

¿Cuáles son los efectos de la canagliflozina sobre la anemia en pacientes con diabetes de tipo 2 y enfermedad renal crónica?

Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8:903-14.

Análisis crítico: Diana Rodríguez-Espinosa¹, José Jesús Broseta¹, Lida Rodas¹, Aleix Cases¹⁻³

¹Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

²Universitat de Barcelona. Barcelona

³Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

NefroPlus 2021;13(1):31-35

© 2021 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 Análisis *post hoc* del Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE), un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado entre marzo de 2014 y mayo de 2017 con una mediana de seguimiento de 2,6 años. Registrado en ClinicalTrials.gov (NCT02065791).

■ Asignación

 Aleatorización por bloques permutados en 2 grupos, estratificados por filtrado glomerular estimado (FGe) en la selección (30-<45, 45-<60 y 60-<90 ml/min/1,73 m²) con una ratio 1:1, para recibir canagliflozina, 100 mg/día, o placebo.

■ Enmascaramiento

 Estudio doble ciego.

■ Ámbito

 Pacientes de 690 centros de 34 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Los criterios principales de inclusión fueron:

- Edad de, al menos, 30 años.
- Diagnóstico de diabetes de tipo 2 con una hemoglobina glucosilada entre el 6,5 y el 12%.
- Enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular estimado por el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) entre 30 y 90 ml/min/1,73 m² y un cociente albúmina/creatinina entre 300 y 5.000 mg/g. Se planificó una inclusión del 60% de los pacientes aproximadamente con un FGe entre 30 y 60 ml/min/1,73 m².

- Estar recibiendo la dosis máxima tolerada de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) o de antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) al menos las 4 semanas anteriores.

■ Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- Doble bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona con cualquier combinación de fármacos.
- Diabetes de tipo 1.
- Enfermedad renal no diabética.
- Antecedentes de diálisis o trasplante renal previo.

Se incluyeron 4.401 pacientes, 2.202 pacientes se aleatorizaron al grupo de tratamiento y 2.199, al grupo placebo.

■ Intervenciones

El grupo de tratamiento recibió canagliflozina a dosis de 100 mg/día y al grupo control se le administró placebo de idéntica formulación. El estudio era ciego para el paciente y el personal sanitario implicado. El tratamiento debía continuarse hasta la finalización del estudio o desarrollo de un evento. El análisis fue por intención de tratar.

■ Variables de resultado

En el estudio CREDENCE, la variable de resultado principal fue el evento compuesto de enfermedad renal crónica terminal, doblar la concentración de creatinina sérica y muerte renal o cardiovascular.

■ Las variables secundarias fueron:

- Evento compuesto de muerte cardiovascular o ingreso por insuficiencia cardíaca.
- Evento compuesto de muerte cardiovascular, evento cardiovascular no mortal e ingreso por insuficiencia cardíaca o angina inestable.

- Evento compuesto renal de enfermedad renal crónica terminal, doblar la concentración de creatinina sérica y muerte renal.
- Muerte cardiovascular.
- Mortalidad por cualquier causa.

En este análisis *post hoc* se analizó el evento compuesto de anemia comunicada por el investigador o el inicio de tratamiento de esta (incluyendo el desarrollo del evento anemia solamente o inicio de feroterapia, agentes estimuladores de la eritropoyesis o transfusiones sanguíneas).

Las variables secundarias fueron:

- Desarrollo de anemia *de novo*, definida por concentraciones de hemoglobina inferiores a 130 g/l en hombres o 120 g/l en mujeres.
- Inicio de feroterapia.
- Inicio de tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.
- Transfusión de concentrado de hematíes.

Además, se evaluó el incremento medio de hemoglobina, hematocrito y recuento de hematíes.

Ninguno de los eventos del análisis *post hoc* había sido preespecificado en el estudio original.

■ Tamaño muestral



En el diseño del CREDENCE, se realizó un cálculo del tamaño muestral necesario para alcanzar un poder es-

tadístico del 90% en la detección de una reducción del riesgo relativo del 20% de la variable principal de resultado en 844 pacientes, con una significación estadística de 2 colas inferior a 0,05. Se asumió una tasa de interrupción del tratamiento del 6%, una tasa de eventos en el brazo control del 6,5%, a partir del estudio ALTITUDE, una tasa de pérdida de seguimiento del 1% y unos tiempos de reclutamiento y de duración total del estudio de 27 y 60 meses, respectivamente. En el análisis *post hoc*, evidentemente, no se pudo hacer un cálculo del poder estadístico *a priori*. Sin embargo, con los 4.401 individuos analizados y 573 eventos recogidos, este es superior al 90% considerando un valor p bilateral de 0,05 para detectar una reducción del 12% o superior en el riesgo relativo del evento anemia.

■ Promoción y conflicto de intereses

Tanto el estudio CREDENCE como este análisis *post hoc* recibieron financiación de Janssen Research and Development, LLC. El financiador participó en el diseño del estudio, recogida, análisis e interpretación de los datos, así como en la redacción del manuscrito. Los autores declararon sus conflictos de interés en ambas publicaciones.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Entre los 4.401 pacientes incluidos en el ensayo CREDENCE, 4.395 tenían una hemoglobina basal y 4.048 al menos 1 durante el seguimiento. Todas las características demográficas y clínicas eran comparables entre los grupos de tratamiento y placebo. La hemoglobina basal media fue $132 \pm 17,7$ g/l. 1.599 pacientes (36%) cumplían el criterio diagnóstico de anemia, que era grave en 117 (3%) de ellos. 233 (5%) estaban en tratamiento con hierro y 33 (<1%), con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

El riesgo de episodios de anemia o el inicio del tratamiento de esta fue menor en el grupo de canagliflozina que en el grupo de placebo (41,2 pacientes frente a 63 pacientes por 1.000 pacientes-año; *hazard ratio*, 0,65; IC95%, 0,55-0,77; $p < 0,0001$). Este efecto se observó en todos los subgrupos estudiados, aunque fue más marcado en pacientes que no recibían diuréticos y en fumadores.

La concentración media de hemoglobina (7,1 g/l), hematocrito (2,4%) y el recuento de hematíes ($0,25 \times 10^{12}$) aumentaron después de la aleatorización y permanecieron más altos en los tratados con canagliflozina que en el grupo placebo durante el seguimiento.

El aumento de la hemoglobina (cambio porcentual en la media de mínimos cuadrados, 5,40%), del hematocrito (6,00%) y del recuento de hematíes (5,58%) en el grupo de canagliflozina fueron proporcionalmente superiores a los cambios sobre proteínas totales (1,87%) o la albúmina sérica (2,60%) (tabla 1).

Efectos secundarios

No hubo diferencias importantes en el número de amputaciones, fracturas, cáncer, lesión renal aguda, pancreatitis aguda ni hipotensión. Hubo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de cetoacidosis diabética con un cociente de riesgo de 10,8 (1,39-83,65).

Tabla 1. Resultados de eventos de anemia por subgrupos en el estudio CREDESCENCE

Variable principal	Grupo I: canagliflozina (n = 2.202)	Grupo II: placebo (n = 2.199)
<i>Variable principal</i> Evento compuesto de anemia comunicada por el investigador o el inicio de tratamiento de esta	230 pacientes	343 pacientes
RAR (%) (IC95%)	5,2% (3,2-7,1%)	
RRR (%) (IC95%)	33% (22-43%)	
NNT (IC95%)	20 (15-32)	
<i>Variable secundaria 1</i> Desarrollo de anemia <i>de novo</i> , definida por niveles de hemoglobina <130 g/l en hombres o <120 g/l en mujeres	134 pacientes	224 pacientes
RAR (%) (IC95%)	4,1% (2,5-5,7%)	
RRR (%) (IC95%)	40% (26-52%)	
NNT (IC95%)	25 (18-41)	
<i>Variable secundaria 2</i> Inicio de feroterapia	136 pacientes	207 pacientes
RAR (%) (IC95%)	3,2% (1,7-4,8%)	
RRR (%) (IC95%)	34% (19-47%)	
NNT (IC95%)	31 (21-61)	
<i>Variable secundaria 3</i> Inicio de tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis	56 pacientes	85 pacientes
RAR (%) (IC95%)	1,3% (0,3-2,4%)	
RRR (%) (IC95%)	34% (8-53%)	
NNT (IC95%)	76 (43-355)	
<i>Variable secundaria 4</i> Transfusión de concentrado de hematíes	54 pacientes	60 pacientes
RAR (%) (IC95%)	0,3% (-0,7-1,2%)	
RRR (%) (IC95%)	10% (-30-38%)	
NNT (IC95%)	363 (-151-83)	

IC95%: intervalo de confianza del 95%; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RAR: reducción absoluta del riesgo; RRR: reducción del riesgo relativo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

El tratamiento con canagliflozina redujo el riesgo de eventos relacionados con la anemia, como la necesidad de agentes estimuladores de la eritropoyesis, y aumentó los niveles de hemoglobina, por lo que podría ser un tratamiento coadyuvante de la anemia en esta población de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, aunque se requieren más estudios prospectivos para confirmar estos hallazgos.

■ COMENTARIOS DE LOS REVISORES

Este estudio confirma que el efecto del aumento de los niveles de hemoglobina con los inhibidores del cotransportador sodio glucosa de tipo 2 (iSGLT2) observado en estudios a corto plazo se mantiene a largo plazo y que este tratamiento reduce el riesgo de desarrollar anemia en pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica.

Además, parece que el efecto beneficioso sobre la hemoglobina es, al menos en parte, independiente de un efecto de hemoconcentración, pues los cambios de la hemoglobina, hematocrito o recuento de hematíes fueron superiores a los cambios observados en proteínas totales o albúmina.

Se trata de un análisis *post hoc* del estudio CREDENCE original y entre las fortalezas del estudio están el diseño aleatorizado, el tiempo de seguimiento, el tamaño muestral y el número de eventos de anemia recogidos durante el seguimiento, así como la medida secuencial de la hemoglobina. Las limitaciones del estudio son: (1) al tratarse de un estudio *post hoc* y dado que el valor de *p* no se ha ajustado a la multiplicidad, existe el riesgo de que se trate de un hallazgo fortuito debido a los análisis múltiples, por lo que debe considerarse generador de hipótesis; (2) la variable de resultado principal es el evento compuesto de desarrollo de anemia como evento subrogado e inicio del tratamiento para la anemia, y (3) no se midieron parámetros importantes en el estudio de la anemia, como el recuento reticulocitario, la ferrocínica o los niveles de eritropoyetina, por lo que no se pudo evaluar directamente la eritropoyesis.

Los iSGLT2 reducen la carga de trabajo dependiente de trifosfato de adenosina (ATP) y el consumo de oxígeno en las células del túbulo proximal y, con ello, el estrés metabólico y la hipoxia tubulointerstitial. Se ha sugerido que esta revertiría la conversión de miofibroblastos a los fibroblastos productores de eritropoyetina, mejorando así la eritropoyesis y aumentando los niveles de hemoglobina¹. Los iSGLT2 también suprimen hepcidina, lo que podría conducir a un aumento de la biodisponibilidad y utilización de hierro, aumentando la eritropoyesis². Además, la inhibición de SGLT2 provoca un cambio en la reabsorción de sodio hacia la porción gruesa de la rama ascendente del asa de Henle en la médula renal, que induce una disminución de la tensión de oxígeno a este nivel, lo que estimularía el factor inducible por hipoxia 1 α (HIF-1 α), que, según los autores, puede aumentar la producción de eritropoyetina. Sin embargo, la producción de eritropoyetina y otros genes relacionados con la eritropoyesis están más relacionados con la activación de HIF-2 α que con la de HIF-1 α ³. De hecho, la diabetes de tipo 2 se caracteriza por hipoxia renal, estrés oxidativo y del retículo endoplasmático, y señalización defectuosa de las vías de privación de nutrientes (SIRT-1 y AMPK), que actuando concertadamente ocasionan la activación de HIF-1 α y la supresión de HIF-2 α . Estos cambios en el equilibrio HIF-1 α /HIF-2 α favorecen las vías proinflamatorias y profibróticas a nivel glomerular y en las células tubulares renales. Los iSGLT2 reducen la hipoxia renal y el estrés celular, y mejoran la señalización de la privación de nutrientes, lo que conduciría a la inhibición de HIF-1 α y la activación de HIF-2 α , y, consiguientemente, aumentaría la eritropoyesis, mientras que se inhiben la inflamación, la fibrosis y la disfunción de las organelas celulares³, por lo que ambos fenómenos (aumento de la eritropoyesis y nefroprotección) estarían relacionados. También se ha sugerido un efecto estimulador de la eritropoyesis mediado por vasopresina como resultado de sus efectos diuréticos leves. Los iSGLT2 aumentan la copeptina, un marcador subrogado de vasopresina. En modelos experimentales de anemia, la vasopresina estimula la liberación de eritropoyetina y la producción de hematíes⁴. Finalmente, los iSGLT2 restauran el *feedback* glomerulotubular alterado y reducen la hiperfiltración en la diabetes, lo que podría preservar a largo plazo la función renal y reducir la hipoxia tisular.

Los autores concluyen que canaglifozina podría ser un tratamiento adyuvante de la anemia en pacientes con enfermedad renal diabética (ERD), aunque, en nuestra opinión, podría considerarse un efecto beneficioso adicional a su efecto cardio- y nefroprotector. Asimismo, este estudio permite sugerir que en los pacientes con ERD y anemia el aumento de la hemoglobina *per se* no sería negativo, sino cómo se consigue, pues estos resultados contrastan con los obtenidos en los ensayos clínicos de normalización de la hemoglobina con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este análisis *post hoc* del ensayo CREDENCE refuerza los hallazgos de otros estudios publicados que demuestran que los iSGLT2 aumentan los niveles de hemoglobina, efecto que se mantiene a largo plazo, y reducen el riesgo de desarrollar anemia, una complicación frecuente en esta población, lo que puede considerarse un efecto beneficioso adicional a sus efectos cardio- y nefroprotectores.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Enfermedad renal diabética

Tema: Anemia

Tipo de artículo: Tratamiento

Palabras clave: Diabetes. Enfermedad renal crónica. Enfermedad renal diabética. Canagliflozina. iSGLT2. Anemia.

NIVEL DE EVIDENCIA: 2

GRADO de RECOMENDACIÓN: B

(Levels of Evidence CEBM. Universidad de Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

Agradecimientos

Al programa CERCA de la Generalitat de Catalunya.

Conflicto de intereses

Los Dres./Dras. Diana Rodríguez-Espinosa, José Jesús Broseta y Lida Rodas declaran que no tienen conflictos de interés. El Dr. Aleix Cases declara que ha recibido aportaciones de Boehringer Ingelheim y AstraZeneca en concepto de consultoría y de AstraZeneca por ponencias, no relacionadas con la realización del trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019;139:1985-7.
2. Ghanim H, Abuaysheh S, Hejna J, Green K, Batra M, Makdissi A, et al. Dapagliflozin Suppresses Hepcidin and Increases Erythropoiesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga057.
3. Packer M. Mechanisms Leading to Differential Hypoxia-Inducible Factor Signaling in the Diabetic Kidney: Modulation by SGLT2 Inhibitors and Hypoxia Mimetics. *Am J Kidney Dis*. 2021;77:280-6.
4. Mayer B, Németh K, Krepuska M, Myneni VD, Maric D, Tisdale JF, et al. Vasopressin stimulates the proliferation and differentiation of red blood cell precursors and improves recovery from anemia. *Sci Transl Med*. 2017;9:eaao1632.