

Cuadernos de lectura crítica

Nº 03/2020

DM2



Comité editorial:

- José Javier Mediavilla Bravo
- Flora López Simarro
- Margarita Alonso Fernández

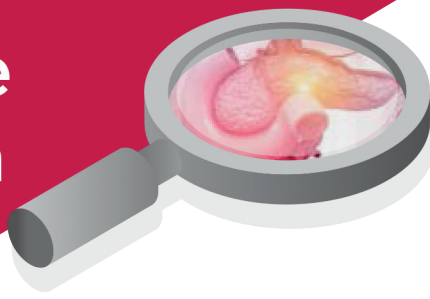
- Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores: estudio de cohorte retrospectivo de múltiples bases de datos.
- COVID-19 en pacientes con diabetes: entendiendo las razones de una peor evolución.
- La importancia de las pruebas (índice albúmina creatinina y estimación del filtrado glomerular) para medir la función renal en Atención Primaria.
- Eficacia comparativa de inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de DPP-4 y sulfonilureas sobre el riesgo de presentar eventos renales: un "Target Trial Emulation" usando bases de datos de Atención Primaria.

Patrocinado por



Contigo, contra la diabetes





Inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 y riesgo de eventos cardiovasculares adversos mayores: estudio de cohorte retrospectivo de múltiples bases de datos.

Filion KB, Lix LM, Yu O HY, Dell’Aniello S, Douros A, Shah B R, St-Lean A, Fisher A, Tremblay E, Bugden S C, Alessi-Severini S, Ronksley P E, Hu N, Dormuth C R, Ernest P, Suissa S. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of major adverse cardiovascular events: multi-database retrospective cohort study BMJ 2020; 370 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m3342> (Published 23 September 2020) Cite this as: BMJ 2020;370:m3342.

Artículo comentado por: Laia Homedes Celma. Médico de familia. Consultorio de Castel de Cabra. Centro de Salud de Utrillas. Teruel. Miembro del Grupo de Trabajo Diabetes de SEMERGEN.

RESUMEN

Objetivo

El objetivo del estudio fue comparar el riesgo de eventos cardiovasculares entre los inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa 2 (iSGLT2) y los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) entre personas con diabetes tipo 2 (DM2) en un contexto de práctica clínica del mundo real.

Diseño

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo de múltiples bases de datos utilizando un nuevo diseño de usuario predominante con metanálisis posterior.

Contexto

Red Canadiense de estudios observacionales sobre el efecto de los fármacos (CNODES), mediante bases de datos administrativas de salud de siete provincias canadienses y el Reino Unido, 2013-18.

Población

209.867 nuevos usuarios de un inhibidor de SGLT2 emparejados con 209.867 usuarios de un inhibidor de DPP-4 estudiados mediante

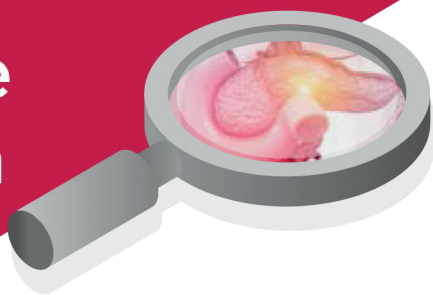
un análisis de puntuación de propensión condicional en el tiempo y seguidos durante una media de 0,9 años.

Principales medidas de resultado

El objetivo primario del estudio fue la aparición de eventos cardiovasculares adversos mayores MACE, (un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o muerte cardiovascular). Los objetivos secundarios fueron los componentes individuales de MACE, insuficiencia cardíaca y mortalidad por todas las causas. Se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox para estimar las proporciones de riesgos ajustadas específicas y los intervalos de confianza del 95%, comparando el uso de inhibidores de SGLT2 con el uso de inhibidores de DPP-4 en el enfoque de tratamiento. Los resultados específicos se agruparon mediante un metanálisis de efectos aleatorios.

Resultados

En comparación con los iDPP-4, los iSGLT2 se asociaron con una disminución de los riesgos de MACE (tasa de incidencia por 1000 personas-año: 11,4 v 16,5; cociente de



riesgos 0,76, Intervalo de confianza del 95% 0,69 hasta 0,84), infarto de miocardio (5,1 v 6,4; 0,82, 0,70 a 0,96), muerte cardiovascular (3,9 v 7,7; 0,60, 0,54 a 0,67), insuficiencia cardíaca (3,1 v 7,7; 0,43, 0,37 a 0,51) y mortalidad por todas las causas (8,7 v 17,3; 0,60, 0,54 a 0,67). Los iSGLT2 tuvieron beneficios más modestos para el accidente cerebrovascular isquémico (2,6 v 3,5; 0,85, 0,72 a 1,01). Se observaron beneficios similares para MACE con canagliflozina

(0,79, 0,66 a 0,94), dapagliflozina (0,73, 0,63 a 0,85) y empagliflozina (0,77, 0,68 a 0,87).

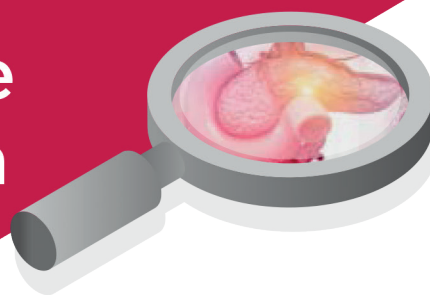
Conclusiones

En este gran estudio observacional realizado en un contexto de práctica clínica en el mundo real, el uso a corto plazo de iSGLT2 se asoció con un menor riesgo de eventos cardiovasculares en comparación con el uso de inhibidores de DPP-4.

COMENTARIO

En este gran estudio retrospectivo de cohortes se utilizaron datos de múltiples bases de datos administrativos de Atención Primaria de las provincias canadienses de Alberta, Columbia Británica, Manitoba, Nueva Escocia, Ontario, Quebec y Saskatchewan y el Enlace de Datos de Investigación de Práctica Clínica de Reino Unido (CPRD). Se identificó una población de todos los individuos que, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 30 de junio de 2018, recibieron un fármaco antidiabético a excepción de Nueva Escocia que, debido a la disponibilidad de datos, el periodo fue del 1 de noviembre 2017 al 30 de junio de 2018. La entrada en la población de origen vino definida por la fecha donde, por primera vez se dispensaba el medicamento antidiabético durante dicho periodo. Se clasificaron los pacientes en una de las dos categorías mutuamente excluyentes al entrar en la cohorte del estudio: el uso actual de inhibidores de SGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina) solo o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos o el uso actual de inhibidores de DPP-4 (alogliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina) solo o en combinación con otros medicamentos antidiabéticos no inhibidores de SGLT2. El tiempo de exposición fue fijado y definido por la entrada del fármaco en la cohorte y, el seguimiento de los pacientes fue hasta la interrupción del tratamiento, definido como un espacio de 30 días o más entre las recetas sucesivas o el inicio de un inhibidor SGLT2 dentro de la cohorte inhibidora de DPP-4.

En cuanto a los resultados del estudio, encontramos como objetivo primario la aparición de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE), definido como un compuesto de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico o muerte cardiovascular. Como resultados secundarios se incluyeron los componentes individuales del MACE, la mortalidad por todas las causas y el ingreso hospitalario por insuficiencia cardíaca.



Para el análisis del estudio se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox con la finalidad de estimar las proporciones de riesgos ajustados y los intervalos de confianza del 95% para MACE comparando entre los usuarios de un iSGLT2 con los usuarios de un iDPP-4 según intención de tratar, mientras que los resultados específicos se agruparon mediante un metanálisis de efectos aleatorios.

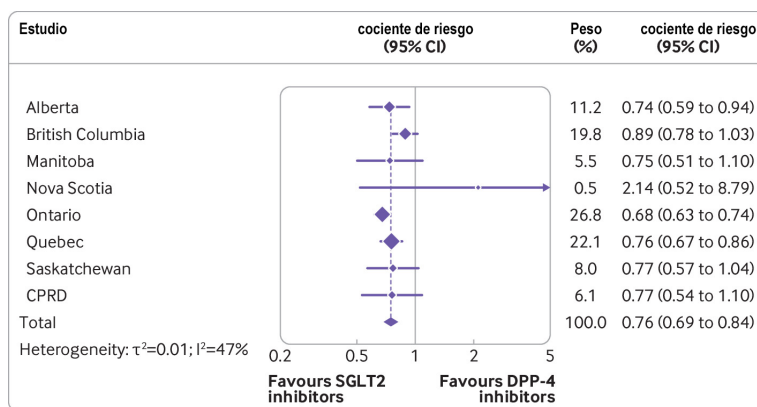


Figura 1. Hazard ratio de presencia de MACE (intervalo de confianza del 95 %) asociados con la utilización de iSGLT2 vs iDPP-4 según las distintas bases de datos incluidas en el estudio.

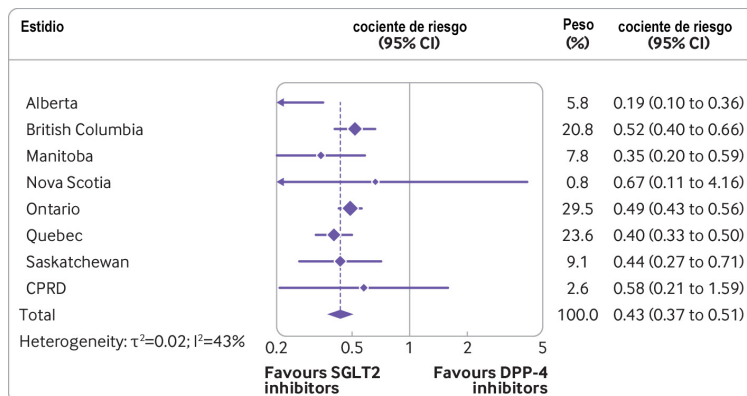
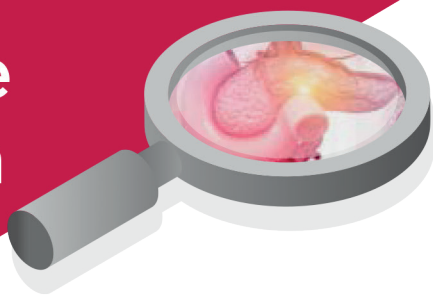


Figura 2. Hazard ratio de ingresos hospitalarios por insuficiencia cardíaca (intervalo de confianza del 95 %) asociados con la utilización de iSGLT2 vs iDPP-4 según las distintas bases de datos incluidas en el estudio

En este gran estudio observamos que los MACE se produjo en 2.146 usuarios de iSGLT2 frente a 3.001 usuarios de iDPP-4, encontrando menor riesgo en el primer grupo de fármacos (tasa de incidencia por 1000 personas-año: 11,4 v 16,5; cociente de riesgos de 0,76 con un intervalo de confianza del 95% 0,69 a 0,84). Además, se observaron efectos beneficios para los componentes individuales de MACE (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y muerte cardiovascular). La fuerte asociación con MACE, fue impulsada principalmente por la muerte cardiovascular (0,60, 0,54 a 0,67). En individuos que utilizan iSGLT2 en comparación con los que utilizan iDPP-4 se observó una disminución de los riesgos de mortalidad por todas las causas (0,60, 0,54 a 0,67) e insuficiencia cardíaca (0,43, 0,37 a 0,51) y unos beneficios similares para MACE con canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina aunque los beneficios fueron más modestos para el accidente cerebrovascular isquémico. (Figuras 1 y 2)

En conclusión, podemos afirmar que el uso en las personas con diabetes tipo 2 de iSGLT2, a corto plazo, se asoció a un menor riesgo de MACE en comparación con la utilización de iDPP4 en el mundo real, siendo necesario realizar estudios adicionales para determinar si estos beneficios pueden persistir a largo plazo.

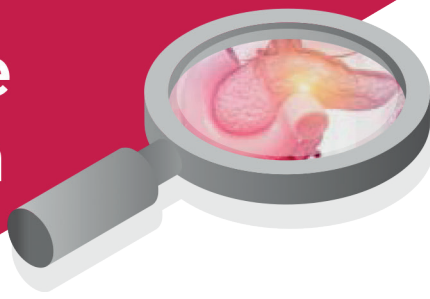


Implicaciones para la práctica clínica en Atención Primaria

- El tratamiento con iSGLT2 presenta beneficios más allá del tratamiento de la hiperglucemia.
- Los iSGLT2 han demostrado ser fármacos que reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos y de insuficiencia cardíaca en comparación con placebo.
- En un entorno real, podemos afirmar que los iSGLT2 se asocian a un menor riesgo de eventos cardiovasculares graves en comparación con los iDPP-4.

Bibliografía de interés relacionada con el artículo

1. Álvarez F, Alemán JJ. Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 Diabetes Práctica 2018;09(Supl Extr 1):1-24
2. Seferović PM, Fragasso G, Petrie M, Mullens W, Ferrari R, Thum T, et al. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure: beyond glycaemic control. A position paper of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2020;22(9):1495-1503.
3. Vargas A, Requena JA, Santos-Gallego C, Badimon JJ ¿Are the antidiabetic SGLT2 inhibitors a cardiovascular treatment? Clínica e investigación en arterioesclerosis. Available online 21 October 2020 <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.08.001>



COVID-19 en pacientes con diabetes: entendiendo las razones de una peor evolución.

Apicella M., Campopiano M.C., Mantuano M., Mazoni L., Coppelli A., Del Prato S.
COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes
The Lancet Diabetes & Endocrinology. 2020;8(9):782-792.

Artículo comentado por: Ana María de Santiago Nocito. Médico de familia. EAP Cogolludo, GAI de Guadalajara, SESCAM. Profesora Asociada de la Universidad de Alcalá. Miembro del Grupo de Trabajo Diabetes de SEMERGEN.

RESUMEN

Los pacientes con diabetes tipo 2 e infección por el coronavirus SARS-CoV-2 se consideran un grupo de riesgo debido a su peor pronóstico comparado con el de pacientes no diabéticos con características similares (sexo, edad, factores socioculturales...). Las razones por las que este riesgo es mayor son múltiples y entre ellas destacan la hiperglucemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la mayor actividad inflamatoria y del sistema de coagulación. Todas ellas contribuyen por separado a la peor evolución de la enfermedad. Además, el síndrome respiratorio agudo causado por el coronavirus puede afectar directamente a la función de las células β precipitando complicaciones metabólicas.

La revisión que presentamos analiza cómo influyen en la enfermedad provocada por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) las características de la diabetes y las interacciones entre sus tratamientos.

EPIDEMIOLOGÍA

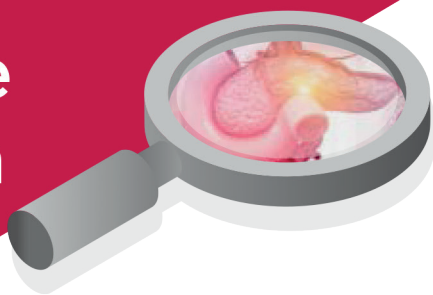
Múltiples estudios han demostrado que la diabetes aumenta el riesgo de contraer algunas infecciones respiratorias, como la gripe H1N1. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no indican que

la diabetes aumente el riesgo de padecer la COVID-19. No obstante, en los pacientes con enfermedad por coronavirus se ha hallado una prevalencia mayor de diabetes. Una probable causa es que la enfermedad diabética a menudo conlleva comorbilidades que provocan por sí mismas una peor evolución de la infección por virus SARS-CoV-2. Analizaremos cómo afecta cada una de ellas a la enfermedad.

HIPERTENSIÓN

La hipertensión es la comorbilidad más frecuente en los pacientes diabéticos con COVID-19. Un estudio retrospectivo demostró que los pacientes con diabetes infectados tienen mayor prevalencia de hipertensión que los que no padecen diabetes: El 56,9% de los diabéticos la presentan, frente a un 28,8% en los no diabéticos.

Existe una controversia sobre el efecto que los IECA y ARA II tienen en este grupo de pacientes. Se ha observado en estudios in vitro que el coronavirus se une a receptores ECA2 para entrar en las células. Esta enzima está sobrepresada en pacientes tratados con estos fármacos y esto facilita la penetración celular del virus. Sin embargo, no hay evidencia clínica de que estos tratamientos empeoren el pronóstico de la COVID-19.



OBESIDAD

La obesidad afecta a los pacientes de la COVID-19 de dos maneras: Por un lado, el exceso de grasa abdominal dificulta la ventilación. Por otro supone un estado protrombótico asociado a una inflamación crónica. Un estudio realizado en Francia en los pacientes con la COVID-19 que precisaron ventilación mecánica en UCI, encontró un riesgo siete veces mayor de complicaciones en los pacientes con índice de masa corporal mayor de 35 kg/m² que en los de índice menor de 25 kg/m².

INFLAMACIÓN

La respuesta inflamatoria innata de los pacientes con diabetes está alterada debido a un estado proinflamatorio crónico. Esto provoca que tras la infección se produzca una tormenta de citoquinas que puede llegar a ser una de las principales causas de muerte en estos enfermos.

COAGULACIÓN

Se ha encontrado un incremento de la actividad procoagulante en pacientes con la COVID-19. Al estar la diabetes también asociada a un estado protrombótico se produce un efecto sumatorio que facilita la aparición de eventos trombóticos.

HIPERGLUCEMIA

Los estudios que analizan el control de la glucemia en pacientes diabéticos con la COVID-19 han demostrado una mortalidad cuatro veces mayor de las personas con diabetes con hiperglucemia, por lo que el mantenimiento de hiperglucemia se

considera un factor de riesgo. Es más, hay estudios que demuestran que los pacientes no diagnosticados de diabetes con hiperglucemia presentan mayor mortalidad que el grupo de personas con diabetes sin hiperglucemia, lo que sugiere que el mantenimiento de niveles elevados de glucosa en sangre afecta por sí mismo a la evolución de la enfermedad.

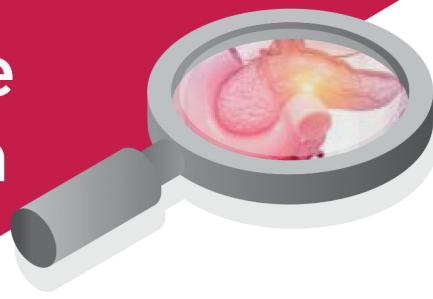
FÁRMACOS

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por coronavirus tienen efectos secundarios que afectan especialmente a los pacientes diabéticos. La cloroquina y la hidroxiclороquina pueden causar hipoglucemia, especialmente en los pacientes tratados con sulfonilureas. Además, algunos antivirales como el lopinavir y el ritonavir pueden elevar la glucemia. Los glucocorticoides usados en el distrés respiratorio pueden empeorar la resistencia a la insulina y el control de la glucemia. Esto ha de tenerse en cuenta en el seguimiento de la enfermedad.

Por otra parte, en los pacientes con la COVID-19 y afectación grave, es preciso valorar los efectos de los fármacos antihiperglucemiantes y de sus interacciones con el resto del tratamiento que reciba el paciente. La siguiente tabla muestra las más relevantes.

DISCUSIÓN

Entre los enfermos afectados de la COVID-19, las personas con diabetes deben ser consideradas como grupo de riesgo por su peor evolución y su mayor mortalidad.



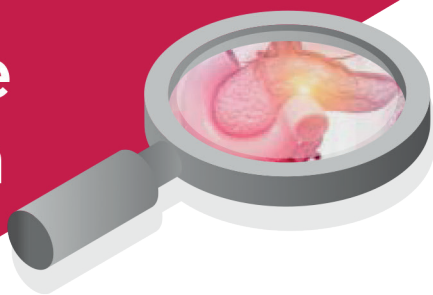
Esto es debido a características propias de la enfermedad diabética: afecta a un grupo de pacientes con mayor edad, con frecuencia presentan hiperglucemia y en ellos aparece una mayor prevalencia de otras comorbilidades como la hipertensión,

la obesidad y las enfermedades cardiovasculares. En la atención de estos pacientes hay que tener en cuenta las posibles interacciones entre el tratamiento utilizado para la COVID-19, la propia enfermedad y el resto de patologías del paciente.

Fármacos antihiperglucemiantes e interacciones con los tratamientos de la COVID-19

	Ventajas	Desventajas	Interacciones con los tratamientos COVID-19
Metformina	Sin riesgo de hipoglucemia	Riesgo de acidosis láctica en caso de dificultad respiratoria. Insuficiencia renal. Insuficiencia cardiaca	Lopinavir
iDPP-4	Sin riesgo de hipoglucemia Validos en un amplio rango de función renal. Potencial acción antiinflamatoria. Posibles modificaciones de la unión del SARS-CoV-2 a DPP-4	N/A	Lopinavir/ritonavir Atazanavir
iSGLT2	Sin riesgo de hipoglucemia	Riesgo de hipovolemia. Desequilibrios de electrolitos. Cetoacidosis euglucémica	Lopinavir/ritonavir
Agonistas de receptores GLP-1	Sin riesgo de hipoglucemia. Acción anti-inflamatoria potencial	Riesgo de efectos adversos gastrointestinales y aspiración	Atazanavir
Sulfonilureas	N/A	Riesgo de hipoglucemia si la ingesta oral se administra con otros agentes hipoglucemiantes	Lopinavir/ritonavir
Pioglitazona	Acción antiinflamatoria	Riesgo de retención de líquidos e insuficiencia cardíaca.	Favipiravir
Insulina	Recomendada en pacientes críticos	Riesgo de hipoglucemia. Posible necesidad de altas dosis. Administración antidiabéticos	Hydroxychloroquine

De manera general puede mantenerse la terapia con fármacos antidiabéticos orales que recibían las personas con diabetes antes del ingreso hospitalario, aunque se debe tener siempre en cuenta su estado clínico, riesgo de efectos adversos de los fármacos e interacciones entre los fármacos antidiabéticos y los utilizados para el tratamiento de la COVID-19. Sin embargo, la insulina es el agente preferido para el control glucémico en pacientes con diabetes que reciben tratamiento en el hospital y su uso es obligatorio en pacientes críticamente enfermos. N / A = no aplica.

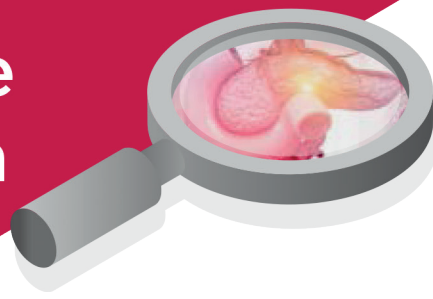


Implicaciones para la práctica clínica en Atención Primaria

- No hay evidencia de que los IECA y ARA II empeoren el pronóstico de la COVID-19.
- La hiperglucemia se asocia a una peor evolución de la COVID-19 en pacientes diabéticos y no diabéticos.
- La obesidad se considera un factor de riesgo de sufrir complicaciones en los pacientes con COVID-19.

Bibliografía de interés relacionada con el artículo

1. Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14(4):535-545.
2. Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care.* 2020 Jul;43(7):1382-1391
3. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062
4. Sattar N, McInnes IB, McMurray JJV. Obesity Is a Risk Factor for Severe COVID-19 Infection: Multiple Potential Mechanisms. *Circulation.* 2020;142(1):4-6.



La importancia de las pruebas (índice albúmina creatinina y estimación del filtrado glomerular) para medir la función renal en Atención Primaria.

Seidu S., Barrat J. y Khunti K. Clinical update: The important role of dual kidney function testing (ACR and eGFR) in primary care: Identification of risk and management in type 2 diabetes. Primary Care Diabetes, 2020-08-01, Volumen 14, Número 4, Páginas 370-375.

Artículo comentado por: María Paz Pérez Unanua, Médico de Familia. CS Dr. Castroviejo, Madrid, Grupo de Trabajo Diabetes SEMERGEN.

RESUMEN

La enfermedad renal diabética (ERD) es una complicación común tanto de la diabetes tipo 1 como tipo 2. El deterioro progresivo de la función renal puede causar enfermedad renal terminal. En Atención Primaria, la evaluación de la función renal no siempre se realiza con la periodicidad recomendada sobre todo si se compara con otros procedimientos de atención en el seguimiento de las personas

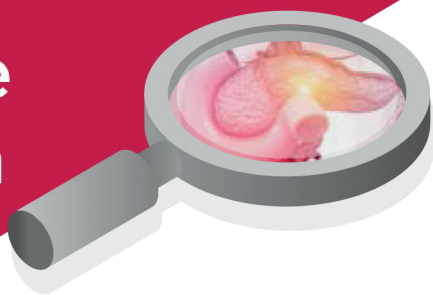
con diabetes. Una adecuada evaluación permitiría identificar la ERD en fases iniciales y la posibilidad de ralentizar o incluso detener el daño renal temprano en la progresión de la enfermedad. La siguiente revisión proporciona una descripción general de la importancia de la evaluación de la función renal en la diabetes tipo 2 (DM2) y la identificación de la enfermedad renal crónica como parte del seguimiento de la diabetes tipo 2 en la Atención Primaria.

COMENTARIO

Esta actualización clínica nos muestra la importancia de cómo y porqué evaluar adecuadamente la función renal en las personas con diabetes desde las consultas de Atención Primaria.

La diabetes es la principal causa de enfermedad renal crónica en nuestro medio. La hiperglucemia mantenida en el tiempo y el daño microvascular progresivo son la clave en el inicio de la ERD. La ERD, clásicamente denominada nefropatía diabética, afecta tanto a personas con diabetes tipo 1 como con diabetes tipo 2. Hasta el 42% de las personas con diabetes tipo 2 desarrollarán enfermedad renal diabética (ERD). La ERD también es un indicador de mortalidad y supone una reducción de 16 años en la esperanza de vida en comparación con las personas con diabetes sin ERD.

El cribado sistemático y la detección precoz de las complicaciones relevantes de la diabetes es fundamental para mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes. A pesar de las recomendaciones de las guías de práctica clínica y de la evidencia del impacto negativo de la ERD, se ha demostrado que la determinación anual de albuminuria en orina no se realiza adecuadamente en más de un tercio de las personas con diabetes.



La medición de la función renal es compleja y la combinación de dos medidas diferentes, la tasa de filtración glomerular (TFG) y la albuminuria, es el método recomendado para evaluar la función renal. La TFG es una medida de la función excretora renal. La TFG normal en adultos jóvenes es de aproximadamente 125 ml/min/1,73 m², disminuye a una velocidad de aproximadamente 6,3 ml/min/1,73m² por década. La disminución de la TFG con la edad es parte del proceso normal de envejecimiento. En la práctica clínica, la TFG se evalúa mediante la TFG estimada (TFGe), y la albuminuria suele medirse utilizando el índice albúmina creatinina (IAC). La creatinina sérica está influenciada por la edad, composición corporal, enfermedades crónicas, sexo, etnia, dieta, fármacos y estado nutricional. La determinación de la TFGe con cistatina C sérica es más precisa pero poco accesible y puede verse alterada en pacientes con disfunción tiroidea. Para medir la albumina en orina se puede determinar el índice albúmina creatinina (IAC) en una muestra de orina de primera hora de la mañana aunque, según la guía NICE, se podría realizar en cualquier momento del día.

Según las definiciones de KDIGO, se considera que una TFGe inferior a 60 ml/min /1,73 m² indica una función renal leve o moderadamente disminuida (equivalente a una pérdida irreversible de masa de la nefrona de aproximadamente el 75-80%). La tasa de deterioro de la TFGe definida como pérdida perdida mayor de 5 ml/min/1,73 m² de TFGe por año o un cambio de categoría de ERC (es decir, de ERC 3 a ERC 4) o pérdida mayor del 25% de TFGe desde el valor inicial también puede ser clínicamente relevante.

La albuminuria constituye un continuo clínico de riesgo y pronóstico y la reducción de la albuminuria tanto en el rango de microalbuminuria (30 a 299 mg/g) como de macroalbuminuria (≥ 300 mg/g) se asocia con protección renal. La microalbuminuria es un potente factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad renal progresiva y predice el desarrollo futuro de proteinuria franca, duplicación de la creatinina sérica, enfermedad renal terminal (ERT) y aumento de la mortalidad.

El riesgo de desarrollo y progresión de la ERD puede variar entre diferentes razas y grupos étnicos, con una tasa de

DIAGNOSTICO DE LA ENFERMEDAD RENAL CRONICA EN ATENCIÓN PRIMARIA

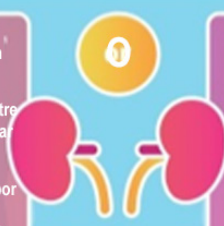
Estadios precoces de la ERC son a menudo asintomáticos y la enfermedad solo se puede identificar mediante pruebas en sangre u orina que detecten el problema

Dos TFGe < 60 ml/min/1,73 m² en un periodo de al menos 90 días (con o sin marcadores de daño renal)

- * Si el primer resultado del TFGe está entre 45 y 60 ml/min/1,73 m² se debería realizar una TFGe con cistatina C
- * La creatinina sérica está influenciada por la edad, composición corporal, enfermedades crónicas, sexo, etnia, dieta, fármacos y estado nutricional

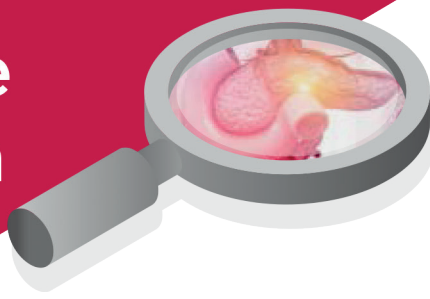
TFGe normal con IAC > 3 mg/mmol (26,55 mg/g)

- * La muestra de orina de primera hora de la mañana equivale a la recogida de orina de 8 horas y evita el efecto del ortostatismo sobre la excreción de proteinuria.
- * El IAC puede ser medido en cualquier momento del día, pero en la detección inicial de proteinuria, si el IAC está entre 3 y 70 mg/mmol debería ser confirmado mediante la determinación en orina de primera hora de la mañana. Si es > 70 mg/mmol no es necesario repetir la determinación



1. National Health Service. NHS Choices: Chronic Kidney Disease. 2016. [Accessed May 2019]. www.nhs.uk/conditions/kidney-disease
2. NICE Guideline CG182. Chronic kidney disease in adults: assessment and management. July 2014. [Accessed May 2019]. www.nice.org.uk/guidance/cg182
3. C. Seegmiller, W.G. Miller, L.M. Bachmann. Moving Toward Standardization of Urine Albumin Measurements. EJIFCC, 28 (2017) 258-267.
4. K. Uehara, N. Tomiyaga, Y. Shibagaki. Adult orthostatic proteinuria. Clin Kidney J, 7 (2014) 327-328.
5. Chronic kidney disease in adults: assessment and management, in, NICE, 2015

Diagnostico de la enfermedad renal crónica en Atención Primaria



incidencia de ERT más alta en personas de origen africano-caribeño que en europeos blancos, las causas subyacentes no se conocen bien y actualmente esta afirmación está en entredicho ya que en estudios más recientes (ACCORD, CREDENCE o DAPA-CKD) no se han observado diferencias por lo que serán necesarios más estudios en este sentido.

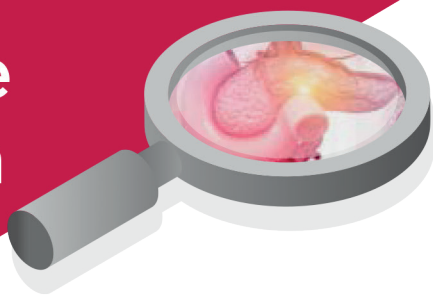
Para finalizar, los autores recalcan la importancia de establecer en Atención Primaria estrategias de detección y diagnóstico temprano y así poder recomendar tratamientos que han demostrado retrasar o incluso detener el progreso de la ERD.

Implicaciones para la práctica clínica en Atención Primaria

- Hasta el 42% de las personas con diabetes tipo 2 desarrollarán enfermedad renal diabética (ERD).
- La función renal se evalúa con menos frecuencia que otros procedimientos de atención en personas con diabetes.
- La ERD es un indicador de mortalidad en las personas con diabetes.
- La tasa de filtración glomerular (TFG) y la albuminuria son dos medidas diferentes de la función renal. La combinación de ambas es el método recomendado para evaluar la función renal.

Bibliografía de interés relacionada con el artículo

1. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes–2020 American Diabetes Association. *Diabetes Care* Jan 2020, 43 (Supplement 1) S135-S151; DOI: 10.2337/dc20-S011
2. Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., Bompoint S., Heerspink H.J.L., Charytan D.M., et al, C.T. Investigators : Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 2019; 380: pp. 2295-2306
3. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., Rozenberg A., Yanuv I., Goodrich E.L., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7: pp. 606-617.



Eficacia comparativa de inhibidores de SGLT2, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de DPP-4 y sulfonilureas sobre el riesgo de presentar eventos renales: un "Target Trial Emulation" usando bases de datos de Atención Primaria.

Xie Y, Bowe B, Gibson AK, McGill JB, Maddukuri G, Yan Y, Al-Aly Z. Comparative Effectiveness of SGLT2 Inhibitors, GLP-1 Receptor Agonists, DPP-4 Inhibitors, and Sulfonylureas on Risk of Kidney Outcomes: Emulation of a Target Trial Using Health Care Databases. *Diabetes Care*. 2020 Nov;43(11):2859-2869.

Artículo comentado por: José Javier Mediavilla Bravo. Médico especialista en Medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud Burgos Rural. Burgos. Miembro de los Grupos de Diabetes y de Hipertensión y de Riesgo Cardiovascular de SEMERGEN.

RESUMEN

Objetivo

Comparar la eficacia de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2), agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP-1), inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4), y sulfonilureas, sobre el riesgo de presentar eventos renales adversos entre personas con diabetes tipo 2.

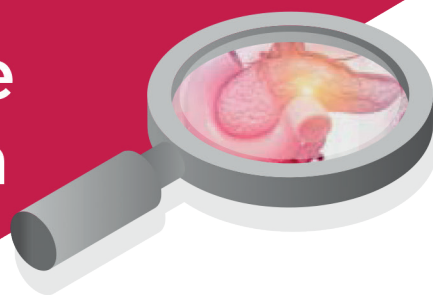
Diseño y metodos

Se incluyeron usuarios del Sistema de Atención Médica de los Veteranos Estadounidenses que iniciaron tratamiento con iSGLT2 (n = 18.544), arGLP-1 (n = 23.711), iDPP-4 (n = 39.399), o sulfonilureas (n = 134.904), con un seguimiento de hasta 3 años para evaluar el riesgo de presentar un resultado compuesto de disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) > 50%, entrada en enfermedad renal en etapa terminal (ERT), o mortalidad por todas las causas. Los riesgos fueron estimados utilizando modelos de supervivencia ajustados para covariables predefinidas, así como covariables identificadas por un algoritmo de selección de variables de alta

dimensión mediante aplicación de puntajes de propensión generalizados.

Resultados

En comparación con los tratados con sulfonilureas, el tratamiento con iSGLT2, arGLP-1, e iDPP-4 se asoció con un menor riesgo del resultado compuesto (Hazard ratio 0,68 [IC del 95% 0,63- 0,74]; 0,72 [0,67- 0,77] y 0,90 [0,86-0,95], respectivamente). No se observó una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo entre los grupos tratados con iSGLT2 y arGLP-1 (0,95 [0,87-1,04]), ambos iSGLT2 y arGLP-1 presentaron un menor riesgo de aparición del resultado compuesto que el grupo de iDPP-4 (0,76 [0,70 - 0,82] y 0,79 [0,74 - 0,85], respectivamente. Los análisis por niveles de TFGe sugirieron que en comparación con el grupo de sulfonilureas, los grupos tratados con iSGLT2 o arGLP1, tuvieron un menor riesgo de presentar el objetivo primario compuesto en todas las categorías de TFGe, incluida TFGe <45 ml / min / 1,73 m². Comparado con iDPP-4, tanto iSGLT2 como arGLP-1 mostraron un riesgo reducido del objetivo compuesto en TFGe < 90 a ≥ 60, <60 a ≥45 y <45 ml / min / 1,73 m².



Conclusiones

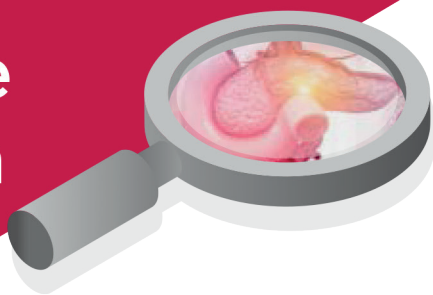
En la diabetes tipo 2, el tratamiento con iSGLT2 o arGLP-1 en comparación con iDPP-4 o sulfonilureas se asoció con un menor riesgo de eventos renales adversos.

COMENTARIO

La enfermedad renal crónica (ERC) es una complicación frecuente de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de mortalidad por cualquier causa, así como de efectos económicos y sociales adversos. Las pautas que nos permiten retrasar o prevenir la progresión de la ERC incluyen una evaluación periódica de las complicaciones renales y/o vasculares, la realización de intervenciones destinadas a mejorar el control glucémico y lipídico, mantener un peso corporal saludable y optimizar los valores de presión arterial.

El trabajo de Xie Y et al, es un estudio en vida real que utiliza un método de emulación de ensayos que se emplea para responder a preguntas de eficacia comparativa "Target trial emulation", en el que se incluyeron 216.558 personas con DM2 (345.029.7 personas-año de seguimiento) que compara la aparición de eventos renales adversos entre personas con diabetes que están tomando fármacos antihiper glucemiantes de los siguientes cuatro grupos: sulfonilureas, iDPP-4, iSGLT2 y arGLP-1. Los participantes eran usuarios de VA Health Care System con un historial de uso de alguno de los cuatro grupos de fármacos después del 1 de octubre de 2016. Los participantes fueron seguidos hasta la presentación de un evento, o hasta el fin del estudio (30 de noviembre de 2019). Se examinó el tiempo hasta la aparición de un objetivo compuesto que incluía: descenso del filtrado glomerular $> 50\%$, entrada en ERT (definida como entrada del paciente en diálisis o trasplante, o presencia de TFGe $< 15 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) o mortalidad por todas las causas. Los resultados de este estudio demuestran que aquellos tratados con iSGLT2, arGLP-1, e iDPP-4 tuvieron un menor riesgo de presentar los eventos renales adversos incluidos en el objetivo primario que aquellos tratados con sulfonilureas. No se observaron diferencias significativas con el uso de iSGLT2 y arGLP-1, aunque si entre los tratados con estos dos grupos de fármacos y los tratados con iDPP4 de tal forma que el riesgo fue menor con el uso de iSGLT2 y arGLP-1. La reducción de riesgo de iSGLT2 y arGLP-1 frente a sulfonilureas fue evidente en todas las categorías de TFGe incluidas aquellas con filtrados $< 45 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$. (Figura 1)

A pesar de las limitaciones del estudio (se incluyeron personas con diabetes en su mayoría de edad avanzada, blancos, varones, y la posible presencia de factores confusionales no controlados por los distintos modelos estadísticos utilizados), sus resultados vienen a corroborar en vida real los datos encontrados en ensayos clínicos realizados con los distintos grupos de fármacos incluidos en el mismo. Williams DM, et al, en una reciente revisión del tema, concluyen que los ensayos clínicos publicados hasta la fecha nos indican que los iSGLT2 tienen beneficios importantes y clínicamente significativos para los resultados renales, en particular reducen la tasa de progresión de la albuminuria y atenúan



la caída de la TFGe. En relación con los iDPP-4 sugieren que los ensayos clínicos existentes sobre este grupo presentan una gran heterogeneidad lo que hace que los resultados no sean consistentes, aunque parece que pueden mejorar la tasa de progresión de la albuminuria sin influir en la disminución de la TFGe, la incidencia de la ERT o la tasa de la muerte renal. Respecto a los arGLP-1 señalan que estos han demostrado de forma más consistente y significativa que los iDPP-4 reducir la progresión de la albuminuria, aunque no presentan un impacto sobre los cambios de la TFGe o la incidencia de ERT.

La guía conjunta de la Asociación Americana de Diabetes y la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes (ADA/EASD) refleja las evidencias de los ensayos clínicos con los diversos fármacos antihiper glucemiantes y recomienda tras metformina, independientemente de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) basal o del objetivo personalizado a conseguir, utilizar en personas con alto riesgo cardiovascular, enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica o insuficiencia cardiaca iSGLT2 y/o arGLP-1. En concreto en personas con diabetes y ERC recomienda utilizar preferentemente iSGLT2 o si estos no se toleran o están contraindicados, emplear arGLP-1.

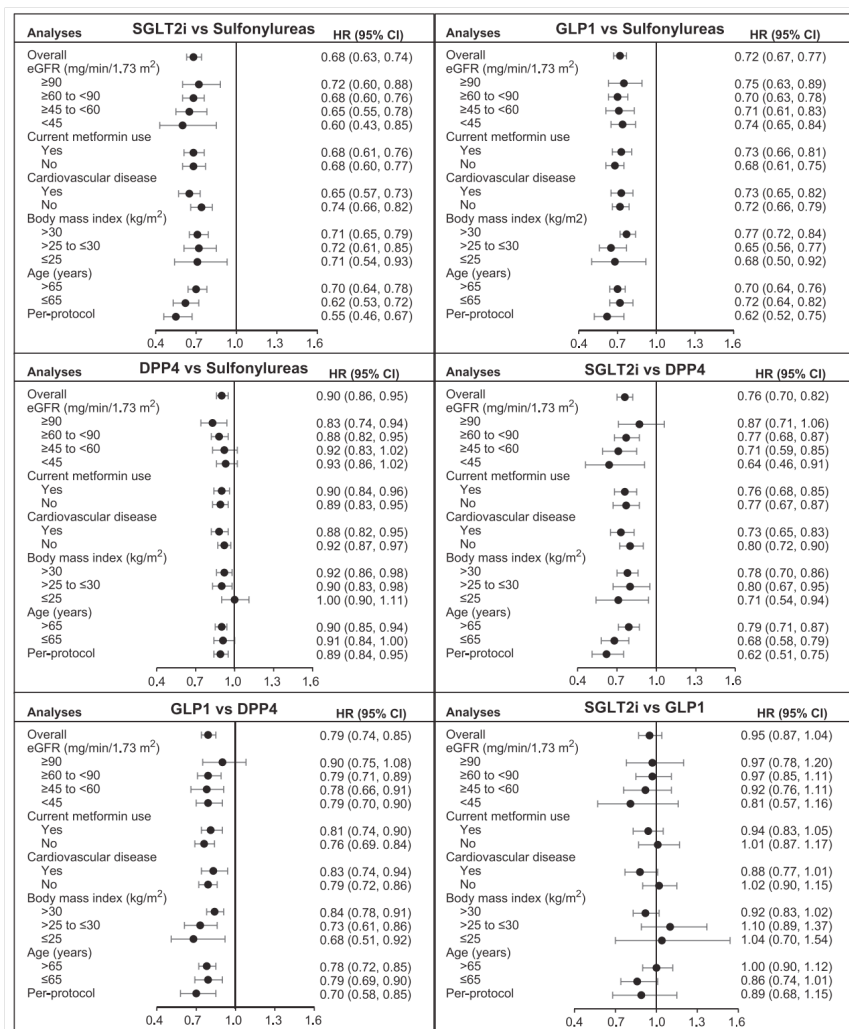
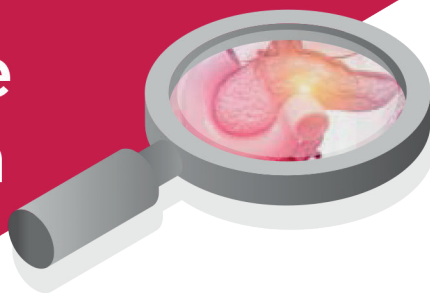


Figura 1. Hazard ratio para el resultado combinado de disminución de la TFGe > 0,50 %, ERT o mortalidad por todas las causas



Implicaciones para la práctica clínica en Atención Primaria

- Los iSGLT2 presentan efectos beneficiosos a nivel cardiovascular y sobre la progresión de la ERC. Este efecto no sólo se debe a la mejora del control glucémico, sino también a efectos directos en el riñón.
- Se debe considerar independientemente del nivel de HbA1c o del objetivo de HbA1c consensuado, el empleo de iSGLT2 tras metformina en personas con DM2 que presenten insuficiencia cardiaca o ERC.
- En caso de ERC y en personas con DM2 que no toleren los iSGLT2 o estos estén contraindicados se deberá utilizar un arGLP-1.

Bibliografía de interés relacionada con el artículo

1. Davidson JA. SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and renal disease: overview of current evidence. *Postgrad Med.* 2019;131(4):251-260.
2. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther.* 2020;11(2):369-386.
3. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020;63(2):221-228. Erratum in: *Diabetologia.* 2020;63(8):1667.

Patrocinado por

