

II Jornada Malaltia Renal Crònica

MRC en el pacient diabètic

Xavier Mundet Tuduri

Metge de família CAP Carmel

Cap de l' Àrea de Docència Formació i Recerca GAPiC BCN ciutat

Membre del grup GEDAPS

Barcelona, 22 d'octubre de 2024



Patrocina:



Sra. Giménez juny 2019

ESFERA BIO-PSICO-SOCIAL:

61 anys

El seu fill recent divorciat viu amb ella, i cuida dels seus nets **quan li toca**.

Treball:

Neteja un bloc d'oficines i altres cases.

Activitats extra laborals:

Fa patchwork amb les amigues quan te temps...

Camina poc, "ya bastante hago limpiando".

PROBLEMES DE SALUT:

- **Fumadora de 15 cig/d des de fa 20 anys**
- **HTA** essencial, controls irregulars
- **Dislipèmia familiar**
- **Prediabetes**
- **Obesitat grau I** (IMC 33 kg/m², CC 98 cm)
- **IC sense descompensacions:**
NYHA I, FEVI 64%, HVE.
- **Gonartrosis bilateral**

Sra. Giménez 2019

PROBLEMES DE SALUT:

- Fumadora de 15 cig/d des de fa 20 anys
- HTA, controls estables (**últim**:126/77 mmHg)
- Dislipèmia familiar lleu
- Prediabetes
- Obesitat grau I (IMC 33 kg/m², CC 98 cm)
- IC sense descompensacions:
NYHA I, FEVI 64%, HVE.
- Gonartrosis bilateral

TRACTAMENT:

- “no tengo pensamientos de dejarlo”.
- **Losartan 50 mg/24h** 0-0-1. Dieta hiposòdica
- **Dieta baixa en greixos**
- **Consell dietètic + exercici físic**
- **Consell dietètic + exercici físic**
- **Bisoprolol 2,5 mg/d**

- **Paracetamol 650 mg/8h** si dolor.

HTA: hipertensió IC: insuficiència cardíaca

Sra. Giménez 2019

MOTIU DE CONSULTA

- Fa més d'un any que la pacient no ha vingut a la consulta. “Voy muy liada con los nietos y con todo”.
- Últimament li fa mal el cap i a la farmàcia li han dit que te la TA “algo disparada” i s’ha espantat.
- Aporta 2 controls de TA: **145/88; 141/93.**

INTERROGEM:

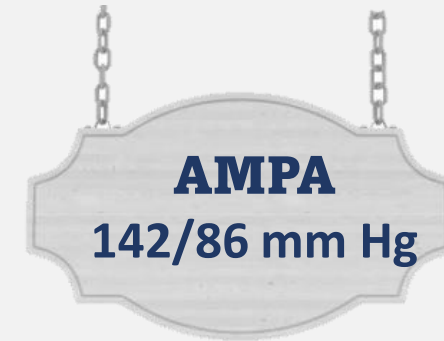
Està prenent algun ibuprofe de 600 mg/8h perquè li fan molt mal els genolls.

PLA

- Stop ibuprofe
- Demanem AMPA
- Demanem Analítica de protocol de HTA

RESULTATS PRINCIPALS ANALÍTICA: (1/2019)

GBA → 111 mg/dL
HbA1c → 6.1%
LDL-c → 106 mg/dL
TGC (mg/dL) → 133 mg/dL
Cr → 1,1 mg/dL
TFGe (CKD-EPI) → 68 mL/min/1.73m²
Na: 138 (mEq/L)
K: 3,9 (mEq/L)
CAC → 284 mg/g



QUINA ES L'ACTITUD A SEGUIR?

TFGe: tasa de filtrat glomerular estimat CAC: cociente albúmina/creatinina

DIAGNÒSTIC / PLA

- **Albuminúria per HTA mal controlada + prediabetes:**
 - ↑ el bloqueig del SRAA amb Losartan 100 mg/d.
 - Dieta hiposòdica
 - Recomanació exercici.

 - Nou control Analític amb TFGe y CAC en 2-3 meses.

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona







DIAGNÒSTIC / PLA

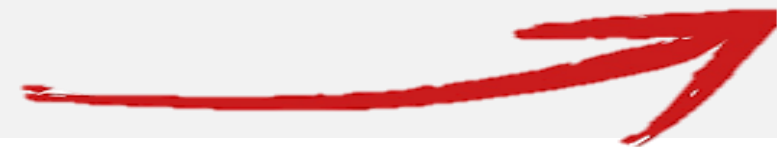
- **Albuminúria per HTA mal controlada + prediabetes:**

- Losartan 100 mg/d.
- Dieta hiposòdica
- Recomanació exercici.

RESULTATS 1/2019

RESULTATS 3/2019

GBA (mg/dL)	111		110
HbA1c (%)	6.3		6.3
TFGe (mL/min)	68		59
CAC (mg/g)	284		213
K+ (mEq/L)	3.9		4.1
Na+ (mEq/L)	138		137.2



1.- EN QUIN ESTAT EVOLUTIU DE LA MRC ES TROBA LA PACIENT?

MRC: malaltia renal crònica

Pronóstico de ERC según FGe y de albuminuria				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción e intervalos (mg/gr)		
<ul style="list-style-type: none"> Riesgo Bajo Riesgo con moderado aumento Alto riesgo Muy alto riesgo 				A1	A2	A3
				Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30	30-300	>300
				Categorías de TFGe Descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto
G2	Levemente disminuido	60-89				
G3a	Descenso leve- moderado	45-59			X	
G3b	Descenso moderado- grave	30-44				
G4	Descenso grave	15-29				
G5	Fallo o fracaso renal	<15				

2.- EN AQUEST ESTAT EVOLUTIU DE LA MRC CAL FER ALGUNA ACTUACIÓ ?



OBJETIUS I ESTRATEGIA de TRACTAMENT en ALBUMINURIA EN DM (2022)

ALBUMINURIA



Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). 2022

				Albuminuria categories		
				A1	A2	A3
CKD is classified based on:				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
• Cause (C)				<30 mg/g	30–299 mg/g	≥300 mg/g
• GFR (G)				<3 mg/mmol	3–29 mg/mmol	≥30 mg/mmol
• Albuminuria (A)						
GFR categories (mL/min/1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G2	Mildly decreased	60–89	Screen 1	Treat 1	Treat and refer 3
	G3a	Mildly to moderately decreased	45–59	Treat 1	Treat 2	Treat and refer 3
	G3b	Moderately to severely decreased	30–44	Treat 2	Treat and refer 3	Treat and refer 3
	G4	Severely decreased	15–29	Treat and refer* 3	Treat and refer* 3	Treat and refer 4+
	G5	Kidney failure	<15	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+	Treat and refer 4+

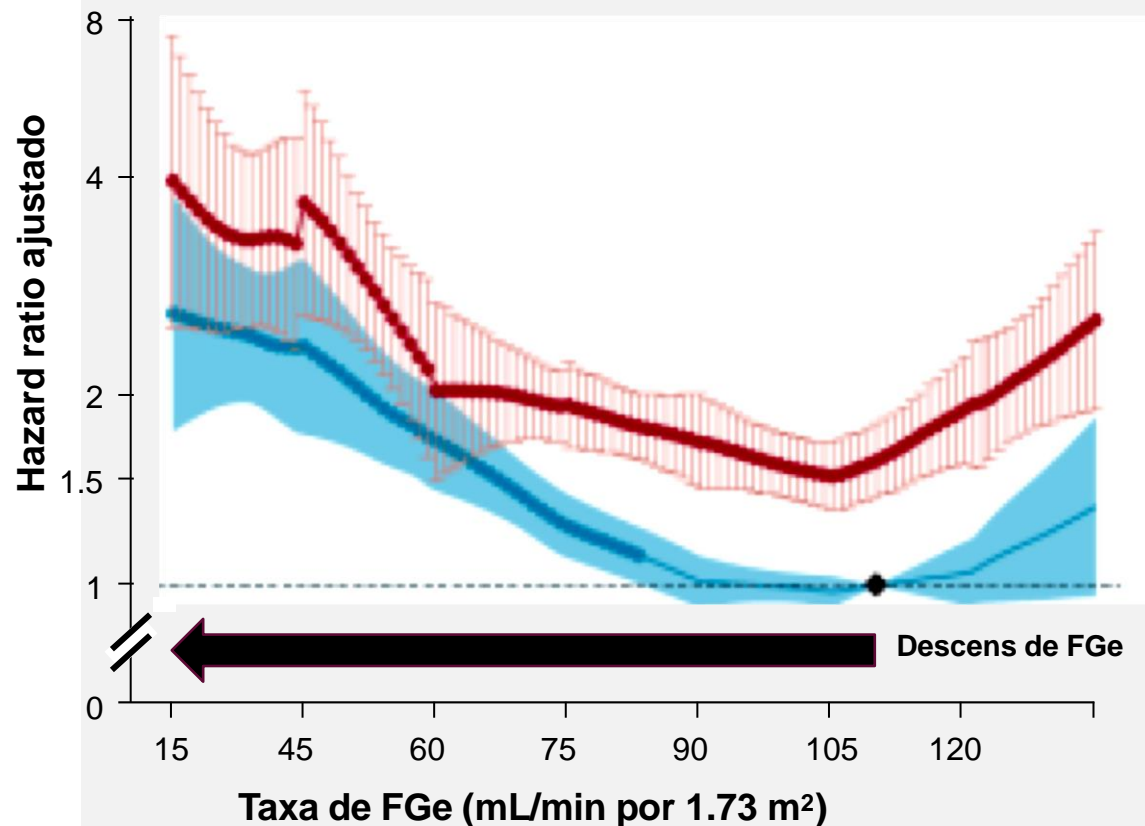
■ Low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD) ■ High risk
■ Moderately increased risk ■ Very high risk

3.- 2019, QUÉ HAURIEM FET A CONTINUACIÓ?

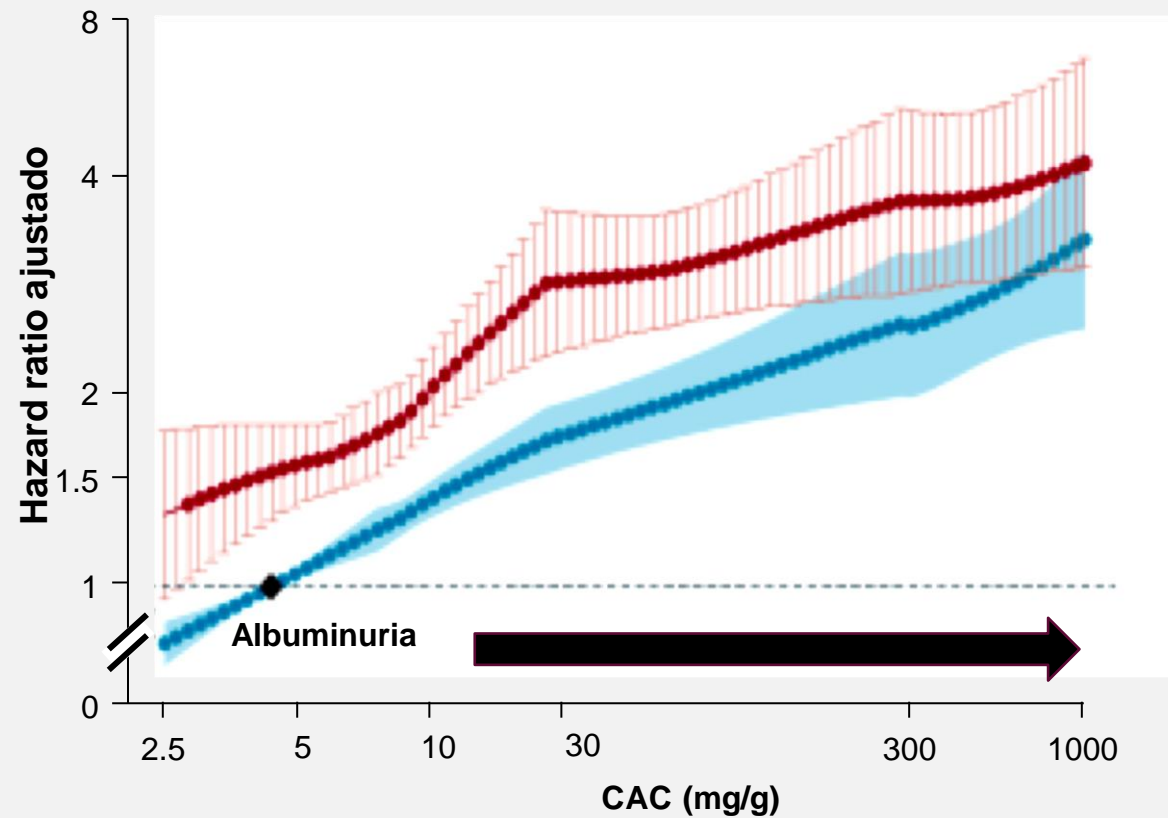
- a) Aquesta albuminúria em preocuparia molt més **si la pacient fos diabètica**
- b) Aquesta albuminúria em preocupa ja ara, i **incremento la dosi** de Losartan a 150 mg/d
- c) Aquesta albuminúria em preocupa ja ara: em plantejo afegir **hidroclorotiazida**
- d) No ho veig clar, per precaució demano **una ecografia**

En pacients amb DM i **SENSE DM**, la taxa de FGe més baixa com la progressió d'albuminúria s'associen amb un major risc de mortalitat CV

Mortalitat cardiovascular segons FGe en participants amb i sense diabetes



Mortalitat cardiovascular segons CAC en participants amb i sense diabetes



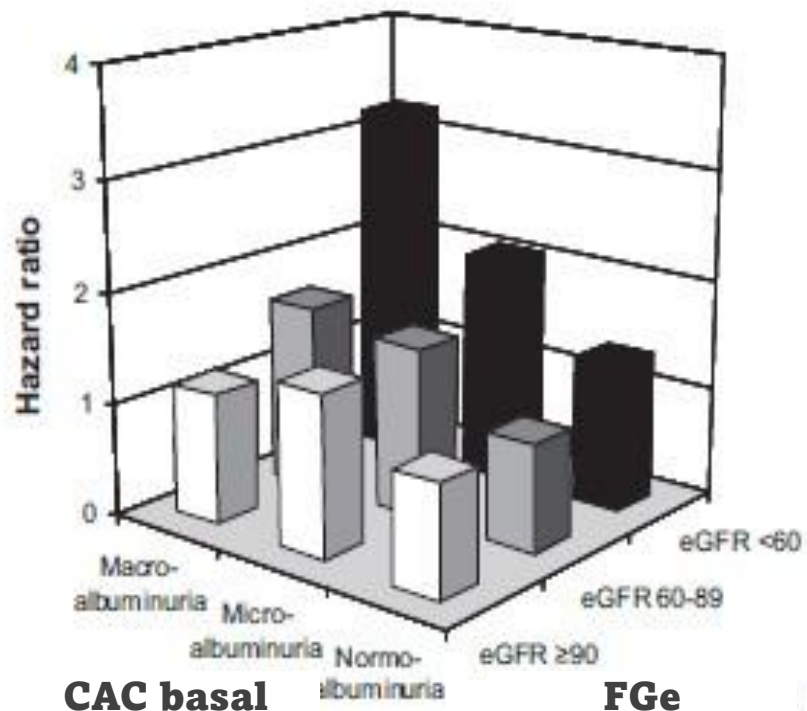
CAC = cocient albumina-creatinina; FGe = filtrat glomerular estimat.

■ Diabetes ■ Sense diabetes

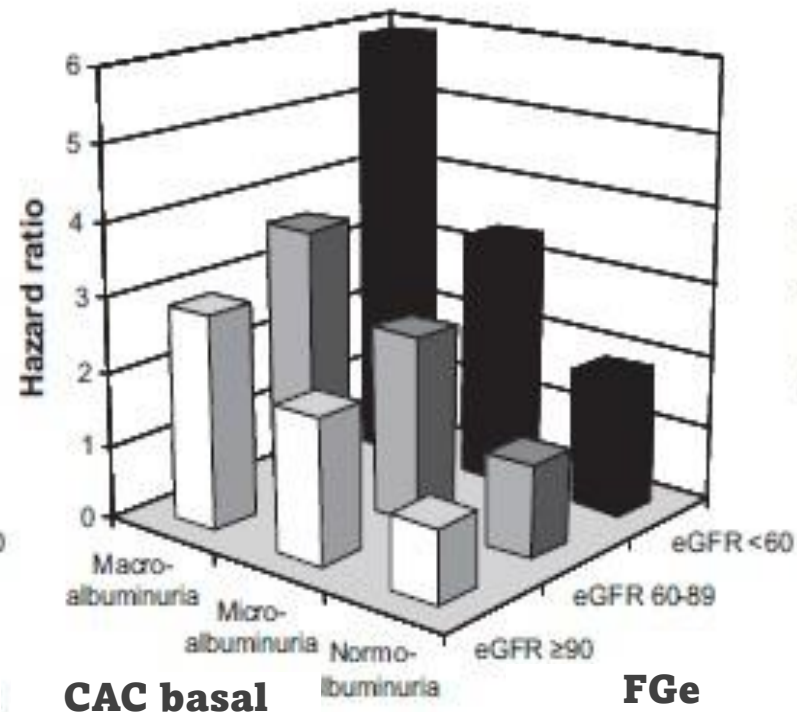
Fox CS et al. Lancet. 2012;380:1662-1673.

Importància pronòstica de la progressió de l'albuminúria en DM: excel·lent marcador de risc cardiovascular, mortalitat i progressió renal

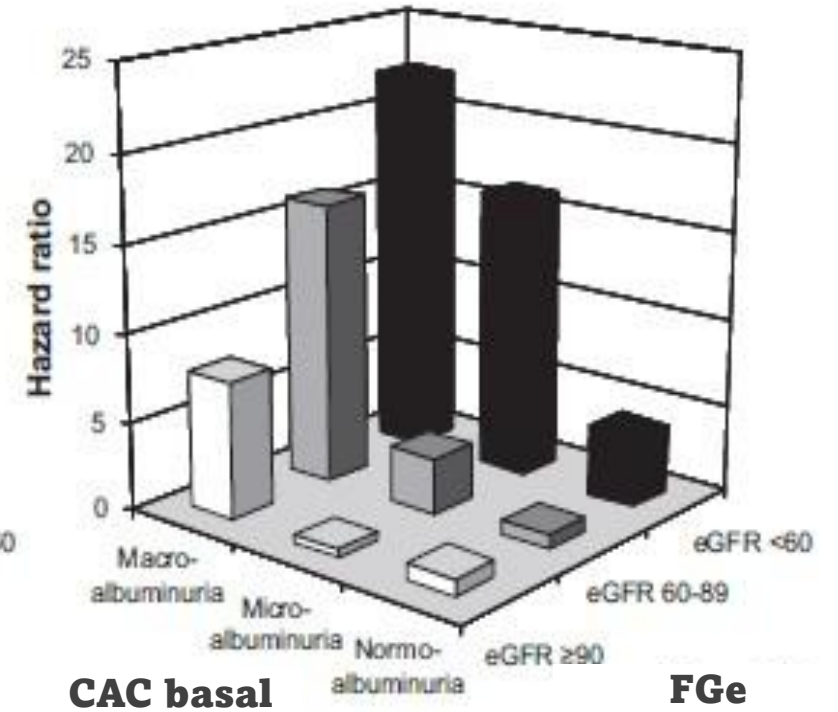
Events cardiovasculars



Mort cardiovascular



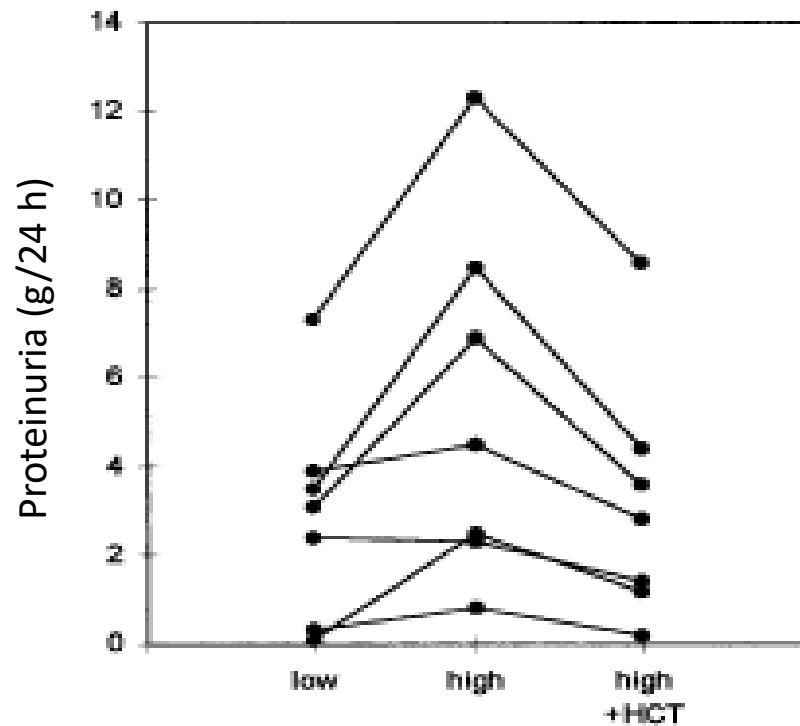
Events renals



Ninomiya et al. J Am Soc Nephrol 2009; 20: 1813

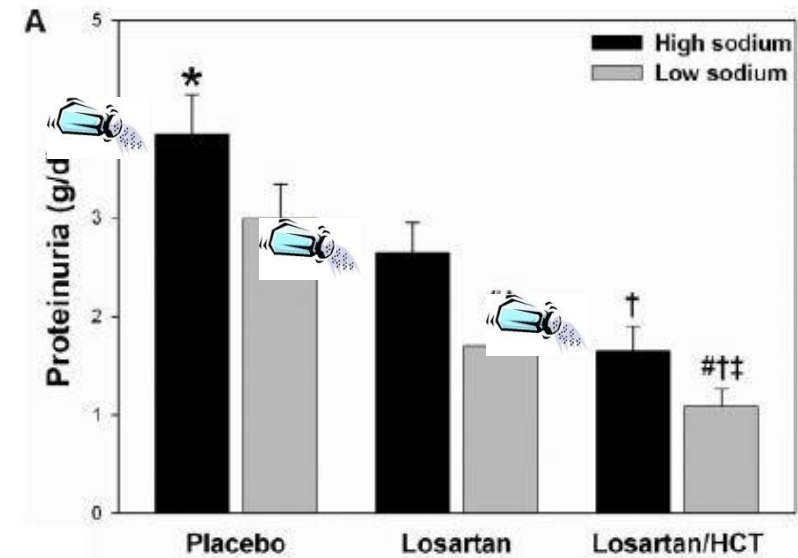
La dieta hiposódica o els diurètics milloren l'eficàcia del bloqueig SRAA

La dieta elevada en sal disminueix l'efecte antiproteinúric dels IECA-ARA II.
L'efecte es recupera amb **tiazidas**



L'adició de **HCTZ** (50 mg/d) **redueix la PA** en un 10%
i la **proteinúria** en un **40%**.

La dieta hiposódica o els diurètics milloren l'efecte antiproteinúric i hipotensor dels IECA o ARA II

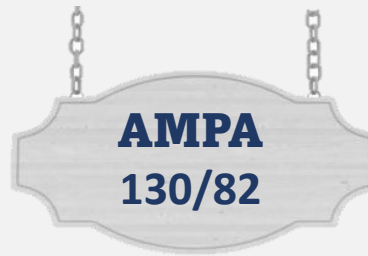


Reducció de proteinúria: Con
dieta hiposódica: ↓ 22%
Monoteràpia con losartán: ↓ 30%
Losartán + dieta ↓ Na: ↓ 55%
Losartán + tiazida: ↓ 56%

Indicacions de sol·licitud d'ecografia renal en Atenció Primària.



- MRC accelerada o progressiva
- Hematúria macroscòpica (o microscòpica persistent)
- Simptomatologia d'obstrucció del tracte urinari
- MRC amb proteinúria
- Edat >20 anys i història familiar de ronyons poliquístics
- MRC G4 o G5
- Infeccions urinàries de repetició amb participació renal



SEGUIMENT als 6 mesos: 9/2019

RESULTATS ANTERIORS (3/2019)

RESULTATS ACTUALS (9/2019)

- **Controls de TA per infermeria:**
 - Losartan 100 mg/d 0-0-1
 - HDCLTZ 25 mg/d 1-0-0
- ¡Ecografia!
 - presència de 2 quists renals simples

→ Nou control Analític

GBA (mg/dL)	110		124
HbA1c (%)	6.3		6.4
TFGe (mL/min)	59		55
CAC (mg/g)	213		204
K+ (mEq/L)	4.1		4.2
Na+ (mEq/L)	137.2		139

5. Respecte a las CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS de la pacient (any 2019), quina hagués estat l'actitud a seguir?

- a) Observo un deteriorament de la MRC i tinc evidències que he **d'intensificar el tractament de la HTA** tot i que las xifres de TA son correctes
- b) Observo un deteriorament de la MRC però com que no és diabètica **no tinc evidències** de que hagi de modificar el tractament
- c) Las variacions en la disminució del FGe i de la EUA son menors i **li resto importància**
- d) No sé que he de fer i faria una **Inter consulta al nefròleg**



CRONOLOGIA DELS ASSAIGS SOBRE LA MRC

Cr x 2 + **ERC terminal** + **Mortalitat per causa renal**

Declive FG + **Albuminuria de nova aparició**

Endpoints renals primaris habituals

2015

Secondary endpoints^{1,2}

- Percentage participants with hHF
- Composite microvascular outcome including new or worsening nephropathy

EMPA-REG OUTCOME[®]

2016

DM2

CANVAS Program

Secondary endpoints^{3,4}

- hHF; CV death or hHF
- Progression of albuminuria
- ≥25% decline in eGFR to <60 mL/min/1.73 m², ESRD, or death from renal causes

DM2

CREDESCENCE

Primary composite endpoint^{5,6}

- ESRD, DoSC, death from renal causes

Secondary composite endpoint^{5,6}

- CV death or hHF

DM2

DAPA-HF

Primary composite endpoint^{9,10}

- CV death, hHF, or death from renal causes

Secondary composite endpoint^{9,10}

- ≥50% decline in eGFR, ESRD, or death from renal causes

DM2 **NO DM2**

DAPACKD

Primary composite endpoint¹³

- ≥50% decline in eGFR, ESRD or CV death, or death from renal causes

Secondary composite endpoint¹³

- ≥50% decline in eGFR, ESRD or renal death
- CV death or hHF

DM2 **NO DM2**

EMPA-KIDNEY

Primary composite endpoint:

- CV or renal death, Maintenance dialysis or kidney transplant,
- Sustained eGFR < 10 mL/min/1.73m²

2022

ECAs amb iSGLT2 amb resultats renals

DM2

www.amfic.cat

criteris de derivació a Nefrologia



□ A. Segons el FGe:

- FGe <30 mL/min/1,73 m², excepte >80 anys sense progressió renal.
- >80 anys amb FGe <20 mL/min/1,73 m².

□ B. Segons l'albuminúria:

- QAC >300 mg/g (proteïnúria >500 mg/24 h), malgrat el tractament antialbuminúric.
- Albuminúria amb hematúria no urològica.

□ C. Segons progressió:

- Empitjorament agut de la funció renal (valorar si cal derivació a urgències).
- Caiguda del FGe >30% després d'iniciar tractaments amb ISRAA o ISGLT2. S'hauran de retirar aquests fàrmacs si el FGe descendeix per sobre d'aquest 30%.
- Ràpida progressió de la MRC (disminució del FGe >5 mL/min/1,73 m²/any) durant 2 anys consecutius.

criteris de derivació a Nefrologia

□ D. Altres:

- MRC i HTA refractària al tractament malgrat emprar 3 fàrmacs a dosi plena (un d'ells diürètic).
- Alteracions en el potassi >6 mmol/L amb tractament.
- Anèmia amb Hb $<10,5$ g/dL en pacient amb MRC que persisteix al corregir la ferropènia o el dèficit de factors de maduració.
- Poliquistosi renal autosòmica dominant. Criteris radiològics:
 - 15-39 anys: ≥ 3 quists uni o bilaterals.
 - 40-59 anys: ≥ 2 quists a cada ronyó.
 - ≥ 60 anys: ≥ 4 quists a cada ronyó.

Pronóstico de ERC según FGe y de albuminuria				Categorías de albuminuria persistente		
				Descripción e intervalos (mg/gr)		
Riesgo Bajo Riesgo con moderado aumento Alto riesgo Muy alto riesgo				A1	A2	A3
				Aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30	30-300	>300
Categorías de TFGe Descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)	G1	Normal o alto	≥90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve- moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado- grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo o fracaso renal	<15			

■ Remisión a Nefrología.

■ Control por Atención Primaria.

■ *Control por Atención Primaria monitorizando con mayor frecuencia (cada 3-6 meses). Remitir a Nefrología si presentan progresión en la albuminuria en dos controles consecutivos o cociente albúmina/creatinina cercano a 300 mg/g o si FGe entre 30-45 ml/min/1,73 m² en < 70 años.

***Tasa de FGe < 30 ml/min/1,73 m²
Cociente albuminuria/Cr (CAC) > 300 mg/g**

regla 30-300*



Pacientes > 80 años y con FG < 20 mL/min/1,73 m² : se deberá **valorar previamente la evolución de la función renal** y de la albuminuria en los últimos años. Si la F. renal se mantiene estable o con mínima progresión y sin anemia renal, se pueden manejar conjuntamente mediante **consulta telemática o directamente por el médico de familia con consulta telemática ocasional a Nefrología**. Si se precisa, se realizará una única valoración con presencia física y posteriormente se pactarán las sucesivas visitas con el médico de familia







CONTINUEM el seguiment de la pacient en el temps fins que...

En el 2021 en el control analític detectem que la pacient té xifres de glucèmia diagnòstiques de DM2

¡GBA 151 mg/dl!

¡ DEBUT DIABÈTIC !

- no pot canviar el seu *estil de vida*: “voy toda loca y como con mucha ansiedad”
- Inicio:
METFOMINA 850 mg/24h per anar incrementant en el temps i si la tolera

RESULTATS 9/2019		RESULTATS 9/2021	RESULTATS 10/2021
GBA (mg/dL)	124	 145	151
HbA1c (%)	6.4	 7.4	7.5
TFGe (mL/min)	55	 54	52
CAC (mg/g)	204	 203	206
K+ (mEq/L)	4.2	 4.6	4.6
Na+ (mEq/L)	139	 136	136



8. Actualment, ¿quina és la definició que més s'ajusta a la disfunció renal de la pacient?

- a) Nefropatia diabètica
- b) Malaltia renal diabètica**
- c) Malaltia renal crònica de la DM
- d) Qualsevol de les anteriors

De nefropatía diabética → malaltia renal diabètica → **MRC** de la diabetes mellitus

Nefropatía diabética

ES UN CONCEPT HISTOLÓGIO

Canvis histològics (implica diagnòstic per BIOPSIA)

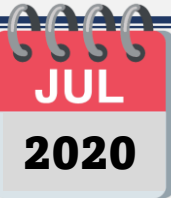
Malaltia renal diabètica

Més heterogeni i que inclou altres lesions associades:

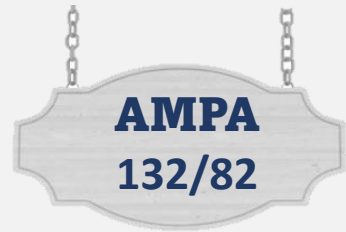
- Nefrosclerosi **hipertensiva**.
- Múltiples insults tòxics / isquèmics.

Malaltia renal crònica de la DM

MRC de la diabetes mellitus.



- La **fisiopatologia** renal **difereix** entre **DM1 y DM2**.
- Un **percentatge significatiu** de pacients amb reducció del FG no presenta una elevació en l'excreció d'albuminúria.
- Existència de dany renal en la **diabetes amb predomini de l'afectació tubular, intersticial i/o vascular**, afegit al compromís glomerular.



CONTINUEM...

Han passat 6 mesos des del

DIAGNÒSTIC DE DM2

METFOMINA 850 mg/12 h

La revisió oftalmològica inicial detecta

RETINOPATIA NP LLEU

RESULTATS 10/2021

GBA (mg/dL)	151
HbA1c (%)	7.5
TFGe (mL/min)	52
CAC (mg/g)	206
K+ (mEq/L)	4.6
Na+ (mEq/L)	136



RESULTATS 6/2022

GBA (mg/dL)	143
HbA1c (%)	7.2
TFGe (mL/min)	56
CAC (mg/g)	200
K+ (mEq/L)	4.5
Na+ (mEq/L)	137,5

9. Respecte a les **CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques** de la pacient, ara en l'any 2022, quina seria l'actitud que seguiríem?

- a) Observo una estabilització de la MRC però com que la HbA1c no ha millorat afegiria un **IDPP4 o la pioglitazona**
- b) Iniciaria **Insulina** para reduir el mal control d'inici per posteriorment si millora la HbA1c tornar a prescriure fàrmacs orals
- c) Observo una estabilització de de la MRC i **no cal actuar** ara mateix
- d) **Cap** de les anteriors es correcte

Resultats de seguretat CV

Inhibidores DPP-4

Estudio	SAVOR-TIMI ⁹	EXAMINE ¹⁰	TECOS ¹¹	CARMELINA ¹²
	Saxagliptina	Alogliptina	Sitagliptina	Linagliptina
3pt MACE	1,0 0,89-1,08	0,96 > 1,16	0,98 0,89-1,08	1,02 0,89-1,17
Muerte CV	1,03 0,87-1,22	0,79 0,60-1,04	1,03 0,89-1,19	0,96 0,81-1,14
IAM no fatal	1,95 0,80-1,22	1,08 0,88-1,33	0,95 0,81-1,11	1,12 0,90-1,40
Ictus no fatal	1,11 0,88-1,39	0,91 0,55-1,0	0,97 0,89-1,08	0,91 0,67-1,23
Hospitalización por IC	1,27 1,07-1,51	1,07 0,78-1,15	1,00 0,83-1,20	0,90 0,74-1,08
Muerte por cualquier causa	1,11 0,96-1,27	0,88 0,71-1,09	1,01 0,90-1,14	0,98 0,84-1,13
*objetivo primario Muerte CV o hospital. por IC				



Resultats cardiorenals en DM2

iDPP-4

Trial	CARMELINA ³
	Linagliptina
Study design	eGFR 15–45 ml/min eGFR 45–75 ml/min and UACR >
mean eGFR (mL/min) mean UARC (mg/g)	54.6 (62% < 60) 162 (80% > 30)
Follow-up period	2.2 y
composite Kidney outcomes	ESKD, death to renal failure or decline ≥ 40% in eGFR from base
Kidney outcome	1.04 0.89-1.22, p=0.62
ESKD	ESKD, death to kidney failure, decline ≥ 40% in eGFR from base 0.98 (0.82-1.18) p 0.87
ESKD, doubling creat., or renal death	Death due to renal failure or ESKD 0.87 (0.69-1.10) p 0.24
composite microvascular end point	0.86 0.78-0.95, p 0.0032
albuminuria progression	0.86 0.78-0.95, p=0.0034

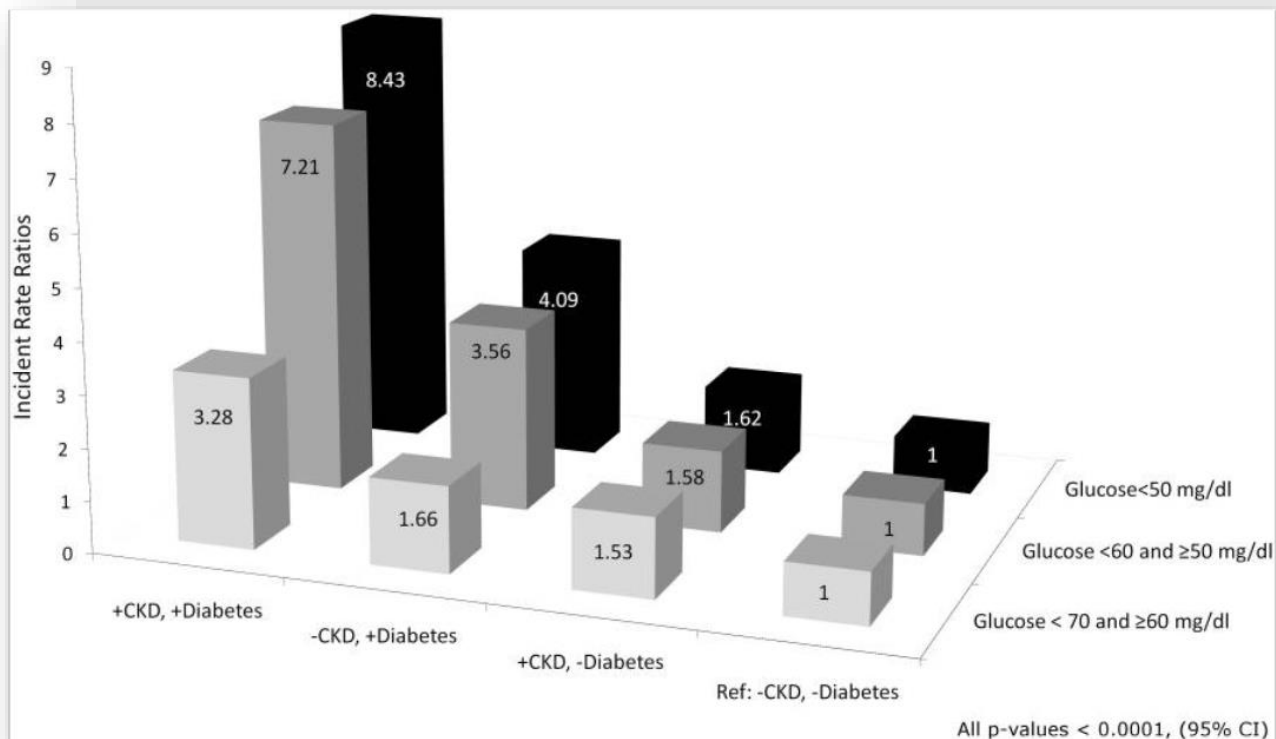
Endpoints renals
SECUNDARIS

**REDUCCIÓ
PROGRESIÓ de l'
ALBUMINURIA
HR 0.86
(0.78-0.95) p=0.003**

ESKD (end-stage kidney disease : eGFR < 15 mL/min , dialysis, kidney transplantation) , UACR (ratio of albumin to creatinine), RRT (renal-replacement therapy) , eGFR (estimation equation : CKD-EPI or MDRD)

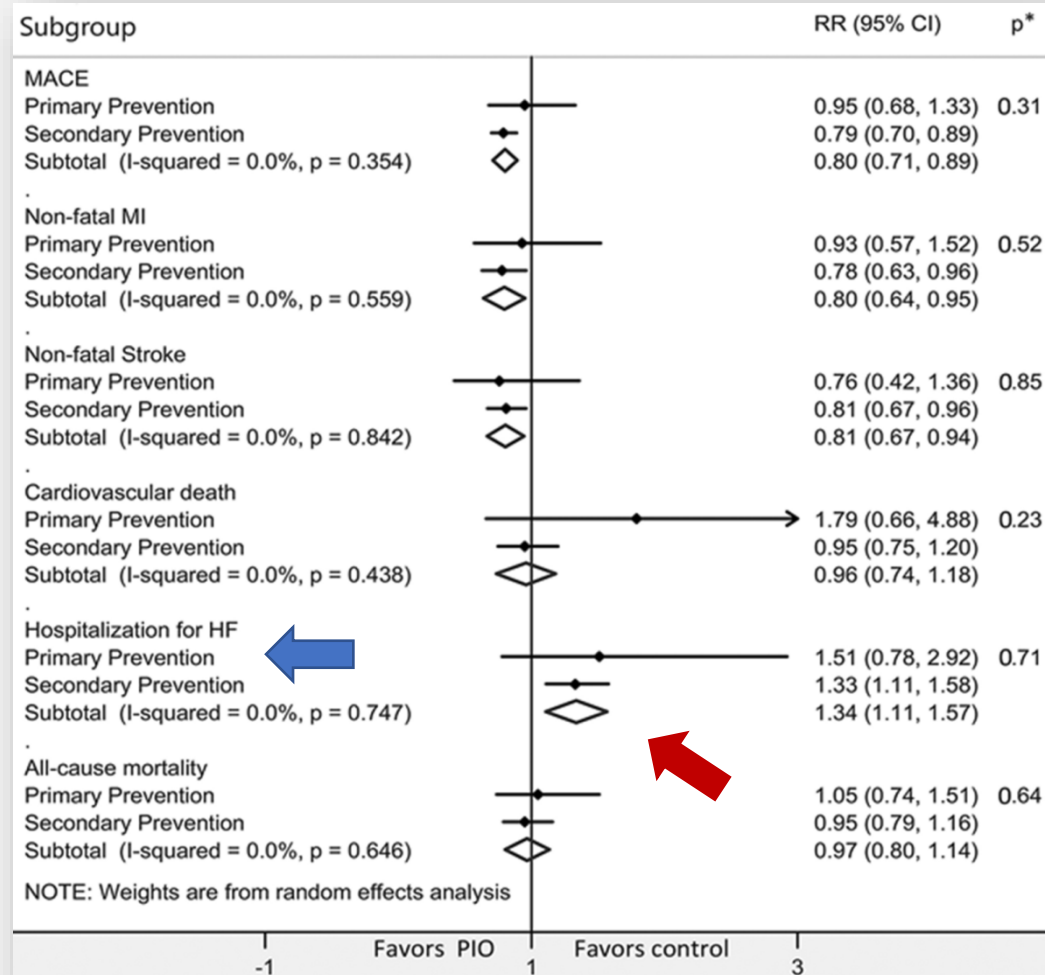
1. N Engl J Med 2010; 375:323-334 2.Engl J Med. 2017;377(7):644-57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>. 3. JAMA. 2018 november. doi:10.1001/jama.2018.18200
2. 4.N Engl J Med 2010, April. doi: 10.1056/NEJMoa1811744 5. Lancet Diab End 2019 June 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)

La disminució de la funció renal augmenta el risc de fer una hipoglucèmia greu



Al voltant del 74 % dels episodis d' hipoglucèmia greu (pèrdua de consciència) induïda per sulfonilurea o insulina succeeix en pacients amb la funció renal disminuïda.

La pioglitazona s'associa amb un augment del risc d' hospitalització per IC



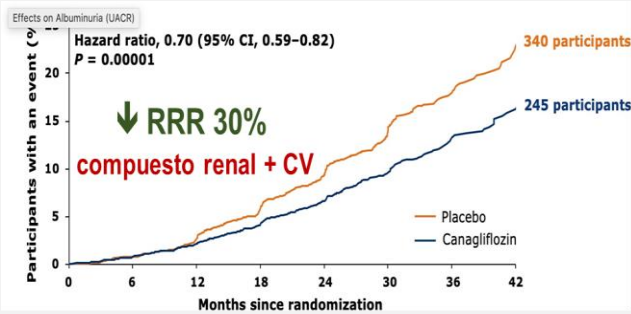
Estudis SGLT2 en MRC

	CREDESCENCE ¹	DAPA-CKD ²	EMPA-KIDNEY ³
Fàrmac	CANAGLIFOZINA	DAPAGLIFOZINA	EMPAGLIFOZINA
Característiques dels pacients	DM2 d' alt risc renal	68% DM2 32 % no DM2	Amb o sense DM2
FG / Albuminúria	G2 o G3 + CAC > 300	G2 o G3 + CAC > 200	MRC lleu o severa Albuminúria o no
Resultats:			
Doblar Creatinina	0,70 (0,54 – 0,82)	0,61 (0,58 – 0,70)	0,71 (0.62–0.81)
Reducció 50% FG			
Trasplant. renal Mort CV o Renal	0,73 (0,61-0,87)	0,56 (0,45-0,91)	0,73 (0.59–0.89)

1. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. 2. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 3. N Engl J Med 2023;388:117-27.

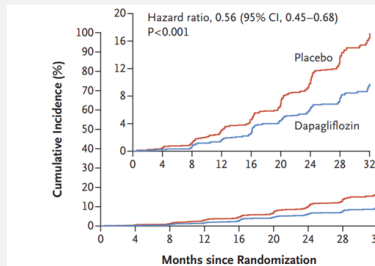
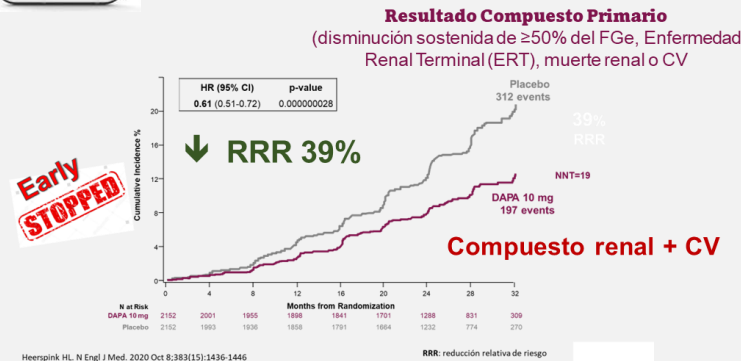
Els iSGLT2 actuen “frenant” la progressió de MRC en DM2

FG + ALBUMINURIA



RRR: reducción relativa de riesgo

Early STOPPED

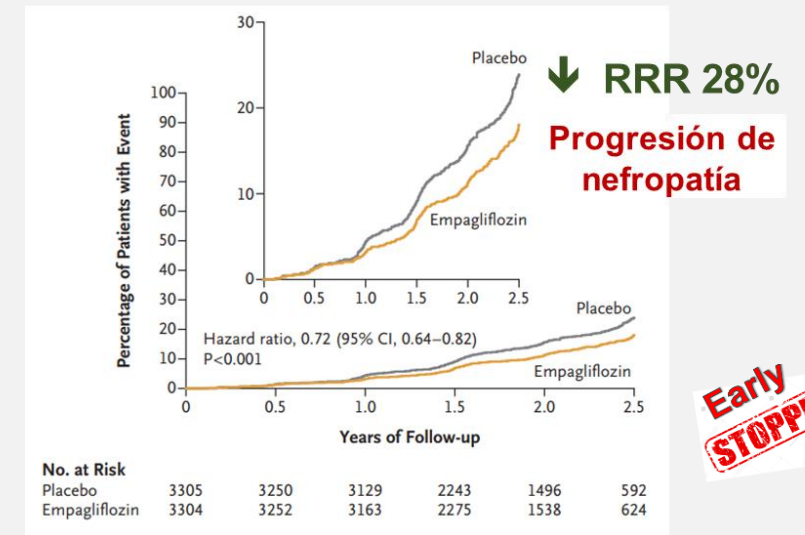


No. at Risk

Placebo	2152	1993	1936	1858	1791	1664	1232	774	270
Dapagliflozin	2152	2001	1955	1898	1841	1701	1288	831	309

Resultado Compuesto específico renal
(disminución sostenida de $\geq 50\%$ del FGe, Enfermedad Renal Terminal (ERT))

Resultado Compuesto Primario
enfermedad renal terminal (=diálisis de mantenimiento o recepción de trasplante renal), caída sostenida de TFGe $>40\%$ o $<10\text{ml/min/1.73m}^2$, o muerte renal

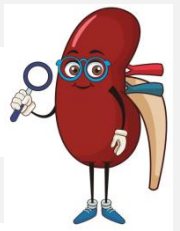


RRR: reducción relativa de riesgo

CREDENCE:: Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
DAPA-CKD: Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
EMPA-KIDNEY: The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, et al. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.



CVOTs (cardiovascular outcome trials) & KIDNEY trials



National Kidney Foundation classification of CKD

Albuminuria categories		
A1	A2	A3
Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥300 mg/g ≥30 mg/mmol

GFR Stages	GFR Category	eGFR (ml/min/1.73 m ²)	Albuminuria Category		
			A1	A2	A3
G1	Normal or high	≥90	Green	Yellow	Orange
G2	Mildly decreased	60-90	Green (with red X)	Yellow	Orange
G3a	Mildly to moderately decreased	45-59	Yellow	Orange	Red
G3b	Moderately to severely decreased	30-44	Orange	Red	Dark Red
G4	Severely decreased	15-29	Red	Dark Red	Dark Red
G5	Kidney failure	<15	Dark Red	Dark Red	Dark Red

CREDESCENCE
T2DM
eGFR -30 - <90 ml/min/ 1.73 m²
and UACR- >300mg/g

DAPA-CKD
With or without DM
eGFR: ≥25-75 and
UACR: ≥200 mg/g

EMPA-KIDNEY
With or without DM
eGFR: ≥20-45 or
eGFR ≥45 to <90 and UACR
≥200 mg/g

CANVAS: Neal B, et al. N Engl J Med. 2017 Aug 17;377(7):644-657.
EMPA-REG: Zinman B, et al. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28.
DECLARE-TIMI: Wiviott SD, et al; DECLARE-TIMI 58 Investigators. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.
CREDESCENCE: Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.
DAPA-CKD: Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.
EMPA-KIDNEY: The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, et al. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

PAUTES
D'HARMONITZACIÓ
FARMACOTERAPÈUTICA
PHF-APC*

N.02/2016



Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la malaltia renal crònica

Inhibidors del cotransportador sodi- glucosa tipus 2 (ISGLT2) i ISGLT2/metformina

per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2
Versió 3

2021

RESUM AVALUACIÓ

Programa d'harmonització
farmacoterapèutica (PHF)
harmonitzacioAPC@catsalut.cat
<http://catsalut.gencat.cat>

Lloc en la terapèutica

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica considera candidats a rebre tractament amb dapagliflozina, canagliflozina o empagliflozina o una combinació d'aquests amb metformina, conjuntament amb dieta i exercici, aquells pacients adults amb diabetis *mellitus* tipus 2 (DM2) i funció renal conservada (≥ 60 mL/min/1,73 m²) que compleixen els criteris següents:

- ✓ En teràpia doble, en pacients tractats amb metformina i control glucèmic inadequat si hi ha contraindicació a les sulfonilurees (o a repaglinida). En aquesta situació, i excepte que el tractament no es consideri adequat per al perfil del pacient, els ISGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina i empagliflozina) són l'alternativa prioritzada.
- ✓ En teràpia triple, en pacients tractats amb dos hipoglucemians i control glucèmic inadequat quan la insulinització no es considera apropiada. En aquesta situació, i excepte que el tractament no es consideri per al perfil del pacient, els ISGLT2 (dapagliflozina, canagliflozina i empagliflozina) són l'alternativa prioritzada.

També es consideren candidats a rebre tractament amb canagliflozina o canagliflozina/metformina els pacients que presenten macroalbuminúria (quocient albúmina/creatinina > 300 mg/g), TFGe 30-90 mL/min/1,73 m², tractats amb metformina +/- altres hipoglucemians i inhibidors del sistema renina-angiotensina aldosterona (ISRAA) a dosis màximes tolerades*.

No s'han identificat situacions clíniques en les quals l'ús dels ISGLT2 en monoteràpia sigui prioritari.

Dapagliflozina per al tractament de la malaltia renal crònica

2023

RESUM AVALUACIÓ

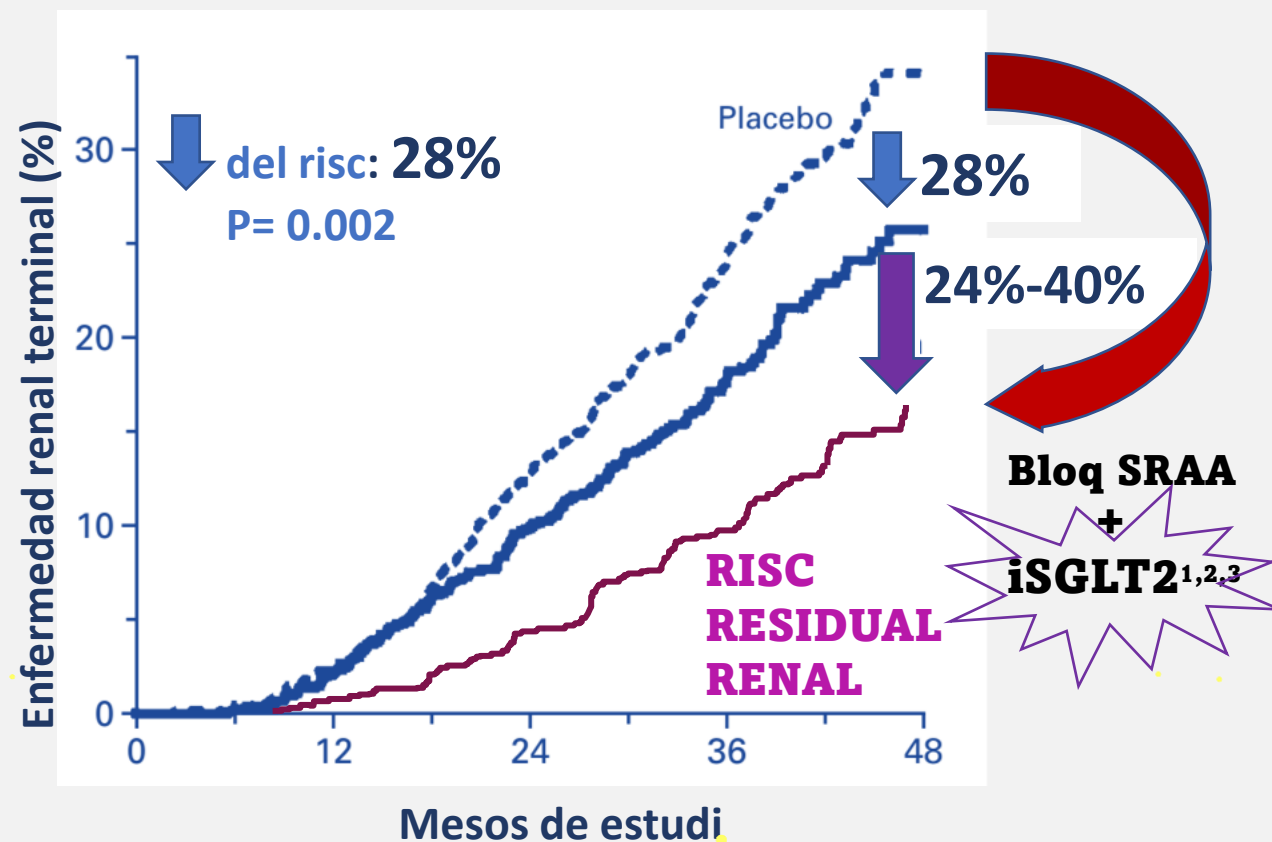
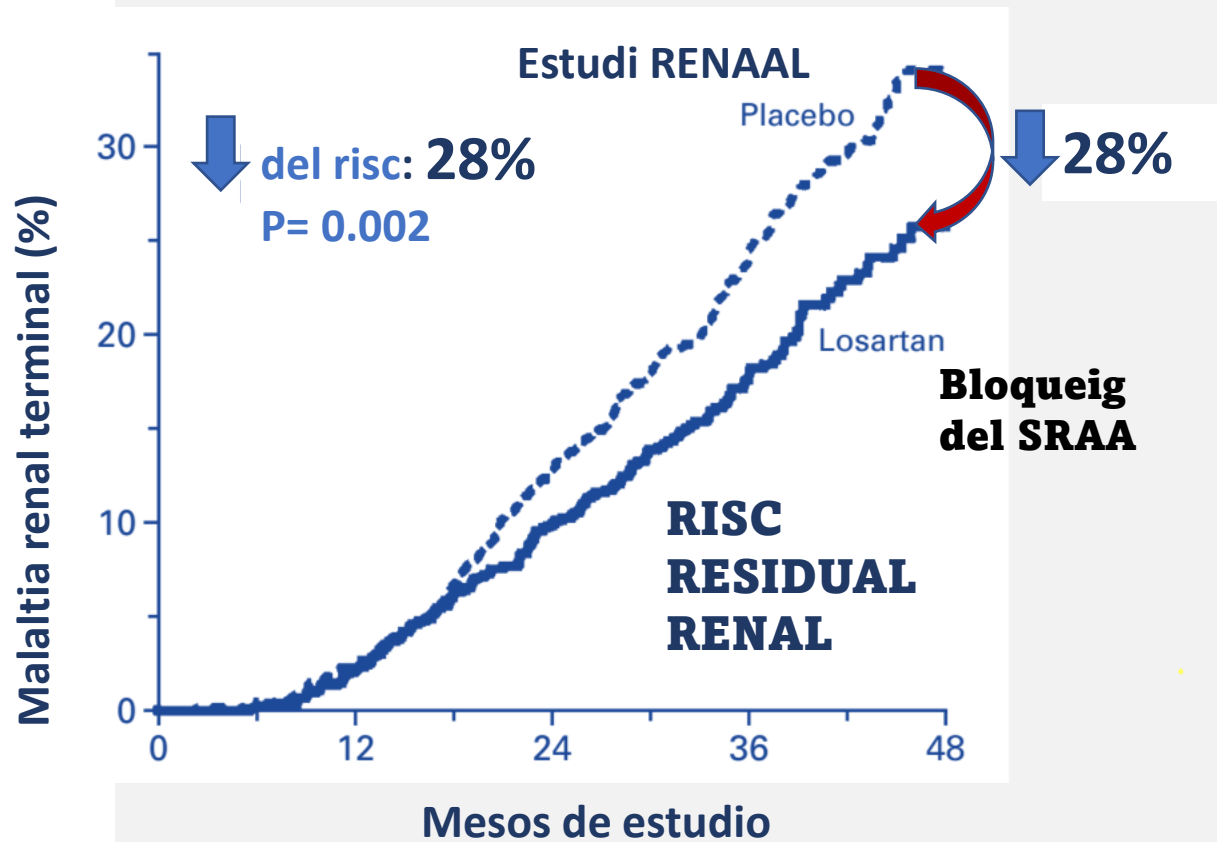
Programa d'harmonització
farmacoterapèutica (PHF)
harmonitzacioAPC@catsalut.cat
<http://catsalut.gencat.cat>

Lloc en la terapèutica

El Programa d'harmonització farmacoterapèutica considera candidats a rebre tractament amb **dapagliflozina** aquells pacients adults que compleixen tots els criteris següents:

- ✓ Taxa de filtrat glomerular estimada (TFGe) ≥ 25 i ≤ 75 mL/min/1,73 m².
- ✓ Quocient albúmina urinària/creatinina (QAC) ≥ 300 mg/g i evidència d'augment del QAC durant 3 mesos o més en absència d'altres causes que justifiquin el deteriorament.
- ✓ Tractament estable amb un IECA o ARA-II a la dosi màxima tolerada pel pacient.

CÓM PODEM REDUIR EL RISC RESIDUAL RENAL?



Brenner BM, et al. N Engl J Med. 2001 Sep 20;345(12):861-9.

Modificado de Górriz JL. Summit Nephrology 2021.

1. Wanner C et al. N Engl J Med 2016; 375:323-334.

2. Wiviott SD, et al. N Engl J Med. 2019 Jan 24;380(4):347-357.

3. Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.

Estudis anàlegs del GLP1 en MRC

	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	EXSCEL	REWIND	overall
	¹ Lixisenatide	² Liraglutide	³ Semaglutide	⁴ Exenatide	⁵ Dulaglutide	
composite kidney outcome	0.84 0.68-1.02	0.78 0.67-0.92	0.64 0.46-0.88	0.88 0.76-1.01	0.85 0.77-0.93	0.83 0.78-0.89
worsening of Kidney function	1.16 0.74-1.83	0.89 0.67-1.19	1.28 0.64-2.58	0.88 0.74-1.05	0.70 0.57-0.85	0.87 0.73-1.03
incidence macro albuminuria	0.81 0.66-0.99	0.74 0.60-0.91	0.54 0.37-0.78	0.79 0.64-0.97	0.77 0.68-0.87	0.76 0.68-0.86

Font. Joan Barrot de la Puente. Elaboració personal

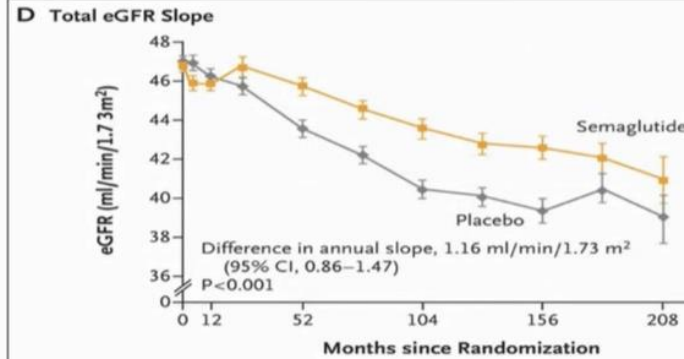
1.- [http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703\(15\)00099-X/pdf](http://www.ahjonline.com/article/S0002-8703(15)00099-X/pdf). 2.- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27295427>.
 3.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31185157>. 4.- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28910237>.
 5.- [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31150-X](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31150-X)

Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

3533 pacientes con DM2 y:

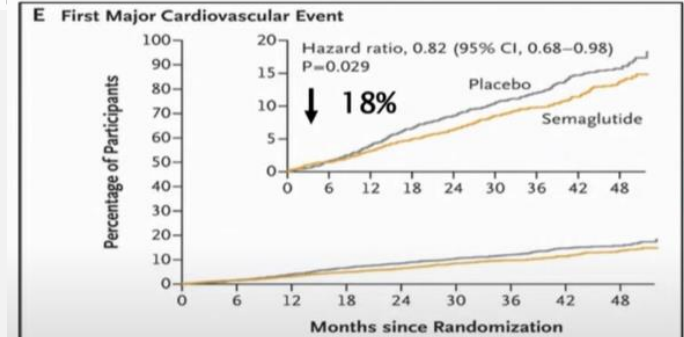
- TFGe ≥ 50 – ≤ 75 mL/min/1.73 m² y CAC >300 – <5.000 mg/g
- TFGe ≥ 25 – < 50 mL/min/1.73 m² y CAC >100 – <5.000 mg/g

Semaglutide 1 mg s.c. vs placebo



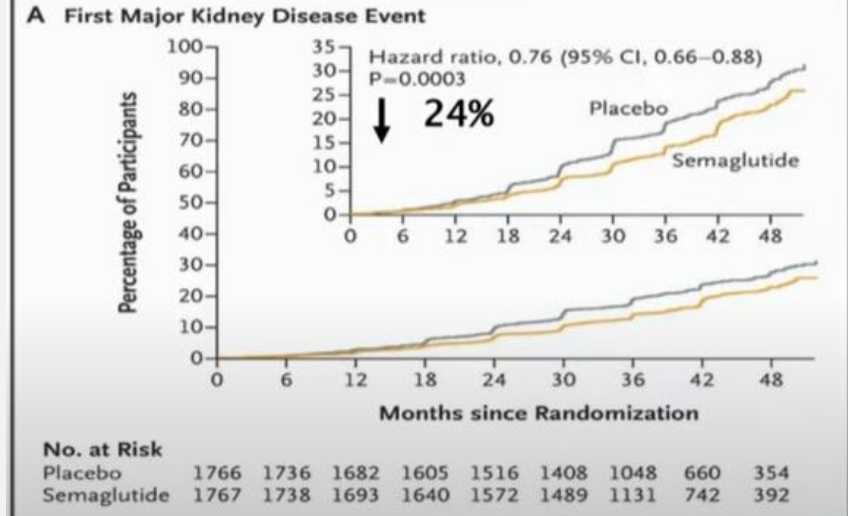
No. at Risk

Placebo	1766	1663	1573	1609	1490	1441	1284	876	609	199
Semaglutide	1766	1665	1590	1606	1521	1468	1345	952	651	218



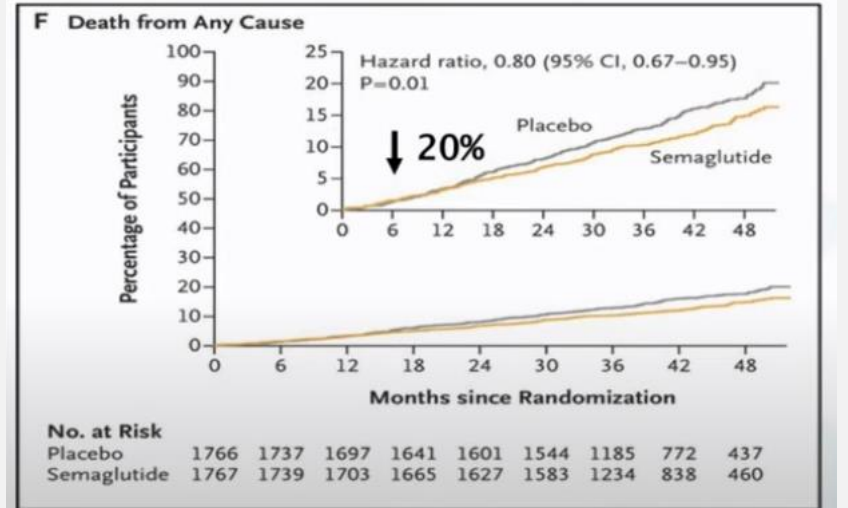
No. at Risk

Placebo	1766	1721	1663	1583	1535	1478	1133	731	418
Semaglutide	1767	1725	1672	1622	1575	1515	1176	793	430



No. at Risk

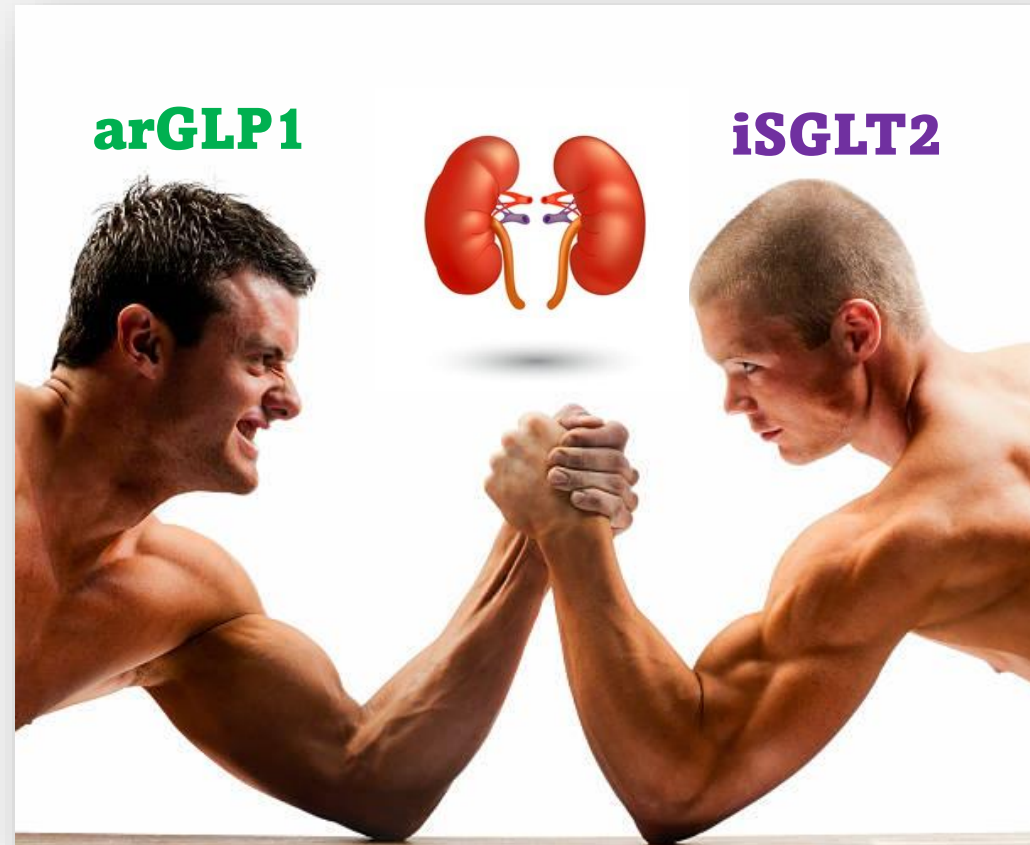
Placebo	1766	1736	1682	1605	1516	1408	1048	660	354
Semaglutide	1767	1738	1693	1640	1572	1489	1131	742	392



No. at Risk

Placebo	1766	1737	1697	1641	1601	1544	1185	772	437
Semaglutide	1767	1739	1703	1665	1627	1583	1234	838	460

PERO...primer un **iSGLT2 o un **arGLP1**?**



*

AMB DOS fàrmacs son efectius sobre els factors cardiorrenales

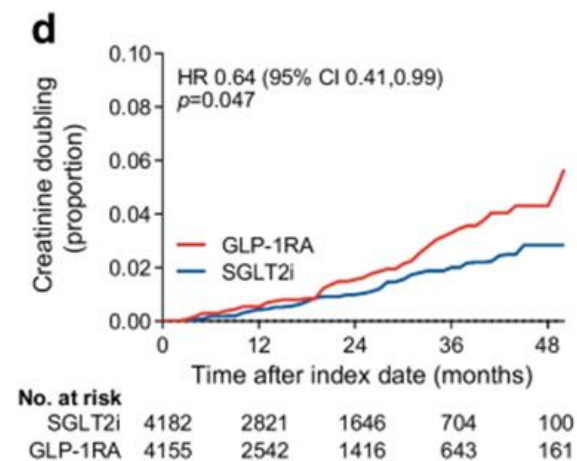
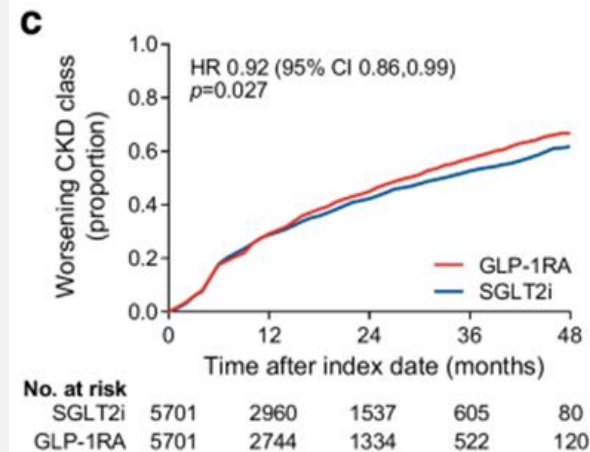
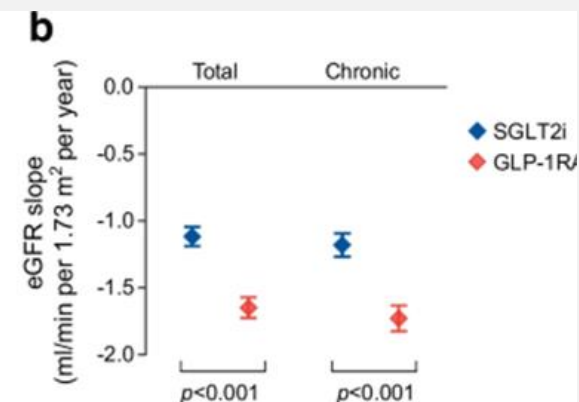
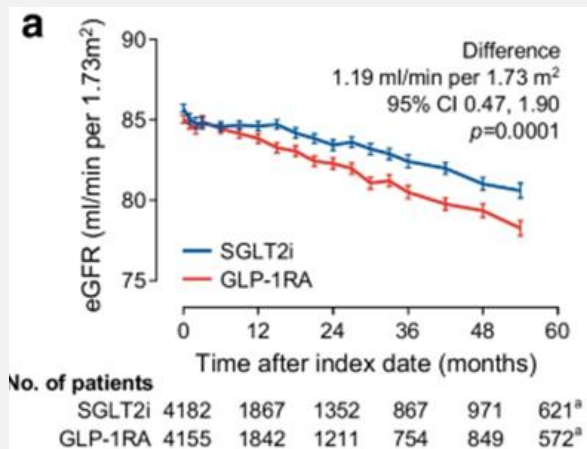


Comparative renal outcomes of matched cohorts of patients with type 2 diabetes receiving SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists under routine care

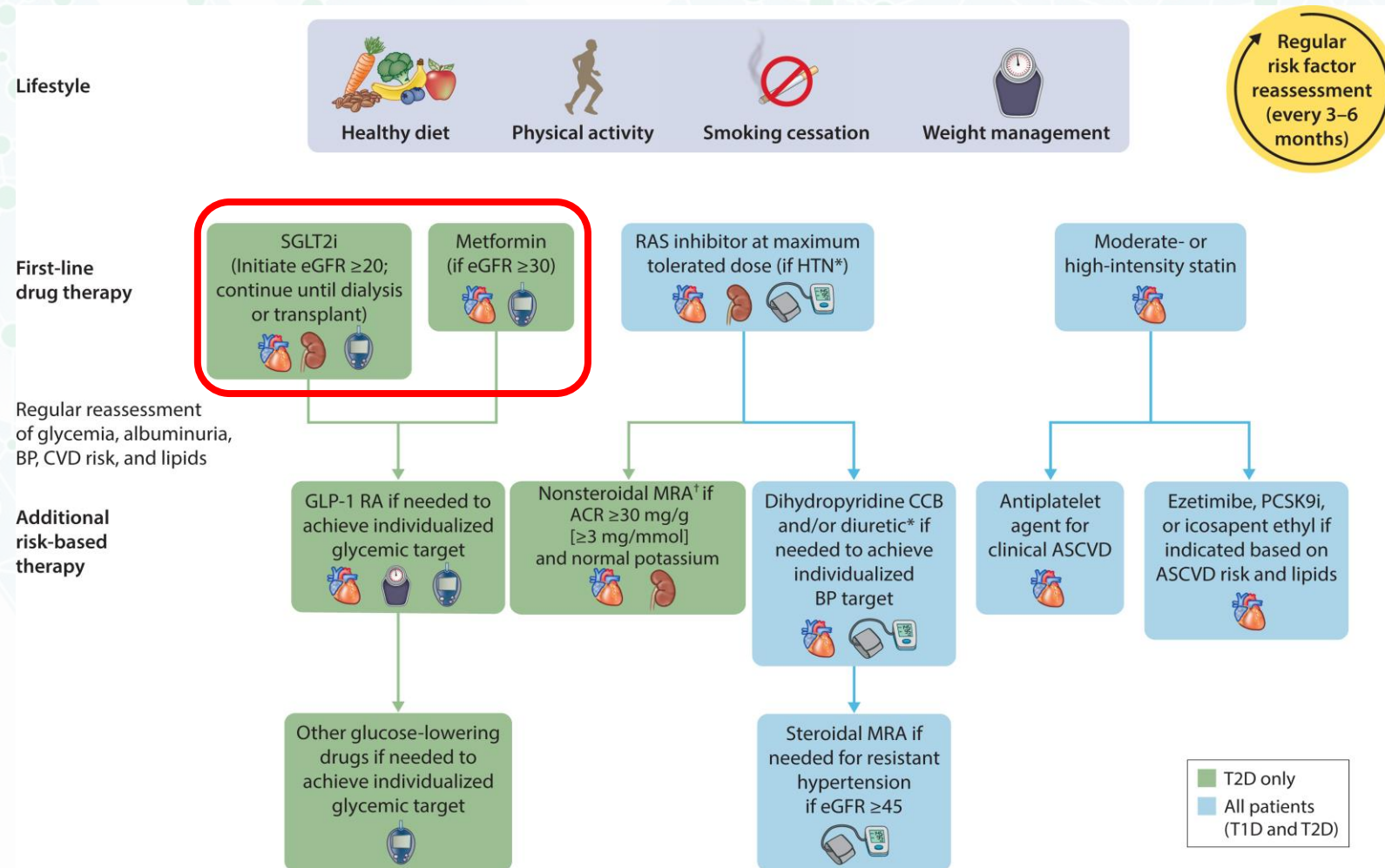
Gian Paolo Fadini^{1,2} · Enrico Longato³ · Mario Luca Morieri¹ · Enzo Bonora⁴ · Agostino Consoli⁵ · Bruno Fattor⁶ · Mauro Rigato^{1,7} · Federica Turchi⁸ · Stefano Del Prato⁹ · Angelo Avogaro¹ · Anna Solini¹⁰ · on behalf of DARWIN-Renal Study Investigators

Conclusions

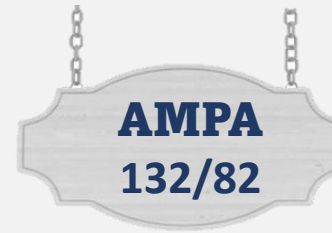
En individus amb diabetis tipus 2, el tractament amb SGLT2i es va associar amb una millor preservació de la funció renal en comparació amb GLP-1RA, com ho demostra una disminució més lenta de l'eGFR. Aquestes troballes reforcen SGLT2i com a agents preferits per a la protecció renal en aquesta població de pacients.



HOLISTIC APPROACH FOR IMPROVING OUTCOMES IN PATIENTS WITH DIABETES AND CHRONIC KIDNEY DISEASE



KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2022 Nov;102(5S):S1-S127.



CONTINUEM...

6/2022 iniciem biteràpia

- **METFOMINA** 850 mg/12h
- **Empaglifozina** 10 mg/d
- **SIMVASTATINA** 20mg 0-0-1
- **LOSARTÁN** 100mg 1-0-1
- **HCLTZ** 25 mg 1-0-0.

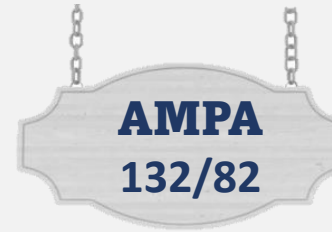
RESULTATS 6/2022

GBA (mg/dL)	143
HbA1c (%)	7.2
TFGe (mL/min)	56
CAC (mg/g)	200
K+ (mEq/L)	4.5
Na+ (mEq/L)	137,5
LDL (mg/dL)	
HDL (mg/dL)	
TGC (mg/dL)	

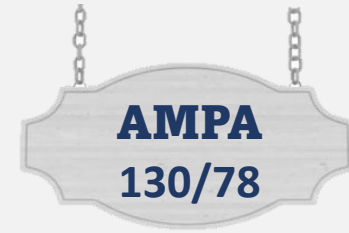
CONTINUEM...

6/2023 al cap d'un any amb biteràpia

- HbA1c ↓ 0,6%
- FGe estable
- ↓EUA
- Descens de la TA



**RESULTATS
6/2022**



**RESULTATS
6/2023**

GBA (mg/dL)	143		124
HbA1c (%)	7.2		6.6
TFGe (mL/min)	56		59
CAC (mg/g)	200		100
K+ (mEq/L)	4.5		4.4
Na+ (mEq/L)	137,5		136
LDL (mg/dL)			120
HDL (mg/dL)			52
TGC (mg/dL)			246

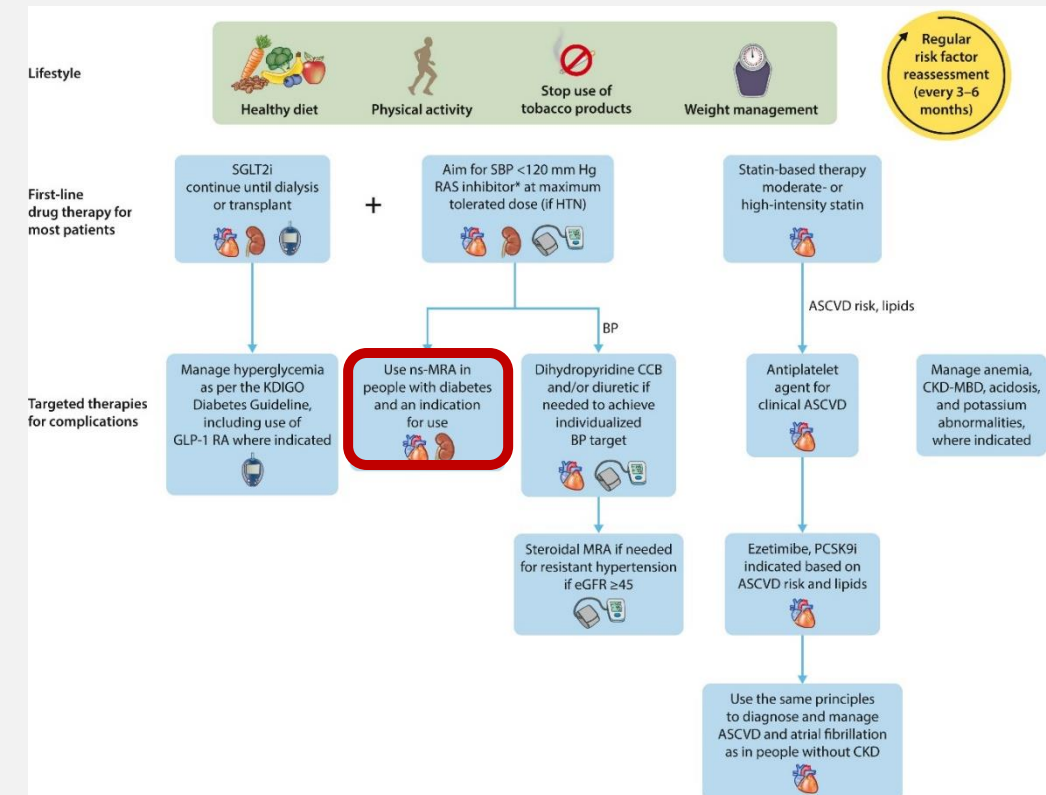
10. Què modificaries en el tractament per millorar la salut cardiorenal i aturar la progressió de la malaltia renal?

- a) Retiraria l'ARA II i pautaria de nou l'IECA que és l'únic que ha mostrat la renoprotecció en la MRC. Augmentaria la simvastatina a 80mg/d per millora rel control lipídic. Stop tabac. Dieta i exercici
- b) Mantindria el Losartan + HDCTZ, canviaria la simvastatina 40 mg per atorvastatina 20 mg/d. Afegiria Dulaglutida 1,5 mg/SEM. Stop tabac. Dieta i exercici
- c) Mantindria Losartan+ HDCLZ, canviaria la simvastatina 40 mg/d per atorvastatina 40 mg/d. Afegiria Espironolactona 50 mg/d. Stop tabac. Dieta i exercici
- d) Mantindria Losartan+ HDCLZ, canviaria la simvastatina 40 mg/d per atorvastatina 40 mg/d. Afegiria Amlodipino 5 mg/d. Stop tabac. Dieta i exercici

SEGUIMENT després iSGLT2...



- EUA elevada tot i el tractament (150 mg/gr)
- Decidim començar amb MRA (espironolactona), seguint les recomanacions de les guies (K⁺ Basal correcte).

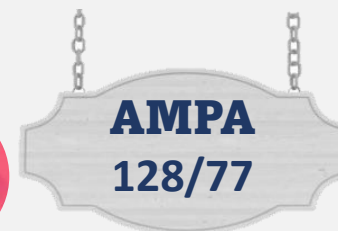


MRA: antagonista mineral corticoide no esteroideal

KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* (2024) 105 (Suppl 4S), S117–S314

ANALITICA DE SEGUIMENT

Al introduir l'ESPIRONOLACTONA, és obligat fer un control de l'ionograma



ANALITICA 6/2023
(abans de l'espironolactona)

2 SEMANES
DESPRÉS

HbA1c (%)	6.6
TFGe (mL/min)	59
CAC (mg/g)	100
K+ (mEq/L)	4.4
Na+ (mEq/L)	136

5.8
139

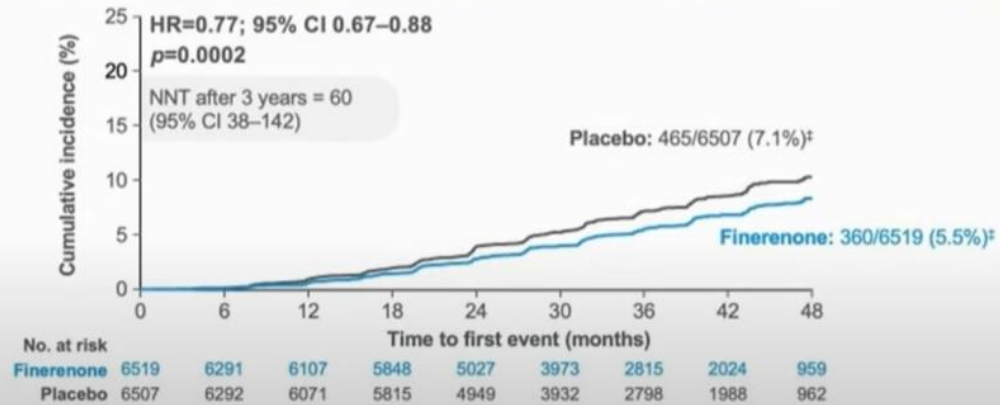


11.- QUÉ PODEM FER ?

Estudio FIDELITY (FIGARO + FIDELIO) Finerenona

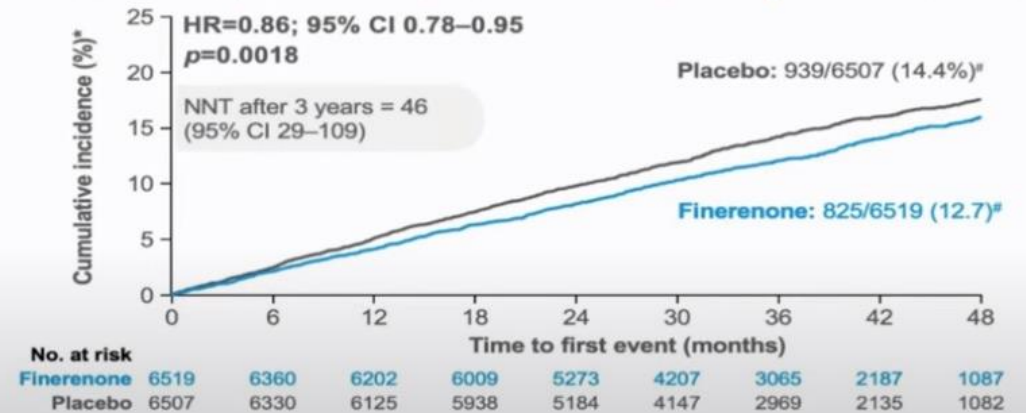
Finerenona redujo el tiempo hasta el fallo renal, disminución sostenida $\geq 57\%$ en TFGe desde el inicio o muerte de causa renal, en un 23% de forma estadísticamente significativa

Time to kidney failure,* sustained $\geq 57\%$ decrease in eGFR from baseline, or renal death[#]



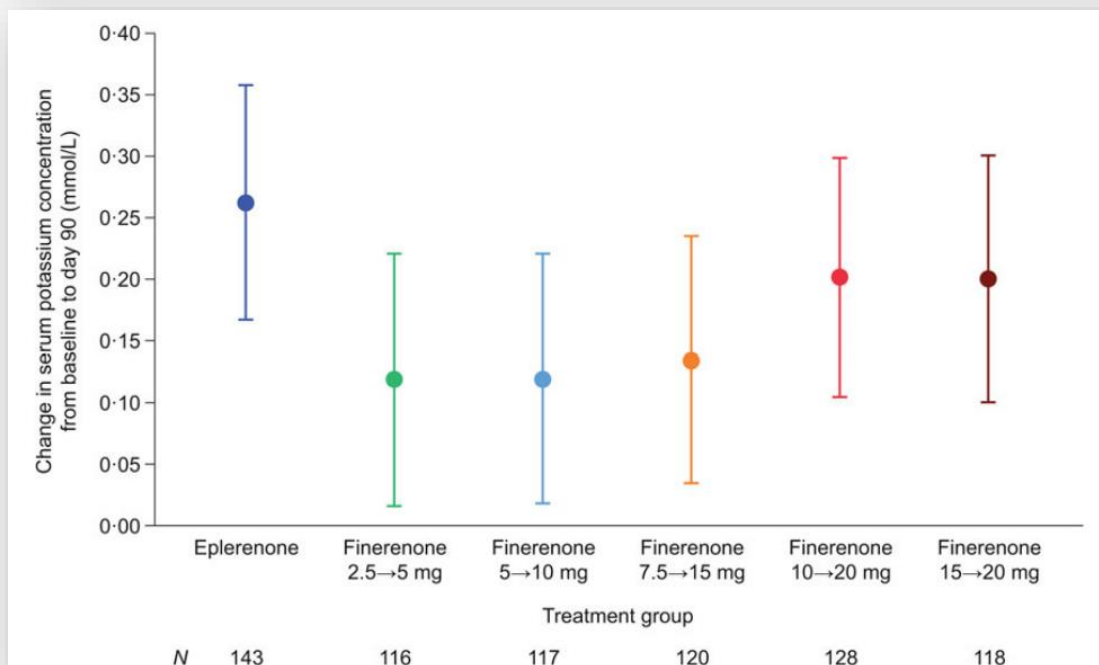
Finerenona redujo el riesgo de muerte CV, IAM no mortal, ICTUS no mortal u hospitalización por IC en un 14% de forma estadísticamente significativa

Time to CV death, non-fatal MI, non-fatal stroke, or hospitalisation for HF



A randomized controlled study of finerenone vs. eplerenone in patients with worsening chronic heart failure and diabetes mellitus and/or chronic kidney disease

Gerasimos Filippatos^{1*}, Stefan D. Anker², Michael Böhm³, Mihai Gheorghiade⁴, Lars Køber⁵, Henry Krum^{6†}, Aldo P. Maggioni⁷, Piotr Ponikowski⁸, Adriaan A. Voors⁹, Faiez Zannad¹⁰, So-Young Kim¹¹, Christina Nowack¹¹, Giovanni Palombo¹², Peter Kolkhof¹³, Nina Kimmeskamp-Kirschbaum¹⁴, Alexander Pieper¹⁵, and Bertram Pitt¹⁶



El risc d' hiperpotasèmia és menor amb **finerenona** que amb espironolactona i eplerenona, facilitant el seu ús en la pràctica clínica.

Moltes gràcies

