

# Grandes estudios que han marcado la evidencia en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2: estudios de seguridad cardiovascular

Sònia Miravet Jiménez

*Medicina Familiar y Comunitaria. Equipo de Atención Primaria Martorell Urbano. Institut Català de la Salut. Martorell (Barcelona)*

## EMPAGLIFLOZIN, CARDIOVASCULAR OUTCOMES, AND MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES (EMPAREG OUTCOME®)

### Objetivo

Determinar los efectos de la empagliflozina, añadida a la terapia convencional, en la morbimortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y alto riesgo cardiovascular.

### Diseño

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.
- Multicéntrico en 590 centros de 42 países (de Asia, Estados Unidos, Europa y África).
- Reclutamiento: septiembre de 2010 hasta abril de 2013.
- Criterios de inclusión:
  - Adultos con DM2.
  - Índice de masa corporal  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>.
  - Hemoglobina glucosilada del 7-10 %.
  - Enfermedad cardiovascular establecida entendida como infarto de miocardio (IM) previo, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular (ACV), angina inestable o enfermedad arterial periférica.
- Los pacientes con filtrado glomerular  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (mediante la fórmula Modification of Diet in Renal Disease [MDRD]) eran excluidos.

Objetivo primario compuesto: tiempo hasta IM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular.

Objetivo secundario: los tres objetivos anteriores u hospitalización por angina inestable.

### Intervención

N = 7020 pacientes aleatorizados y tratados con:

- Placebo (N = 2333).
- 10 mg de empagliflozina (N = 2345).
- 25 mg de empagliflozina (N = 2342).

Duración: 3,1 años. 691 pacientes experimentaron un evento primario.

La edad media de los pacientes analizados fue de 63 años. Mayoritariamente ( $> 70$  % de los casos), hombres. Más del 56 % de los pacientes presentaba más de 10 años de evolución de la DM2. La hemoglobina glucosilada media al inicio del estudio fue del 8,0 % en los tres grupos de tratamiento. Aproximadamente el 48 % de los pacientes utilizaba insulina. El índice de masa corporal medio fue superior a 30,5 kg/m<sup>2</sup>. El 26 % de los pacientes presentaba un filtrado glomerular  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

El 46 % de los pacientes mostraba una historia de IM y, en torno al 10 %, insuficiencia cardíaca.

Los pacientes recibían tratamiento para el control de otros factores de riesgo cardiovascular: más del 77 % con estatinas, más del 80 % con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina II) y más del 82,6 % con ácido acetilsalicílico.

### RESULTADOS

La empagliflozina (ambas dosis analizadas), en comparación con placebo, redujo un 14 % el riesgo de IM no fatal, ACV no fatal o muerte cardiovascular: el 10,5 % frente al 12,1 %; *hazard ratio* (HR) de 0,86 (intervalo de confianza [IC] del 95 %: 0,74-0,99;  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,04$  para superioridad); además, disminuyó la hospitalización por insuficiencia cardíaca un 35 % (el 2,7 % frente al 4,1 %; HR: 0,65 [IC del 95 %:

0,50-0,85];  $p = 0,002$ ) y por muerte cardiovascular un 38 % (el 3,7 % frente al 5,9 %; HR: 0,62 [IC del 95 %: 0,49-0,77];  $p < 0,001$ ), y mejoró la supervivencia mediante la reducción de la mortalidad por cualquier causa un 32 % (el 5,7 % frente al 8,3 %; HR: 0,62 [IC del 95 %: 0,57-0,82];  $p < 0,001$ ) (figura 1).

Se produjeron más casos de infecciones genitales en el grupo de la empagliflozina que en el de placebo.

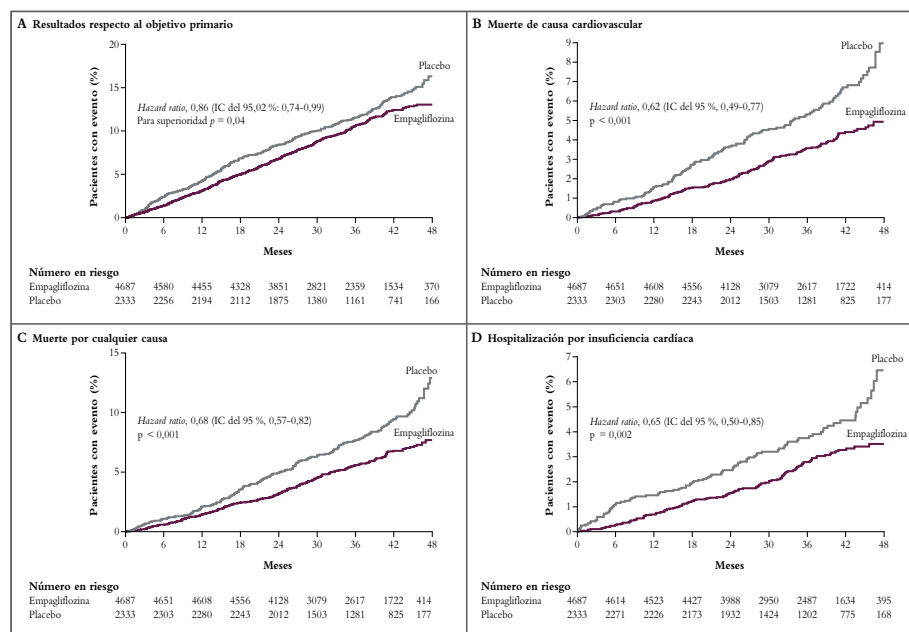
### Conclusiones

Según los datos analizados en este estudio, en población de alto riesgo cardiovascular con eventos cardíacos previos e hiperglucemia modesta, añadir empagliflozina al tratamiento de base (antihiper-glucemiantes, hipolipemiantes, antihipertensivos y antiagregantes) produce una mejoría de la supervivencia.

### Comentario final

El estudio EMPA-REG OUTCOME® con empagliflozina es el primer ensayo clínico de un fármaco antihiper-glucemiante que ha demostrado superioridad cardiovascular en las personas con DM2. El mecanismo fisiopatológico concreto por el que se obtiene este beneficio de forma tan precoz (antes de los tres meses) no se conoce por completo y es objeto de diferentes hipótesis multifactoriales: cambios hemodinámicos por la diuresis osmótica, descenso de la presión arterial, oxidación de cuerpos cetónicos en el miocárdico, etc., que merecen seguir siendo analizados. Dado que el 40-60 % de los pacientes con DM2 muere de causa cardiovascular, los resultados de este estudio han trascendido y algunas guías de práctica clínica recientes ya se han posicionado a favor de priorizar su uso en los pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular.

**Figura 1.** Incidencia acumulada en resultados cardiovasculares y mortalidad por cualquier causa (adaptada de Zinman et al.)



IC: intervalo de confianza.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. SGLT2 inhibitors and cardiovascular risk: lessons learned from the EMPA-REG OUTCOME study. *Diabetes Care* 2016;39(5):717-25.
- Fitchett D, Zinman B, Wanner C, Lachin J, Hantel S, Salsali A, et al.; EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016;37(19):1526-34.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375(4):323-34.
- Zinman B, Wanner C, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.