

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

Empagliflozin as Adjunctive to Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: The EASE Trials. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, Neubacher D, et. al. *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2560-2569. doi: 10.2337/dc18-1749.



Resumen

OBJETIVO

Evaluar la seguridad y la eficacia de empagliflozina a dosis de 10 y 25 mg más una única dosis más baja (2,5 mg) como complemento de la insulina intensificada en pacientes con diabetes tipo 1 (DT1).

DISEÑO Y METODOLOGÍA DE INVESTIGACIÓN

El programa EASE (Empagliflozin as Adjunctive to inSulin thErapy) (n=1.707) incluyó dos ensayos doble ciego, controlados con placebo, fase 3: EASE-2 con empagliflozina 10 mg (n=243), 25 mg (n=244) y placebo (n=243), con una duración de 52 semanas; y EASE-3 con empagliflozina 2,5 mg (n= 241), 10 mg (n = 248), 25 mg (n = 245) y placebo (n = 241), de 26 semanas de duración. Juntos, evaluaron empagliflozina 10 mg y 25 mg, las dosis aprobadas actualmente en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y adicionalmente 2,5 mg, teniendo en cuenta los cambios a las 26 semanas de la hemoglobina glicosilada (HbA1c - end point primario) y el peso, el intervalo de tiempo dentro de valores normales de glucosa (>70 a <180 mg/dL), dosis de insulina, presión arterial e hipoglucemia.

RESULTADOS

Las reducciones más marcadas de HbA1c del comparador vs placebo fueron -0,28% (95% IC -0.42,-0.15) para 2.5 mg, -0.54% (-0.65, -0.42) para 10 mg, y -0.53% (-0.65, -0.42) para 25 mg (todos p < 0.0001). Las dosis de empagliflozina de 2.5/ 10 /25 mg, respectivamente, redujeron el peso medio en -1.8 / -3.0 / -3.4 kg (p < 0.0001); aumentó el tiempo de glucosa en rango normal en + 1.0 / + 2.9 / + 3.1 h / día (p < 0.0001 para 10 y 25 mg); redujo la dosis total diaria de insulina en un -6,4 / -13,3 / -12,7% (todos p < 0.0001); y disminución de la presión arterial sistólica en -2.1 / -3.9 / -3.7 mmHg (todo p < 0.05). Las infecciones genitales ocurrieron con más frecuencia en el grupo que recibió empagliflozina. La cetoacidosis diabética (DKA) ocurrió más con empagliflozina 10 mg (4.3%) y 25 mg (3.3%), pero fue comparable entre empagliflozina 2.5 mg (0.8%) y placebo (1.2%). La hipoglucemia grave fue rara y la frecuencia fue similar entre la empagliflozina y placebo.

CONCLUSIONES

La empagliflozina mejoró el control glucémico y el peso en la DT1, sin aumentar la

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

hipoglucemia. La tasa de cetoacidosis fue comparable entre empagliflozina 2.5 mg y placebo, pero aumentó con 10 mg y 25 mg. El monitoreo de cetonas para la detección e intervención temprana de la aparición de cetoacidosis y las dosis más bajas de empagliflozina pueden ayudar a reducir este riesgo.

Comentario

La diabetes tipo 1 (DT1), una enfermedad autoinmune caracterizada por deficiencia de insulina, afecta a 30 millones de personas en todo el mundo y está asociada con una reducción en la esperanza de vida debido a complicaciones agudas y crónicas. El estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) y su estudio de seguimiento han demostrado que en la DT1 un mejor control de la glucosa mediante la intensificación de la insulina reduce los riesgos a largo plazo de eventos microvasculares y macrovasculares.

Lograr y mantener los objetivos de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en la DT1 a través de estrategias de optimización de la insulina sigue siendo un gran desafío debido a la complejidad del tratamiento y al aumento del riesgo de hipoglucemia y al potencial de aumento de peso. A pesar de los avances en las formulaciones de insulina, los sistemas de administración y la monitorización de la glucosa, solo un tercio de los pacientes pueden alcanzar los objetivos glucémicos y muchos tienen sobrepeso u obesidad. En consecuencia, existe la necesidad de evaluar las opciones de tratamiento seguras y efectivas disponibles para superar el control gluco-metabólico sub-óptimo en DT1. En este sentido, la evaluación de algunas terapias efectivas en la diabetes tipo 2 (DT2), como complemento de la insulina representa una estrategia prometedora.

Según su mecanismo glucosúrico independiente de la insulina, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2i) han demostrado en ensayos clínicos en DT1 mejorar los resultados gluco-metabólicos. Sin embargo, un mayor riesgo de cetoacidosis diabética ha planteado una preocupación clínica válida. Empagliflozina, un inhibidor SGLT2 (SGLT2i) altamente selectivo, está aprobado para su uso en adultos con DT2 para mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de muerte cardiovascular.

Los estudios EASE mostraron que empagliflozina mejoró el control glucémico, según lo evaluado por el cambio de HbA1c corregido por placebo después de 26 semanas de tratamiento (**Fig. 1**). Todas las dosis de empagliflozina condujeron a reducciones de HbA1c estadísticamente significativas. El efecto máximo en HbA1c se observó a partir de la semana 12 y se mantuvo en gran medida hasta el final de los ensayos.

La reducción media de HbA1c después de 26 semanas de tratamiento fue dependiente de la dosis y mayor con dosis de empagliflozina de 10 y 25 mg.

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

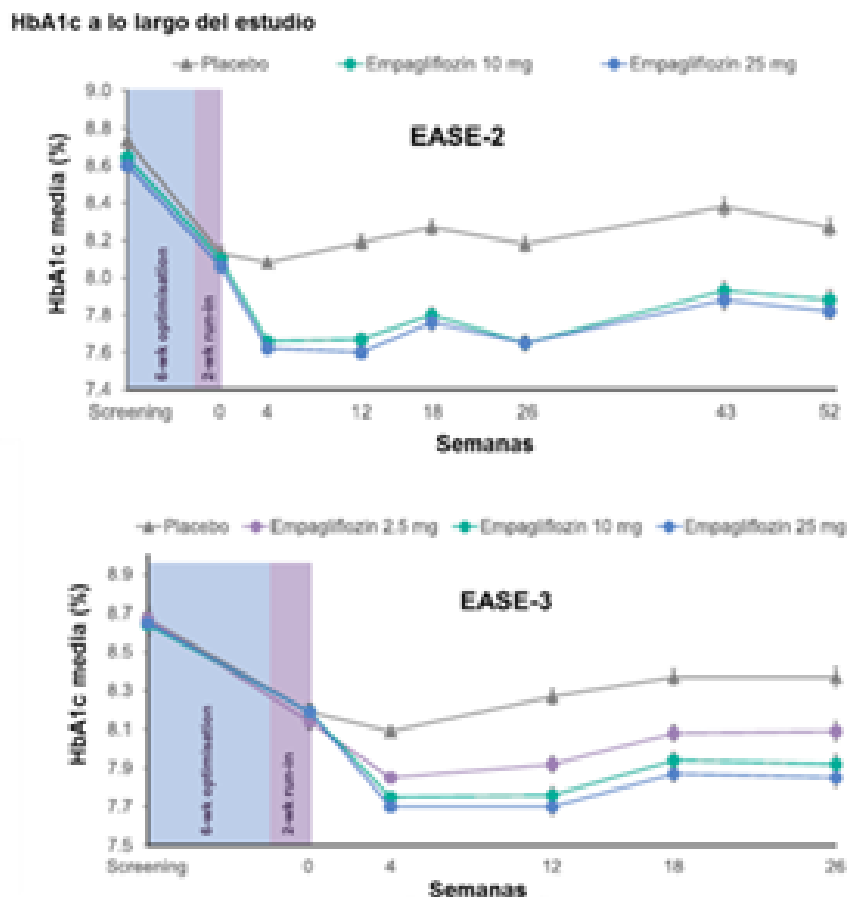


Figura 1: Evolución de la HbA1c a lo largo del estudio

Después de 26 semanas de tratamiento, la empagliflozina produjo una reducción del peso corporal (hasta 3.4 kg), presión arterial sistólica (hasta -3.9 mmHg) y presión arterial diastólica (hasta -2.3 mmHg). En la EASE-2, las dosis de empagliflozina de 10 y 25 mg aumentaron significativamente el tiempo de glucosa dentro del rango de normalidad (hasta 3.1 h / día). En la EASE-3, empagliflozina 2.5 mg siguió la misma tendencia beneficiosa que las dosis de 10 y 25 mg con respecto a mejoras en el peso, presión arterial sistólica y tiempo de glucosa en rango. La dosis total de insulina también se redujo significativamente en empagliflozina versus placebo después de 26 semanas de tratamiento: hasta -13.3% y -12.7% para las dosis de empagliflozina de 10 y 25 mg, respectivamente. La necesidad de reducir la dosis de insulina al iniciar empagliflozina ocurrió poco después del inicio de la terapia, y la dosis diaria total de insulina se estabilizó en gran medida en la semana 4 de tratamiento.

Durante el tratamiento ninguna dosis de empagliflozina aumentó la tasa de hipoglucemia sintomática (<54 mg/dL) o hipoglucemia grave.

La totalidad de los eventos de hipoglucemia, tanto los informados por los pacientes, como los

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

registrados electrónicamente, empagliflozina 10 y 25 mg redujeron significativamente la tasa de hipoglucemia sintomática (54 mg / dL) hasta la semana de tratamiento 52. Empagliflozina 2.5 mg también mostró una tendencia beneficiosa similar. La hipoglucemia sintomática nocturna (54 mg/dL) también se redujo con empagliflozina, incluida la dosis de 2,5 mg, hasta un 37% en relación con el placebo (Fig 2).

Eventos de hipoglucemia sintomática reportados por los pacientes con glucosas < 54mg/dL

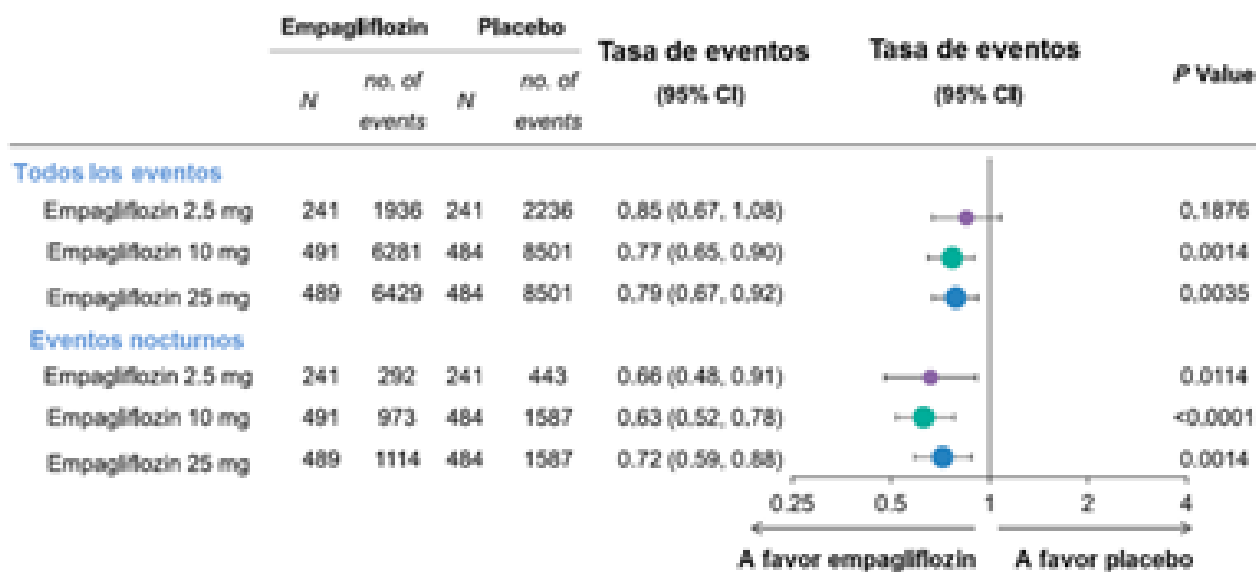


Figura 2: Eventos de hipoglucemia sintomática reportados por los pacientes con valores de glucosa <54 mg/dL

Las infecciones genitales y la depleción de volumen se produjeron con mayor frecuencia con empagliflozina que con placebo. Infecciones del tracto urinario, eventos hepáticos, insuficiencia renal aguda y fracturas óseas ocurrieron con una frecuencia similar en empagliflozina versus placebo.

Se informó una amputación de un dedo del pie con empagliflozina 2.5 mg en un paciente con antecedentes de amputaciones y enfermedad arterial periférica. Los datos de la DKA sugieren un riesgo dependiente de la dosis. Para la DKA adjudicada confirmada, la tasa en pacientes con empagliflozina 2.5 mg fue baja y similar a la del placebo (0.8% y 1.2%; respectivamente), mientras que la tasa fue mayor en los grupos con empagliflozina 10 y 25 mg comparados con placebo (4.3%, 3.3% y 1.2%, respectivamente).

En general, hubo pocos casos graves de DKA con una tendencia hacia casos más graves con empagliflozina 25 mg, incluido un caso mortal relacionado principalmente con el retraso en el diagnóstico y el tratamiento.

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

Los pacientes con DKA generalmente tenían al menos un factor precipitante, como una enfermedad / infección concomitante o una reducción de la aplicación de insulina.

Sobre la base de los análisis de subgrupos, el sexo femenino y el uso de la bomba de insulina se identificaron como factores de riesgo importantes de DKA. Específicamente, de los 72 pacientes con DKA, 48 pacientes eran usuarios de la bomba de insulina y 53 pacientes eran mujeres.

Un análisis de beneficio clínico neto post hoc encontró que una mayor proporción de pacientes con empagliflozina (+ 23–38%) en relación con los pacientes tratados con placebo alcanzó el endpoint que incluyó una reducción de HbA1c de al menos -0.3% sin aumento de peso, sin ocurrencias de DKA adjudicada y sin hipoglucemia grave .

La reducción de HbA1c, la pérdida de peso, el aumento del tiempo de glucosa en el rango normal, la reducción en la necesidad de insulina y de la presión arterial, sin aumento el riesgo de hipoglucemia grave, proporcionan evidencia convincente de beneficio clínico del uso de empagliflozina en la DT1 que, al igual que con otros agentes SGLT2i, debe sopesarse frente al aumento del riesgo de DKA.

La incidencia de DKA, es de alrededor del 5% por año en adultos. El aumento del riesgo de DKA observado en los estudios EASE para las dosis más altas también se describe de manera similar en estudios con sotagliflozina y dapagliflozina en DT1. Curiosamente, el riesgo de DKA similar observado entre empagliflozina 2.5 mg y placebo sugiere que una dosis más baja de SGLT2i posiblemente podría ayudar a minimizar este riesgo.

La reducción aproximada del 0.3% de HbA1c con empagliflozina 2.5 mg, aunque pequeña en magnitud, es clínicamente relevante, especialmente cuando se toma en consideración la totalidad de los efectos, incluidas las reducciones en el peso corporal, la variabilidad de la glucosa, la presión arterial y el riesgo notablemente menor de DKA. Además de las mejoras gluco-metabólicas, el efecto HbA1c de empagliflozina 2.5 mg se produce sin un mayor riesgo de hipoglucemia grave, un riesgo observado con otras clases de medicamentos adyuvantes a la insulina.

El riesgo de DKA se correlaciona con enfermedades concomitantes o reducciones excesivas de la dosis de insulina (por ejemplo, falla de la bomba). Este riesgo parece ser mayor en pacientes de sexo femenino y con el uso de la bomba de insulina. Si se debe considerar un SGLTi en T1D, no debe administrarse con una dieta baja en carbohidratos y no debe considerarse para personas con un historial de consumo excesivo de alcohol o en caso de un episodio reciente de DKA. El riesgo de DKA debe considerarse en el caso de síntomas inespecíficos (malestar general, náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal y sed excesiva). Los pacientes deben poder evaluar rápidamente las cetonas para permitir la detección y/o intervención temprana en caso de síntomas, independientemente de los niveles de glucosa.

El programa EASE superó las limitaciones comunes en la evaluación de SGLTi, como la corta duración del ensayo, la falta de datos del monitoreo continuo de la glucosa y la evaluación de una dosis específica para DT1, pero reconoce que las estrategias de atenuación de la DKA pueden no compararse con las que se utilizan habitualmente en la práctica clínica actual. La

Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1

falta de distribución racial y la valoración de la dosis de 2.5 mg de empagliflozina en solo uno de los dos estudios de fase 3 (hasta 26 semanas) se consideran como limitaciones en este estudio.

La fortaleza de los ensayos EASE-2 y EASE-3 es que la intensificación de la insulina durante el período de optimización del tratamiento previo y durante toda la fase de tratamiento aleatorizado se basó en las directrices locales y en el criterio del investigador, en lugar de un algoritmo de valoración impulsado por protocolos que son difíciles de replicar en la práctica clínica. La fase de intensificación de la insulina de 6 semanas, que se basó en la investigación del mundo real o en la atención al paciente, fue eficaz y dio como resultado una reducción aproximada de HbA1c del 0.5% en los dos estudios antes del inicio de la terapia aleatoria.

La totalidad de los datos de EASE, con una adecuada mitigación del riesgo de DKA y el uso de una dosis más baja (2.5 mg) que las dosis aprobadas para su uso en pacientes con DT2, parecen mostrar un perfil de riesgo-beneficio positivo para empagliflozina en DT1. En este contexto, la empagliflozina merece una mayor consideración a una dosis más baja como terapia adyuvante a la insulina, ya que se asocia con mejoras gluco-metabólicas clínicamente relevantes sin un aumento aparente del riesgo de DKA e hipoglucemia grave en adultos con DT1.

Copyright 2019 ENDOWeb. Citar este artículo: Empagliflozina como adyuvante a la terapia con insulina en la diabetes tipo 1: los ensayos EASE. – 9 de Ene 2019