

## Editorial

# ¿Serán las nuevas moléculas efectivas en protección renal y cardiovascular en la diabetes mellitus y la enfermedad renal diabética?

## Will the new molecules be effective in renal and cardiovascular protection in diabetes mellitus and diabetic kidney disease?

Alberto Martínez Martínez-Castelao<sup>a,\*</sup>, M. José Soler<sup>b</sup>,  
Juan F. Navarro-González<sup>c</sup> y José Luis Górriz<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Nefrología, Institut Català de la Salut, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España. GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética). REDINREN (Red de investigación Renal, Instituto de Salud Carlos III, RD16/0009/0022)

<sup>b</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España. GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética). REDINREN (Red de investigación Renal, Instituto de Salud Carlos III, RD16/0009/0022)

<sup>c</sup> Servicio de Nefrología, Unidad de Investigación, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Tenerife, España. GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética). REDINREN (Red de investigación Renal, Instituto de Salud Carlos III, RD16/0009/0022)

<sup>d</sup> Servicio de Nefrología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria (INCLIVA), Valencia, España. GEENDIAB (Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética). REDINREN (Red de investigación Renal, Instituto de Salud Carlos III, RD16/0009/0022)

## Introducción

La epidemiología de la diabetes mellitus (DM) ha cambiado en los últimos años. La DM ha supuesto una creciente epidemia en las últimas décadas, dando veracidad a las predicciones del World Health Report de 1997 que estimaban un crecimiento progresivo de la enfermedad en los siguientes 20 años<sup>1</sup>. En 2012, la prevalencia de diabetes en EE. UU. era de un 14% (un 9% de los casos con diagnóstico conocido), pero como dato especialmente destacable y alarmante, existía un 38% de población en situación de prediabetes<sup>2</sup>. De continuar esta tendencia, uno de cada 3 adultos en EE. UU. será diabético en 2050<sup>3</sup>. El incremento de la prevalencia de DM se ha producido especialmente a expensas de la DM tipo 2 (DM2), debido a cambios en el estilo

de vida y a un aumento de la obesidad<sup>4</sup>. En EE. UU., el coste de la DM en 2012 ascendió a 245.000 millones de dólares, incluyendo la repercusión derivada de la falta de productividad del paciente con complicaciones. Afortunadamente, si bien entre 1990 y 2010 la población diabética en EE. UU. creció un 27%, el porcentaje de complicaciones ligadas a la DM descendió: amputaciones, del 22,6 al 18,8%; insuficiencia renal crónica terminal, del 13,7 al 6,1%; infarto de miocardio, del 3,8 al 1,8%; e ictus, del 3,1 al 1,5%<sup>5</sup>, probablemente por un mejor diagnóstico y cuidado tanto de la DM como de sus complicaciones.

La globalización de la DM es un problema de salud mundial, con incrementos en la incidencia y la prevalencia que incluyen variantes como la diabetes gestacional y la DM tipo MODY (*maturity Onset Diabetes of the Young*), es decir, diabetes de la edad madura que se presenta en el joven<sup>6,7</sup>. En

\* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: [albertomcastelao@gmail.com](mailto:albertomcastelao@gmail.com), [amartinez@bellvitgehospital.cat](mailto:amartinez@bellvitgehospital.cat) (A. Martínez Martínez-Castelao).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2018.05.011>

0211-6995/© 2018 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

España, el estudio Di@bet.es, realizado en 100 centros con una distribución geográfica amplia, encontró algún trastorno del metabolismo hidrocarbonado en cerca del 30% de la población estudiada<sup>8</sup>. La prevalencia de DM, ajustada por edad y sexo, fue del 13,8% (IC 95% 12,8-14,7%), existiendo un 6% (IC 95% 5,4-6,7%) de la población que desconocía que era diabética. La repercusión socioeconómica de la DM y sus complicaciones en nuestro país es importante, con un coste global estimado de 2.132 €/paciente-año en presencia de complicaciones micro y macrovasculares<sup>9</sup>. Una reducción de la enfermedad renal crónica (ERC) estadio 5 podría suponer un ahorro de entre 15 y 25 millones de euros en 3 años en Canarias<sup>10</sup>.

La presencia de albuminuria por encima de los valores considerados como normales y la progresión hacia proteinuria han sido las formas más comunes de expresión clínica de la nefropatía. Sin embargo, en los últimos años se describe con frecuencia creciente la progresión hacia la insuficiencia renal sin desarrollar proteinuria<sup>11</sup>, lo que ha llevado a postular la existencia de un «fenotipo no proteinúrico»<sup>12</sup>. Tervaert et al.<sup>13</sup> propusieron en 2010 una nueva clasificación histopatológica de las lesiones renales en la DM, insistiendo en el hallazgo de lesiones tubulointersticiales y/o vasculares en ausencia de lesiones glomerulares como forma inicial de afectación renal. Todo ello conduce a un cambio desde el concepto clásico de nefropatía diabética hacia un concepto más genérico de «enfermedad renal diabética» (ERD)<sup>4</sup>.

## Prevención de la enfermedad renal diabética y de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus

Los estándares actuales de las guías de práctica clínica y de los documentos para la prevención y el manejo de la DM y de la ERD incluyen diversos elementos: el control adecuado de la hiperglucemia y de la presión arterial, la intervención sobre factores de riesgo renal y cardiovascular (CV), un estilo de vida saludable con ejercicio apropiado a la situación de cada paciente, una dieta adecuada en relación con la ingesta de sodio y proteínas, adecuación de hidratos de carbono, abandono del hábito tabáquico, vigilancia lipídica, tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, adecuación de fármacos hipoglucemiantes a la función renal de cada paciente a lo largo de la evolución de la ERD y control coordinado multifactorial y multidisciplinar para evitar la progresión del daño micro y macrovascular<sup>14-21</sup>.

A pesar de todas estas recomendaciones y estrategias, la ERD sigue siendo la primera causa de ERC avanzada que requerirá tratamiento sustitutivo renal (TSR).

La necesidad de frenar la progresión del daño micro y macrovascular en la DM ha llevado en los últimos años a la realización de estudios multicéntricos incluyendo objetivos vasculares y renales y a la búsqueda de nuevos agentes que han sido estudiados en numerosos ensayos clínicos, así como a la utilización de terapias específicas para intentar frenar la progresión del daño vascular y renal.

Son numerosos los estudios experimentales que después han intentado ser trasladados a la clínica, pero pocos han logrado demostrar un impacto positivo en el manejo cotidiano de la DM y de sus complicaciones.

## Nuevos agentes hipoglucemiantes: efectos pleiotrópicos más allá del control glucémico

Pese a la pléyade de estudios con nuevos fármacos y la efectividad demostrada por muchos de ellos, sabemos que el control de la glucemia, de la presión arterial y de la proteinuria no es suficiente en muchos de nuestros pacientes con DM y que, a pesar de la administración de los tratamientos descritos previamente, la aparición de ERD o la progresión de la misma no puede ser evitada, frenada o revertida.

Y por ello, la industria farmacéutica y los investigadores tratan continuamente de buscar nuevas alternativas, de tal manera que la investigación de nuevas moléculas es uno de los campos de desarrollo más intensos en los últimos años, como demuestra el creciente número de ensayos clínicos y estudios. Actualmente hay cerca de 40 estudios con nuevas moléculas ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)). Dado que el análisis de estas nuevas moléculas excedería con mucho la extensión del presente trabajo y los límites aceptados por la revista, nos centraremos en revisar los fármacos más recientes en el manejo de la hiperglucemia y sus efectos ligados a la acción hipoglucemiante o independientes de ella.

1. Algunos agentes hipoglucemiantes han mostrado efectos renoprotectores, independientemente de su acción sobre la glucosa (tablas 1 y 2). Numerosos estudios con agentes agonistas del receptor activado por proliferadores de los peroxisomas gamma o tiazolidinendionas han mostrado ser capaces de inducir una disminución de la albuminuria<sup>22,23</sup>. El análisis post-hoc del estudio PROACTIVE (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*), que incluyó 5.238 pacientes con DM2 y enfermedad macrovascular, mostró una mayor reducción del filtrado glomerular (FG) en el grupo tratado con pioglitazona que con placebo (diferencia entre grupos 0,8 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>)<sup>24</sup>. Un metaanálisis que incluía 15 estudios con tiazolidinendionas (10 con pioglitazona y 10 con rosiglitazona) y un total de 2.860 pacientes encontró reducciones significativas de la albuminuria. Sin embargo, los efectos nocivos CV (aumento en la retención hidrosalina) han limitado el uso de dichos agentes<sup>25</sup>. Aloglitazar es un agente con doble efecto PPAR  $\alpha$  y  $\delta$ , con efectos antiinflamatorios, que además mejora el perfil lipídico y la glucemia. El ensayo clínico que pretendía mostrar dichos efectos, así como una posible reducción de la proteinuria, se suspendió prematuramente debido también a los efectos adversos CV, similares a los mostrados en estudios anteriores por las tiazolidinendionas<sup>26</sup>.
2. La introducción de los inhibidores de dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP-4) ha supuesto una revolución en el manejo de la hiperglucemia en la DM, por el efecto «incretina» de estos fármacos. DPP-4 es el enzima que regula la degradación del glucagon-like peptide 1 (GLP-1, «péptido similar al glucagón tipo 1»), una incretina liberada en el intestino en respuesta a la ingesta para estimular a la insulina y suprimir la producción de glucagón. Numerosos estudios han intentado mostrar los efectos beneficiosos vasculares y renales de dichos agentes hipoglucemiantes (vildagliptina, sitagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina y teneligliptina).

Tabla 1 – Algunos estudios piloto y estudios multicéntricos recientes analizados

Estudio/autores/año	Moléculas	Objetivos	Resultados
PROACTIVE/Schneider et al. <sup>24</sup> /2008	Pioglitazona	Eventos CV	Pacientes con ERC + pioglitazona tuvieron menor riesgo (RR 0,66) de alcanzar objetivo secundario
Sarafidis et al. <sup>25</sup> /2010	Tiazolidindionas	Eventos CV, proteinuria	Reducción microalbuminuria y proteinuria con tiazolidindionas
Hoffmann-La Roche/2013	Aleglitazar/PPAR alfa/gamma	Eventos CV	Suspendido por efectos adversos CV
Cooper et al. <sup>27</sup> /2015	Linagliptina pooled analysis	Proteinuria	Reducción de 16% albuminuria/creatinina orina RR 16% (HR 0,84)
MARLINA/Groop et al. <sup>28</sup> /2015	Linagliptina	Proteinuria	Reducción de albuminuria/creatinina orina en 11% de respondedores
Tani et al. <sup>31</sup> /2013	Vildagliptina	Proteinuria, FG	Reducción cociente albuminuria/creatinina orina 44,6%
SAVOR-TIMI/Mosenzon et al. <sup>30</sup> /2017	Saxagliptina	Eventos CV, proteinuria	Reducción cociente albuminuria/creatinina orina (un año, p < 0,0001; 2 años p = 0,0143 y final p = 0,0158)
Fujita et al. <sup>32</sup> /2014	Alogliptina	Proteinuria, FG	Reducción cociente albuminuria/creatinina orina en 12 pacientes
CARMELINA <sup>33</sup> /2015	Linagliptina	Eventos CV, proteinuria, FG	En realización
SUSTAIN-6/Marso et al. <sup>34</sup> /2016	Semaglutida		Reducción nefropatía <i>de novo</i> o deterioro de nefropatía previa
LEADER/Mann et al. <sup>36</sup> /2017	Liraglutida	Eventos CV	Reducción eventos renales (RR 0,78; p = 0,003)
EMPA-REG/Zinman et al. <sup>38</sup> /2015	Empaglifozina	Eventos CV	Reducción muerte CV (38%), hospitalización insuficiencia cardiaca (35%) y muerte global (32%)
EMPA-REG Renal/Wanner et al. <sup>39</sup> /2016	Empaglifozina	Proteinuria, FG	Reducción empeoramiento nefropatía (12,7%), duplicación creatinina sérica (44%), TSR 55%
CANVAS/Neal et al. <sup>41</sup> /2017	Canagliflozina	Eventos CV, proteinuria, FG	Reducción progresión albuminuria (RR 0,73) y objetivo 1 y combinado TSR/muerte 40%. Aumento riesgo amputaciones (RR 1,9)
CREDENCE/Rizvi et al. <sup>43</sup> /2016	Canagliflozina	Eventos CV y renales	En realización
Kohan et al. <sup>44</sup> /2014	Dapagliflozina	Proteinuria, FG	No diferencias en FG con dosis 2,5, 5 y 10 mg/d vs. placebo. Efectos adversos renales similares a placebo
CVD-REAL Nordic/Persson et al. <sup>45</sup> /2018	Dapagliflozina	Eventos CV	Reducción eventos CV (RR 0,79), insuficiencia cardiaca (RR 0,62) o muerte (RR 0,44)
DECLARE-TIMI58 Group/2013	Eventos CV, mortalidad	Dapagliflozina	En realización

CV: cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HR: *hazard ratio*; PPAR: receptores activados por proliferadores de peroxisomas; RR: riesgo relativo; TSR: tratamiento sustitutivo renal.

No es el objetivo de esta exposición analizar los muy variables resultados y solamente nos referiremos a algunos de ellos.

Un análisis conjunto de 4 estudios en fase 3 que incluían 217 pacientes con DM2 y nefropatía diabética, tratados previamente con bloqueadores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mostró efectos beneficiosos de linagliptina (único iDPP-4 junto con teneligliptina que no requiere ajuste de dosis en la insuficiencia renal), reduciendo en un 32% la proteinuria, independientemente del efecto sobre la HbA<sub>1c</sub><sup>27</sup>.

Posteriormente, el estudio MARLINA (*Microalbuminuria and Renal Efficacy with Linagliptin*)<sup>28</sup> ha intentado mostrar la eficacia con dosis única de 5 mg/día de linagliptina en pacientes con DM2 y nefropatía. Linagliptina fue solo capaz de frenar la albuminuria en el grupo de pacientes llamados «respondedores» (11,5% de los pacientes), pero no en el global de los pacientes tratados con el fármaco<sup>29</sup>.

El estudio SAVOR-TIMI, en el que se incluyeron 16.493 pacientes con DM2, mostró reducción de la albuminuria solo en un 11,8% de los pacientes que recibieron saxagliptina y

**Tabla 2 – Morbimortalidad cardiovascular y eventos renales con algunos nuevos agentes hipoglucemiantes**

Morbimortalidad con nuevos antidiabéticos		MACE	Mortalidad CV
SAVOR	Saxagliptina		
EXAMINE	Alogliptina		
TECOS	Sitagliptina		
ELIXA	Lixisenatida		
LEADER	Liraglutida	↓ RR 13%	↓ RR 22%
SUSTAIN-6	Semaglutida	↓ RR 26%	
EMPA-REG	Empagliflozina	↓ RR 14%	↓ RR 38%
Eventos renales con nuevos antidiabéticos			
	Progresión MAB	Duplicación creatinina sérica	Inicio TSR
LEADER		↓ RR 22%	
SUSTAIN-6 <sup>a</sup>	↓ RR 14%		
EMPA-REG	↓ RR 14%	↓ RR 14%	↓ RR 14%

CV: cardiovascular; MAB: microalbuminuria; MACE: episodio cardiovascular mayor; RR: riesgo relativo; TSR: tratamiento sustitutivo renal.

<sup>a</sup> Aumento en el riesgo de nefropatía.

de los que había disponibilidad de datos del cociente albúmina/creatinina en orina<sup>30</sup>. El estudio de Tani et al.<sup>31</sup> con *vildagliptina* mostró reducción significativa de la albuminuria en pacientes con DM2, pero solo incluía 47 pacientes. El estudio de Fujita et al., con un diseño cruzado de *sitagliptina/alogliptina*, mostró una reducción de la albuminuria en el grupo tratado con *alogliptina*, pero solo incluía 12 pacientes<sup>32</sup>.

Hay en realización diversos estudios sobre los efectos CV y renales de los iDPP-4. Los posibles beneficios en protección vascular y renal en pacientes con DM2, nefropatía y elevado riesgo CV están siendo evaluados en el estudio CARMELINA, con *linagliptina*<sup>33</sup>. El ensayo clínico ha finalizado el seguimiento y se esperan los resultados no antes de octubre de 2018.

- La introducción de otros fármacos con efecto incretina, los *agonistas del receptor del GLP-1* (*exenatida*, *liraglutida*, *lixisenatida*, *albiglutida*, *semaglutida*, *dulaglutida* y otros), ha supuesto también un cambio importante en las posibilidades del manejo de la hiperglucemia. También numerosos estudios están en marcha para evaluar los posibles beneficios vasculares y renales de estos fármacos.

El estudio SUSTAIN 6 (*Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes*) ha incluido 3.297 pacientes con DM2, aleatorizados para recibir tratamiento estándar o *semaglutida* 0,5 o 1 mg/semana subcutáneo, durante 104 semanas. De los 1.649 tratados con *semaglutida*, 108 (6,6%) alcanzaron el objetivo primario compuesto (muerte CV: infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular no fatal), por 146 de 1.649 incluidos en el grupo estándar (8,9%), RR 0,74,  $p < 0,001$ . Los autores concluyeron que *semaglutida* disminuyó significativamente el riesgo CV en pacientes con DM2 y elevado riesgo CV. El estudio mostró también que el porcentaje de empeoramiento de la nefropatía preexistente fue menor en el grupo de pacientes tratado con *semaglutida*<sup>34,35</sup>.

Se acaban de publicar los resultados del estudio LEADER (*Liraglutide and Renal Outcomes in type 2 DM*). En dicho estudio se han aleatorizado 9.340 pacientes, que recibieron *liraglutida*

en dosis subcutánea semanal vs. placebo, añadido a tratamiento convencional, con un seguimiento de 3,84 años. El número de eventos observados del objetivo combinado renal fue menor en el grupo tratado con *liraglutida* que en el grupo placebo (268 de 4.668 pacientes vs. 337 de 4.672; RR 0,78;  $p = 0,003$ ). Se detectó proteinuria persistente en un menor número de pacientes que recibieron *liraglutida* (161 vs. 215 pacientes, RR 0,74,  $p = 0,004$ ). Estos resultados muestran un menor porcentaje de desarrollo y progresión del daño renal en pacientes con DM2 tratados con *liraglutida* añadida al tratamiento convencional<sup>36</sup>.

Más recientemente se han publicado los resultados del estudio EXSCEL (*Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes*). En dicho estudio se aleatorizaron 14.752 pacientes con DM2 para recibir *exenatida* de liberación prolongada, 2 mg en inyección subcutánea semanal, vs. placebo, añadidos a tratamiento convencional. El seguimiento medio fue de 3,2 años. Un 11,4% de los pacientes ( $n = 839$ ) alcanzaron un objetivo principal compuesto de muerte de causa CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal vs. 12,2% (905 pacientes) en el grupo placebo (RR 0,91,  $p < 0,001$  para no inferioridad)<sup>37</sup>.

### Tratamiento con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) constituyen una de las novedades terapéuticas más prometedoras en el manejo de la DM introducidas recientemente.

Los diversos receptores SGLT están distribuidos de forma amplia pero con variaciones entre los diversos órganos, estando los SGLT2 principalmente localizados en el riñón. A nivel renal, a través de los túbulos, se reabsorbe prácticamente la totalidad de la glucosa filtrada a nivel glomerular. Los iSGLT2 actúan en los túbulos proximales renales impidiendo la reabsorción tubular de glucosa y favoreciendo la eliminación de la misma por la orina.

Tabla 3 – Ensayos clínicos y estudios con inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 en realización

	Tipo	Tratamiento	Duración	Pacientes, n
<b>Ensayos con objetivos cardiovasculares</b>				
EMPA-REG OUTCOME ( <i>Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event in Type 2 Diabetes Mellitus</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Empagliflozina 10 o 25 mg/d vs. Placebo	4,6 años	7.020
CANVAS Program ( <i>Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Canagliflozina 100 o 300 mg/d vs. placebo	3,6 años	10.142
CREDENCE ( <i>Evaluation of the Effects of Canagliflozin on Renal and Cardiovascular Outcomes in Participants with Diabetic Nephropathy</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Canagliflozina 100 mg/d vs. placebo	4 años	3.627
DECLARE-TIMI 58 ( <i>Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo	6 años	17.276
VERTIS ( <i>Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants with Vascular Disease</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Ertugliflozina vs. placebo	6,1 años	8.000
<b>Ensayos en pacientes con insuficiencia cardiaca</b>				
DEFINE ( <i>Dapagliflozin Effect on Symptoms and Biomarkers in Diabetes Patients with Heart Failure</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 4	Dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo	12 semanas	250
PRESERVED HF ( <i>Dapagliflozin in Type 2 Diabetes or Prediabetes and Preserved Ejection Fraction Heart Failure</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 4	Dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo	12 semanas	320
DAPA-HF ( <i>Study to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Worsening Heart Failure or Cardiovascular Death in Patients with Chronic Heart Failure</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo	3 años	4.500
EMPEROR-Preserved ( <i>Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Empagliflozina 10 mg/d vs. placebo	38 meses	4.126
EMPEROR-Reduced ( <i>Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 3	Empagliflozina 10 mg/d vs. placebo	38 m	2.850
EMBRACE-F ( <i>Empagliflozin Impact on Hemodynamics in Patients with Diabetes and Heart Failure</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 4	Empagliflozina 10 mg/d vs. placebo	12 semanas	60
REFORM ( <i>Study and Effectiveness of SGLT-2 Inhibitors in Patients with Heart Failure and Diabetes</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 4	Dapagliflozina 10 mg/d vs. placebo	1 año	56
EMPA ( <i>Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardio-Renal Effects</i> )	Doble ciego vs. placebo fase 2	Empagliflozina 10 mg/d vs. placebo	2 semanas	50
SGLT-2 ( <i>Inhibition in Diabetes and Heart Failure</i> )	Cohorte prospectiva	iSGLT2	1 mes	31

iSGLT2: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Modificada de Lytvyn et al.<sup>47</sup>.

En el momento actual disponemos de la posibilidad de utilizar canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, aunque otros iSGLT2 están en desarrollo (tabla 3).

El estudio EMPA-REG<sup>37</sup> incluyó 7.028 pacientes con DM2, de los que 2.345 recibieron empagliflozina 10 mg/día, 2.348 recibieron empagliflozina 25 mg/día y 2.333 constituyeron el grupo placebo. La variable principal fue un combinado de muerte de causa CV, infarto de miocardio no mortal y accidente cerebrovascular no mortal. La variable secundaria fue un compuesto de la variable principal más hospitalización.

El estudio mostró una disminución significativa de episodios en el análisis conjunto de empagliflozina (490 en 4.687 pacientes, 10,5%) frente a placebo (282 en 2.333, 12,1%), RR 0,86,  $p < 0,001$  para no inferioridad y  $p = 0,04$  para

superioridad. Cuando se analizaron los 2 grupos de 10 y 25 mg por separado, no existieron diferencias significativas, siendo la RR de 0,85 para el grupo tratado con 10 mg/día y de 0,86 para el grupo de 25 mg/día.

El objetivo secundario se alcanzó en 599 de 4.687 pacientes (12,8%) en el grupo conjunto de empagliflozina y en 333 de 2.333 pacientes (14,3%) en el grupo placebo, RR 0,62,  $p < 0,001$ . Tras la publicación de los resultados del estudio EMPA-REG, se analizaron los resultados del estudio EMPA-REG Renal<sup>38</sup>, focalizados sobre los efectos renales del tratamiento con empagliflozina a dosis de 10 o 25 mg/día en los 7.028 pacientes con DM2 y grados diversos de enfermedad renal. Los resultados finales han mostrado que empagliflozina, tanto a dosis de 10 como de 25 mg/día, se asoció a una reducción significativa

de los objetivos renales: progresión de micro a macroalbuminuria (proteinuria), reducción del riesgo de un objetivo compuesto de duplicación de creatinina sérica-inicio de TSR-muerte del paciente. Los resultados del estudio evidencian efectos beneficiosos CV más allá de la propia acción sobre la hiperglucemia, y esperamos resultados de nuevos estudios en marcha para corroborar si ese efecto es «de clase» y se produce con otros iSGLT2, o es más específico de empagliflozina.

Con posterioridad se han dado a conocer los resultados de los efectos de empagliflozina en el mismo estudio EMPA-REG referidos a los pacientes con enfermedad CV establecida y ERC (FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). Dichos resultados han mostrado una disminución del RR de mortalidad (0,71) del 29% para todas las categorías de FG y de excreción urinaria de albúmina, incluidos los pacientes con FG < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>39,40</sup>.

Muy recientemente hemos conocido los resultados del programa CANVAS con canagliflozina. El programa CANVAS integra los datos de 2 ensayos clínicos que han incluido 10.142 pacientes con DM2 y elevado riesgo CV. Los participantes en cada estudio fueron aleatorizados para recibir tratamiento con canagliflozina 100 o 300 mg/día por vía oral, o placebo. El seguimiento medio fue de 188,2 semanas. El objetivo principal fue un compuesto de muerte CV, infarto de miocardio no fatal o accidente cerebrovascular no fatal. La edad media de los paciente fue de 63,3 años y la duración media de la DM fue de 13,5 años. El 65,6% de los pacientes tenían historia previa de enfermedad CV. El objetivo principal se alcanzó en 26,9 vs. 31,5 de participantes por 1.000 pacientes-año, RR 0,86, p < 0,001 para no inferioridad, p = 0,02 para superioridad. Los resultados renales no mostraron significación estadística, pero sí un posible beneficio de canagliflozina sobre la progresión de la albuminuria (RR 0,73) y la reducción del 40% en un objetivo compuesto de FG-necesidad de TSR-muerte de causa renal (RR 0,60; IC 95% 0,47 a 0,77). Desafortunadamente, los resultados mostraron también un incremento en el riesgo de amputaciones distales (6,3 vs. 3,4 participantes por 1.000 pacientes-año, RR 1,97, IC 95% 1,41 a 2,75). No obstante, falta información para poder explicar la causa de dicho hallazgo, aunque en el análisis multivariante los factores de riesgo para presentar amputaciones fueron el antecedente de amputaciones previas (HR 20,9 [14,2-30,8]), enfermedad vascular periférica (HR 3,1 [2,2-4,5]), sexo varón (HR 2,4 [1,6-3,5]), neuropatía autonómica (HR 2,1 [1,4-2,6]), HbA<sub>1c</sub> > 8% (HR 1,9 [1,4-2,6]), tratamiento con canagliflozina (HR 1,8 [1,3-2,5]) y presencia de enfermedad CV (HR 1,5 [1,0-2,3]).

Los autores han concluido que canagliflozina disminuye el riesgo de episodios CV, aunque con un mayor riesgo de amputaciones distales<sup>41</sup>. Está pendiente la publicación de los efectos renales y CV a largo plazo<sup>42,43</sup> del estudio CREDENCE (A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group, Two-arm, Multicenter Study to Assess the Efficacy of Canagliflozin on End Stage Kidney Disease and Vascular Death in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus and Nephropathy). Este estudio es el primer ensayo con iSGLT2 que incluye un *end-point* primario renal (inicio de TSR, duplicación de la creatinina sérica y muerte renal o CV). Incluye pacientes con albuminuria > 300 mg/g y FG estimado entre 30 y 90 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Los efectos renales y CV de dapagliflozina también están siendo estudiados en numerosos ensayos y estudios. Kohan

et al. han publicado un metaanálisis de 12 estudios incluyendo 4.545 pacientes con DM2 con una duración superior a 24 semanas. Se han reportado descensos transitorios del FG, sin cambios tras 108 semanas de seguimiento y con escasos efectos adversos<sup>44</sup>.

Muy recientemente hemos conocido los resultados del estudio CVD-REAL World Nordic. Se trata de un análisis global realizado a través de los registros nacionales de Dinamarca, Noruega y Suecia, dividiendo a los pacientes en 2 grupos: los tratados *de novo* con dapagliflozina (n = 10.227) y los tratados con iDPP-4 (n = 30.681), con una edad media de 62 años y un 23% con antecedentes de enfermedad CV. Dapagliflozina se asoció con un menor riesgo de episodios CV mayores (RR 0,79), insuficiencia cardiaca (RR 0,62) o mortalidad de cualquier causa (RR 0,44) en comparación con los iDPP-4. No se especifican objetivos renales en este análisis<sup>45</sup>.

Igualmente, estamos pendientes de la publicación de los resultados del estudio DECLARE (DECLARE-TIMI58), que evalúa la incidencia de efectos CV, mortalidad CV, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, en pacientes con DM2 tratados con dapagliflozina 10 mg/día en pacientes con DM2<sup>46</sup>.

En la [tabla 2](#) resumimos la morbimortalidad y los eventos renales con nuevos agentes hipoglucemiantes. En la [tabla 3](#) se resumen los ensayos clínicos y estudios en marcha con iSGLT2, modificada de Lytvyn et al.<sup>47</sup>.

Si tomamos conjuntamente los resultados hasta ahora disponibles de los estudios con agonistas GLP-1 y los iSGLT2 podríamos pensar que ambos pueden reducir la incidencia de ERD. Sin embargo, persisten limitaciones importantes: deben diseñarse estudios con objetivos principales específicamente «renales». En segundo lugar, los resultados en cuanto a nefroprotección con agonistas GLP-1, aunque prometedores, son limitados, por lo que es una cuestión abierta, que debe ser respondida en futuros ensayos y estudios. Los nefrólogos hemos de adquirir experiencia en su manejo. Deben aclararse los posibles «efectos de clase» de ambos tipos de fármacos. Igualmente, deben dilucidarse los posibles beneficios CV y renales en la población general con DM y no solo en los grupos de elevado riesgo CV incluidos en los estudios hasta ahora realizados. Finalmente, la barrera del elevado coste de los fármacos habrá de ser balanceada con los posibles beneficios obtenidos.

---

## Conclusiones

La DM continúa siendo la causa más frecuente de ERC avanzada en nuestro medio, a pesar de la estabilización en su frecuencia como causa de nefropatía en estadio 5 en los últimos años.

Estamos convencidos de que los resultados obtenidos con los fármacos aquí descritos y otros que irán apareciendo progresivamente nos ayudarán a manejar de forma más adecuada al paciente con DM y a encarar con mayores probabilidades de éxito el futuro en la prevención y el tratamiento de la enfermedad vascular y renal en la DM.

Creemos que estas nuevas moléculas, manejadas de forma precoz y adecuada a la función renal, van a contribuir a disminuir la incidencia y la prevalencia de la ERD, junto con la aplicación de otros estándares clásicos bien conocidos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. The world health report 1997 [consultado 17 Mar 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/whr/1997/en/>.
- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in DM among adults in United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314:1021-9.
- Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:1332-40.
- Martínez-Castelao A, Navarro-González JF, Górriz JL, de Alvaro F. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *J Clin Med*. 2015;4:1207-16.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 207 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
- Abraham TM, Pencina K, Pencina MJ, Fox CS. Trends in diabetes incidence: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2015;38:482-7.
- Soriguer FR, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual E, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type-2 diabetes in Spain: The CODE-2 study. *Gac Sanit*. 2002;16:511-20.
- Lorenzo V, Boronat M. End stage renal disease associated with diabetes in the Canary Islands: A public health problem with significant human suffering and high economic costs. *Nefrología*. 2010;30:381-4.
- Dwyer JP, Lewis JW. Nonproteinuric diabetic nephropathy: When diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am*. 2013;97:53-8.
- Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, ERA-EDTA Diabetes Working Group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:382-91.
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:556-63.
- Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología*. 1997;17:467-74.
- Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED), Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), Sociedad Española de Nefrología (SEN). Documento de consenso 2002 sobre pautas de detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología*. 2002;22:521-30.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasaola F, et al. [SEN-semFYC consensus document on chronic kidney disease] Spanish. *Nefrología*. 2008;28:273-82.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34:243-62.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease] Spanish. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
- Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, Covic A, De Sutter J, Drechsler C, et al., Guidelines Development Group. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:ii1-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv100>.
- American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes - 2017. *Diabetes Care*. 2017;40:s1-112.
- Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med*. 1998;339:69-75.
- Calkin AC, Giunti S, Jandeleit-Dahm KA, Allen TJ, Cooper ME, Thomas MC. PPAR-alpha and -gamma agonists attenuate diabetic kidney disease in the apolipoprotein E knockout mouse. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:2399-405.
- Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, Weston WM, Heise MA, Freed MI, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006;24:2047-55.
- Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Scherthner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19:182-7.
- Sarafidis PA, Stafylas PC, Georgianos PI, Saratzis AN, Lasaridis AN. Effect of thiazolidinediones on albuminuria and proteinuria in diabetes: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2010;55:835-47.
- ClinicalTrials.gov. A study of aleglitazar in type 2 diabetes patients with moderate renal impairment. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01043029>.
- Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, Groop PH, Wanner C, Rosenstock J, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2015;66:441-9, <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.03.024>.
- Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Sharma K, Scherthner G, Haneda M, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition with linagliptin and effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: Rationale and design of the MARLINA-T2D™ trial. *Diab Vasc Dis Res*. 2015;12:455-62, [10.1177/1479164115579002](https://doi.org/10.1177/1479164115579002).
- Groop PH, Cooper ME, Perkovic V, Hocher B, Kanasaki K, Haneda M, et al. Linagliptin and its effects on hyperglycaemia and albuminuria in patients with type 2 diabetes and renal dysfunction: The randomized MARLINA-T2D trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19:1610-9, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13041>.
- Mosenzon O, Leibowitz G, Bhatt DL, Cahn A, Hirshberg B, Wei C, et al. Effect of saxagliptin on renal outcomes in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care*. 2017;40:69-76, <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0621>.

31. Tani S, Nagao K, Hirayama A. Association between urinary albumin excretion and low-density lipoprotein heterogeneity following treatment of type 2 diabetes patients with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, vildagliptin: A pilot study. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2013;13:443–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s40256-013-0043-2>.
32. Fujita H, Tani H, Murayama H, Ohshiro H, Hayashi H, Sato S, et al. DPP-4 inhibition with alogliptin on top of angiotensin II type 1 receptor blockade ameliorates albuminuria via up-regulation of SDF-1 $\alpha$  in type 2 diabetic patients with incipient nephropathy. *Endocr J*. 2014;61:159–66.
33. ClinicalTrials.gov. Cardiovascular and renal microvascular outcome study with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus (CARMELINA). Identifier: NCT01897532.
34. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, et al., SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:1834–44.
35. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, Sargin M, Karsbøl JD, Jacobsen SH, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): A 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:341–54, [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X).
36. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al., LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;31:839–48, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1616011>.
37. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al., EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:1228–39, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>.
38. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>.
39. Wanner C, Inzucchi S, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matheus M, EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323–34.
40. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi S, Fitchett D, Mattheus M, George J, et al., on behalf of EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic renal disease. *Circulation*. 2018;137:119–61129, [10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028268).
41. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, et al., CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:644–57, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>.
42. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the effects of canagliflozin on renal and cardiovascular outcomes in participants with diabetic nephropathy (CREDENCE). Identifier: NCT02065791.
43. Rizvi A, Hartaigh BÓ, Knaapen P, Leipsic J, Shaw LJ, Andreini D, et al. Rationale and design of the CREDENCE trial: Computed Tomographic evaluation of atherosclerotic DEterminants of myocardial IsChEmia. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16:190.
44. Kohan DE, Fioretto P, Tang W, List JF. Long-term study of patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment shows that dapagliflozin reduces weight and blood pressure but does not improve glycemic control. *Kidney Int*. 2014;85:962–71, <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.356> 2013.
45. Persson F, Nyström T, Jørgensen ME, Carstensen B, Gulseth HL, Thuresson M, et al. Dapagliflozin is associated with lower risk of cardiovascular events and all-cause mortality in people with type 2 diabetes (CVD-REAL Nordic) when compared with dipeptidase-4 inhibitor therapy: A multinational observational study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:344–51, <http://dx.doi.org/10.1111/dom.13077>.
46. ClinicalTrials.gov. Multicenter trial to evaluate the effect of dapagliflozin on the incidence of cardiovascular events (DECLARE-TIMI58). Identifier: NCT01730534.
47. Lytvyn Y, Bjornstad P, Udell JA, Lovshin JA, Cherney DZI. Sodium glucose cotransporter-2 inhibition in heart failure: Potential mechanisms, clinical applications, and summary of clinical trials. *Circulation*. 2017;136:1643–58.