

¿Los iSGLT2 muestran beneficio cardiovascular y aumento de riesgo de amputación distal cuando se comparan con otros antihiperoglucemiantes?

Udell JA, Yuan Z, Rush T, Sicignano NM, Galitz M, Rosenthal N. Cardiovascular Outcomes and Risks After Initiation of a Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. Results From the EASEL Population-Based Cohort Study (Evidence for Cardiovascular Outcomes With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Real World). *Circulation*. 2018;137:1450-9.

Análisis crítico: José Luis Górriz, María Jesús Puchades*

Servicio de Nefrología. Hospital Clínico Universitario. Valencia. Universidad de Valencia. GEENDIAB

NefroPlus 2018;10(2):21-25

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

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Estudio retrospectivo de cohortes, que analizó pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y con enfermedad cardiovascular establecida, que iniciaron fármacos antidiabéticos (AD) entre el 1 de abril de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 (estudio EASEL). Los pacientes pertenecían al Sistema de Salud Militar del Departamento de Defensa de Estados Unidos (SSMDD). Se realizó seguimiento de los pacientes desde la fecha de inclusión cumpliendo criterios hasta la primera aparición de cualquiera de los siguientes criterios: resultado de la variable primaria del estudio, muerte, desafiliación del Departamento de Defensa o última observación en la base de datos. El seguimiento medio fue de 1,6 años (rango intercuartílico, 0,79-2,4 años).

■ Asignación

- Para minimizar la confusión debida al desequilibrio de las covariables del estudio, la asignación se realizó sobre la base de la metodología estadística usada sobre la base de datos (emparejamiento por *exposure propensity score* o pareamiento por puntuación de propensión) (1:1). Se incluyeron 1.000 variables. El análisis se completó mediante un modelo de regresión logística regularizada (LASSO) y algoritmos para crear las 2 cohortes lo más equilibradas posible. El estudio estableció un apareamiento para la variable principal, pero no tenía el suficiente poder estadístico para el análisis de la variable exploratoria (amputación por debajo de la rodilla) al no poder equilibrar los factores de confusión relacionados con esta.

■ Enmascaramiento

- Al tratarse de un análisis retrospectivo, no procede. Los datos del estudio quedan almacenados en una base de datos (Health ResearchTx) y están a disposición de cualquier investigador para cualquier otro análisis.

■ Ámbito

- La base de datos del SSMDD incluye aproximadamente 10 millones de individuos (militares en activo o retirados, y familiares que dependan de ellos) que reciben asistencia sanitaria activa.

■ Pacientes

Se consideraron como “nuevos usuarios de fármacos AD” a los pacientes que iniciaban fármacos AD diferentes a metformina durante los 365 primeros días de su inclusión en la base de datos, y que ocurriera en el periodo de los 3 años de estudio.

■ Criterios de inclusión

- Pacientes con DM2 y con enfermedad cardiovascular establecida (enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular o enfermedad vascular periférica) que iniciaron fármacos AD entre el 1 de abril de 2013 y el 31 de diciembre de 2016 y que estaban incluidos en la base de datos del SSMDD.
- Además de haber recibido las medidas generales y cuidados para diabéticos y tratamiento con metformina al menos durante 1 año.

■ Criterios de exclusión

- Haber recibido los 365 días previos al inicio del estudio cualquier fármaco hipoglucemiante diferente a metformina.
- Pacientes con amputación previa por debajo de la rodilla.
- DM1, diabetes secundaria.
- No disponer del dato “sexo” en el momento de la inclusión en la base de datos.
- No cumplir los criterios de inclusión.

Antes de realizar el emparejamiento de pacientes por *propensity score*, 13.757 pacientes cumplían criterios de inclusión en el grupo de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) y 97.819 pacientes en el grupo de no iSGLT2. Tras la realización del *pro-*

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

pensity score quedaron 2 grupos apareados con 12.629 pacientes en cada uno.

■ Intervención

Los 2 grupos de estudio fueron pacientes que iniciaron iSGLT2 (canagliflozina, empagliflozina, dapagliflozina) y pacientes que iniciaron fármacos diferentes a los iSGLT2 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 [iDPP4], agonistas del péptido similar al glucagón tipo1 [arGLP-1], tiazolidindionas, sulfonilureas, insulina y otros antihiper glucemiantes [acarbosa, miglitol, nateglinida y repaglinida]).

Si el paciente era un nuevo usuario simultáneamente de iSGLT2 y fármacos diferentes a iSGLT2, se clasificaba en el grupo de iSGLT2 y el tratamiento no iSGLT2 se consideraba como tratamiento de base o concomitante.

El análisis se realizó mediante la intención de tratar. No obstante, en el texto también se comentan los resultados por tratamiento.

■ Variables de resultado

Variable principal

La variable principal estaba compuesta de:

- Muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Otros análisis relacionados con variable principal:

- MACE (efectos cardiovasculares adversos mayores) (muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal).
- Variable compuesta de MACE + hospitalización por insuficiencia cardíaca.
- Componente individual de cada *end-point* de los anteriores.

Variable exploratoria de seguridad

- Amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla. Esta variable incluye amputaciones menores (dedos, parcial del pie y desarticulación del tobillo) y amputaciones mayores (el resto por debajo de la rodilla).

Los análisis de MACE y de amputaciones por debajo de la rodilla se incluyeron a posteriori tras enmiendas al protocolo.

■ Tamaño muestral



Como el estudio se basa en el análisis de eventos, se realizó un cálculo del tamaño muestral para la variable principal basándose en el ensayo clínico EMPA-REG OUTCOME¹. Se planteó como hipótesis si los iSGLT2 pueden presentar cardioprotección, y se asumió que este efecto es atribuible a todos los iSGLT2.

Se estimó que se requerirían 434 eventos de la variable compuesta para detectar una reducción del riesgo relativo del 25%, con una potencia del 85% y una tasa de error tipo 1 de 0,05.

Suponiendo una tasa de eventos en el grupo control de 3,0 por 100 pacientes/año, el tamaño de la muestra estimado para el análisis fue de 11.400 nuevos usuarios de fármacos AD por grupo (emparejados 1:1), asumiendo además una tasa de abandono anual del 15%.

■ Promoción

El estudio estuvo financiado por Janssen Research & Development, LLC. El patrocinador y los autores participaron en el diseño y en la coordinación del estudio, así como en la redacción del artículo.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal y por grupos

La metodología estadística que se utilizó permitió un buen equilibrio en las variables del estudio. Los datos basales no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos, y los porcentajes o cifras fueron prácticamente idénticos para edad, sexo, raza, 26 variables de comorbilidades, 12 variables de tratamiento no AD y 8 tratamientos AD.

En la población analizada cabe destacar el escaso tiempo de evolución de la DM2 (5,6 frente a 5,7 años), el número de fármacos AD (2,8 frente a 2,6), el hecho de que la cuarta parte de los pacientes recibía insulina y el elevadísimo porcentaje de pacientes que recibía antiinflamatorios no esteroideos (el 46,6 frente al 46,5%). En la población que inició tratamiento con iSGLT2, el 58,1% recibió canagliflozina, el 26,4%, empagliflozina y el 15,5%, dapagliflozina.

Variables principales

Los resultados de la variable principal (muerte por cualquier causa y hospitalización por insuficiencia cardíaca, o cada uno de sus componentes), así como otros análisis relacionados con la variable principal (MACE: muerte por cualquier causa, infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal), la variable compuesta de MACE y hospitalización por insuficiencia cardíaca, así como la variable exploratoria de seguridad (amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla) se muestran en la figura 1, con los eventos y tasa de incidencia por 100 pacientes/año en ambos grupos, con sus tasas de riesgo. No hubo diferencias en el resultado cuando se analizó por intención de tratar o por tratamiento.

- Variable principal: el grupo de pacientes que iniciaron iSGLT2, comparado con los que iniciaron otros AD, mostró una significativa menor tasa de mortalidad por todas las causas y de hospitalización por insuficiencia cardíaca (1,73 frente a 3,01 eventos por

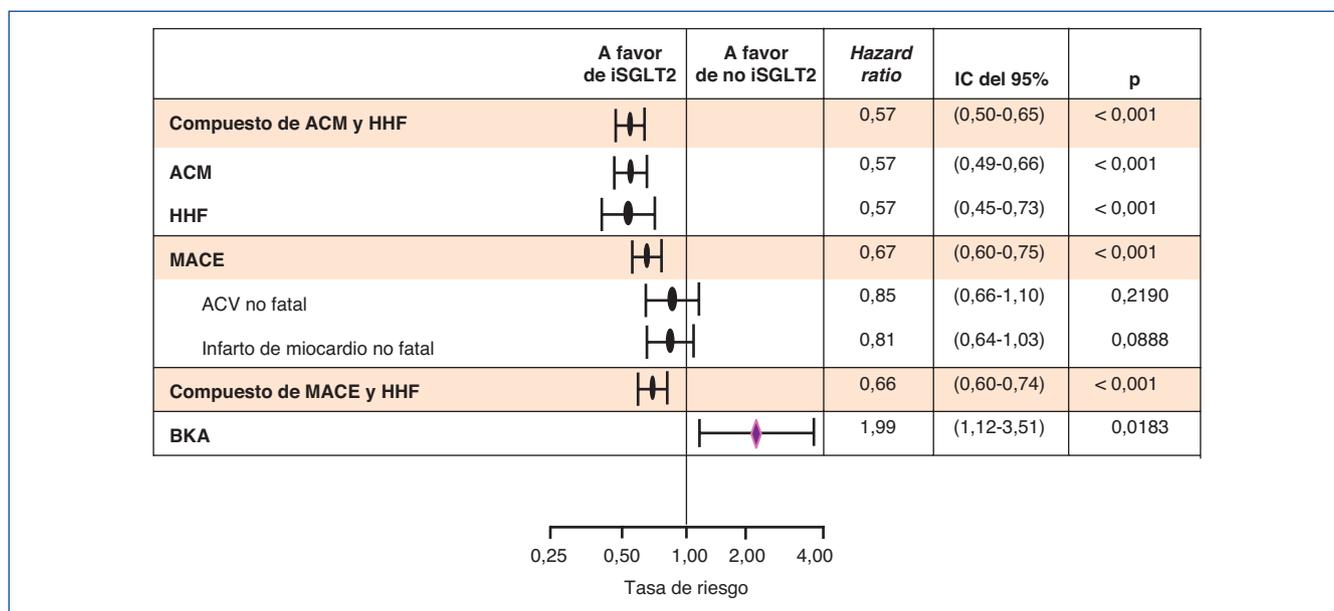


Figura 1. Tasa de riesgo de los resultados cardiovasculares y de mortalidad para pacientes en la cohorte según intención de tratar tras emparejamiento por propensity score.

ACM: todas las causas de mortalidad; ACV: accidente cerebrovascular; BKA: amputación de la extremidad inferior debajo de la rodilla; HHF: hospitalización por insuficiencia cardíaca; IC: intervalo de confianza; MACE: efectos cardiovasculares mayores adversos; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.

Los pacientes con BKA anterior (n = 9) y sus respectivas coincidencias se eliminaron de los análisis.

100 pacientes/año; *hazard ratio* (HR): 0,57; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,50-0,65) y de MACE (2,31 frente a 3,45 eventos por 100 pacientes/año; HR: 0,67; IC del 95%, 0,60-0,75) ($p < 0,001$). Ello supone una reducción en el riesgo de la variable principal del 43%, y el número de pacientes necesarios para tratar (NNT) fue de 53.

- Igualmente, también presentaron un menor riesgo para la variable compuesta por MACE y hospitalización por insuficiencia cardíaca ($p < 0,001$) (fig. 1), con una reducción del riesgo relativo del 33%, y el NNT para esta variable fue de 60.
- No se encontraron diferencias significativas en los 2 componentes de MACE diferentes de mortalidad por cualquier causa (infarto agudo de miocardio no mortal e ictus no mortal).

Variable exploratoria

La amputación de miembro inferior por debajo de la rodilla se consideró como una variable exploratoria al incluirse en el estudio tras una enmienda posterior.

En el estudio se detectaron 53 nuevos episodios de amputación por debajo de la rodilla en el análisis por intención de tratar (35 en el grupo de inicio con iSGLT2 y 18 en el grupo de otros AD). En el análisis por tratamiento fueron 26 eventos. El inicio con iSGLT2 se asoció aproximadamente al doble de riesgo de amputación por debajo de la rodilla (0,17 frente a 0,09 eventos por 100 pacientes/año; HR: 1,99; IC del 95%, 1,12-3,51; $p = 0,0183$).

Efectos secundarios

El objetivo del estudio no era analizar los efectos secundarios de los fármacos AD, y el análisis de las amputaciones se incluyó posteriormente tras una enmienda. La amputación por debajo de la rodilla se consideró como una variable exploratoria. Al no ser una variable principal, el tamaño muestral no fue suficientemente potente para demostrar diferencias, ya que no se pudieron equilibrar los factores de confusión relacionados con la aparición de amputación.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los autores concluyen que, en esta cohorte de alto riesgo, el inicio de iSGLT2 como tratamiento AD se asoció a un menor riesgo de mortalidad por cualquier causa, hospitalización por insuficiencia cardíaca y eventos adversos cardiovasculares mayores. Por otra parte, también se asoció a un mayor riesgo de amputación de la extremidad inferior por debajo de la rodilla.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

La estrategia actual del tratamiento de la DM2 no solo va encaminada a mejorar el control de la glucemia, sino a reducir el muy alto riesgo cardiovascular que presentan los pacientes diabéticos. Ello se ha conseguido con iSGLT2 y con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. En los últimos años, los iSGLT2 han demostrado, con varios ensayos clínicos (EMPA REG OUTCOME¹, CANVAS²) y estudios de vida real, su efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular, especialmente al mejorar la tasa de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

Recientes estudios sobre datos de vida real con iSGLT2 que han analizado un gran número de pacientes con una rigurosa metodología para el análisis comparativo han confirmado el gran beneficio de los iSGLT2 en la enfermedad cardiovascular, mucho más evidente en la reducción de incidencia de insuficiencia cardíaca. En este caso, el artículo comentado se presenta con una sólida metodología estadística, que permite una adecuada comparación con un número suficiente de pacientes para demostrar la hipótesis principal.

No obstante, queda por aclarar el verdadero impacto sobre cada uno de los componentes de los MACE, por la heterogeneidad de resultados en los distintos ensayos clínicos que han demostrado beneficio de los iSGLT2 en la variable compuesta (con importante peso de la insuficiencia cardíaca).

En el estudio CANVAS² (canagliflozina frente a placebo), el tratamiento con iSGLT2 no se asoció a beneficio en la mortalidad cardiovascular o mortalidad por cualquier causa, pero sí en el EMPA REG OUTCOME¹ (empagliflozina frente a placebo). En cambio, cuando se analizaron los componentes aislados (infarto agudo no mortal e ictus no mortal), no se encontró beneficio significativo en el brazo de tratamiento. Algunos estudios de vida real también han demostrado beneficio en los componentes aislados. Sin ninguna duda, el tratamiento con iSGLT2 se asocia a beneficio cardiovascular, que se confirma con este estudio de vida real con una rigurosa metodología. Pero se necesitan más estudios para conocer el efecto sobre cada uno de los componentes aislados de las variables compuestas de los ensayos clínicos.

Por otra parte, es preciso también analizar la posibilidad de efectos secundarios de este grupo farmacológico. La aparición de amputaciones distales es una variable exploratoria del estudio. Los iSGLT2 se han asociado a un incremento en el riesgo de infecciones genitales (candidiasis), cetoacidosis diabética, fracturas y amputaciones atraumáticas distales. De todas ellas, las infecciones genitales están claramente asociadas al tratamiento, y al inicio del tratamiento se debe informar a los pacientes de la posibilidad de dicho efecto adverso, así como valorar el riesgo/beneficio en pacientes con factores de riesgo para su aparición. El resto de complicaciones no se ha demostrado claramente, salvo la cetoacidosis en determinados grupos de pacientes y condiciones (ayuno, pacientes insulinopénicos y existencia de complicaciones asociadas). No obstante, queda por aclarar si el tratamiento con iSGLT2 se asocia a un mayor riesgo de amputaciones distales.

Este riesgo estaba aumentado en el estudio CANVAS² y en el que se acaba de analizar (EASEL), ambos estudios en pacientes mayoritariamente con enfermedad cardiovascular establecida. No obstante, y aunque hubo un incremento del riesgo de amputación en pacientes con tratamiento con iSGLT2, los autores describen que el estudio no presentaba suficiente potencia estadística para poder analizar dicho efecto y equilibrar los factores de riesgo relacionados con la aparición de amputación distal. Aunque los estudios EASEL y CANVAS han mostrado un incremento en el riesgo de amputación distal con iSGLT2, especialmente con canagliflozina, otros análisis de grandes bases de datos en vida real, como el estudio TRUVEN³ (119.567 pacientes que iniciaron tratamiento con iSGLT2) y el estudio OBSERVE⁴ (460.885 pacientes que iniciaron tratamiento con iSGLT2), no han mostrado incremento de amputaciones distales con el uso de iSGLT2. Se requieren análisis especialmente dirigidos a analizar la aparición de amputación distal para equilibrar el beneficio/riesgo del tratamiento con este grupo farmacológico.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Los hallazgos del estudio EASEL subrayan el beneficio potencial de los iSGLT2 sobre las complicaciones cardiovasculares, especialmente en la aparición de insuficiencia cardíaca y en la mortalidad. Pero igualmente nos alertan de la posibilidad de efectos secundarios graves, como la amputación distal por debajo de la rodilla. Ni el estudio EASEL ni los ensayos clínicos previos tienen el poder estadístico para confirmar dicha asociación. No obstante, y hasta que no se clarifique este aspecto, se deberá tener en cuenta, especialmente en pacientes con factores de riesgo para presentar amputación distal.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Fármacos AD y enfermedad cardiovascular en pacientes con DM2

Subespecialidad: Nefrología clínica

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Tratamiento. Fármacos antidiabéticos. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2. Enfermedad cardiovascular. Insuficiencia cardíaca. Eventos cardiovasculares mayores. Amputación

NIVEL DE EVIDENCIA: Alto

GRADO DE RECOMENDACIÓN: Fuerte

Conflicto de intereses

El Dr. José Luis Górriz Teruel declara que ha recibido ayudas externas relacionadas con la realización del trabajo en forma de honorarios por impartir conferencias y cursos de formación de Janssen, Mundipharma, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly y Novo Nordisk. La Dra. M.^a Jesús Puchades Montesa declara que no tiene conflicto de intereses.

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. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, De Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
3. Yuan Z, DeFalco FJ, Ryan PB, Schuemie MJ, Stang PE, Berlin JA, et al. Risk of lower extremity amputations in people with type 2 diabetes mellitus treated with sodium glucose co-transporter-2 inhibitors in the USA: A retrospective cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:582-9.
4. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, DeFalco F, Yuan Z, Stang PE, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSERVE-4D). *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2585-97.