

AVANCES EN MEDICINA

La empagliflozina reduce la mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos con eventos cardiovasculares previos



Empagliflozin reduces cardiovascular mortality in diabetic patients with previous cardiovascular events

M. Seguí Díaz^{a,b}

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Unitat Bàsica de Salut Es Castell, Es Castell, Menorca, España

^b Miembro del Grupo de Diabetes de SEMERGEN

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 Sep 17 [Epub ahead of print]

Resumen

Fundamento: La empagliflozina, un antidiabético oral (ADO), pertenece al reciente grupo de los fármacos inhibidores de los cotransportadores 2 sodio-glucosa (inh SGLT-2). Se precisaba conocer cuál era su comportamiento cardiovascular, sea en eventos o mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) con alto riesgo cardiovascular.

Método: Se aleatorizó a los pacientes a recibir 10 o 25 mg de empagliflozina o placebo una vez al día. El objetivo primario estuvo compuesto por muerte por causa cardiovascular (MCV), infarto agudo de miocardio no fatal (IAM), accidente vascular cerebral (AVC) no fatal; y el secundario, por el objetivo primario además de la hospitalización por angina inestable.

Resultados: Se incluyeron a 7.020 pacientes durante una duración media de 3,1 años. El objetivo primario se cumplió

en 490 de los 4.687 pacientes (10,5%) del grupo de empagliflozina y en 282 de 2.333 pacientes (12,1%) del grupo placebo, el *hazard ratio* (HR) en el grupo de la empagliflozina frente a placebo fue de 0,86 (IC 95%: 0,74-0,99; p 0,04 en superioridad).

No hubo diferencias significativas entre las tasas de IAM o AVC entre los grupos, pero en el grupo de la empagliflozina hubo menores pero significativas tasas de MCV 3,7 frente al 5,9% con respecto al grupo placebo, o sea un 38% de reducción del riesgo relativo (RR); de hospitalización por insuficiencia cardíaca (2,7 frente al 4,1%, respectivamente) o una reducción del RR del 35%; y de la mortalidad por cualquier causa (MCC) (de 5,7 frente al 8,3%, respectivamente) o una reducción del RR del 32%.

No hubo diferencias significativas entre los grupos en el objetivo secundario ($p=0,08$ por superioridad). Como era esperado, entre los pacientes que recibieron empagliflozina hubo un incremento de las tasas de infección genital, pero ningún otro efecto adverso.

Conclusiones: Concluyen que en pacientes con DM2 con mal control metabólico y eventos cardiovasculares (ECV) previos la adición de empagliflozina comparada al placebo generó unas menores tasas de un objetivo primario compuesto cardiovascular, y de MCV y MCC.

Comentario

El EMPA-REG OUTCOME es un estudio importante, pues es el primero de no inferioridad cardiovascular del grupo de los

Correo electrónico: mseguid5@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2015.10.010>

1138-3593/© 2015 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

co-transportadores 2 sodio-glucosa (inh SGLT-2) al tiempo que sus resultados han sido inesperadamente buenos, y de ahí que hagamos una mención a esta molécula. La comercialización de los ADO en EE.UU. exige a instancias de la Food and Drug Administration (FDA) estudios de seguridad cardiovascular en pacientes de alto riesgo cardiovascular. Como mínimo se exige que la molécula nueva sea neutra frente al placebo.

Este aspecto, no hace mucho que la FDA advirtió de una alerta en la familia de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (inh DPP-4) en relación a la saxagliptina y la alogliptina que obligaba al cambio en el etiquetado de ambos productos en EE.UU. Los resultados eran provenientes de 2 estudios de no inferioridad, el SAVOR-TIMI 53 (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus)¹ y el Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)², con respecto a la hospitalización por insuficiencia cardíaca. Una complicación, que sin embargo no se observó con la sitagliptina en el estudio TECOS³, recientemente publicado. El grupo de los análogos agonistas del receptor glucagon-like peptide-1 (GLP-1), también se ha inaugurado recientemente con el Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)⁴, con el lixisenatide, que si bien mostró que no generaba beneficios cardiovasculares frente a placebo en pacientes con evento coronario previo, se comportaba neutro en este sentido, y no aumentaba el riesgo de hipoglucemias. En esta familia existen estudios pendientes de finalizar como el LEADER con liraglutide (final de este año), el SUSTAIN con el semaglutide, el EXSCAL con exenatide, y el REWIND con dulaglutide. Sin embargo, nada sabíamos del reciente grupo de los inh SGLT-2. Un grupo novedoso que tienen un mecanismo de acción distinto, pues actúan sobre el riñón y reduce los niveles de glucemia a partir de disminuir la reabsorción renal, aumentando la secreción urinaria de esta sustancia. Esto produce una reducción de HbA1c frente a placebo del -0,78 (IC 95%: -0,86 a -0,69) en general, una reducción ponderal de -0,59 kg (IC 95%: -0,65 a -0,52) y de la presión arterial (PA) sistólica de -0,27 mmHg (IC 95%: -0,34 a -0,20) y de PA diastólica -0,24 (IC 95%: -0,30 a -0,17), no encontrándose diferencias en las tasas de hipoglucemias frente al grupo placebo (OR=1,16) (Berhan y Barker)^{5,6}. En concreto, la molécula que nos ocupa, la empagliflozina, no incrementaría la frecuencia cardíaca y estaría asociada con incrementos de los niveles tanto de las LDL-colesterol (LDL-c) como del HDL-colesterol (HDL-c). Como hemos comentado el EMPA-REG OUTCOME estudió los efectos de la empagliflozina frente a placebo básicamente sobre la morbilidad cardiovascular y la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) que habían padecido ECV previos y que estaban recibiendo un tratamiento habitual por este motivo. Un ensayo clínico aleatorizado a doble ciego que evaluó el efecto de una dosis diaria de empagliflozina (a dosis de 10 o 25 mg) frente a placebo sobre los ECV en 590 centros de 42 países. El ECA se prolongó hasta que el objetivo primario se produjo en al menos 691 pacientes. Los 7.020 pacientes incluidos fueron DM2 mayores de 18 años con un índice de

masa corporal (IMC) inferior a 45 y un filtrado glomerular estimado (FGe) de al menos de 30 ml por minuto (por debajo del cual el fármaco no funciona). Todos ellos tenían un ECV previo y no habían recibido ADO al menos 12 semanas antes de la aleatorización en el estudio cuando la HbA1c era de al menos 7,0% pero inferior a 9,0%, o habían recibido ADO durante 12 semanas antes de la aleatorización con un HbA1c de al menos 7%, pero inferior a 10%. Lo importante del estudio es que al margen de no haber diferencias significativas entre las tasas de IAM o AVC, en el grupo de la empagliflozina hubo menores pero significativas tasas de MCV 3,7 frente al 5,9% con respecto al grupo placebo (38% reducción del RR), de hospitalización por insuficiencia cardíaca 2,7 frente al 4,1%, (una reducción del RR del 35%) y de mortalidad por cualquier causa (de 5,7 frente al 8,3%, reducción del RR del 32%).

En las discusiones generadas por este estudio sale a relucir que no se encontraran diferencias en los ECV del tipo IAM o AVC, pero sí disminuyera la MCV y la MCC. De lo que se infiere que los beneficios a los 3 años (tiempo corto) no se debieron a su acción sobre la arteriosclerosis y sí, más por su factor diurético osmótico, su seguridad frente a las hipoglucemias, su buen comportamiento cardíaco (no taquicardiza) y cierto efecto ponderal, en pacientes con ECV previos y, probablemente, con insuficiencias cardíacas latentes (se encuentran diferencias en las tasas de ingresos por insuficiencias cardíacas, 35% de reducción). Veremos si estos resultados se mantienen en el tiempo y si este efecto es un efecto de clase cuando sepamos algo sobre los estudios que en esta familia está realizando; el Canagliflozin Cardiovascular Assessment (CANVAS) y el DECLARE-TIMI 58 con dapagliflozina...

Bibliografía

1. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al., SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2013;369:1317-26.
2. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al., EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369:1327-35.
3. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al., TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:232-42.
4. Bentley-Lewis R, Aguilar D, Riddle MC, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, et al., ELIXA Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics in Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome, a long-term cardiovascular end point trial of lixisenatide versus placebo. *Am Heart J.* 2015;169:631-8.e7.
5. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;159:262-74.
6. Berhan A, Barker A. Sodium glucose co-transport 2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2013;13:58.