

## Carta al Editor

**Estudios con moléculas de la misma clase pero con diseños distintos ofrecen resultados diferentes: EMPA-REG, CANVAS y DECLARE**



**Studies With Molecules Within the Same Class, but With Different Designs Yield Different Results. EMPAREG, CANVAS and DECLARE**

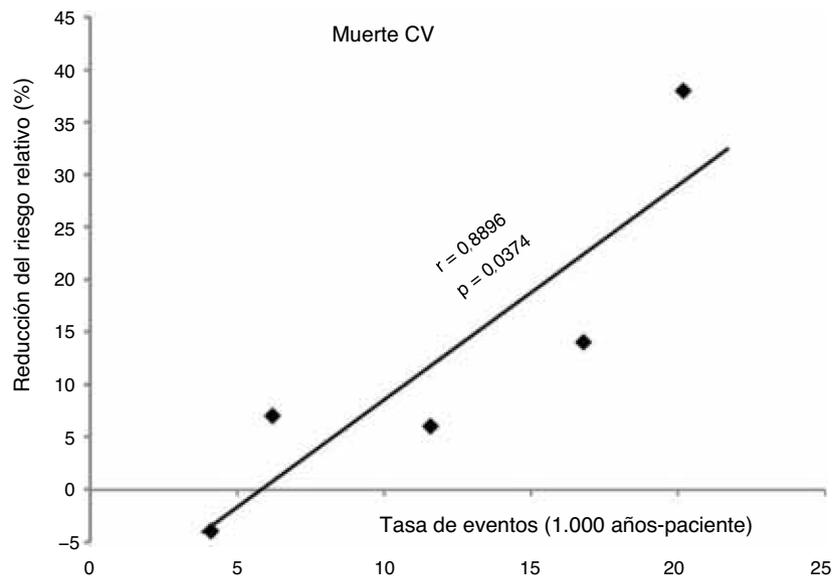
## Sr. Editor:

Desde la publicación del ensayo EMPA-REG-OUTCOME<sup>1,2</sup>, han surgido varias hipótesis para intentar esclarecer los mecanismos que subyacen al perfil de protección cardiovascular de los inhibidores del transportador de glucosa ligada al sodio de tipo 2 (iSGLT2) en la diabetes mellitus tipo 2<sup>3</sup>. En el contexto de los resultados de los ensayos de riesgo cardiovascular (ERCV) previos EMPA-REG-OUTCOME y CANVAS<sup>4</sup>, lo observado en el estudio DECLARE-TIMI-58<sup>5</sup> indica claramente un fundamento hemodinámico de la protección cardiovascular que ofrecen los iSGLT2. Además, al analizar por separado los diversos componentes de los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), los ERCV no muestran una reducción significativa de los riesgos de infarto de miocardio (IM) e ictus. El ensayo EMPA-REG-OUTCOME mostró una reducción del riesgo de muerte cardiovascular (MCV), pero la lista de asignación de eventos de este parámetro de valoración incluye varias alteraciones hemodinámicas, arritmias y otros trastornos no específicamente relacionados con la isquemia. En una población de riesgo bajo con un pequeño porcentaje de pacientes a los que se había diagnosticado anteriormente una insuficiencia cardiaca, el estudio DECLARE-TIMI-58 mostró una reducción significativa del riesgo del objetivo primario doble constituido por MCV y hospitalización por insuficiencia cardiaca (MCV/HIC), un hecho interesante que ayuda a comprender el efecto cardiovascular favorable de la dapagliflozina (y por tanto de otros iSGLT2). De igual modo, en el estudio CANVAS se observó una reducción significativa del riesgo de MCV/HIC. En el subestudio del

DECLARE-TIMI-58 realizado por Kato et al.<sup>6</sup>, el tratamiento con dapagliflozina redujo las hemorragias intracraneales (HIC) en pacientes con y sin insuficiencia cardiaca o fracción de eyección (FE) reducida, y redujo también la muerte cardiovascular y la mortalidad por cualquier causa en los pacientes con FE reducida. El subestudio del DECLARE-TIMI-58 llevado a cabo por Furtado et al.<sup>7</sup> evidenció que, en los pacientes con IM previo que tenían un riesgo elevado de MACE y MCV/HIC, la dapagliflozina redujo tanto los MACE como la MCV/HIC, con un efecto beneficioso absoluto superior al observado en los pacientes sin antecedentes de IM. Además, hubo una disminución del IM de tipo 2, causado por un desajuste entre el aporte y la demanda de oxígeno del miocardio en vez de por una rotura de placa. Dado que la disminución del riesgo cardiovascular inducida por la dapagliflozina es más pronunciada en los pacientes con alto riesgo, es necesario resaltar un concepto que suele pasarse por alto al hacer valoraciones comparativas de los resultados de los ERCV de los iSGLT2 en el contexto clínico, y es que estudios con moléculas de la misma clase pero con diseños distintos ofrecen resultados diferentes. Así, no es apropiado comparar los resultados de los ensayos EMPA-REG OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI-58 desde una perspectiva de igualdad, ya que el riesgo inicial de las poblaciones estudiadas en cada uno de estos ensayos es notablemente diferente.

A este respecto, tiene especial interés el estudio de práctica clínica real de Norhammar et al.<sup>8</sup>, que incluyó una cohorte emparejada con las características de la población del estudio DECLARE-TIMI-58. Los autores observaron que la asociación entre la proporción de participantes con una enfermedad CV en la situación inicial y las tasas de mortalidad por cualquier causa en los grupos no tratados con iSGLT2 parecía ser lineal, y se observó también una linealidad similar cuando se analizaron los 3 ERCV de la misma forma.

Usando una evaluación similar, se observó una correlación estadísticamente significativa entre las tasas de eventos en los grupos con placebo y la reducción del riesgo relativo de MCV en



**Figura 1.** Correlación (Spearman) entre las tasas de eventos en los grupos de placebo (eje horizontal) y la reducción del riesgo relativo de muerte cardiovascular en los grupos de iSGLT2 (eje vertical) cuando se consideran por separado las subpoblaciones con y sin eventos ateroscleróticos en los ensayos EMPA-REG-OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI. Datos tomados de Zeilniker et al.<sup>9</sup> CV: cardiovascular.

los grupos con iSGLT2, al tomar por separado las subpoblaciones con y sin eventos ateroscleróticos previos en los estudios EMPA-REG-OUTCOME, CANVAS y DECLARE-TIMI-58<sup>9</sup> (figura 1).

En conclusión, creemos que es razonable afirmar que la protección cardiovascular inducida por los iSGLT2 está relacionada con el riesgo intrínseco del paciente, y también que esta protección tiene un fundamento principalmente hemodinámico.

#### CONFLICTO DE INTERESES

A. Gippini ha recibido pagos por presentaciones y participación en consejos asesores de AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Novartis, NovoNordisk y Sanofi. A. Prado trabaja en el Departamento Médico Cardiovascular Renal y de Metabolismo (CVRM) de AstraZeneca, España.

Antonio Gippini<sup>a,\*</sup> y Alberto Prado<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

<sup>b</sup>Cardiovascular Renal Metabolism (CVRM) Medical Department, AstraZeneca, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [agippiniperez@gmail.com](mailto:agippiniperez@gmail.com) (A. Gippini).

On-line el 30 de septiembre de 2019

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–2128.
2. Escobar C, Cosin-Sales J, Barrios V, et al. Selección de lo mejor del año 2017 en cardiología clínica. Novedades terapéuticas. *Rev Esp Cardiol.* 2018;71:60.
3. Verma S, McMurray J. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit. *Diabetologia.* 2018;61:2108–2117.
4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey K, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644–657.
5. Wiviott S, Raz M, Bonaca O, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357.
6. Kato E, Silverman M, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes. *Circulation.* 2019;139:2528–2536.
7. Furtado R, Bonaca M, Raz I, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Prior Myocardial Infarction: a Sub-analysis from DECLARE-TIMI-58. *Circulation.* 2019;139:2516–2527.
8. Norhammar A, Bodegard J, Nyström T, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Mortality and Disease Outcomes in Type 2 Diabetes Patients Similar to the DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21:1136–1145.
9. Zelniker T, Wiviott S, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31–39.