

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 m² 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 cardíaca y enfermedad cardiovascular⁷.

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 m², permitiendo el mantenimiento del

tratamiento hasta un FGE $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 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 seguridad⁸. 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 OUTCOME³ el 7,7 % de los pacientes presentaban FGE $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ y en el programa CANVAS⁵ 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 afectados 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 glicosilada¹¹.

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 $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ o mantenimiento del mismo con $< 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ debido a su bajo efecto glucosúrico en estos casos, si tienen beneficio cardiovascular y renal en pacientes con un FGE hasta $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Por todo ello recomendamos en este documento que los iSGLT2 puedan ser mantenidos hasta un FGE de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. 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 CREDENCE¹² fue detenido prematuramente debido a que canagliflozina

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 LEADER¹³ y SUSTAIN-6¹⁴, 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 m².

En el LEADER, el 25 % de los pacientes presentaron FGE < 60 ml/min/1,73 m² y un 2,4 % de los pacientes con FGE < 30 ml/min/1,73 m², 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 renal¹⁵. En el SUSTAIN-6, en el que el 28 % de los pacientes presentaron FGE < 60 ml/min/1,73 m², 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 m², 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 macroalbuminuria¹⁷. Exenatida, en el estudio EXSCEL¹⁸ no consiguió beneficio cardiovascular ni renal.

El estudio AWARD-7¹⁹ 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.

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.

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.

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.