

Características basales de la población del ensayo FLOW: ensayo de resultados renales con semaglutida una vez por semana en sujetos con diabetes tipo 2 y enfermedad renal crónica

Secundino Cigarrán, Vlado Perkovic, Florian Baeres, George Bakris, Heidrun Bosch-Traberg, Mette Gislum; Thomas Idorn, Kenneth Mahaffey, Johannes Mann, Henriette Mersebach, Peter Rossing, Katherine Tuttle, Richard Pratley

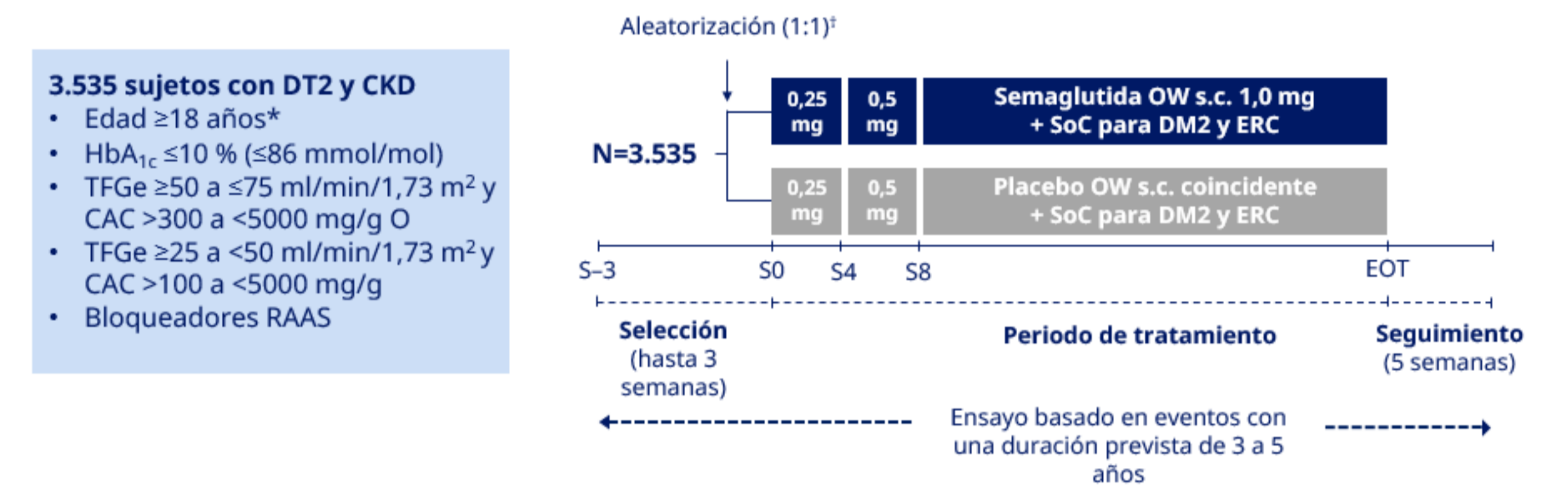
Introducción y Objetivos

- La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) es la causa más común de fracaso renal¹.
- A pesar de los avances, sigue habiendo muchas necesidades no cubiertas en la prevención de la progresión de la ERC², que puede aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y de enfermedad crónica avanzada (ERCA).
- Los pacientes con DM2 y ERC tienen un riesgo residual sustancial de deterioro continuo de la función renal a pesar del tratamiento con bloqueadores de RAAS,³ y/o iSGLT-2⁴ o MRA⁵.
- Las guías KDIGO recomiendan un enfoque multifactorial con un enfoque en el beneficio del órgano final para tratar y retrasar la progresión de la ERC en pacientes con DM2⁶.
- Los arGLP-1 tienen efectos beneficiosos en el control glucémico y en el peso corporal. Algunos también han mostrado beneficios en la ECV⁷⁻⁹ y se pueden usar como tratamiento en personas con DM2², independientemente del estadio de su ERC (con la excepción de la ERCA)⁶.
- Los ensayos sobre ECV sugieren que los arGLP-1 podrían tener efectos protectores sobre el riñón, reduciendo la albuminuria y preservando la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)¹⁰⁻¹².
- FLOW es un ensayo clínico con objetivo en resultados renales, diseñado para evaluar los efectos a nivel renal de semaglutida subcutánea (sc) administrada una vez a la semana, en pacientes con DM2 y ERC¹³.

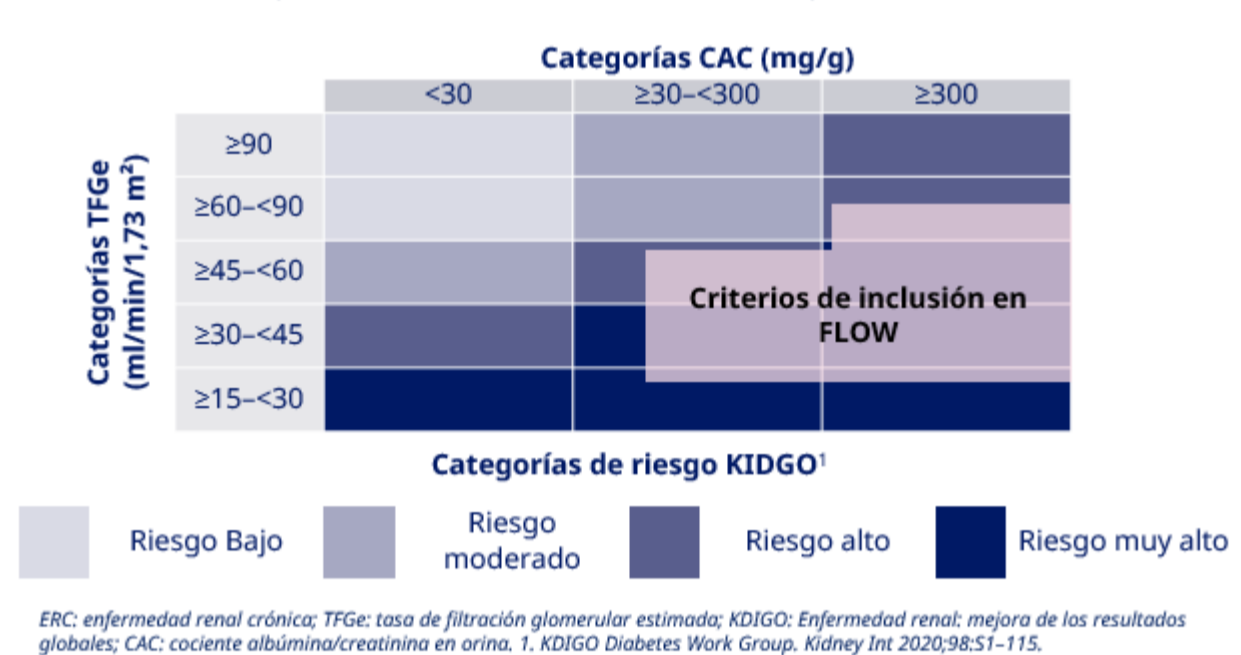
Métodos

- FLOW es un ensayo clínico fase 3b, aleatorizado, doble ciego y multinacional, en el que se aleatorizó 1:1 a 3.535 sujetos con DM2 con una TFGe ≥ 25 – ≤ 75 mL/min/1,73 m² y un cociente albúmina/creatinina en orina (CAC) >100 – <5000 mg/g a recibir semaglutida 1,0 mg vs o placebo, de forma complementaria al tratamiento convencional (incluyendo inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona a niveles máximos tolerados) (**figura 1**).
- El criterio de valoración principal es el tiempo hasta el primer episodio adverso renal grave (MARE) definido como fracaso renal (medida como TFGe persistente <15 mL/min/1,73 m² o el inicio de diálisis crónica o trasplante renal); ≥ 50 % de reducción de TFGe persistente en comparación con el momento basal; muerte de causa renal o cardiovascular.

Figura 1. Diseño del estudio



*20 años en Japón. [†]Estratificación por uso de iSGLT-2. ERC: enfermedad renal crónica; CV: cardiovascular; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; EOT: fin de tratamiento; arGLP-1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1; KDIGO: Enfermedad renal: mejora de los resultados globales; OW: una vez por semana; SRA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; s.c.: subcutáneo; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; SoC: estándar de atención; CAC: cociente albúmina/creatinina en orina; S: semana.



Resultados

- La TFGe media en el momento basal era de 47,0 mL/min/1,73 m² y el 79,6 % de los sujetos tenían una TFGe de <60 mL/min/1,73 m². La mediana del CAC en el momento basal era de 567 mg/g y el 68,5 % de los sujetos presentaba macroalbuminuria (≥ 300 mg/g) (**tabla 1**).

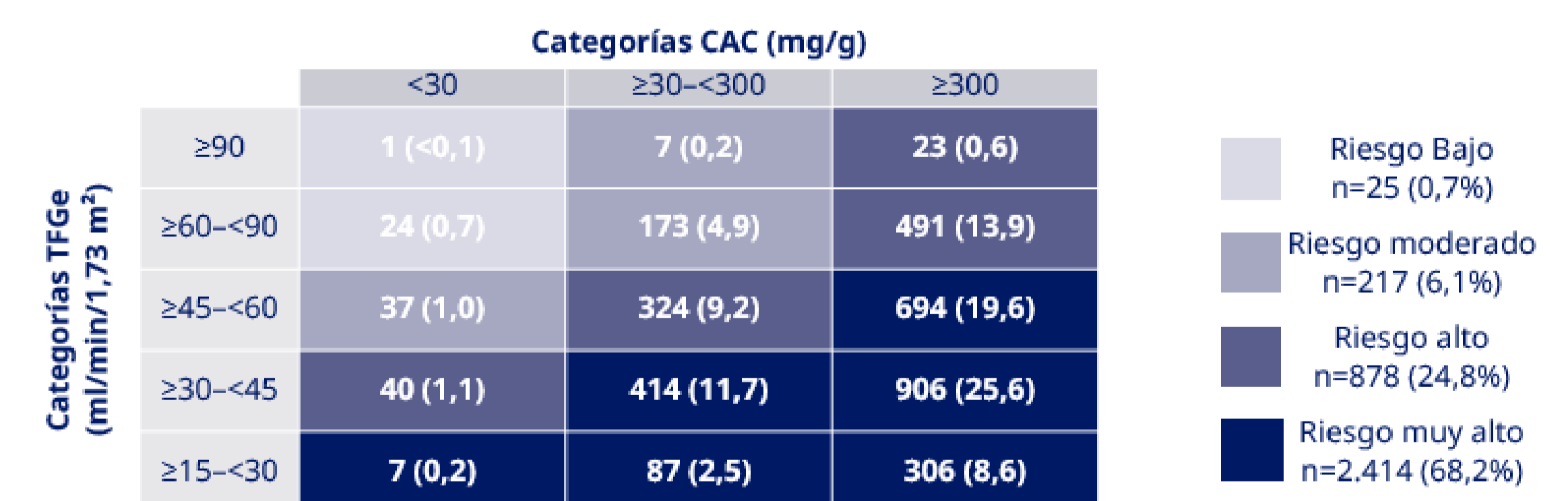
Tabla 1. Características clínicas y bioquímicas basales de los participantes de FLOW

Características clínicas y bioquímicas	Población estudio FLOW N = 3.535
Control glucémico	
HbA _{1c} , % (DE)	7,8 (1,3)
HbA _{1c} , mmol (DE)	61,5 (14,1)
Porcentaje de participantes con HbA _{1c} >7 %, n (%) ^a	2.425 (68,7)
Peso corporal	
Índice de masa corporal, kg/m ² (DE)	32,0 (6,3)
Peso corporal, kg (DE)	89,6 (20,5)
PA y frecuencia cardíaca	
PA Sistólica, mmHg (DE)	138,6 (15,8)
PA Diastólica, mmHg (DE)	76,4 (10,0)
Pulso, lpm (DE)	73,2 (11,3)
Función renal	
TFGe, mL/min/1,73 m ² (DE)	47,0 (15,1)
TFGe <60 mL/min/1,73 m ² , n (%)	2.815 (79,6)
CAC, mg/g, mediana (rango)	567 (1,5–11.852)
Macroalbuminuria (CAC ≥ 300 mg/g), n (%)	2.420 (68,5)

^aN=3.532. Todos los valores son medios o menos que se indique lo contrario. PA: presión arterial; lpm: latidos por minuto; ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; n: número de sujetos; N: población total del estudio; DE: desviación estándar; CAC: cociente albúmina/creatinina en orina.

- Según las categorías de Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), el 24,8 % de los sujetos estaba clasificado como de alto riesgo y el 68,2 % de los sujetos estaban clasificados como de muy alto riesgo para la progresión de ERC (**figura 2**).

Figura 2. Clasificación del riesgo de progresión de la ERC de los sujetos incluidos en FLOW



Los datos son n (%) para cada categoría. Los tonos más oscuros indican un mayor riesgo de progresión de la ERC, y el sombreado más oscuro indica un riesgo muy alto según las directrices de KDIGO. ERC: enfermedad renal crónica; TFGe: tasa de filtración glomerular estimada; KDIGO: Enfermedad renal: mejora de los resultados globales; CAC: cociente albúmina/creatinina en orina.

Conclusiones

- El ensayo FLOW es un estudio en curso que evaluará la eficacia y seguridad de semaglutida en los eventos renales en sujetos con DM2 y alto riesgo de progresión de ERC, un grupo para el que se requiere de forma urgente tratamientos adicionales.
- FLOW es el primer y único ensayo de resultados renales de fase 3 en curso que evalúa un arGLP-1.
- FLOW, junto con los ensayos en curso REMODEL, SELECT y SOUL, 2–4 generarán datos clave que permitirán evaluar el efecto de la semaglutida en ERC, DM2, obesidad y ECV.

Referencias: 1. Górriz JL, et al. J Clin Med 2020;9:947; 2. Molitch ME, et al. Kidney Int 2015;87:20–30; 3. Leoncini G, et al. J Nephrol 2020;33:949–63; 4. Perkovic V, et al. NEJM 2019;380:2295–2303; 5. Baran W, et al. Int J Mol Sci. 2021;22:9995; 6. KDIGO Diabetes Work Group. Kidney Int 2020;98:111–115; 7. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:1834–44; 8. Marso SP et al. N Engl J Med 2016;375:311–22; 9. Gerstein HC et al. Lancet 2019;394:121–30; 10. Mann JFE, et al. NEJM 2017;377:839–48; 11. Shuman AM, et al. Circulation 2022;145:575–85; 12. Tuttle K, et al. Lancet Diab Endocrinol 2018;6:605–17; 13. ClinicalTrials.gov. FLOW trial (NCT03819153). Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>. Accessed April 2022.

RAAS: Sistema renina-angiotensina-aldosterona; i-SGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2; MRA: antagonistas de los receptores de la aldosterona; ar-GLP1: agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón