

Capítulo 4.

Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus (DM) en la Enfermedad Renal Crónica (ERC)

Actualización noviembre 2020 (Aprobado en Consenso 27/11/2020)

Coordinadores (2020): Endocrinología/Diabetología: Lujambio A, Pereda J, Pereira A, Silva J
Nefrología: Chichet M, Chifflet L, Etchegaray V, Ferreiro A, Gadola L, Gagliardi C, Lamadrid V, López S, Noboa O, Rios P, Silvariño R, Sola L.

Se adoptan las Guías K-DIGO para tratamiento de pacientes diabéticos con enfermedad renal crónica 2020¹[https://www.kidney-international.org/article/S00852538\(20\)30718-3/fulltext](https://www.kidney-international.org/article/S00852538(20)30718-3/fulltext)

4.1: Control glucídico

4.1.1: Se recomienda que el tratamiento de los pacientes con Diabetes Mellitus debe ser INDIVIDUALIZADO (es decir considerar edad, peso, riesgo de hipoglucemia, comorbilidades y expectativa de vida) (1A).

4.1.2: En particular, en pacientes con DM2 y ERC se recomienda un objetivo de HbA1c entre 7-8% (no menor de 7% por el riesgo aumentado de hipoglucemia de estos pacientes y no mayor de 8% para prevenir el riesgo de progresión de la enfermedad renal, así como las complicaciones cardiovasculares) (1B).

- **Comentario.** Esta evidencia surge de trabajos randomizados y controlados de pacientes con DM1 y DM2²⁻¹³. En dichos estudios se observó que el control intensivo de la glucemia disminuía el riesgo de microalbuminuria y retinopatía comparado con los pacientes que tenían un control menos estricto, además este efecto persistía en el tiempo (efecto legado o memoria metabólica). Asimismo, el estudio EDIC/DCCT^{9,10} mostró en pacientes con DM1 una conservación del FG mayor en el grupo de tratamiento intensivo comparado con en el grupo control, lo mismo fue evidenciado en pacientes con DM 2 en el estudio UKPDS⁶.

El riesgo de hipoglucemia es mayor en la ERC etapa IV y V, sobre todo en la DM 1 y en pacientes con DM 2 insulinizados. En los estudios ADVANCE⁷, VADT⁸, Y ACCORD¹¹, niveles de HbA1c menores de 7% no resultaron en una disminución del riesgo de los eventos cardiovasculares adversos primarios. Incluso, una rama del estudio ACCORD¹¹ debió suspenderse por un aumento de la mortalidad global en el grupo de control glucémico estricto (<6%). Existe relación entre la HbA1c y el riesgo de mortalidad en forma de U en pacientes con DM y ERC, con aumento significativo de la misma por debajo de 6.5% y por encima de 8%¹³.

4.2: Abordaje multifactorial e individualizado

4.2.1: Se recomienda promover de hábitos de vida saludables^{1,12}.

4.2.1.1: Se sugiere una alimentación saludable, ajustada al nivel de función renal y orientada a evitar el sobrepeso y la obesidad (Ver Capítulo de Nutrición).

4.2.1.2: Se sugiere evitar el tabaquismo.

4.2.1.3: Se recomienda ejercicio físico individualizado (1D)

4.3.1.4: Se recomienda implementar un programa estructurado de educación en autocuidado (1C), integrado a la asistencia por un equipo multidisciplinario (2B).

4.2.2: En pacientes con ERC y DM, el control glucémico debería ser parte de un abordaje estratégico multifactorial, con control adecuado de la hipertensión arterial y disminución del riesgo cardiovascular, promoviendo el uso de IECA o bloqueantes ARA2, estatinas y antiagregación plaquetaria cuando esté indicado^{3,7-13}. **(Sin grado)**

4.3: Tratamiento farmacológico¹⁴⁻³⁰.

4.3.1 Se sugiere que el tratamiento inicial o de primera línea para el control glucídico en pacientes con DM2 y ERC debe incluir Metformina (1B) y un Inhibidor del Transportador Sodio-Glucosa tipo 2 (SGLT2i) (1A) (*)

4.3.2 Se sugiere adicionar otro antidiabético oral o insulina, si con el tratamiento inicial no se consigue un correcto control glucídico, no es bien tolerado o no está disponible (Sin grado).

4.3.3 Si el paciente es portador de una enfermedad cardiovascular aterosclerótica previa, se recomienda el uso de un Agonista de los receptores del péptido 1 Glucagón similar (GLP-1RA) que ha demostrado beneficios en reducir nuevos eventos cardiovasculares en estos pacientes. (*)

- **Comentario.** La metformina *es de bajo riesgo en ERC*, se asocia con descenso del número de eventos cardiovasculares, y *previene ganancia de peso* pero la dosis debe adecuarse al FG. Se debe disminuir la dosis un 50% cuando el FG es menor de 45 ml/min/1.73 m² y suspender si es menor de 30 ml/min/1.73 m² por riesgo de acidosis láctica.

Independientemente del control glucídico en esos pacientes en particular se debe de valorar la posibilidad de utilizar fármacos que han demostrado disminuir la progresión de la ERC como son los inhibidores de SGLT2 o agonistas de GLP1 como el liraglutide.

Ensayos clínicos randomizados han observado que los SGLT2i se asocian a menor riesgo de eventos cardiovasculares y menor progresión de ERC, así como a menor mortalidad de causa renal y cardiovascular, independiente de su efecto hipoglucemiante¹⁴⁻²⁷. Los SGLT2i fueron evaluados en pacientes con DM 2 en 5 estudios para eventos cardiovasculares y renales: EMPA-REG OUTCOME, CANVAS trial, DECLARE, DAPA-HF y DAPA-CKD. En un meta-análisis de los mismos SGLT2i redujeron el riesgo de eventos cardiovasculares (HR 0,89; IC95% 0,82-0,96), así como el riesgo de progresión de la ERC (HR 0,64; IC95% 0,57-0,72).

(*) Al momento de aprobación de estas guías tanto los Inhibidores del Transportador Sodio-Glucosa tipo 2, como los Agonistas de los receptores del péptido 1 Glucagón similar, no han ingresado al Plan Integral de Asistencia a la Salud (PIAS).

Estos beneficios fueron demostrados en todas las categorías de filtrado glomerular (hasta 30 ml/min/1.73m²) y de albuminuria (incluso con normoalbuminuria) y fueron independientes de la reducción de la HBA1c. Los SGLT2i deben asociarse a Metformina en pacientes con DM 2 y ERC, pudiendo requerir disminuir o suspender otros antidiabéticos (excepto Metformina) si hay riesgo de hipoglucemia. También se pueden asociar a Insulina.

Los SGLT2i pueden ocasionar una contracción de volumen inicial, con descenso de presión arterial, por lo que pueden requerir reducir dosis de diuréticos u otros antihipertensivos. Pueden ocasionar reducción del filtrado glomerular en las primeras semanas, de tipo hemodinámico y reversible, pero a largo plazo tienen mayor beneficio. Con base en el estudio CREDENCE se aconseja no suspender SGLT2i si el FG cae debajo de 30 ml/min/1.73m² (salvo mala tolerancia o inicio de diálisis).

Como efectos adversos de SGLT2i se han descrito infecciones micóticas genitales, cetoacidosis diabética (incluso con glucemias mínimamente aumentadas) y en un estudio, se observó un aumento de las amputaciones de MMII (no encontrado en otros estudios donde se valoró específicamente el control clínico de MMII). Debe realizarse el control frecuente de MMII (junto al autoexamen) y deben suspenderse los SGLT2i frente a la aparición de lesiones ulceradas en pies.

No se recomiendan los SGLT2i en pacientes con trasplante renal funcionante, por falta de información.

Los **GLP-1RA**²⁸ han demostrado beneficio en la reducción de eventos cardiovasculares mayores en DM 2, principalmente en quienes tienen antecedente de un evento aterosclerótico previo (HR 0,85; IC95% 0,76-0,95). También se ha demostrado beneficio en la reducción de albuminuria y en la preservación del FG (HR 0,85; IC95% 0,73-1,0).

4.3.3: Al momento de hacer la prescripción de medicación, se debe tener en cuenta el filtrado glomerular estimado (FGe) para realizar la dosificación adecuada (1A)

4.2.3: Detallamos en la tabla 4.1, las drogas antidiabéticas disponibles y su adecuación a la función renal en las distintas etapas de la ERC.

- **Comentario:** Al momento contamos en nuestro país con SGLT2i (empagliflozina y dapagliflozina solas o combinadas con metformina) y con agonistas del receptor de GLP-1RA (liraglutide).

4.2.4: Linagliptina se puede utilizar en pacientes con ERC etapa IV-V y pueden ser útiles si el requerimiento de fármacos antidiabéticos es bajo.

4. 2.4: Respecto a la insulina, dado el aclaramiento renal de la misma, se debe tener presente la reducción individualizada de la dosis cuando el filtrado se compromete en forma moderada (disminución del 25% de los valores previos) o severa (disminución del 50% de los valores previos) por el riesgo de hipoglucemia. ^{1,3}

Bibliografía:

1. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, Liew A, Michos ED, Navaneethan SD, Olowu WA, Sadosky T, Tandon N, Tuttle KR, Wanner C, Wilkens KG, Zoungas S, Lytvyn L, Craig JC, Tunnicliffe DJ, Howell M, Tonelli M, Cheung M, Earley A, Rossing P. Executive summary of the 2020 KDIGO Diabetes Management in CKD Guideline: evidence-based advances in monitoring and treatment. *KidneyInt.* 2020 Oct;98(4):839-848. doi: 10.1016/j.kint.2020.06.024. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32653403.
2. Management to hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*, 35:1364, 2012
3. American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S1-110. doi: 10.2337/dc20-S002. PMID: 31862745.
4. Scheen, A. Pharmacokinetic considerations for the treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2013; 9 (5):529-50.
5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, Kojima Y, Furuyoshi N, Shichiri M. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995 May;28(2):103-17.
6. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). UKPDS GROUP. *Kidney Int.* 2003 Jan;63(1):225-32.
7. Zoungas S, de Galan BE, Ninomiya T, Grobbee D, Hamet P, Heller S, MacMahon S, Marre M, Neal B, Patel A, Woodward M, Chalmers J; ADVANCE Collaborative Group, Cass A, Glasziou P, Harrap S, Lisheng L, Mancia G, Pillai A, Poulter N, Perkovic V, Travert F. Combined effects of routine blood pressure lowering and intensive glucose control on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: New results from the ADVANCE trial. *Diabetes Care*. 2009 Nov;32(11):2068-74.
8. Agrawal L, Azad N, Emanuele NV, Bahn GD, Kaufman DG, Moritz TE, Duckworth WC, Abaira C; Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) Study Group Observation on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2090-4. doi: 10.2337/dc11-0175. Epub 2011 Jul 20.
9. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B. DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *Engl J Med.* 2011 Dec 22;365(25):2366-76.
10. Nathan D, Bayless M, Cleary P, Genuth S, Gubitosi-Klug R, Lachin J, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 Years. *Diabetes*. 2013;62(12):3976-3986.
11. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, Goff DC Jr, Probstfield JL, Cushman WC, Ginsberg HN, Bigger JT, Grimm RH Jr, Byington RP, Rosenberg YD,

- Friedewald WT Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. ACCORD Study Group. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):818-28.
12. Cosentino F, Grant P, Aboyans P, Bailey C, Ceriello A, Delgado V, et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD), *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 2, 7 January 2020, Pages 255–323, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
 13. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, Majumdar SR, Klarenbach S, Manns B, Bello A, James M, Turin TC, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. *ArchInternMed.* 2011 Nov 28;171(21):1920-7. doi: 10.1001/archinternmed.2011.537. PMID: 22123800.
 14. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *KidneyInt.* 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027. Epub 2018 May 5. PMID: 29735306.
 15. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebocontrolled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:610–621.
 16. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi: 10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.
 17. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; 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. Epub 2019 Apr 14. PMID: 30990260.
 18. Fioretto P, Del Prato S, Buse JB, et al. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and moderate renal impairment (chronic kidney disease stage 3A): the DERIVE study. *Diabetes ObesMetab.* 2018;20:2532–2540.
 19. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Silverman MG, Zelniker TA, Kuder JF, Murphy SA, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Ruff CT, Gause-Nilsson IAM, Fredriksson M, Johansson PA, Langkilde AM, Sabatine MS; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019 Jan 24;380(4):347-357. doi: 10.1056/NEJMoa1812389. Epub 2018 Nov 10. PMID: 30415602.

20. van Bommel EJ, Muskiet MH, van Baar MJ, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, Bozovic A, Danser AHJ, Geurts F, Hoorn EJ, Touw DJ, Larsen EL, Poulsen HE, Kramer MH, Nieuwdorp M, Joles JA, van Raalte DH. Studying the Renoprotective Effects of Dapagliflozin in type 2 diabetes. *Kidney International* (2019), doi:<https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.09.013>.
21. van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, Tonneijck L, Smits MM, Emanuel AL, Bozovic A, Danser AHJ, Geurts F, Hoorn EJ, Touw DJ, Larsen EL, Poulsen HE, Kramer MHH, Nieuwdorp M, Joles JA, van Raalte DH. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial. *Kidney Int.* 2020 Jan;97(1):202-212. doi: 10.1016/j.kint.2019.09.013. Epub 2019 Oct 10. Erratum in: *Kidney Int.* 2020 May;97(5):1061. PMID: 31791665.
22. Chin KL, Ofori-Asenso R, Si S, et al. Cost-effectiveness of first-line versus delayed use of combination dapagliflozin and metformin in patients with type 2 diabetes. *Sci Rep.* 2019;9:3256
23. Lo C, Toyama T, Wang Y, et al. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;9:CD011798
24. Yaribeygi H, Simental-Mendía L, Banach M, Bo S, Sahebkar A, The major molecular mechanisms mediating the renoprotective effects of SGLT2 inhibitors: An update, *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2019 (120):109526, ISSN 0753-3322, <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109526>.
25. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS. 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;393(10166) 31-39. doi:10.1016/s0140-6736(18)32590x. PMID: 30424892.
26. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, Neal B, Perkovic V, Billot L, Mahaffey KW, Charytan DM, Wheeler DC, Arnott C, Bompont S, Levin A, Jardine MJ. 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):845854. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30256-6. Epub 2019 Sep 5. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019 Dec;7(12):e23. PMID: 31495651.
27. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* Published online October 07, 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.4511
28. Mosterd CM, Bjornstad P, van Raalte DH. Nephroprotective effects of GLP-1 receptor agonists: where do we stand? *J Nephrol.* 2020 Oct;33(5):965-975. doi:

10.1007/s40620020-00738-9. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32356231; PMCID: PMC7560915.

29. Rangaswami J, Bhalla V, de Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, Lo KB, Tuttle K, Vaduganathan M, Ventura H, McCullough PA; American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):e265-e286. doi: 10.1161/CIR.0000000000000920. Epub 2020 Sep 28. Erratum in: *Circulation*. 2020 Oct 27;142(17):e304. PMID: 32981345.
30. Advani A. Acute Kidney Injury: A Bona Fide Complication of Diabetes. *Diabetes*. 2020 Nov;69(11):2229-2237. doi: 10.2337/db20-0604. PMID: 33082271.

Tabla 4.1. Uso de fármacos antidiabéticos en la DM y ERC

	<i>FGe 60-45 ml/min/1,73m²</i>	<i>FGe 45-30 ml/min/1,73m²</i>	<i>FGe <30 ml/min/1,73m²</i>	<i>Observaciones</i>
BIGUANIDAS				
Metformina	Dosis habitual	50% de la dosis. No iniciar nuevos tratamientos	Suspender/Evitar	Nivel de evidencia 1C. Suspender en situaciones de riesgo de agravación de función renal
INHIBIDORES SGLT2				
Empagliflozina	Dosis habitual	Dosis habitual	No iniciar/ Si ya recibe: suspender si FGe<15 ml/min/1,73m ²	Efecto cardio y nefroprotector independiente de efecto hipoglucemiante
Dapagliflozina	Dosis habitual	Dosis habitual		
AGONISTAS GLP1				
Liraglutide	Dosis habitual	Dosis habitual	Suspender/Evitar	Efecto cardio y nefroprotector independiente
METIGLINIDAS				
Repaglinida	Iniciar a dosis baja (0,5 mg c/comida) aumentar con cautela			
SULFONILUREAS				
Tolbutamida	Suspender/Evitar	Suspender/Evitar	Suspender/Evitar	El principal efecto adverso del grupo es la hipoglucemia, sobre todo en añosos tratados con múltiples drogas. Existen referencias de la administración de gliclazida hasta etapas avanzadas de la ERC
Clorpropamida	Suspender/Evitar	Suspender/Evitar	Suspender/Evitar	
Glibenclamida	Precaución	Suspender/Evitar	Suspender/Evitar	
Glimepirida	Iniciar con dosis baja (1 mg)		Suspender/Evitar	
Gliclazida	Indicada hasta FGe >40 ml/min/1.73m ²		Suspender/Evitar	
TIAZOLIDINEFIONAS				
Pioglitazona	No requiere ajuste de dosis		Controlar retención hidrosalina	Provocan retención hidrosalina en etapas avanzadas de ERC. Mayor riesgo de fracturas.
INHIBIDORES de DPP4				
Linagliptina	No requiere ajuste de dosis			
Saxagliptina	Dosis 5 mg/día	Ajustar dosis 50%	Ajustar dosis 50%	
Sitagliptina	Dosis habitual	Ajustar dosis 50%	Ajustar dosis 25%	
Vidagliptina	Dosis habitual	Ajustar dosis 50%	Ajustar dosis 50%	

FGe: Filtrado glomerular estimado, SGLT2: Cotransportador sodio-glucosa 2; GLP1: Péptido1 glucagon-simil;
DPP4: dipeptidil peptidasa-4