Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

MATERIAL ADICIONAL

Tratamiento de la enfermedad renal diabética en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

La enfermedad renal diabética se define como la presencia de alteraciones de la estructura o función renal durante al menos tres meses[1,2]. La enfermedad renal diabética, como la presencia de filtrado glomerular estimado (FGE) < 60 ml/min/1,73 m^2 y albuminuria medida mediante el cociente albúmina/creatinina en orina > 30 mg/g en una muestra aislada (mínimo 2 determinaciones positivas separadas 3-6 meses).

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y nefroprotección

El EMPA-REG OUTCOME mostró beneficio de empagliflozina en todos los parámetros renales (aparición o empeoramiento de nefropatía diabética o muerte cardiovascular, progresión a macroalbuminuria, duplicación de creatinina sérica, inicio de terapia sustitutiva renal y en la combinación de duplicación de creatinina sérica, inicio de terapia sustitutiva renal o muerte por causa renal)[3,4], con un claro beneficio renal debido a una menor progresión de micro a macroalbuminuria o un mayor grado de regresión de micro a normoalbuminuria o de regresión en pacientes con macroalbuminuria. Posteriormente, en el programa CANVAS, canagliflozina mostró resultados similares en las mismas variables renales, incluyendo además la aparición de microalbuminuria *de novo,* así como beneficios similares a los mostrados por empagliflozina en la regresión de los distintos grados de albuminuria[5,6]. Recientemente, el estudio DECLARE en el que se incluyeron pacientes con un FGE > 60 ml/min, a diferencia de EMPA-REG y CANVAS cuyos criterios de inclusión eran FGE > 30 ml/min, dapagliflozina demostró una disminución de la progresión de la enfermedad renal diabética independientemente de la historia de insuficiencia cardiaca y enfermedad cardiovascular[7].

A pesar de los beneficios de estos fármacos, su administración según ficha técnica se rige por su eficacia en bajar la glucemia y no por eficacia en nefroprotección y por tanto queda limitada a pacientes con FGE mayor de 60 ml/min/1,73 m^2, permitiendo el mantenimiento del

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

tratamiento hasta un FGE 45 ml/min/1,73 m^2. Los resultados de eficacia y seguridad de dapagliflozina en diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con enfermedad renal crónica (ERC) estadio 3a en el estudio DERIVE, demuestran que dapagliflozina reduce A1c, peso corporal, presión arterial sistólica y albuminuria tras 25 semanas de tratamiento con un buen perfil de seguridad[8]. Además, diversos sub-análisis o análisis *post hoc* de los ensayos clínicos con empagliflozina y canagliflozina han demostrado que persiste el beneficio sobre la pérdida de peso, presión arterial y eventos cardiovasculares y renales en pacientes con FGE reducidos[9,10] .

En EMPA-REG OUTCOME[3] el 7,7 % de los pacientes presentaban FGE < 45 ml/min/1,73 m^2 y en el programa CANVAS[5] un 5,5 %. En ambos estudios, el beneficio cardiovascular y renal se mostró tanto en pacientes con FGE normal como reducido. Datos de 11 ensayos clínicos randomizados fase 3 con pacientes afectos de diabetes tipo 2 y ERC estadio 3b-4 han demostrado que dapagliflozina disminuye la albuminuria, presión arterial y peso corporal. Dicho efecto fue independiente de la reducción de la hemoglobina glicosilada [11].

Estos datos sugieren que aunque los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) no tengan indicación en ficha técnica para el inicio de tratamiento de la DM2 en pacientes con FGE < 60 ml/min/1,73 m^2 o mantenimiento del mismo con < 45 ml/min/1,73 m^2debido a su bajo efecto glucosúrico en estos casos, si tienen beneficio cardiovascular y renal en pacientes con un FGE hasta 30 ml/min/1,73 m^2. Por todo ello redcomendamos en este documento que los iSGLT2 puedan ser mantenidos hasta un FGE de 30 ml/min/1,73 m^2. En breve conoceremos los resultados de varios ensayos clínicos con iSGLT2 en pacientes con FGE reducido, como el estudio CREDENCE *(Canagliflozin and Renal Events in Diabetes With Established Nephropathy Clinical Evaluation),* el estudio Dapa-CKD *(Dapagliflozin on Renal Outcomes and cardiovascular Mortality in Patients With Chronic Kidney Disease)* y el EMPA-KIDNEY *(The Study of Heart and Kidney Protection With Empagliflozin)* que darán luz sobre la eficacia y seguridad de los ISGLT2 en ERC avanzada, así como en incluso pacientes sin DM2. El CREDENCE[12] fue detenido prematuramente debido a que canagliflozina

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

mostró superioridad en el objetivo compuesto renal en pacientes con DM y ERC (FGE 30-90 ml/min + proteinuria tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o con antagonistas de los receptores de la angiotensina 2), estos datos fueron comunicados en nota de prensa y se espera a la publicación del estudio en los próximos meses.

Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y nefroprotección

Los resultados de los estudios LEADER[13] y SUSTAIN-6[14], mostraron beneficios renales en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular.

La administración de liraglutida o semaglutida no se asoció a una menor eficacia en el descenso de la hemoglobina glicosilada en pacientes con disminución del FGE, y no se detectaron problemas de seguridad con ERC avanzada, por lo que en su ficha técnica actual puede administrarse hasta FGE de 15 ml/min/1,73 m^2.

En el LEADER, el 25 % de los pacientes presentaron FGE < 60 ml/min/1,73 m^2 y un 2,4 % de los pacientes con FGE < 30 ml/min/1,73 m^2, liraglutida mostró una reducción significativa del 26% en la aparición de macroalbuminuria persistente en comparación con el placebo. Aunque no tuvo un beneficio significativo sobre la tasa de duplicación de creatinina sérica y progresión a insuficiencia renal terminal o muerte por enfermedad renal[15]. En el SUSTAIN-6, en el que el 28 % de los pacientes presentaron FGE < 60 ml/min/1,73 m^2, semaglutida, se asoció a una reducción del 26 % en la aparición de nefropatía o agravamiento de la misma (aparición de macroalbuminuria persistente, duplicación de creatinina sérica con FGE < 45 ml/min/1,73 m^2, necesidad de terapia sustitutiva renal o muerte por enfermedad renal)[16].

Aunque Lixisenatida no demostró beneficio cardiovascular, en un análisis exploratorio demostró reducir la progresión de la albuminuria y se asoció con un menor riesgo de aparición de marcroabluminuria[17].Exenatida, en el estudio EXSCEL[18] no consiguió beneficio cardiovascular ni renal.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

El estudio AWARD-7[19] incluyó 577 pacientes con DM2 y ERC estadios 3-4, mostró que dulaglutida insulina garglina, además del conseguir el objetivo primario (reducción de la hemoglobina glicosilada similar a insulina garglina) se asoció a un retraso en la progresión renal (atenuación en la progresión del FGE a las 52 semanas) y a una reducción significativa de la albuminuria en pacientes con macroalbuminuria.

La indicación de los iSGLT2 y agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 según el grado de función renal se muestra en la tabla 1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrologia.* 2014;34:243-62.

2. Martínez Martínez-Castelao A, Soler MJ, Navarro-González JF, Górriz JL. ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética? *Nefrologia.* 2019;39:3-10.

3. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:323-334.

4. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, et al. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2018;29:2755-2769.

5. Neal B, Perkovi B, Mahaffey KW, et al; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377:644-657.

6. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:691–704.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

7. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393:31-39.

8. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB et al.; DERIVE Study Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): The DERIVE Study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20:2532-2540.

9. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation.* 2018;137:119-129.

10. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes With Canagliflozin According to Baseline Kidney Function. *Circulation.* 2018;138:1537-1550.

11. Dekkers CCJ, Wheeler DC, Sjöström CD, Stefansson BV, Cain V, Heerspink HJL. Effects of the sodium–glucose co-transporter 2 inhibitor dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and Stages 3b–4 chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2018 ;33:1280.

12. Johnson & Johnson. Phase 3 CREDENCE Renal Outcomes Trial of INVOKANA® (canagliflozin) is Being Stopped Early for Positive Efficacy Findings. 2018. Disponible en: https://www.jnj.com/phase-3-credence-renal-outcomes-trial-of-invokana-canagliflozin-is-being-stopped-early-for-positive-efficacy-findings. Consultado 21 Mar 2019.

13. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:311-322.

14. Hernández AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392:1519-1529.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

15. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;31;377:839-848.

16. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375:1834-1844.

17. Muskiet MHA, Tonneijck L, Huang Y, et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:859-869.

18. Mentz RJ, Bethel MA, Merrill P, et al.; EXSCEL Study Group. Effect of Once-Weekly Exenatide on Clinical Outcomes According to Baseline Risk in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the EXSCEL Trial. *J Am Heart Assoc.* 2018;7:e009304.

19. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:605-617.

Document downloaded from http://www.elsevier.es, day 10/02/2026. This copy is for personal use. Any transmission of this document by any media or format is strictly prohibited.

Tabla 1 - ArGLP-1 e iSGLT2 según función renal

	Categorías de enfermedad renal crónica. FGE (ml/min/1,73 m^2)					
Fármacos	G1 (≥ 90)	G2 (60-89)	G3a (45-59)	G3b (30-44)	G4 (15-29)	G5 (< 15)
arGLP-1						
Dulaglutida	0,75-1,5 mg/sem	No ajustar dosis				Experiencia limitada
Liraglutida	1,2-1,8 mg/24 h	No ajustar dosis				Experiencia limitada
Semaglutida	0,25-1 mg/sem 5-10 mg/24 oral	No ajustar dosis				Experiencia limitada
Inhibidores SGLT2						
Empagliflozina	10-25 mg/día	No ajustar dosis			Experiencia limitada	
Canagliflozina	100-300 mg/día	No ajustar dosis			Experiencia limitada	
Dapagliflozina	5-10 mg/día	No ajustar dosis			Experiencia limitada	

arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, FGE: filtrado glomerular estimado, iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.