

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-292/V1/17072024

Informe de Posicionamiento Terapéutico de empagliflozina (Jardiance®) en el tratamiento de la enfermedad renal crónica en adultos

Fecha de publicación: 17 de julio de 2024

Índice

Introducción.....	1
Empagliflozina (Jardiance®) (18).....	3
Farmacología (18).....	3
Eficacia (4, 18).....	4
Seguridad (21,22).....	9
Discusión.....	12
Conclusión.....	21
Grupo de expertos.....	23
Anexo.....	24
Referencias.....	28

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) se define como la presencia de anomalías en la estructura o la función renal durante un periodo superior a tres meses, con consecuencias para la salud, independientemente de la causa que las provoque. El diagnóstico se establece por la reducción de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) a <60 mL/min/1,73 m² y/o albuminuria persistente debida a lesión renal (1, 2).

El sistema de clasificación de la ERC más utilizado, desarrollado por la organización internacional KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*), estratifica a los pacientes en función tanto de la TFGe (estadio "G") como de la excreción urinaria de albúmina, medida mediante el cociente albúmina/creatinina en orina (CACo) [con la albúmina medida en miligramos y la creatinina medida en gramos]), (estadio "A"). Se establecen 6 categorías de riesgo en función de la TFGe (G1-G5), complementadas con tres categorías de riesgo en función de la albuminuria (A1-A3) (1-3) (tabla 1).



Tabla 1. Clasificación pronóstica de la ERC según FGe y albuminuria

La reducción de la TFGe y el grado de albuminuria, condicionan el pronóstico de la ERC y ejercen entre sí un efecto sinérgico. A su vez, la clasificación de los pacientes permite establecer un pronóstico de la enfermedad, referido al riesgo relativo de aparición de los siguientes eventos: mortalidad global, mortalidad cardiovascular, enfermedad renal avanzada tratada con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de enfermedad renal, eventos cardiovasculares (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia cardíaca), hospitalización por todas las causas y la incidencia de fibrilación auricular (1, 2).

La ERC se asocia a un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular (CV). Además, el riesgo cardiovascular aumenta cuanto la TFGe disminuye por debajo de 60 mL/min/1,73m², de forma independiente a otros factores de riesgo, incluyendo diabetes. Los eventos cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en pacientes con ERC. Además, los niveles altos de albuminuria (CACo ≥30mg/g) se asocian con un mayor riesgo de mortalidad por todas las causas y mortalidad cardiovascular (4).

La ERC puede estar causada por diabetes, hipertensión, enfermedad vascular o glomerulonefritis, aunque la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es la causa más común de ERC en los países desarrollados (5). La DM2 es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia, que se asocia a largo plazo con diversas complicaciones multiorgánicas, tanto micro como macrovasculares. La enfermedad diabética renal (EDR), antes llamada nefropatía diabética, es la ERC causada por diabetes. Se calcula que entre el 20 y el 40% de los pacientes con DM2 terminan desarrollando una ERC (6).

La ERC y la DM2 son dos de los mayores problemas de salud a nivel mundial. En 2016, se estimaba que la prevalencia mundial de ERC era del 13,4 %, y en estadios 3 a 5, del 10,6 % (7). En España, el estudio EPIRCE estimó una prevalencia de ERC estadios 3 a 5 en adultos mayores de 20 años del 6,8 % (8). Más recientemente, el estudio ENRICA-Renal ha estimado una prevalencia de la ERC del 15,1 %, de los cuales alrededor del 21 % presentaban alto o muy alto riesgo cardiorenal (2,9). La fisiopatología subyacente a la ERC en la DM2 es

Pronóstico de la ERC según FGe y albuminuria				Categorías por albuminuria		
				A1	A2	A3
				Normal	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30mg/g	30-300mg/g	>300mg/g
Categorías por eFG ml/min/1,73m ²	G1	Normal o alto	≥ 90	No ERC o R. bajo	Moderado	Alto
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59	Moderado	Alto	
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44	Alto		
	G4	Descenso grave	< 15 ó 29			Muy Alto
G5	Fallo renal	< 15				

Estimación del riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal).

compleja. Los modelos actuales plantean que existen factores hemodinámicos, metabólicos, inflamatorios y fibróticos interrelacionados que promueven la progresión de la ERC (10,11). La sobreactivación del receptor de mineralcorticoides (RM) contribuye al daño orgánico y la pérdida de función que se produce en la ERC (10,11,12).

La ERC se asocia a un deterioro de la calidad de vida y una reducción sustancial de la esperanza de vida a todas las edades. La enfermedad renal terminal es la forma más grave de ERC y es mortal si no se trata con terapia renal sustitutiva, por lo que es deseable que pacientes con ERC precoz no progresen a esta situación (3).

El manejo de la ERC se basa en el control estricto de los factores de riesgo para la progresión renal. Los factores relacionados con los estilos de vida son claves (evitar el tabaco, realizar actividad física y controlar el peso), así

como la dieta (controlar ingesta de proteínas, de sodio), y el control de la presión arterial y de la glucemia. Los inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona (iSRAA) son la base de la terapéutica farmacológica de la ERC, utilizándose los IECA y los ARA-II como estándar de tratamiento (1, 2,11,13).

Finerenona, antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides (RM) activado por la aldosterona y el cortisol que regula la transcripción génica, ha sido autorizado en el tratamiento de adultos con ERC (con albuminuria) asociada a DM2.

Algunos de los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2), aprobados inicialmente para mejorar el control de la glucemia en la DM2, han demostrado en ensayos clínicos que aportan beneficio en los resultados cardiorrenales en pacientes con ERC, con CACo moderadamente elevado o muy elevado. Dapagliflozina y empagliflozina han sido aprobados para el tratamiento de la ERC y canagliflozina dispone de ensayos publicados en pacientes con ERC y DM2 cuya variable principal es de tipo renal (4, 14-17). La guía KDIGO (1) recomienda los iSGLT2, para la mayoría de pacientes, en primera línea en combinación con los iSRAA.

Empagliflozina (Jardiance®) (18)

Empagliflozina (Jardiance®) ha sido autorizado para el tratamiento de la enfermedad renal crónica en adultos. Dispone asimismo de indicación autorizada en adultos y niños a partir de 10 años de edad con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada asociado a dieta y ejercicio, bien en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia, o bien añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes; y en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca crónica sintomática en adultos.

Se dispone de comprimidos recubiertos con película de empagliflozina de 10 y 25 mg. La dosis recomendada en esta indicación es de 10 mg de empagliflozina por vía oral una vez al día. Los comprimidos se pueden tomar con o sin alimentos y deben tragarse enteros con agua.

Debido a que la experiencia es limitada, no se recomienda iniciar el tratamiento con empagliflozina en pacientes con una TFGe <20 mL/min/1,73 m². En pacientes con DM2, la eficacia hipoglucemiante de empagliflozina es menor en pacientes con una TFGe <45 mL/min/1,73 m² y probablemente esté ausente en pacientes con una TFGe <30 mL/min/1,73 m². Si la TFGe desciende por debajo de 45 mL/min/1,73 m², se debe considerar un tratamiento hipoglucemiante adicional en caso necesario.

La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población

En pacientes de 75 años de edad o mayores existe un mayor riesgo de hipovolemia con el uso de empagliflozina.

Farmacología (18)

Empagliflozina es un inhibidor competitivo reversible y selectivo, altamente potente, del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2). El SGLT2 se encuentra altamente expresado en el riñón y es responsable de la reabsorción de glucosa tras la filtración glomerular para devolverla a la circulación. Empagliflozina reduce la reabsorción renal de glucosa. Dicha glucosuria se ve acompañada por diuresis, que puede contribuir a la reducción sostenida y moderada de la presión arterial.

Empagliflozina también reduce la reabsorción de sodio y aumenta la llegada de sodio al túbulo distal. Esto puede influir en diversas funciones fisiológicas como el aumento de la retroalimentación tubuloglomerular y la

reducción de la presión intraglomerular, la reducción de la precarga y la poscarga cardíacas, la disminución de la actividad simpática y la reducción de la tensión parietal del ventrículo izquierdo manifestada por valores inferiores de NT-proBNP que pueden tener efectos beneficiosos sobre la remodelación cardíaca, las presiones de llenado y la función diastólica, así como sobre la preservación de la estructura y la función renales.

No se detectaron metabolitos importantes de empagliflozina en el plasma humano. Los estudios *in vitro* sugirieron que la principal vía metabólica de empagliflozina en humanos es la glucuronidación por UGT2B7, UGT1A3, UGT1A8 y UGT1A9.

La semivida de eliminación terminal aparente de empagliflozina es de 12,4 horas. Con una pauta posológica de una vez al día, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzaron en la quinta dosis.

Eficacia (4, 18)

Se dispone de un ensayo pivotal, el ensayo 1245.137 (EMPA-KIDNEY), fase III, multicéntrico, aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego y controlado con placebo para evaluar los resultados cardiorrenales de empagliflozina una vez al día en pacientes con enfermedad renal crónica. No se realizaron estudios específicos de dosis-respuesta. La dosis utilizada en el ensayo EMPA-KIDNEY se basó en los resultados previos del ensayo EMPA-REG OUTCOME.

Los sujetos elegibles fueron asignados a recibir empagliflozina 10 mg o placebo (ambos añadidos al tratamiento estándar) en una proporción de 1:1 mediante un algoritmo de aleatorización minimizado que ayuda a garantizar el equilibrio entre los grupos de tratamiento con respecto a las siguientes variables pronósticas: edad, sexo, diabetes previa, TFGe, CACo, y región. Se aleatorizaron (1:1) 6.609 pacientes: 3.304 al grupo de empagliflozina y 3.305 al grupo de placebo.

Previo a la aleatorización, los potenciales participantes entraron en una fase de rodaje de 8 a 12 semanas, durante la cual recibieron placebo de forma ciega. El objetivo principal de este periodo era garantizar que sólo se aleatorizara a los participantes con probabilidades de seguir tomando el tratamiento del estudio durante un periodo prolongado. A continuación, los participantes entraron en la fase de aleatorización y un periodo de seguimiento cuya duración dependía de la aparición de evento, con una mediana de 24 meses de duración y 22 meses de exposición (figura 1). Las visitas de seguimiento se programaron a los 2 y 6 meses, y después cada 6 meses hasta el final del ensayo.

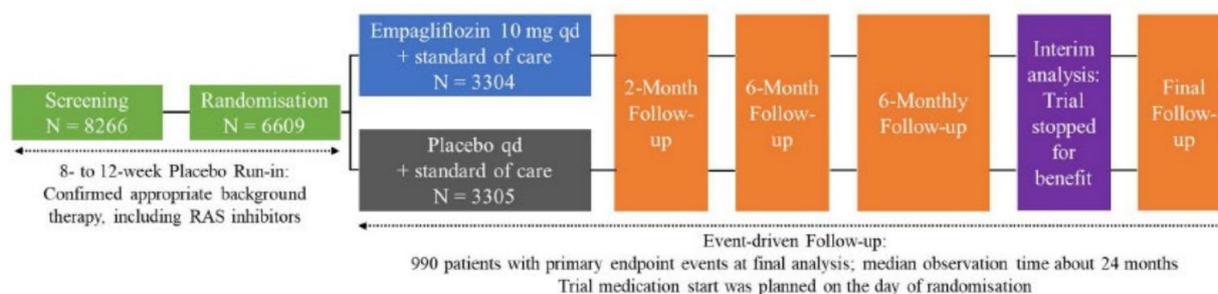


Figura 1. Esquema del ensayo EMPA-KIDNEY

En el ensayo EMPA-KIDNEY se incluyeron pacientes adultos con evidencia de ERC en riesgo de progresión de la enfermedad renal. Esto se basó en los resultados de laboratorio registrados al menos 3 meses antes y en el momento de la visita de cribado, y se definieron como:

- $\text{TFGe} \geq 20$ y $< 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$; o
- $\text{TFGe} \geq 45$ y $< 90 \text{ mL/min/1,73m}^2$ con $\text{CACo} \geq 200 \text{ mg/g}$ (o ratio proteínas:creatinina $\geq 300 \text{ mg/g}$).

Asimismo, para ser incluidos, los pacientes debían estar en tratamiento con dosis apropiadas de un único iSRAA, ya fuera IECA o ARA-II, a menos que dicho tratamiento no fuera tolerado o no estuviera indicado.

El número de pacientes con o sin DM (de cualquier tipo) debía ser de al menos un tercio de cada uno, y el número de pacientes con una $\text{TFGe} > 45 \text{ mL/min/1,73m}^2$ se debía limitar a aproximadamente un tercio.

Los principales criterios de exclusión fueron

- Recibir actualmente un iSGLT2 o iSGLT1/2.
- Presentar DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa con una $\text{TFGe} > 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ en el momento del cribado.
- Tratamiento combinado con IECA y ARA-II.
- Diálisis de mantenimiento, trasplante renal en funcionamiento o trasplante programado de donante vivo.
- Enfermedad poliquística renal.
- Hipotensión sintomática o tensión arterial sistólica < 90 o $> 180 \text{ mmHg}$ en el cribado.
- Cualquier terapia de inmunosupresión intravenosa en los últimos 3 meses (o prednisolona $> 45 \text{ mg}$ o equivalente); o estar actualmente en tratamiento con $> 10 \text{ mg}$ de prednisolona (o equivalente).
- Presentar diabetes mellitus tipo 1 (DM1)

Además, los pacientes fueron excluidos en la visita de aleatorización si no se adherían al tratamiento durante el periodo de rodaje o si experimentaban cetoacidosis, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular u hospitalización por insuficiencia cardíaca, u hospitalización por infección del tracto urinario o lesión renal aguda durante dicho periodo.

La variable principal fue una variable compuesta por:

- tiempo hasta primer acontecimiento de progresión de la enfermedad renal, definida como la primera aparición de cualquiera de los siguientes:
 - Enfermedad renal terminal (ERT),
 - TFGe sostenida $< 10 \text{ mL/min/1,73 m}^2$
 - muerte por causas renales o
 - una disminución sostenida de la TFGe de $\geq 40\%$ desde la aleatorización;

o bien

- Muerte por causas cardiovasculares

Las variables secundarias clave fueron:

- tiempo hasta la primera aparición de hospitalización por IC o muerte CV.
- tiempo hasta la hospitalización por cualquier causa (primera y recurrente).
- tiempo hasta la muerte por cualquier causa.

Otras variables secundarias exploratorias fueron:

- tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal.
- tiempo hasta la muerte CV.
- tiempo hasta la primera aparición de muerte CV o ERT (la ERT se definió como el inicio de la diálisis de mantenimiento o la recepción de un trasplante renal).

Resultados (ver tabla 2 en el anexo)

Aproximadamente dos tercios de los pacientes (66,8%) eran hombres, el 58,4% de raza blanca, la mediana de edad era de 63,3 años (intervalo 18-94 años). El 54,6% tenían ≥ 65 años, incluyendo un 23,0% de participantes ≥ 75 años. La TFGe media al inicio del estudio fue de 37,3 mL/min/1,73 m² (desviación estándar (DE)= 14,45). El 34,5% de los participantes tenía una TFGe < 30 mL/min/1,73 m² (incluidos 254 pacientes con una TFGe < 20 mL/min/1,73 m²), el 44,3% tenían una TFGe entre ≥ 30 y < 45 , el 13,4% tenían una TFGe entre ≥ 45 y < 60 , y el 7,7% tenían una TFGe ≥ 60 . La mediana de CACo fue de 329,4 mg/g (rango intercuartílico= 48,5; 1068,9). El 20,1% de los participantes presentaba una CACo normal (< 30 mg/g), mientras que el 28,2% tenía microalbuminuria (CACo ≥ 30 y ≤ 300 mg/g) y el 51,7% macroalbuminuria (CACo ≥ 300 mg/g). El 54,0% de los participantes no tenían diabetes, el 44,4% tenían DM2, un 1,0% tenían DM1 y para el 0,5% se desconocía su estado diabético. La principal causa de enfermedad renal fue la diabetes (31,1%), seguida de la enfermedad glomerular (25,3%) y la enfermedad hipertensiva/renovasculares (21,9%). Alrededor de una cuarta parte de los participantes tenían enfermedades CV previas (26,7%), y el 10,0% tenían IC previa.

Los tratamientos concomitantes al inicio del estudio estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. Un 85,2% de los participantes utilizaban iSRAA al inicio del estudio. La proporción de participantes que utilizaron diuréticos durante el seguimiento aumentó al 46,7% frente al 41,8% al inicio en el grupo placebo, mientras que se mantuvo casi igual en el grupo empagliflozina (41,8% frente a 41,2% basal). Los aumentos en el uso de iSRAA, betabloqueantes y fármacos para la diabetes durante el seguimiento fueron comparables entre los grupos de tratamiento.

Variable principal

Los eventos de progresión de la enfermedad renal o muerte CV ocurrieron en una proporción menor de participantes, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de empagliflozina en comparación con el grupo placebo: 432 eventos (13,1%) en el grupo de empagliflozina frente a 558 (16,9%) en el grupo placebo (HR 0,72; IC 99,83%: 0,59; 0,89; p $< 0,0001$), lo que supone una reducción relativa del riesgo del 28%.

No se produjeron muertes renales como parte de la variable principal compuesta. El resultado de la variable principal se debió principalmente a la reducción $\geq 40\%$ de la TFGe (293 eventos (8,9%) con empagliflozina frente a 373 (11,3%) con placebo, aunque para cada componente de la variable principal el número de eventos fue menor en el grupo de empagliflozina, excepto en el caso de la disminución sostenida de la TFGe < 10 mL/min, que fue igual en ambos brazos. Se dieron 48 muertes CV (1,5% pacientes) en el grupo de empagliflozina y 54 muertes CV (1,6% pacientes) en el grupo placebo, sin poder demostrar significación estadística debido al carácter exploratorio del análisis de los componentes.

La separación de la incidencia acumulada estimada de progresión de la enfermedad renal o muerte CV (variable principal combinada) entre empagliflozina y placebo se hizo evidente aproximadamente 1 año después de la aleatorización y continuó a lo largo del tiempo, hasta que el número de participantes en riesgo se hizo demasiado bajo para proporcionar estimaciones estables (ver figura 2).

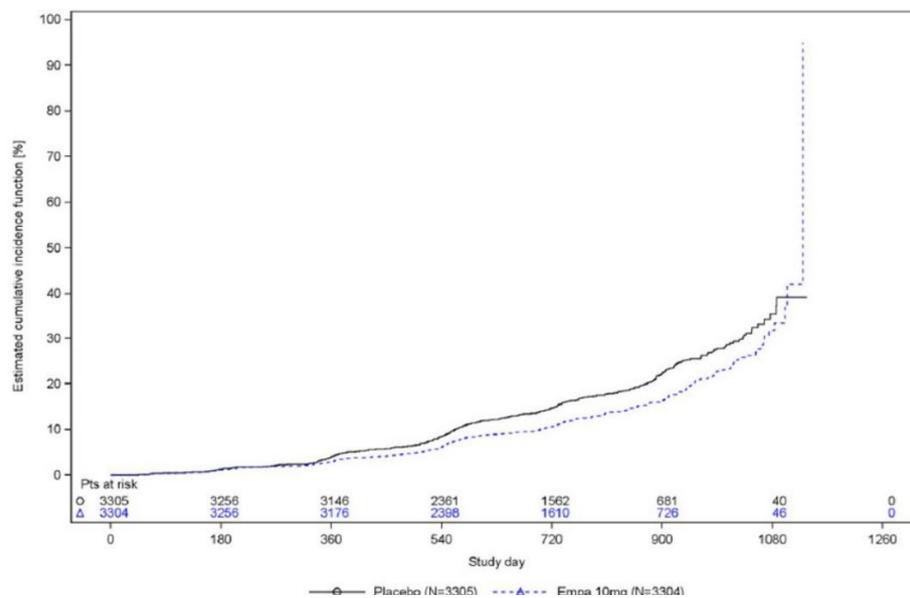


Figura 2. Tiempo hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad renal o muerte CV

Se realizaron varios análisis de sensibilidad para la variable principal. Dichos análisis de sensibilidad fueron exploratorios, y en todos los casos los resultados apoyaron los resultados del análisis primario.

Variables secundarias clave

Dado que el análisis de la variable principal fue estadísticamente significativo, se llevó a cabo el análisis estadístico confirmatorio de las variables secundarias clave. La proporción de hospitalizaciones por cualquier causa fue menor de forma estadísticamente significativa en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (25,4% vs. 27,2%; HR 0,86, IC 99,03%: 0,75 ; 0,98, p= 0,0025).

Aunque la hospitalización por IC o muerte CV ocurrió en menor proporción en el grupo de empagliflozina respecto a placebo (4,0% vs 4,6%), la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR: 0,84; IC 98,55%: 0,63;1,13, p 0,1530).

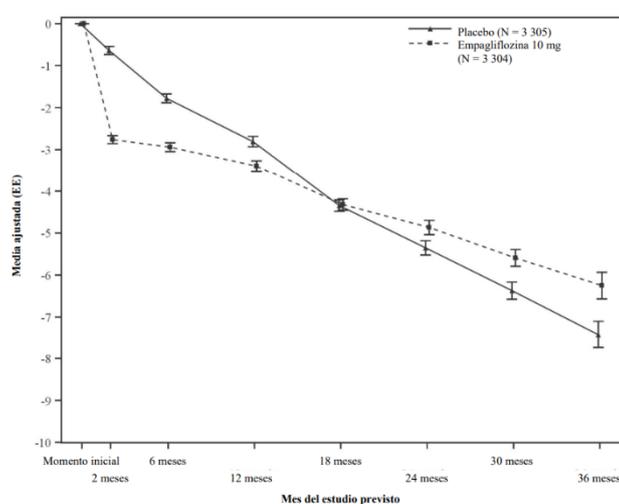
La muerte por cualquier causa se produjo en el 4,5% (148 eventos) de los pacientes del grupo de empagliflozina y en el 5,1% (167 eventos) de los pacientes del grupo placebo, sin observarse una reducción estadísticamente significativa con el tratamiento con empagliflozina en comparación con placebo (HR: 0,87; IC 97,10%: 0,68;1,11, p 0,2137).

Variables exploratorias

Otras variables secundarias y exploratorias incluyeron los componentes de la variable principal compuesta, otras combinaciones de estas variables, el descenso de la TFGe y algunas variables de seguridad y bioquímicas. Sin embargo, al no haber corrección de la multiplicidad, los resultados se consideran únicamente de apoyo.

Durante el tratamiento, el descenso de la TFGe a lo largo del tiempo fue menor en el grupo de empagliflozina que en el grupo placebo (figura 3). Empagliflozina ralentizó la tasa de descenso anual de la TFGe en comparación con placebo en 1,37 mL/min/1,73m²/año (IC 95% 1,16 a 1,59), según un análisis previamente especificado de todas las mediciones de la TFGe obtenidas desde la visita a los 2 meses a la visita de seguimiento final. Los pacientes tratados con empagliflozina experimentaron un descenso inicial de la TFGe que retornó hacia el valor basal tras la interrupción del tratamiento tal como muestran varios estudios de empagliflozina, lo cual sugiere que los cambios hemodinámicos intervienen en los efectos agudos de empagliflozina sobre la TFGe.

Figura 3. Cambio en la TFGe a lo largo del tiempo*



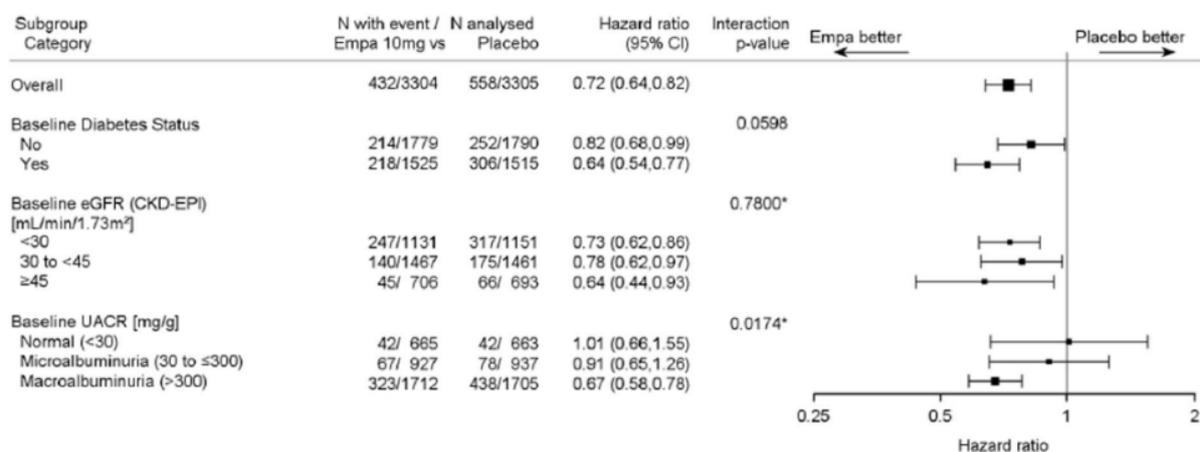
*resultados de TFGe (CKD-EPI) (ml/min/1,73 m²) de un MMRM a lo largo del tiempo: conjunto de pacientes aleatorizados

Resultados por subgrupos

Los resultados de la variable primaria compuesta fueron generalmente homogéneos en los subgrupos previamente especificados, incluidas las categorías de TFGe, la causa subyacente de enfermedad renal, la presencia o ausencia de diabetes o el uso de base de iSRAA.

Los beneficios del tratamiento fueron evidentes de forma más clara en los pacientes con niveles más altos de albuminuria, con un mayor efecto en pacientes con macroalbuminuria (CACo basal >300 mg/g), (p de interacción 0,0174), tal y como se observa en la figura 4. Si bien, los resultados fueron consistentes entre pacientes con CACo basal < 200 y ≥200 mg/g: HR 0,87 (IC95% 0,66 a 1,15) para pacientes con CACo < 200 mg/g y HR 0,71 (IC95% 0,62 a 0,82) para pacientes con CACo ≥200 mg/g (p de interacción 0,209).

Figura 4. Resultados de la variable principal: análisis de subgrupos clave



Seguridad (21,22)

En el ensayo EMPA-KIDNEY sólo se recogieron los EA preespecificados no graves y los EA graves. Se dispone de datos de 3.304 pacientes tratados con empagliflozina y 3.305 con placebo, respectivamente, con una mediana de exposición de 22 meses y un 91% tratados durante al menos 1 año y un 44% durante al menos 2 años.

Los grupos de empagliflozina y placebo tuvieron frecuencias similares de participantes con EA graves (35,3% vs 32,9%) o EA preespecificados no graves (43,8% vs. 46,0%, respectivamente). La frecuencia de participantes con EA que provocaron la interrupción de la medicación del estudio también fue similar entre los grupos de tratamiento (7,0% vs. 7,3%). La frecuencia de participantes con EA relacionados con el fármaco según el investigador fue baja (2,4% vs. 1,8%). La frecuencia de participantes con EA graves en general fue comparable entre los grupos (32,9% vs. 35,3%). La frecuencia de participantes con EA mortales fue similar en ambos grupos (2,7% vs. 2,8%).

Los EA notificados con mayor frecuencia se incluyeron en el grupo de trastornos del metabolismo y la nutrición (12,6% en el grupo empagliflozina frente a 13,5% en el grupo placebo), seguidos de infecciones e infestaciones (10,7% frente a 9,8%), investigaciones (5,4% frente a 6,0%) y trastornos renales y urinarios (4,8% frente a 5,5%). Los EA particulares más frecuentes fueron gota (7,0% frente a 8,0%), lesión renal aguda (2,8% frente a 3,5%) e infección por coronavirus (3,0% frente a 3,2%). Otros EA graves y no graves preespecificados notificados en >2% de los participantes en cualquiera de los grupos de tratamiento fueron aumento del potasio en sangre (2,3% frente a 2,6%), deshidratación (2,2% frente a 2,0%) e hipoglucemia (2,1% frente a 2,0%).

Eventos adversos de especial interés y eventos adversos específicos

Se consideraron eventos adversos de especial interés (AEEI) y eventos adversos específicos: lesión hepática, infección urinaria grave, infección genital grave, hipoglucemia grave, malignidad de las vías urinarias, cetoacidosis y amputaciones de miembros inferiores, con frecuencias comparables en los grupos de empagliflozina y placebo. Se produjeron amputaciones de miembros inferiores en 26 participantes del grupo de empagliflozina y en 14 del grupo placebo (0,43 y 0,23 por 100 participantes-año, respectivamente). En general, dentro de las categorías individuales de AEEI y EA específicos, presentaron EA graves proporciones similares de participantes de ambos grupos de tratamiento.

Lesiones hepáticas

Se observaron frecuencias similares entre los grupos de tratamiento para las lesiones hepáticas graves y las lesiones hepáticas hasta 30 días después de la interrupción del tratamiento. No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de participantes con lesión hepática entre los grupos de tratamiento para los subgrupos según el estado diabético.

Cetoacidosis

En el brazo de empagliflozina se detectaron 6 pacientes con eventos adjudicados como cetoacidosis, (uno de ellos en un paciente no diabético) en comparación con un paciente en el grupo placebo (0,10 frente a 0,02 por 100 pacientes-año, respectivamente).

Amputación de miembros inferiores (AMI)

Los eventos de amputación de miembros inferiores provienen del ensayo EMPA-KIDNEY y de un metanálisis *post-hoc* de 4 grandes ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (EMPA-KIDNEY, EMPAREG-OUTCOME, EMPEROR-Preserved y EMPEROR-Reduced (conjunto de datos SAF-M3)). Los casos de amputación de miembros inferiores fueron ligeramente superiores en el grupo de empagliflozina (0,8% vs 0,4% en el grupo placebo), y principalmente ocurrieron en pacientes con diabetes (1,5% en tratados con empagliflozina vs 1,1% en tratados con placebo) en comparación con los pacientes que no tenían diabetes (0,3% vs 0,1%), siendo la amputación más frecuente la del dedo del pie.

En el ensayo EMPA-KIDNEY, el HR para empagliflozina frente a placebo para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un evento de AMI adjudicado fue de 1,43 (IC 95%: 0,80; 2,57).

En el metanálisis *post-hoc* anteriormente mencionado, que incluyó 23.340 participantes, el HR para empagliflozina frente a placebo para el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de un evento de AMI durante el tratamiento fue de 1,16 (IC 95%: 0,86; 1,57).

Hipoglucemia grave

Se observaron frecuencias similares de EA graves de hipoglucemia grave en los participantes de ambos grupos de tratamiento (2,2% en ambos grupos de tratamiento). Pocos episodios hipoglucémicos condujeron a la interrupción permanente del tratamiento en cualquiera de los grupos de tratamiento.

Infección del tracto urinario

La frecuencia de participantes con un EA grave de infección del tracto urinario fue de 1,3% en el grupo empagliflozina y de 1,4% en el grupo placebo.

Infección genital

Hubo un EA grave de infección genital en el ensayo durante el periodo de tratamiento y hasta 7 días después (periodo de efecto residual). Se notificó otro EA de infección genital fúngica en una paciente del grupo de empagliflozina que también padecía DM2.

En la última visita de seguimiento, otro paciente varón del grupo placebo tuvo un EA grave de infección genital.

Fractura ósea

La frecuencia de participantes con un EA de fractura ósea fue similar en el grupo de empagliflozina y de placebo (3,7% vs. 3,2%; EA graves de fractura ósea: 1,6% vs. 1,5%).

Neoplasia maligna del tracto urinario

La frecuencia de pacientes con neoplasias del tracto urinario hasta la finalización del ensayo fue similar entre los grupos de tratamiento, con 19 participantes (0,6%) en el grupo de empagliflozina y 15 participantes (0,5%) en el grupo placebo.

Depleción de volumen

La frecuencia de participantes con depleción de volumen fue del 3,0% en el grupo empagliflozina y del 2,7% en el grupo placebo. Los pacientes con diabetes, experimentaron depleción de volumen en un 4,1% vs 3,0% para los grupos de empagliflozina y placebo, respectivamente. En el caso de pacientes sin diabetes, las frecuencias fueron del 2,0% en el grupo de empagliflozina y de 2,5% en el grupo placebo.

En ambos grupos de tratamiento, el EA relacionado notificado con más frecuencia fue la deshidratación (2,2% vs. 2,0%). La frecuencia de participantes con hipotensión fue similar entre los grupos de tratamiento (0,7%).

Lesión renal aguda

La frecuencia de pacientes con lesión renal aguda grave fue del 2,8% en el grupo empagliflozina y del 3,5% en el grupo placebo, siendo la causa más frecuente el cambio en la hemodinámica prerrenal (1,4% vs. 1,8%).

Gota

La frecuencia de pacientes con gota fue del 8,2% en el grupo empagliflozina y del 9,2% en el grupo placebo, siendo grave en ambos grupos en un 0,2% de los pacientes.

Hiperpotasemia

La frecuencia de pacientes con hiperpotasemia grave fue del 2,6% en el grupo empagliflozina y del 2,9% en el grupo placebo. Se notificó hiperpotasemia que provocó la interrupción de la medicación del estudio en dos participantes de cada grupo de tratamiento.

Efectos adversos graves

La frecuencia global de participantes con EA graves fue comparable entre los grupos de tratamiento (32,9% vs. 35,3% para empagliflozina y placebo, respectivamente). Los EA graves notificados con mayor frecuencia fueron trastornos renales y urinarios (4,8% vs. 5,4%) –como la lesión renal aguda (2,8% vs 3,5%), e infecciones e infestaciones (9,0% en ambos grupos). No se observaron diferencias relevantes en la frecuencia de participantes con EA graves que según el investigador estaban relacionados con el fármaco.

Muertes

Se notificaron EA mortales durante el tratamiento en el 3,8% de los participantes del grupo de empagliflozina (tasa de eventos 2,09 por cada 100 participantes-año) y en el 4,1% de los participantes del grupo placebo (2,25 por 100 participantes-año).

Otros eventos

Peso

Los participantes de ambos grupos sufrieron reducciones de peso a lo largo del tiempo. El cambio medio de peso respecto al basal fue de -1,55 kg en el grupo de empagliflozina y de -0,68 kg en el grupo placebo (análisis MMRM).

Tensión arterial

Los participantes de ambos grupos de tratamiento experimentaron descensos de la presión arterial sistólica (PAS) y la presión arterial diastólica (PAD) a lo largo del tiempo. El cambio medio desde el valor basal a lo largo del tiempo en la PAS fue de -3,9 mm Hg en el grupo de empagliflozina y de -1,3 mm Hg en el grupo placebo. El cambio medio desde el valor basal a lo largo del tiempo en la PAD fue de -1,6 mm Hg en el grupo de empagliflozina y de -1,2 mm Hg en el grupo placebo.

Seguridad poblaciones especiales

No se observó un patrón claro de un perfil de seguridad diferente de empagliflozina frente a placebo en función de la categoría de edad (< 50, 50-65, 65-75, >75 años), excepto que la frecuencia de EA aumentaba con la edad. No se observó un patrón claro de un perfil de seguridad diferente de empagliflozina frente a placebo según la categoría de TFGe (< 20, 20-30, 30-45, >45 mL/min/1,73 m²), excepto que la frecuencia de los EA aumentó con la categoría de TFGe más baja. No se observó ningún patrón de perfil de seguridad diferente según la categoría de CACo.

Discontinuación de tratamiento

Los EA más frecuentemente notificados que condujeron a la discontinuación del tratamiento fueron la infección por coronavirus (0,5% para empagliflozina vs. 0,6% para placebo) y la muerte súbita cardiaca (0,4% para empagliflozina vs. 0,5% para placebo).

Discusión

La enfermedad renal crónica se reconoce cada vez más como un problema de salud pública que afecta al 10-15% de la población global. Hay varias condiciones que pueden causar ERC, como la diabetes, la hipertensión, la enfermedad vascular o la glomerulonefritis. La ERC se asocia a un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, y los eventos cardiovasculares son la causa más frecuente de muerte en pacientes con ERC. Además, los niveles altos de albuminuria se asocian con un mayor riesgo mortalidad por todas las causas y mortalidad CV (4).

La ERC se asocia con un deterioro de la calidad de vida y una reducción sustancial de la esperanza de vida a todas las edades. La forma más grave de ERC es la ERT, que es mortal si el paciente no recibe terapia renal sustitutiva (diálisis o trasplante renal). A pesar de que los pacientes con ERC precoz tienen más probabilidades de morir antes de que lleguen a una ERT, evitar la ERT sigue siendo deseable por el impacto negativo en la calidad de vida que tienen la diálisis y los trasplantes.

El tratamiento estándar de la ERC en pacientes con y sin diabetes consiste en el control de la tensión arterial y la reducción de la proteinuria a través del bloqueo del sistema renina angiotensina (con un iSRAA como un IECA o un ARA-II) combinado con el control del riesgo cardiovascular y/o control de la glucemia, según sea necesario. No obstante, sigue existiendo un riesgo de ERT, por lo que son necesarias nuevas opciones terapéuticas que puedan añadirse al tratamiento estándar con el objetivo de ralentizar la progresión de la ERT y reducir el riesgo de muerte CV.

La fisiopatología subyacente a la ERC es compleja. Los modelos actuales plantean que existen factores hemodinámicos, metabólicos, inflamatorios y fibróticos interrelacionados que promueven la progresión de la ERC. La sobreactivación del receptor de mineralocorticoides (RM) contribuye al daño orgánico y la pérdida de función que se produce en la ERC. El tratamiento con iSRAA también puede producir la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides (RM).

Finerenona, antagonista selectivo no esteroideo del receptor de mineralocorticoides (RM), está autorizado en el tratamiento de adultos con ERC (con albuminuria) asociada a DM2.

En los ensayos de seguridad cardiovascular los iSGLT2 sugirieron una mejora de los objetivos cardiovasculares y renales en pacientes con DM2, aunque la mayoría de los participantes no presentaba ERC. Posteriormente se hicieron estudios con el objetivo de demostrar beneficio en reducir la progresión renal en pacientes con ERC, destacando los resultados de los ensayos CREDENCE (de canagliflozina en pacientes con ERC y DM2) (15), DAPA-CKD (de dapagliflozina) (14,16) y EMPA-KIDNEY (de empagliflozina) (4,17). Entre los iSGLT2, tienen indicación en enfermedad renal crónica empagliflozina y dapagliflozina.

En el ensayo EMPA-KIDNEY, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, empagliflozina, añadido al tratamiento estándar demostró ser superior a placebo en enlentecer la progresión de la enfermedad renal en pacientes en riesgo de progresión de su enfermedad renal, tuvieran o no diabetes (el 54% de ellos no tenían diabetes). Se incluyeron pacientes con TFGe ≥ 20 < 45 mL/min/1,73m² independientemente del CACo, o ≥ 45 -90 mL/min/1,73 m² con un CACo ≥ 200 mg/g (o cociente proteína/creatinina ≥ 300 mg/g), que en general puede considerarse una amplia población en riesgo de una mayor progresión de enfermedad renal. Sin embargo, no se incluyeron pacientes con TFGe entre 45 y 90 mL/min/1,73 m² sin albuminuria, los cuales presentan de base un menor riesgo de progresión de la enfermedad renal. En relación a otros tratamientos concomitantes, el 85% de los pacientes recibían un único iSRAA (IECA o ARA-II), que se considera el estándar de tratamiento. Durante el tratamiento se administraron más diuréticos en el grupo placebo (del 41,8% en el momento basal a 46,7% en el grupo placebo, frente a 41,2% basal a 41,8% en el grupo de empagliflozina) lo que podría apoyar implícitamente los beneficios renales observados con empagliflozina.

Se excluyeron pacientes con nefropatía poliquística o aquellos con tratamiento inmunosupresor intravenoso o con > 45 mg de prednisolona, con lo cual no está representada en el ensayo toda la población con ERC. La población de pacientes con TFGe < 20 mL/min/1,73m² apenas se evaluó en este estudio, por lo que no se recomienda iniciar el tratamiento en estos pacientes, tal y como refleja la ficha técnica (18).

En general, las características demográficas estuvieron bien balanceadas entre los grupos de tratamiento, siendo la mayoría de pacientes mayores (55% de pacientes > 65 años, 23% > 75 años) y hombres de raza blanca (67%). Sin embargo, los pacientes de raza negra o afroamericanos estaban infrarepresentados (4,0%). El 52% de los pacientes presentaba macroalbuminuria (CACo > 300 mg/g), siendo pacientes con un alto riesgo de progresión de la enfermedad. De los 6.609 pacientes aleatorizados, solo el 0,6% abandonaron el estudio. Un número considerable de pacientes (25,7% vs 22,9%) interrumpió el tratamiento de estudio, y el 9,6% lo hizo por razones desconocidas.

Empagliflozina fue superior a placebo en la variable principal compuesta del tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad renal (ya fuera enfermedad renal terminal; disminución sostenida de la TFGe a < 10 mL/min/1,73m²; muerte renal; o disminución sostenida de la TFGe $\geq 40\%$ desde la aleatorización) o muerte CV, con diferencias estadísticamente significativas (432 (13,1%) en el grupo placebo vs 558 (16,9%) en el grupo de empagliflozina; HR 0,72; IC 99,83% 0,59 a 0,89), y las diferencias fueron evidentes después de 1 año de tratamiento. El resultado se debió principalmente a la reducción $\geq 40\%$ de la TFGe (293 pacientes (8,9%) con

empagliflozina frente a 373 (11,3%) con placebo), aunque para cada componente de la variable principal el número de eventos fue menor en el grupo de empagliflozina, excepto en el caso de la disminución sostenida de la TFGe <10mL/min, que fue igual en ambos brazos. No se produjeron muertes renales como parte de la variable principal compuesta, y se observaron numéricamente menos eventos en el componente de muerte CV (1,5% vs 1,6% eventos) para empagliflozina, aunque sin significación estadística debido al carácter exploratorio del análisis de los componentes. La variable principal compuesta utilizada se considera aceptable. Los análisis de sensibilidad fueron consistentes con el análisis primario.

Los resultados de la variable primaria compuesta fueron generalmente homogéneos en los subgrupos previamente especificados, incluidas las categorías de TFGe, la causa subyacente de enfermedad renal, la presencia o ausencia de diabetes o el uso de base de iSRAA. Sin embargo, en cuanto al nivel de albuminuria, el análisis muestra interacción y los beneficios del tratamiento fueron evidentes de forma más clara en los pacientes con niveles más altos de albuminuria (CACo ≥ 300 mg/g). Sin embargo, cuando el análisis de subgrupos se realiza con el umbral de CACo de 200 mg/g, los resultados fueron consistentes entre aquellos pacientes que presentaban un CACo por encima o por debajo de ese valor, al no mostrarse interacción. En resumen, los pacientes con albuminuria pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina, debido a que los beneficios del tratamiento fueron evidentes de forma más clara en los pacientes con niveles más altos de albuminuria, tal y como se indica en la ficha técnica (18).

El beneficio observado para la variable principal compuesta fue independiente de la causa de la ERC, aunque los pacientes con nefropatía poliquística y aquellos que recibían medicación inmunosupresora (excepto prednisona ≤ 10 mg o equivalente) fueron excluidos.

En relación a las variables secundarias clave, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de empagliflozina y placebo en la variable tiempo hasta la hospitalización por cualquier causa. Las diferencias en el resto de variables secundarias clave (tiempo hasta hospitalización por insuficiencia cardíaca o muerte CV; tiempo hasta muerte por cualquier causa) no fueron estadísticamente significativas. También se analizaron otras variables secundarias y exploratorias, aunque al no estar corregidas por multiplicidad no permiten extraer conclusiones. Los beneficios renales se produjeron antes de que aparecieran los efectos cardiovasculares, con resultados numéricamente menores aunque no significativos en mortalidad general, mortalidad cardiovascular, eventos cardiovasculares, lo que hace que la significación de cualquier variable que combine resultados renales y cardiovasculares no sea significativa. En un análisis secundario preespecificado del estudio EMPA-KIDNEY, empagliflozina ralentizó la tasa de progresión de la enfermedad renal crónica entre todos los tipos de participantes, incluidos aquellos con albuminuria por debajo de 30 mg/g (19)).

El ensayo EMPA-KIDNEY fue interrumpido de forma prematura por recomendación de un comité independiente de seguimiento de datos tras cumplir las dos condiciones preespecificadas, debido a los resultados positivos observados. Ello conllevó una duración de seguimiento del estudio de dos años.

Los criterios de inclusión del ensayo restringieron a una población con una TFGe entre 20 y 45 mL/min/1,73 m² independientemente del nivel de albuminuria, o con una TFGe entre 45 y 90 mL/min/1,73 m² y albuminuria ≥ 200 mg/g, por lo que no está representada en este ensayo la población más amplia que según la indicación podría recibir empagliflozina. Si bien, el CHMP consideró adecuado extrapolar la indicación a pacientes con menor riesgo renal, aceptando una indicación en ERC más amplia, en base a evidencia aportada por el laboratorio y respaldado por otros ensayos de empagliflozina, como el EMPAREG-OUTCOME (20) y los estudios EMPEROR (21,22); en los cuales se incluyeron pacientes con estadios menos avanzados de ERC y riesgo moderado a alto según los criterios de KDIGO.

El perfil de seguridad de empagliflozina es aceptable y la frecuencia de eventos adversos fue ligeramente menor en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (44% vs 46%), así como la de eventos adversos graves (33% vs 35%) y eventos adversos mortales (2,7% vs 2,8%). Empagliflozina parece ser bien tolerado, con una baja tasa de abandonos por eventos adversos (7,0% vs 7,3%, en su mayoría por trastornos cardiacos (0,7% vs 1,0%) e infección por coronavirus (0,5% vs 0,6%)). Los eventos adversos más frecuentes fueron gota (7,0% vs 8,0%), lesión renal aguda (2,8% vs 3,5%) e infección por coronavirus (3,0% vs 3,2%). Es destacable señalar que se observó un caso de cetoacidosis en un paciente no diabético, que no se había observado anteriormente con empagliflozina. Los casos de depleción de volumen y deshidratación sintomática fueron ligeramente mayores en pacientes tratados con empagliflozina, aunque la hipotensión ocurrió con una frecuencia similar en ambos grupos de tratamiento.

No se han identificado riesgos importantes, y se consideran riesgos potenciales importantes la carcinogenicidad del tracto urinario y la pancreatitis. El riesgo de amputaciones de miembros inferiores – aunque sigue sin ser concluyente según la estimación de riesgo combinada de los estudios actuales y anteriores- se ha dejado de considerar un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos, ya que se han completado los dos estudios necesarios para abordarlo y no se espera que otras acciones puedan caracterizar más este riesgo para extraer conclusiones firmes (4). Se está realizando un estudio de seguridad posautorización para evaluar el riesgo de neoplasias malignas del tracto urinario en pacientes con DM2.

Dapagliflozina (14,16) fue el primer fármaco del grupo de los iSGLT2 en tener la indicación en ERC. El ensayo DAPA-CKD mostró que dapagliflozina es eficaz y segura en el tratamiento de pacientes con ERC con TFG_e ≥ 25 y ≤ 75 mL/min/1,73 m² y CACo ≥ 200 y < 5.000 mg/g con o sin DM2, añadida al tratamiento estándar optimizado con iSRAA. Los pacientes debían presentar un CACo entre 200 y 5.000 mg/g y evidencia de aumento del CACo durante 3 meses o más. Se excluyeron pacientes con DM1, poliquistosis renal, nefropatía lúpica, o que hubieran recibido inmunoterapia en los 6 meses anteriores a la inclusión, entre otros. Se incluyeron 4.304 pacientes que se aleatorizaron a recibir dapagliflozina 10 mg una vez al día o placebo. La aleatorización se estratificó en función de si los pacientes tenían DM2 (sí o no) y en función del valor de CACo (por encima o por debajo de 1.000 mg/g). Los pacientes debían encontrarse con dosis estables de IECA o ARA-II a dosis máximas tolerada por el paciente. La edad media fue 61,8 años, la TFG_e media fue de 43,1 +/- 12,3 mL/min/1,73m², la mediana de CACo fue 949,3 mg/g (más del 90% de los pacientes tenían un CACo por encima de 300 mg/g), y el 67,5% de los pacientes tenían DM2. El 37% de los pacientes tenían enfermedad cardiovascular establecida y el 99% se encontraban en tratamiento con iSRAA. El 99,7% de los participantes completaron el ensayo. Tras 2,4 años de seguimiento, dapagliflozina mostró una reducción relativa del riesgo del 39% (197 eventos (9,2%) en el grupo de dapagliflozina frente a 312 eventos (14,5%) en el grupo de placebo; HR 0,61; IC95% 0,51 a 0,72, p<0,001) en la variable compuesta por el descenso de la TFG_e de al menos el 50%, la enfermedad renal avanzada (definida como una TFG_e sostenida <15 mL/min/1,73m², tratamiento crónico de diálisis o trasplante renal) o la muerte por causa renal o cardiovascular, tanto en pacientes con DM2 como en pacientes no diabéticos. Aunque todos los componentes de la variable compuesta contribuyeron a la reducción observada, para el componente de muerte renal solo se informaron de 8 eventos (2 en el grupo de dapagliflozina y 6 en placebo) y para el componente de muerte CV no se vieron diferencias estadísticamente significativas, aunque los eventos fueron numéricamente menores en el grupo de dapagliflozina. El beneficio del tratamiento con dapagliflozina fue consistente en los diferentes subgrupos: edad (mayores o menores de 65 años), TFG_e (mayor o menor a 45 mL/min/1,73m²) y rango de albuminuria (CACo mayor o menor a 1.000 mg/g). Sin embargo, la mayor evidencia se observa en pacientes con niveles altos de albuminuria, ya que en DAPA-CKD, la mayoría de la población incluida (más del 90% de los pacientes) presentaba un CACo ≥ 300 mg/g, si bien en el 10% de pacientes con

CACo entre 200 y 300 mg/g también se observó beneficio. Las variables secundarias fueron estadísticamente significativas: para el evento compuesto de descenso sostenido de la TFGe $\geq 50\%$, enfermedad renal avanzada o muerte renal el HR fue de 0,56 (IC95% 0,45 a 0,68; $p < 0,0001$); y para el evento compuesto de muerte de causa cardiovascular u hospitalización por IC el HR fue de 0,71 (IC95% 0,55 a 0,92; $p = 0,009$). En cuanto a la muerte por cualquier causa, fallecieron 101 pacientes (4,7%) en el grupo de dapagliflozina y 146 pacientes (6,8%) en el grupo de placebo (HR 0,69; IC95% 0,53 a 0,88; $p = 0,004$). El estudio DAPA-CKD fue interrumpido prematuramente por recomendación de un comité independiente de seguimiento de datos, debido a los resultados positivos observados.

El perfil de seguridad de dapagliflozina es concordante con la información disponible hasta el momento en el tratamiento de la DM2 y la IC: La incidencia de depleción de volumen fue superior con dapagliflozina, si bien la mayor parte de los casos fueron de carácter leve. No se observaron diferencias con respecto a placebo en la incidencia de cetoacidosis diabética y amputaciones, y no se ha podido establecer la relación entre el tratamiento y el mayor porcentaje de fracturas observado en el grupo tratado con dapagliflozina. No se reportó cetoacidosis diabética en ninguno de los pacientes sin DM2, y con respecto a las infecciones del tracto urinario, se observó un mayor número de episodios graves en el grupo tratado con dapagliflozina, principalmente en pacientes con DM2. El porcentaje de EA graves fue de 29,5% frente a 33% en los grupos de dapagliflozina y placebo, respectivamente, siendo el más frecuente la depleción de volumen. Los datos en mayores de 75 años son escasos con dapagliflozina, por lo que se desconoce la eficacia y seguridad en esta población.

Por su parte, el ensayo CREDENCE (15) con canagliflozina confirmó la nefroprotección en pacientes con DM2 y ERC. Incluyó pacientes con TFGe 30-90 mL/min/1,73 m², y CACo entre 300-5.000 mg/g en tratamiento con iSRAA. Canagliflozina mostró beneficio en la variable principal compuesta de ERCA (diálisis, trasplante o deterioro de la función renal con TFGe menor a 15 mL/min/1,73 m²) o duplicación de la creatinina sérica o muerte por causa renal o cardiovascular (HR 0,70; IC95% 0,59 a 0,82), confirmando en población con ERC y DM2 los beneficios renales observados en los estudios de pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Finerenona (10) (ARM no esteroideo) ha sido autorizado en el tratamiento de adultos con ERC (con albuminuria) asociada a DM2. Inicialmente se autorizó en pacientes con ERC en estadios 3 y 4 con albuminuria asociada a DM2, en base al estudio pivotal FIDELIO-DKD (23), y posteriormente, en base al estudio pivotal FIGARO-DKD (24); se amplió la indicación para cualquier estadio de ERC con albuminuria. También se dispone de los datos del análisis preespecificado agrupado de los dos ensayos, que es el análisis FIDELITY, aunque el análisis estadístico es de tipo exploratorio (25).

El ensayo pivotal FIDELIO-DKD fue un ensayo multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó 5.674 pacientes con DM2 y ERC en estadios 3 y 4 con albuminuria, y en el que se comparó finerenona (n=2.883) con placebo (n=2.841) además del tratamiento estándar (IECA o ARA-II a dosis máximas toleradas). Los pacientes debían presentar en el momento del cribado albuminuria persistente (CACo entre 30 y 5.000 mg/g), TFGe 25-75 mL/min/1,73 m², y potasio sérico $\leq 4,8$ mmol/L. El 12,1% de los pacientes incluidos tenían albuminuria moderadamente elevada y el 87,5% albuminuria muy elevada. Este ensayo mostró una reducción estadísticamente significativa (HR 0,825; IC95% 0,732 a 0,928; $p = 0,0014$) en la variable compuesta renal (compuesta de tiempo hasta la primera aparición de insuficiencia renal (definida por diálisis crónica o trasplante de riñón, o una disminución sostenida de la TFGe hasta < 15 mL/min/1,73m² durante al menos 4 semanas), disminución sostenida de la TFGe $\geq 40\%$, o muerte renal) en el brazo de finerenona respecto a placebo. La reducción absoluta del riesgo fue del 2,9% (IC 95 %: 1,1 % a 4,7 %) en el mes 24 y del 3,4 % (IC 95 %: 0,6 % a 6,2 %) en el mes 36. Los resultados de FIDELIO-DKD son relativamente modestos desde el punto de vista

de beneficio clínico, y la reducción del riesgo de aparición de eventos renales se debe principalmente a la reducción del riesgo de disminución sostenida de la TFGe $\geq 40\%$, que es numéricamente significativa en el ensayo. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de componentes de la variable compuesta renal (insuficiencia renal y muerte renal), si bien el análisis de los componentes no estaba ajustado y se considera exploratorio. El objetivo secundario clave era demostrar la reducción del riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular, medido por la variable compuesta de tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por insuficiencia cardíaca. Aunque el tratamiento con finerenona redujo de forma estadísticamente significativa el riesgo de aparición del primer evento de la variable compuesta secundaria CV en comparación con placebo (HR 0,860; IC95% 0,747 a 0,989; $p=0,0339$), de manera individual no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los componentes de esta variable compuesta CV (aunque el análisis de los componentes tampoco estaba ajustado y se considera exploratorio). Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad por cualquier causa ni en la hospitalización por cualquier causa.

El ensayo FIGARO-DKD, multicéntrico, fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, incluyó 7.352 pacientes con DM2 y ERC en estadios 1-4 con albuminuria. El diseño fue similar al del ensayo FIDELIO-DKD; y los pacientes se aleatorizaron 1:1 a recibir finerenona o placebo, además del tratamiento estándar (IECA o ARA-II a dosis máximas toleradas). Se excluyeron los pacientes con CACo entre 300-5.000 mg/g y TFGe entre 25 y 60 mL/min/1,73 m², y aquellos con CACo > 5.000 mg/g, independientemente de la TFGe. El resto de criterios de inclusión y exclusión fueron similares a los del ensayo FIDELIO-DKD. El 46,4% de los sujetos presentaba albuminuria moderadamente elevada, el 50,7% albuminuria muy elevada, y el 2,7%, normoalbuminuria (CACo<30mg/g).

La variable principal coincidía con la variable secundaria clave del ensayo FIDELIO-DKD; siendo una variable compuesta CV de tiempo hasta la primera aparición de muerte CV, IM no mortal, accidente cerebrovascular no mortal u hospitalización por IC. Las diferencias en el número de eventos de esta variable compuesta CV fueron estadísticamente significativas (12,4% vs 14,2%; HR 0,87; IC95% 0,76 a 0,98; $p=0,03$), aunque los resultados se consideran modestos. Las diferencias se debieron principalmente a una menor incidencia de la hospitalización por IC a favor de finerenona, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas en el resto de los componentes (si bien, el análisis de los componentes no estaba ajustado y se considera exploratorio). La reducción absoluta del riesgo respecto de placebo para la variable primaria compuesta CV, basada en la incidencia acumulada, fue del 2,0 % (IC 95 %: 0,4 %; 3,5 %) en el mes 36 y del 2,1 % (IC 95 %: 0,4 %; 3,8 %) en el mes 42.

La variable secundaria clave, que coincidía con la variable principal del ensayo FIDELIO-DKD, fue una variable compuesta renal de tiempo hasta la primera aparición de IR, disminución sostenida de la TFGe $\geq 40\%$ con respecto al valor inicial durante al menos 4 semanas, o muerte por causa renal. Para la variable compuesta renal, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, mostrando una posible inconsistencia con el resultado del ensayo FIDELIO-DKD.

Los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD tienen varias limitaciones, entre las que destacan la exclusión de los pacientes con IC con FE reducida (clase II-IV NYHA) y la escasez de datos de tratamiento en combinación con un iSGLT2. Además, se desaconseja combinar en la variable compuesta CV componentes que están relacionados con decisiones clínicas, como es la hospitalización por IC con resultados finales, como muertes. En tal caso, la significación estadística de la variable compuesta suele deberse principalmente al componente relacionado con decisiones clínicas (como de hecho ocurre en el ensayo FIGARO-DKD), planteando dificultades

para la interpretación de los resultados globales de la variable compuesta. Además, los resultados del ensayo FIDELIO-DKD podrían estar condicionados por el hecho de que aproximadamente el 87,5 % de los pacientes tenían una albuminuria muy elevada ($\text{CACo} \geq 300\text{mg/g}$), y podrían ser poco representativos para los pacientes con albuminuria moderadamente elevada, si bien es esta situación la que parece más prevalente en la práctica clínica (26). Por su parte, en el ensayo FIGARO-DKD, el 50,7 % de los pacientes tenían albuminuria muy elevada, y el 46,4 %, moderadamente elevada (27). Por lo tanto, los resultados serían más representativos en este sentido.

El perfil de seguridad de finerenona es muy diferente del de los iSGLT2. Mientras que, para finerenona, el EA más frecuente es la hiperpotasemia (10,25,27), para los iSGLT2 son, en general, la hipoglucemia y las infecciones vulvovaginales y del tracto urinario (15-17). En 2017, la EMA concluyó que canagliflozina podría incrementar el riesgo de amputación no traumática en miembros inferiores. Dicho efecto parece ser de clase y lo podrían compartir el resto de iSGLT2 (28), si bien en el caso de empagliflozina se ha dejado de considerar un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos.

En pacientes con DM2, la combinación de los iSGLT2 con finerenona podría ser especialmente interesante debido a sus mecanismos de acción complementarios y a la posible mejora en cuanto a la aparición de hiperpotasemia. Sin embargo, no se dispone de ensayos clínicos realizados al efecto que estudien la eficacia y la seguridad de este régimen combinado (10,27). Actualmente, se encuentra en desarrollo el ensayo CONFIDENCE (NCT05254002) que pretende comparar el tratamiento con finerenona y empagliflozina respecto a finerenona y empagliflozina en monoterapia, aportando así resultados directos (29). Hasta el momento, la evidencia de la combinación de iSGLT2 y finerenona es escasa. En el ensayo FIDELIO-DKD, sólo el 4,6 % ($n=259$) fueron tratados con un iSGLT2, y no se obtuvieron diferencias en cuanto a la variable principal en este subgrupo de pacientes. Por otra parte, en el ensayo FIGARO-DKD, el 8,4 % ($n=618$) de los pacientes estaban siendo tratados con un iSGLT2 y el 15,8 % inició el tratamiento con un iSGLT2 durante el ensayo, por lo que se dispone de cierta evidencia adicional.

El estudio FIND-CKD, es un estudio que está en marcha para estudiar el efecto de finerenona en pacientes con ERC por causas distintas a diabetes (30).

La guía clínica KDIGO 2012 ha sido recientemente actualizada, en 2024 (1). En pacientes con ERC y sin DM2, la guía clínica KDIGO 2024 recomienda iniciar tratamiento con un iSRAA (IECA o ARA-II) cuando tengan albuminuria muy elevada; y sugiere iniciar tratamiento con iSRAA con albuminuria moderadamente elevada. En pacientes con ERC y con DM2 y albuminuria de moderada a muy elevada, recomiendan iniciar tratamiento con un iSRAA. En el caso de los iSGLT2, recomienda iniciarlos en pacientes con ERC, DM2 y $\text{TFGe} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, o bien en pacientes con ERC (con o sin DM2) con $\text{TFGe} \geq 20 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y $\text{CACo} \geq 200 \text{ mg/g}$ o independientemente del nivel de albuminuria si presentan insuficiencia cardíaca (grado de recomendación 1 A). En pacientes con $\text{TFGe} 20\text{-}45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ y $\text{CACo} < 200 \text{ mg/g}$, sugieren el uso de iSGLT2 (grado de recomendación 2B). En el caso de los ARM no esteroideos que hayan demostrado beneficio renal y cardiovascular, sugiere su uso en pacientes con ERC y DM2, $\text{TFGe} \geq 25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, potasio sérico normal y albuminuria (grado de recomendación 2 A). La guía clínica KDIGO 2022 (centrada en el manejo de la diabetes en pacientes con ERC), ya recogía, de estas recomendaciones, las referidas a pacientes con DM2. (2). En general, los iSGLT2 deberían iniciarse antes de añadir un ARM no esteroideo. Además, se sugiere agregar un ARM no esteroideo a un iSRAA y un iSGLT2 para el tratamiento de la ERC asociada a DM2 y destaca los mecanismos de acción complementarios de iSGLT2 y finerenona (1,2).

En un documento de práctica clínica elaborado por el Comité de Buenas Prácticas Renales (ERBP) de la Asociación Renal Europea (ERA) y publicado en 2023, se concluye que, debido a los efectos beneficiosos de los iSGLT2 sobre resultados renales y cardiovasculares, las recomendaciones actuales abogan por el uso preferente de los iSGLT2 en pacientes con ERC y DM2, añadidos a los iSRAA. En relación al posicionamiento entre los ARM no esteroideos y los iSGLT2, se debe señalar que en los estudios de finerenona (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD), los iSGLT2 estaban permitidos, mientras que los pacientes tratados con ARM no esteroideos estaban excluidos o eran muy poco frecuentes en los ensayos pivotaes de los iSGLT2. La evidencia disponible por el momento no permite concluir si un iSGLT2 y finerenona deberían iniciarse simultáneamente o no, o cuál debe usarse primero (31).

La guía de práctica clínica de la Asociación Renal del Reino Unido (32), recomienda el uso de iSGLT2 en pacientes con ERC y con DM2 en cuatro escenarios, con un grado de recomendación 1 A: TFGe 20-45 mL/min/1,73 m²; TFGe mayor de 45 mL/min/1,73 m² y CACo \geq 25 mg/mmol (equivalente a 221,24 mg/g); pacientes con IC; pacientes con enfermedad coronaria. En el caso de pacientes con ERC y sin DM2, recomienda los iSGLT2, con un grado de recomendación 1 A, si la TFGe es \geq 20 mL/min/1,73 m² y CACo \geq 25 mg/mmol, o bien si el paciente presenta IC; o con un grado de recomendación 1 B, en pacientes con TFGe 20-45 mL/min/1,73 m² y CACo menor de 25 mg/mmol. Excluye de estas recomendaciones a los pacientes con nefropatía poliquística, diabetes tipo 1 o trasplante renal.

En cualquier caso, y dado que una de las principales causas de la ERC es la diabetes, es importante un estricto control de la glucemia para evitar otras complicaciones micro y macrovasculares de la DM2. Los iSGLT2 han demostrado beneficio en cuanto a control glucémico, y algunos de ellos frente a la aparición de eventos CV y renales, como canagliflozina (15), dapagliflozina (14,16) y empagliflozina (4,17). Por tanto, en pacientes con ERC y DM2, con tan sólo un fármaco (es decir, un iSGLT2) se podría contribuir al control adecuado de la glucemia (si bien la eficacia hipoglucemiante de los iSGLT2 disminuye a la vez que lo hace la TFGe, especialmente en los pacientes con TFGe menor a 45 mL/min/1,73 m²), y la aparición de eventos CV y renales, mientras que finerenona, por su propio mecanismo de acción, no ejerce ningún efecto destacable sobre la glucemia.

Es necesario considerar que, en los estudios de finerenona (FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD), los IECA y los ARA-II se administraron a las dosis máximas toleradas. En cambio, en los ensayos pivotaes de dapagliflozina (14) y empagliflozina (4) este criterio fue distinto (los pacientes que recibían IECA o ARA-II los debían recibir a dosis estables, pero no necesariamente dosis máximas toleradas; y se permitió la inclusión de pacientes que no pudieran recibir IECA o ARA-II, si bien la proporción de dichos pacientes en los ensayos EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD fue de aproximadamente el 15% y el 3%, respectivamente). En consecuencia, las diferencias en el bloqueo concomitante del SRAA constituyen una variable adicional en cuanto a la aparición de hiperpotasemia que podría dificultar la comparación entre fármacos.

Los pacientes con IC sintomática y FE reducida clase II-IV fueron excluidos de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD. Sin embargo, para canagliflozina y dapagliflozina sólo se excluyeron los pacientes con IC clase IV (14,15), mientras que en el ensayo de empagliflozina no se excluyeron los pacientes con IC (4), por lo que se dispone de información sobre el tratamiento con iSGLT2 y la aparición de eventos renales en pacientes con IC moderadamente avanzada. Además, dapagliflozina y empagliflozina tienen indicación en insuficiencia cardíaca crónica sintomática (17, 33). Por tanto, en los pacientes con ERC que además padezcan IC sintomática de clase II-IV de la NYHA, en general existe más evidencia disponible con los iSGLT2 que con finerenona. Sin embargo, se ha de considerar que el motivo por el que fueron excluidos estos pacientes de los ensayos FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD es porque tenían indicación de tratamiento con un ARM esteroideo, que a su vez era motivo de

exclusión del ensayo por riesgo a aumentar la aparición de EA, especialmente hiperpotasemia (10). La guía KDIGO 2024 (1) recomienda los iSGLT2 en pacientes con ERC (con o sin DM2) con TFGe ≥ 20 mL/min/1,73 m² e insuficiencia cardiaca independientemente del nivel de albuminuria.

Entre los iSGLT2, las diferencias en el diseño de los ensayos EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD, la población estudiada y las variables utilizadas, no permiten una comparación directa. En el ensayo EMPA-KIDNEY se incluyó una población más amplia en cuanto a TFGe (entre 20 y 90 mL/min/1,73m²), aunque la media de TFGe fue menor, como también lo fue el porcentaje de pacientes con albuminuria muy elevada (52% con CACo ≥ 300 mg/g) -28% de pacientes con CACo entre 30-300 mg/g y 20% de pacientes con CACo menor a 30 mg/g) y con tratamiento estándar con iSRAA (85%). Por su parte, el ensayo DAPA-CKD incluyó una población más restringida en cuanto a la TFGe y CACo, con TFGe entre 25 y 75 mL/min/1,73m² y CACo entre 200 y 5.000 mg/g, pero con una media de TFGe mayor y un porcentaje de pacientes con albuminuria muy elevada de más del 90% (en este estudio, a diferencia del EMPA-KIDNEY, solo se incluyeron pacientes con CACo ≥ 200 mg/g), así como un 99% de pacientes en tratamiento con iSRAA a dosis máximas. Además, los datos en mayores de 75 años con dapagliflozina son escasos, mientras que en el ensayo de empagliflozina se incluyeron un 23% de pacientes que superaban esta edad.

Se dispone de un metaanálisis en red (34) que incluyó 13 ensayos clínicos realizados en 90.413 pacientes. Algunos de los ensayos evaluaban la seguridad y eficacia de empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina en pacientes con ERC con o sin DM2, y otros en pacientes con DM2 o IC con algún subgrupo de pacientes con enfermedad renal. En comparación con placebo, los iSGLT2 redujeron el riesgo de progresión de enfermedad renal un 37% (RR 0,63; IC95% 0,58 a 0,69), con resultados similares en pacientes con o sin diabetes. En los cuatro ensayos en pacientes con ERC (CREDESCENCE, SCORED, DAPA-CKD y EMPA-KIDNEY), los resultados fueron similares independientemente de la causa de ERC.

Existe otro metaanálisis en red (35), realizado por el laboratorio titular y evaluado por el NICE, para determinar la eficacia relativa de empagliflozina frente a los comparadores en el tratamiento de pacientes con ERC, con o sin otras comorbilidades como DM2 o IC. Se incluyeron 13 estudios (que estudiaban la eficacia y seguridad de empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina y finerenona), 5 de los cuales (CREDESCENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) incluyeron pacientes con ERC como población objetivo (algunos de estos estudios se centraron en pacientes con DM2, como los estudios CREDESCENCE, FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD). Para este metaanálisis se realizó un análisis bayesiano ajustado debido a las diferencias inherentes en los ensayos EMPA-KIDNEY y DAPA-CKD. En resumen, la eficacia de las intervenciones incluidas no difirió significativamente para la mayoría de los resultados. En comparación con finerenona, empagliflozina se asoció con una tasa significativamente menor de hospitalización por IC, sin encontrarse otras diferencias estadísticamente significativas entre las intervenciones. Los resultados sugirieron que los iSGLT2 tenían mejor eficacia que la finerenona para la mayoría de resultados, aunque la diferencia no fue significativa.

Se dispone de tres metaanálisis en red (36-38) que comparan entre sí distintas opciones de tratamiento en pacientes con ERC y DM2. Asimismo, se dispone de otro metaanálisis (39) que compara el uso de iSGLT2, ARM no esteroideos, y la combinación de ambos grupos terapéuticos.

En el metaanálisis en red de Zhao *et al.* (36), se compara finerenona con los iSGLT2 en cuanto a resultados cardiorrenales en pacientes con DM2 y ERC. Los iSGLT2 redujeron significativamente los riesgos de progresión renal y de hospitalización por IC frente a finerenona, mientras que no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para MACE, IM no mortal, ictus no mortal, muerte por causa CV, y muerte por cualquier causa. Los autores sugieren que, en los pacientes con ERC y DM2, los iSGLT2 serían más eficaces que

la finerenona en las variables renales y CV, especialmente en cuanto a prevención de progresión renal y de aparición de eventos relacionados con la IC. Sin embargo, la interpretación de estos resultados indirectos se ve dificultada por ciertas limitaciones (principalmente por falta de homogeneidad en el número y perfil de pacientes incluidos y en la definición de las variables).

En el metaanálisis en red de Zhang *et al.* (37), finerenona no mostró diferencias significativas en la reducción del riesgo de MACE en comparación con los iSGLT2 y los aGLP-1, y los iSGLT2 se asociaron a una menor morbilidad renal y hospitalización por IC. Las diferencias encontradas entre finerenona y los aGLP-1 no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, presenta limitaciones similares a las del metaanálisis de Zhao *et al.*

En el metaanálisis de Nguyen *et al.* (38), se comparó la eficacia relativa de los ARM no esteroideos, los iSGLT2 y los aGLP-1. Los iSGLT2 no redujeron de forma estadísticamente significativa los MACE, pero se asociaron de forma estadísticamente significativa a una menor aparición de eventos asociados a la variable renal compuesta en comparación con los aGLP-1 y los ARM no esteroideos. En comparación con los aGLP-1 y los ARM no esteroideos, los iSGLT2 redujeron significativamente el riesgo de hospitalización por IC, pero no redujeron significativamente otros resultados secundarios (p.ej. muerte por causa CV, ictus, o IM). Este metaanálisis presenta limitaciones similares a los ya mencionados.

En el metaanálisis de Tsukamoto *et al.* (39), se comparó el tratamiento combinado con un iSGLT2 y un ARM no esteroideo con el tratamiento con cada uno de ellos por separado. De los 36.186 pacientes incluidos en el metaanálisis, el 2,3 % recibieron tratamiento con dicha combinación. La variable principal fue una variable CV compuesta, y la variable secundaria fue una variable compuesta renal. El resultado de la variable principal CV fue significativamente mejor en el grupo de terapia combinada en comparación con el tratamiento con cada uno de ellos por separado; asimismo, el tratamiento combinado se asoció a una reducción del riesgo de hiperpotasemia respecto al uso de un ARM no esteroideo en solitario. En cuanto a la variable secundaria compuesta renal, el tratamiento combinado no obtuvo resultados significativamente mejores a los de los ARM por separado. Por el contrario, los iSGLT2 redujeron significativamente el riesgo de aparición de eventos renales en comparación con los ARM no esteroideos. Este metaanálisis tiene varias limitaciones importantes, destacando la baja proporción de pacientes incluidos que recibieron terapia combinada, y la utilización de datos procedentes de análisis de subgrupos. Asimismo, se realizó con financiación por parte de un programa de colaboración del TAC de empagliflozina, entre otros organismos.

En la práctica clínica, existen pacientes cuyo riesgo residual de aparición de eventos cardiorrenales sigue siendo elevado o muy elevado a pesar del uso de un IECA o ARA-II junto con un iSGLT2. Debido a la falta de datos comparativos directos entre los iSGLT2 y finerenona, es difícil hacer un posicionamiento entre ellos. Lo mismo ocurre con la combinación entre ellos, teniendo en cuenta el reducido número de pacientes (entre el 5 y el 8,5%, en los estudios FIDELIO-DKD y FIGARO-DKD) que recibían simultáneamente un iSGLT2 y finerenona, es complicado posicionar en el momento actual la triple terapia con iSRAA, iSGLT2 y finerenona.

Entre los iSGLT2 con indicación en enfermedad renal crónica, que son empagliflozina y dapagliflozina, tampoco hay comparaciones directas. Debido a ello y a ciertas diferencias entre los estudios pivotaes, citadas anteriormente, no es posible establecer la superioridad, inferioridad o equivalencia de uno sobre otro.

Conclusión

Empagliflozina es un iSGLT2 que en el estudio EMPA-KIDNEY ha mostrado beneficio frente a placebo en el entretimiento de la progresión renal, en pacientes con ERC (TFGe ≥ 20 y < 45 mL/min/1,73m²; o TFGe entre 45

y <90 mL/min/ $1,73\text{m}^2$ y un $\text{CACo} \geq 200$ mg/g), tuvieron o no diabetes. Empagliflozina, añadido a la terapia estándar con un iSRAA, fue superior a placebo en la variable principal compuesta de tiempo hasta el primer evento de progresión de la enfermedad renal (ya fuera enfermedad renal terminal; disminución sostenida de la TFGe a <10 mL/min/ $1,73\text{m}^2$; muerte renal; o disminución sostenida de la TFGe $\geq 40\%$ desde la aleatorización) o muerte CV, con diferencias estadísticamente significativas (432 (13,1%) vs 558 (16,9%); HR 0,72; IC 99,83% 0,59 a 0,89). Si bien, el resultado de se debió principalmente a la reducción $\geq 40\%$ de la TFGe (293 pacientes (8,9%) con empagliflozina frente a 373 (11,3%) con placebo), aunque para cada componente de la variable principal el número de eventos fue menor en el grupo de empagliflozina, excepto en el caso de la disminución sostenida de la TFGe <10 mL/min. No se produjeron muertes renales, y se observaron numéricamente menos eventos en el componente de muerte CV (1,5% vs 1,6% eventos), aunque el estudio no tiene la potencia para mostrar significación estadística en los componentes, ya que el análisis de los componentes se considera exploratorio.

Los resultados de la variable primaria compuesta muestran un mayor beneficio en los pacientes con niveles más altos de albuminuria ($\text{CACo} \geq 300$ mg/g).

En relación a las variables secundarias clave, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de empagliflozina y placebo en la variable tiempo hasta la hospitalización por cualquier causa, aunque no en el resto de variables secundarias clave (como tiempo hasta la primera aparición de hospitalización por IC o muerte CV; y tiempo hasta la muerte por cualquier causa).

Empagliflozina fue bien tolerado, con un perfil de seguridad aceptable. La frecuencia de eventos adversos fue ligeramente menor en el grupo de empagliflozina que en el de placebo (44% vs 46%), así como la de eventos adversos graves (33% vs 35%) y eventos adversos mortales (2,7% vs 2,8%). Los eventos adversos más frecuentes fueron gota (7,0% vs 8,0%), lesión renal aguda (2,8% vs 3,5%) e infección por coronavirus (3,0% vs 3,2%). Es destacable señalar que se observó un caso de cetoacidosis en un paciente no diabético, que no se había observado anteriormente con empagliflozina.

No se dispone de evidencia en pacientes con nefropatía poliquística y aquellos que recibían medicación inmunosupresora intravenosa (o >45 mg de prednisolona o equivalente), ya que fueron excluidos del estudio.

En pacientes adultos con ERC (con o sin diabetes), empagliflozina, añadida al tratamiento estándar con IECA o ARA-II, se posiciona como una opción de tratamiento. Cabe señalar que son los pacientes con niveles más altos de albuminuria los que pueden beneficiarse más del tratamiento con empagliflozina. En este escenario también se dispone de dapagliflozina, sin poder establecerse la superioridad, equivalencia o no inferioridad de uno sobre otro debido a la falta de comparaciones directas y a las diferencias en los ensayos (población incluida y variables utilizadas), siendo ambos fármacos opciones de tratamiento.

En pacientes con ERC y diabetes también está disponible finerenona (en pacientes con albuminuria), aunque debido a la falta de datos comparativos directos entre los iSGLT2 y finerenona, es difícil hacer un posicionamiento entre ellos. Es interesante mencionar que los iSGLT2 contribuyen al control adecuado de la glucemia (aunque su eficacia hipoglucemiante disminuye a la vez que lo hace la TFGe, especialmente en los pacientes con TFGe menor a 45 mL/min/ $1,73$ m²) mientras que finerenona, por su propio mecanismo de acción, no ejerce ningún efecto destacable sobre la glucemia. En los pacientes con ERC que además padezcan IC sintomática de clase II-IV de la NHYA, en general existe más evidencia disponible con los iSGLT2 que con finerenona.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el Laboratorio Titular, los laboratorios de los comparadores, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Nefrología (SEN), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Asociación para la Lucha Contra las Enfermedades del Riñón (ALCER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española de Afectados de Cáncer de Pulmón (AEACaP), la Federación Española de Diabetes (FEDE), el Foro Español de Pacientes (FEP), el Grupo Español de Pacientes con Cáncer (GEPAC) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con otras alternativas

Nombre	Empagliflozina (Jardiance®) (48)	Dapagliflozina (Forxiga®/Edistride®) (46,47)	Canagliflozina (Invokana®) (62)	Finerenona (Kerendia®) (21)
Presentación	Comprimidos recubiertos 10 y 25 mg	Comprimidos recubiertos 5 (presentación no disponible en España) y 10 mg	Comprimidos recubiertos 100 y 300 mg	Comprimidos recubiertos 10 y 20 mg
Posología	10 mg/24h No se recomienda iniciar si TFG _e < 20 ml/min/1,73 m ²	10 mg/24h No iniciar si TFG _e <25ml/min/1,73 m ²	100 mg/24h (algunos pacientes 300mg/24h) No iniciar si TFG _e <30 ml/min/1,73 m ²	10-20 mg/24h (en función del potasio sérico y la TFG _e) No iniciar si TFG _e <25 ml/min/1,73 m ² Suspender si TFG _e <15 ml/min/1,73 m ²
Indicación aprobada en FT	ERC en adultos. DM2 no suficientemente controlada en adultos y niños a partir de 10 años de edad, en monoterapia cuando metformina no se considera apropiada debido a intolerancia, o asociada a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos renales y cardiovasculares. ICC sintomática.	ERC en adultos. DM2 en adultos y niños ≥10, en monoterapia cuando no se considere adecuado el uso de la metformina debido a intolerancia, o en adición a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos renales y cardiovasculares. ICC sintomática.	DM2 no suficientemente controlada en adultos, en monoterapia cuando metformina no es adecuada, o asociada a otros medicamentos. Se indica que dispone de resultados de los ensayos sobre acontecimientos renales y cardiovasculares.	ERC (con albuminuria) asociada a DM2 en adultos
Eventos adversos*	Muy frecuentes: hipoglucemia, hipovolemia. Frecuentes: moniliasis vaginal, vulvovaginitis, balanitis y otras infecciones	Muy frecuentes: hipoglucemia. Frecuentes: vulvovaginitis, balanitis e infecciones genitales relacionadas,	Muy frecuentes: candidiasis vulvovaginal, hipoglucemia. Frecuentes: balanitis, infección del tracto	Muy frecuentes: hiperpotasemia. Frecuentes: hiponatremia, hipotensión,

	<p>genitales, infección del tracto urinario (incluyendo pielonefritis y urosepsis), sed, estreñimiento, prurito generalizado, exantema, aumento de la micción, aumento de lípidos en suero.</p>	<p>Infección del tracto urinario, mareo, erupción, dolor de espalda, disuria, poliuria, aumento del hematocrito, disminución del aclaramiento renal de creatinina durante el tratamiento inicial, dislipidemia.</p>	<p>urinario (pielonefritis y urosepsis), estreñimiento, sed, náuseas, poliuria, poliaquiuria, dislipemia, aumento de hematocrito.</p>	<p>prurito, TFGe disminuida.</p>
--	---	---	---	----------------------------------

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

* Consultar FT de cada medicamento para ver su perfil completo de EA

Tabla 2. Resultados de eficacia del ensayo EMPA-KIDNEY

	Empagliflozina (n=3304)		Placebo (n=3305)		HR (IC 95%)	p
	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)	N (%)	Acontec/ 100 p-a* (IC 95%)		
Criterio principal de valoración compuesta renal:					0,72 (0,64; 0,82)	
Progresión de la enfermedad renal O muerte CV	432 (13,1%)	6,85 (6,22; 7,51)	558 (16,9%)	8,96 (8,23; 9,72)	IC 99,83% [¶] : 0,59; 0,89	<0,0001
Progresión de la enfermedad renal	384 (11,6%)		504 (15,2%)			
• Enfermedad renal terminal	47 (1,4%)		63 (1,9%)			
• Disminución sostenida de la TFGe <10 mL/min	1 (<0,1%)		1 (<0,1%)			
• Muerte renal						
• Disminución sostenida de la TFGe ≥ 40%	293 (8,9%)		373 (11,3%)			
Muerte CV	48 (1,5%)		54 (1,6%)			
Tiempo hasta primera aparición de hospitalización por insuficiencia	131 (4,0%)	2,04 (1,70; 2,40)	152 (4,6%)	2,37 (2,01; 2,77)	0,84 (0,67;1,07)	0,1530

cardíaca O muerte CV^E					IC 98,55% [¶] : 0,63; 1,13	
Hospitalización por IC	87 (2,6%)		107 (3,2%)			
Muerte CV	43 (1,3%)		45 (1,4%)			
Tiempo hasta primera aparición de hospitalización por cualquier causa	840 (25,4%)		899 (27,2%)		0,86 (0,78; 0,95) IC 99,03% [¶] : 0,75; 0,98	0,0025
Hospitalización por cualquier causa y luego muerte adjudicada	120 (3,6%)		136 (4,1%)			
Solo muerte adjudicada	28 (0,8%)		31 (0,9%)			
Tiempo hasta muerte por cualquier causa	148 (4,5%)	2,28 (1,93; 2,66)	167 (5,1%)	2,58 (2,20; 2,98)	0,87 (0,70; 1,08) IC 97,10% [¶] : 0,68; 1,11	0,2137

Referencias

1. Kidney Disease: KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* (2024) 105 (Suppl 4S), S117-S314.
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int* 2022;102(5): S1-S127.
3. García-Maset, R., Bovera, J., Segura de la Morena, J., Goicoechea, M., Cebollada del Hoyo, J., Escalada San Martín, J., et al. Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2022; 42(3); 233-264.
4. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Jardiance. CHMP extension of indication variation assessment report (EMA/304328/2023) (Procedure No. EMEA/H/C/002677/II/0074). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/jardiance-h-c-002677-0074-epar-assessment-report-variation_en.pdf
5. Tuttle, K.R., Alicic, R.Z., Duru, O.K., Jones, C.R., Daratha, K.B., Nicholas, S.B., et al. Clinical Characteristics of and Risk Factors for Chronic Kidney Disease Among Adults and Children: An Analysis of the CURE-CKD Registry. *JAMA Netw Open*. 2019 Dec 2; 2(12):e1918169.
6. Persson, F., Rossing, P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl* (2011). 2018 Jan;8(1):2-7.
7. Hill, N. R., Fatoba, S. T., Oke, J. L., Hirst, J. A., O'Callaghan, C. A., Lasserson, D. S. et al. Global prevalence of chronic kidney disease—a systematic review and meta-analysis. *PloS one* 2016; 11(7); e0158765.
8. Otero, A., de Francisco, A., Gayoso, P., García, F., EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrología*. 2010;30(1):78-86.
9. Gorostidi, M., Sánchez-Martínez, M., Ruilope, L. M., Graciani, A., de la Cruz J. J., Santamaría, R., et al. Chronic kidney disease in Spain: Prevalence and impact of accumulation of cardiovascular risk factors. *Nefrología* 2018; 38(6); 606-615.
10. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). European Public Assessment Report Kerendia (finerenone) (EMA/78746/2022). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kerendia-epar-public-assessment-report_en.pdf
11. Barrera-Chimal, J., Jaisser, F., Anders, H.J. The mineralocorticoid receptor in chronic kidney disease. *Br J Pharmacol* 2021; 178; 1-13
12. Wang, J., Xiang, H., Lu, Y., Wu, T., Ji, G. New progress in drugs treatment of diabetic kidney disease. *Biomed Pharmacother* 2021; 141; 111918.
13. American Diabetes Association. Professional Practice Committee. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* 2023;46 (Suppl. 1): S191-S202.
14. Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Extension of indication. Variation assessment report (Procedure No. EMEA/H/C/WS1941) Edistride/Forxiga (dapagliflozin). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/forxiga-h-c-ws-1941-epar-assessment-report-variation_en.pdf
15. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J., Charytan, D. et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019 380 (24), 2295-2306
16. Heerspink, H. J., Stefánsson, B. V., Correa-Rotter, R., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020, 383 (15), 1436-1446.
17. Herrington, W.C., Staplin, N., Wanner C., Green, J.B., Hauske, S.J., Emberson, J.R., et al Empagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2023; 388:117-127.
18. Ficha técnica Jardiance. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/es/documents/product-information/jardiance-epar-product-information_es.pdf

19. EMPA-KIDNEY Collaborative Group. Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Jan;12(1):39-50. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00321-2. Epub 2023 Dec 4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Mar;12(3):e16. PMID: 38061371; PMCID: PMC7615591
20. Zinman B, Wanner Ch, Lachin J, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S *et al*, for the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-2128.
21. Stefan D. Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, João P. Ferreira, Edimar Bocchi *et al*, for the EMPEROR-Preserved Trial Investigatoris. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-1461.
22. Milton Packer, Stefan D. Anker, Javed Butler, Gerasimos Filippatos, Stuart J. Pocock, Peter Carson, *et al*, for the EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413-1424.
23. Bakris, G. L., Agarwal, R., Anker, S. D., Pitt, B., Ruilope, L. M., Rossing, P., *et al*. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020, 383(23), 2219-2229.
24. Pitt, B., Filippatos, G., Agarwal, R., Anker, S. D., Bakris, G. L., Rossing, P., *et al* Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385(24), 2252-2263.
25. Agarwal, R., Filippatos, G., Pitt, B., Anker, S. D., Rossing, P., Joseph, A., FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43(6); 474-484.
26. Parving, H.H., Lewis, J.B., Ravid, M., Remuzzi, G., Hunsicker, L.G., DEMAND Investigators. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int* 2006; 69:2057-63.
27. European Medicines Agency. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP group of variations including an extension of indication assessment report. Kerendia (finerenone) (EMA/CHMP/904659/2022).
28. European Medicines Agency. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. EMA/76661/2017.PRAC concludes that diabetes medicine canagliflozin may contribute to risk of toe amputation. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sglt2-inhibitors-previously-canagliflozin-article-20-procedure-prac-concludes-diabetes-medicine_en.pdf
29. ClinicalTrials.gov., National Library of Medicine (U.S.). A study to learn how well the treatment combination of finerenone and empagliflozin works and how safe it is compared to each treatment alone in adult participants with long-term kidney disease (Chronic Kidney Disease) and type 2 diabetes (CONFIDENCE). (NCT05254002). Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05254002?term=NCT05254002&draw=2&rank=1>
30. A Trial to Learn How Well Finerenone Works and How Safe it is in Adult Participants With Non-diabetic Chronic Kidney Disease (FIND-CKD). Accessed May 29, 2023. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05047263>
31. Sarafidis, P., Iatrídi, F., Ferro, C., Alexandrou, M. E., Fernandez-Fernandez, B., Kanbay, M., *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonist use in chronic kidney disease with type 2 diabetes: a clinical practice document by the European Renal Best Practice (ERBP) board of the European Renal Association (ERA). *Clin Kidney J* 2023; 16(11), 1885-1907.
32. Roddick A, Wonnacott A, Webb D, Watt A, Watson M, Staplin N, *et al*. UK Kidney Association Clinical Practice Guideline: Sodium-Glucose Co-transporter-2 (SGLT-2) Inhibition in Adults with Kidney Disease 2023 UPDATE. *BMC Nephrol* 2023; 24: 310
33. Ficha Técnica Edistride/Forxiga. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112795007/FT_112795007.html
34. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group and the SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet.* 2022;400(10365):1788–801. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02074-8
35. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta942/evidence/committee-papers-pdf-13252406077#page=71&zoom=100,92,653>

36. Zhao, L. M., Zhan, Z. L., Ning, J., Qiu, M. Network meta-analysis on the effects of iSGLT-2 inhibitors versus finerenone on cardiorenal outcomes in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Front Pharmacol* 2022 Jan 24; 12:751496.
37. Zhang Y, Jiang L, Wang J, Wang T, Chien C, Huang W, Fu X, Xiao Y, Fu Q, Wang S, Zhao J. Network meta-analysis on the effects of finerenone versus SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Nov 5;21(1):232. doi: 10.1186/s12933-022-01676-5. PMID: 36335326; PMCID: PMC9637313..
38. Nguyen, B. N., Nguyen, L., Mital, S., Bugden, S., Nguyen, H. V. Comparative efficacy of sodium - glucose co - transporter - 2 inhibitors, glucagon - like peptide - 1 receptor agonists and non - steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease and type 2 diabetes: A systematic review and network meta - analysis. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25(6), 1614-1623.
39. Tsukamoto, S., Morita, R., Yamada, T., Urate, S., Azushima, K., Uneda, K., et al. Cardiovascular and kidney outcomes of combination therapy with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2022; 194,110161.