



**CAMFiC**  
societat catalana de medicina  
familiar i comunitària

# 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

# 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/m<sup>2</sup>, 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

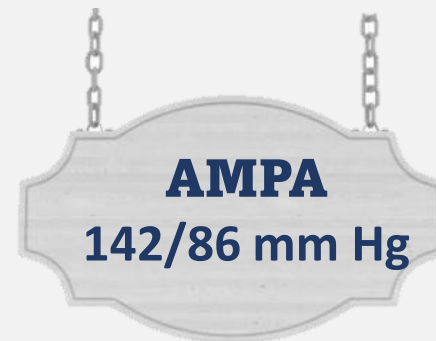
**Cr** → 1,1 mg/dL

**TFGe** (CKD-EPI) → 68 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

**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

## DIAGNÓSTIC / 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 mesos.**

SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

## DIAGNÓSTIC / PLA

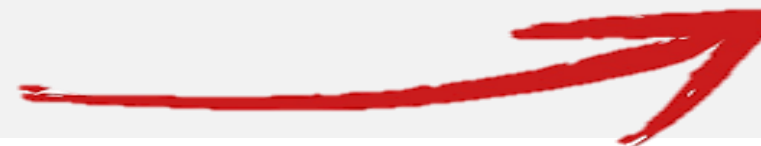
- Albuminúria per HTA mal controlada + prediabetes:

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

### RESULTATS 1/2019

### RESULTATS 3/2019

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



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

MRC: malaltia renal crònica

| Pronóstico de ERC<br>según FGe y de albuminuria                                                                                                                        |     |                          |       | Categorías de albuminuria persistente<br>Descripción e intervalos<br>(mg/gr) |                  |               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|-------|------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|
| <div> <div></div> Riesgo Bajo           <div></div> Riesgo con moderado aumento           <div></div> Alto riesgo           <div></div> Muy alto riesgo         </div> |     |                          |       | A1                                                                           | A2               | A3            |
|                                                                                                                                                                        |     |                          |       | Aumento leve                                                                 | Aumento moderado | Aumento grave |
|                                                                                                                                                                        |     |                          |       | <30                                                                          | 30-300           | >300          |
|                                                                                                                                                                        |     |                          |       |                                                                              |                  |               |
| Categorías de TFGe<br>Descripción y rangos<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )                                                                                            | G1  | Normal o alto            | ≥90   |                                                                              |                  |               |
|                                                                                                                                                                        | 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 ?

KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3: S1-150



# OBJETIUS I ESTRATEGUIA de TRACTAMENT en ALBUMINURIA EN DM (2022)

## ALBUMINURIA

| CKD is classified based on:<br>• Cause (C)<br>• GFR (G)<br>• Albuminuria (A) |     |                                  |       | Albuminuria categories<br>Description and range |                             |                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|----------------------------------|-------|-------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                                                              |     |                                  |       | A1                                              | A2                          | A3                       |
|                                                                              |     |                                  |       | Normal to mildly increased                      | Moderately increased        | Severely increased       |
|                                                                              |     |                                  |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol                          | 30–299 mg/g<br>3–29 mg/mmol | ≥300 mg/g<br>≥30 mg/mmol |
| GFR categories (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )<br>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



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

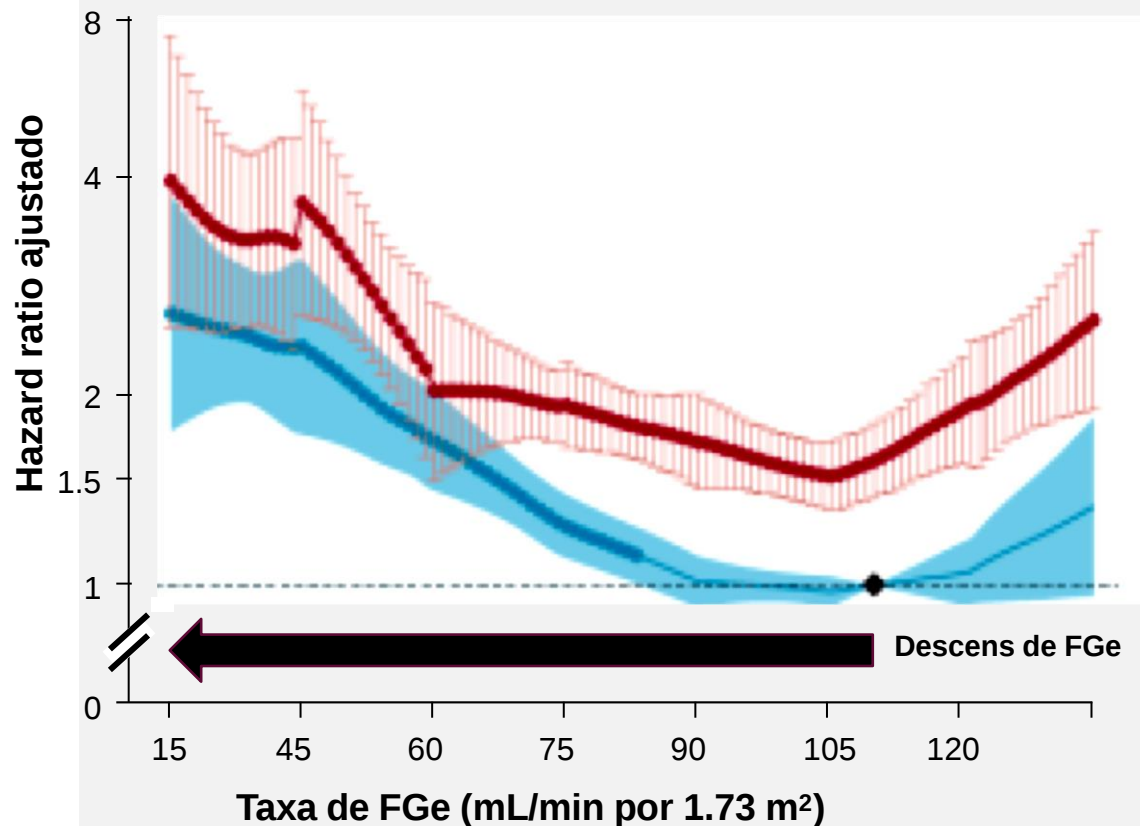
Diabetes Care. 2022;45(12):3075-3090

### **3.- 2019, QUÉ HAURIEM FET A CONTINUACIÓ?**

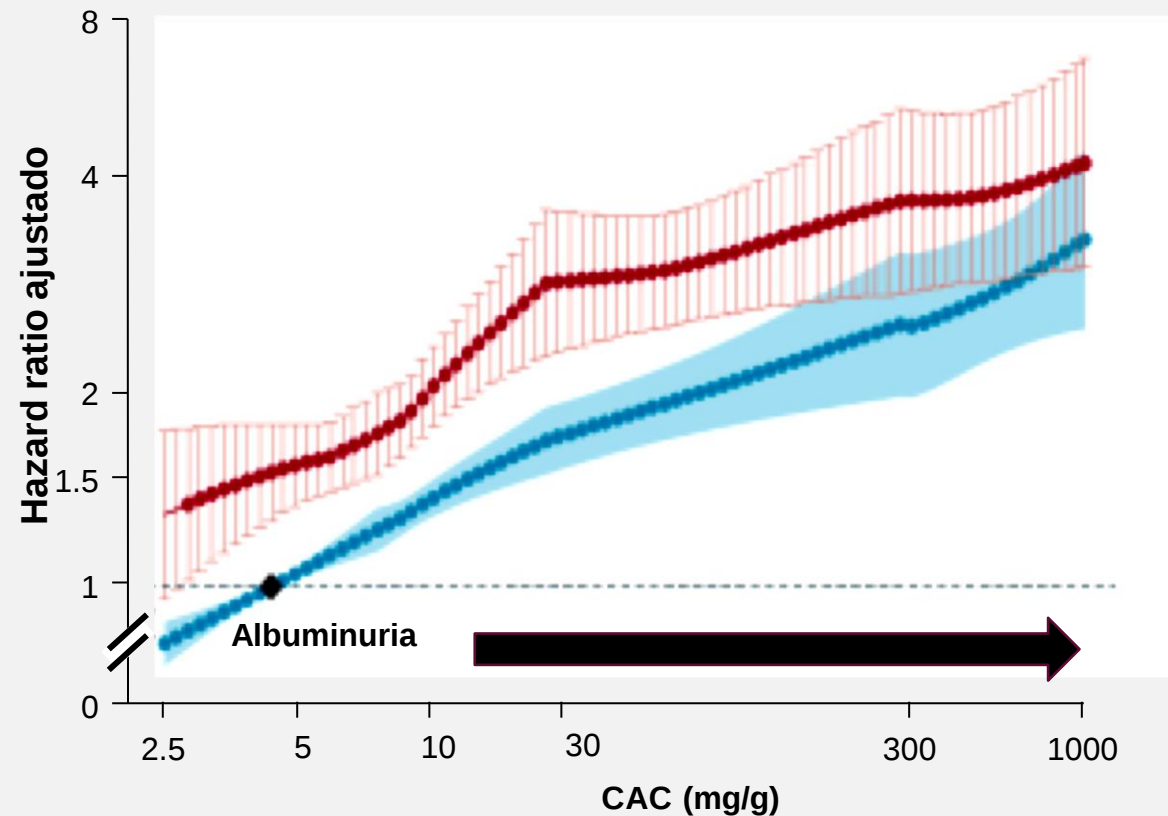
- a) Aquesta albuminúria em preocuparia molt més **si la pacient fos diabètica**
- b) Aquesta albuminúria em preocupa ja ara, i **incremento la dosi** de Losartan a 150 mg/d
- c) Aquesta albuminúria em preocupa ja ara: em **plantejo afegir hidroclorotiazida**
- d) No ho veig clar, per precaució demano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

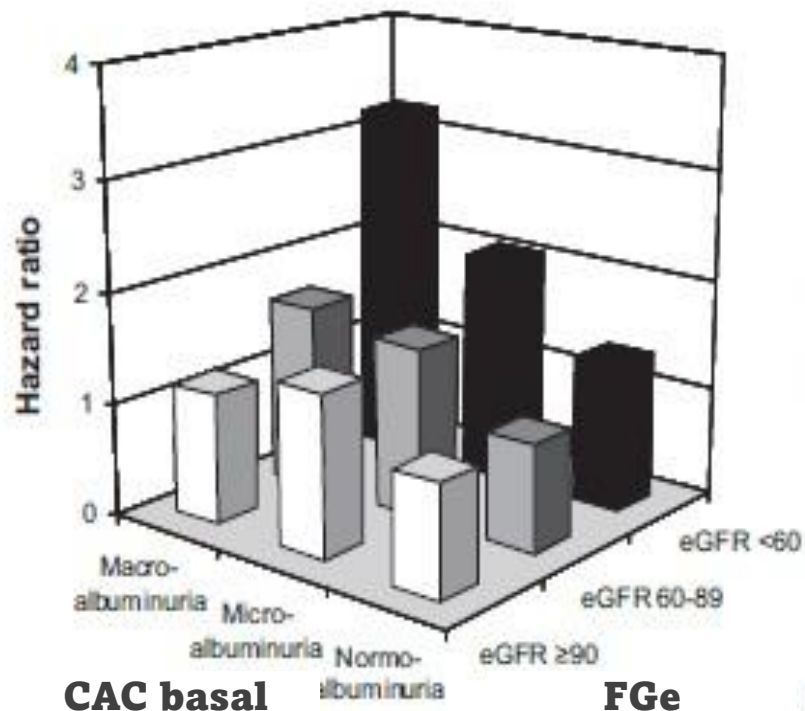
■ Diabetes ■ Sense diabetes

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

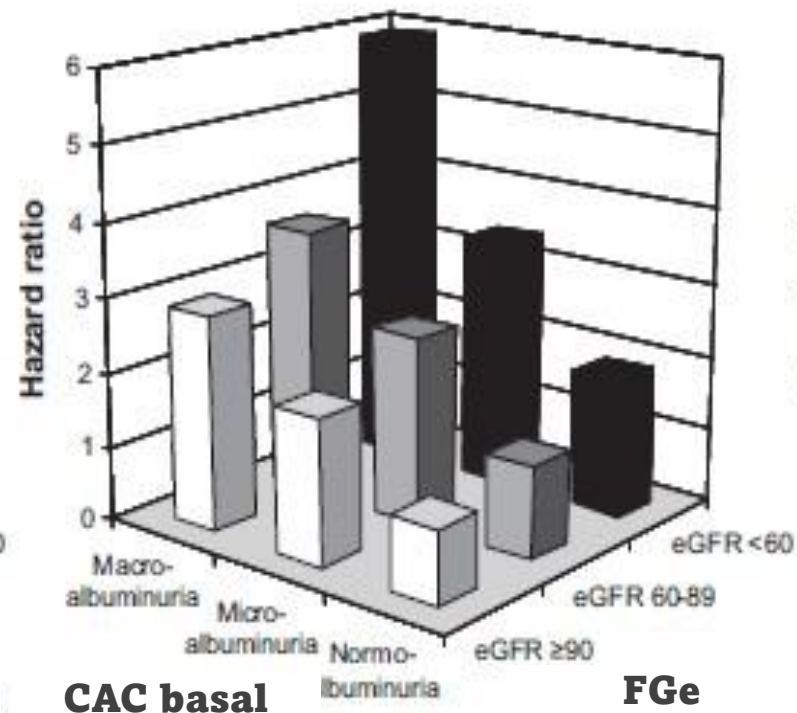
# Importància pronòstica de la progressió de l' albuminúria en DM:

excel·lent marcador de risc cardiovascular, mortalitat i progressió renal

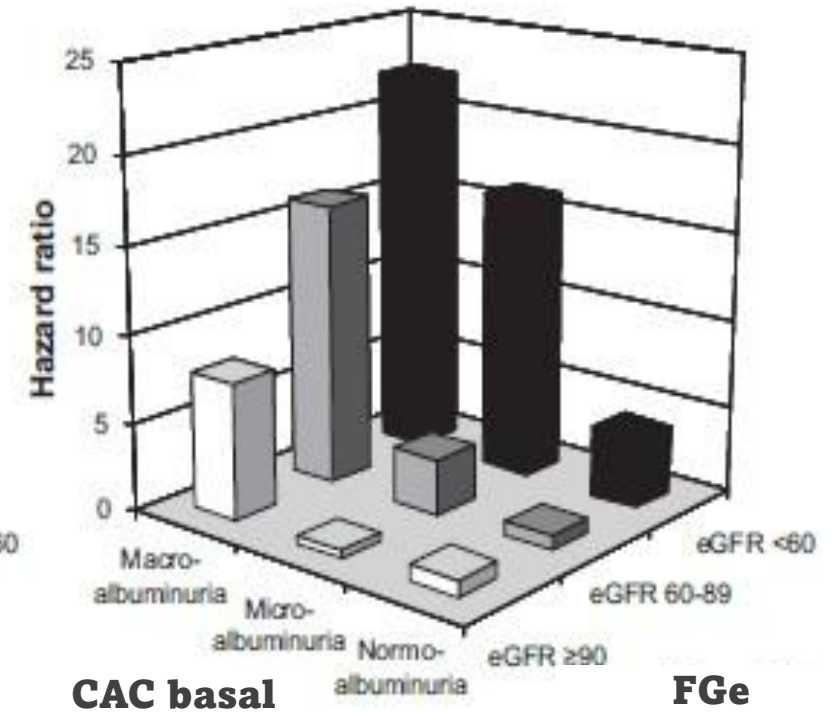
## Events cardiovasculars



## Mort cardiovascular



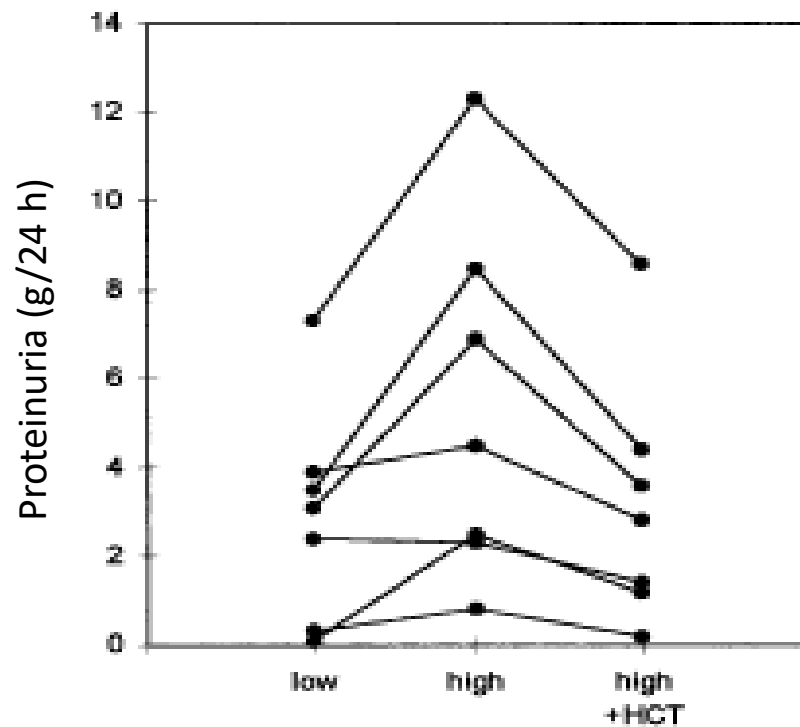
## Events renals



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

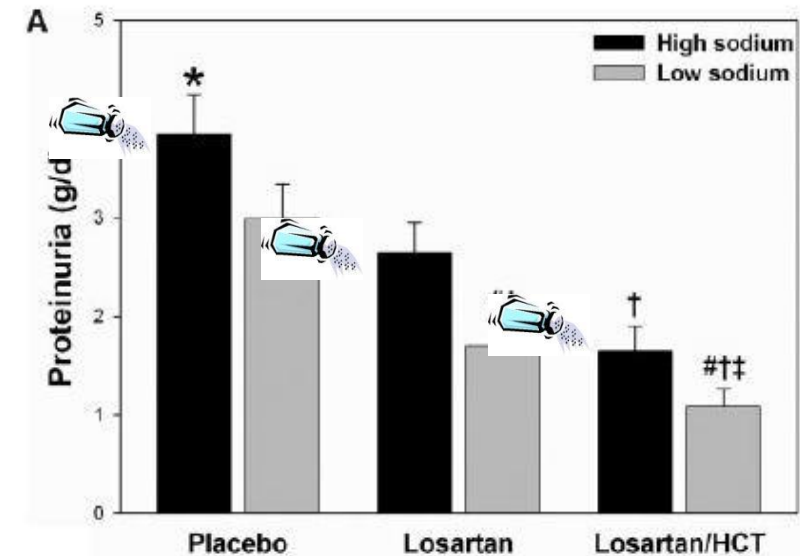
# La dieta hiposódica o els diurètics milloren l'eficàcia del bloqueig SRAA

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



L'addició 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



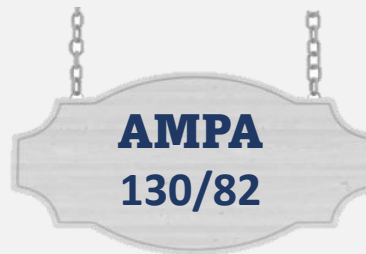
**Reducció de proteinúria:** Con

|                           |   |     |
|---------------------------|---|-----|
| 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

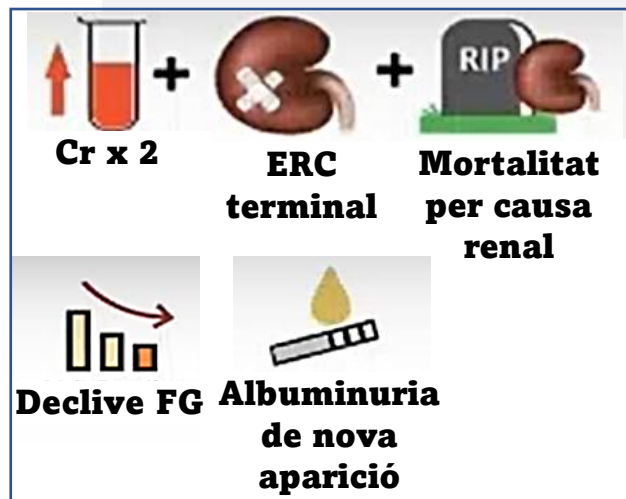
|                      |              |  |            |
|----------------------|--------------|--|------------|
| <b>GBA</b> (mg/dL)   | 110          |  | <b>124</b> |
| <b>HbA1c</b> (%)     | 6.3          |  | <b>6.4</b> |
| <b>TFGe</b> (mL/min) | <b>59</b>    |  | <b>55</b>  |
| <b>CAC</b> (mg/g) 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

**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



Endpoints renals primaris habituals

**2015**

**Secondary endpoints<sup>1,2</sup>**

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

**EMPA-REG OUTCOME<sup>®</sup>**

**2016**

**ECAs amb  
iSGLT2 amb  
resultats renals**

**DM2**

**CANVAS Program**

**Secondary endpoints<sup>3,4</sup>**

- hHF; CV death or hHF
- Progression of albuminuria
- $\geq 50\%$  decline in eGFR to  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ESRD, or death from renal causes

**DM2**

**CREDENCE**

**Primary composite endpoint<sup>5,6</sup>**

- ESRD, DoSC, death from renal causes

**Secondary composite endpoint<sup>5,6</sup>**

- CV death or hHF

**DM2**

**DAPA-HF**

**Primary composite endpoint<sup>9,10</sup>**

- CV death, hHF, or death from renal causes

**Secondary composite endpoint<sup>9,10</sup>**

- $\geq 50\%$  decline in eGFR, ESRD, or death from renal causes

**DM2** **NO DM2**

**DAPACKD**

**Primary composite endpoint<sup>13</sup>**

- $\geq 50\%$  decline in eGFR, ESRD or CV death, or death from renal causes

**Secondary composite endpoint<sup>13</sup>**

- $\geq 50\%$  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/1.73m<sup>2</sup>

**2022**

**2018**

**Primary composite endpoint<sup>7,8</sup>**

- CV death or hHF

**Secondary composite endpoint<sup>7,8</sup>**

- $\geq 40\%$  decline in eGFR to  $<60$  mL/min/1.73 m<sup>2</sup>, ESRD, or death from renal causes

**DECLARE**

**2019**

**Secondary composite endpoints<sup>11,12</sup>**

- CV death and hHF
- Renal death, dialysis/transplant, DoSC

**VERTIS CV**

**2020**

**Primary composite endpoint<sup>14</sup>**

- CV death and hHF

**Secondary endpoints<sup>14</sup>**

- eGFR slope change from baseline
- Chronic dialysis, renal replacement,  $\geq 40\%$  decline in eGFR

**EMPEROR REDUCED**

**DM2**

# Criteris de derivació a Nefrologia



## ❑ A. Segons el FGe:

- FGe  $<30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, excepte  $>80$  anys sense progressió renal.
- $>80$  anys amb FGe  $<20$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

## ❑ 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 m<sup>2</sup>/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:  $\geq 3$  quists uni o bilaterals.
  - 40-59 anys:  $\geq 2$  quists a cada ronyó.
  - $\geq 60$  anys:  $\geq 4$  quists a cada ronyó.
- .

| Pronóstico de ERC según FGe y de albuminuria                                 |     |                          |       | Categorías de albuminuria persistente<br>Descripción e intervalos (mg/gr) |                  |               |
|------------------------------------------------------------------------------|-----|--------------------------|-------|---------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------|
| Riesgo Bajo<br>Riesgo con moderado aumento<br>Alto riesgo<br>Muy alto riesgo |     |                          |       | A1                                                                        | A2               | A3            |
|                                                                              |     |                          |       | Aumento leve                                                              | Aumento moderado | Aumento grave |
|                                                                              |     |                          |       | <30                                                                       | 30-300           | >300          |
| Categorías de TFGe<br>Descripción y rangos<br>(ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )  | 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   |                                                                           |                  |               |

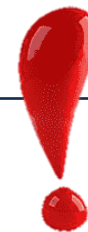
■ Remisión a Nefrología.

■ 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 m<sup>2</sup> en < 70 años.

**\*Tasa de FGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>**  
**Cociente albuminuria/Cr (CAC) > 300 mg/g**

**regla 30-300\***



**Pacientes > 80 años y con FG < 20 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>** : 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 els 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<br>9/2019  |     | RESULTATS<br>9/2021                                                                       |  | RESULTATS<br>10/2021 |
|----------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------|--|----------------------|
| <b>GBA</b> (mg/dL)   | 124 |  145   |  | 151                  |
| <b>HbA1c</b> (%)     | 6.4 |  7.4   |  | 7.5                  |
| <b>TFGe</b> (mL/min) | 55  |  54    |  | 52                   |
| <b>CAC</b> (mg/g)    | 204 |  203   |  | 206                  |
| <b>K+</b> (mEq/L)    | 4.2 |  4.6   |  | 4.6                  |
| <b>Na+</b> (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.

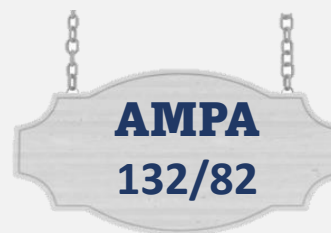
## Malaltia renal crònica de la DM

**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.

Martinez-Castelao A, et al. J Clin Med. 2015;4:1207-16. Doshi SM, et al. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12:1366-73. Umanath K, et al. Am J Kidney Dis. 2018;71:884-95. De Boer IH. Kidney Int. 2020; 98, 839-848



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

## Resultats cardiorrenals en DM2

### iDPP-4

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

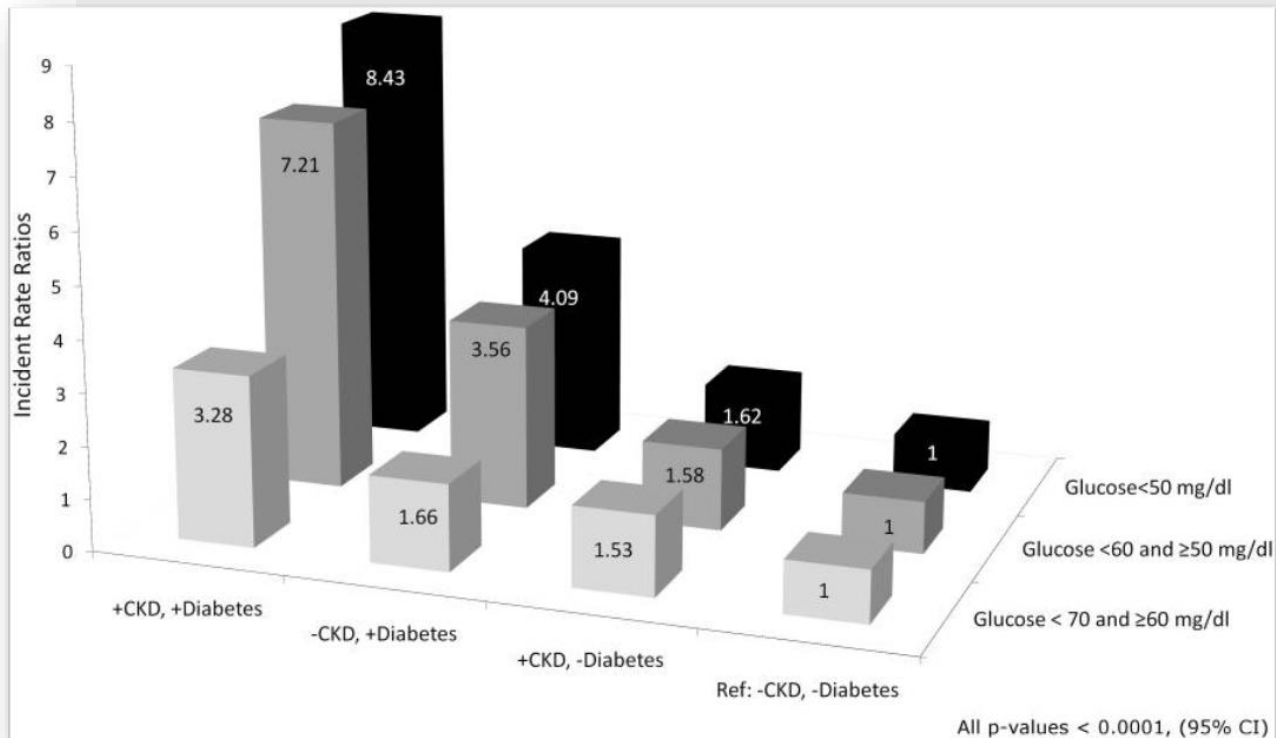
Endpoints  
renals  
SECUNDARIS

**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 ) , UARC ( ratio of albumin to creatinine ) , RRT ( renal-replacement therapy ) , eGFR ( estimation equation : CKD-EPI or MDRD )

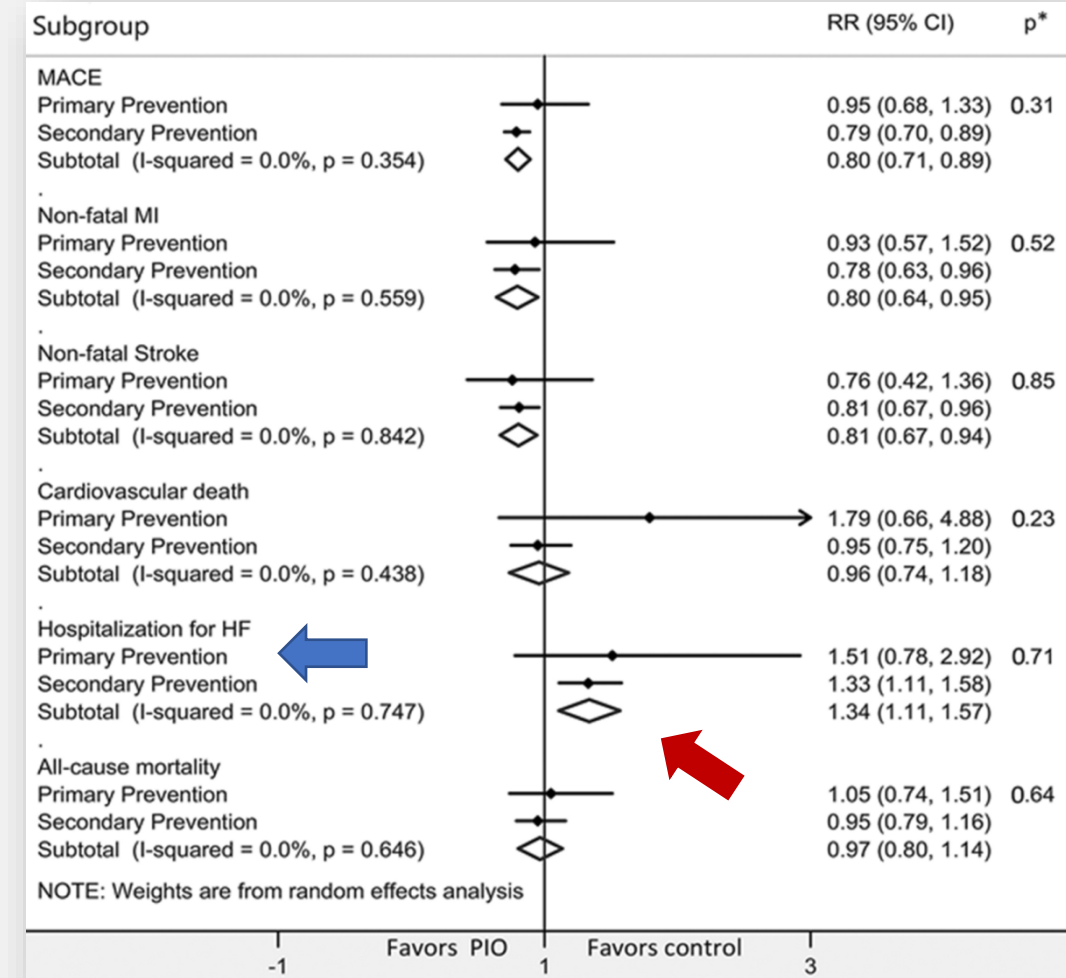
1. N Engl J Med 2010; 375:323-334 2.Engl J Med. 2017;377(7):644-57. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1611925>. 3. JAMA. 2018 november. doi:10.1001/jama.2018.18200  
2. 4.N Engl J Med 2019, April. doi: 10.1056/NEJMoa1811744 5. Lancet Diab End 2019 June 9. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30180-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30180-9)

## 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



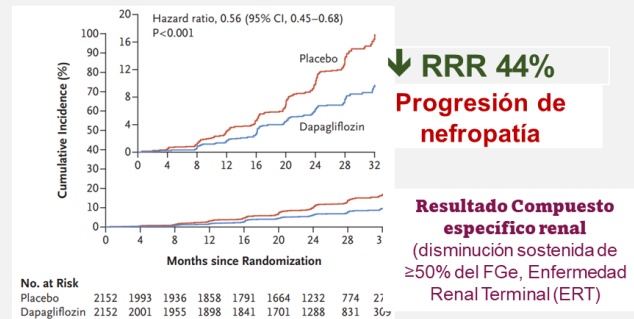
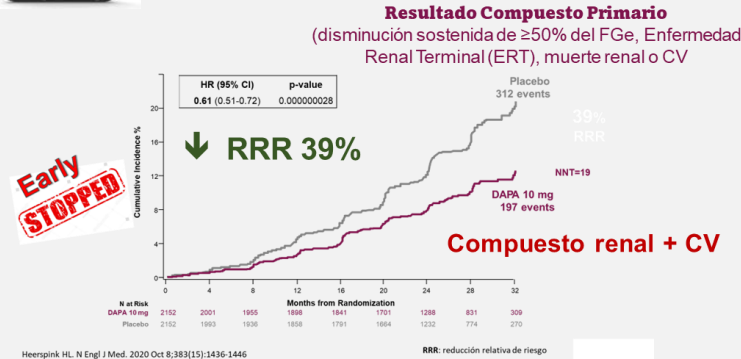
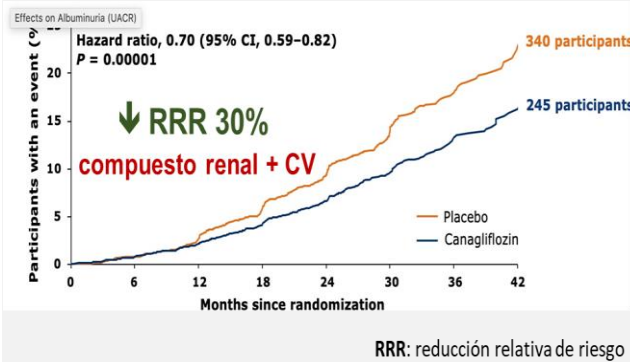
# Estudis SGLT2 en MRC

|                                     | CREDENCE <sup>1</sup>     | DAPA-CKD <sup>2</sup>     | EMPA-KIDNEY <sup>3</sup>              |
|-------------------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| Fàrmac                              | CANAGLIFOZINA             | DAPAGLIFOZINA             | EMPAGLIFOZINA                         |
| Característiques dels pacients      | DM2 d' alt risc renal     | 68% DM2<br>32 % no DM2    | Amb o sense DM2                       |
| FG / Albuminúria                    | G2 o G3<br>+<br>CAC > 300 | G2 o G3<br>+<br>CAC > 200 | MRC lleu o severa<br>Albuminúria o no |
| <u>Resultats:</u>                   |                           |                           |                                       |
| 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<br>Mort CV o Renal | 0,73 (0,61-0,87)          | 0,56 (0,45-0,91)          | 0,73 (0.59–0.89)                      |

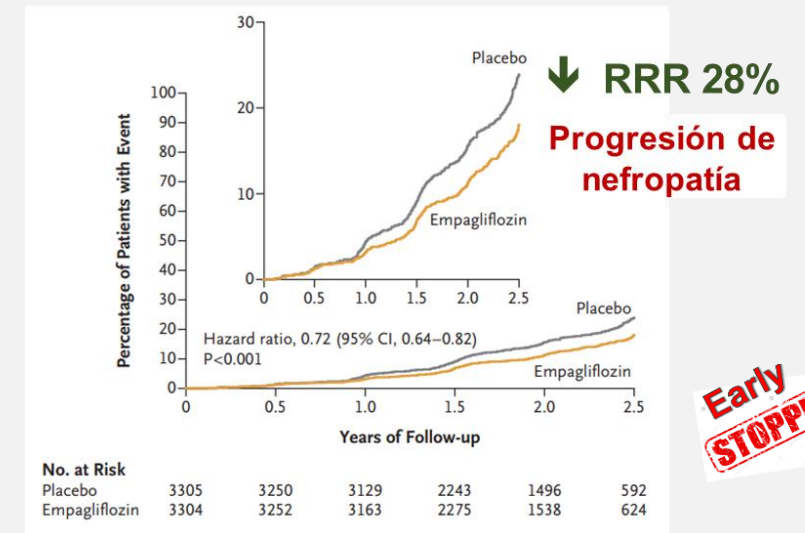
1. N Engl J Med. 2019;380(24):2295-2306. 2. N Engl J Med. 2020;383(15):1436-1446. 3. N Engl J Med 2023;388:117-27.

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

## FG + ALBUMINURIA



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

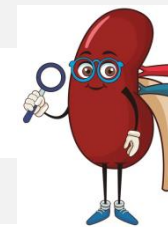


CREDENCE:: Perkovic V, et al. N Engl J Med. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306.  
DAPA-CKD: Heerspink HJL, et al. N Engl J Med. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446.  
EMPA-KIDNEY: The EMPA-KIDNEY Collaborative Group; Herrington WG, et al. N Engl J Med. 2023 Jan 12;388(2):117-127.

RRR: reducción relativa de riesgo



# CVOTs (cardiovascular outcome trials) & KIDNEY trials



## National Kidney Foundation classification of CKD

**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.

**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.

|            |     |                                  |       | Albuminuria categories             |                             |                          |
|------------|-----|----------------------------------|-------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|            |     |                                  |       | A1                                 | A2                          | A3                       |
|            |     |                                  |       | Normal to mildly increased         | Moderately increased        | Severely increased       |
|            |     |                                  |       | <30 mg/g<br><3 mg/mmol             | 30-299 mg/g<br>3-29 mg/mmol | ≥300 mg/g<br>≥30 mg/mmol |
| GFR Stages | G1  | Normal or high                   | ≥90   |                                    |                             |                          |
|            | G2  | Mildly decreased                 | 60-90 | CANVAS<br>EMPA-REG<br>DECLARE TIMI |                             |                          |
|            | G3a | Mildly to moderately decreased   | 45-59 |                                    |                             |                          |
|            | G3b | Moderately to severely decreased | 30-44 |                                    |                             |                          |
|            | G4  | Severely decreased               | 15-29 |                                    |                             |                          |
|            | G5  | Kidney failure                   | <15   |                                    |                             |                          |

**CREDENCE**  
T2DM  
eGFR -30 - <90 ml/min/ 1.73 m<sup>2</sup>  
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

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 (SGLT2) i SGLT2/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 ( $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) 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 SGLT2 (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 SGLT2 (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/d), TFG  $30-90$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 SGLT2 en monoteràpia sigui prioritari.

## Dapagliflozina

per al tractament de la malaltia renal crònica

2023

RESUM AVALUACIÓ

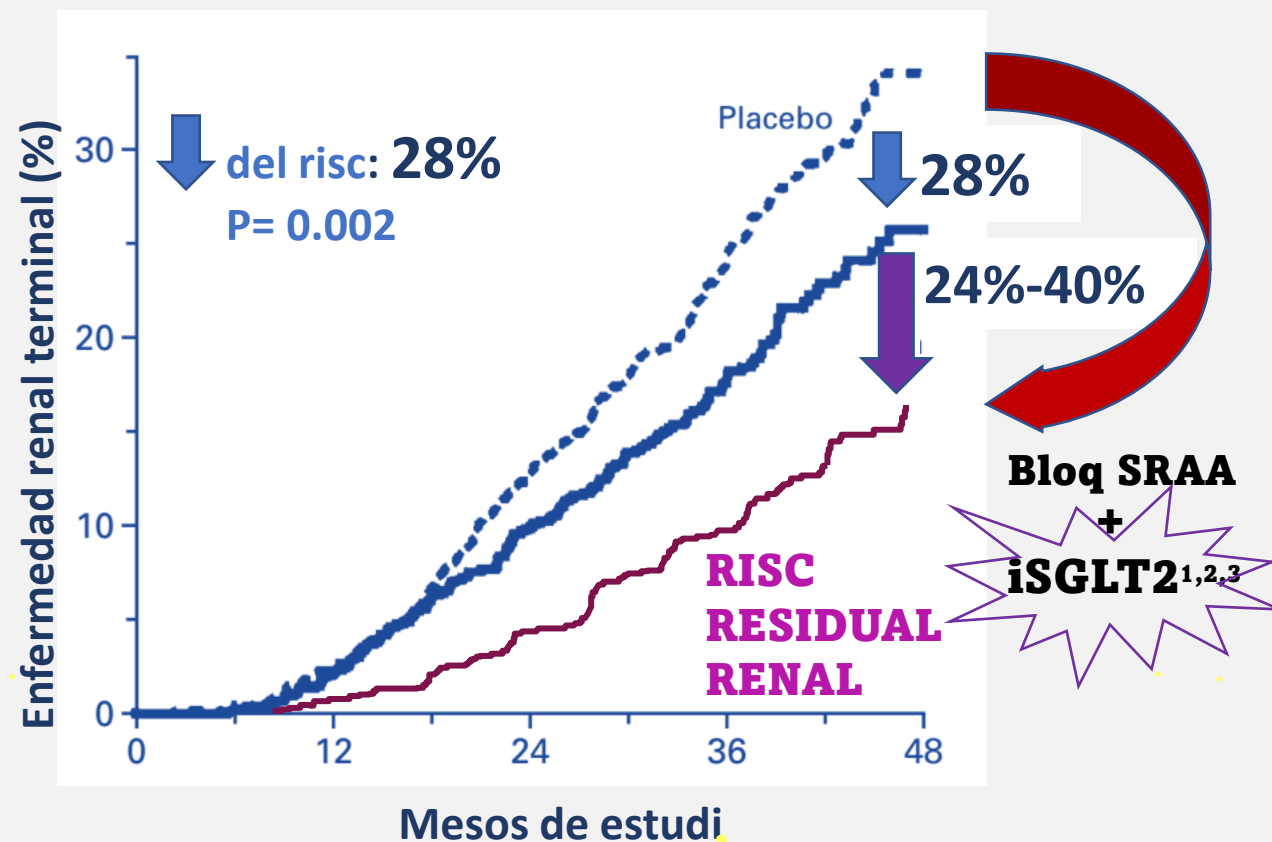
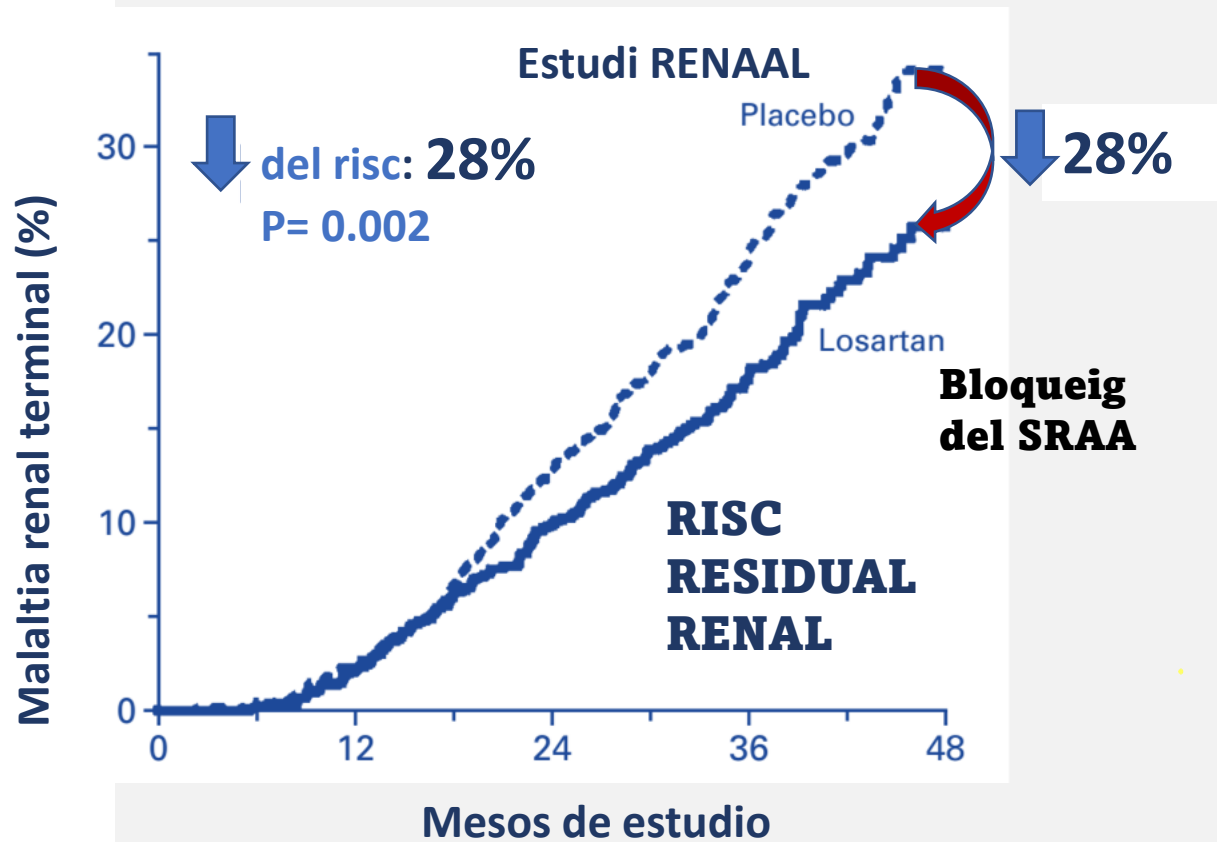
Programa d'harmonització  
farmacoterapèutica (PHF)  
harmonitzacioAPC@catsalut.cat  
<http://catsalut.gencat.cat>

### 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)  $\geq 25$  i  $\leq 75$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- ✓ Quocient albúmina urinària/creatinina (QAC)  $\geq 300$  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           |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------------------------|-------------------|
|                              | <sup>1</sup><br>Lixisenatide | <sup>2</sup><br>Liraglutide | <sup>3</sup><br>Semaglutide | <sup>4</sup><br>Exenatide | <sup>5</sup><br>Dulaglutide |                   |
| composite kidney outcome     | 0.84<br>0.68-1.02            | 0.78<br>0.67-0.92           | 0.64<br>0.46-0.88           | 0.88<br>0.76-1.01         | 0.85<br>0.77-0.93           | 0.83<br>0.78-0.89 |
| worsening of Kidney function | 1.16<br>0.74-1.83            | 0.89<br>0.67-1.19           | 1.28<br>0.64-2.58           | 0.88<br>0.74-1.05         | 0.70<br>0.57-0.85           | 0.87<br>0.73-1.03 |
| incidence macro albuminuria  | 0.81<br>0.66-0.99            | 0.74<br>0.60-0.91           | 0.54<br>0.37-0.78           | 0.79<br>0.64-0.97         | 0.77<br>0.68-0.87           | 0.76<br>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)

## ORIGINAL ARTICLE

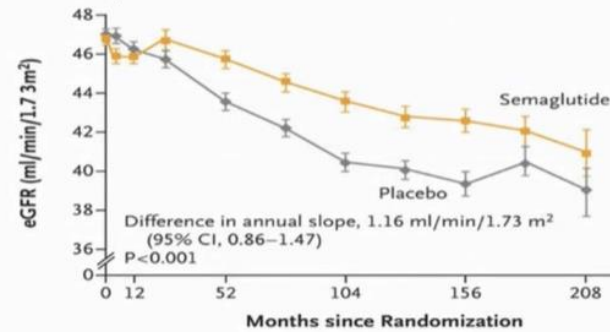
## Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease in Patients with Type 2 Diabetes

3533 pacientes con DM2 y:

- TFG<sub>e</sub> ≥ 50–≤ 75 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y CAC >300–<5.000 mg/g
- TFG<sub>e</sub> ≥ 25–< 50 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> y CAC >100–<5.000 mg/g

Semaglutide 1 mg s.c. vs placebo

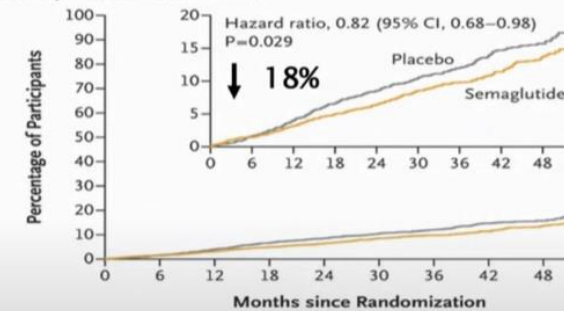
D Total eGFR Slope



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 |

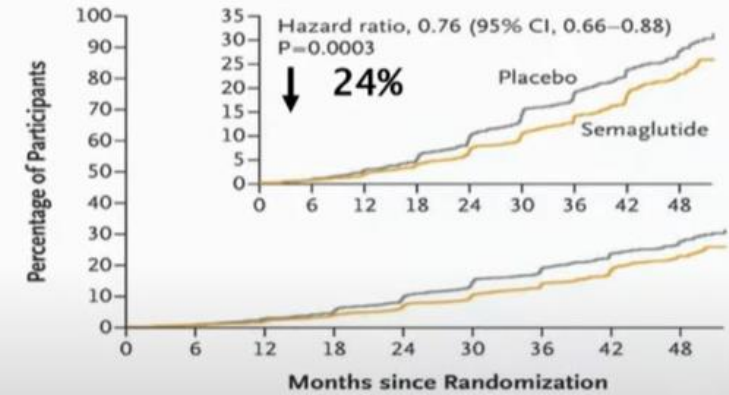
E First Major Cardiovascular Event



No. at Risk

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

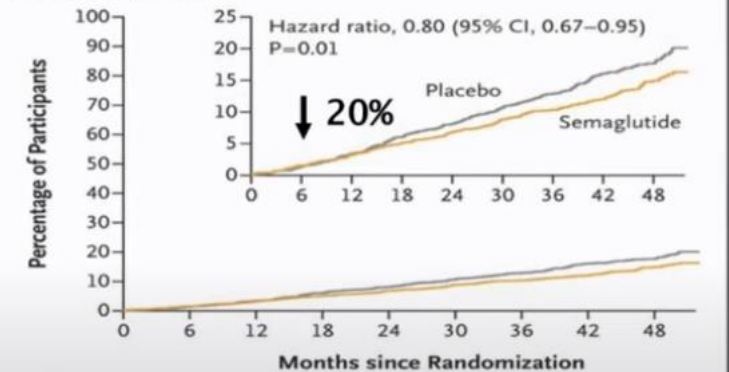
A First Major Kidney Disease Event



No. at Risk

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

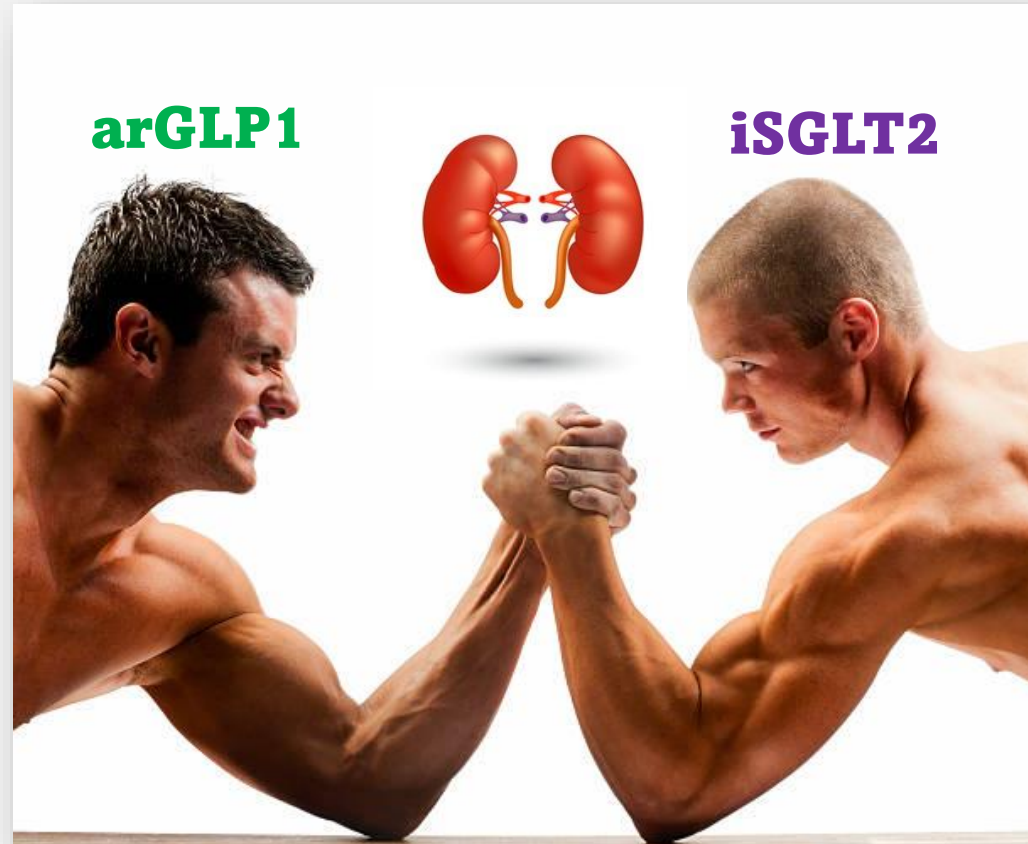
F Death from Any Cause



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 cardiorrenals**

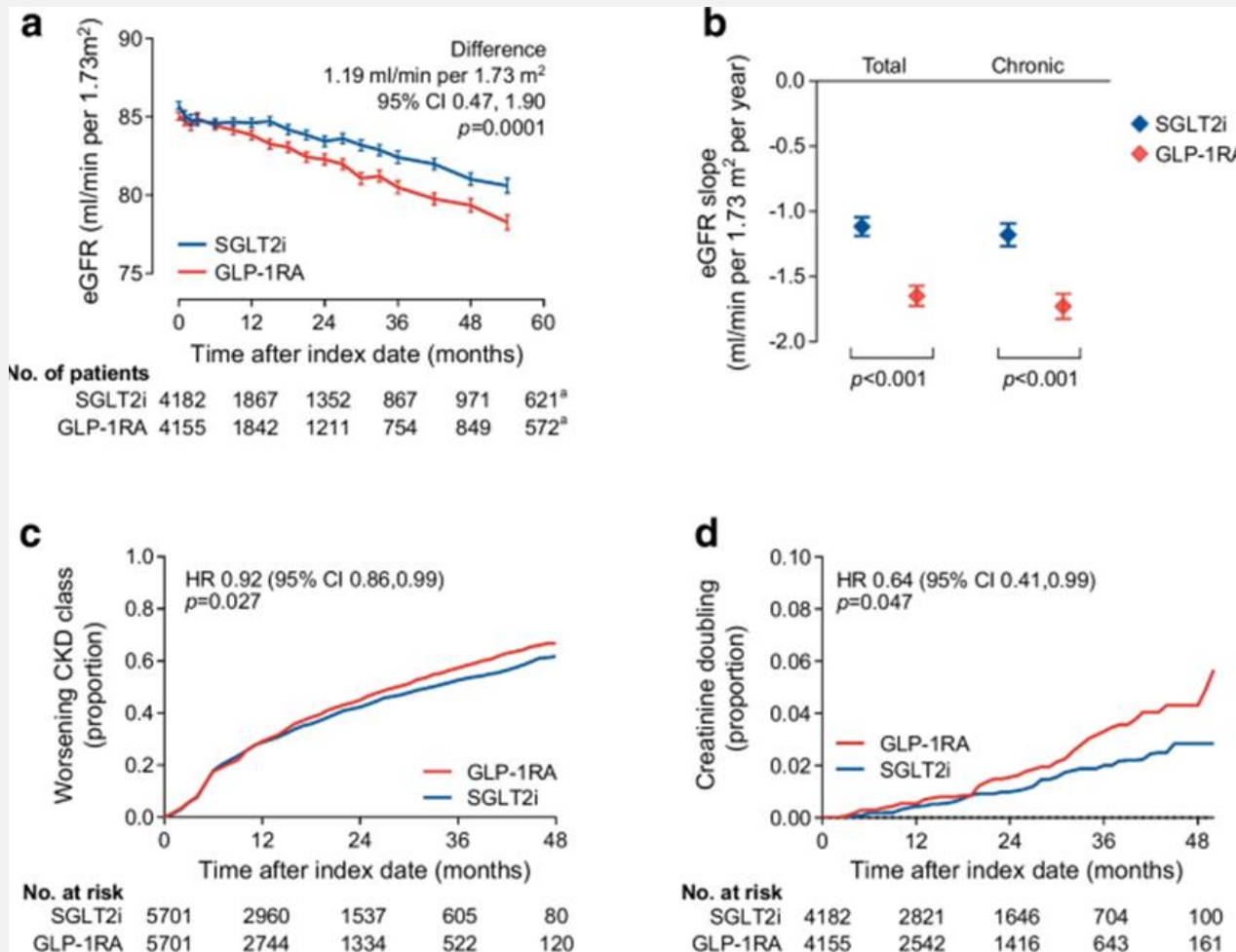


## Comparative renal outcomes of matched cohorts of patients with type 2 diabetes receiving SGLT2 inhibitors or GLP-1 receptor agonists under routine care

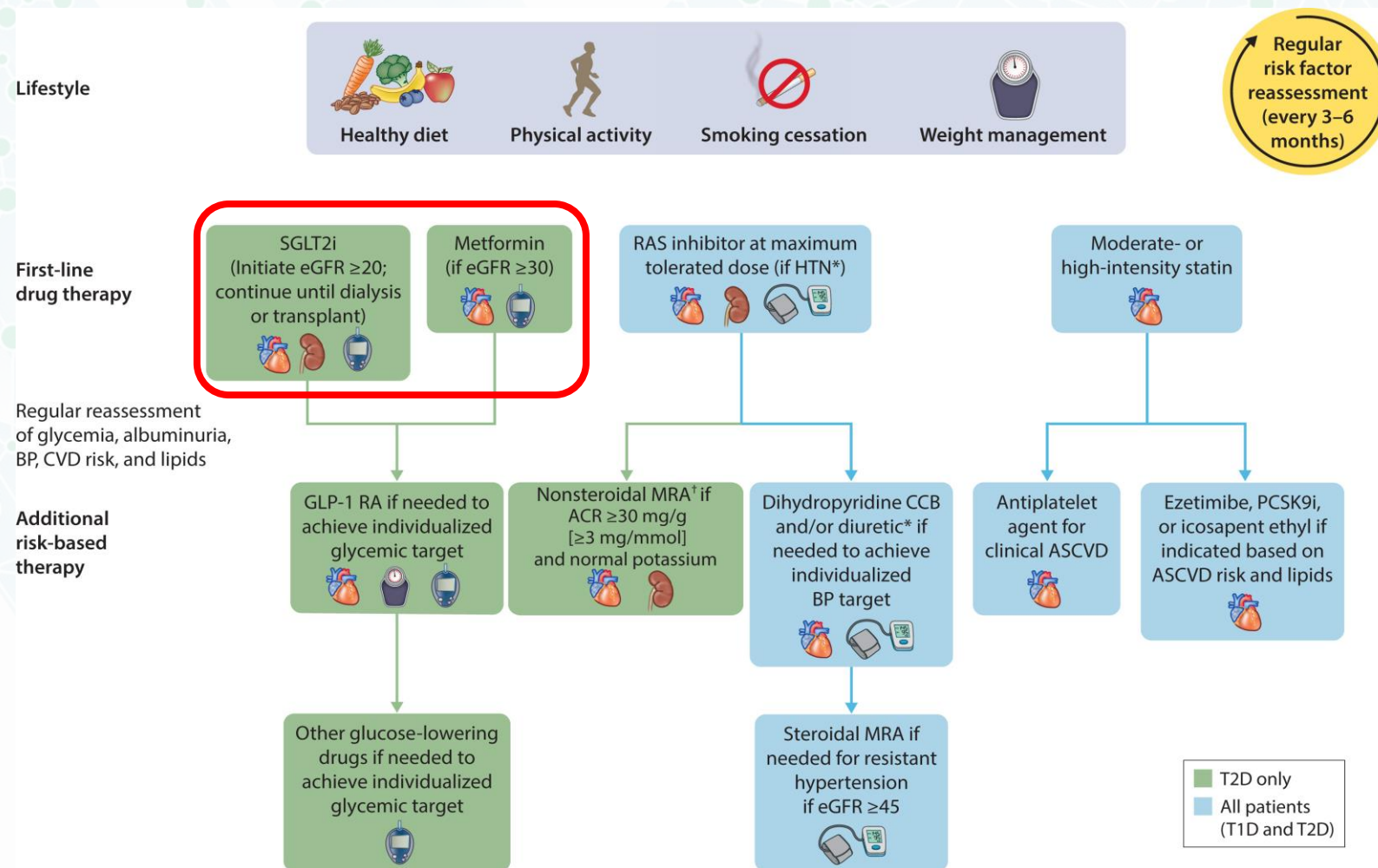
Gian Paolo Fadini<sup>1,2</sup> · Enrico Longato<sup>3</sup> · Mario Luca Morieri<sup>1</sup> · Enzo Bonora<sup>4</sup> · Agostino Consoli<sup>5</sup> · Bruno Fattor<sup>6</sup> · Mauro Rigato<sup>1,7</sup> · Federica Turchi<sup>8</sup> · Stefano Del Prato<sup>9</sup> · Angelo Avogaro<sup>1</sup> · Anna Solini<sup>10</sup> · 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

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

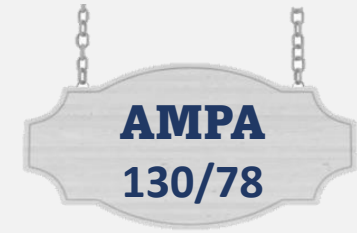
## CONTINUEM...

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**

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

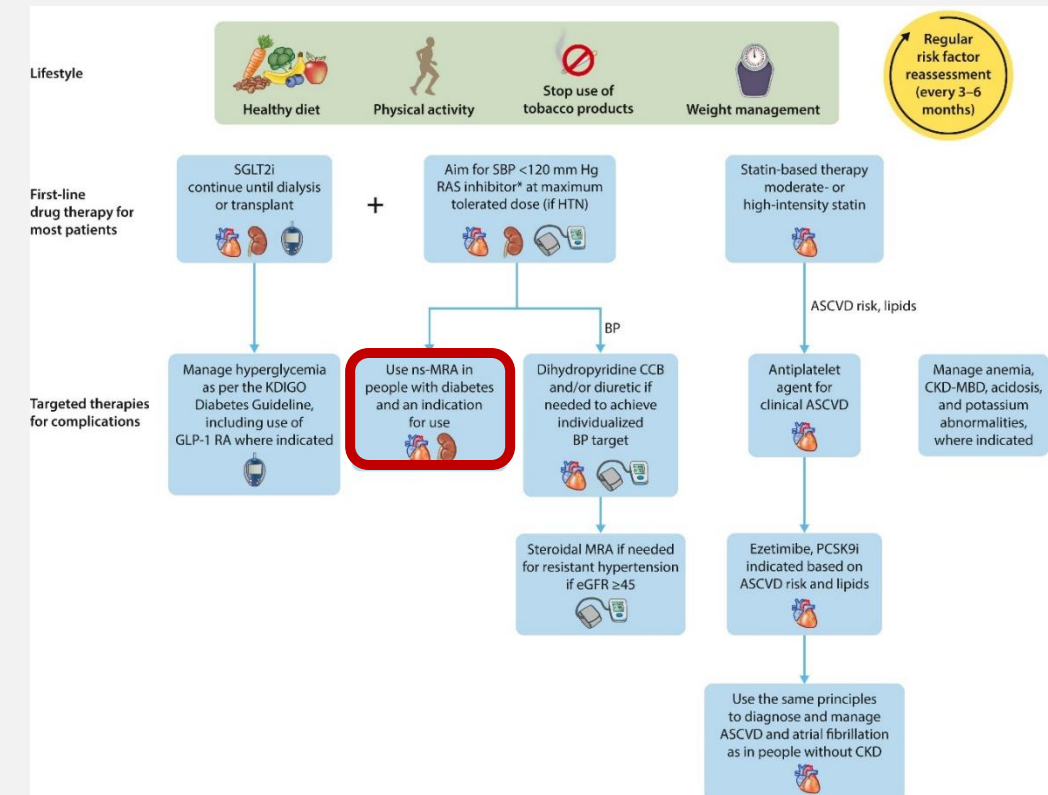
## **10. Què modificaries en el tractament per millorar la salut cardiorenal i aturar la progressió de la malaltia renal?**

- 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<sup>+</sup> Basal correcte).

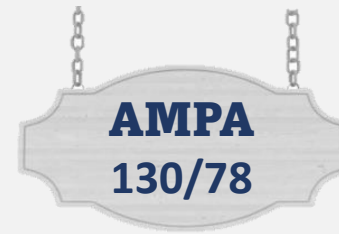


MRA: antagonista mineral corticoide no esteroïdal

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**

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

**5.8**  
**139**

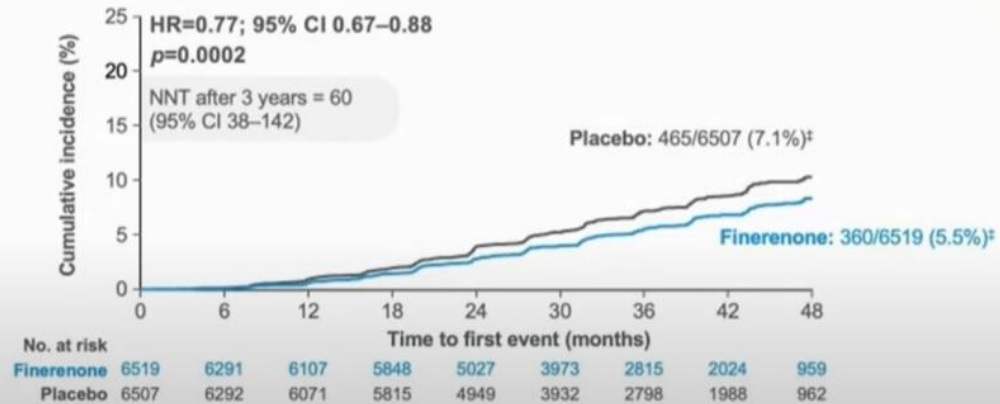


## 11.- QUÉ PODEM FER ?

## Estudio FIDELITY (FIGARO + FIDELIO) Finerenona

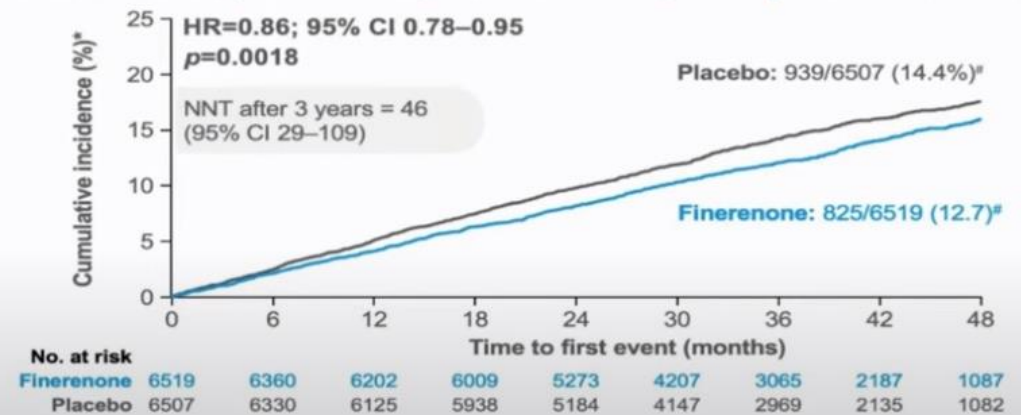
Finerenona redujo el tiempo hasta el fallo renal, disminución sostenida  $\geq 57\%$  en TFGe desde el inicio o muerte de causa renal, en un 23% de forma estadísticamente significativa

Time to kidney failure,\* sustained  $\geq 57\%$  decrease in eGFR from baseline, or renal death<sup>#</sup>



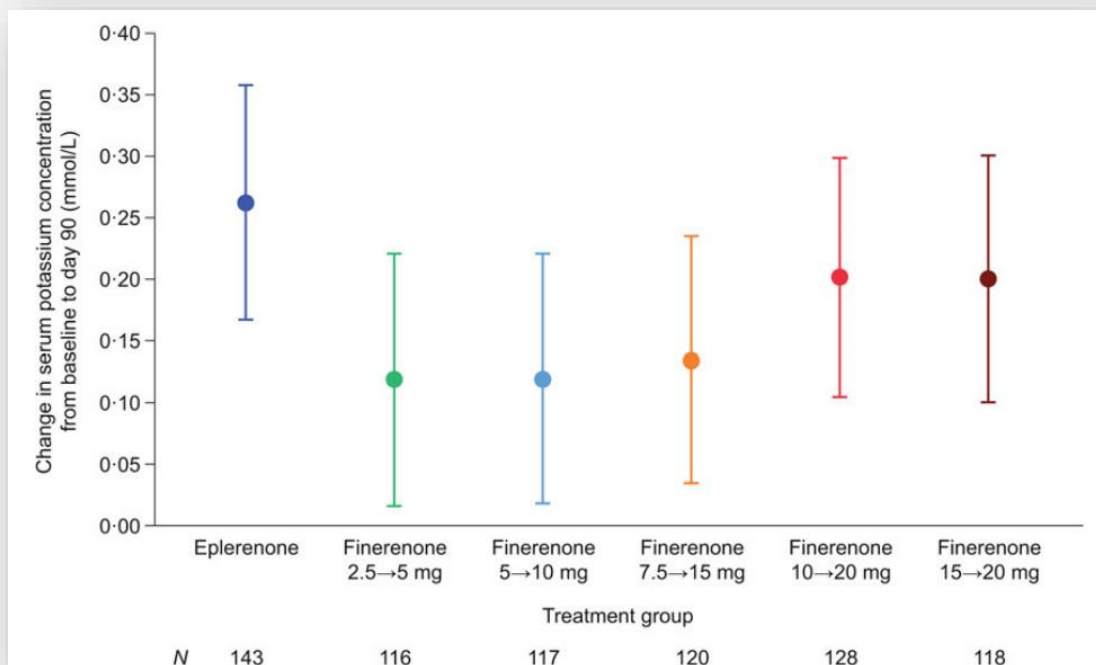
Finerenona redujo el riesgo de muerte CV, IAM no mortal, ICTUS no mortal u hospitalización por IC en un 14% de forma estadísticamente significativa

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<sup>1\*</sup>, Stefan D. Anker<sup>2</sup>, Michael Böhm<sup>3</sup>, Mihai Gheorghiade<sup>4</sup>, Lars Køber<sup>5</sup>, Henry Krum<sup>6†</sup>, Aldo P. Maggioni<sup>7</sup>, Piotr Ponikowski<sup>8</sup>, Adriaan A. Voors<sup>9</sup>, Faiez Zannad<sup>10</sup>, So-Young Kim<sup>11</sup>, Christina Nowack<sup>11</sup>, Giovanni Palombo<sup>12</sup>, Peter Kolkhof<sup>13</sup>, Nina Kimmeskamp-Kirschbaum<sup>14</sup>, Alexander Pieper<sup>15</sup>, and Bertram Pitt<sup>16</sup>



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

Filippatos G, et al. Eur Heart J. 2016 Jul 14;37(27):2105-14.

# Moltes gràcies

