

¿Reduce la liraglutida la tasa de eventos renales en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular?

Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-48.

Análisis crítico: Juan F. Navarro González^{1,2}, Carmen Mora Fernández^{2*}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. GEENDIAB. REDINREN (RD16/0009/0022)

² Unidad de Investigación. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife. GEENDIAB. REDINREN (RD16/0009/0022)

NefroPlus 2018;10(1):21-25

© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Análisis de objetivos secundarios preespecificados del estudio LEADER (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, realizado desde septiembre de 2010 a diciembre de 2015, con una mediana de seguimiento de 3,8 años. Registrado en ClinicalTrials.gov con número NCT01179048.

■ Asignación



Asignación aleatorizada a placebo o liraglutida con una relación 1:1, estratificada en función del filtrado glomerular estimado —FGe— (< 30 o ≥ 30 ml/min/1,73 m² de superficie corporal) calculado mediante la ecuación MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

■ Enmascaramiento



Doble ciego.

■ Ámbito



Pacientes reclutados en 410 centros de 32 países.

■ Pacientes



■ Criterios de inclusión

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sin tratamiento o tratados con uno o más antidiabéticos orales (ADO) o insulina NPH premezclada o análogos de insulina de acción prolongada, sola o en combinación con ADO, con una hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 7\%$. Sobre esta base, los pacientes podrían ser de alto riesgo cardiovascular sin enfermedad cardiovascular establecida, definidos como individuos con edad ≥ 60 años y uno de los siguientes criterios: macroalbuminuria o proteinuria, hipertensión arterial con hipertrofia ventricular izquierda por electrocardiografía o técnicas de imagen, disfunción ventricular izquierda sistólica o diastólica por técnicas de imagen, o índice tobillo-brazo $< 0,9$; o bien, pacientes con enfermedad cardiovascular establecida. Estos se definen

por la presencia de uno o más de los siguientes criterios: infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o accidente cerebrovascular transitorio; revascularización coronaria, carotídea o de extremidades inferiores; estenosis $> 50\%$ a nivel coronario, carotídeo o en extremidades inferiores; enfermedad coronaria sintomática documentada por ergometría o técnicas de imagen, o angina inestable con cambios electrocardiográficos; isquemia cardíaca asintomática documentada por estudios isotópicos o ecocardiografía de estrés; insuficiencia cardíaca crónica clases II-III de la NYHA; enfermedad renal crónica, definida por un FGe < 60 ml/min usando la fórmula de Cockcroft-Gault, o < 60 ml/min/1,73 m² de superficie corporal usando la fórmula MDRD.

■ Criterios de exclusión

DM tipo 1; concentración de calcitonina ≥ 50 ng/l; uso de agonistas del receptor de GLP-1 o inhibidores de la DPP-4 o pramlintida en los 3 meses previos al *screening*; empleo de insulinas diferentes a la insulina NPH premezclada o análogos de insulina de acción prolongada; descompensación aguda del control glucémico; evento agudo coronario o cerebrovascular en los 14 días previos; revascularización coronaria, carotídea o periférica previamente planificada; insuficiencia cardíaca clase IV de la NYHA; terapia de reemplazo renal; enfermedad hepática terminal; historia de trasplante de órgano sólido o en lista de espera; neoplasia; historia personal o familiar de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 o carcinoma medular de tiroides familiar; historia personal de carcinoma medular de tiroides no familiar.

■ Intervención

Después de un período abierto de 2 semanas para establecer si los pacientes eran adherentes al régimen de inyección, estos se asignaron aleatoriamente a recibir diariamente, mediante administración subcutánea, 1,8 mg de liraglutida (o la máxima dosis tolerada) o placebo. En los pacientes que no alcanzaban el objetivo recomendado de control glucémico después de la alea-

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

torización ($\text{HbA1c} \leq 7\%$ o el objetivo individualizado a criterio del investigador), se permitía la adición de cualquier agente antidiabético, excepto agonistas del receptor del GLP-1, inhibidores de la DPP-4 o pramlintida.

■ Variables de resultado

Variable principal

En el estudio LEADER se preespecificó una variable de resultado secundaria microvascular, compuesta por objetivos renales y oculares. El presente estudio analiza los objetivos renales.

La variable de resultado renal es un compuesto de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente, doblar la creatinina sérica con un $\text{FGe} < 45 \text{ ml/min/1,73m}^2$ de superficie corporal de forma persistente, necesidad de tratamiento renal sustitutivo (enfermedad renal terminal) con causa no reversible de enfermedad renal o muerte por enfermedad renal. Los objetivos renales fueron comprobados cada 12 meses y al final del estudio.

■ Tamaño muestral



En este análisis secundario, el tamaño muestral está basado en la variable principal cardiovascular. El poder estadístico del estudio no se calculó según las variables de

resultado renales, aunque se realizó un cálculo post hoc, que mostró que el estudio tenía un poder estadístico del 85% para detectar una diferencia un 22% inferior en el riesgo de la variable compuesta renal en el grupo que recibió liraglutida en relación con el grupo placebo.

Se aleatorizaron 9.340 pacientes, 4.668 asignados a recibir liraglutida y 4.672 a recibir placebo. El estatus vital final se conoció en el 99,7% de los participantes. La mediana de exposición a liraglutida o placebo fue de 3,5 años. El porcentaje medio de tiempo durante el cual los pacientes recibieron el régimen del ensayo fue del 84% para liraglutida y del 83% para placebo.

■ Promoción

Estudio financiado por Novo Nordisk y por una beca del NIH de Estados Unidos al Dr. Buse (Ref. UL1TR001111). El Comité de Dirección del estudio estaba compuesto por 17 personas, 6 de las cuales pertenecían a Novo Nordisk. Todos los autores tuvieron acceso a los resultados finales y dieron fe de la fidelidad del estudio al protocolo. Los primeros 2 autores (Dr. Mann y Dr. Orsted) redactaron el artículo, que fue revisado y aprobado por todos los autores, quienes también dieron fe de la exactitud e integridad de los análisis.

■ RESULTADOS PRINCIPALES (tabla 1)

Análisis basal de los grupos

Las características basales de los pacientes estaban bien equilibradas entre los 2 grupos de estudio en relación con las diferentes variables. En el material suplementario se presenta la tabla que recoge las características detalladas de los 2 grupos (liraglutida y placebo). La única diferencia estadísticamente significativa entre los grupos estaba en relación con el tratamiento con bloqueadores beta, concretamente, en el grupo asignado a liraglutida había una mayor proporción de pacientes que recibían estos fármacos que en el grupo asignado a placebo (el 56,8 frente al 54,1%). La proporción de pacientes que recibía fármacos bloqueadores del sistema renina-angiotensina fue del 83,7% en el grupo liraglutida y del 82,1% en el grupo placebo. El valor medio del FGe en ambos grupos fue similar ($80 \text{ ml/min/1,73m}^2$ de superficie corporal), y fue destacable que entre un 22-23% de los pacientes en cada grupo presentaba un $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ de superficie corporal.

Variable principal

La variable de resultado principal ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida (268 en 4.668 pacientes, 5,7%) que en el grupo placebo (337 en 4.672 pacientes, 7,2%), con una tasa/1.000 pacientes-año de 15 frente a 19 (cociente de riesgo: 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,67-0,92; $p = 0,003$). El número que es necesario tratar para evitar un evento compuesto renal fue de 68 (IC del 95%, 40-213).

En relación con los componentes individuales que formaban la variable compuesta principal, no se observaron diferencias significativas en la incidencia de doblar la creatinina sérica, la necesidad de terapia renal sustitutiva ni la muerte de causa renal. Sin embargo, el nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida (161 en 4.668 pacientes, 3,4%) que en el grupo placebo (215 en 4.672 pacientes, 4,6%) (cociente de riesgo: 0,74; IC del 95%, 0,60-0,91; $p = 0,004$).

Análisis por subgrupos

Antes de la rotura del ciego, se definieron subgrupos de pacientes con un riesgo renal aumentado en función del nivel de FGe y del cociente albúmina/creatinina urinaria en el momento basal. Estos subgrupos incluían 3.422 pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, 2.158 con un $\text{FGe} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ de superficie corporal y 1.130 con ambas condiciones. El efecto de la liraglutida sobre la variable principal compuesta fue independiente de los subgrupos. En el subgrupo de pacientes con microalbuminuria o macroalbuminuria, el evento compuesto renal ocurrió en un menor número de pacientes en el grupo liraglutida que en el grupo placebo: 230 de 1.684 (13,7%) frente a 283 de 1.738 (16,3%) (cociente de riesgo: 0,81; IC del 95%, 0,68-0,96;

Tabla 1. Objetivo primario del estudio

Resultados	Liraglutida (n = 4.668)		Placebo (n = 4.672)		Cociente de riesgo —hazard ratio— (IC del 95%)	p
	n (%)	Tasa/1.000 pacientes-año	n (%)	Tasa/1.000 pacientes-año		
Variable renal compuesta	268 (5,7)	15	337 (7,2)	19	0,78 (0,67-0,92)	0,003
Componentes de la variable renal compuesta						
Nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente	161 (3,4)	9	215 (4,6)	12,1	0,74 (0,60-0,91)	0,004
Doblar la creatinina sérica	87 (1,8)	4,9	97 (2,0)	5,5	0,89 (0,67-1,19)	0,43
Tratamiento renal sustitutivo	56 (1,1)	3,1	64 (1,3)	3,6	0,87 (0,61-1,24)	0,44
Muerte por enfermedad renal	8 (0,1)	0,4	5 (0,1)	0,3	1,59 (0,52-4,87)	0,41

IC: intervalo de confianza.

Hubo 17.822 pacientes-años de observación en el grupo liraglutida y 17.741 en el grupo placebo. La variable renal compuesta consistió en nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente, doblar la creatinina sérica con un FGe < 45 ml/min/1,73 m² de superficie corporal de forma persistente, necesidad de tratamiento renal sustitutivo (enfermedad renal terminal) con causa no reversible de enfermedad renal, o muerte por enfermedad renal.

p = 0,02). En el subgrupo de pacientes con FGe < 60 ml/min/1,73m² de superficie corporal, el evento compuesto renal ocurrió en 146 de 1.116 pacientes (13,1%) en el grupo liraglutida y en 156 de 1.042 (15,0%) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0,84; IC del 95%, 0,67-1,05; p = 0,13). Finalmente, en pacientes con ambas condiciones, el evento compuesto renal ocurrió en 131 de 583 (22,5%) en el grupo liraglutida y en 141 de 547 (25,8%) en el grupo placebo (cociente de riesgo: 0,81; IC del 95%, 0,64-1,03; p = 0,09). No se observó interacción significativa en función del FGe mayor o menor de 60 ml/min/1,73m² de superficie corporal, presencia o ausencia de microalbuminuria o macroalbuminuria, o el combinado de ambos (p > 0,05 en todos los casos).

Evolución del filtrado glomerular estimado y de la excreción urinaria de albúmina

El FGe experimentó una reducción en ambos grupos durante el estudio, aunque el descenso fue ligeramente más lento en el grupo liraglutida, con una ratio estimada entre grupos a los 36 meses de 1,02 (IC del 95%, 1,00-1,03; p = 0,01), lo que representa una reducción del FGe un 2% menor que en el grupo placebo. El descenso en el FGe en el grupo liraglutida a los 36 meses fue de 7,44 ml/min/1,73m² de superficie corporal, mientras que en el grupo placebo fue de 7,84 ml/min/1,73m² de superficie corporal.

El cociente albúmina/creatinina en orina aumentó menos en el grupo liraglutida, con un cociente un 17% menor a los 36 meses en comparación con el grupo placebo (ratio estimada entre grupos a los 36 meses de 0,83; IC del 95%, 0,79-0,88; p < 0,001). Este menor incremento de la excreción urinaria de albúmina en el grupo liraglutida fue independiente de los valores basales del FGe y de la albuminuria.

Seguridad y efectos adversos

Las tasas de eventos adversos renales fueron similares en ambos grupos (15,1 eventos/1.000 pacientes-años en el grupo liraglutida y 16,5 eventos/1.000 pacientes-años en el grupo placebo), incluyendo la tasa de daño renal agudo (7,1 y 6,2 eventos/1.000 pacientes-años, respectivamente). Las tasas de eventos adversos fueron independientes del nivel del FGe basal.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

En pacientes con DM2 y alto riesgo de enfermedad cardiovascular bajo tratamiento habitual, la adición de liraglutida resultó en un menor riesgo de presentar el evento compuesto renal que el placebo, primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El número de fármacos disponibles para lograr un adecuado control glucémico en la diabetes tipo 2 es cada vez mayor, con importantes innovaciones terapéuticas en los últimos años. Uno de los grupos farmacológicos de más reciente introducción ha sido el de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, y hay diferentes moléculas que han mostrado en diversos estudios su eficacia en el control glucémico.

En el año 2008, tras la retirada del mercado de la rosiglitazona por su potencial efecto favorecedor de eventos cardiovasculares y mortalidad¹, dentro del proceso regulatorio de aprobación de nuevos fármacos antidiabéticos, la Food and Drug Administration lanzó una directiva que instaba a la industria farmacéutica a efectuar ensayos clínicos específicamente dirigidos a evaluar la seguridad cardiovascular de todos los nuevos antidiabéticos que salieran al mercado, de forma que estos nuevos fármacos debían demostrar que no estaban asociados a un inaceptable incremento del riesgo cardiovascular². Desde entonces se han publicado numerosos ensayos clínicos multicéntricos, prospectivos, aleatorizados y controlados, con el objetivo primario de evaluar la seguridad cardiovascular de los fármacos empleados en el tratamiento de la DM2. Adicionalmente, la mayor parte de estos estudios ha incluido objetivos secundarios preespecificados de naturaleza microvascular, incluyendo variables de resultado renales, lo que ha resultado en una información muy importante para valorar la potencial nefroprotección ofrecida por los nuevos antidiabéticos³.

Dentro de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón-1, en julio de 2016 se publicaba el estudio LEADER, estudio de seguridad cardiovascular con liraglutida⁴, y más recientemente, en agosto de 2017⁵, el artículo objeto de este análisis, un estudio post hoc focalizado en la evaluación de los resultados renales.

El estudio LEADER es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con tamaño muestral muy amplio y grupos de estudio homogéneos. Aunque es de reseñar que el poder estadístico del ensayo se basó en la tasa de eventos cardiovasculares, y no renales, un cálculo post hoc mostró que el estudio tenía un poder estadístico del 85% para detectar una diferencia un 22% inferior en el riesgo de la variable compuesta renal en el grupo que recibió liraglutida en relación con el grupo placebo. Otros aspectos que aportan solidez al estudio son el conocimiento del estatus vital final de los participantes, que fue > 99%, así como el porcentaje de tiempo durante el cual los pacientes recibieron el régimen del ensayo, que fue > 80%. Finalmente, cabe señalar que se realizaron análisis de sensibilidad considerando la muerte de cualquier causa como un riesgo competitivo y tomando en cuenta las diferencias entre grupos en el uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina, nivel de HbA1c, peso corporal y presión arterial, lo cual no supuso ningún cambio en los resultados.

Los resultados muestran una reducción del riesgo de un 22% para el desarrollo del evento compuesto renal primario en los pacientes que recibieron liraglutida, un resultado primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente. Es de destacar la relevancia de este resultado teniendo en cuenta el perfil de los participantes en el estudio en cuanto a que se trataba de pacientes de alto riesgo cardiovascular, alto riesgo renal (el 36,6% de los participantes presentaba microalbuminuria o macroalbuminuria, y un 23,1%, un FGe < 60 ml/min/1,73m² de superficie corporal) y que recibían, en su gran mayoría (> 80%), tratamiento renoprotector estándar con inhibidores del sistema renina-angiotensina.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

La adición de liraglutida al tratamiento estándar en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular resulta en un menor riesgo de presentar el evento compuesto renal que el placebo, primariamente en relación con una menor tasa de nuevo comienzo de macroalbuminuria persistente. Son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados de larga duración, con variables de resultado primarias renales, para evaluar un posible efecto sobre la progresión de la enfermedad renal crónica.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Liraglutida y eventos renales en pacientes con DM2

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes mellitus. Liraglutida. Agonistas del receptor del GLP-1. Eventos renales. Macroalbuminuria

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-71.
2. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for Industry. Diabetes Mellitus — Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes; 2008. Disponible en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071627.pdf>
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. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-22.
5. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:839-48.