adecuada?

Los resultados renales de la EMPA-REG se publicaron en el New England Journal of Medicine en junio 2016. En comparación con el grupo placebo, el uso de empagliflozina se asoció con mejoras significativas en variables renales "duras" o de gran significado clínico, como son: la duplicación de la creatinina sérica y la enfermedad renal terminal (ESRD).

En la revisión realizada por la FDA en Junio de 2016 y en una carta al director dirigida por Parving a los autores de la publicación, se llamó la atención sobre que los resultados de las variables renales se obtenían de una sola medida. De hecho, cuando se exigieron dos medidas del nivel de creatinina sérica, separadas al menos por 4 semanas, se confirmó la duplicación en menos de la mitad de los pacientes. Esto sugiere la posibilidad de que se estuvieran incluyendo casos de lesión renal aguda que no representan eventos atribuibles a la nefropatía diabética. En la variable de (ESRD), de los 27 pacientes que recibieron terapia continua de reemplazo renal, 5 seleccionados aleatoriamente recibieron sólo diálisis a corto plazo (durante 1 día). La hipótesis de que tanto los casos no confirmados por dos medidas de creatinina separadas en el tiempo y los casos de diálisis reversible, pudieran deberse a lesiones renales agudas, coincidiría con la comunicación de la FDA en Sep de 2016 de que se han notificado casos de lesión renal aguda en pacientes tratados con canagliflozina o dapagliflozina. En respuesta a la carta de Parving, los autores publicaron en noviembre los resultados de datos renales "confirmados" que se recogen en la siguiente tabla:

	Resultados publicados				Resultados confirmados		
	Empagliflozina n=4645	Placebo n=2323	RRR	NNT	Empagliflozina n=4645	Placebo n=2323	NNT
Duplicación creatinina sérica	70 (1,5%)	60 (2,6%)	44%	91	17 (0,4%)	25 (1,1%)	143
	HR= 0.56 (0.39-0.79)				HR= 0.32 (0.18-0.60)		
	Terapia de reemplazo renal	Empagliflozina n=4687	Placebo n=2333	RRR	NNT	Empagliflozina n=4687	Placebo n=2333
13 (0,3%)		14 (0,6%)	55%	333	6 (0,1%)	5 (0,2%)	No significativo
HR= 0.45 (0.21-0.97)		HR= 0.60 (0.18-1.98)					

¿Tiene empagliflozina un efecto sobre la nefropatía diabética similar a los fármacos que afectan al sistema renina angiotensina IECA o ARAII?

Como se ve en la tabla, las reducciones del riesgo relativo fueron del 44% en duplicación de creatinina sérica y del 55% en terapia de reemplazo renal. Sin embargo, las diferencias absolutas de riesgo fueron sólo de 1,1% y 0,3%, respectivamente. Estas diferencias se traducen en un número necesario para tratar (NNT) de 91 y 333, según los datos publicados en Junio.

Pero si se calcula con los datos confirmados, el NNT aumenta a 143 para la duplicación de la creatinina sérica y no alcanza significación estadística en la variable de reemplazo renal.

Este efecto contrasta con el estudio de IDNT en el que el irbesartán se asoció a una reducción del riesgo relativo (RRR) de la creatinina y la ESRD (33% y 23%, respectivamente), pero con NNT de sólo 12 y 24. Esta diferencia estaba claramente relacionada con el mayor riesgo basal de deterioro renal de los pacientes del estudio IDNT comparados con los pacientes del estudio EMPA-REG, donde los pacientes tenían mejor función renal y menos proteinuria.

Se observó una disminución en FG después del inicio del tratamiento con empagliflozina. Este cambio en filtrado glomerular parecía volver al valor basal con el tratamiento continuado.

Conclusión:

Si bien los resultados en variables renales pueden ser prometedores, es necesaria prudencia al considerar las potenciales propiedades nefroprotectoras de empagliflozina o de que se trate de un efecto clase de todas las gliflozinas (inhibidores de SGLT2), debido a las limitaciones del diseño del ensayo y al carácter exploratorio de estas variables.

Existen en marcha estudios dirigidos específicamente a variables renales, como CREDENCE y DISTINCT-RENAL, que servirán para establecer si los inhibidores de SGLT2 son nefroprotectores con una magnitud e importancia clínica significativa, especialmente en una población con alto riesgo de progresión de enfermedad renal.

Seguridad de Inhibidores de SGLT-2

Desde su comercialización las diferentes agencias de medicamentos Española (AEMPS) y Norteamericana FDA han emitido notas de seguridad sobre el grupo de gliflozinas:

- Se han notificado casos de lesión renal aguda en pacientes tratados con canagliflozina o dapagliflozina; algunos requirieron hospitalización y diálisis.
- Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 ante la presencia de sintomatología inespecífica debiendo, en caso de sospecha, suspender el tratamiento y realizar determinación de cuerpos cetónicos.
- Existen evidencias sobre un posible aumento en el riesgo de fracturas óseas y disminución de la densidad mineral ósea en la cadera y columna lumbar frente con placebo para canagliflozina. Los datos son dudosos y escasos para dapagliflozina.
- En nuestro ámbito, no se recomienda el inicio del tratamiento con inhibidores del SGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina, empagliflozina) en pacientes de 75 años o más con diabetes tipo 2 debido a la experiencia terapéutica limitada. Los pacientes de 75 años de edad o mayores pueden presentar un mayor riesgo de hipovolemia.

Los inhibidores de SGLT-2 conforman un grupo de antidiabéticos orales con un novedoso mecanismo de acción. Falta por establecer el alcance de su eficacia más allá de su efecto hipoglucemiante y su perfil de completo de reacciones adversas, antes de lanzarse a una prescripción indiscriminada. Los resultados de los ensayos en marcha ayudarán a establecer el lugar en terapéutica de este grupo de fármacos.

Autora: Alejandra García Ortiz