

## ¿Aporta dapagliflozina ventajas en protección renal y cardiovascular no dependientes de su efecto glucosúrico, aun en estadios avanzados de enfermedad renal crónica?

Petrykiv S, Sjöström CD, Greasley PJ, Xu J, Persson F, Heerspink HJL. Differential Effects of Dapagliflozin on Cardiovascular Risk Factors at Varying Degrees of Renal Function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:751-9.

Análisis crítico: **Miguel Rodeles del Pozo**

Servicio de Nefrología. Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla. Madrid

NefroPlus 2017;9(2):48-50

### ■ Tipo de diseño y seguimiento

- Metaanálisis de 11 estudios en fase 3 con al menos 24 semanas de duración.

### ■ Asignación

- Los estudios buscaban mostrar la eficacia de dapagliflozina, un inhibidor del cotrasportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) en pacientes en distintos estadios de enfermedad renal crónica (ERC) y, además, recogían datos de interés cardiovascular (CV).

### ■ Ámbito

- Se trata de un metaanálisis con estudios multicéntricos realizados en Norteamérica y Europa Occidental. Del resto del orbe solo en sendos estudios hubo participación de Brasil o India.

### ■ Pacientes

- Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en distintos estadios de ERC, además en algún caso con alto riesgo CV. De un total de 4.404 pacientes estudiados, 1.394 tenían un filtrado glomerular estimado (FGe) > 90 ml/min, 2.484, un FGe entre 60 y 90 ml/min y en 526 de los pacientes su FGe era entre 45 y 60 ml/min.

### ■ Intervención

La dapagliflozina se usó en monoterapia o se asoció a otros antidiabéticos orales o a insulina. Los estudios se realizaron en fase 3 y se evaluaron los resultados obtenidos a lo largo de las 24 semanas después del inicio del tratamiento con dapagliflozina.

### ■ Variables de resultado

Al tratarse de enfermos en distintos estadios de ERC se evaluó el descenso del efecto terapéutico en los pacientes con el declinar de la función renal, medido como cambios en los valores de hemoglobina A1c (HbA1c). Además se evaluó el efecto del fármaco sobre los distintos factores CV analizados. Estos fueron: peso corporal, presión arterial (PA), presión de pulso, cociente albúmina/creatinina urinarias, valor de hematocrito, ácido úrico y bicarbonato. Se evaluaron también posibles efectos adversos.

### ■ Promoción

Los estudios sobre los que ha trabajado este metaanálisis estaban promovidos por Boehringer Ingelheim o por AstraZeneca. Alguno de los autores del metaanálisis son trabajadores de AstraZeneca.

## ■ RESULTADOS PRINCIPALES

### Variable principal

El objetivo de este multianálisis fue caracterizar el efecto de la dapagliflozina en los distintos estadios de función renal y sobre múltiples marcadores de riesgo CV. Así, el efecto sobre el descenso de la HbA1c declina en los distintos estadios de ERC. Usando 10 mg/día de dapagliflozina frente a placebo en ERC I se consigue una reducción en la HbA1c del 0,6%, en ERC II, del 0,5% y en ERC IIIa, del 0,3%, en cada uno de los casos  $p < 0,001$ .

### Variables secundarias

El descenso de la PA sistólica fue similar en cada subgrupo y varió entre 4,3 y 2,6 mmHg. También fue similar en cada subgrupo el descenso de peso (entre 2,3 y 1,8 kg en 24 semanas), de ácido úrico y de presión de pulso. El bicarbonato mostró un descenso moderado y similar en todos los subgrupos. En el control a la semana 4 de seguimiento, todos los grupos mostraron un descenso en

FGe, que a partir de la semana 8 se recuperó sin llegar al valor basal. Todos los pacientes que presentaban microalbuminuria al comienzo del seguimiento mostraron un descenso de esta en cada subgrupo, que fue mayor en los pacientes con ERC III, en todos los casos  $p < 0,001$ . Los descensos de PA y peso corporal durante el tratamiento con dapagliflozina se mostraron paralelos al descenso de HbA1c y en cada nivel de FGe. Y en sentido contrario se observó un aumento del hematocrito en relación con el descenso de HbA1c, de nuevo en todos los grupos.

*Efectos adversos.* En todos los grupos tratados con dapagliflozina frente a placebo se presentaron infecciones urinarias y especialmente en genitales externos. Los pacientes del grupo con ERC I presentaron mayor incidencia de hipoglucemias. Los pacientes del grupo ERC III presentaron mayor proporción de deterioro de la función renal respecto al placebo que los otros subgrupos. Ninguno de los subgrupos presentó efectos adversos graves en comparación con placebo.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores postulan que la dapagliflozina podría tener un papel en la renoprotección y protección CV, aun en estadios avanzados de ERC. Especulan que la dapagliflozina aporta más susceptibilidad a los cambios en la natriuresis. Así, aunque el efecto glucosúrico y la excreción de sodio se van perdiendo según disminuye el filtrado glomerular, esa mayor sensibilidad permite el descenso mantenido de la PA, la microalbuminuria y el peso en estadio ERC III.

## ■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Si bien se trata de un metaanálisis, los estudios utilizados adolecen de defectos. La población analizada es prácticamente solo norteamericana y de Europa Occidental, con un estilo de vida excesivamente homogéneo, ideal para el estudio, aunque en menor medida para extrapolar a otras áreas del planeta. Además, sorprendentemente, el porcentaje de blancos fue superior al 80%. Todos los trabajos, al estar en fase 3, fueron estudios patrocinados, aunque un buen metaanálisis debería haber incluido otros. Por último, no se trata de un entorno clínico real.

Los estudios analizados estuvieron bien diseñados, aleatorizados y fueron doble ciego, por lo que las conclusiones a las que llegaron nos permiten usar ahora estos fármacos tan prometedores. Pero las conclusiones a las que los autores del presente trabajo quieren llegar van más allá de lo que en realidad encuentran. Con los datos actuales, los ISGLT2 tienen un amplio campo de uso, tanto en monoterapia como en terapia combinada, pero también sus limitaciones con la pérdida de eficacia en su objetivo principal, que es el control de la glucemia, según progresa la disfunción renal. En el momento actual, el uso de dapagliflozina está contraindicado en los diabéticos con ERC estadio III o más avanzado. Por tanto, sugerir su uso en pacientes con FGe  $< 60$  ml/min buscando no ya el control glucémico sino, en realidad, un efecto natriurético es atrevido, pero inadecuado. Seguro que estudios en fase IV darán o quitarán razones.

Con el uso clínico y a más largo plazo pueden aparecer otros efectos beneficiosos como postulan los autores, pero también indeseados efectos adversos. Así, Zinman et al encuentran beneficios en pacientes con importantes factores de riesgo CV<sup>1</sup>. Pero también se encuentran graves riesgos, como amputaciones<sup>2</sup>.

## ■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los ISGLT2, como dapagliflozina, son fármacos con interés clínico tanto para su objetivo terapéutico principal como por los potenciales beneficios CV que tienen. Pero su uso generalizado es reciente y la balanza se inclinará en un sentido u otro. Mientras tanto usémoslos para lo que fueron pensados.

## ■ CLASIFICACIÓN

**Tema:** Nefroprotección, protección cardiovascular

**Subespecialidad:** Nefrología clínica

**Tipo de artículo:** Tratamiento

**Palabras clave:** Peso corporal. Enfermedad cardiovascular. Diabetes mellitus tipo 2. Antidiabéticos orales. Natriuresis. Albuminuria. Presión arterial. Nefropatía diabética. Enfermedad renal crónica. Factores de riesgo. Gliflozina. SGLT

**NIVEL DE EVIDENCIA:** 1

**GRADO DE RECOMENDACIÓN:** C

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
2. FDA. FDA confirms increased risk of leg and foot amputations with the diabetes medicine canagliflozin (Invokana, Invokamet, Invokamet XR). Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm557507.htm>