

## PREGUNTA 30:

# ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y MICROALBUMINURIA?

## AUTORES

- Francisco Mera Cordero *Equipo de atención primaria Sant Feliu de Llobregat. Barcelona*
- Xavier Mundet Tudurí *Equipo de atención primaria El Carmel. Barcelona*

■ Abril 2021 (Última revisión)

## DESARROLLO DE LA PREGUNTA

Se realizó una búsqueda en PubMed, en Cochrane<sup>1</sup> y en UpToDate<sup>2</sup> y se han seleccionado los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y los metaanálisis publicados entre los años 2016 (fecha de la última guía) y 2020.

No se ha encontrado evidencia que justifique modificar las recomendaciones de la guía del año 2016 respecto al control de los factores que agravan la progresión de la albuminuria (glucemia, tensión arterial) así como en las recomendaciones de tratamiento con inhibidores de la angiotensina (IECA y ARA II).<sup>3</sup>

Sin embargo, en estos cinco años se han realizado ECA con los nuevos fármacos hipoglucemiantes comercializados (iSGLT-2, arGLP-1 y los iDPP-4) que aportan nuevas y prometedoras evidencias en el tratamiento de las personas con DM2 y albuminuria.

## INTRODUCCIÓN

Se seleccionaron los ECA realizados en personas mayores de 14 años con DM1 o DM2 con o sin albuminuria y que fuesen aleatorizados a recibir los fármacos descritos. Los objetivos evaluados fueron duplicar el valor de la creatinina sérica, la progresión de la proteinuria, la enfermedad renal terminal (ERT) y la mortalidad, expresando los resultados en tasas de riesgo en forma de riesgo relativo (RR).

## VOLUMEN DE LA EVIDENCIA

### A. Inhibidores del SGLT-2 (iSGLT-2)

- **Pacientes con albuminuria**, 2 ECA seleccionados:

1. The Canagliflozina and Renal Events in Diabetes with Established Nephropaty Clincial Evaluation (CREDENCE)<sup>4</sup> en el cual se compararon 100 mg/día de canagliflozina frente a placebo (n = 4401 DM2 con una TFGe entre 30 y 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y EUA en orina > 300 mg/g a pesar de tomar un IECA o ARA II). A los 2,6 años, la canagliflozina redujo la incidencia de ERC (5,3 % frente a 7,5 %), la duplicación de la concentración sérica creatinina (5,4 % *versus* 8,5 %), y mortalidad por todas las causas (7,6 % *versus* 9,1 %).
2. Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Chronic Kidney Disease (DAPA-CKD)<sup>5</sup>, 4.304 personas con TFGe entre 25 a 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y EUA de 200 a 5.000 mg/g recibieron dapagliflozina (10 mg una vez al día) o placebo. Dos tercios de los pacientes tenían DM2. El 98 % estaba tomando un

IECA o ARA II. Al cabo de 2,4 años, la dapagliflozina redujo la incidencia de ERT (5,1 % frente a 7,5 %), el riesgo de disminuir la TFGe (5,2 % frente a 9,3 %) y la mortalidad por todas las causas (4,7 % frente a 6,8 %). El efecto beneficioso de la dapagliflozina fue similar en pacientes con enfermedad renal diabética u otras enfermedades renales, reforzando el concepto de que los efectos beneficiosos son independientes del control glucémico.

- **Pacientes sin albuminuria** , 4 ECA incluían subgrupos de pacientes sin albuminuria.
  1. En el análisis de los resultados finales renales secundarios del ensayo EMPA-REG OUTCOME<sup>6</sup> se ha observado que la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto (aparición de albuminuria, duplicación de la creatinina sérica, terapia de reemplazo renal o muerte por enfermedad renal) en un 39 % (HR: 0,61; IC del 95 %: 0,53-0,70).
  2. En el Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)<sup>7,8</sup> la canagliflozina redujo el resultado renal compuesto en un 40 % (HR: 0,60; IC del 95 %: 0,47-0,77).
  3. En el (DECLARE-TIMI 58)<sup>9</sup> la dapagliflozina lo redujo en un 47 % (HR: 0,53; IC del 95 %: 0,43-0,66).
  4. El EMPEROR-Reduced (Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction)<sup>10</sup> en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida (con o sin DM2) la empagliflozina redujo el resultado renal compuesto en un 38 % (HR: 0,62; IC del 95%: 0,43-0,90). La disminución de la TFGe durante el período de tratamiento fue más lenta en el grupo de empagliflozina respecto al grupo placebo (-0,55 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> por año frente a -2,28 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> por año), con una diferencia entre grupos de 1,73 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> por año (IC del 95 %: 1,10-2,37).

Por último, destacaremos un metaanálisis<sup>11</sup> en el que se analizaron todos estos estudios con iSGLT-2 concluyendo que la reducción de riesgo del resultado renal compuesto fue similar entre los pacientes con EUA en orina de < 30 mg /g (0,46; IC del 95 %: 0,33-0,63), 30 a 299 mg/g (0,69; IC del 95 %: 0,47-1,00) y ? 300 mg/g (0,52; IC del 95 %: 0,38-0,39). Sin embargo, las tasas de eventos fueron más elevadas entre los pacientes con EUA ? 300 mg/g (8,2 % a los 3-4 años) en comparación con aquellos cuya EUA fue de 30 a 299 o < 30 mg/g (2 % y 1 %, respectivamente). En conclusión, a pesar de reducciones similares del RR, los beneficios absolutos fueron mayores en aquellos con proteinuria elevada.

#### B. Agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1).

Con los arGLP-1, la segunda familia de derivados incretínicos, no existen estudios específicos en personas con DM2 y ERC. Se trata de análisis *post hoc* realizados en estudios de no inferioridad cardiovascular (ECANICV) que muestran cómo el tratamiento con alguno de estos fármacos: liraglutida (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results LEADER<sup>12</sup>), dulaglutida (Assessment of Weekly Administration of Dulaglutide in Diabetes clinical trial programme AWARD-7<sup>13</sup> y Researching Cardiovascular Events with a Weekly Incretin in Diabetes REWIND<sup>14</sup>) y semaglutida<sup>15</sup> se asociaría con reducciones de la albuminuria y estabilización del FGe.

Un reciente metaanálisis de Giugliano et al.<sup>16</sup>, comparando 56.004 pacientes con arGLP-1 frente a placebo mostró cómo estas sustancias reducen el riesgo de progresión de la albuminuria.

#### C. Inhibidores de la DPP-4 (iDPP-4)

En el caso de los iDPP-4, los ECANICV que han estudiado los efectos renales de este grupo de fármacos no

han demostrado enlentecer la progresión de la albuminuria ni el deterioro del FGe en personas con DM2<sup>17,18</sup> a excepción de la linagliptina (estudio Carmelina)<sup>19</sup> con la que observó una reducción de la progresión de la albuminuria del 14 % (HR: 0,86; IC del 95 %: 0,78-0,95) en el límite de la significación estadística.

## APLICABILIDAD

Los iSGLT-2 son los fármacos que más claramente han demostrado la reducción de la progresión de la enfermedad renal en el paciente con DM2 asociados al uso de los IECA (o ARA II)<sup>20</sup>, especialmente si la albuminuria está severamente aumentada. El efecto beneficioso es independiente del control glucémico.

Hay que tener en cuenta, sin embargo, que los iSGLT-2 aumentan el riesgo de infecciones genitales (candidiasis vulvovaginal) y que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de amputaciones de miembros inferiores. Por lo tanto, en los pacientes con antecedentes o factores de riesgo de infecciones genitales o amputación de miembros inferiores es razonable evitarlos.

Otra de las precauciones que hay que tener en cuenta actualmente es la contraindicación al iniciar el tratamiento en caso de una TFGe < 60 ml/min y, si ya está en tratamiento, cuando desciende debajo de 45 l/minuto/1,73 m<sup>2</sup>. Canagliflozina tiene autorización, por ficha técnica, para ser utilizada con una TFGe entre 45 y 30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> hasta la diálisis en los pacientes con EUA > 300 mg/g.

Al albor de los ECA comentados es plausible que las agencias del medicamento, tanto la FDA como la EMA, admitan la administración de iSGLT-2 en personas con DM2 con TFGe > 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En el caso de contraindicación o intolerancia, la alternativa es utilizar un arGLP-1 y, como tercera opción, la linagliptina aunque con menor evidencia.

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Nivel de evidencia

1++	En las personas con diabetes y excreción elevada de albúmina en orina, la utilización de iSGLT-2 reduce la progresión de la misma retrasando el daño renal.
1+	El efecto beneficioso de los iSGLT-2 retrasando la progresión de la albuminuria es superior en pacientes con EUA > 300 mg/g respecto a aquellos con niveles de albuminuria inferiores.
1-	En personas con diabetes y albuminuria la utilización de arGLP-1 reduce la progresión de la misma retrasando el daño renal.
1-	El uso de linagliptina, del grupo de fármacos iDPP-4, ha mostrado un discreto enlentecimiento en la progresión de la albuminuria.

### Grado de recomendación

A	En las personas con DM y albuminuria y/o disminución del filtrado glomerular (siempre que sea > 30 ml/min) se recomienda la utilización de alguno de los tres iSGLT-2 (empagliflozina, dapagliflozina o canagliflozina) asociado a IECA o ARA II ya que enlentece la progresión del deterioro renal y, por consiguiente, la enfermedad renal terminal.
---	--

B	En el caso de estar contraindicados los iSGLT-2, se sugiere utilizar los arGLP-1.
C	Otra alternativa en el caso de contraindicación de los iSGLT-2, si no se pueden utilizar los arGLP-1, es la linagliptina del grupo de los iDPP-4, aunque con menor evidencia.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
Medline (PubMed y Ovid)	"renal insufficiency, chronic" OR "diabetic nephropathies" OR "albuminuria" OR "proteinuria" AND "diabetes mellitus" AND "Treatment" OR "Sodium-Glucose Transporter 2" OR "Glucagon-Like Peptide 1"	Enero 2016-diciembre 2020
UpToDate	Treatment of Diabetic Kidney disease	--

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 Jun 8;6(6):CD010137. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481869/>
- Perkovic V, Badve SV, Bakris GL. Treatment of diabetic kidney disease. This topic last updated: Nov 11, 2020. Glassok RJ, Nathan DM. Waltham, MA: UpToDate Inc.
- Mundet Tudurí X. Pregunta 30. ¿Cuál es el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria? En: Ezkurra Loiola P, coordinador. Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona. Euromedice, 2017:129-131. <http://redgdps.org/gestor/upload/GUIA2016/P30.pdf>
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744. PMID: 30990260.
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816. PMID: 32970396.
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, Von Eynatten M, Matthews 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. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondú N, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017 Aug 17;377(7):644-657. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. PMID: 28605608.
- Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondú N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Sep;6(9):691-704. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30141-4. PMID: 29937267.
- Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, Rozenberg A, Yanuv I, Goodrich EL, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Aug;7(8):606-617. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30180-9. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Aug;7(8):e20. PMID: 31196815.

10. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020 Oct 8;383(15):1413-1424. doi: 10.1056/NEJMoa2022190. PMID: 32865377.
11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019 Nov;7(11):845-854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 Dec;7(12):e23. PMID: 31495651.
12. 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 Aug 31;377(9):839-848. doi: 10.1056/NEJMoa1616011. PMID: 28854085.
13. Tuttle KR, Lakshmanan MC, Rayner B, Busch RS, Zimmermann AG, Woodward DB, et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018 Aug;6(8):605-617. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30104-9. PMID: 29910024.
14. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):131-138. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31150-X. PMID: 31189509.
15. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al.; PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019 Aug 29;381(9):841-851. doi: 10.1056/NEJMoa1901118. PMID: 31185157.
16. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: An updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab* 2019 Nov;21(11):2576-2580. doi: 10.1111/dom.13847. PMID: 31373167.
17. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, et al.; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care* 2016 Dec;39(12):2304-2310. doi: 10.2337/dc16-1415. PMID: 27742728.
18. 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 Jan;40(1):69-76. doi: 10.2337/dc16-0621. PMID: 27797925.
19. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019 Jan 1;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269. PMID: 30418475; PMCID: PMC6583576.
20. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019 Jan 5;393(10166):31-39. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X. Epub 2018 Nov 10. Erratum in: *Lancet*. 2019 Jan 5;393(10166):30. PMID: 30424892.