

Dapagliflozina en la Enfermedad Renal Crónica

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease

de
Heerspink H, Stefánsson B, Wheeler D y colaboradores

integrantes de
University of Groningen, Groningen, Países Bajos

El artículo original, compuesto por 11 páginas, fue editado por
New England Journal of Medicine
383:1436-1446, Oct 2020

En pacientes con enfermedad renal crónica, el tratamiento con dapagliflozina se asocia con riesgo significativamente reducido del criterio de valoración integrado por la declinación de la tasa de filtrado glomerular de 50% como mínimo, enfermedad renal en estadio terminal y muerte por eventos renales o cardiovasculares.

Introducción

Las estimaciones mundiales sugieren que alrededor de 700 millones de personas tienen enfermedad renal crónica, una causa importante de morbilidad, deterioro de la calidad de vida y reducción de la expectativa de vida. Hasta hace poco tiempo, las únicas clases de fármacos asociados con retraso de la declinación de la tasa de filtrado glomerular (TFG) eran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los bloqueantes de los receptores de angiotensina (BRA); sin embargo, la mayor parte de la información en este sentido surgió de estudios con pacientes con diabetes tipo 2.

Los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa de tipo 2 (iSGLT-2) se asocian con reducción de los niveles séricos de hemoglobina glucosilada, y se han vinculado con efectos favorables sobre la función renal y la evolución cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2. En el estudio *Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation* (CREDENCE), el tratamiento sostenido con canagliflozina confirió protección renal y cardiovascular en individuos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica. Los beneficios de estos fármacos parecen ser independientes de los efectos hipoglucemiantes, y podrían estar mediados por la natriuresis, la diuresis osmótica inducida por la glucemia y la reducción de la presión intraglomerular. Este efecto hemodinámico favorable podría asociarse con preservación de la función renal, en pacientes con nefropatía, no solo secundaria a la diabetes tipo 2. El objetivo del estudio *Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease* (DAPA-CKD) fue determinar la eficacia y seguridad a largo plazo del tratamiento con dapagliflozina, un iSGLT-2, en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), asociada o no con diabetes.

Pacientes y métodos

Este estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo se llevó a cabo en 386 centros de 21 países, entre febrero de 2017 y junio de 2020. Se incluyeron pacientes con diabetes o sin diabetes, con TFG estimada de 25 a 75 ml/min/1.73 m², y cociente urinario de albúmina (en mg) y creatinina (en g) de 200 a 5000. Fue requisito que todos los

enfermos estuvieran tratados con dosis estables de un IECA o un BRA, durante 4 semanas antes del rastreo como mínimo. Sin embargo, los enfermos con imposibilidad documentada de recibir estos agentes también pudieron ser incluidos en la investigación. Los participantes fueron aleatoriamente asignados (1:1) a tratamiento con dapagliflozina (10 mg por día) o placebo; en la asignación al tratamiento se tuvieron en cuenta el diagnóstico de diabetes tipo 2 y el cociente urinario de albúmina y creatinina (≤ 1000 o > 1000). Los controles tuvieron lugar a las 2 semanas, en los meses 2, 4 y 8, y luego, cada 4 meses. El tratamiento con dapagliflozina se interrumpió en las mujeres que quedaron embarazadas y en los pacientes que presentaron cetoacidosis diabética.

El criterio principal de valoración, analizado como el tiempo hasta los eventos, fue la aparición de un primer episodio de declinación de la TFG de 50% como mínimo, enfermedad renal en estadio terminal (diálisis durante 28 días o más, trasplante de riñón o TFG < 15 ml/min/1.73 m²) o fallecimiento por eventos renales o cardiovasculares. Mediante modelos proporcionales de Cox se estimaron los *hazard ratios* (HR) para los criterios de valoración, con intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

Resultados

Debido a la eficacia comprobada para la dapagliflozina, el comité independiente recomendó la interrupción prematura del estudio. En el transcurso de una mediana de 2.4 años, el índice del criterio principal de valoración fue de 9.2% (197 de 2152) en el grupo de tratamiento con dapagliflozina, en comparación con 14.5% (312 de 2152) en el grupo placebo (HR: 0.61; IC 95%: 0.51 a 0.72; $p < 0.001$; número necesario para tratar para evitar un evento definitivo del criterio principal de valoración de 19; IC 95%: 15 a 27). El HR para el criterio de valoración integrado por la declinación sostenida de la TFG de 50% como mínimo, la enfermedad renal en estadio terminal y el deceso por causas renales fue de 0.56 (IC 95%: 0.45 a 0.68; $p < 0.001$), en tanto que el HR para el criterio compuesto de valoración, integrado por la mortalidad por causas cardiovasculares y la internación por insuficiencia cardíaca fue de 0.71 (IC 95%: 0.55 a 0.92; $p = 0.009$).

Los índices de mortalidad fueron del 4.7% en el grupo de dapagliflozina (n = 101), en comparación con 6.8% (n = 146) en el grupo placebo (HR: 0.69; IC 95%: 0.53 a 0.88; p = 0.004). Los beneficios de la dapagliflozina fueron similares en pacientes con diabetes y en sujetos sin diabetes; se confirmó el excelente perfil de seguridad de la dapagliflozina.

Conclusión

En pacientes con ERC, con diabetes o sin ella, el tratamiento con dapagliflozina reduce significativamente el riesgo de declinación de la TFG en 50% como mínimo, de enfermedad renal en estadio terminal y de mortalidad por eventos renales o cardiovasculares.