

¿El efecto cardio- y nefroprotector de la canagliflocina beneficia exclusivamente a población en prevención secundaria (PS) o se extiende también a pacientes en prevención primaria (PP)?

Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, Cannon CP, Neal B, Heerspink HJL, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups: Results from the randomized CREDENCE trial. *Circulation*. 2019;140:739-50.

Análisis crítico: **María Marques Vidas^{1,2}, Paula López Sánchez¹, Alba Maroto Aramendi¹, José Portolés-Pérez^{1,2*}**

¹Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Majadahonda. Madrid

²REDInREN ISCIII 016/009/009. Madrid

NefroPlus 2020;12(1):21-24

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

 CREDENCE es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego y de casos y controles en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) diabética. El estudio se cerró prematuramente tras el primer análisis intermedio a criterio del comité independiente de control de los datos (referencia a datos de CREDENCE publicados previamente). Contó con una población de 4.401 participantes aleatorizados y una media de seguimiento de 2,62 años.

■ Asignación

 La asignación de tratamiento fue aleatorizada con una relación 1:1 a tratamiento con canagliflocina (100 mg/día) o placebo y estratificada en función del filtrado glomerular estimado (FGe) según la fórmula de CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) en el cribado: desde 30 hasta < 45, desde 45 hasta < 60 y desde 60 hasta < 90 ml/min/1,73 m².

■ Enmascaramiento

 Doble ciego: paciente y profesional clínico.

■ Ámbito

 Multicéntrico e internacional, con 4.401 participantes de 34 países.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

 Los criterios de inclusión del estudio CREDENCE fueron los siguientes: edad de 30 años o superior, diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) y glucohemoglobina entre el 6,5 y el 12%, FGe por CKD-EPI desde 30 hasta < 90 ml/min/1,73 m² y albuminuria (cociente albúmina/creatinina urinarias [CACu] de > 300 a 5.000 mg/g) en

tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de la angiotensina II a dosis máxima tolerada al menos durante 4 semanas. No se permitía el uso de doble bloqueo, antialdosterónicos o inhibidores directos de la renina.

Los participantes se clasificaron en el grupo de prevención primaria (PP) o en el de prevención secundaria (PS) según los antecedentes disponibles en la historia clínica recogida por los investigadores. Se clasificó como PS a aquel participante con antecedente de enfermedad vascular coronaria, enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica. Todos los demás participantes se clasificaron como PP.

■ Intervención

Canagliflocina (100 mg/día por vía oral) frente a placebo con visitas en las semanas 3, 13, 26 y, posteriormente, cada 13 semanas, alternando visitas presenciales con llamadas telefónicas.

Se realizó análisis por intención de tratar utilizando todo el tiempo de seguimiento (salvo en algunos subanálisis de seguridad, en que se utilizó el tiempo de exposición).

■ Variables de resultado

Las variables de resultado en este análisis incluyen la secuencia jerarquizada de objetivos compuestos especificados con anterioridad en el diseño de CREDENCE. En este subestudio se agruparon las variables de resultado en objetivos compuestos e independientes, como se especifica a continuación.

■ Variables cardiovasculares

– Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio (IM) no mortal e ictus no mortal.

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

- Cada uno de los eventos anteriores se analizó de forma independiente.
- Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular, IM no mortal, ictus no mortal, hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC) y hospitalización por angina inestable.
- Objetivo combinado: muerte de causa cardiovascular y hospitalización por IC.
- Hospitalización por IC.

Variables renales

- Objetivo combinado: enfermedad renal crónica avanzada o duplicado de creatinina sérica o muerte de causa CV o renal.

Variables de seguridad

- Efectos adversos (EA) y EA graves con especial mención a EA de interés (sospecha de pancreatitis, fracturas, cáncer de células renales y eventos de ceoacidosis diabética).

Se presentan los resultados para la población global y para los subgrupos de PP y PS.

■ Tamaño muestral



Dado que este es un subanálisis del ensayo clínico CREDENCE, cuyo diseño y resultados han sido publicados con anterioridad, no se especifica en el artículo el cálculo del tamaño muestral, que figura en el artículo original.

■ Promoción

CREDENCE es un ensayo clínico patrocinado y financiado por Janssen Research & Development LLC, en colaboración con el grupo de investigación académica George Clinical. Todos los autores del artículo hacen constar sus conflictos de intereses. En este subanálisis no se declara contar con financiación adicional.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

En cuanto a la asignación fármaco-placebo, los grupos son homogéneos.

En cuanto a la estratificación en PP o PS, hay diferencias considerables que, además, se señalan en el texto. En el grupo de PP, los pacientes eran más jóvenes (61,4 frente a 64,6 años), con mayor proporción de mujeres (el 36,6 frente al 31,3%) y de origen asiático (el 24,4 frente al 15,5%), y con menor duración de la diabetes (15,2 frente a 16,4 años). Sin embargo, no había diferencias importantes en el FGe o los valores de albuminuria entre los grupos de PP y PS (FGe medio: 56,8 frente a 55,5 ml/min/1,73 m²; CACU medio: 943 frente a 903 mg/g).

Resultados de las variables principales

Véanse las tablas 1 y 2.

Efectos secundarios

No hubo diferencias en la presencia de EA entre los participantes en PP en comparación con PS. En cuanto a EA imputables al fármaco, se presenta una tabla en material suplementario donde solo las infecciones genitourinarias micóticas muestran asociación con el uso de canagliflocina sin alcanzar significación estadística.

Tabla 1. Efectos de la canagliflocina en los objetivos cardiovasculares de la población global

	Eventos (canagliflocina frente a placebo; %)	RR (IC del 95%)	NNT
Muerte CV, IM e ictus	9,9 frente a 12	0,81 [0,68-0,95]	43 (24-190)
Muerte CV	5,0 frente a 6,4	0,78 [0,61-1,01]	73 (37-26.010)
Muerte CV, IM, ictus, hospitalización por insuficiencia cardiaca o angina	12,4 frente a 16,4	0,76 [0,65-0,87]	25 (17-52)

CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; RR: riesgo relativo.

Tabla 2. Efectos de la canagliflocina en prevención primaria y prevención secundaria

	Grupo de prevención	Eventos con canagliflocina (%)	Eventos con placebo (%)	RR (IC del 95%)	NNT
Muerte CV y hospitalización por insuficiencia cardiaca	PP	5,9	7,9	0,75 [0,54-1,03]	51*
	PS	10,3	15,1	0,68 [0,55-0,86]	22 (14-51)
Muerte CV, IM e ictus	PP	5,7	8,3	0,68 [0,50-0,94]	38 (21-201)
	PS	13,9	16,1	0,87 [0,71-1,06]	47*
Objetivo combinado renal	PP	10,2	14,5	0,70 [0,56-0,88]	24 (15-66)
	PS	12,0	16,4	0,73 [0,60-0,90]	23 (14-67)

*No se incluye IC del 95% cuando el riesgo relativo incluye el 1.

CV: cardiovascular; IC: intervalo de confianza; IM: infarto de miocardio; NNT: número de pacientes que es necesario tratar; PP: prevención primaria; PS: prevención secundaria; RR: riesgo relativo.

CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Los principales ensayos clínicos con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa de tipo 2 (iSGLT2) anteriores a CREDENCE habían demostrado reducción de eventos combinados cardiovasculares que, al parecer, beneficiaban exclusivamente a la población en PS. En este subestudio de CREDENCE se analizan los resultados de cardio- y nefroprotección estratificados según el criterio de PP o PS, y se concluye que ambos grupos de riesgo se benefician tanto desde el punto de vista cardiovascular como renal.

COMENTARIOS DE LOS REVISORES

El uso de iSGLT2 en pacientes con DM2 ha demostrado beneficios cardiovasculares y renales independientes de la capacidad de control glucémico de este grupo de fármacos. Los primeros ensayos clínicos, EMPAREG¹, CANVAS² y DECLARE³, se diseñaron para evaluar la seguridad cardiovascular de los 3 fármacos (empa-, cana- y dapagliflocina), a pesar de lo cual demostraron beneficios inesperados en eventos combinados cardiovasculares y renales. No obstante, los 3 ensayos clínicos presentaban limitaciones para extender estos resultados a una población más genérica: alto porcentaje de participantes en prevención primaria (PP), FGe relativamente preservados y pocos pacientes con albuminuria o proteinuria representativas.

CREDENCE es un ensayo clínico diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la canagliflocina en población con ERC de estadios 2, 3a, 3b y con proteinuria relevante. El elevado número de eventos en el brazo control respecto al grupo en tratamiento ocasionó un cierre prematuro del estudio con los resultados ya conocidos. Como ventaja añadida, este ensayo clínico incluía una proporción cercana al 50% de participantes en PS. Por ello, el objetivo de este subanálisis fue evaluar si los resultados cardio- y nefroprotectores de la canagliflocina se extendían a la población en PP. En este artículo se desglosan todos los objetivos combinados cardiovasculares y renales, y se obtiene beneficio, independientemente de la clasificación de los participantes en PP o PS.

Los propios autores mencionan la limitación que implica estratificar a la población de este modo atendiendo a la existencia de eventos registrados en la historia clínica con la posibilidad de estar infracategorizando a pacientes con enfermedad cardiovascular silente. Además, es bien conocido que la existencia de enfermedad cardiovascular en los pacientes con ERC es altamente prevalente y, en gran medida, silente, y la disminución del filtrado glomerular y la existencia de albuminuria se asocian con morbimortalidad cardiovascular, independientemente de la existencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales. Dado que los pacientes de CREDENCE son pacientes con DM2 y enfermedad renal en estadios moderado-grave, clasificar a esta población basándose en la recogida de eventos clínicos y sin homogeneizar el tipo de cribado cardiovascular puede conllevar la infraclasificación de un alto porcentaje de pacientes. De hecho, algunas guías, como la reciente guía europea de tratamiento de la dislipidemia (2019 ESC/EAS), directamente incluyen al paciente con ERC y FG < 60 ml/min/1,73 m² en el grupo de alto o muy alto riesgo cardiovascular sin necesidad de eventos cardiovasculares añadidos.

■ CONCLUSIONES DE LOS REVISORES

Este trabajo demuestra que los beneficios cardiovasculares y renales del tratamiento con canagliflocina en pacientes con DM2 y ERC diabética del ensayo clínico CREDENCE aparecen tanto en pacientes con enfermedad cardiovascular establecida como en población sin diagnóstico de enfermedad cardiovascular previa (prevención primaria), lo que refuerza el papel de cardio- y nefroprotección de esta familia de fármacos en el paciente con DM2.

■ CLASIFICACIÓN

Tema: Enfermedad renal crónica diabética

Subespecialidad: Nefrología clínica

Palabras clave: Diabetes mellitus de tipo 2. Enfermedad renal diabética. Canagliflocina. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa de tipo 2. Enfermedad renal crónica

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

Conflicto de intereses

La Dra. Maria Marques Vidas declara que ha recibido aportaciones de Astra Zéneca, Boehringer, Janssen, Mundifarma, Esteve y Novonordisk en concepto de colaboración en docencia y formación, así como por trabajos de consultoría, no relacionadas con la realización del trabajo. Los Dres. Paula López Sánchez, Alba Maroto y José Portolés Pérez declaran que no tienen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373:2117-28.
2. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-57.
3. Furtado RHM, Bonaca MP, Raz I, Zelniker TA, Mosenzon O, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and previous myocardial infarction: A sub-analysis from DECLARE TIMI-58 trial. *Circulation.* 2019;139:2516-27.