Emgapliflozin in patients with chronic kidney disease. The EMPA-KIDNEY Collaborative Group. NEJM 2023; 388 (2): 117 - 27.

Sofía Russo Botero, Efraín Jiménez Molina, Miguel Ángel García. 10 - 7- 2023

¿Son válidos los resultados del ensayo clínico?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?.....SÍ

Estudios previos CREDENCE (canagliflozina), DAPA-CKD mostraron que los inhibidores del cotransportador-2 de Na y glucosa (SGLT2i) reducen la progresión de enfermedad renal en pacientes con DM tipo 2 y relación albúmina/creatinina en orina >= 200 mg/g (con presencia de pocos pacientes con enfermedad renal crónica CKD sin DM); además, la mayoría de pacientes con CKD tienen bajos niveles de microalbuminuria. La eficacia del SGLT2i empagliflozina no se había evaluado en pacientes con enfermedad renal crónica. La intención era valorarlo en población con fallo renal crónico con riesgo de progresión con alta proporción de todo tipo de pacientes sin DM y baja eGFR o microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en orina alto).

Una pregunta debe definirse en términos de:

- *La población de estudio.* Pacientes con enfermedad renal de etiologìa diversa, avanzada, o moderadamente avanzada con niveles bajos de proteinuria.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:
* >= 18 años;
* evidencia de enfermedad renal crónica en riesgo de progresión, definida al menos en los 3 meses antes de la visita de inclusión en el estudio, con la tasa de filtrado glomerular estimado (eGFR) según la CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) de:
  - >= 20 a < 45 ml/min/1,73 m2, ó
  - >= 45 y < 90 ml/min/1,73m2 con
    - cociente albúmina/creatinina urinarias (uACR) >= 200 o
    - cociente proteína/creatinina >= 300 mg/g;
* recibir dosis apropiada de un agente inhibidor del eje Renina-AGT-Aldosterona (IECA o ARA2) (aunque se podrían incluir una minoría de pacientes que no lo tomasen si un investigador considerase que el inhibidor del sistema RAS no estaba indicado o era mal tolerado);
* un investigador local juzga que el paciente no precisa empaglifozina u otro SGLT-2i o SGLT1/2i ni otro tratamento similar, ni está contraindicado
* el manejo rutinario del paciente, incluyendo la optimización de los factores de riesgo cardiovascular, fue llevado por su médico habitual.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
* recibir en el momento de inclusión en el estudio inhibidor de SGLT-2i o 1/2i;
* **Diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad aterosclerótica previa con un eGFR > 60 ml/min/1,73m2 en el momento del screening;**

* recibir tratamiento combinado de IECA o ARA2;
* diálisis de mantenimiento, receptor de transplante renal funcionante, o programado transplante de donante vivo (en lista de espera);
* nefropatía poliquística
* cirugía bariátrica previa o programada;
* cetoacidosis en los 5 años previos;
* hipoTA sintomática, o TAS<90 o > 180 mmHg en el momento del screening;
* ALT o AST > 3 veces el límite superior de normalidad;
* hipersensibilidad a empaglifozina u otro SGLT-2i
* cualquier terapia inmunosupresora iv en los últimos 3 meses, o toma actual de > 45 mg de prednisona o equivalente;
* uso de otro fármaco en investigación en los 30 días antes de la visita de screening;
* pobre seguimiento / cumplimentación de visitas previas o medicación prescrita;
* historia médica que podría limitar la capacidad de tomar la medicación en estudio durante su duración (enfermedad respiratoria grave, cáncer con evidencia de extensión en los últimos 4 años, cáncer cutáneo no melanoma, reciente historia de alcoholismo o abuso de sustancias)
* embarazo, lactancia o mujer en edad fértil, excepto si toma contracepción altamente efectiva
* diabetes tipo 1 (criterio incluido en la versión 2.0 del protocolo)
* en el momento de la visita de aleatorización si el paciente no se adhiere al tratamiento de inclusión, no quiere ser aleatorizado o seguido en los siguientes 3 años, se considera por un investigador local no susceptible de aleatorizarse, o experimente cetoacidosis, IAM, hospitalizacion por fallo cardiaco / ITU / fallo renal agudo.

- *La intervención realizada y la comparación*

Empagliflozina (E) 10 mg vía oral 1 vez al día versus placebo (P) coincidente (matching placebo, de apariencia similar) de forma indefinida, hasta 1140 días, tomados con o sin comida.

- *Los resultados considerados (tanto los positivos como los negativos)*

*Puntúa su importancia según GRADE (**NO RELEVANTES 1-3;** **IMPORTANTES 4-6**; **CRÍTICOS PARA LA DECISIÓN 7-9**)*

RESULTADO PRIMARIO: lo que primero ocurra de un compuesto de
* **muerte cardiovascular (CV)** o
* progresión de enfermedad renal, definida como
  - **enfermedad renal en estadio terminal -ESKD- que incluye diálisis de mantenimiento o recepción de transplante renal (última fase de fallo renal), o**
  - **Descenso mantenido del eGFR < 10 ml/min/1,73m2, o**
  - **Muerte de causa renal, o**
  - **Descenso mantenido >= 40% del eGFR desde el momento de la aleatorización.**

("mantenido" quiere decir en 2 visitas programadas de seguimiento, o en la última visita antes de fallecimiento o pérdida de seguimiento o retirada del consentimiento)
RESULTADOS SECUNDARIOS:
*** combinado (lo que primero ocurra) de hospitalización por fallo cardiaco o muerte cardiovascular**

*** hospitalización por cualquier causa (combinación de primera y recurrentes)**
*** muerte por cualquier causa**
*** los 2 componentes del resultado primario (muerte CV y progresión de enfermedad renal) valorados por separado**
*** compuesto de (lo que primero ocurra entre) muerte CV o ESKD.**
EVENTOS DE SEGURIDAD: cetoacidosis, amputación de miembro inferior, fallo renal agudo, infecciones genitales graves (Fournier), fracturas, patologías hepáticas, etc

2. **¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?.....SÍ**
   - *¿Se generó adecuadamente la secuencia?*
   - *¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización (OSA)?*
   - *¿Son iguales en línea basal?*

Se define como aleatorizado. Se realizó "aleatorizacion con un algoritmo de minimización con un 10% de elemento estocástico" (¿?) para asegurar que la distribución de variables pronosticas conocidas importantes sea balanceada.
No lo explica con claridad, pero suponemos que si el mecanismo de aleatorización fue externo y adecuado, no se podía predecir la secuencia de aleatorización, con lo que la OSA podría ser adecuada.

Table S2. Other Characteristics of Participants at Randomization

	Empagliflozin (N=3304)		Placebo (N=3305)	
DEMOGRAPHICS				
Age at randomization (years)				
Mean (SD)	63.9	(13.9)	63.8	(13.9)
<60	1136	(34%)	1116	(34%)
≥60 <70	853	(26%)	867	(26%)
≥70	1315	(40%)	1322	(40%)
Region				
Europe (UK, Germany, Italy)	1344	(41%)	1304	(39%)
North America (USA, Canada)	844	(26%)	873	(26%)
China, Malaysia	812	(25%)	820	(25%)
Japan	304	(9%)	308	(9%)
PRIOR DISEASE				
History of heart failure				
Yes	324	(10%)	334	(10%)
No or missing	2980	(90%)	2971	(90%)
History of peripheral arterial disease				
Yes	244	(7%)	226	(7%)
No	3060	(93%)	3079	(93%)

Como se observa en la tabla, las distintas variables demográficas y clínicas recogidas están equitativamente distribuidas, por lo que se puede afirmas que son similares de forma basal en ambos grupos.

3. **¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?.....SÍ**

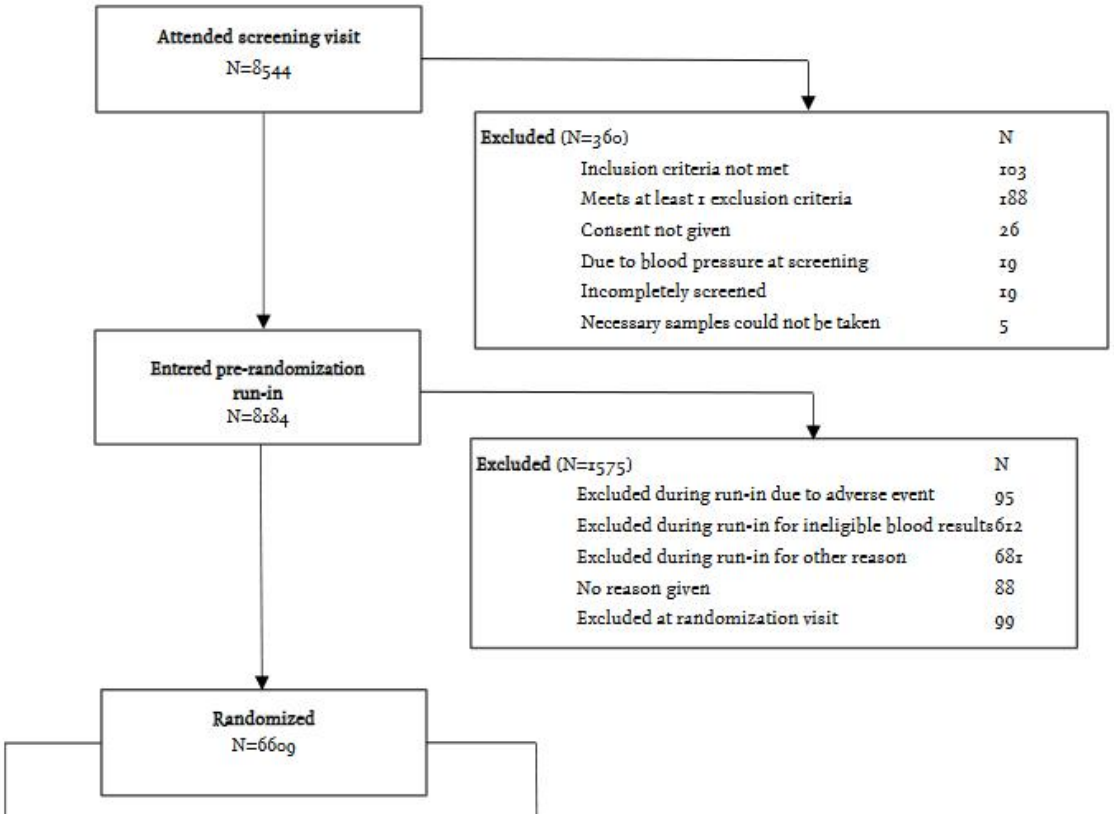
- Desviaciones por problemas en la asignación o incorporación al grupo (cegado)
- Desviaciones por problemas en la adhesión al tratamiento (cegado)
- (Piensa en cómo pueden influir en el análisis esos detalles)

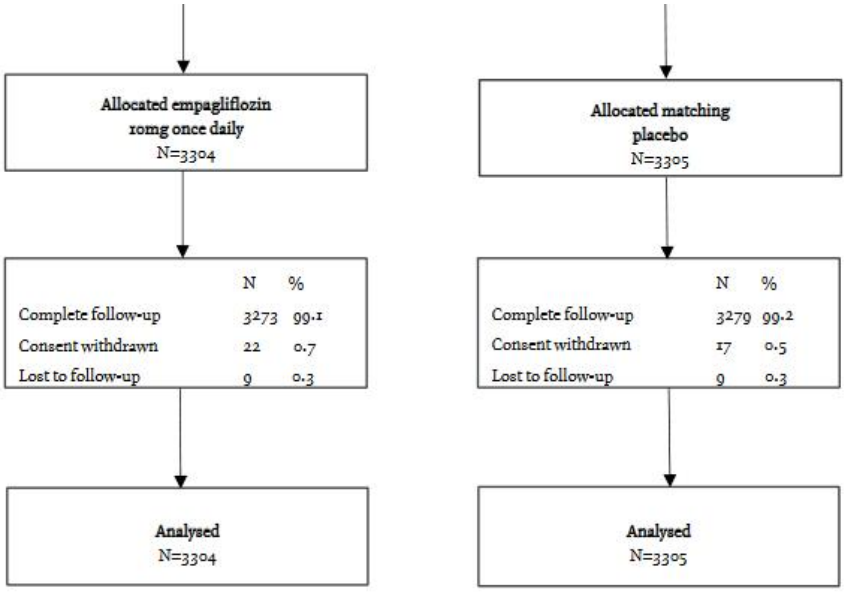
Periodo de inclusión prealeatorización, con aporte durante 15 semanas de pastillas de placebo durante 15 semanas. Y tras al menos 6 semanas, visita de aleatorización inicial, con posteriores seguimientos en los meses 2 y 6, y a partir de ahí cada 6 meses (12, 18, 24, etc) con valoración de información sobre funcionalidad renal, adherencia al tratamiento asignado y medicación concomitante. No parece que haya diferencias en la asignación / incorporación a uno u otro grupo por problemas de adherencia al tratamiento.

4. **¿Fue adecuado el manejo de las pérdidas durante el estudio?Valora.....SÍ**
   - ¿Difieren según el grupo?
   - Las pérdidas pueden depender de su valor
   -¿Se hace análisis de sensibilidad?

Se realiza análisis por intención de tratar (los denominadores de los cocientes de estimación de los efectos coinciden con el número de pacientes asignados a cada tratamiento). las pérdidas en el seguimiento tras la aleatorización son mínimas, se explican en el gráfico, pero se analizan en el grupo al que fueron asignados.

Figure S1. CONSORT Flow Diagram





Se realiza análisis de subgrupos preespecificados (de acuerdo a la presencia de DM, eGFR y ratio albúmina/creatinina en el momento basal).

5. **¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?.....SÍ**
   - Tipo de desenlaces medido y método usado
   - Cegamiento (paciente, clínico y analizador)
   - Es diferencial la medición o no

SE DESCRIBE COMO DOBLE CIEGO
El tipo de desenlace parece adecuado “de peso” (no mide determinaciones analíticas que “parecen orientar” a un peor pronóstico). Hay valoración ciega del resultado (muerte, hospitalizaciones por fallo cardiaco, IAM, ictus, etc, adjudicados por clinicos que estaban ciegos al grupo de asignación), y no parece hacer medición diferencial entre una rama de tratamiento y otra.

6. **¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados? (mirar el registro de ensayos clínicos) .....SÍ**
   - **¿Hay reporte selectivo de desenlaces o reporte selectivo de análisis?**

No hay comunicación selectiva de resultados. Tras consultar con ClinicalTrials.gov, no hay cambio de los resultados a medir.

A. ¿Cuáles son los resultados?

7. **¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué resultados se midieron?**
8. **¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?**

*Se planteó el estudio valorando que el hallazgo de 1070 pacientes con el resultado primario podría aportar una potencia estadística del 90% para detectar una reducción relativa del riesgo (RRR) del 18% entre las ramas E y P. Se planificaron análisis intermedios (uno cuando desarrollaron ESKD 150 pacientes). Se realizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox con cálculo de Hazard Ratios (Riesgos Relativos en relación al tiempo de evolución) con ajustes según variables basales (edad, sexo, historia de DM, eGFR, relación albúmina/creatinina en orina, región geográfica).

*Entre mayo 2019 y abril 2021, N = 6609 pacientes en 241 centros de 8 países de Europa, Norte América y Asia. 67% varones. 54% sin historia previa de DM. Edad media 63,8 - 63,7 +/- 13,9 (no excesivamente ancianos).
Diagnósticos renales primarios: 31% nefropatía diabética, 25% enfermedad glomerular, 22% patología hipertensiva / isquémica, 12% otras causas, 10% origen desconocido.
Comorbilidad: 46% diabetes (54% de no diabéticos), 27% enfermedad cardiovascular
eFGR 37,5 (DE 15); 78% con eFGR < 45, 34% con eFGR < 30
uACR mediana 412 mg/g (p25 - p75 = 94 - 1190); 48% con uACR < 300
Tomadores de IECAs o ARA2 85,7-84,6%
Seguimiento mediano fue de 2 años (rango intercuartil 1,5 - 2,4 años) al cumplir condiciones de seguridad en análisis intermedio. En la visita final del seguimiento 16,9% pacientes del grupo E y 19,4% del grupo P habían interrumpido el tratamiento asignado.
*RESULTADO PRIMARIO:
432 / 3304 en el grupo E vs 558 / 3305 en grupo P. HR 0,72 (0,64 - 0,82) que se podría corresponder en el análisis al final del seguimiento con un RR 0,77.

ENSAYO CLÍNICO:	EMPA-KIDNEY
Evento evaluado:	progresión de enf renal o muerte CV
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3305	3304
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	558	432
Pacientes evaluados	3305	3304
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	16,9%	15,6% a 18,2%
RA experimental	13,1%	11,9% a 14,2%
RR	0,77	0,69 a 0,87
RRR	-22,6%	-31,0% a -13,0%
RAR	-3,8%	-5,5% a -2,1%
NNT	26	18 a 48
OR	0,74	0,65 a 0,85

Si descomponemos ese evento principal en cada uno de sus componentes: sigue habiendo diferencia en la tasa de progresión de función renal (con valores análogos de RR y NNT)

ENSAYO CLÍNICO:	EMPA-KIDNEY
Evento evaluado:	progresión de enfermedad renal
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3305	3304
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	558	432
Pacientes evaluados	3305	3304
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	16,9%	15,6% a 18,2%
RA experimental	13,1%	11,9% a 14,2%
RR	0,77	0,69 a 0,87
RRR	-22,6%	-31,0% a -13,0%
RAR	-3,8%	-5,5% a -2,1%
NNT	26	18 a 48
OR	0,74	0,65 a 0,85

PERO NO HAY DIFERENCIAS en cuanto a mortalidad CV:

ENSAYO CLÍNICO:	EMPA-KIDNEY
Evento evaluado:	muerte CV
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3305	3304
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	69	59
Pacientes evaluados	3305	3304
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	2,1%	1,6% a 2,6%
RA experimental	1,8%	1,3% a 2,2%
RR	0,86	0,61 a 1,21
RRR	-14,5%	-39,4% a 20,7%
RAR	-0,3%	-1,0% a 0,4%
NNT	-331	-100 a 250
OR	0,85	0,60 a 1,21

Se describe una reducción de la tasa de primeras o subsiguientes hospitalizaciones:

24,8 vs 29,2 / 100 pacientes y año (HR 0,86; IC 95% 0,78 - 0,95). Podemos redondear los cálculos a 2 años, duplicando las tasas:

Evento evaluado:	hospitalizaciones en 2 años (tasas x2)
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	1000	1000
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	584	496
Pacientes evaluados	1000	1000
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	58,4%	55,3% a 61,5%
RA experimental	49,6%	46,5% a 52,7%
RR	0,85	0,78 a 0,92
RRR	-15,1%	-21,7% a -7,9%
RAR	-8,8%	-13,2% a -4,4%
NNT	11	8 a 23
OR	0,70	0,59 a 0,84

La reducción absoluta de riesgo RAR de 4,4 por 100 pacientes -año se convierte en 8,8 por 100 pacientes en 2 años, lo que se traduce en una NNT (número necesario a tratar para evitar 1 hospitalización a lo largo de 2 años) sería de 11, con estimación por intervalo de confianza de 8 a 23.

* Para resultados secundarios - terciarios:

Table S5. Other Secondary and Tertiary Outcomes

	Empagliflozin (N=3304)		Placebo (N=3305)		Hazard ratio (95% CI)
Kidney disease progression overall and by components					
ESKD†	108	(3.3%)	158	(4.8%)	0.67 (0.52-0.85)
Sustained estimated GFR <10 ml per minute per 1.73 m^2‡	116	(3.5%)	167	(5.1%)	0.69 (0.54-0.87)
Death from renal causes	4	(0.1%)	4	(0.1%)	0.90 (0.22-3.66)
ESKD, sustained estimated GFR <10 ml per minute per 1.73 m^2, or death from renal causes	158	(4.8%)	221	(6.7%)	0.69 (0.56-0.85)
Sustained ≥40% decline in estimated GFR from randomization‡	359	(10.9%)	474	(14.3%)	0.70 (0.61-0.81)
Any kidney disease progression	384	(11.6%)	504	(15.2%)	0.71 (0.62-0.81)
Other tertiary outcomes					
ESKD or death from any cause	245	(7.4%)	299	(9.0%)	0.80 (0.67-0.94)
Kidney disease progression or death from any cause	498	(15.1%)	625	(18.9%)	0.75 (0.67-0.84)
Major cardiovascular event§	200	(6.1%)	213	(6.4%)	0.93 (0.76-1.12)
Self-reported gout	278	(8.4%)	317	(9.6%)	0.87 (0.74-1.02)

Figures are number with event (%). Hazard ratio estimates are derived from Cox proportional hazards regression models as described in the statistical methods section.
† ESKD defined as start of maintenance dialysis or receipt of a kidney transplant.
‡ Sustained defined as present on two consecutive scheduled study follow-up visits or last scheduled follow-up visit prior to death or final follow-up (or withdrawal of consent). Estimated GFR measurements based on central laboratory measurements, wherever available.
§ Major cardiovascular event defined as the composite of cardiovascular death, myocardial infarction, stroke or hospitalization for heart failure.
Abbreviations: ESKD = end-stage kidney disease; GFR = glomerular filtration rate.

El más llamativo desde nuestro punto de vista puede ser la progresión a fallo renal terminal, con necesidad de hasta 167 tratamientos a lo largo de 2 años para evitar una diálisis o transplante renal.

ENSAYO CLÍNICO:	EMPA-KIDNEY
Evento evaluado:	enfermedad renal terminal
Referencia:	

	GRUPO CONTROL	GRUPO EXPERIMENTAL
Pacientes incluidos	3305	3304
Pacientes perdidos		
Pacientes con evento	158	108
Pacientes evaluados	3305	3304
Tasa de pérdidas	0,0%	0,0%

	EVALUADO	IC 95%
RA control	4,8%	4,1% a 5,5%
RA experimental	3,3%	2,7% a 3,9%
RR	0,68	0,54 a 0,87
RRR	-31,6%	-46,2% a -13,1%
RAR	-1,5%	-2,5% a -0,6%
NNT	66	40 a 167
OR	0,67	0,52 a 0,86

B. ¿Pueden ayudarnos estos resultados?

9. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?.....SÍ

- *¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?*

Orientado a prevención primaria. Menos de la mitad de enfermos son diabéticos, y 1/4 parte de pacientes tienen enfermedad CV conocida. Poca comorbilidad, que justifica la baja presencia de eventos y efectos adversos. Edad no demasiado elevada (media < 65 años). Porcentaje elevado de asiáticos (poco aplicable a nuestro medio) y porcentaje reducido de raza negra (poco representativo de EEUU).

- *¿Hay otros ensayos parecidos a éste? En su caso ¿son consistentes con éste?*

Sí, los estudios DAPA-CKD y CREDENCE. Si se compara metodología y resultados de estos estudios con el EMPA-KIDNEY, siguen la misma línea. Destacar que lo novedoso de este trabajo es que abre el abanico a enfermos renales de distintas causas, con estadios más avanzados y con una albuminuria de 200.

10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?.....SÍ

- *En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?*

No se valora ninguna escala de calidad de vida o disnea (pero son enfermos en principio asintomáticos). En cuanto a la progresión de la enfermedad renal, que se define con distintos supuestos, habría que valorar el impacto que tiene la disminución de la función renal sobre la calidad de vida del paciente, un resultado de peso en el enfermo crónico.

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?.....SÍ

- *Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero, ¿qué piensas tú al respecto?*

Tratamiento crónico con empagliflozina cuesta aproximadamente 50 euros al mes. Un tratamiento medio de 2 años tiene un coste de 1200 euros. Alrededor de 50 tratamientos (1200 x 50 = 60.000 euros) al cabo de 2 años sirven para evitar una progresión de enfermedad renal (que puede ser más o menos benigna) o muerte CV; 167 tratamientos (1200 x 167 = 200.400 euros) suponen evitar una progresión a enfermedad renal terminal (tanto la diálisis crónica como el transplante son muy costosos). Y pueden evitarse ingresos hospitalarios. Con 23 tratamientos durante 2 años,(50 x 24 x 23 tratamientos =) 27600 euros se puede evitar una hospitalización; el coste de una hospitalización, aproximadamente, 200 - 300 euros x 7 días = 1400 - 2100 euros.

Hacen un ensayo clínico de un tamaño muestral enorme para demostrar una diferencia significativa que sólo quizá podría ser clínicamente importante. Teniendo en cuenta la población incluida, sus características basales (poca comorbilidad, edad media no elevada) no son del todo extrapolables a poblaciones con pesencia cada vez mayor de septuagenarios y octogenarios; el efecto encontrado en este estudio podría verse disminuido en otras poblaciones.

El planteamiento del estudio “para reducir progresión de enfermedad renal o muerte CV” es el aceptado por los autores. Pero afirmar categóricamente que con este tratamiento evitamos muertes CV no es cierto; esa es el principal problema de los outcomes combinados: entender que el todo es la suma equitativa de partes.

Un problema del estudio reconocido en la discusión es la tasa de eventos observada menor de la esperada, lo que condiciona una reducción de la potencia estadística del estudio (“capacidad de detectar estadísticamente lo que se pretende detectar o demostrar”).

Escala simplificada para valorar calidad de ensayos clinicos

Escala de Jadad

Criterios	Puntuación
¿Se describe el estudio como aleatorizado?(*)	
¿Se describe el estudio como doble ciego?(*)	
¿Se describen las pérdidas y retiradas del estudio?(*)	
¿Es adecuado el método de aleatorización?(**)	
¿Es adecuado el método de doble ciego?(**)	
(*) Sí= 1 / No= 0 (**) Sí= 1 / No= -1	

- Escala sencilla, fácil y rápida
- Puntúa los EC de 0 a 5
- Si puntuación < 3, el EC se considera de baja calidad