

Efectos de la empagliflozina sobre los episodios cardiovasculares y la mortalidad en adultos con diabetes mellitus tipo 2

Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG Outcome investigators. Empagliflozin, cardio-vascular outcomes and mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.

Análisis crítico: **Alberto Martínez-Castelao¹, José Luis Górriz Teruel², Eva Solá Izquierdo³**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona

GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

GEENDIAB. REDinREN. Instituto de Salud Carlos III

³Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia

NefroPlus 2016;8(1):15-19

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo realizado desde septiembre de 2010 hasta abril de 2013, con seguimiento de 3,1 años. Evaluación de los pacientes en las semanas 0, 12, 28, 40, 52, 66, 80, 94, 108, 122, 136, 150, 164, 178, 192 y 206.

■ Asignación

- Aleatorización generada por ordenador en proporción 1:1:1, estratificada por nivel de glucohemoglobina (HbA_{1c}) al cribado, índice de masa corporal (IMC) en la aleatorización, filtrado glomerular estimado (FGe) en el cribado y región geográfica.

■ Enmascaramiento

- Doble ciego.

■ Ámbito

- Pacientes reclutados en 590 centros de 42 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), adultos > 18 años, IMC ≤ 45 kg/m², FGe por MDRD > 30 ml/min/1,73 m², enfermedad cardiovascular (CV) establecida.

■ Criterios de exclusión

Recibir agentes hipoglucemiantes en las 12 semanas previas a la aleatorización, HbA_{1c} < 7 % o > 9 % en las 12 semanas previas a la aleatorización o HbA_{1c} < 7 % o > 10 % a la aleatorización. Los habituales respecto a cifras de tensión arterial, infecciones, neoplasias, etc.

■ Intervenciones

Después de un período placebo abierto de 2 semanas, 7.028 pacientes fueron aleatorizados como sigue:

- Grupo empagliflozina 10 mg (n = 2.345): recibieron 1 comp./día por vía oral.
- Grupo empagliflozina 25 mg (n = 2.342): recibieron 1 comp./día por vía oral.
- Grupo placebo (GP) (n = 2.333): 1 comp./día por vía oral.

Se permitió el ajuste de la dosis de agentes hipoglucemiantes previos al período de cribado, a partir de la semana 12 de tratamiento, a criterio del investigador. La dislipidemia y la hipertensión arterial se trataron según los mejores estándares de tratamiento locales.

■ Variables de resultado

■ Variable principal

Combinado de muerte de causa CV, infarto de miocardio no mortal, accidente cerebrovascular no mortal.

■ Variable secundaria

Compuesto de la variable principal más hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca.

■ Tamaño muestral

Se realizó cribado en 11.531 pacientes con DM-2, de los cuales se aleatorizaron y trataron 7.020 en el análisis primario. Completaron el estudio el 97 %, el 25,4 % discontinuaron prematuramente el estudio y el estatus vital final se obtuvo en el 99,2 % de los pacientes.

■ Estadística

La hipótesis primaria fue la no inferioridad de la empagliflozina en el objetivo primario para el grupo combinado (las dos dosis de 10 y 25 mg/día) frente al placebo, con margen de riesgo relativo (RR) de 1,3. Se utilizó

una estrategia de jerarquización en cuatro escalones: no inferioridad en el objetivo primario, no inferioridad en el objetivo secundario, superioridad en el objetivo primario y superioridad en el objetivo secundario. Se consideró significación estadística un valor de $p \leq 0,0498$ en el análisis final. Se consideró un margen de no inferioridad en el objetivo primario de 1,3 en el nivel de $p = 0,0249$, requiriéndose al menos 691 episodios para probar un poder del 90 %, asumiendo un RR de 1,0. Para la no inferioridad se consideró un intervalo de confianza (IC) del 95,02 % < 1,3. Se aplicaron los modelos de riesgos proporcionales de Cox para grupos, edad, sexo, IMC basal, HbA_{1c}, FGe basal y distribución geográfica. La estimación de incidencias acumulativas se corrigió como riesgo competitivo para muerte, excepto la muerte de cualquier causa, en cuyo caso se aplicó la estimación de Kaplan-Meier. Las incidencias acumulativas se interrumpen en el mes 48, calculando el número de pacientes necesarios para prevenir una muerte sobre la base de distribución exponencial.

Los datos de pacientes que no presentaron episodios CV fueron censurados en el último día conocido libre del evento. Los análisis secundarios incluyen la comparación de los grupos 10 mg/día frente a placebo y 25 mg/día frente a placebo. Se analizaron cambios en la HbA_{1c}, peso, cintura abdominal, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), frecuencia cardíaca, colesterol HDL, colesterol LDL y ácido úrico mediante medidas repetidas utilizando un modelo mixto.

■ Promoción y conflicto de intereses

Estudio diseñado y financiado por Boehringer-Ingelheim, que proporcionó la medicación, recolección de datos y revisión del trabajo. El laboratorio Eli-Lilly aportó financiación.

La decisión sobre la publicación final recayó en el investigador principal y los miembros académicos del comité directivo. Varios autores manifestaron ser consultores de ambos laboratorios y haber recibido apoyo económico.

■ RESULTADOS PRINCIPALES (tabla 1)

Análisis basal de los grupos

Los grupos están bien equilibrados en cuanto a número de pacientes, pero no se muestran las características basales por separado. En el análisis conjunto para empagliflozina sí se muestran bien equilibrados en cuanto a edad –menor o mayor de 65 años–, distribución por sexos, raza, HbA_{1c} < 8,5 o > 8,5 %, IMC, PAS y PAD, FGe por grupos → 90 ml/min/1,73 m², 90 a 60 o < 60–, episodios CV previos, tratamiento con insulina, sulfonilureas, estatinas o ezetimiba, inhibidores del SRAA, betabloqueantes o diuréticos. La duración media del tratamiento fue de 2,6 años y el tiempo medio de observación de 3,1 años, similar en ambos grupos de empagliflozina frente a placebo.

Variable principal

Mostró una disminución significativa de episodios en el análisis conjunto de empagliflozina (490 en 4.687 pacientes, 10,5 %) frente a placebo (282 en 2.333, 12,1 %), RR 0,86, $p < 0,001$ para no inferioridad y $p = 0,04$ para superioridad. Cuando se analizaron los dos grupos de 10 y 25 mg por separado, no existieron diferencias significativas, siendo la RR de 0,85 para el grupo tratado con 10 mg/día y de 0,86 para el grupo de 25 mg/día.

Variable secundaria

El objetivo secundario ocurrió en 599 de 4.687 pacientes (12,8 %) en el grupo conjunto de empagliflozina y en 333 de 2.333 pacientes (14,3 %), RR 0,62, $p < 0,001$ en el GP.

La empagliflozina redujo significativamente la mortalidad CV (RR 0,62; $p < 0,001$), la mortalidad de cualquier causa (RR 0,68; $p < 0,001$), así como la hospitalización por insuficiencia cardíaca (RR 0,65; $p < 0,002$). Se reportó una incidencia de IM de 4,8 % en los grupos de empagliflozina frente al 5,4 % en el GP, y de accidente vascular cerebral de 3,5 % en empagliflozina y 3 % en el GP.

Control glucémico

A las 12 semanas postaleatorización, el descenso de la HbA_{1c} fue de –0,54 % en el grupo de 10 mg/día, y de –0,60 en el de 25 mg/día. A la semana 94^a, el descenso fue de –0,42 % y –0,47 %, respectivamente. En la semana 206^a –observación final–, el descenso fue de –0,26 y –0,36, respectivamente. El estudio perseguía igualar el control glucémico en ambos brazos para poder valorar el efecto del tratamiento sobre el objetivo primario sin la confusión del control glucémico.

Factores de riesgo cardiovascular

En los pacientes tratados con empagliflozina se observaron ligeros descensos de peso, circunferencia abdominal, PAS y PAD, así como mayor necesidad de recibir tratamiento hipoglucemiante adicional y anticoagulante en el GP.

Tabla 1. Objetivos primario y secundario del estudio

Resultados	Placebo (n = 2.333)		Empagliflozina (n = 4.687)		Cociente de riesgo (hazard ratio) (IC del 95 %)	p
	N.º (%)	Tasa/1.000 pacientes-año	N.º (%)	Tasa/1.000 pacientes-año		
Objetivo primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal)	282 (2,1)	43,9	490 (10,5)	37,4	0,86 (0,74-0,99)	
No inferioridad						< 0,001
Superioridad						0,04
Objetivo secundario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal, ictus no mortal u hospitalización por angina inestable)	333 (14,3)	52,5	599 (12,8)	46,4	0,89 (0,78-1,01)	
No inferioridad						< 0,001
Superioridad						0,08
Muerte por cualquier causa	194 (8,3)	28,6	269 (5,7)	19,4	0,68 (0,57-0,82)	< 0,001
Muerte cardiovascular	137 (5,9)	20,2	172 (3,7)	12,4	0,62 (0,49-0,77)	< 0,001
Hospitalización por insuficiencia cardíaca	95 (4,1)	14,5	126 (2,7)	9,4	0,65 (0,50-0,85)	0,002
Hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular (excluyendo ictus mortal)	198 (8,5)	30,1	265 (5,7)	19,7	0,66 (0,55-0,79)	< 0,001

No existieron diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio mortal y no mortal, infarto de miocardio silente, hospitalización por angina inestable, revascularización coronaria, ictus mortal y no mortal ni accidente isquémico transitorio. IC: intervalo de confianza.

Seguridad y efectos adversos

La proporción de efectos adversos, graves o que llevaran a la discontinuación del tratamiento, fue similar en los tres grupos. Existió un incremento en el porcentaje de infecciones genitales en el grupo combinado de empagliflozina (6,4 %) respecto al GP (1,8 %), no así en los episodios de infecciones del tracto urinario (18 % en empagliflozina, 18,1 % en GP).

No se detectaron diferencias en cuanto a episodios de hipoglucemia, insuficiencia renal aguda, episodios de cetoacidosis, fracturas óseas o depleción de volumen en los tres grupos.

Datos de laboratorio

No se detectaron cambios electrolíticos relevantes y sí elevación mayor del hematocrito $4,8 \pm 5,5$ % en el grupo de 10 mg/día, $5 \pm 5,3$ % en el de 25 mg/día y $4,7 \pm 0,9$ en el GP.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los pacientes con DM-2 y elevado riesgo CV que recibieron tratamiento con empagliflozina, en comparación con placebo, tuvieron menor incidencia de episodios de un objetivo compuesto por muerte de causa CV o de cualquier causa, cuando se añadió el fármaco en estudio a los cuidados estándares en este tipo de pacientes.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con tamaño muestral muy amplio y grupos de población homogéneos.

Los pacientes del estudio tenían riesgo CV incrementado por criterio de inclusión y presentaron una media de HbA_{1c} de 8,2 %, siendo la HbA_{1c} media al final del estudio de 8,16 % en el grupo de placebo y 7,81 % en el grupo tratado. El riesgo CV del paciente con DM-2 sigue siendo elevado, a pesar de los avances en el diagnóstico más precoz, tanto de la enfermedad diabética como de las complicaciones de la DM en esta población, y muchos pacientes mueren por causa CV^{1,2}.

El armamentario de que disponemos para lograr un adecuado control glucémico en la DM es cada vez mayor, siendo los grupos farmacológicos muy numerosos y con innovaciones terapéuticas importantes en los últimos años³. Recientemente se han introducido los inhibidores del cotransportador renal sodio-glucosa tipo 2⁴⁻⁶. Los fármacos de este grupo hasta ahora disponibles son la canagliflozina, la dapagliflozina y la empagliflozina. Todos ellos han mostrado en diversos estudios su eficacia en el control glucémico, con importantes descensos de la HbA_{1c}, tanto solos como asociados a otros hipoglucemiantes, incluida la insulina.

La novedad de introducir la inhibición en la reabsorción tubular de glucosa es muy atractiva en el manejo terapéutico de la DM, por la implicación del riñón en el metabolismo glucémico. Los estudios realizados hasta la actualidad han incluido enfermos con DM-2 y enfermedad renal con filtrado glomerular (FG) estimado hasta 30 ml/min/1,73 m². El efecto de estos fármacos disminuye a medida que lo hace el FG, y especialmente por debajo de esa cifra, el enfermo no se beneficiará del efecto hipoglucemiante, por razón del propio mecanismo de acción de estos fármacos. En dichos estadios la reabsorción tubular está muy deteriorada y no podrán actuar.

Por ello, su utilidad terapéutica en el caso de la enfermedad renal crónica es limitada, y según ficha técnica, no debe iniciarse con FG < 60 ml/min/1,73 m². En el caso de la empagliflozina y la canagliflozina, el tratamiento puede mantenerse si el FG desciende progresivamente, ajustándose la dosis. Deberá suspenderse con FG < 45 ml/min/1,73 m².

Respecto a los efectos adversos, habrá que estar atentos a los que se produzcan a largo plazo, ya que se han reportado incrementos en las infecciones genitales –ligadas al aumento de la glucosuria–, y un posible incremento en la incidencia de tumores vesicales, probablemente también en relación con el mismo efecto.

La principal novedad del presente estudio es que muestra beneficio del uso de empagliflozina en eventos CV, hasta ahora no evidenciado con ningún otro tratamiento hipoglucemiante. Estudios recientes con saxagliptina, alogliptina, insulina glargina o sitagliptina no han mostrado diferencias en el número de episodios CV entre dichos fármacos y el grupo placebo. La reducción de eventos CV aparece en el estudio EMPA-REG-OUTCOME de forma muy precoz a los 3 meses de tratamiento. Este hallazgo precoz indica que no está relacionado con el control glucémico, la presión arterial ni la arterioesclerosis. Probablemente se trate de un efecto natriurético y hemodinámico del fármaco^{5,6}, que también explicaría su acción favorable sobre la insuficiencia cardíaca. No obstante, dado que solo un 10 % de los pacientes presentaban insuficiencia cardíaca, este dato por sí solo no parece explicar la magnitud del beneficio observado. En el estudio Emphasis-HF, eplerenona frente a placebo en la insuficiencia cardíaca sistólica leve⁷, las curvas también se separaron de forma precoz, como en el presente estudio. Ello pudiera sugerir la implicación de mecanismos natriuréticos y sus consecuencias hemodinámicas en el beneficio sobre la mortalidad y riesgo de insuficiencia cardíaca. Curiosamente, los pacientes tratados con empagliflozina no desarrollaron incremento de la frecuencia cardíaca, a pesar del efecto de depleción de volumen. Ello deja una puerta abierta a una posible actuación sobre el sistema nervioso simpático y sus efectos sobre la función cardíaca sistólica y diastólica.

Igualmente llamativo resulta el distinto comportamiento de la empagliflozina sobre los diferentes eventos CV que integran el objetivo primario. La reducción de muerte CV fue muy relevante (*hazard ratio* 0,62; *p* < 0,001), mientras que el efecto sobre infarto no mortal y accidente CV no mortal fue neutro, hechos que requerirán un estudio detenido en posteriores análisis.

Este es el primer estudio que aporta beneficio CV de un fármaco antidiabético en pacientes con DM y enfermedad CV previa, lo que quizá tenga consecuencias en las diferentes guías de DM respecto a la elección del tratamiento antidiabético en este perfil de pacientes con DM y enfermedad CV previa.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Coincidentes con las de los autores.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Diabetes mellitus y riesgo CV

Subtema: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes mellitus. Empagliflozina. Inhibidores del cotransportador renal de glucosa. Riesgo cardiovascular

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

(GRADE [www.gradeworkinggroup.org] divide la calidad de la evidencia en cuatro grupos: alta, moderada, baja y muy baja, y divide el grado de recomendación en dos grupos: fuerte y débil.)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective Studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al; VADT Investigators. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197-206.
3. Górriz JL, Nieto J, Navarro-González JF, Molina P, Martínez-Castelao A, Pallardó LM. Nephroprotection by hypoglycemic agents: do we have supporting data? *J Clin Med* 2015;4:1865-89.
4. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, et al; EMPA-REG RENAL trial investigators. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomized doubled-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:369-84.
5. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587-97.
6. Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Ferrari R, Fitchett D, Hantel S, et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:90-100.
7. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H, et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364:11-21.