

Nuevas oportunidades en el tratamiento antidiabético oral en el paciente con enfermedad renal crónica

Sheila Bermejo^{1,2,3}, Julio Pascual^{1,4}, María José Soler^{1,4}

¹ Servicio de Nefrología. Hospital del Mar. Barcelona

² Servicio de Nefrología. Fundació Althaia. Manresa, Barcelona

³ Departamento de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona

⁴ REDinREN. Instituto de Salud Carlos III. RD16/0009

NefroPlus 2017;9(2):14-27

RESUMEN

La diabetes mellitus es una importante enfermedad en el ámbito mundial, con una elevada prevalencia. A su vez, la diabetes mellitus es la primera causa conocida de enfermedad renal crónica. Los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica presentan un riesgo cardiovascular aumentado y, por consiguiente, una mayor morbimortalidad. Es por ello que el tratamiento en estos pacientes es sumamente importante. Una gran parte del arsenal terapéutico que disponemos para el control de la diabetes mellitus es complejo en los pacientes con enfermedad renal crónica, ya sea por ajuste de dosis, aumento de efectos adversos o escasa evidencia. Conviene mencionar que hasta el año 2000 el tratamiento de la diabetes mellitus en el paciente con enfermedad renal crónica avanzada se limitaba mayoritariamente a la administración de insulina subcutánea. En la última década aparecen nuevos antidiabéticos orales que pueden ser administrados en pacientes con enfermedad renal crónica. El presente documento pretende realizar un recorrido por toda la terapéutica (desde la más conocida a la más novedosa) de la cual disponemos con la finalidad de poder escoger el mejor tratamiento en cada uno de los pacientes con enfermedad renal crónica.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2. Enfermedad renal crónica. Antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

La diabetes mellitus (DM) es uno de los problemas de salud más importantes en el ámbito mundial. Actualmente, la DM está considerada una pandemia mundial, con 415 millones de afectados en el mundo. Según las proyecciones de la International Diabetes Federation, se espera que esta cifra aumente hasta 642 millones en 2040, en su gran mayoría en países en desarrollo¹. En España, entre un 6 y un 10% de la población general padece DM².

Durante la historia natural de la DM se pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares, con importantes consecuencias en la morbimortalidad de los pacientes que las padecen. Una de las

complicaciones más importantes de la DM es el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC), la cual es un importante marcador pronóstico en los pacientes diabéticos³. En Cataluña, la DM es la primera causa de ERC conocida⁴, siendo un 17% de los casos incidentes durante el año 2015. A los 10 años del diagnóstico de DM tipo 2 (DM2), un 25% presentará microalbuminuria, un 5% presentará macroalbuminuria y un 0,8%, elevación de creatinina o insuficiencia renal avanzada⁵.

La presencia de ERC influye en el control glucémico, por sus efectos en la farmacocinética y farmacodinamia de los diferentes tipos de antidiabéticos orales. Así, según el grado de reducción de la función renal, se pueden producir peligrosos aumentos de valores de dichos fármacos y aumentar el riesgo de hipoglucemia⁶.

Objetivos de control glucémico de la diabetes mellitus

La DM es un importante factor de riesgo modificable para el desarrollo de ERC, por lo tanto es lógico pensar que si se logra un buen control glucémico se obtendrá un impacto positivo en la morbimortalidad de los pacientes³. La hemoglobina glucosil-

Correspondencia: María José Soler

Servicio de Nefrología.

Hospital del Mar. Fundació IMIM.

Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona.

msoler@parcdesalutmar.cat

Tabla 1. Objetivo de control glucémico en población general y en pacientes afectados de enfermedad renal crónica

	Valor de HbA1c	
	Pacientes diabéticos con FGe > 45 ml/min/m ²	Pacientes diabéticos con FGe ≤ 45 ml/min/m ²
Objetivo general	< 7% (53 mmol/l)	< 7,5% (58 mmol/l)
Pacientes frágiles	< 8% (64 mmol/l)	< 8,5% (64 mmol/l)
Polimedicación		
Alto riesgo de hipoglucemia		
Esperanza de vida limitada		
Complicaciones cardiovasculares asociadas		
Pacientes no frágiles	< 6,5% (48 mmol/l)	< 7% (53 mmol/l)
Monoterapia		
DM de corta duración		
Larga esperanza de vida		
Bajo riesgo de hipoglucemia		

DM: diabetes mellitus; FGe: filtrado glomerular estimado; HbA1c: hemoglobina glucosilada.

lada (HbA1c) constituye el parámetro que mejor refleja la glucemia media de los 3 meses previos, y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la DM⁷.

Tanto la guía clínica europea⁸, como las americanas^{9,10} y la española⁷, establecen los siguientes objetivos para la DM en general (tabla 1):

- Un objetivo general es la obtención de un valor de HbA1c < 7% (53 mmol/l).
- Un valor de HbA1c < 6,5% (48 mmol/l) se debe considerar en un grupo seleccionado de pacientes con riesgo bajo de padecer hipoglucemia, breve duración de la DM, DM2 tratada solo con estilos de vida o con monoterapia con metformina, larga expectativa de vida y sin ninguna enfermedad cardiovascular significativa asociada.
- Un nivel de HbA1c < 8% (64 mmol/l) en pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, expectativa de vida limitada, complicaciones cardiovasculares avanzadas y polimedición asociada (incluida insulina).

Sin embargo, en el caso de los pacientes afectados de ERC hay que tener en consideración que la evidencia de que un tratamiento intensivo tenga un efecto sobre la pérdida de la tasa de filtración glomerular (FG) estimada (FGe) es escasa⁹. Además, la propia ERC es un factor de riesgo para padecer hipoglucemias¹¹. Por lo que, en general, los objetivos de valores de HbA1c son más laxos, sobre todo en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular y comorbilidades elevadas¹⁰.

Así pues, en los pacientes con FGe ≤ 45 ml/min/1,73 m² que tengan uno de los factores de fragilidad —importante riesgo de hipoglucemia, falta de motivación, esperanza de vida limitada, complicaciones micro-/macrovasculares o enfermedad cardiovascular—, el objetivo de HbA1c será ≤ 8,5% (69 mmol/l) (tabla 1). Para los pacientes que se controlan con un fármaco o solo con medidas higienicodietéticas, el objetivo de HbA1c es ≤ 7% (53 mmol/l). Los pacientes que presenten una DM de más de 10 años de evolución, polimedificada pero sin factores de fragilidad, el objetivo de HbA1c será ≤ 8% (64 mmol/l). Para el resto de pacientes, el objetivo de HbA1c será ≤ 7,5% (58 mmol/l)¹².

ANTIDIABÉTICOS ORALES*

Los antidiabéticos orales son fármacos diseñados para disminuir los valores de glucemia por diversos mecanismos. A lo largo de los años se han desarrollado diferentes grupos de familias de fármacos, cada uno de las cuales tiene diferentes dianas terapéuticas. En la figura 1 se resume el mecanismo de acción de cada uno. Los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (DPP-4), sulfonilureas, meglitinidas y análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) promueven la liberación de insulina por parte del páncreas. La metformina y los inhibidores de la alfa-glucosidasa reducen la absorción de glucosa a nivel intestinal. Además, tanto la metformina como las glitazonas

*Incluimos en esta revisión no solo los antidiabéticos orales, sino también los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1), que se administran por vía subcutánea.

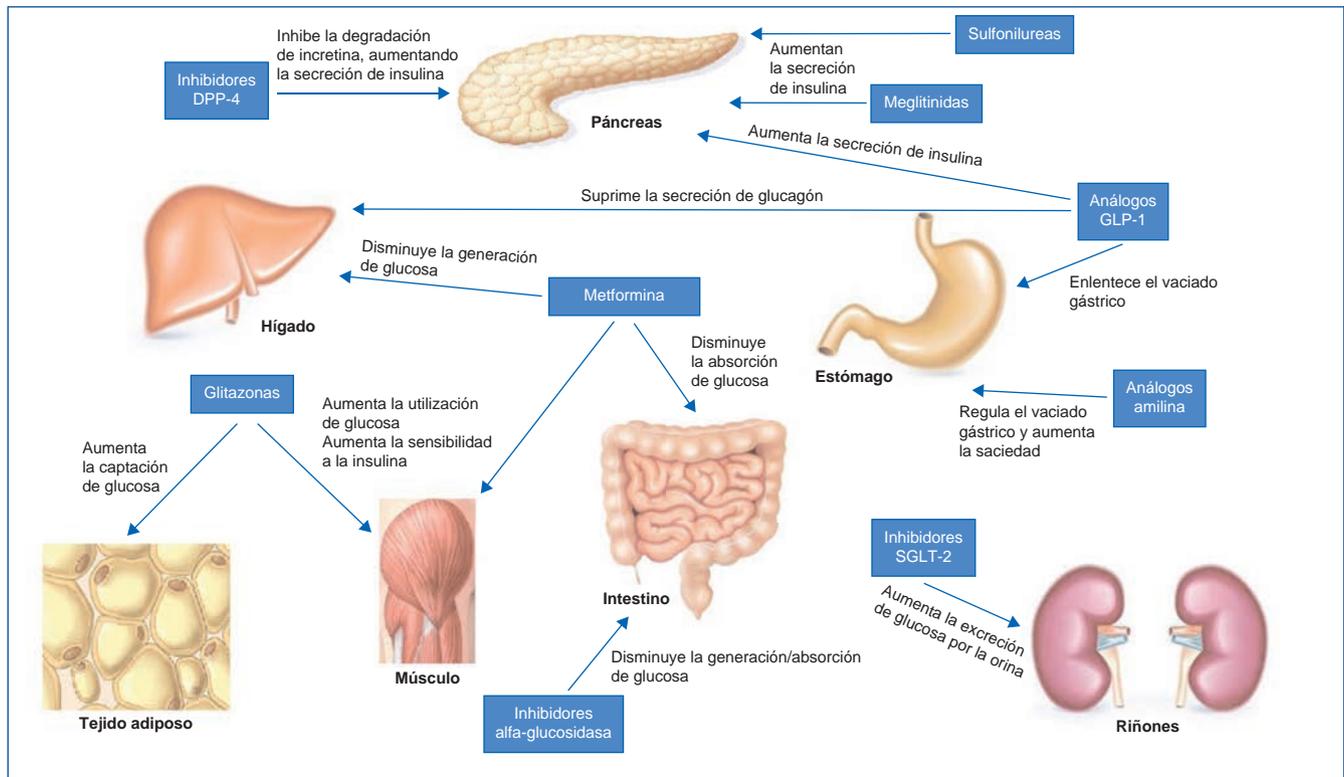


Figura 1. Mecanismo de acción de los diferentes tipos de antidiabéticos orales.

DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2. Adaptado de referencia 6.

aumentan el uso de glucosa y la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos. Los análogos de la amilina reducen la cantidad de glucosa ingerida, puesto que aumenta la saciedad a través de una regulación gástrica. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT-2) bloquean la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo renal aumentando su excreción por la orina⁶.

Terapias con antidiabéticos orales convencionales

Las terapias convencionales usadas en los pacientes con DM2 incluyen metformina, sulfonilureas, tiazolidinedionas, meglitinidas, inhibidores de la alfa-glucosidasa, análogos de la amilina y agonistas dopaminérgicos. La mayoría de ellos requiere ajuste de dosis según FGe e incluso se recomienda suspensión según ficha técnica con FGe ≤ 45 o $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, dado el riesgo de padecer hipoglucemias o acidosis láctica¹³. En la tabla 2 mostramos un resumen de los fármacos en cuanto a su mecanismo de acción, ventajas y desventajas clínicas y coste.

Biguanidas

La metformina es la biguanida más usada y se recomienda como tratamiento de primera elección en todas las guías clínicas de DM^{7-9,14}. Además, su precio es bajo, tiene un buen perfil de seguridad, confiere un bajo riesgo de hipoglucemia y su uso se ha asociado a un menor desarrollo de complicaciones cardiovasculares^{15,16}.

El mecanismo de acción consiste en la activación de la proteína cinasa dependiente de AMP (AMPK), que inhibe la producción hepática de glucosa. En el hígado, la activación de AMPK suprime la gluconeogénesis y disminuye la biosíntesis de ácidos grasos y colesterol¹⁷. Además, la metformina promueve la fosforilación de los receptores de la insulina, reduce la entrada de sustratos glucogénicos (lactato y alanina) y bloquea la respiración mitocondrial. A nivel muscular, la metformina mejora la captación de insulina y glucosa mediante la estimulación de los receptores de insulina tirosinasa y de los transportadores-4 de glucosa¹⁸. Por último, la metformina tiene un efecto intestinal más limitado disminuyendo la absorción de glucosa¹⁷.

La metformina se elimina fundamentalmente a nivel renal, mediante FG y secreción tubular, por ello requiere ajuste de dosis en pacientes afectados de ERC. Se puede utilizar con seguridad¹⁹ en pacientes incluso con FGe de $30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, con ajuste de dosis en FGe de $60-30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. En los pacientes con riesgo de padecer deterioro de la función renal, con lo cual están bajo tratamiento con diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos o riesgo de deshidratación, es importante evaluar la función renal de forma periódica³.

Además de los efectos hipoglucemiantes, se han atribuido otros efectos a nivel sistémico al uso de la metformina, como son efectos antiinflamatorios, antioxidantes, reducción de peso, reduc-

Tabla 2. Características de los antidiabéticos orales convencionales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2

Clase	Compuestos	Mecanismos celulares	Acción fisiológica primaria	Ventajas	Desventajas	Coste
Biguanidas	Metformina	Activa la AMPK	Disminuye la producción de glucosa hepática	<ul style="list-style-type: none"> – Amplia experiencia – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye ECV – Eficacia relativamente mayor con la HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios gastrointestinales – Deficiencia vitamina B₁₂ – Contraindicaciones: FGe < 30 ml/min/m², acidosis, hipoxia, deshidratación, etc. – Riesgo acidosis láctica 	Bajo
Sulfonilureas segunda generación	Gliburida Glipizida Glimepirida Gliclazida	Cierra los canales K _{ATP} en las membranas de las células beta-pancreáticas	Aumenta la secreción de insulina	<ul style="list-style-type: none"> – Amplia experiencia – Disminuye riesgo microvascular – Eficacia relativamente mayor con HbA1c 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia – Aumento de peso 	Bajo
Meglitinidas	Repaglinida	Cierra los canales K _{ATP} en las membranas de las células beta-pancreáticas	Aumenta la secreción de insulina	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Flexibilidad de la dosificación – Programa de dosis frecuentes 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia – Aumento de peso 	Moderado
Glitazonas	Pioglitazona	Activa el factor de transcripción nuclear PPAR-γ	Aumenta la sensibilidad a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Eficacia relativamente mayor con la HbA1c – Durabilidad – Disminución de triglicéridos (pioglitazona) – Disminución de riesgo de ECV 	<ul style="list-style-type: none"> – Aumento de peso – Edema/insuficiencia cardíaca – Fracturas óseas 	Bajo

Tabla 2. Características de los antidiabéticos orales convencionales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2 (cont.)

Clase	Compuestos	Mecanismos celulares	Acción fisiológica primaria	Ventajas	Desventajas	Coste
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	Acarbosa Miglitol	Inhibe la alfa-glucosidasa intestinal	Retrasa la digestión/absorción intestinal de carbohidratos	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – No sistémico – Disminución de ECV 	<ul style="list-style-type: none"> – Eficacia generalmente moderada para la HbA1c – Efectos secundarios gastrointestinales – Dosis frecuentes 	De bajo a moderado
Agonistas de la dopamina	Bromocriptina	Activa los receptores dopaminérgicos	<ul style="list-style-type: none"> – Modula la regulación hipotalámica del metabolismo – Aumenta la sensibilidad a la insulina 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminuye ECV 	<ul style="list-style-type: none"> – Eficacia moderada para HbA1c – Mareos/síncope – Náuseas – Fatiga – Rinitis 	Alto
Análogos de amilina	Pramlintida	Activa los receptores de amilina	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la secreción de glucagón – Retrasa el vaciado gástrico – Aumenta la saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de peso 	<ul style="list-style-type: none"> – Eficacia moderada para la HbA1c – Efectos secundarios gastrointestinales – Riesgo de hipoglucemia – Dosis frecuentes – Requisitos capacitación – Inyectable 	Alto

ECV: enfermedad cardiovascular; HbA1c: hemoglobina glucosilada; PPAR- γ : receptor activado por el proliferador del peroxisoma gamma.

ción de efectos secundarios de los antirretrovirales, anticancerígenos, etc.²⁰. Sin embargo, son necesarios más estudios para obtener resultados más concluyentes.

Las náuseas y diarreas son los efectos secundarios más frecuentes que comporta el tratamiento con metformina. Dicho efecto se puede minimizar iniciando el tratamiento a dosis bajas, incrementándolo lentamente y hacer coincidir la toma de medicación con las comidas⁶. La acidosis láctica es una complicación potencialmente letal, aunque tiene una baja incidencia (5/100.000 pacientes/año), y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia y procesos concomitantes²¹. Por todo ello se recomienda

la suspensión temporal en los pacientes que padezcan vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. De la misma forma, cuando se administren contrastes yodados o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 h antes y esperar 48 h para su reintroducción posprocedimiento³.

Sulfonilureas

La primera generación de sulfonilureas (aceohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) ha sido reemplazada por la segunda generación, que incluye la glicazida, glimepirida, glíquidona, glipizida y glibenclamida.

Las sulfonilureas, en general, tienen una buena tolerancia y su coste es bajo. Se unen a las células beta-pancreáticas y estimulan la liberación de insulina independientemente de los valores de glucemia⁶. Por ello tienen un alto riesgo de hipoglucemia, que se incrementa en los pacientes afectados de ERC dado el fallo en la neoglucogénesis renal y acumulación del fármaco²². La glimepirida y glicazida son las que tienen un menor riesgo de hipoglucemia y son de única toma diaria⁷. La gliquidona no requiere ajuste de dosis en los diversos estadios de ERC. La glimepirida necesita ajuste de dosis hasta ERC estadio 4⁶, sin embargo, es recomendable que su uso se limite a pacientes³ con FGe > 60 ml/min/1,73 m². La glibenclamida está contraindicada con FGe < 60 ml/min/1,73 m².

Un aspecto importante de las sulfonilureas es que tienen una fuerte unión a proteínas plasmáticas (particularmente albúmina), por lo que no se pueden eliminar mediante hemodiálisis. Asimismo, es importante conocer que el tratamiento concomitante con otros fármacos (bloqueadores beta, warfarina, salicilatos, gemfibrozilo, sulfamidas y tiazidas) puede desplazar las sulfonilureas de su unión con la albúmina aumentando sus valores plasmáticos y, como consecuencia, aumenta el riesgo de hipoglucemia³.

Meglitinidas

Las meglitinidas (repaglinida y nateglinida) estimulan la secreción de insulina del páncreas mediante el cierre de los canales de K_{ATP} en la membrana de las células beta-pancreáticas. Dicho mecanismo es similar al de las sulfonilureas pero en un lugar de unión diferente. Como consecuencia, provocan una reducción en la salida de glucosa⁶. Su efecto secundario más importante es la hipoglucemia, sin embargo, se acepta que el riesgo de hipoglucemia es menor que el que se presenta con las sulfonilureas²³. El metabolismo de las meglitinidas es hepático, con una eliminación renal del 10%, y tienen una semivida corta, por lo que requieren una dosificación más frecuente que las sulfonilureas.

La repaglinida se puede usar en cualquier estadio de ERC, incluso en diálisis, aunque se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis baja (0,5 mg)³. La nateglinida, sin embargo, no está recomendada en la ERC avanzada, dado que tiene un metabolito activo que se elimina a nivel renal³.

Tiazolinedionas (glitazonas)

Las glitazonas aumentan la sensibilidad a la insulina: reducen la resistencia a la insulina, aumentan la captación de glucosa en los músculos y en el tejido adiposo y disminuyen la secreción de glucosa a nivel hepático. Además, preservan la función de las células beta-pancreáticas: aumentan la adipogénesis, entrada de ácidos grasos y lipogénesis y reducen la neoglucogénesis y el valor de ácidos grasos en plasma²⁴. La única glitazona comercializada en Europa es la pioglitazona, la cual no necesita ajuste de dosis sea cuál sea el estadio de ERC, incluso en diálisis.

La pioglitazona no aumenta el riesgo de padecer hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y ha aportado beneficios cardio-

vasculares y de nefroprotección en ERC²⁵. Sin embargo, se ha evidenciado que aumenta la retención hidrosalina y con ello episodios de insuficiencia cardíaca, osteoporosis, fracturas y un posible incremento de riesgo de cáncer de vejiga^{26,27}.

Así pues, la pioglitazona se puede utilizar en todos los estadios de ERC sin ajuste de dosis, aunque se debe evitar su indicación con FGe < 30 ml/min/1,73 m² dado el riesgo que presenta de retención hidrosalina³.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa (acarbose y miglitol) bloquean a una enzima del epitelio intestinal encargada de la hidrólisis de los oligosacáridos, trisacáridos y disacáridos en la glucosa y otros monosacáridos⁶. Con ello se logra una disminución de la absorción de glucosa sin inducir riesgo de hipoglucemias. El efecto secundario más frecuente es la presencia de diarrea y flatulencia, así como la necesidad de una dosificación frecuente a lo largo del día. En el caso de los pacientes con ERC, se produce un acúmulo de metabolitos derivados tanto de acarbose como de miglitol, por lo cual su uso está limitado en estos casos²⁸. La acarbose se podría utilizar hasta estadios de ERC con FGe < 25 ml/min/1,73 m². El miglitol debería evitarse en cualquier estadio de ERC.

Análogos de la amilina

La pramlintida es un análogo de la amilina, la cual es una hormona neuroendocrina sintetizada y almacenada en la célula beta-pancreática y se secreta junto con insulina. La amilina regula los valores de glucosa en respuesta a la ingesta alimentaria, control en el vaciado gástrico y en la secreción de glucagón posprandial y aumenta la saciedad²⁹. Sus efectos secundarios son básicamente gastrointestinales, tiene un alto coste y tiene una eficacia moderada para disminuir la HbA1c¹⁴. La dosis de pramlintida no debería modificarse en los estadios de ERC 2-4 y no existe una evidencia del uso de este fármaco en pacientes con ERC estadio 5⁶.

Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (bromocriptina) modulan la regulación hipotalámica del metabolismo y aumentan la sensibilidad a la insulina mediante la activación de los receptores dopaminérgicos¹⁴. El riesgo de hipoglucemia es bajo y tienen un potencial efecto beneficioso cardiovascular³⁰; sin embargo, tienen una eficacia moderada en el descenso de las cifras de HbA1c. Los principales efectos secundarios son la fatiga, náuseas, rinitis, mareos o síncope. La eliminación renal de la bromocriptina es mínima, sin embargo, se recomienda una monitorización estrecha de la función renal en pacientes afectados de ERC¹³.

Terapias con nuevos antidiabéticos orales

Los nuevos agentes antidiabéticos incluyen los inhibidores de DPP-4, los análogos de GLP-1 y los inhibidores de SGLT-2. En la tabla 3 se resumen las características de cada familia de estos fármacos.

Tabla 3. Características de los nuevos antidiabéticos orales para orientar las opciones terapéuticas personalizadas en pacientes con diabetes tipo 2

Clase	Compuestos	Mecanismos celulares	Acción fisiológica primaria	Ventajas	Desventajas	Coste
Inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina	Inhibe la actividad de la DPP-4, aumentando las concentraciones de incretina activa posprandial	<ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la secreción de insulina (dependiente de glucosa) – Disminuye la secreción de glucagón (dependiente de glucosa) 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Buena tolerancia 	<ul style="list-style-type: none"> – Angioedema/urticaria – Aumenta el riesgo de pancreatitis aguda – Aumenta el riesgo de insuficiencia cardíaca (saxagliptina) 	Alto
	Saxagliptina					
	Linagliptina					
	Alogliptina					
	Vildagliptina					
Análogos del receptor de GLP-1	Exenatida	Activa los receptores de GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> – Aumenta la secreción de insulina (dependiente de glucosa) – Disminuye la secreción de glucagón (dependiente de glucosa) – Retrasa el vaciado gástrico – Aumenta la saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminución de peso – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de ECV (liraglutida) 	<ul style="list-style-type: none"> – Efectos secundarios gastrointestinales – Aumento de la frecuencia cardíaca – Aumenta el riesgo de pancreatitis aguda – Inyectable – Requisitos de capacitación – Hiperplasia de células C/tumores medulares en animales 	Alto
	Exenatida de liberación extendida					
	Liraglutida					
	Albiglutida					
	Lixisenatida					
	Dulaglutida					
Inhibidores de SGLT-2	Canaglifozina	Inhibe el SGLT-2 en el túbulo proximal	Bloquea la reabsorción de glucosa a nivel renal, aumentando la glucosuria	<ul style="list-style-type: none"> – Hipoglucemia infrecuente – Disminución de peso – Disminuye la liberación de glucosa posprandial – Disminución de ECV (empaglifozina) 	<ul style="list-style-type: none"> – Infecciones genitorinarias – Poliuria – Hipotensión/mareos – Aumento de LDL – Aumento de creatinina (transitorio) 	Alto
	Dapaglifozina					
	Empaglifozina					

ECV: enfermedad cardiovascular; LDL: lipoproteínas de baja densidad; DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa-4

El polipéptido insulínotropo dependiente de glucosa (GDIP) y el GLP-1 son dos péptidos intestinales que se liberan en función de la cantidad de glucosa o nutrientes que están presentes en el intestino³¹. La función principal de estos péptidos es promover la secreción de insulina, lo que es conocido como "efecto incretina". Además, GLP-1 suprime la liberación de glucagón. Estos péptidos se inhiben gracias a la enzima DPP-4, con lo cual se reduce su vida media de forma importante. En los pacientes afectados de DM2, la vía incretina está atenuada, lo que contribuye a la hiperglucemia posprandial. Los inhibidores selectivos de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina) limitan la degradación de GLP-1 y GDIP, produciendo un aumento en la liberación de insulina y una disminución de la concentración de glucagón³².

El coste de estos fármacos es elevado. Dado que la secreción de insulina derivada del efecto incretina es dependiente de la glucosa, el riesgo de hipoglucemias es bajo³³. Se ha asociado un aumento de riesgo de padecer pancreatitis aguda o de tumores pancreáticos³⁴, así como un mayor riesgo de presentar episodios de insuficiencia cardíaca³⁵.

La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar, por lo que no requiere ajuste de dosis en los pacientes con ERC, incluso en ERC avanzada y diálisis³⁶. La sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en su mayor parte a nivel renal, por lo que se requiere ajuste de dosis a partir de ERC con FG < 50 ml/min/m², pudiéndose utilizar en todos los estadios de ERC³⁷.

Agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón

Los agonistas de GLP-1 tienen un efecto incretínico directo, de tal forma que promueven la secreción de insulina dependiente de glucosa por las células beta-pancreáticas, suprimen la secreción de glucagón y enlentecen el vaciado gástrico⁶.

El efecto adverso más frecuente es intolerancia gastrointestinal (diarreas, vómitos, náuseas), que puede ser más frecuente en pacientes con ERC. Tienen un bajo riesgo de hipoglucemia, inducen pérdida de peso y tienen un coste elevado. Los análogos de GLP-1 han demostrado beneficios en cuanto a mortalidad, control de cifras de presión arterial, reducción de HbA1c y pérdida de peso³⁸. En el ensayo clínico LEADER³⁹, en pacientes de alto riesgo cardiovascular se han asociado a un efecto protector frente a episodios cardiovasculares.

Los fármacos comercializados en España son exenatida, liraglutida, lixisenatida, albiglutida y dulaglutida. En general son fármacos con una experiencia limitada en ERC. La exenatida, la exenatida de acción prolongada y la lixisenatida pueden emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con FG > 50 ml/min/1,73 m². La exenatida puede administrarse en pacientes con FG entre 30 y 50 ml/min/1,73 m², procediendo a una cuidadosa escalada de dosis. La lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos⁷. La liraglutida puede emplearse sin ajuste de dosis hasta FG > 30 ml/min/m² y se desaconseja su uso con filtrados más bajos.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del SGLT-2 comercializados en España son la dapaglifozina, la canaglifozina y la empaglifozina. Estos fármacos actúan bloqueando la activación del transportador sodio-glucosa subtipo 2 a nivel del túbulo proximal, donde se reabsorbe un 90% de la glucosa filtrada en el glomérulo. Así pues, aumenta la eliminación de glucosa urinaria⁴⁰ disminuyendo los valores de glucemia con un bajo riesgo de hipoglucemia. Además, se ha evidenciado una serie de efectos añadidos como son pérdida de peso, disminución de las cifras de presión arterial y una mejoría del perfil metabólico de los pacientes⁴¹. Los efectos secundarios son la aparición y/o empeoramiento de infecciones urogenitales, cansancio, deshidratación y deterioro de función renal (sobre todo en pacientes en tratamiento concomitante con diuréticos)⁶.

A nivel renal se han descrito efectos beneficiosos de los pacientes con nefropatía diabética como consecuencia de la disminución de la presión intraglomerular y otros mecanismos en estudio en la actualidad. Es de interés mencionar que la inhibición de SGLT-2 puede normalizar la concentración de NaCl a nivel de la mácula densa reduciendo la hiperfiltración glomerular y la albuminuria⁴².

La dapaglifozina es el primer fármaco comercializado en España y no está indicado en pacientes con FGe < 60 ml/min/m². Si durante el tratamiento, la función renal se deteriora y desciende por debajo de FGe < 60 ml/min/m², debe interrumpirse el tratamiento³. La empaglifozina es un novedoso fármaco cuyo perfil de seguridad no se ve afectado por la función renal, sin embargo, la capacidad para eliminar glucosa en la orina disminuye conforme avanza la gravedad de la ERC. Así pues, aunque en principio no se requiere ajuste de dosis en pacientes con ERC, se disminuye dosis en pacientes con FGe < 60 ml/min/m² y no se recomienda su uso⁴³ con FGe < 45 ml/min/m². El estudio EMPA-REG OUTCOME⁴⁴ mostró que el tratamiento con empaglifozina disminuía el riesgo de padecer infarto de miocardio, accidente vascular cerebral y muerte cardiovascular, por lo que la Food and Drug Administration agregó una nueva indicación con el fin de reducir el riesgo de muerte cardiovascular en adultos con diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. A nivel renal, en pacientes de alto riesgo cardiovascular, la empaglifozina se ha asociado a una lenta progresión de la enfermedad renal y menor tasa de eventos renales en pacientes de alto riesgo cardiovascular⁴⁵. La canaglifozina es un inhibidor de SGLT-2, el cual requiere ajuste de dosis cuando FGe < 60 ml/min/m² y no se recomienda su uso⁴³ con FGe < 45 ml/min/m². En el estudio CANVAS y CANVAS-R⁴⁶, la canaglifozina evidenció un efecto beneficioso en los pacientes de alto riesgo cardiovascular disminuyendo los episodios cardiovasculares. Sin embargo, el grupo tratado con canaglifozina presentó un aumento de riesgo de amputación del dedo del pie o metatarso. A nivel renal, el tratamiento con canaglifozina objetivó un posible beneficio en cuanto a la evolución de la albuminuria, la evolución del FG, la necesidad de terapia renal substitutiva y muertes de causa renal. Actualmente está en marcha el ensayo CREDENCE (clinical trials.gov, identificador: NCT02065791), que está diseñado para estudiar si el tratamiento con canaglifozina tiene un efecto renal beneficioso en cuanto a la evolución de la

Estadio	G1-2	G3a	G3b	G4	G5	Diálisis	
FGe (ml/min(m ²))	90	60	50	45	30	20	15
Metformina	2.550 mg/día		1.275 mg/día				
Glibenclamida	15 mg/día						
Glicazida	120 mg/día						
Glimepirida	6 mg/día	4-6 mg/día					
Glipizida	40 mg/día	Inicio 2,5 mg/día					
Repaglinida	16 mg/día		Inicio 0,5 mg/día				
Pioglitazona	45 mg/día						
Alogliptina	25 mg/día	12,5 mg/día					
Linagliptina	5 mg/día						
Saxagliptina	5 mg/día	2,5 mg/día					
Sitagliptina	100 mg/día	50 mg/día		25 mg/día			
Vildagliptina	100 mg/día	50 mg/día					
Albiglutida	50 mg/semana						
Dulaglutida	1,5 mg/semana						
Exenatida	20 µg/día						
Liraglutida	1,8 mg/día						
Lixisenatida	20 µg/día						
Canaglifozina	300 mg/día	100 mg/día					
Dapaglifozina	10 mg/día						
Empaglifozina	25 mg/día	10 mg/día					
Acarbosa	600 mg/día						
Miglitol	300 mg/día						

Uso sin necesidad de ajuste de dosis

Uso con necesidad de ajuste de dosis

Uso contraindicado

Figura 2. Ajuste de dosis de los antidiabéticos orales en la enfermedad renal crónica.

Se muestran las dosis máximas para administrar al día según la función renal. FGe: filtrado glomerular estimado.

función renal, albuminuria y muertes de causa renal en pacientes con ERC estadios 2/3.

Elección de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal crónica

En la figura 2 se resume el ajuste de dosis de los diferentes fármacos descritos previamente según la función renal⁴³.

En general, en los pacientes con función renal con FGe > 60 ml/min/m² el inicio del tratamiento con antidiabéticos orales se recomienda con metformina (fig. 3). En caso de no alcanzarse un control glucémico correcto tras 3 meses del inicio del trata-

miento, se debe añadir un segundo fármaco considerando una de las siguientes 6 opciones terapéuticas: sulfonilurea, glitazona, inhibidor de DPP-4, inhibidor de SGLT-2, agonistas del receptor de GLP-1 o insulina basal. Si todavía no se alcanza el objetivo de HbA1c después de 3 meses de tratamiento doble, se procederá a la combinación de 3 fármacos. Posteriormente, si no se alcanza el objetivo de HbA1c después de 3 meses de tratamiento triple, se procederá al tratamiento inyectable combinado¹⁴.

En el caso de los pacientes con ERC (fig. 4) con FGe > 45 ml/min/m², la metformina sigue siendo el fármaco de primera línea. Si con metformina en monoterapia no se consigue el

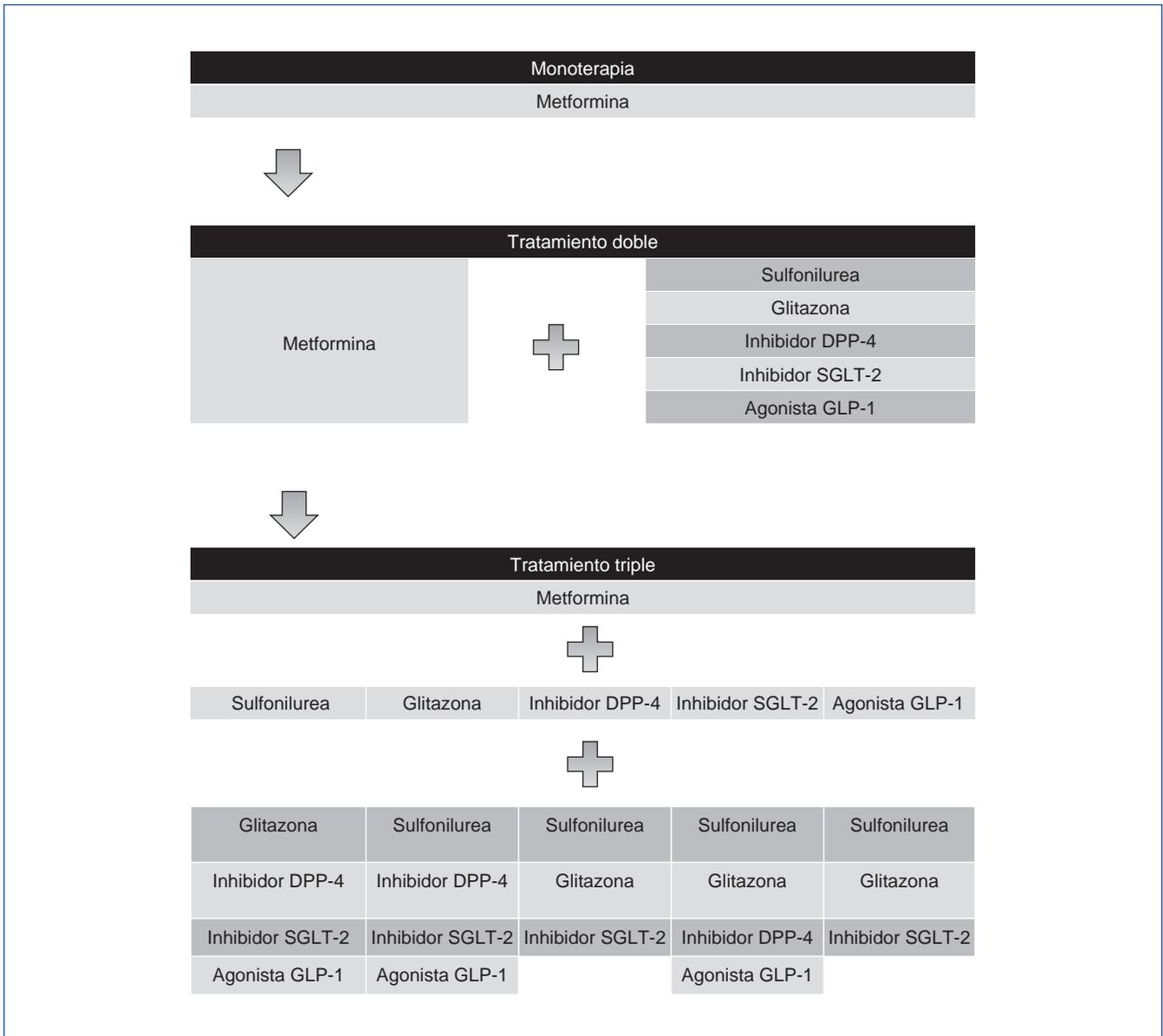


Figura 3. Algoritmo de elección de antidiabéticos orales en población general (función renal normal).

Se muestran las posibles secuencias de tratamiento antidiabético oral; la transición habitual es vertical, de arriba abajo (aunque también es posible el movimiento horizontal dentro de los estadios de tratamiento, según las circunstancias). DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2. Adaptado de la guía ADA 2017.

objetivo de control glucémico, se recomienda asociar un inhibidor de DPP-4 o bien repaglinida. La gliclazida puede ser otra opción por ser la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias y evidencias de protección renal. Si no se alcanzase el control adecuado, se recomienda añadir insulina basal⁷.

Cuando el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m², es recomendable reducir la dosis de metformina y monitorizar la función renal. Los inhibidores de la DPP-4 pueden utilizarse ajustando la dosis según se requiera. La repaglinida es otra alternativa, dada su eliminación por vía biliar⁷.

En pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m² o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada, por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto la repaglinida como los inhibidores de DPP-4 son alternativas que se han de valorar⁷.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses potencial relacionado con los contenidos de este artículo.

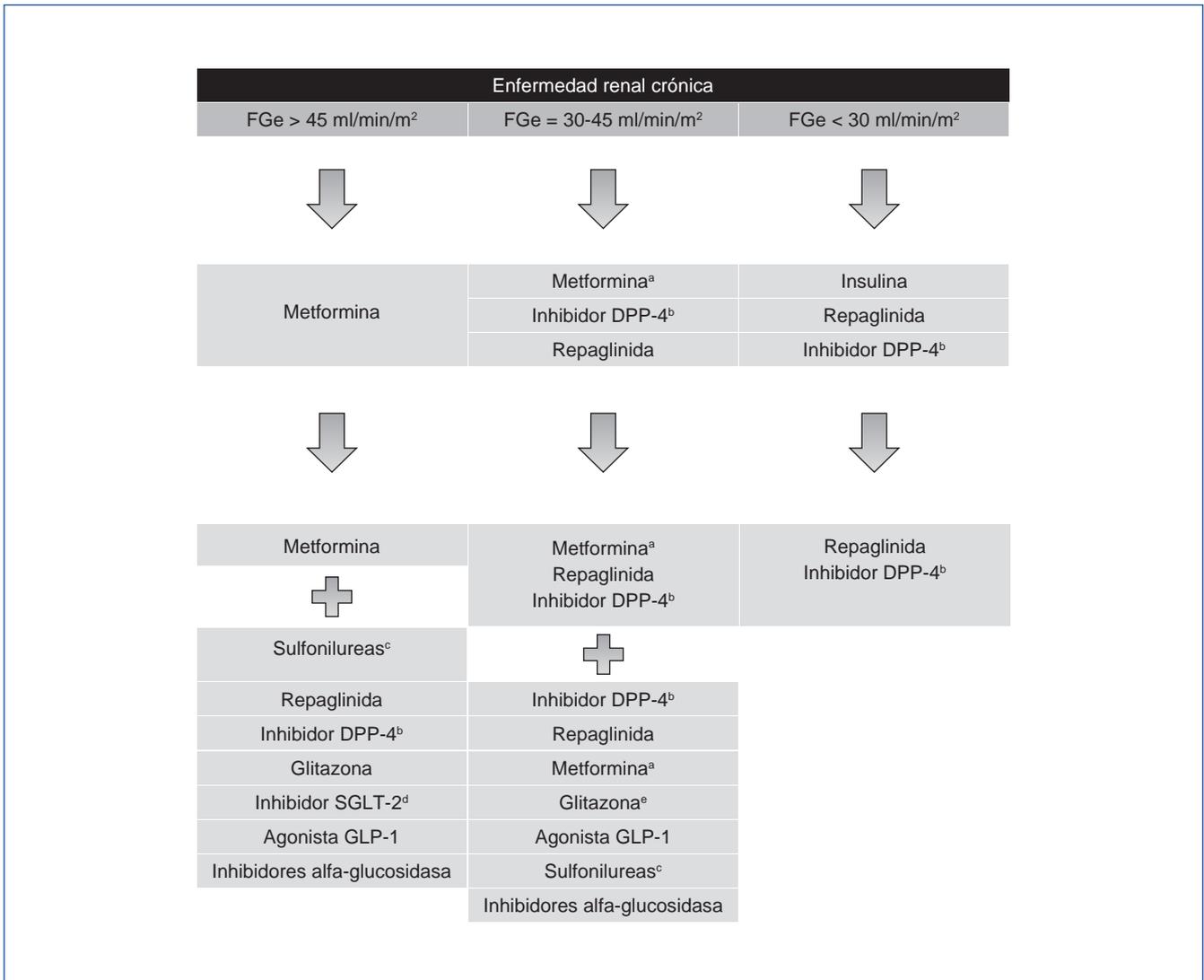


Figura 4. Algoritmo terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica.

DPP-4: dipeptidil dipeptidasa tipo 4; FGe: filtrado glomerular estimado; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; SGLT-2: cotransportador sodio-glucosa 2.

^aUso con precaución y ajuste de dosis.

^bAjuste de dosis, salvo linagliptina.

^cEvitar glibenclamida. Ajuste de dosis en glimepirida y glipizida.

^dContraindicada dapaglifozina. Ajuste de dosis en canaglifozina y empaglifozina.

^ePrecaución con retención hidrosalina.

Conceptos clave

1. El tratamiento de la DM en los pacientes con ERC es un reto del profesional médico dado el alto riesgo de hipoglucemias.
2. Los objetivos de control glucémico en pacientes con ERC varían respecto a los de la población general, siendo en general más laxos.
3. La metformina es el fármaco de elección hasta un FGe de 30 ml/min/m², requiriendo precaución en situaciones clínicas específicas y un ajuste de dosis adecuado.
4. La repaglinida es un fármaco seguro en todos los estadios de ERC avanzada, aunque su eficacia es limitada.
5. Las sulfonilureas, los inhibidores de alfa-glucosidasa y los análogos de GLP-1, en general, están contraindicados cuando el FGe desciende por debajo de 30 ml/min/m².
6. La pioglitazona se puede utilizar en la mayoría de grados de ERC, sin que haya evidencia en pacientes en diálisis.
7. Los inhibidores de DPP-4 se pueden usar en ERC con ajuste de dosis; excepto linagliptina, que no requiere ajuste de dosis.
8. Los inhibidores de SGLT-2 en general están contraindicados cuando el FGe < 60 ml/min/m². Sin embargo, la empaglifozina y la canaglifozina se pueden usar con ajuste de dosis hasta un FGe de 45 ml/min/m².

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Federación Internacional de Diabetes. IDF Diabetes Atlas. 7.ª ed. Bruselas, Bélgica: Federación ID; 2015.
2. Espinel E, Agraz I, Ibernón M, Ramos N, Fort J, Serón D. Renal Biopsy in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Med*. 2015;4:998-1009.
3. 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. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
- *** Es una importante revisión de un grupo de expertos españoles en donde se revisan los objetivos de control glucémico de los pacientes diabéticos, cada familia de antidiabéticos orales, sus contraindicaciones y se propone un algoritmo terapéutico en los pacientes con enfermedad renal crónica.
4. Registre de Malalts Renals Crònics de Catalunya. Informe estadístic 2015. 1.ª ed. Servei Català de la Salut. Organització Catalana de Trasplantaments (OCATT). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
5. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63:225-32.
6. Arnouts P, Bolognani D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J, et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:2184-300.
- *** Es una revisión muy detallada de cada familia de antidiabéticos orales.
7. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Fundación RedG-DPS (Red de Grupo de estudio de Diabetes en atención Primaria de Salud); 2016.
- ** Guía clínica de diabetes mellitus del grupo español en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico, el tratamiento farmacológico, la indicación de cada fármaco y la situación de enfermedad renal crónica.
8. NICE (National Institute for health and Care Excellence). Preventing type 2 diabetes: risk identification and interventions for individuals at high risk. NICE public health guidance 38; 2012.
- * Guía clínica europea de diabetes mellitus en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico, el tratamiento farmacológico, la indicación de cada fármaco y la situación de enfermedad renal crónica.
9. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60:850-86.
- * Guía clínica americana de diabetes mellitus en donde se revisan todos los aspectos de la diabetes mellitus en su conjunto, incluido el objetivo de control glucémico y el tratamiento farmacológico.
10. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1:S48-56.
- * Guía clínica americana de diabetes mellitus en la que se revisa el objetivo de control glucémico en los pacientes con diabetes mellitus, incluidos los pacientes con enfermedad renal crónica.
11. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4:1121-7.

12. Guideline 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 Suppl 2:ii1-142.
- ** Guía clínica europea dirigida a los pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica, analizando múltiples aspectos, entre los cuales se encuentran el tratamiento farmacológico y el objetivo de control glucémico.
13. Di Lullo L, Mangano M, Ronco C, Barbera V, De Pascalis A, Bellasi A, et al. The treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with chronic kidney disease: What to expect from new oral hypoglycemic agents. *Diabetes Metab Syndr*. 2017. doi: 10.1016/j.dsx.2017.03.005. [Epub ahead of print].
- ** Revisión de las diferentes familias de antidiabéticos orales, analizando indicaciones, contraindicaciones y manejo.
14. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40 Suppl 1: S64-74.
- *** Guía clínica americana en la cual se desarrolla el tratamiento farmacológico en los pacientes con diabetes mellitus.
15. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
16. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García A, Puig Domingo M, et al; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2011;211:147-55.
17. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest*. 2001;108:1167-74.
18. Musi N, Hirshman MF, Nygren J, Svanfeldt M, Bavenholm P, Rooyackers O, et al. Metformin increases AMP-activated protein kinase activity in skeletal muscle of subjects with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51:2074-81.
19. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med*. 2011;154:602-13.
20. Abdelgadir E, Ali R, Rashid F, Bashier A. Effects of metformin on different non-diabetes related conditions, a special focus on malignant conditions: review of literature. *J Clin Med Res*. 2017;9:388-95.
21. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34:1431-7.
22. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007;30:389-94.
23. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care*. 2003;26:886-91.
24. Brown MN. The thiazolidinediones or "glitazones" a treatment option for type 2 diabetes mellitus. *Med Health R I*. 2000;83:118-20.
25. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298:1180-8.
26. Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ*. 2007;334:551.
27. Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, Majdan A, Pollak MN, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: Nested case-control study. *BMJ*. 2012;344:e3645.
28. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004;17:365-70.
29. Lutz TA, Mollet A, Rushing PA, Riediger T, Scharrer E. The anorectic effect of a chronic peripheral infusion of amylin is abolished in area postrema/nucleus of the solitary tract (AP/NTS) lesioned rats. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2001;25:1005-11.
30. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, Ezrokhi M, Ruddy D, Ma ZJ, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care*. 2010;33:1503-8.
31. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
32. Duez H, Cariou B, Staels B. DPP-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:823-32.
33. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2012;36:1067-73.
34. Singh S, Chang HY, Richards TM, Weiner JP, Clark JM, Segal JB. Glucagonlike peptide 1-based therapies and risk of hospitalization for acute pancreatitis in type 2 diabetes mellitus: a population-based matched case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013;173:534-9.
35. Monami M, Dicembrini I, Mannucci E. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and heart failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24:689-97.
36. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36:237-44.
37. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: A prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:947-54.
38. Liu J, Li L, Deng K, Xu C, Busse JW, Vandvik PO, et al. Incretin based treatments and mortality in patients with type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:J2499.
39. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311-22.
- * Importante ensayo clínico donde se demuestra el beneficio de liraglutida a nivel cardiovascular.
40. Idris I, Donnelly R. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: an emerging new class of oral antidiabetic drug. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11:79-88.
41. Paisley AJ, Yadav R, Younis N, Rao-Balakrishna P, Soran H. Dapagliflozin: a review on efficacy, clinical effectiveness and safety. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22:131-40.

42. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016;134:752-72.
- * Extensa revisión de la novedosa familia de fármacos inhibidores de SGLT-2, repasando todos sus efectos, mecanismos de acción y última evidencia que se tiene al respecto.
43. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. CatSalut (Servei Català de la Salut). Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
44. 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.
- * Importante ensayo clínico donde se demuestran los beneficios a nivel cardiovascular de la empaglifozina.
45. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Mattheus M, et al; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
46. 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.