

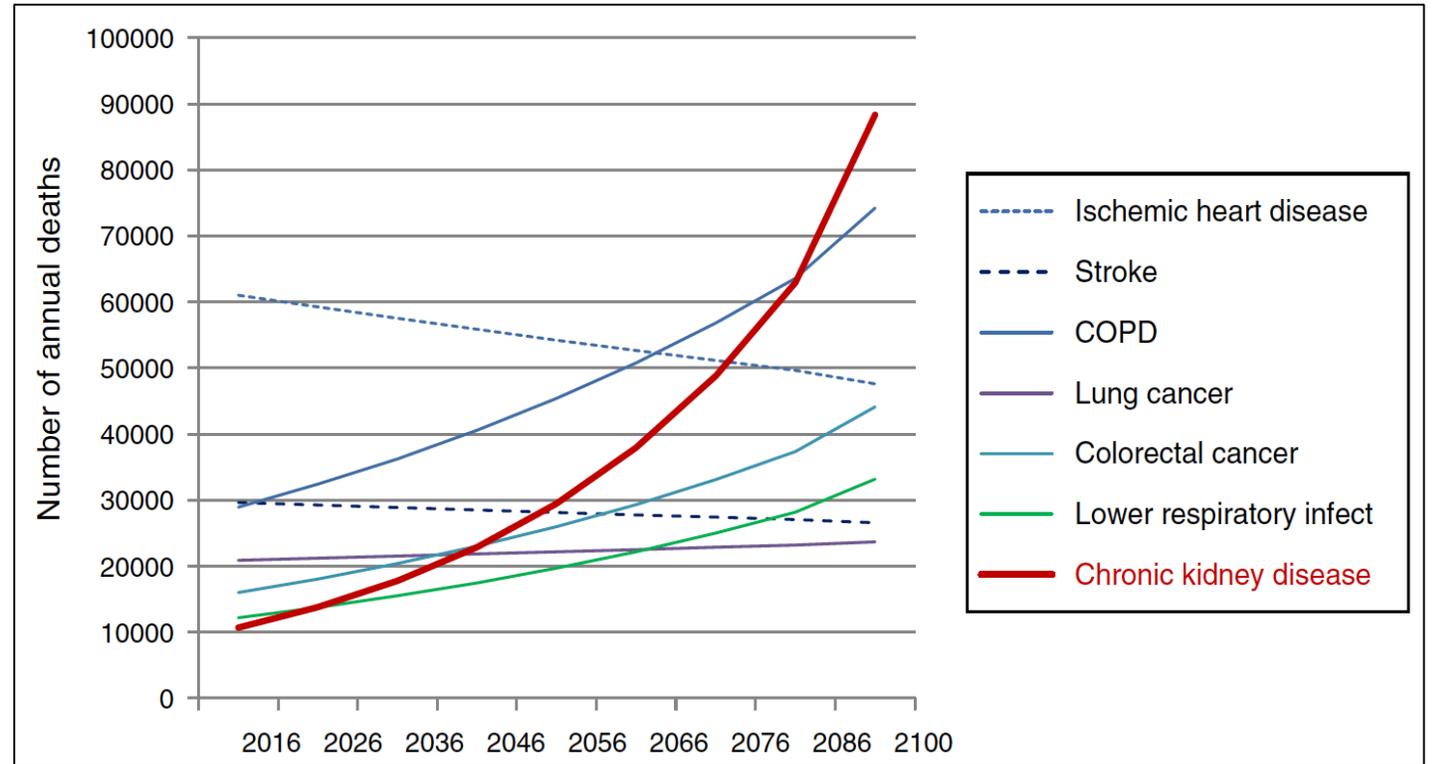
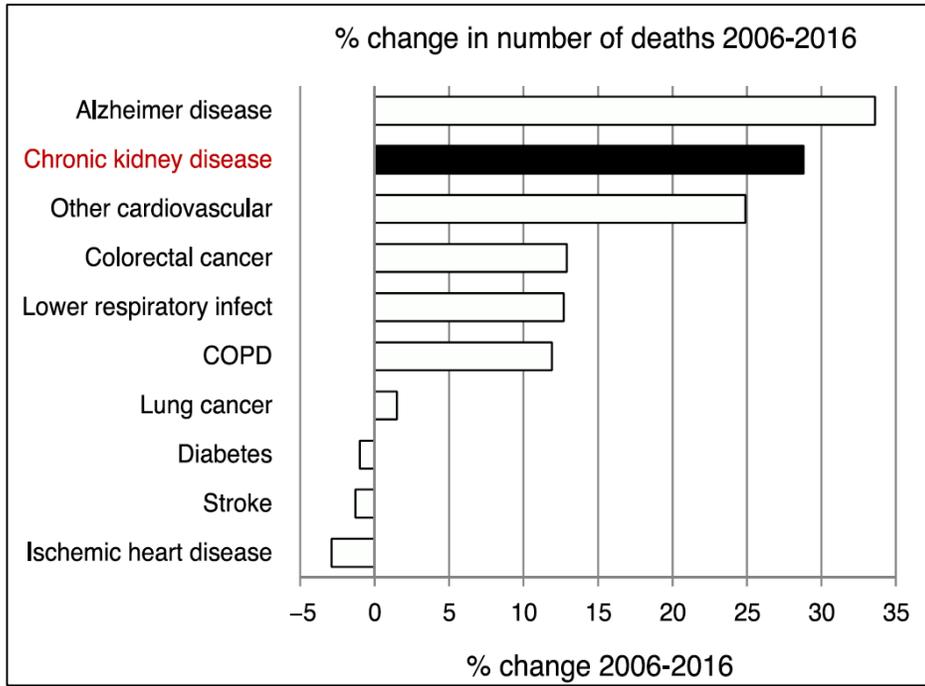
Beneficis dels SGLT2i en la progressió de la MRC És possible la regressió?

Dra. Clara Barrios. Servei Nefrologia Hospital del Mar. Barcelona

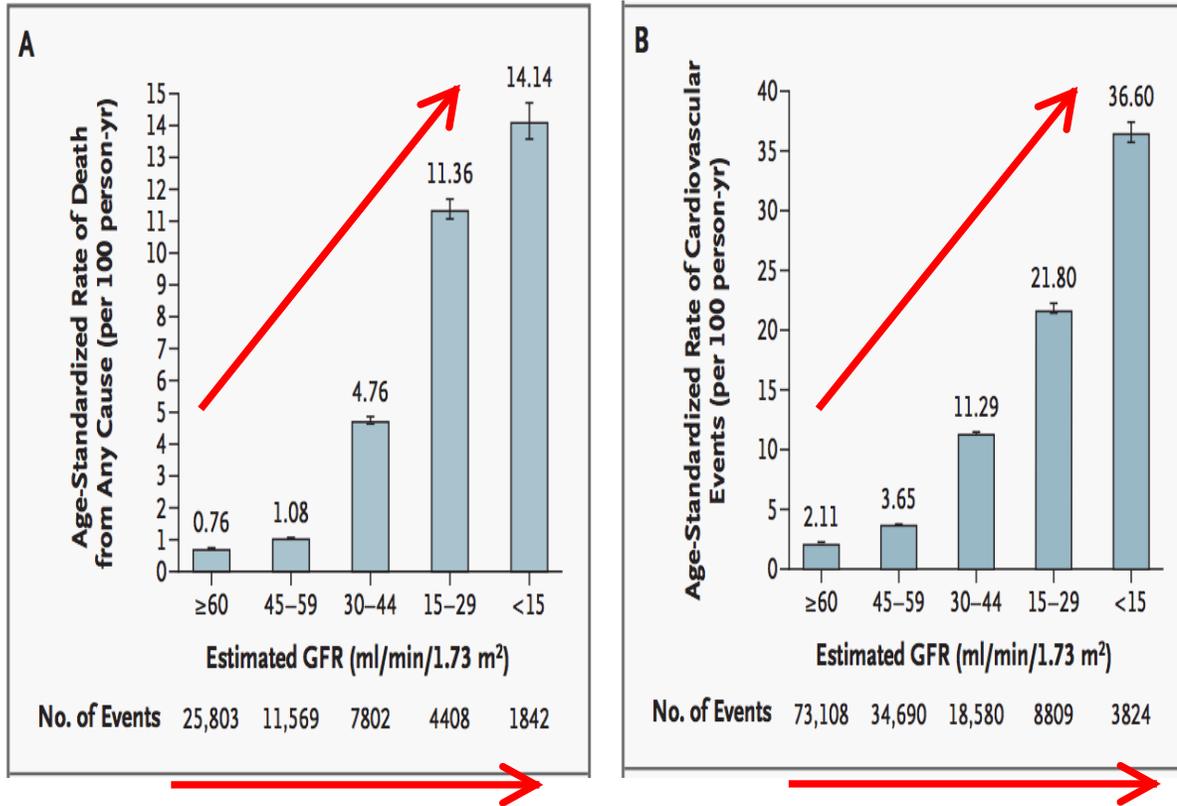
cbarrios@psmar.cat



@Tacirupeca76

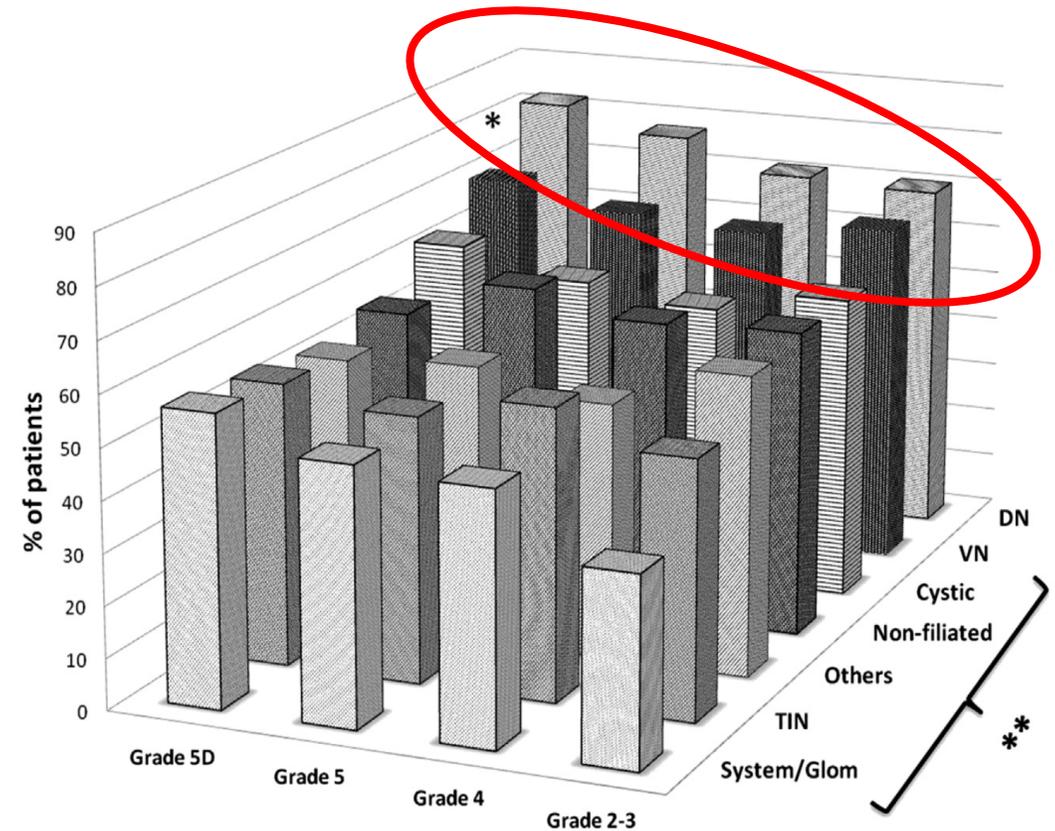


Los pacientes con enfermedad renal multiplican x **10-15** el riesgo de mortalidad y de eventos CV



Alan S Go et al. NEJM, 2004

En pacientes con ERC sin ningún evento CV previo, la ND es el factor más importante asociado a la aterosclerosis silenciosa grave.

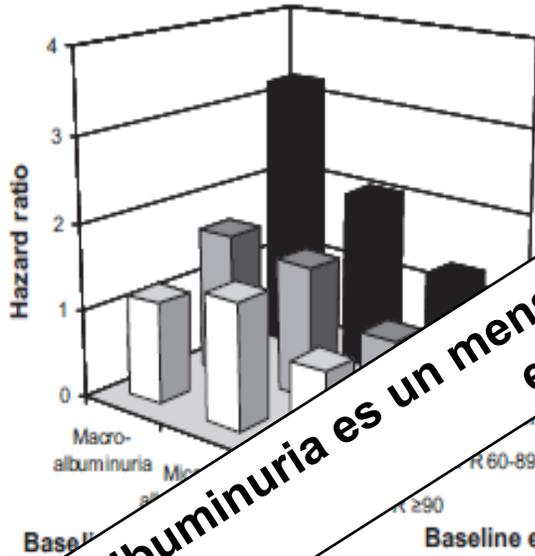


Barrios C et al. Atherosclerosis 2015

La DM por sí misma aumenta el riesgo cardiovascular

Diabético:
Si ND... veces

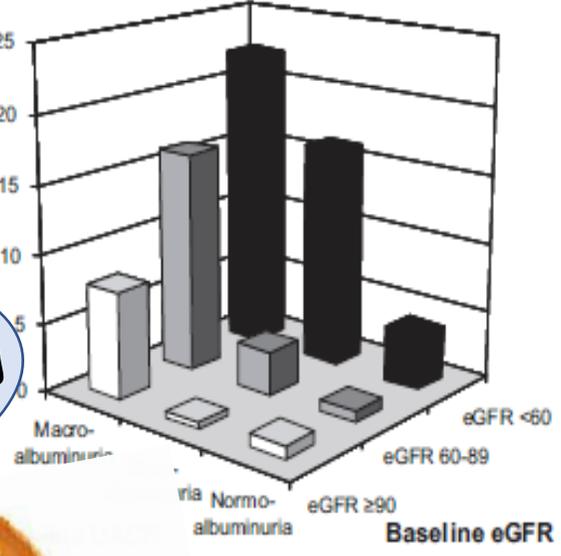
Cardiovascular events



Cardiovascular death



Cardiovascular events

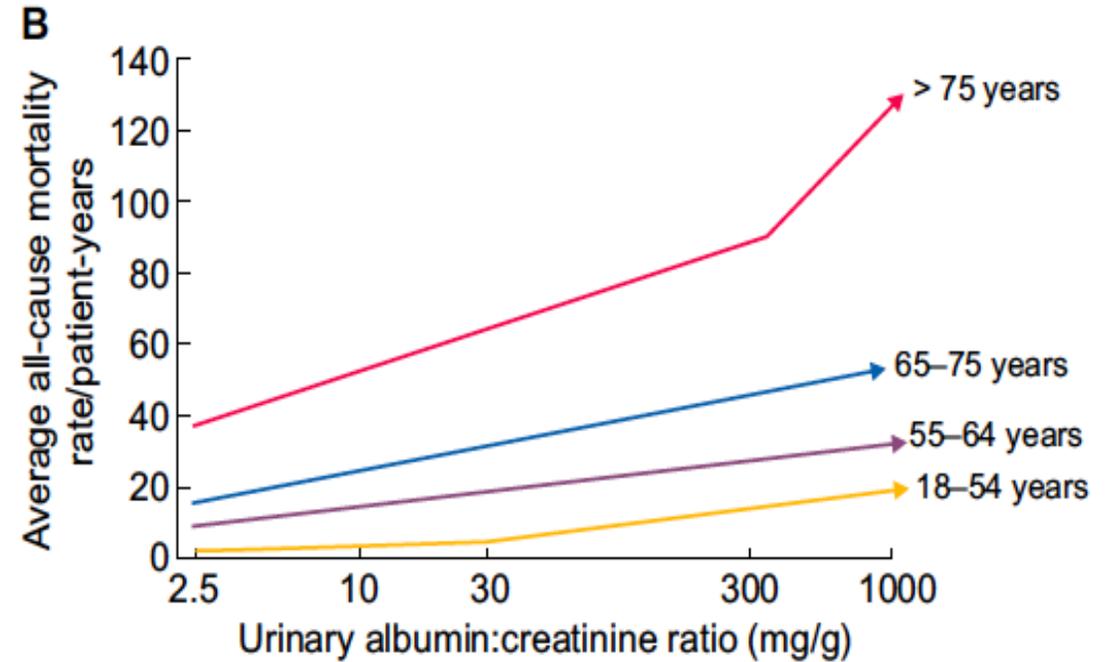
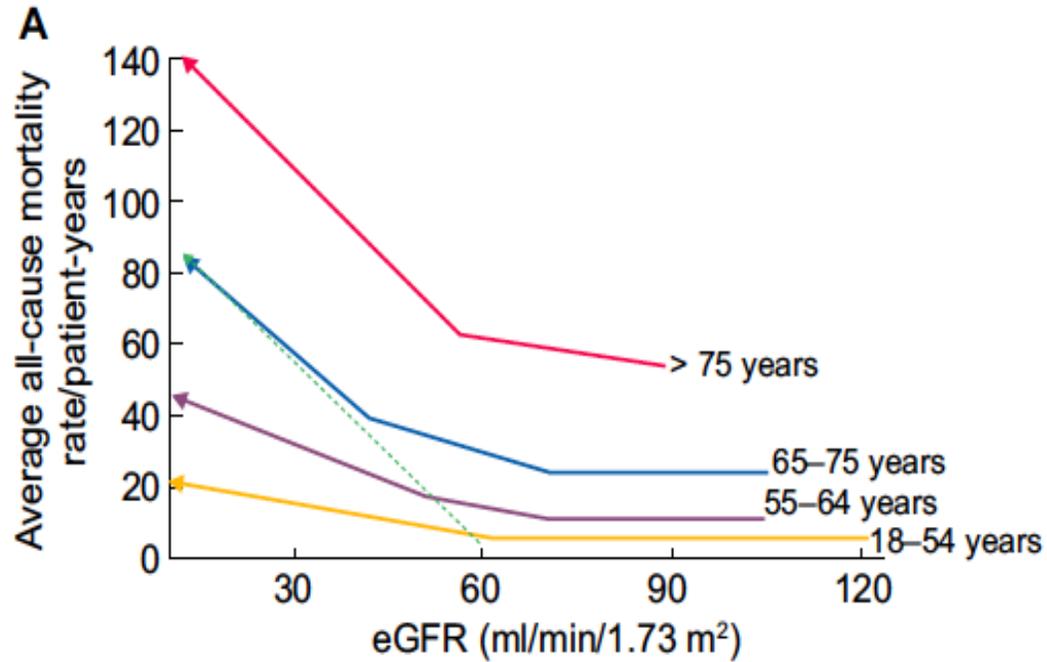


La albuminuria es un mensaje enviado desde el riñón Informándonos del estado del árbol vascular

Something is wrong



Mortalidad por cualquier causa por grupos de edad, según FGe y albuminuria



A Ortiz et al. Clinical Kidney Journal, 2022

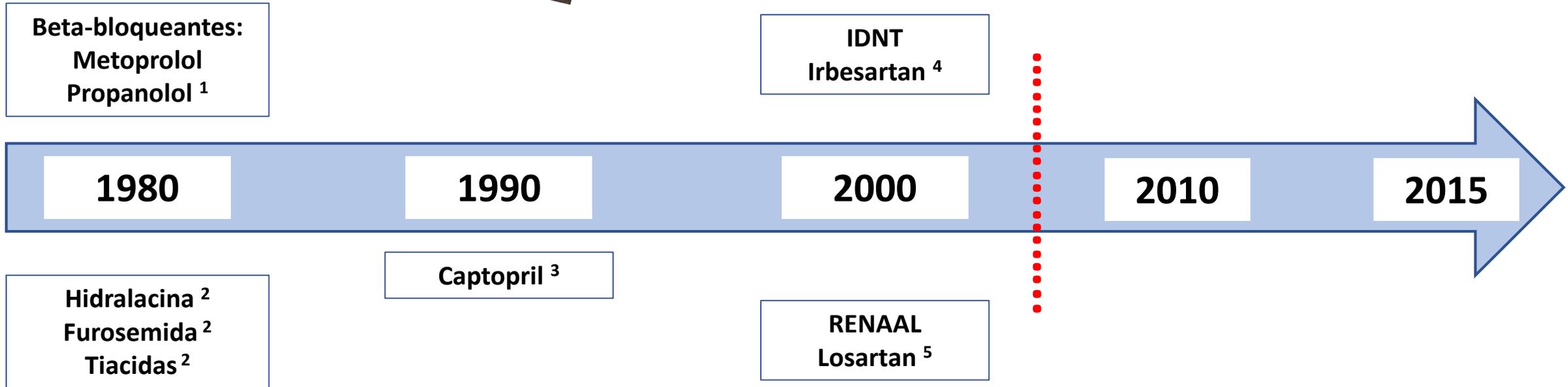
Tenemos la **obligación** de procurar a **nuestros pacientes** aquellos tratamientos que hayan demostrado enlentecer la progresión de la enfermedad renal y disminuir su riesgo cardiovascular

Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria		
			Categorías, descripción y rangos		
			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

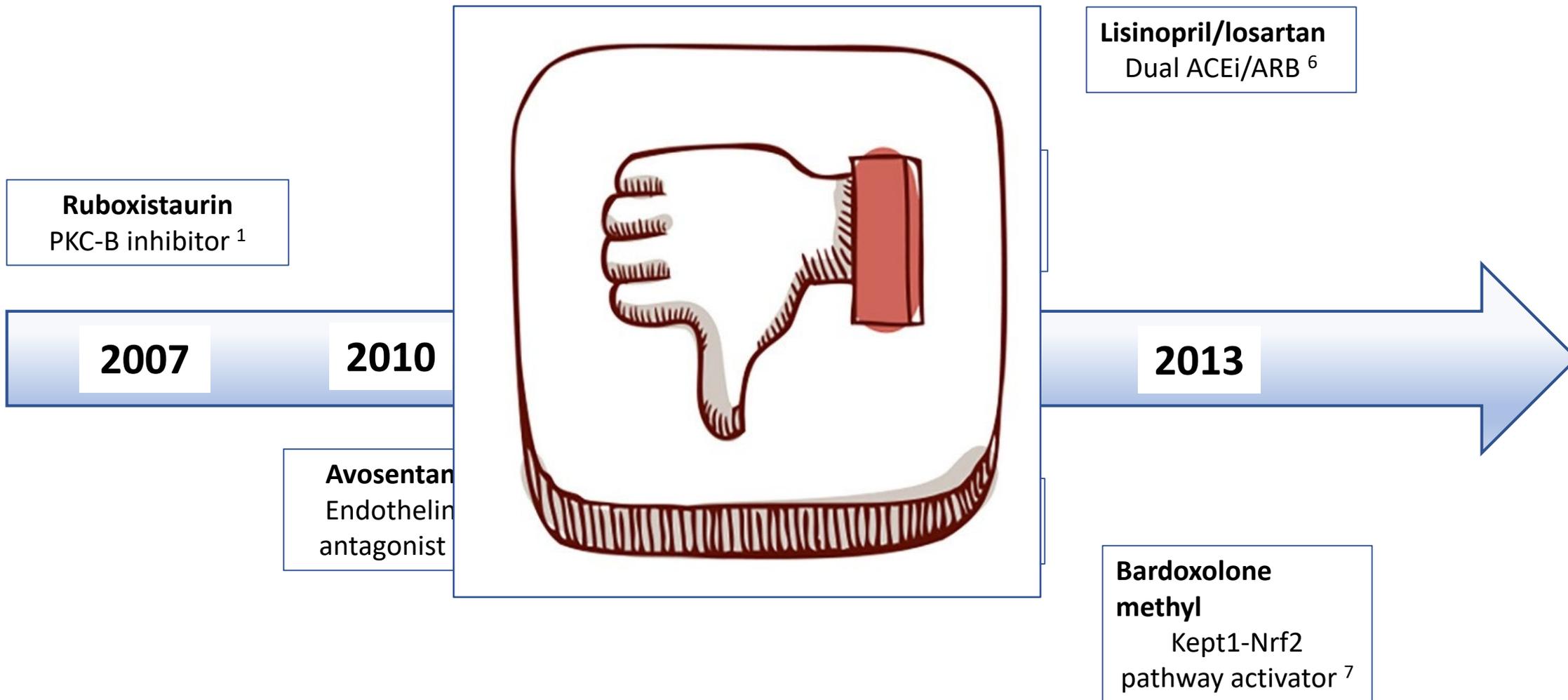
Categorizar, clasificar y evaluar el riesgo



Ningún tratamiento específico para la nefropatía diabética en 15 años



1. Mogensen CE et al. Br Med J 1982
2. Parving HH et al. Lancet 1983
3. Lewis EJ et al. NEJM 1993
4. Lewis EJ et al. NEJM 2001
5. Brenner BM et al. NEJM 2001



1. Tuttle KR et al. Clin J Am Soc Nephrol 2007
2. Mann JFE et al. J Am Soc Nephrol 2010
3. Sharman K et al. J Am Soc Nephrol 2011
4. Packham DK et al. J Am Soc Nephrol 2012

5. Parving HH et al. N Engl J Med 2012
6. Fried LF et al. N Engl J Med 2013
7. De Zeeuw D et al. N Engl J Med 2013

EC riesgo cardiovascular

iSGLT2 (*inhibidores del co-transportador sodio glucosa tubular*)
y GLP1-AR

2015

EMPA-REG
CANVAS
DECLARE
LEADER
SUSTAIN
REWIND

51st ANNUAL
MEETING
EASD
14 - 18 SEPTEMBER
STOCKHOLM 2015



Wanner C et al. NEJM 2016. Neal B et al. NEJM 2017. Wiviott S et al. NEJM 2018

CANVAS
EMPA-REG
DECLARE

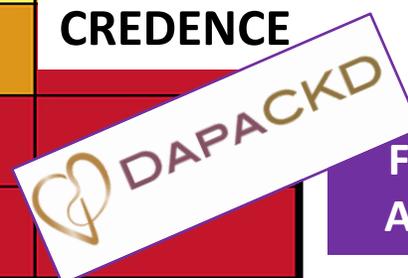
FGe 85-74 (mL/min/
 Alb/Cr 12-18mg/g

EMPEROR FGe 61 (mL/min/)

Categorías de albuminuria Persistente			Descripción y Rango		
A1	A2	A3			
Incremento de normal a ligero	Incremento moderado	Incremento severo			
<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol			

Categorías de FG (mL/min/1,73 m ²) Descripción y Rango	G1	Normal o alto	≥90
	G2	Descenso ligero	60-89
	G3a	Descenso ligero-moderado	45-59
	G3b	Descenso moderado-severo	30-44
	G4	Descenso Severo	15-29
	G5	Fallo Renal	<15

FGe 56 (mL/min)
 Alb/Cr 927 mg/g



FGe 43 (mL/min)
 Alb/Cr 965 mg/g

Efectos glicémicos de los iSGLT2

↑ **GLUCOSURIA**

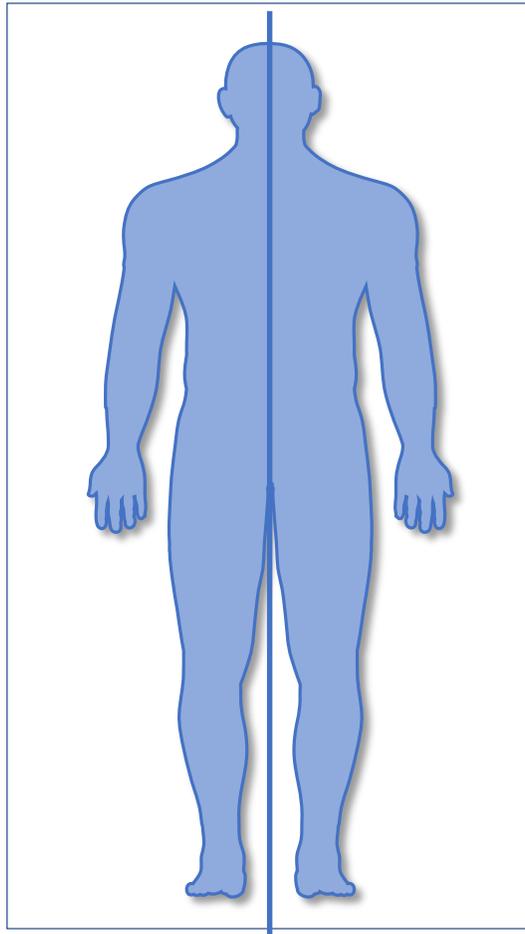
↓ **Hiperglicemia**

↓ **Glucotoxicidad**
↓ **Resistencia a la Insulina**
↑ **Función célula β**

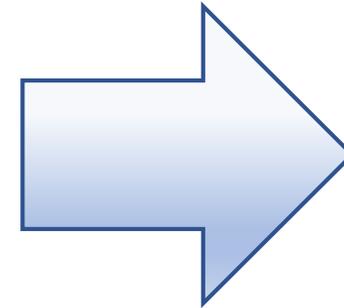
↓ **Pérdida de peso**



60g /día
240Kcal

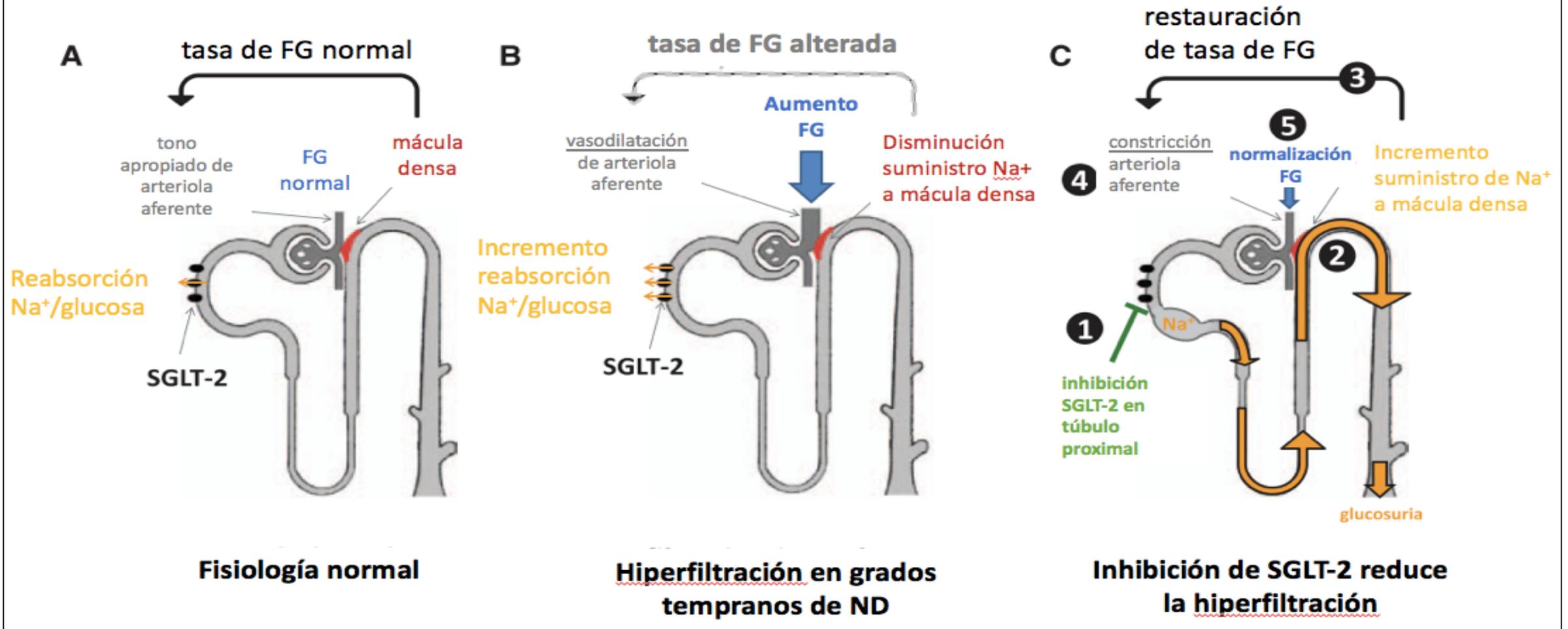


Efectos *pleiotrópicos* de los iSGLT2. Más allá del control glicémico



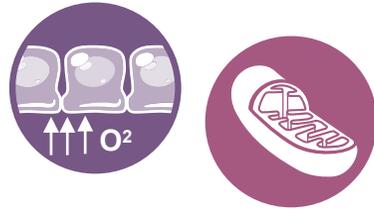
¡ No es un fármaco antidiabético más !

Restablece el *feedback* túbulo glomerular



↓ hasta 30% del FGe mL/min

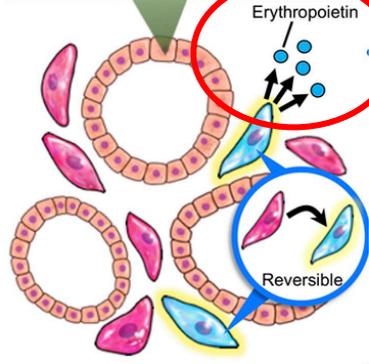
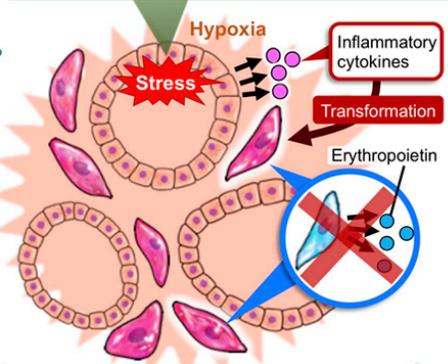
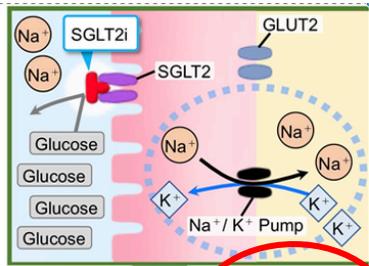
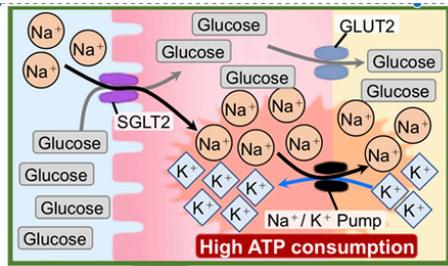
Hb



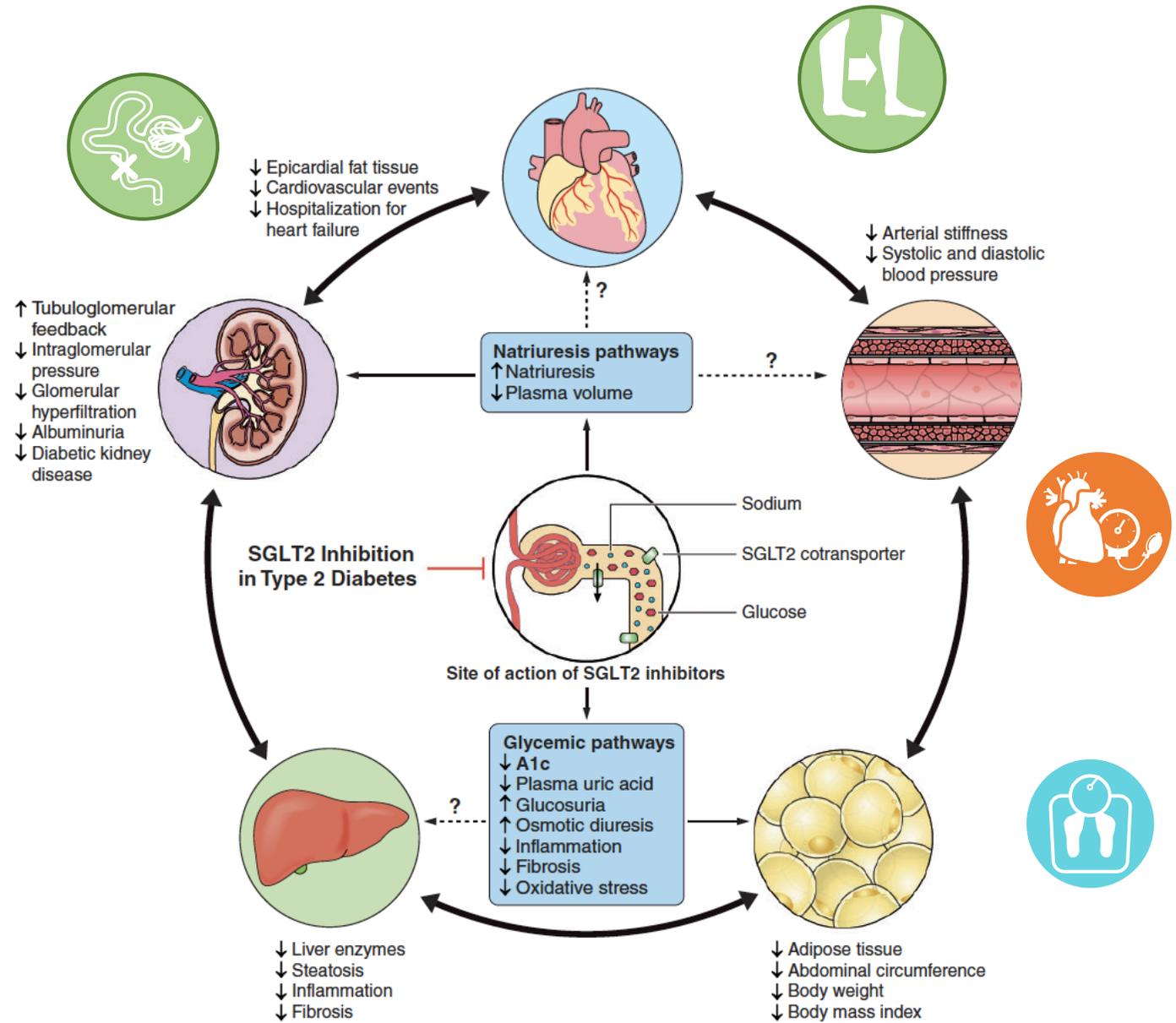
Disminución de la hipoxia y el daño isquémico

Diabetes

Diabetes con iSGLT2



Adaptado de Sano M et al. Circulation 2019



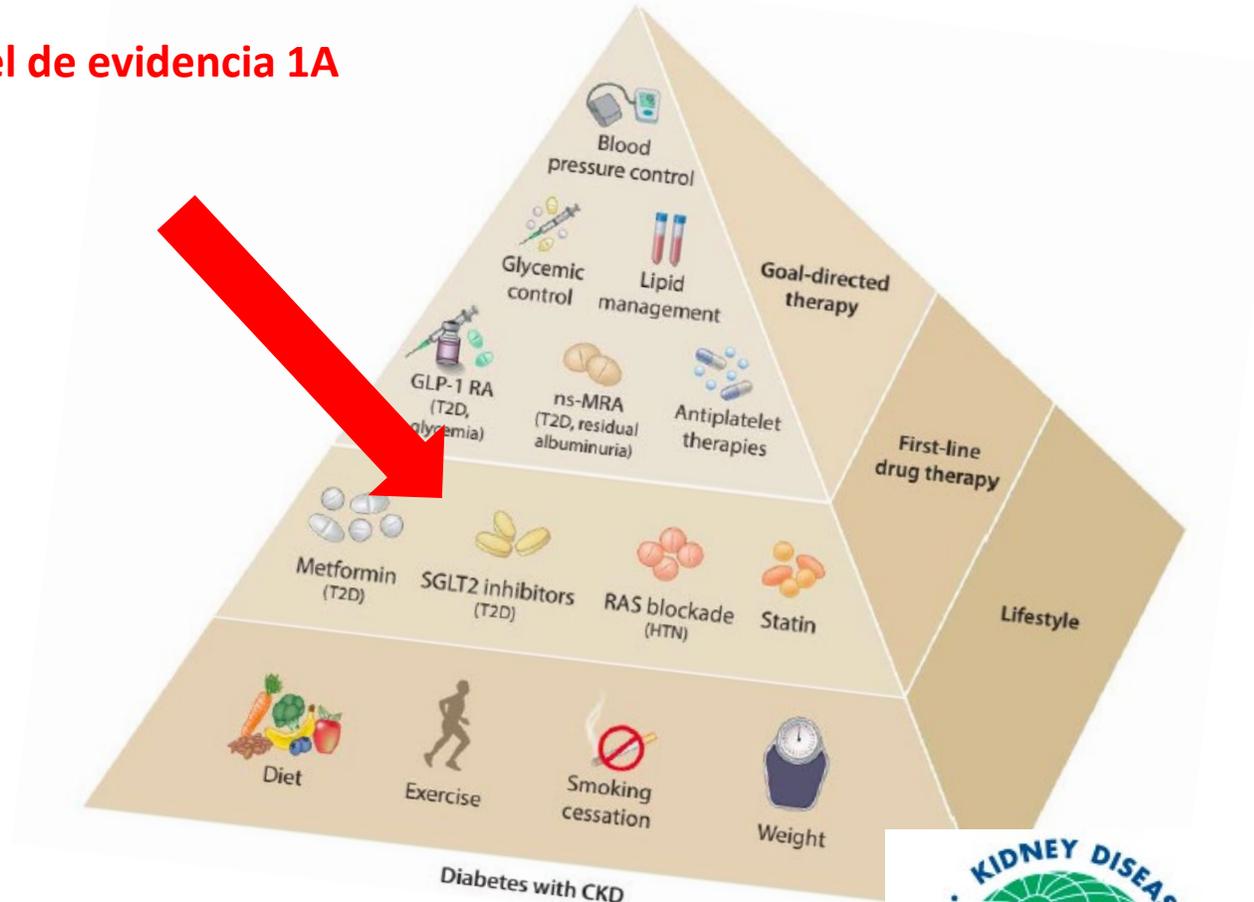
Adaptado de Cherney D et al. NDT 2020

Ensayos clínicos randomizados



"I go home today. They cured me using this new miracle drug. I'm afraid it'll be years before it's approved for humans."

Nivel de evidencia 1A



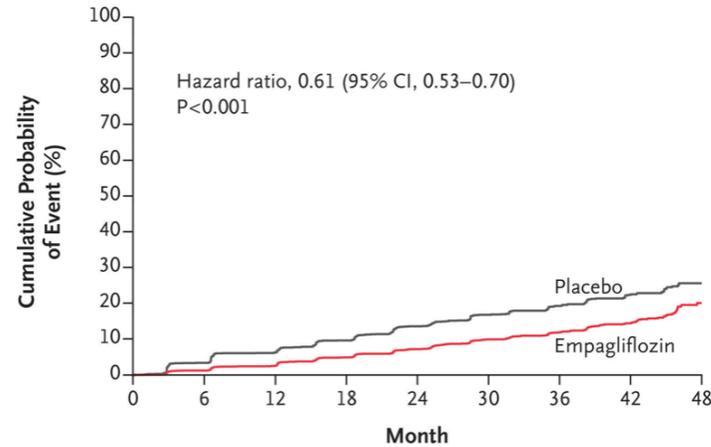
Efectos de los iSGLT2 (empagliflozina) sobre resultados renales en DM2 y ECV

↓ RR 39 %

EMPA-REG OUTCOME: Aparición o empeoramiento de nefropatía

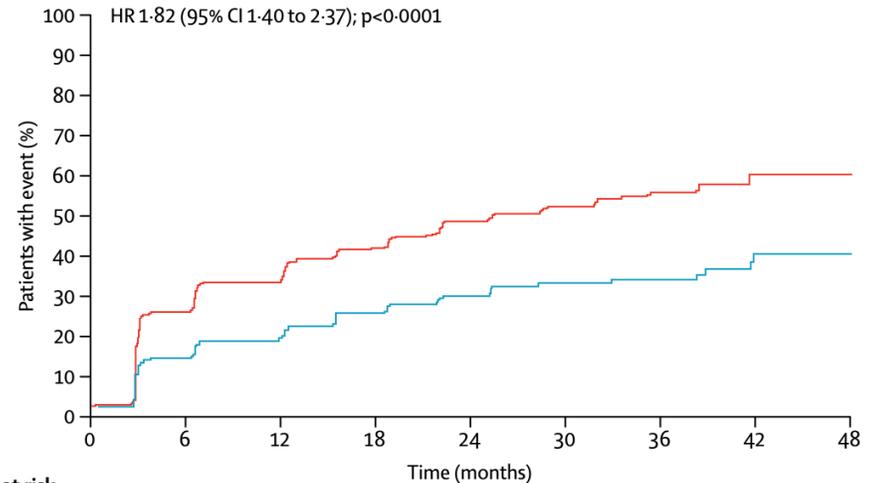
- En pacientes con DM2 y ECV establecida
- FGe de al menos 30 ml/min/1.73 m² al inicio del ensayo
- FGe media de 74 ml/min/1.73 m²

A Incident or Worsening Nephropathy



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4124	3994	3848	3669	3171	2279	1887	1219	290
Placebo	2061	1946	1836	1703	1433	1016	833	521	106

B



Number at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Placebo	257	209	182	161	123	78	63	32	7
Empagliflozin	499	369	315	265	201	125	94	53	11

Probabilidad de una primera aparición de un resultado compuesto renal pre-especificado de nefropatía incidente o empeoramiento de albuminuria

- Wanner C, et al EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016.

- Cherney DZI et al. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017

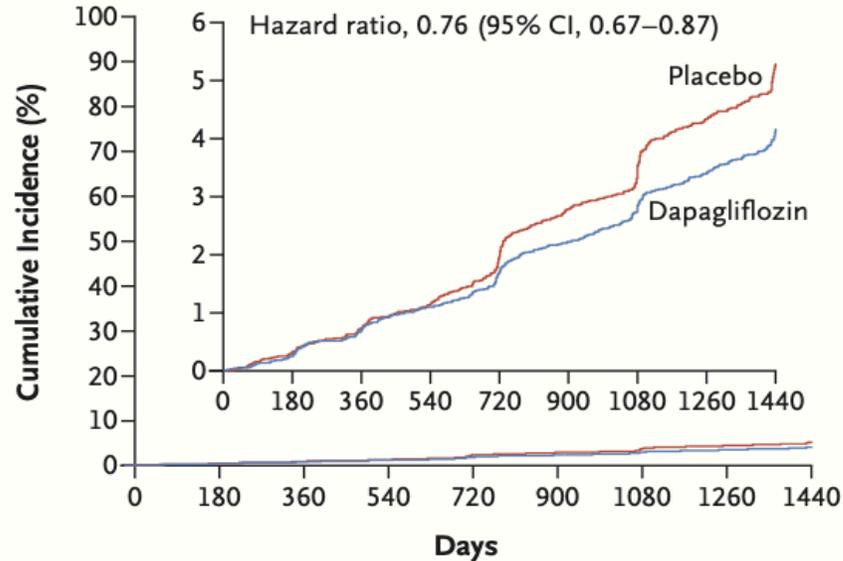
Efectos de los iSGLT2 (dapagliflozina) sobre resultados renales en DM2

↓ RR 24 %

DECLARE-TIMI 58: compuesto renal

- En pacientes con DM2 con ECV establecida o alto riesgo cardiovascular
- TFGe de al menos 60 ml/min/1,73 m² al inicio del ensayo
- **TFGe media de 86.1 ml/min/1.73 m²**

C Renal Composite



Incidencia acumulada de los resultados secundarios de eficacia de compuesto renal:
Disminución ≥40 % en la tasa FGe a <60 ml/1.73 m², enfermedad renal en etapa terminal o muerte por causas renales o cardiovasculares).

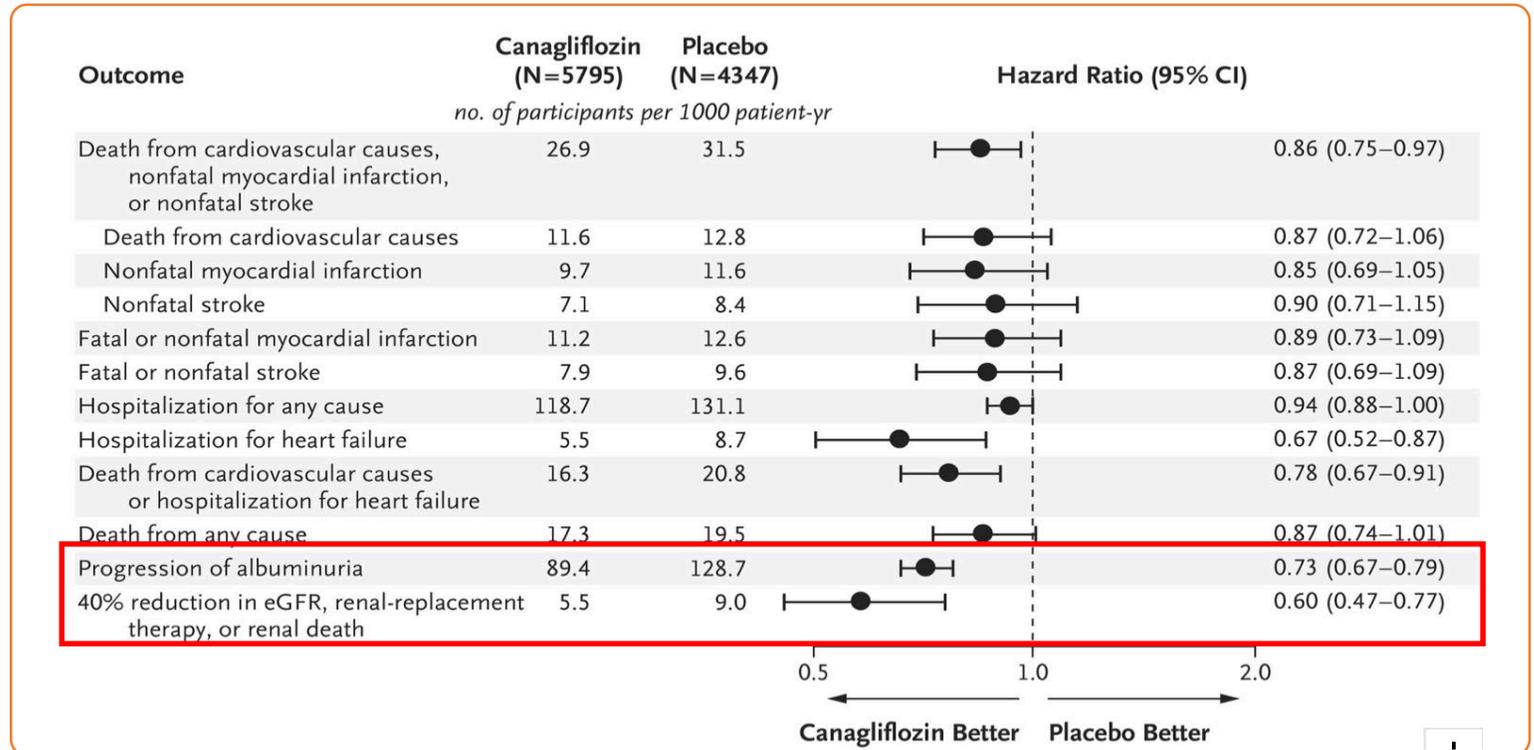
Mosenzon O et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019.

Efectos de los iSGLT2 (canagliflozina) sobre resultados renales en DM2

↓ RR 27 %

CANVAS: Progresión de albuminuria

- En pacientes con DM2 con ECV establecida o alto riesgo cardiovascular
- TFGe de al menos 30 ml/min/1,73 m² al inicio del ensayo
- TFGe media de 76,5 ml/min/1,73 m²



Beneficio de la canagliflozina respecto a la progresión de la albuminuria (RR, 0,73) y el resultado compuesto de una reducción sostenida del 40 % FGe, la necesidad de TSR o muerte por causas renales (RR, 0,60)

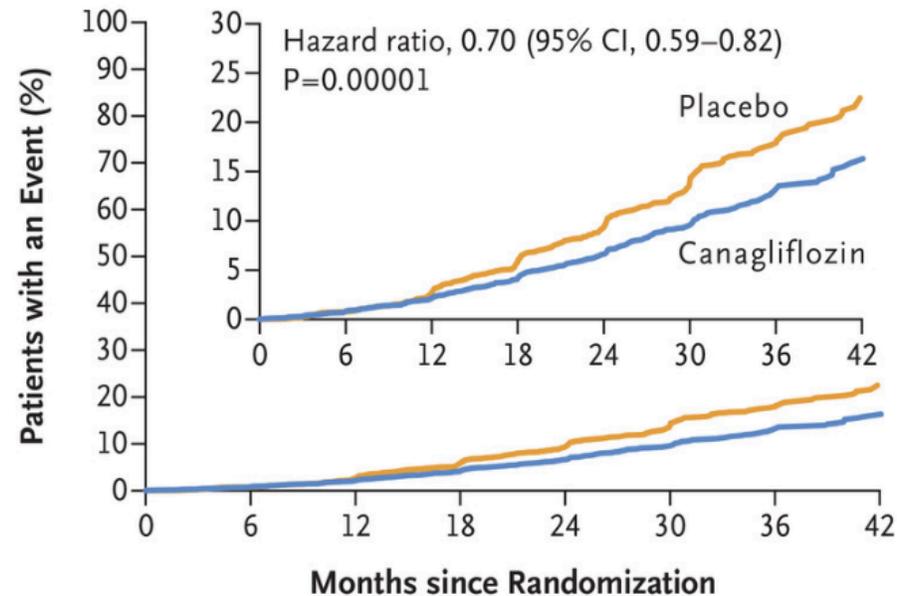
Efectos de los iSGLT2 (canagliflozina) sobre resultados renales en DM2

↓ RR 30 %

CREDESCENCE: Resultado compuesto primario

- En pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica albuminúrica en tratamiento con IECA/ARAII
- TFGe de al menos 30 ml/min/1.73 m² al inicio del ensayo
- TFGe media de 56.2 ml/min/1.73 m²

A Primary Composite Outcome



No. at Risk

Placebo	2199	2178	2132	2047	1725	1129	621	170
Canagliflozin	2202	2181	2145	2081	1786	1211	646	196

Resultado compuesto primario de enfermedad renal en etapa terminal, duplicación del nivel de creatinina muerte renal o CV en el grupo de canagliflozina vs placebo.

DAPA-CKD: Dapagliflozina en pacientes con Enfermedad Renal Crónica

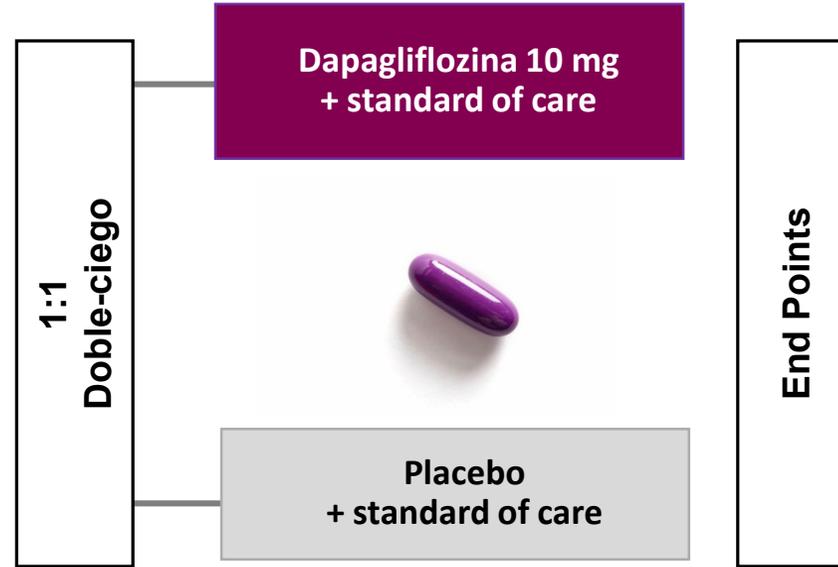
Criterios de Inclusión

- ≥ 18 años
- FGe ≥ 25 to ≤ 75 mL/min/1.73m²
- UACR ≥ 200 to ≤ 5000 mg/g
- Tratamiento estable máx dosis tolerada IECAs/ARA2 por ≥ 4 semanas
- Con o sin DM2



Criterios de exclusión

- DM1
- Enf poliquística renal, LES, Vasculitis-ANCA
- Tratamiento inmunosupresor ≤ 6 meses antes del inicio



4304 Randomizados
Mediana de seguimiento 2.4 años



99,7% completaron el estudio

Objetivos primarios:

Compuesto:

>50% declive FGe, ERCT, muerte renal o CV

Objetivos secundarios:

>50% declive Fge, ERCT, muerte renal

Muerte CV o por fallo cardiaco

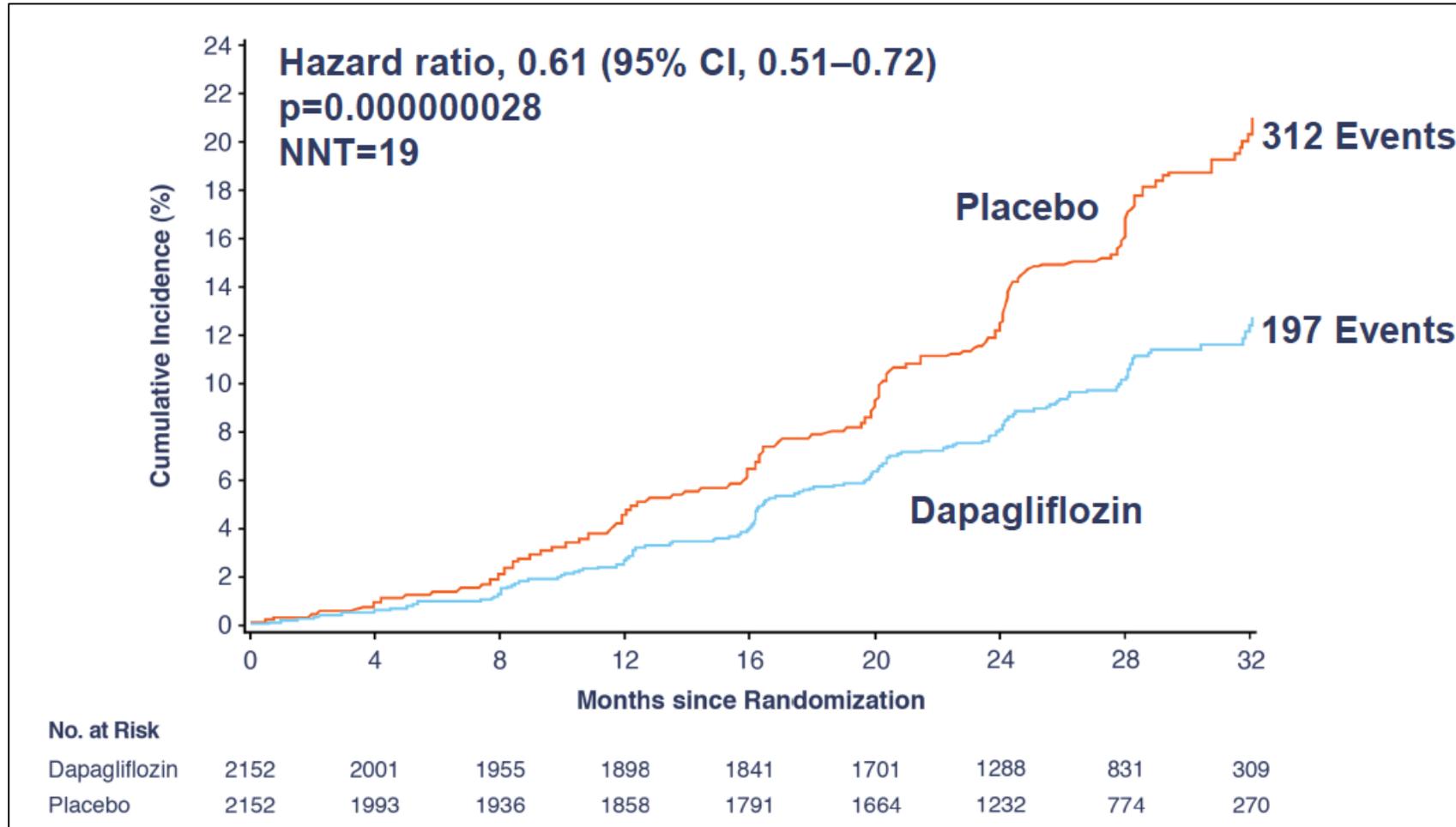
Mortalidad por cualquier causa

Características generales entre grupo

	Dapagliflozin (N=2152)	Placebo (N=2152)
Age, years, mean	62	62
Sex, female, %	33	33
Race, %		
White	52	54
Black or African-American	5	4
Asian	35	33
Other	8	8
Type 2 diabetes, % 2906 (68%) DM2	68	67
Systolic blood pressure, mmHg, mean	137	137
eGFR, mL/min/1.73m ² , mean	43	43
UACR, mg/g, median	965	934
ACEi or ARB, %	97	97

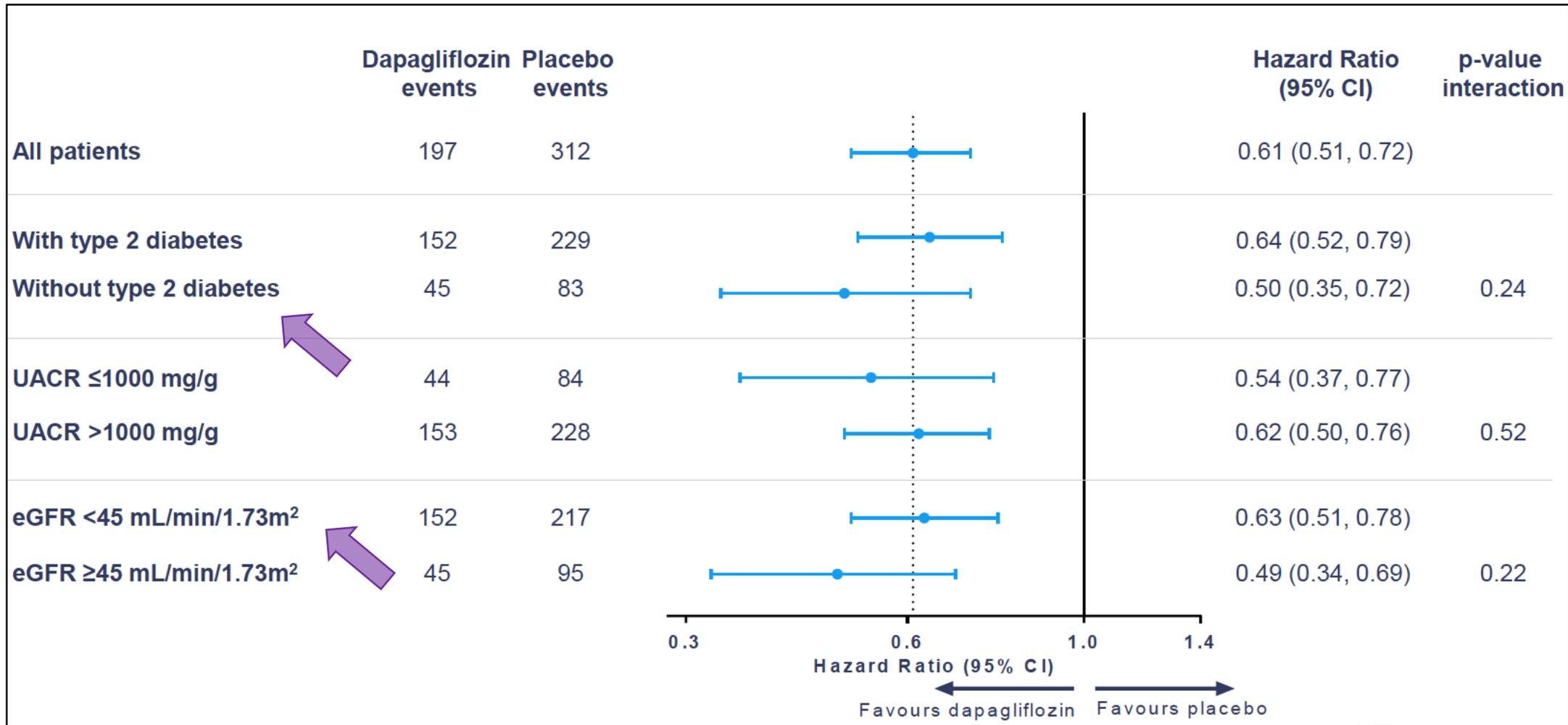
Objetivo primario:

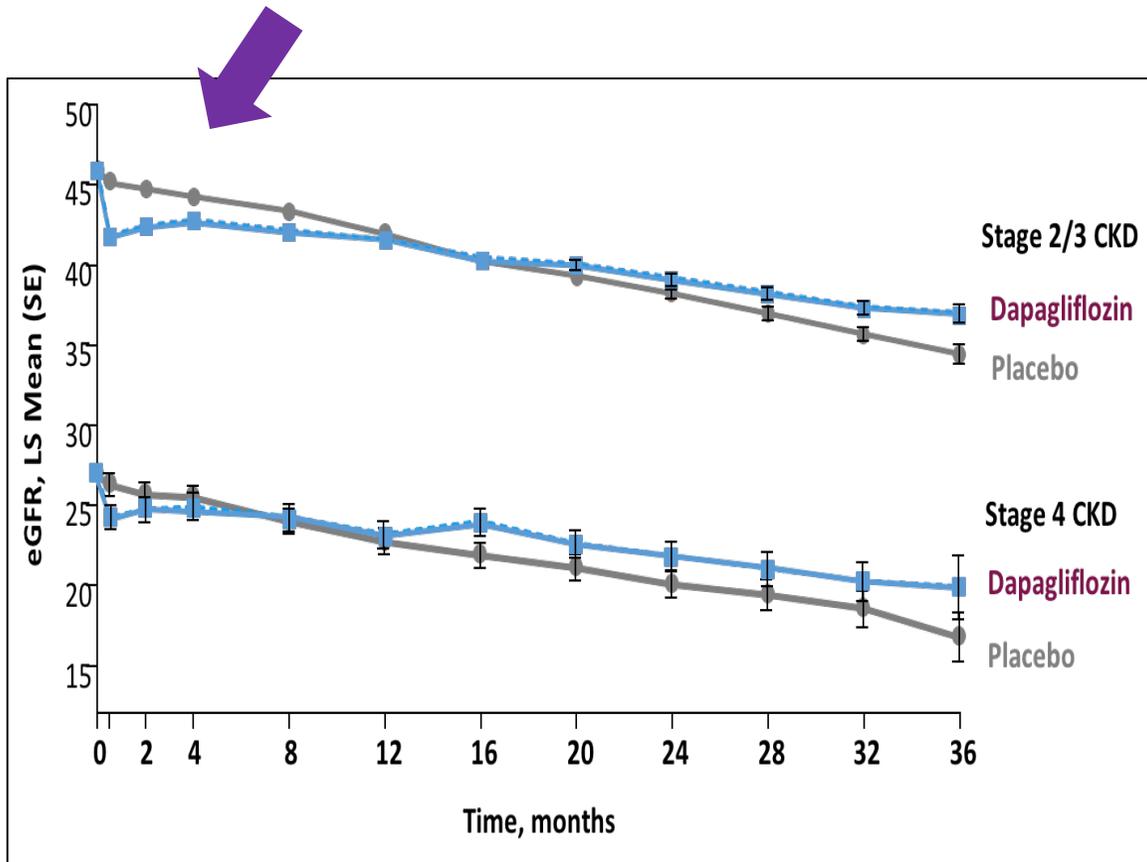
Compuesto perdida $\geq 50\%$ FGe, ERCT, muerte renal o CV



NNT=19

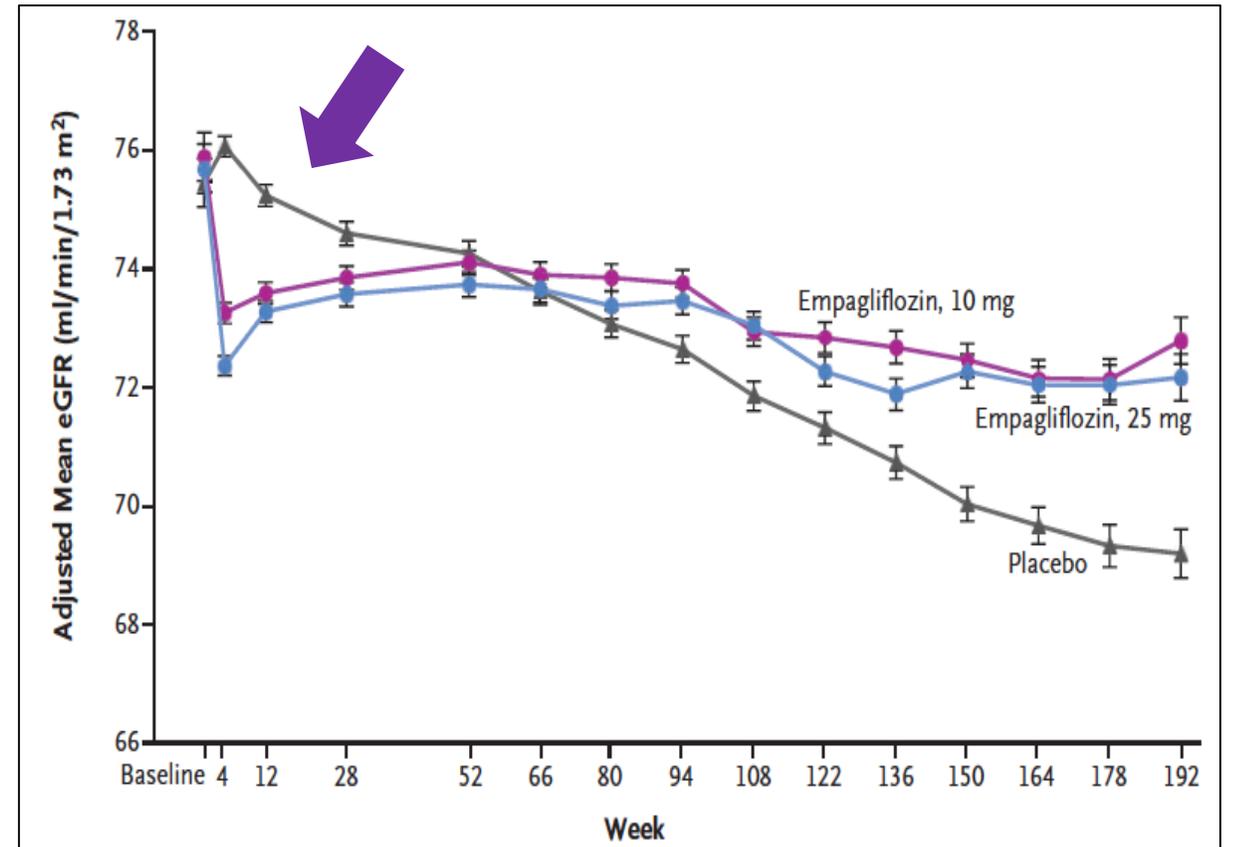
Resultado compuesto primario: Beneficio del tratamiento consistente en subgrupos pre-especificados





La dapagliflozina atenuó la pérdida progresiva de FGe en pacientes con ERC G4 en de forma similar a los ERC G2/3.

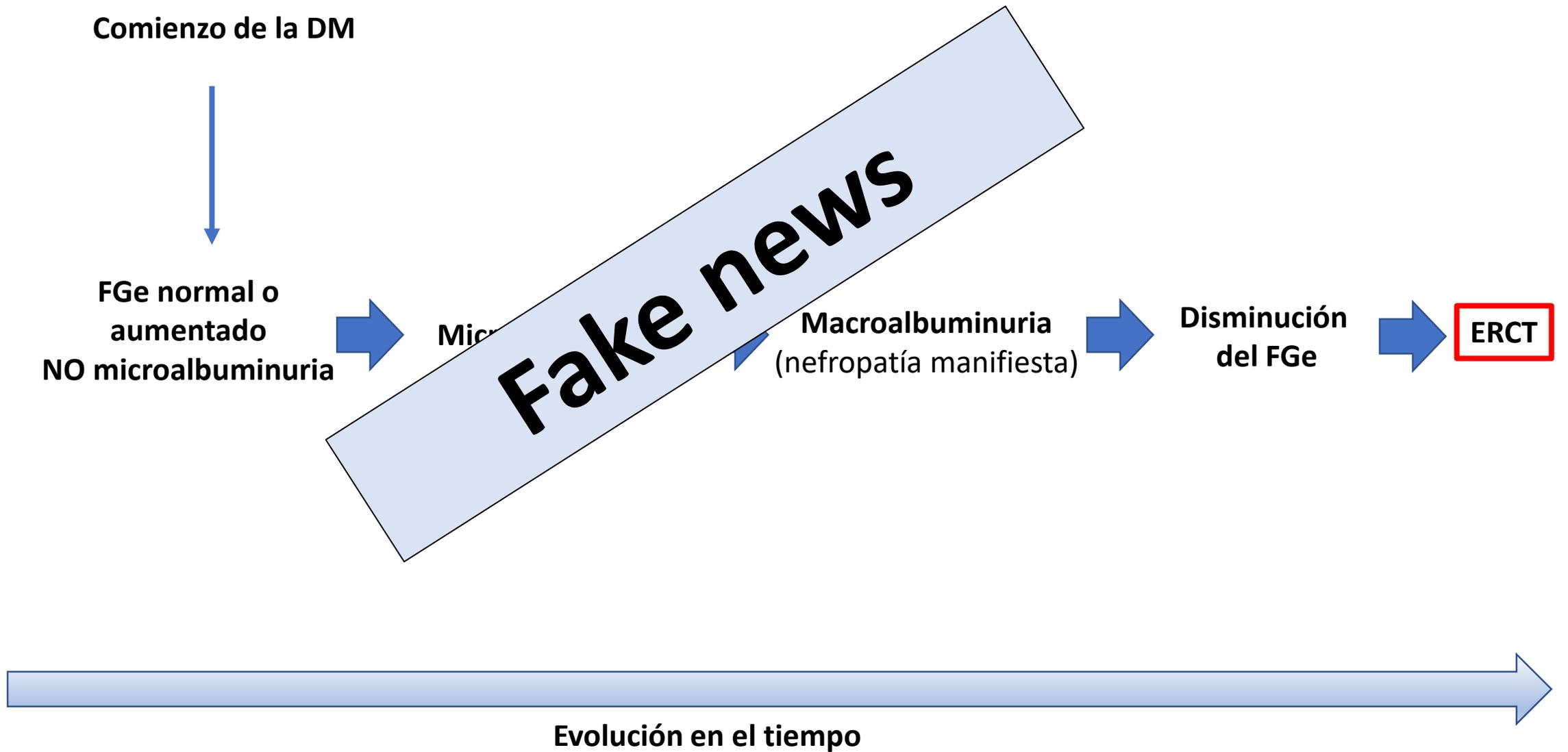
Chertow GM et al. JASN 2021



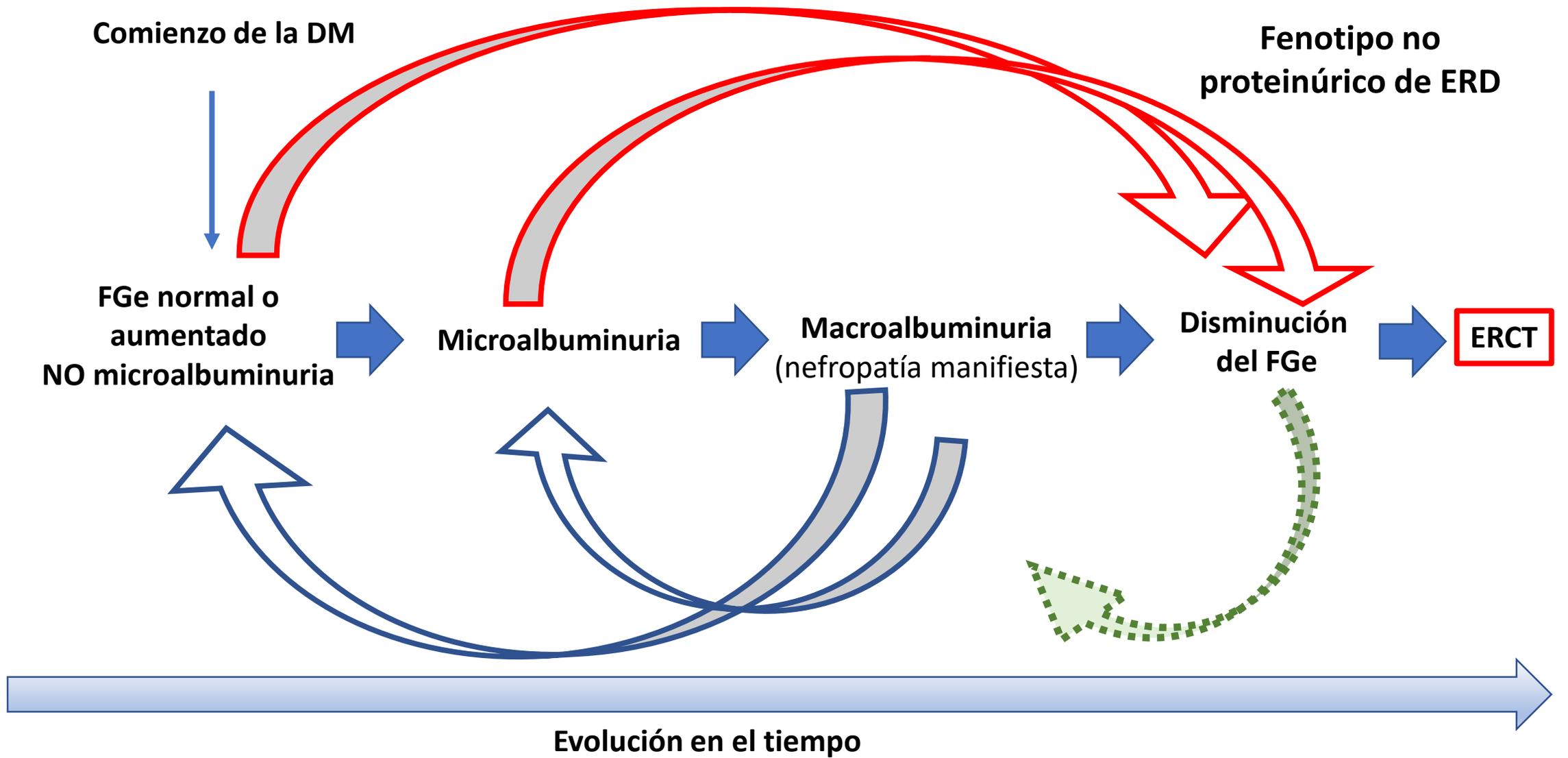
Evolución del FGe en el estudio EMPA-REG OUTCOME

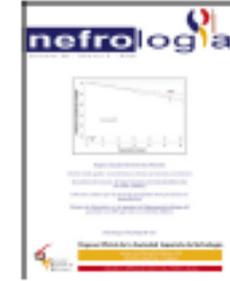
EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Wanner C et al. N Engl J Med. 2016

Clínica y evolución de la Enfermedad Renal Asociada a la Diabetes



Clínica y evolución de la ERD. Variabilidad en el curso clínico



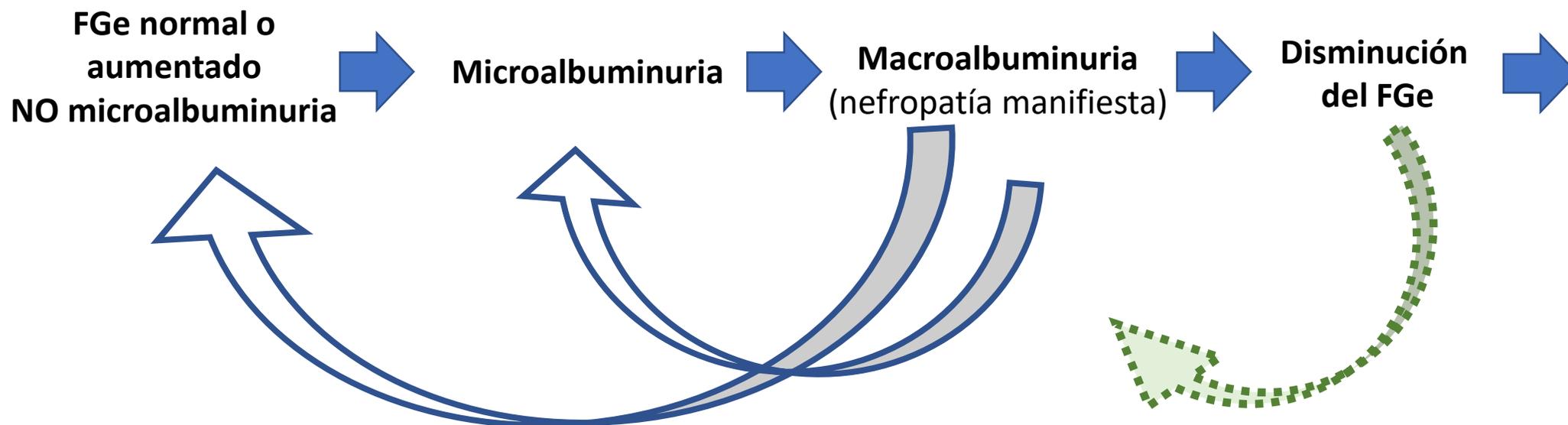


Artículo especial

Documento de información y consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica[☆]



Regresión



Deterioration of Albuminuria Category from Baseline (a predefined analysis from the DECLARE-TIMI)

Endpoints	Dapagliflozin		Placebo		Hazard Ratio (95% CI)	Cox p-value
	n/N (%)	KM Event Rate	n/N (%)	KM Event Rate		
Deterioration from baseline						
Normo/Micro to Macro	181/7836 (2.3)	2.30%	330/7838 (4.2)	4.2%	0.54 (0.45, 0.65)	<0.0001
Normo to Micro/Macro	772/5819 (13.3)	13.30%	959/5825 (16.5)	16.3%	0.79 (0.72, 0.87)	<0.0001
Normo to Micro/Macro or Micro to Macro	928/7836 (11.8)	11.90%	1243/7838 (15.9)	15.8%	0.73 (0.67, 0.79)	<0.0001

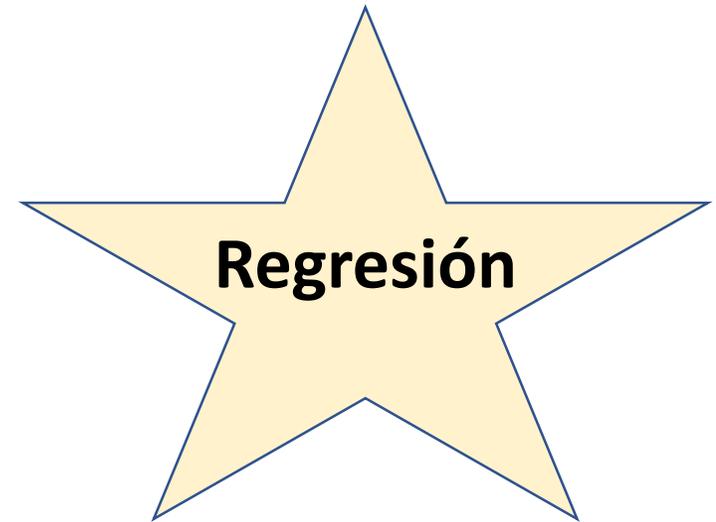
0,0 0,5 1,0 1,5

← Worse for Placebo Worse for DAPA →

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.



iSGLT2



Clasificar correctamente



Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			Albuminuria Categorías, descripción y rangos			
			A1	A2	A3	
	Normal a ligeramente elevada	< 30 mg/g ^a	Moderadamente elevada	30-300 mg/g ^a	Gravemente elevada	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90				
G2	Ligeramente disminuido	60-89				
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59				
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44				
G4	Gravemente disminuido	15-29				
G5	Fallo renal	< 15				

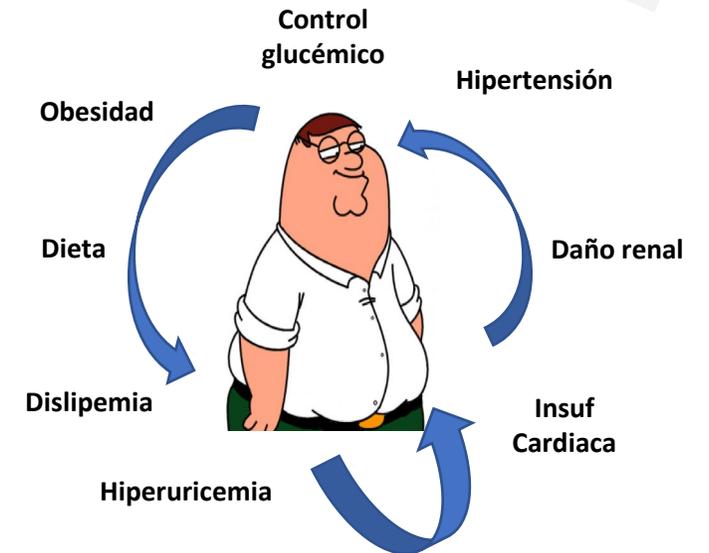
Evaluar el riesgo, seguir las guías. Destapar la enfermedad silenciosa

Check List



Tiene mi paciente un fármaco cardio/nefro protector?

Paciente en el centro.



Abordaje **sistémico**. Disminuir el riesgo CV y la progresión renal

Muchas gracias

Dra. Clara Barrios. Servei Nefrologia Hospital del Mar. Barcelona

cbarrios@psmar.cat



@Tacirupeca76