

FEA Nefrología, Hospital Universitario Clínico San Cecilio,
Granada, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: miriambarrales89@gmail.com

(M. Barrales Iglesias).

0211-6995/© 2023 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/>).

<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.08.009>



Experiencia con dulaglutida en un paciente diabético y obeso en diálisis peritoneal incremental

Experience with dulaglutide in a diabetic and obese patient on incremental peritoneal dialysis

Sr. Director,

Hemos leído con interés el caso publicado recientemente por De la Flor et al. «Eficacia y seguridad de la semaglutida en un paciente diabético y obeso en hemodiálisis incremental. ¿Contribuye también a preservar la función renal residual?»¹, al que queremos aportar nuestra experiencia en diálisis peritoneal (DP) incremental.

La enfermedad renal (ER) diabética se asocia con un elevado incremento de la morbimortalidad, especialmente cardiovascular, y de progresión a ER crónica².

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR-GLP-1) son una familia de fármacos antihiper-glucemiantes que han demostrado una reducción potente de la HbA1c, bajo riesgo de hipoglucemia, reducción del peso y beneficios cardiovasculares y renales³. Además, los autores describen también los efectos favorables sobre la preservación de la función renal residual (FRR) en un paciente en hemodiálisis incremental¹. Sin embargo, en la actualidad la experiencia en pacientes en diálisis es limitada⁴.

Presentamos un varón de 71 años con diabetes mellitus tipo 2, ER secundaria a nefropatía diabética y cólicos renoureterales de repetición, hipertensión arterial, dislipemia y exfumador. Su índice de masa corporal (IMC) era de 32,9 kg/m² y su perímetro abdominal, de 110 cm.

Inició DP en 2020 de manera incremental con dos intercambios al día, uno de 2.000 cc de physioneal[®] 40 1,36% y uno de icodextrina nocturno; estaba en contraindicación temporal para el trasplante por obesidad grado 1. La creatinina sérica era de 6,39 mg/dl, el filtrado glomerular (FG) medido por CKD-EPI era de 8 ml/min/1,73 m², el aclaramiento de creatinina (ClCr) y el aclaramiento de urea (KrU) eran de 12,2 y 6,1 ml/min/1,73 m², respectivamente, ambos en orina de 24 horas; el índice de FG mediante la semisuma de ClCr y KrU era de 9,2 ml/min/1,73 m² y la proteinuria era de 1.680 mg/24 horas.

A pesar del buen control glucémico con 18 UI/día de insulina glargina, se añadió dulaglutida al tratamiento por su efecto en la reducción del peso y para mejorar el control metabólico en DP, de cara a posibilitar la opción del trasplante renal. La dosis de inicio fue 0,75 mg subcutánea semanal,

aumentando a 1,5 mg/semanal al mes, con buena tolerancia y sin hipoglucemias.

Al inicio del tratamiento no había datos de hiperhidratación. A las 4 semanas se redujo de manera significativa el porcentaje de masa grasa (un 26,8%) y aumentó el de masa magra (un 20,2%). A las 44 semanas la pérdida ponderal fue de 10,4 kg, se consiguió reducir las necesidades de insulina más del 50%, la hemoglobina glicada (HbA1c) se redujo un 16,4% y el IMC un 11,6%; en cuanto al perfil lipídico, los triglicéridos se redujeron un 44,7%, el colesterol total un 47,3% y el LDL hasta un 65,5%. Durante el seguimiento se redujo la dosis de antihipertensivos, efecto que probablemente pueda atribuirse a la bajada de peso, así como la disminución de insulino-terapia.

Desde el punto de vista renal, la diuresis se mantuvo en torno a 2 litros/día. El ClCr y KrU cayeron inicialmente, al igual que el Kt/V semanal total (a expensas fundamentalmente del Kt/V renal) para aumentar paulatinamente a lo largo de la evolución hasta estabilizarse. La excreción de creatinina y de urea en orina, normalizada a kilo de peso, se incrementaron a partir de la semana 12 de tratamiento. La tasa de catabolismo proteico (nPCR) estuvo estable (tabla 1). El paciente se trasplantó a los 14 meses de haber iniciado tratamiento con dulaglutida.

Hasta la fecha se han publicado series de casos con AR-GLP-1 en DP que han probado su eficacia y su seguridad, pero en nuestro conocimiento no existe experiencia previa con estos fármacos en pacientes en DP incremental ni su efecto sobre la FRR, tan importante en este tipo de técnica^{5,6}.

Al igual que describen De la Flor et al.¹, observamos un descenso significativo del peso, del perímetro abdominal y de la HbA1c y una mejoría del control tensional, del perfil lipídico y de la preservación de la FRR. En nuestro grupo consideramos que la FRR aporta grandes beneficios a los pacientes en diálisis, por lo que la dosis de esta se ajusta en función de ello⁷.

En las guías KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) sobre el manejo de la ER diabética de 2022 se remarcan los beneficios cardiovasculares y renales de los AR-GLP-1². La reducción ponderal es un objetivo fundamental en la nefroprotección de los pacientes con ER diabética y el sobrepeso una limitación importante para la inclusión en lista de espera de trasplante renal⁸. Por otro lado, la preservación de la FRR

Tabla 1 – Control evolutivo analítico y parámetros de diálisis peritoneal

| | Basal | Semana 4 | Semana 8 | Semana 12 | Semana 20 | Semana 28 | Semana 36 | Semana 44 |
|--|-------|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Parámetros analíticos, glucémicos y de composición corporal | | | | | | | | |
| Hb (g/dl) | 11,3 | 11,3 | 10,8 | 10,3 | 11,4 | 14 | 14,2 | 12,3 |
| Na+ (mmol/l) | 138 | 136 | 138 | 140 | 137 | 138 | 139 | 145 |
| K+ (mmol/l) | 5,2 | 4,5 | 4,7 | 5,1 | 4,5 | 4,8 | 4,6 | 4,6 |
| Albúmina sérica (mg/dl) | 3,8 | 4 | 3,7 | 5,1 | 4,5 | 4,8 | 4,6 | 4,6 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 188 | 278 | 138 | 147 | 135 | 144 | 144 | 104 |
| Colesterol total (mg/dl) | 188 | 145 | 97 | 123 | 118 | 125 | 121 | 99 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 34 | 33 | 29 | 36 | 31 | 34 | 35 | 38 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 116 | 65 | 40 | 58 | 60 | 62 | 57 | 40 |
| Glucosa sérica (mg/dl) | 206 | 128 | 109 | 96 | 82 | 84 | 85 | 87 |
| HbA1c (%) | 6,1 | 5,4 | 5,46 | 5,2 | NA | 5,1 | NA | NA |
| Peso (kg) | 89,5 | 87,6 | 86,8 | 85,8 | 85,3 | 83,5 | 80,4 | 79,1 |
| IMC (kg/m ²) | 32,9 | 32,2 | 31,9 | 31,5 | 31,3 | 30,7 | 29,5 | 29,1 |
| Perímetro abdominal (cm) | 110 | 109 | 106 | 106 | 104 | 104 | 104 | 102 |
| Índice de tejido magro (kg/m ²) | 16,8 | 20,2 | 13,3 | 15,3 | NA | 13,5 | 14,8 | NA |
| Índice de tejido graso (kg/m ²) | 14,9 | 10,9 | 17,4 | 15,2 | NA | 15,8 | 13,9 | NA |
| Sobrehidratación absoluta (litros) | 0,3 | 0,9 | 1,1 | 1 | NA | -0,2 | 0 | NA |
| Insulina glargina (UI/día) | 18 | 14 | 12 | 10 | 10 | 10 | 10 | 8 |
| Dulaglutida (mg/semana) | 0,75 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 | 1,5 |
| Evolución de la función renal residual y de los parámetros dialíticos | | | | | | | | |
| Creatinina sérica (mg/dl) | 7,1 | 7,3 | 8,1 | 8,5 | 8,2 | 9 | 9,2 | 9,7 |
| CKD-EPI (ml/min/1,73 m ²) | 7 | 7 | 6 | 6 | 6 | 5 | 5 | 5 |
| Urea sérica (mg/dl) | 151 | 134 | 129 | 150 | 126 | 149 | 141 | 144 |
| Creatinina orina (mg/dl) | 76 | 52 | 37 | 59 | NA | 73 | NA | 73 |
| Urea orina (mg/dl) | 968 | 618 | 470 | 827 | NA | 843 | NA | 753 |
| Diuresis residual (ml/24 h) | 1.800 | 2.000 | 2.000 | 2.000 | NA | 1.700 | NA | 1.900 |
| KrU (ml/min) | 8 | 6,4 | 5,1 | 7,7 | NA | 6,7 | NA | 6,9 |
| ClCr _o (ml/min/1,73 m ²) | 13,4 | 9,9 | 6,3 | 9,6 | NA | 9,5 | NA | 9,9 |
| IFG (ml/min/1,73 m ²) | 10,7 | 8,15 | 11,4 | 8,65 | NA | 8,1 | NA | 8,4 |
| CIU (l/sem) | 109,5 | 89,4 | 77,8 | 104,4 | NA | 90,5 | NA | 94,2 |
| Kt/V semanal total | 2,52 | 2,08 | 1,83 | 2,47 | NA | 2,22 | NA | 2,33 |
| Kt/V semanal peritoneal | 0,57 | 0,58 | 0,63 | 0,65 | NA | 0,57 | NA | 0,61 |
| Kt/V semanal renal | 1,95 | 1,50 | 1,20 | 1,82 | NA | 1,65 | NA | 1,72 |
| ClCr (l/sem) | 150,3 | 105,3 | 82 | 111 | NA | 104,6 | NA | 108,3 |
| ClCr (l/sem/1,73 m ²) | 132,8 | 93,9 | 73,4 | 99,7 | NA | 96,3 | NA | 100,1 |
| Cr U/kg (mg/kg) | 15,4 | 11,8 | 8,4 | 13,7 | NA | 14,8 | NA | 17,5 |
| U U/kg (mg/kg) | 194,4 | 141,6 | 108,3 | 192,3 | NA | 171,3 | NA | 180,8 |
| nPCR (g/kg/día) | 1,1 | 0,9 | 0,8 | 1,2 | NA | 1,1 | NA | 1,1 |
| CAC (mg/g) | 340 | NA | NA | NA | NA | NA | NA | 481 |
| PAS (mmHg) | 129 | 132 | 112 | 128 | 145 | 130 | 127 | 130 |
| PAD (mmHg) | 68 | 63 | 74 | 65 | 70 | 66 | 66 | 62 |

CAC: cociente albúmina/creatinina; CKD-EPI: estimación de filtrado glomerular según *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*; ClCr: aclaramiento de creatinina; ClCr_o: aclaramiento de creatinina en orina de 24 h; CIU: aclaramiento de urea; Cr U/kg: excreción de creatinina en orina por kilo de peso; Hb: hemoglobina; Hb1Ac: hemoglobina glicada; HDL: colesterol de lipoproteínas de alta densidad; IFG: índice de filtrado glomerular; IMC: Índice de masa corporal; K+: potasio plasmático; KrU: aclaramiento renal de urea residual; Kt/V: eficacia de tratamiento dialítico; LDL: colesterol de lipoproteínas de baja densidad; NA: no asignado; Na+: sodio plasmático; nPCR: tasa de catabolismo proteico; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; U U/kg: excreción de urea en orina por kilo de peso.

es primordial para la supervivencia de la técnica en DP⁹. En este sentido, además de los beneficios a nivel cardiovascular, los AR-GLP-1 pueden ser una excelente opción de tratamiento en pacientes diabéticos y obesos en DP.

En nuestra experiencia, dulaglutida ha resultado ser una opción eficaz y segura en pacientes diabéticos obesos en DP incremental con beneficios metabólicos y sobre la FRR.

BIBLIOGRAFÍA

1. De la Flor JC, Deira J, Monzón T, Valga F, Albarracín C, Ruiz E, et al. Eficacia y seguridad de la semaglutida en un paciente diabético y obeso en hemodiálisis incremental. ¿Contribuye también a preservar la función renal residual? *Nefrología*. 2023;43:491-515.
2. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group*. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102:S1-127.
3. Górriz JL, Soler MJ, Navarro-González JF, García-Carro C, Puchades MJ, d'Marco L, et al. GLP-1 receptor agonists and diabetic kidney disease: A call of attention to nephrologists. *J Clin Med*. 2020;9:947.
4. Saito S, Nakao T. Semaglutide, a newly available glucagon-like peptide receptor agonist, shows remarkable favorable effects in hemodialysis patients with obesity and type 2 diabetes. *Ther Apher Dial*. 2022;26:242-3.

5. Hiramatsu T, Ozeki A, Asai K, Saka M, Hobo A, Furuta S. Liraglutide improves glycemic and blood pressure control and ameliorates progression of left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes mellitus on peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial.* 2015;19:598-605.
6. Jacobsen LV, Hindsberger C, Robson R, Zdravkovic M. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol.* 2009;68:898-905. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03536.x>.
7. Deira J, Suárez MA, López F, García-Cabrera E, Gascón A, Torregrosa E, et al. IHDIP: A controlled randomized trial to assess the security and effectiveness of the incremental hemodialysis in incident patients. *BMC Nephrol.* 2019;20:8.
8. Cases A. Agonistas del receptor de péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Una aproximación para el nefrólogo. *Nefrología.* 2023;43:399-412.
9. Perl J, Bargman JM. The importance of residual kidney function for patients on dialysis: A critical review. *Am J Kidney Dis.* 2009;53:1068-81.

Silvia González Sanchidrián*,
Sandra Gallego Domínguez, Elena Jiménez Mayor,
Pedro Jesús Labrador Gómez
y Javier Deira Lorenzo

Servicio de Nefrología, Hospital San Pedro de Alcántara, Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Cáceres, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: silvia_goz@hotmail.com
(S. González Sanchidrián).

0211-6995/© 2023 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/>).
<https://doi.org/10.1016/j.nefro.2023.10.004>

Contestación a «Experiencia con dulaglutida en un paciente diabético y obeso en diálisis peritoneal incremental». Respuesta a carta relacionada

Response to “Experience with dulaglutide in an obese diabetic patient on incremental peritoneal dialysis”. Response to related letter



Sr. Director,

Agradecemos el interés que los autores de esta carta han mostrado por nuestro trabajo¹. Coincidimos plenamente con el comentario sobre los beneficios a nivel cardiovascular de los agonistas del receptor de GLP-1 (arGLP-1) como una excelente opción de tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y obesidad en tratamiento con diálisis peritoneal (DP). Sin embargo, a fecha de hoy no existe una evidencia publicada sobre la experiencia del uso de estos fármacos en pacientes en DP.

Los arGLP-1 no tienen indicación por ficha técnica para administrarse en sujetos con filtrado glomerular estimado (FGe) < 15 ml/min/1,73 m². Sin embargo, conviene recordar que dicho grupo se divide, según su estructura química, en incretín-miméticos y análogos del GLP-1 humano; y estos últimos, en los que se incluyen liraglutida, dulaglutida y semaglutida, no se eliminan por vía renal, sino que se metabolizan mediante enzimas proteolíticas sin que se haya identificado un órgano específico como principal ruta de eliminación^{2,3}. Además, en la actualidad no se conoce bien la vía por la que los arGLP-1 pueden proporcionar un beneficio renal, pero probablemente implica una combinación de efectos directos e indirectos, como la estimulación de la natriuresis a nivel del túbulo proximal, la inhibición del sistema renina angiotensina, la disminución de la hipoxia renal, la disminu-

ción de la aterosclerosis glomerular y la mejora del control glucémico, de la tensión arterial, de la reducción del peso, respectivamente, entre otros^{4,5}.

Por lo tanto, a pesar de que los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) G5 (definida por un FGe < 15 ml/min/1,73 m²) con o sin tratamiento renal sustitutivo (hemodiálisis, DP o trasplante renal) no han sido incluidos en los grandes estudios pivotaes de los arGLP-1⁶, los resultados provenientes de diferentes ensayos clínicos aleatorizados con pequeño tamaño muestral y series de casos, principalmente en población en ERC avanzada⁷, hemodiálisis⁸ y trasplante renal⁹, evidencian que los pacientes sometidos a DP también se podrían beneficiar de la eficacia de los arGLP-1 en la mejoría del control glucémico, en la disminución de las cifras de presión arterial, así como en la pérdida de peso^{10,11}. Recientemente, el grupo de trabajo del estudio *Effect of semaglutide versus placebo on the progression of renal impairment in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease* (FLOW), un ensayo clínico de fase 3 que incluye más de 3.000 pacientes con DM2 y ERC moderada-severa (FGe 25-75 ml/min/1,73 m² y cociente albumina-creatinina 300-5.000 mg/g) (NCT03819153). El primero en incluir resultados de enfermedad renal como objetivo primario, el cual definirá la eficacia clínica y la seguridad renal del semaglutida (arGLP-1), cuya finalización se preveía en 2024, ha decidido detener el ensayo en base a la recomendación del comité independiente de supervisión