



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Empagliflozina, ¿menor riesgo CV en pacientes con DM2?

Dra. Camila Ramos, Dr. Gustavo Tamosiunas

La diabetes mellitus es una enfermedad altamente prevalente asociada a gran morbimortalidad. Existen hasta el momento numerosos agentes farmacológicos aprobados para su tratamiento. Sin embargo, si bien todos reducen los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}), y con esto disminuyen las complicaciones microvasculares de la diabetes, no todos se han asociado a reducción de la mortalidad CV, principal causa de muerte en diabéticos. Así mismo, se ha propuesto que algunos fármacos para el tratamiento de la DM podrían aumentar el riesgo CV, lo que llevó a la retirada del mercado de rosiglitazona.

Empagliflozina inhibe selectiva y reversiblemente el cotransportador Na⁺-glucosa 2 (SGLT2) en el túbulo contorneado proximal renal, que se encarga de la reabsorción de hasta 90% de la glucosa filtrada a nivel glomerular. Esto produce glucosuria, lo que disminuye los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}). Como la glucosa es un compuesto polar, su pasaje a través de los tejidos se produce mediante transportadores de glucosa. Existen dos tipos de transportadores, los transportadores facilitadores de glucosa (GLUT), que median el transporte pasivo y los co transportadores SGLT, que determinan transporte activo de glucosa. Los transportadores SGLT pueden ser de tipo 1 o 2. Mientras que el SGLT1 está distribuido en todo el organismo, el SGLT2 se localiza predominantemente a nivel renal, permitiendo que empagliflozina actúe localmente. La eliminación aumentada de glucosa renal genera diuresis osmótica, y produce pérdida de calorías, contribuyendo a la reducción de peso corporal. Por su mecanismo de acción su eficacia depende del grado de conservación de la función renal. Existen hasta el momento varios inhibidores de SGLT2, tres de los cuales están aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

Los efectos adversos más frecuentemente descritos para este grupo de fármacos son hipotensión arterial, empeoramiento de la función renal, hipoglucemia, infecciones genitales micóticas, infecciones del tracto urinario, aumento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Empagliflozina fue aprobado en 2014 por la Food and Drugs Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), para el tratamiento de la DM2 en adultos. Está indicado en monoterapia, cuando metformina no puede ser utilizada o está contraindicada, o en terapia combinada cuando no se logra un control metabólico adecuado. No está aprobado para el tratamiento de la DM tipo 1 (DM1) o en la cetoacidosis diabética (CAD). La marca comercial es Jardiance®, del laboratorio Boehringer Ingelheim, y su presentación es en tabletas de 10 o 25 mg que contienen lactosa. No se encuentra disponible hasta el momento para su venta en Uruguay.

En cuanto a sus características farmacocinéticas se absorbe bien por vía oral, alcanzando una concentración máxima en 1,5 horas. Se distribuye ampliamente por los tejidos, con unión a proteínas plasmáticas de 86%. Se metaboliza a nivel hepático principalmente por glucuronidación, con escasa participación del citocromo. Se excreta aproximadamente la mitad por las heces y la otra mitad por la orina. Su semivida de eliminación es de 12,4 horas.

Los estudios clínicos que determinaron la aprobación de empagliflozina se basaron en la medición de los niveles de HbA_{1c}, y demostraron que disminuye sus niveles 0,74% más que placebo con dosis de 10 mg y 0,85% más que placebo con dosis de 25 mg diarios. En los últimos años la mayoría de los fármacos aprobados para el tratamiento de la DM lo hacen a partir de estudios que utilizan este tipo de variables subrogadas.

Hasta el momento sólo un estudio ha demostrado reducir la morbimortalidad CV en pacientes diabéticos, el UKPDS 34 (Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes), publicado hace casi 20 años (1998), que comparó el tratamiento intensivo con metformina en relación a otros fármacos para el tratamiento de la diabetes en pacientes con sobrepeso. Es por esto que metformina continúa siendo el fármaco de primera línea para el tratamiento de la DM2. A partir de esta situación, las principales agencias reguladoras han promovido en los últimos años que la investigación en DM se base en estudios que evalúen el riesgo CV.

Surge así un estudio que evalúa el riesgo CV y la mortalidad de empagliflozina comparada con placebo en adultos con DM2. El estudio EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes) fue publicado en septiembre de 2015 en la revista New England Journal of Medicine. Lo financiaron los laboratorios Boehringer Ingelheim y Eli Lilly. Se trata de un estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego que evalúa pacientes mayores de 18 años con DM2 y enfermedad CV establecida, definida como el antecedente de infarto agudo de miocardio (IAM), síndrome coronario agudo (SCA), enfermedad coronaria significativa de uno o más vasos, antecedente de stroke o arteriopatía obstructiva de miembros inferiores. Se incluyeron 590 centros en 42 países.

Se randomizaron 7.028 pacientes en tres ramas: empagliflozina 10 mg diarios, 25 mg diarios, o placebo, en una relación 1:1:1. La enfermedad CV previa incluyó IAM (46.6%), cirugía de revascularización miocárdica (24.8%), stroke (23.3%), y enfermedad arterial periférica (20.8%). Los pacientes debían tener un nivel de HbA_{1c}

entre 7% y 10%, un índice de masa corporal (IMC) $<45 \text{ Kg/m}^2$, y una tasa de filtrado glomerular (IFG) $>30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$. El seguimiento fue de 3,1 años.

El tratamiento de base de la DM2 se mantuvo durante el estudio, tanto en los grupos de empagliflozina como de placebo, y se instó a los médicos a ajustar el tratamiento para lograr objetivos de HbA_{1c} según guías de práctica clínica, así como a ajustar otros tratamientos para reducir el riesgo CV, como el colesterol y la hipertensión arterial. La elección del tratamiento de base estuvo a cargo del médico tratante y fue variable de paciente a paciente.

La variable primaria fue una variable combinada de IAM no fatal, stroke no fatal y muerte de causa CV entre los grupos combinados de empagliflozina versus placebo, planteándose como primera hipótesis “no inferioridad” del grupo combinado, con un margen de no inferioridad de 1.3. La variable secundaria principal fue una variable combinada de la variable primaria más hospitalización por angina inestable. Esto hace que la comparación fuera 2:1 en relación a los dos grupos de empagliflozina contra placebo para la variable primaria y secundaria.

La variable primaria ocurrió en 490 pacientes del grupo combinado de empagliflozina (10,5% de 4687 pacientes) y en 282 pacientes del grupo placebo (12,1% de 2333 pacientes), hazard ratio (HR) 0,86; intervalo de confianza (IC) 95%, 0,74-0,99; $p=0,04$ para superioridad). No hubo diferencias entre los grupos en las tasas de IAM o stroke, pero en el grupo de empagliflozina hubo significativamente menor tasa de muerte CV (3,7% vs 5,9%, reducción relativa del riesgo (RRR) de 38%), hospitalización por insuficiencia cardíaca (2,7% vs 4,1%, RRR 35%) y muerte de cualquier causa (5,7% vs 8,3%, RRR 32%). No hubo diferencias significativas entre los grupos en la variable secundaria ($p=0,08$ para superioridad).

Sin embargo, cuando se analizan por separado los grupos de empagliflozina 10 mg y 25 mg en relación a placebo, la significancia estadística no se alcanza. El HR para la variable primaria en el grupo de empagliflozina 10 mg fue 0,85 (95% IC, 0,72 - 1,01; $p=0,07$) y 0,86 (95% IC, 0,73 - 1,02; $p=0,09$) para el grupo de empagliflozina 25 mg. No se analiza la eficacia comparativa de las dosis de 10 y 25 mg de empagliflozina entre sí.

A su vez, si se analiza por subgrupos, en aquellos pacientes en que su tratamiento de base incluía metformina, la diferencia entre empagliflozina y placebo no fue estadísticamente significativa. ¿Podemos entonces atribuir la reducción del riesgo CV a empagliflozina? En los grupos de empagliflozina se alcanzaron menores niveles de HbA_{1c} en relación al grupo placebo (-0,45 a la semana 94 y -0,30 a la semana 206), si bien, como mencionamos previamente, los médicos tratantes fueron instados a ajustar el tratamiento farmacológico para lograr un nivel adecuado de HbA_{1c}.

Empagliflozina se asoció a reducciones en el peso, la circunferencia abdominal, los niveles de ácido úrico y la presión arterial sistólica y diastólica, sin aumento en la frecuencia cardíaca. Se evidenció incremento en los niveles de colesterol HDL y LDL. Entre los pacientes recibiendo empagliflozina, hubo aumento de la tasa de infecciones genitales, pero no del número global de eventos adversos o eventos adversos graves. Si bien no hubo mayor número de infecciones urinarias en los pacientes tratados con

empagliflozina, sí hubo aumento en la tasa de sepsis nefrourológica en relación a placebo (0,4% vs. 0,1%).

En la guía para el tratamiento de la DM de la American Diabetes Association (ADA) 2015 se recomienda el uso de empagliflozina como tratamiento de segunda o tercera línea. Para el tratamiento de segunda línea es una de las 6 opciones disponibles para utilizar asociada a metformina cuando los niveles de HbA_{1c} no se alcanzan después de un período de 3 meses de monoterapia y cambios en el estilo de vida. Como tercera línea de tratamiento se recomienda su utilización en asociación a sulfonilureas, tiazolidinedionas, incretinas o insulina.

Es prudente tomar los resultados de este estudio con cautela por varios motivos. Los resultados de comparar ambas dosis de empagliflozina por separado respecto a placebo no fueron estadísticamente significativos. Si se analiza exclusivamente el subgrupo de pacientes que se encontraban bajo tratamiento con metformina los resultados tampoco fueron estadísticamente significativos, lo que da lugar a la duda respecto al beneficio neto de empagliflozina en pacientes que reciben metformina. Los resultados son solamente aplicables a pacientes con alto riesgo CV previo. Como todo fármaco nuevo se desconocen aún la mayor parte de sus aspectos vinculados a seguridad, y es necesario continuar estableciendo su eficacia a largo plazo.

Bibliografía:

1. Bernard Zinman, Christoph Wanner, John M. Lachin, David Fitchett, Erich Bluhmki, Stefan Hantel, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2015;373:2117-2128.
2. Ficha técnica Jardiance® EMA. Disponible en:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_es.pdf
3. Ficha técnica Jardiance® FDA. Disponible en:
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/204629s001s002s003lbl.pdf
4. Guidance for Industry Diabetes Mellitus - Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Disponible en:
<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071627.pdf>
5. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) Fecha de publicación: 23 de junio de 2015 Fecha de corrección: 3 de agosto de 2015. Agencia Española de Medicamentos. Disponible en:
http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IP_T-empagliflozina-jardiance.pdf
6. ¿Por qué las gliflozinas disminuyen eventos cardiovasculares? Boletín Hemos leído. Diciembre 2015. Disponible en:
<http://www.hemosleido.es/2015/12/02/por-que-las-gliflozinas-disminuyen-eventos-cardiovasculares/>

