

¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular?

How useful in the daily practice of nephrologists are the new antidiabetics with cardiovascular protection?

Iván Villegas Gutiérrez

MD, Nefrólogo, Director Nefrodialisis S.A., Medellín, Colombia

Resumen

En los últimos años se han desarrollado nuevos fármacos antidiabéticos, entre los que sólo dos han demostrado superioridad en protección cardiovascular. Son liraglutida y empagliflozina, que pertenecen, respectivamente, a los grupos GLP-1 RA y SGLT-2i. Estos medicamentos también han demostrado beneficios en nefroprotección. Sin embargo, en una reciente encuesta del autor entre nefrólogos, en una gran ciudad colombiana, se ha detectado que la mayoría no utilizan estos fármacos. La mayor resistencia a su uso se debe a consideraciones sobre su restricción en etapas avanzadas de la enfermedad renal crónica, pero también al desconocimiento de sus beneficios potenciales. Al respecto, los nefrólogos aceptaron que deberían aprender más acerca de estos medicamentos antidiabéticos, porque el tipo de paciente que frecuentemente asiste a su consulta sin duda se beneficiaría, y más teniendo en cuenta que por el gran número de diabéticos los nefrólogos están obligados a manejar directamente al paciente con esta patología.

Palabras clave: liraglutida, empagliflozina, diabetes tipo 2, cardioprotección, nefroprotección.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>

Abstract

In recent years, several new antidiabetic drugs have been developed, among which only two have demonstrated superiority in cardiovascular protection. They are liraglutide and empagliflozine, which belong, respectively, to GLP-1 RA and SGLT-2i. These medications have also shown benefits in kidney protection. However, in a recent survey of the author among nephrologists in a large colombian city, it has been detected that most do not use these drugs. The greater resistance to the limitation in its use is due to the advanced stages of chronic kidney disease where they are contraindicated, but also to the unawareness of their potential benefits. In this regard, the nephrologists accepted they should learn more about these antidiabetic medicines, because the type of patient that is frequently attended in their consultation will undoubtedly benefit, and considering they are obligated to handle the diabetic patient directly.

Key words: liraglutide, empagliflozin, type 2 diabetes, cardioprotection, nephroprotection.

<http://doi.org/10.22265/acnef.4.1.265>



Referenciar este artículo: Villegas Gutiérrez I. ¿Qué tan útiles en la práctica diaria para los nefrólogos son los nuevos antidiabéticos con protección cardiovascular? Rev. Colomb. Nefrol. 2017;4(1): 69 - 73.

Correspondencia: *Iván Villegas Gutiérrez, ivanvillegas@aol.com

Recibido: 07-12-16 • Aceptado: 19-01-17 • Publicado en línea: 20-02-17

Introducción

Desde que en 2008 la FDA¹ presentó las guías para la industria farmacéutica referentes a la seguridad cardiovascular (CV) antes de aprobar un medicamento para usar en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM-2), han sido publicados varios artículos en revistas médicas de alto impacto. Sus resultados han sido variables, comparando siempre el medicamento activo contra un placebo más el cuidado estándar usual, resultando hasta ahora dichos medicamentos en no-inferiores o en superiores. Si dicho medicamento, además, provee un buen control glicémico, son dos características que lo hacen de primera opción en el manejo de la DM-2. A estos medicamentos con protección CV y buen control metabólico está enfocado este breve análisis de opinión y su relación con el uso en la práctica nefrológica.

Los antidiabéticos analizados pertenecen a tres grupos: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i), agonistas del receptor péptido-1 tipo glucagón (GLP-1 RA) e inhibidores del transportador 2 sodio-glucosa (SGLT2i). Todos estos estudios, en general, han sido bien planificados y cumplen con un diseño riguroso en cuanto a número de pacientes, criterios de inclusión y exclusión, aleatorización y cegamiento, y seguimientos que en promedio están en 3 años, pero un análisis más profundo sobre las diferencias de cada uno y que podrían influir sobre los resultados, está por fuera del alcance de este corto artículo de opinión. Por otra parte, se espera que en los próximos cuatro años sean publicados nuevos estudios con otros medicamentos de los tres grupos mencionados, para completar más de 150.000 pacientes analizados.

Del primer grupo, DPP-4i, han sido presentados los estudios de sitagliptina (Tecos)², saxagliptina (Savor Timi-53)³ y alogliptina (Examine)⁴. Con sitagliptina, los resultados fueron neutros (no-inferioridad), asimismo para la alogliptina. Sin embargo, con la saxagliptina (también neutro) se encontró un

descenlace llamativo en incremento de hospitalización de falla cardiaca. En los próximos tres años se esperan resultados de los estudios de linagliptina (Carmelina⁵ y Carolina⁶).

De los GLP-1 RA hay tres estudios presentados recientemente. El primero fue con lixisenatida (Elixa)⁷, que fue neutro. Luego se presentó el Leader⁸, con liraglutida, que mostró una reducción de 22% en muertes CV, y que estadísticamente fue de superioridad. En el tercer estudio, Sustain-69, con semaglutida (no disponible aún en Colombia, por lo menos hasta 2019) se encontró 39 % de reducción en enfermedad cerebrovascular no fatal.

De los SGLT2i sólo ha sido publicado el estudio Empa-Reg10 con empagliflozina, cuyos resultados fueron de superioridad frente al placebo, disminuyendo mortalidad hasta en 32 %.

Es decir, hasta la fecha sólo dos estudios han demostrado superioridad, el Leader con Liraglutida y el Empa Reg, con empagliflozina. Sin embargo, ambos no son estrictamente comparables, porque la HbA1c basal era diferente, lo mismo que el tiempo de evolución de la diabetes.

¿Por qué estos estudios son importantes para los nefrólogos?

En primer lugar, porque la mayor mortalidad de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), aún desde estadios tempranos de la misma, es por causas CV. Segundo, porque desde que fueron publicados en los años noventa los resultados que demostraban que la metformina disminuía la mortalidad CV¹¹, ningún medicamento antidiabético nuevo o viejo había demostrado superioridad CV. Tercero, porque los estudios aquí anotados todos han sido realizados contra placebo más el mejor estándar de cuidado actual, lo cual significa que si se encuentra superioridad, esta es una protección extra a la ya brindada por las estatinas, los inhibidores de la ECA o los antagonistas de los receptores de angiotensina II, y el buen control glicémico.

Cuarto, y tal vez la más importante, el arsenal terapéutico disponible en ERC es muy limitado y se hace necesario en forma urgente disponer de nuevas herramientas para el manejo de una patología de la que sufre casi el 50 % de nuestros pacientes. Así que, en estas condiciones, encontrar superioridad es un hecho absolutamente notable y nos provee a la comunidad nefrológica nuevas herramientas para el uso en nuestros enfermos, de por sí en alto riesgo de mortalidad por enfermedad CV.

Si estos medicamentos que han demostrado superioridad CV son tan útiles, ¿por qué su uso entre los nefrólogos es tan limitado?

Comparativamente con otras especialidades médicas (cardiología, endocrinología y medicina interna), los nefrólogos (al menos lo que se puede concluir por una encuesta personal del autor, en Medellín, Colombia, con pocas excepciones) poco han usado estos medicamentos antidiabéticos, pese a la resonancia reciente que han tenido los estudios de superioridad CV, como Leader y Empa-Reg. La resistencia a la empagliflozina tiene que ver con la limitación de su uso en estadios avanzados de ERC, dado que los pacientes que más tratamos los nefrólogos son los que están en estadios 3 y 4, y la empagliflozina sólo está autorizada hasta tasa de filtración glomerular (TFG) (>45 mL). La liraglutida está aprobada hasta 30 mL de TFG, lo cual le provee un mejor perfil para su uso en ERC y, además, ya ha sido probada en pacientes en ERC-512 en diálisis, aunque en éstos en pequeño número, con resultados alentadores. No es descabellado pensar que algún día la limitación de su uso en estadios más avanzados (ERC 4 y 5) pueda cambiar.

En cuanto a disminución de la HbA1c, la empagliflozina en promedio reduce 0.8-1 % y la liraglutida hasta 1.6%, siendo ésta con la insulina los dos antidiabéticos más potentes¹³. En el aspecto del peso, dado que los pacientes con ERC presentan sobrepeso y obesidad en un alto porcentaje, hechos que empeoran el pronóstico CV, aumentan la resistencia a la acción de la insulina y disminuyen

la calidad de vida, el uso de liraglutida y empagliflozina es muy beneficioso, porque conducen a una pérdida promedio entre 3 y 6 Kg de peso, siendo ligeramente superior con liraglutida¹³. Asimismo, la disminución de la presión arterial, aunque pareciera poco significativa, no es despreciable, ya que en promedio reducen ambas la sistólica 3-4 mm Hg y la diastólica 1-2 mmHg, y hay que recordar que cada 2 mm que se disminuya la primera, se reduce 1% el riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Respecto a los beneficios renales propiamente dichos, los medicamentos de los tres tipos de moléculas han demostrado beneficios variables, que en forma principal apuntan a una reducción de la microalbuminuria. El estudio Leader reveló beneficios en cuanto a la disminución de ésta, generando un resultado estadísticamente significativo del compuesto renal (doblaje de creatinina, aparición de nuevos casos de macroalbuminuria, ERC estadio 5 y mortalidad por causas renales)¹⁴. Lo mismo sucedió con la empagliflozina en el Empa-Reg Renal¹⁵.

En conclusión, entonces, estamos ante los resultados sorprendentes y muy positivos de dos nuevos antidiabéticos, liraglutida y empagliflozina, cuyos claros beneficios cardiovasculares y renales nos permiten a los nefrólogos trasladar a nuestros pacientes diabéticos dichos beneficios. No debemos esperar, como subespecialistas, que sean otros médicos ajenos a nuestros grupos quienes siempre prescriban los pacientes diabéticos que tratamos. Debemos manejar activamente conceptos muy claros en cuanto al beneficio CV y el impacto sobre el control glicémico, la función renal, el peso y la presión arterial, y saber si el estadio renal contraindica o permite su uso. Por último, se debe ser muy enfático en cuanto a no extrapolar beneficios a poblaciones diferentes a las analizadas en los estudios mencionados; sin embargo, la buena noticia para los nefrólogos es que los criterios de inclusión en esos estudios semejan fuertemente los pacientes de nuestra práctica diaria y de aquí el llamado para tenerlos presentes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de interés

El autor declara no tener conflicto de interés.

Artículo publicado sin financiación.

Referencias

1. Guidance for Industry-Diabetes Mellitus-Evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. FDA, 2008
2. Green JB, Bethel A, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015; 373:232-42
3. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *New Engl J Med* 2013; 369:1317-26
4. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
5. ClinicalTrials.gov, Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus (CARMELINA). 2013; NCT01897532 <https://clinicaltrials.gov/ct2/> (Accedido 2 dic 2016)
6. Rosenstock J, Marx N, Kahn SE, Zinman B, Kastelein JJ, Lachin JM, et al. Cardiovascular outcome trials in type 2 diabetes and the sulphonylurea controversy: rationale for the active comparator. *CAROLINA trial. Diab Vasc Dis Res* 2013; 10:289-301
7. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *New Engl J Med* 2015; 373:2247-57
8. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:311-22
9. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2016; 375:1834-44
10. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, 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
11. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854-65
12. Idorn T, Knop FK, Jørgensen MB, Jensen T, Resuli M, Hansen PM, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and end-stage renal disease: An Investigator-Initiated, Placebo-Controlled, Double-Blinded, Parallel Group, Randomized Trial. *Diabetes Care* 2016; 39:206-13
13. Lorenzi M, Ploug UJ, Langer J, Skovgaard R, Zoratti M, Jansen J. Liraglutide Versus SGLT-2 Inhibitors in People with Type 2 Diabetes: A Network Meta-Analysis. *Diabetes Ther* 2017; 8:85-99
14. Mann JFE, Frandsen KB, Daniels G, Kristensen P, Nauck M, Nissen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: results of the Leader trial. Presentado en la ASN Kidney Week, Chicago, 19-nov-2016 (resumen HI-OR01, *J Am Soc Nephrol* 2016; 27)
15. 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. *New Engl J Med* 2016; 375:323-34.