

# ¿Cómo reduce la mortalidad cardiovascular la Empagliflozina?

marzo 2018

Rodrigo García madero

Medicina Interna

Hospital General de Villalba

Artículo Original:

[How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial](#)

Autores: Inzucchi S., Zinman B., Fitchett D., Wanner C., Ferrannini E., Schumacher M., et al.

N Eng J Med 2018;378:417-27.

[Ver fuente](#)

El ensayo EMPAREG OUTCOME, no fue diseñado en sí para determinar los mecanismos que sustentan sus resultados. Por ello se realiza este análisis de mediación post hoc de dicho ensayo, en el que tratan de identificar hasta qué punto las variables de inspección contribuyeron a la reducción del riesgo cardiovascular asociadas a la empagliflozina vs placebo y por tanto se consideraron mediadores potenciales de este beneficio.

The EMPAREG OUTCOME trial was not designed to determine the mechanisms that support its results. For this reason, this post hoc analysis of mediation is carried out, in which they try to identify to what extent the inspection variables contributed to the reduction of cardiovascular risk associated with empagliflozin vs placebo and therefore were considered potential mediators of this benefit.

## RESUMEN

El mecanismo de acción de la empagliflozina es la inhibición selectiva y reversible del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando su eliminación en orina y reduciendo de esta forma la glucemia. Es el primer fármaco hipoglucemiante que ha demostrado una reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con DM tipo 2 y alto RCV (riesgo cardiovascular).

En el ensayo clínico para evaluar la seguridad cardiovascular a largo plazo en pacientes con DMT2 y riesgo cardiovascular (EMPAREG OUTCOME) se incluyeron 7.020 pacientes con DMT2 y enfermedad cardiovascular establecida (2.345 y 2.333 pacientes recibieron 10 mg y 25 mg de empagliflozina, respectivamente y 2.333 recibieron placebo). Se incluyeron pacientes con al menos un evento cardiovascular de los siguientes: infarto de miocardio, ictus isquémico o hemorrágico, angina de pecho inestable, enfermedad arterial periférica o enfermedad arterial coronaria. El tiempo medio de seguimiento fue de 3,1 años.

La edad media fue de 63 años siendo el 44,6% de ellos mayores de 65 años, el 71,5% varones y el 41,1% de Europa. La HbA1c media fue de 8,1%, y el 74%, 48% y 43% recibieron basalmente MET, insulina y SU. Su objetivo principal fue demostrar en primer lugar la no inferioridad de empagliflozina frente a placebo con respecto a eventos cardiovasculares mayores (muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal) y posteriormente la superioridad. La razón de riesgos (HR) para la variable primaria fue de 0,86 (IC 95% 0,74; 0,99) comparado con placebo (tratamiento basal). Los resultados de las variables que forman parte de los eventos cardiovasculares mayores (MACE) por separado fueron para la muerte cardiovascular HR 0,62 (IC 95% 0,49;0,77), para infarto de miocardio no mortal HR 0,87 (IC 95% 0,70;1,09) y para ictus no mortal se obtuvo un HR 1,24 (IC 95% 0,92; 1,67). Este resultado demostró la no inferioridad y la superioridad estadística ( $p=0,04$ ) frente a placebo.

A pesar de que se trata de una variable secundaria exploratoria, en el grupo de empagliflozina se observó un menor número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca HR 0.65 (IC 95% 0.50; 0.85) (1).

Sin embargo, como otros estudios sobre RCV, el ensayo EMPAREG OUTCOME, no fue diseñado en sí, para determinar los mecanismos que sustentan sus resultados. Por ello se realiza este *análisis de mediación*, post hoc de dicho ensayo, en el que tratan de identificar hasta qué punto las variables de inspección contribuyeron a la reducción del riesgo cardiovascular asociadas a la empagliflozina vs placebo y por tanto se consideraron mediadores potenciales de este beneficio (2).

#### COMENTARIO:

Las variables deben cumplir una serie de requisitos para convertirse en mediadores del efecto farmacológico: el tratamiento debe producir un efecto sobre la variable duradero y ese cambio en la variable debe producir un efecto sobre el resultado final estudiado (outcome).

Tras un complicado análisis estadístico se consideró que las variables con HR cercano a 1 se consideraban los principales mediadores del efecto del fármaco. En este análisis las variables con mayor impacto, mediadoras del 50% del efecto del grupo de tratamiento, fueron: los cambios en el hematocrito (HR 0,791 0,626-1 51,8%) y la hemoglobina (HR 0,78 0,619-0,983 48,9%) (3). El ácido úrico y la glucemia fueron variables con un impacto modesto, y otras variables como IMC (índice de masa corporal), presión arterial, lípidos y función renal no presentaban ningún efecto de mediación.

Las limitaciones de este análisis incluían los siguientes aspectos principales: que se trata de un análisis post hoc y que los resultados solo pueden ser considerados como hipótesis que demuestran posible asociación y no necesariamente relación causal.

En conclusión esta investigación encontró que los cambios en el hematocrito y la hemoglobina constituían importantes mediadores de la reducción del riesgo de mortalidad CV asociado a la empagliflozina vs placebo. En contraste, los cambios en algunos factores de RCV tradicionales como son la obesidad, presión arterial, lípidos y función renal, aportaban una contribución insignificante a la reducción del riesgo.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en diabetes mellitus tipo 2. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 8 de junio de 2017.
2. Sattar N., McLaren J., Kristensen S.L., Preiss D., McMurray J.J. SGLT2inhibitionandcardiovascular events: why did EMPA-REG Outcomes surprise and what were the likely mechanisms? Diabetologia 2016;59:1333–1339
3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med 2016;375:323–334