

## Tablas resumen de la evidencia sobre los principales ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en diabetes mellitus

Joan Barrot de la Puente

Especialista en MFyC del Centro de Salud Jordi Nadal, Salt (Girona)

### RESUMEN

Las tablas resumen de ensayos clínicos (ECA) son herramientas útiles en la investigación médica y para la práctica clínica. Desempeñan un papel importante al organizar y presentar datos de manera estructurada y fácil de entender por varias razones:

1. Síntesis de información: resaltan los hallazgos más importantes y facilitan la comprensión rápida de los resultados con un solo golpe de vista.
2. Comparación y contraste: permiten comparar varios estudios de manera eficiente para identificar similitudes y diferencias en términos de resultados.
3. Toma de decisiones clínicas: ayudan a los profesionales de la salud a tomar decisiones sobre el tratamiento de los pacientes al resumir la evidencia disponible de múltiples estudios.
4. Presentación de datos cuantitativos: pueden incluir datos como medidas de efecto (riesgo relativo, odds ratio, diferencias de medias), lo que facilita la interpretación.

**Palabras clave:** resultados cardiovasculares, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca.

**Keywords:** cardiovascular outcomes, sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors, chronic kidney disease, heart failure.

### INTRODUCCIÓN

Durante la publicación de los múltiples ECA con los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) en el contexto de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mi intención ha sido aglutinar ordenadamente los resultados más cruciales, así como facilitar la comprensión de tales datos y los objetivos clínicos reflejándolos en un formato infográfico como son las tablas.

Se trata de una síntesis esencial para la práctica clínica que transforma los datos crudos en información útil y confiable para respaldar la toma de decisiones basadas en evidencia, resaltando en color verde aquellos resultados estadísticamente significativos que benefician específicamente determinadas condiciones del paciente.

### LOS iSGLT-2 EN LOS ECAS DE SEGURIDAD CARDIOVASCULAR (CV): TABLA 1

Todos los principios activos de los iSGLT-2 disponen de estudios específicamente diseñados para valorar la seguridad cardiovascular. Los estudios *Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients—Removing Excess Glucose* (EMPA-REG OUTCOME)<sup>1</sup> para empagliflozina, el *Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study* (CANVAS)<sup>2</sup> para canagliflozina, el *Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events-Thrombolysis in Myocardial Infarction 58* (DECLARE TIMI 58)<sup>3</sup> para la dapagliflozina, y el *Evaluation of Ertugliflozin Efficacy and Safety Cardiovascular Outcomes Trial* (VERTIS CV)<sup>4</sup> para ertugliflozina. Todos ellos se han realizado principalmente

**Tabla 1.** iSGLT-2: ensayos clínicos de seguridad CV.

	Estudio			
	EMPA-REG <sup>1</sup>	CANVAS <sup>2</sup>	DECLARE <sup>3</sup>	VERTIS <sup>4</sup>
	Empaglifozina	Canaglifozina	Dapaglifozina	Ertuglifozina
3pt MACE	0,86 0,74-0,99	0,86 0,75-0,97	0,93 0,84-1,03	0,97 0,85-1,11
Muerte CV	0,62 0,49-0,77	0,87 0,72-1,06	0,98 0,82-1,17	0,92 0,77-1,11
IAM no fatal	0,87 0,70-1,09	0,85 0,69-1,05	0,89 0,77-1,01	1,00 0,86-1,27
Ictus no fatal	1,24 0,92-1,67	0,90 0,71-1,15	1,01 0,84-1,21	1,00 0,76-1,32
Hospitalización por IC	0,65 0,50-0,85	0,67 0,52-0,87	0,73 0,61-0,88	0,70 0,54-0,90
Muerte por cualquier causa	0,68 0,57-0,82	0,87 0,74-1,01	0,93 0,82-1,04	
Muerte CV u hospitalización por IC			0,83 objetivo primario 0,73-0,95	0,88 0,75-1,03
Objetivo renal	0,54 0,40-0,75	0,60 0,47-0,77	0,53 0,43-0,66	0,81 0,64-1,03

MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal; CV: cardiovascular; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: insuficiencia cardíaca.  
Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

en población con eventos cardiovasculares previos. También se observó reducción de las variables exploratorias: nuevos ingresos por descompensación de insuficiencia cardíaca (hospitalización por insuficiencia cardíaca —HIC—) y objetivos renales (disminución  $\geq 40$  % en la tasa de filtración glomerular estimada o FGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, nueva enfermedad renal terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares).

### LOS iSGLT-2 EN LOS ECAS DE PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA (ERC): TABLA 2

El estudio CREDENCE (*Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation*)<sup>5</sup>, fue el primer ECA con el objetivo de evaluar los efectos nefroprotectores de los iSGLT-2 en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular (RCV). El estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD)<sup>6</sup> demostró una reducción del objetivo renal compuesto, al igual que la muerte por cualquier causa (MCC). Este, a diferencia

del CREDENCE, también incluyó a personas sin DM2. En el ECA *Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular and Renal Events in Patients with Type 2 Diabetes and Moderate Renal Impairment Who Are at Cardiovascular Risk* (SCORED)<sup>7</sup>, llevado a cabo en pacientes con diabetes y ERC, con o sin albuminuria, la sotagliflozina resultó en un menor riesgo de muerte por causas cardiovasculares, HIC, aunque se asoció con eventos adversos. En el ensayo *The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin* (EMPA-KIDNEY)<sup>8</sup>, que incluyó una amplia gama de pacientes con ERC en riesgo de progresión de la enfermedad, el tratamiento condujo a un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal o de muerte por causas cardiovasculares en comparación con el placebo.

### LOS iSGLT-2 EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA CARDÍACA (IC): TABLA 3

Los iSGLT-2 reducen el riesgo de muerte cardiovascular y de HIC en una amplia gama de pacientes con IC, con o sin DM,

## Tablas resumen de la evidencia sobre los principales ensayos clínicos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en diabetes mellitus

**Tabla 2.** iSGLT-2: ensayos clínicos de variables renales.

	Estudio			
	CREDESCENCE <sup>5</sup>	DAPA-CKD <sup>6</sup>	SCORED <sup>7</sup>	EMPA-KIDNEY <sup>8</sup>
	Canaglifozina	Dapaglifozina	Sotaglifozina	Empaglifozina
Compuesto renal (creat/ERT)	0,70 0,59-0,82	0,61 0,58-0,72	0,71 0,46-1,08	0,72 0,64-0,82
MCV	0,78 0,61-1,00	0,81 0,58-1,12	0,90 0,573-1,12	0,84 0,60-1,19
MCV o HIC	0,69 0,57-0,83	0,71 0,55-0,92	0,74 0,63-0,88	0,84 0,67-1,07
3 pt MACE	0,80 0,67-0,95		0,77 0,65-0,91	
HIC	0,61 0,47-0,80		0,67 0,55-0,82	
Mortalidad por todas las causas	0,83 0,68-1,02	0,69 0,53-0,80	0,99 0,83-1,18	0,87 0,70-1,08
Muerte renal, ERT o MCV	0,73 0,61-0,87	0,56 0,45-0,92		0,73 0,59-0,89

ERT: enfermedad renal terminal; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; MACE: muerte CV, IAM no fatal o AVC no fatal.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

**Tabla 3.** iSGLT-2: estudios en insuficiencia cardíaca.

	Estudio				
	DAPA-HF <sup>9</sup>	EMPEROR-Reduced <sup>10</sup>	SOLOIST-WHF <sup>11</sup>	EMPEROR-Preserved <sup>12</sup>	DELIVER <sup>13</sup>
	Dapaglifozina	Empaglifozina	Sotaglifozina	Empaglifozina	Dapaglifozina
Muerte CV o HIC	0,74 0,65-0,85	0,75 0,65-0,86	0,67 0,52-0,85	0,79 0,69-0,90	0,82 0,73-0,92
Muerte CV	0,82 0,69-0,98	0,92 0,75-1,12	0,84 0,58-1,22	0,91 0,76-1,09	0,88 0,74-1,05
1.ª HIC	0,70 0,59-0,83	0,69 0,59-0,81	0,64 0,49-0,83	0,71 0,60-0,83	0,76 0,55-1,07
Total HIC (1.ª y recurrente)	1,24 0,92-1,67	0,70 0,58-0,85	1,01 0,84-1,21	0,73 0,61-0,88	0,77 0,67-0,89
Renal: descenso % FGe	0,71 0,44-1,16	0,50 0,32-0,77		0,95 0,73-1,24	
Mortalidad por todas las causas	0,83 0,71-0,97	0,92 0,77-1,10	0,82 0,59-1,14	1 0,87-1,15	0,94 0,83-1,07
KCCQ-CSS	1,81	1,71	4,1	1,32	2,4

KCCQ-CSS: *Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire-Clinical Summary Score*; HIC: hospitalización por insuficiencia cardíaca; FGe: tasa estimada de filtrado glomerular.

Fuente: Elaboración de Joan Barrot.

lo que respalda su papel como terapia fundamental para la IC, independientemente de la fracción de eyección (FE) o el entorno de atención.

Los ECAs en pacientes con FE reducida (ICFER) son: el *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure (DAPA-HF)*<sup>9</sup>, el *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Reduced Ejection Fraction (EMPEROR-Reduced)*<sup>10</sup> y un ensayo realizado en pacientes ingresados en el hospital con empeoramiento de la IC, independientemente de la FE, el *Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure (SOLOIST-WHF)*<sup>11</sup>.

El estudio *EMPagliflozin outcomE tRial in Patients With chrOnic heaRt Failure With Preserved Ejection Fraction (EMPEROR-Preserved)*<sup>12</sup> y el *Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction (DELIVER)*<sup>13</sup> se aplicó en pacientes con IC con FE preservada (ICFEP).

## CONCLUSIÓN

Mi voluntad ha sido crear unas “tablas comparativas” prácticas con el propósito de propagar y divulgar conocimientos para poder ayudar a mis compañeros de Atención Primaria a comprender mejor la evidencia disponible. Úsenlas y difúndanlas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondou N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017 Aug 17;377(7):644-657.
3. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al.; DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357.
4. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, Mancuso J, Huyck S, Masiukiewicz U, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1425-1435.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
6. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
7. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):129-139.
8. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, Green JB, Hauske SJ, Emberson JR, Preiss D, et al.; the EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
9. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2019 Nov 21;381(21):1995-2008.
10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med.* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424.
11. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, Cannon CP, Leiter LA, McGuire DK, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med.* 2021 Jan 14;384(2):117-128.
12. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451-1461.
13. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernández AF, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.