

**Cómo abordar los resultados cardiorrenales
en la ERC y la DT2:
¿Cuáles son las consideraciones clave
para la práctica diaria?**

Descargo de responsabilidad

- *El cuerpo académico puede discutir sobre los productos no autorizados así como usos no autorizados de productos aprobados; estas situaciones pueden reflejar el estatus de aprobación en una o más jurisdicciones*
- *El presente cuerpo académico recibió asesoría de USF Health y touchIME para garantizar la divulgación de las referencias hechas al uso no marcado o no autorizado*
- *La mención de estos productos o usos en las actividades de USF Health y touchIME no implica ni expresa respaldo por parte de USF Health y touchIME respecto a productos no autorizados o usos no aprobados*
- *USF Health y touchIME no asumen ningún tipo de responsabilidad por errores u omisiones*

Una conversación entre:



Dra. Eden Miller
Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, USA



Prof. Peter Rossing
Steno Diabetes Center Copenhagen
Herlev, Denmark



¿Cuál es la relación entre la DT2 y la ERC, y cuáles son los factores fisiopatológicos detrás de la progresión de la ERC?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, USA



La epidemiología de la ERC/DT2



40% de los pacientes con DT2 desarrollan ERC¹



La DT2 en combinación con la ERC puede acortar la expectativa de vida de los pacientes en **16 años**, en comparación con aquellos que no padecen ninguna de las dos enfermedades²



Los pacientes con ERC/DT2 presentan **dos veces más riesgo** de desarrollar insuficiencia cardíaca y tienen **tres veces más probabilidades** de morir por causas relacionadas con la salud cardiovascular que los pacientes que solo presentan DT2^{3,4}

La diabetes exacerba la progresión de la ERC⁵

	Etapa 3a	Etapa 3b	Etapa 4	Etapa 5
Tiempo promedio en etapa de ERC (a)	7.9	5.0	4.2	0.8
	↓ -1.8	↓ -1.4		↓ -0.1
Tiempo promedio en etapa de ERC con control deficiente de diabetes (a)	6.1	3.6	—	0.7

a, años; DT2, diabetes tipo 2; ERC, enfermedad renal crónica.

1. Alicic RZ, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12:2032–45; 2. Wen CP, et al. *Kidney Int.* 2017;92:388–96; 3. Birkeland K, et al. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22:1607–18;

4. Afkarian M, et al. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24:302–8; 5. Ku E, et al. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;13:693–701.

La relación entre DT2, ERC y ECV

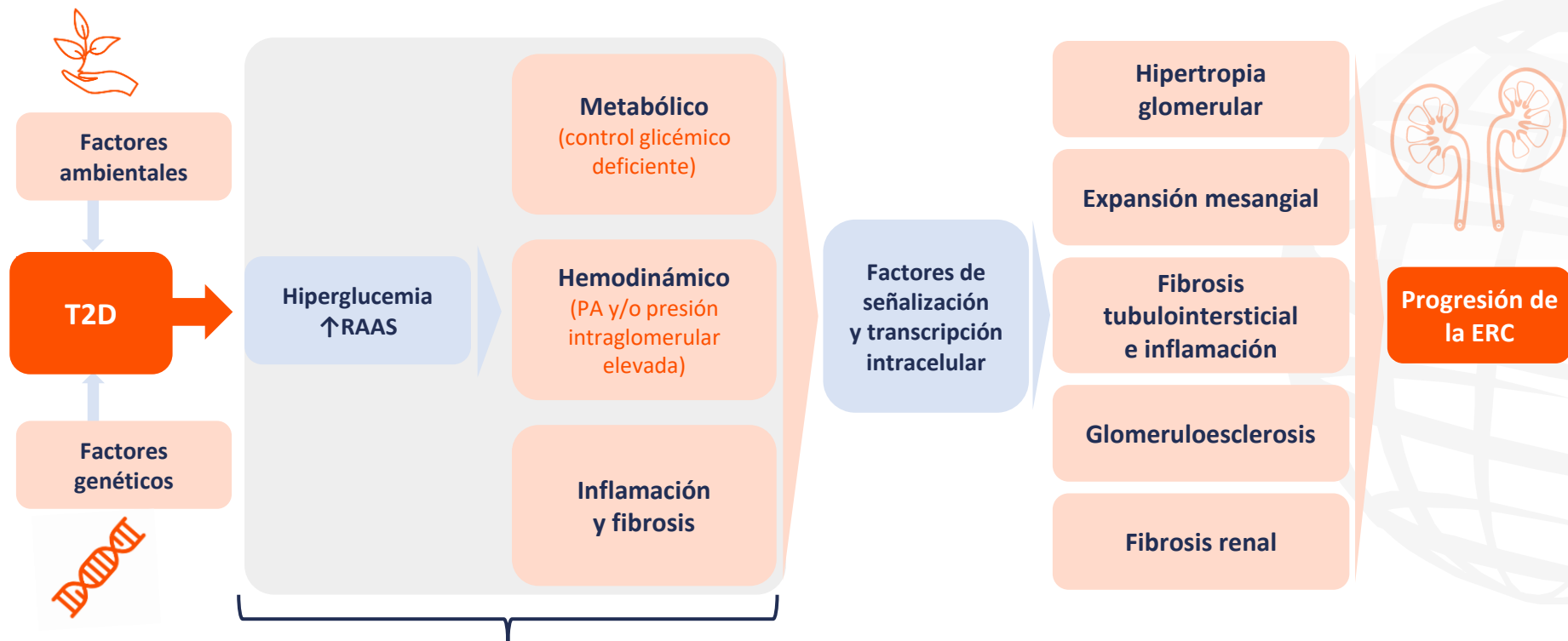
	Diabetes tipo 2	Insuficiencia renal crónica
Neuropatía autonómica	◆	
Formación de productos finales de glicación	◆	
Hiperglucemia	◆	
Anemia		◆
Trastornos del metabolismo del calcio y el fosfato		◆
Desequilibrios hormonales		◆
Sobreactividad del RAAS y SNS		◆
Toxinas urémicas		◆
Sobrecarga de volumen		◆
Dislipidemia aterogénica	◆	◆
Inflamación crónica	◆	◆
Disfunción endotelial	◆	◆
Hipercoagulabilidad	◆	◆
Hipertensión	◆	◆
Estrés oxidativo	◆	◆

Factores de riesgo

Principales mecanismos de la ECV

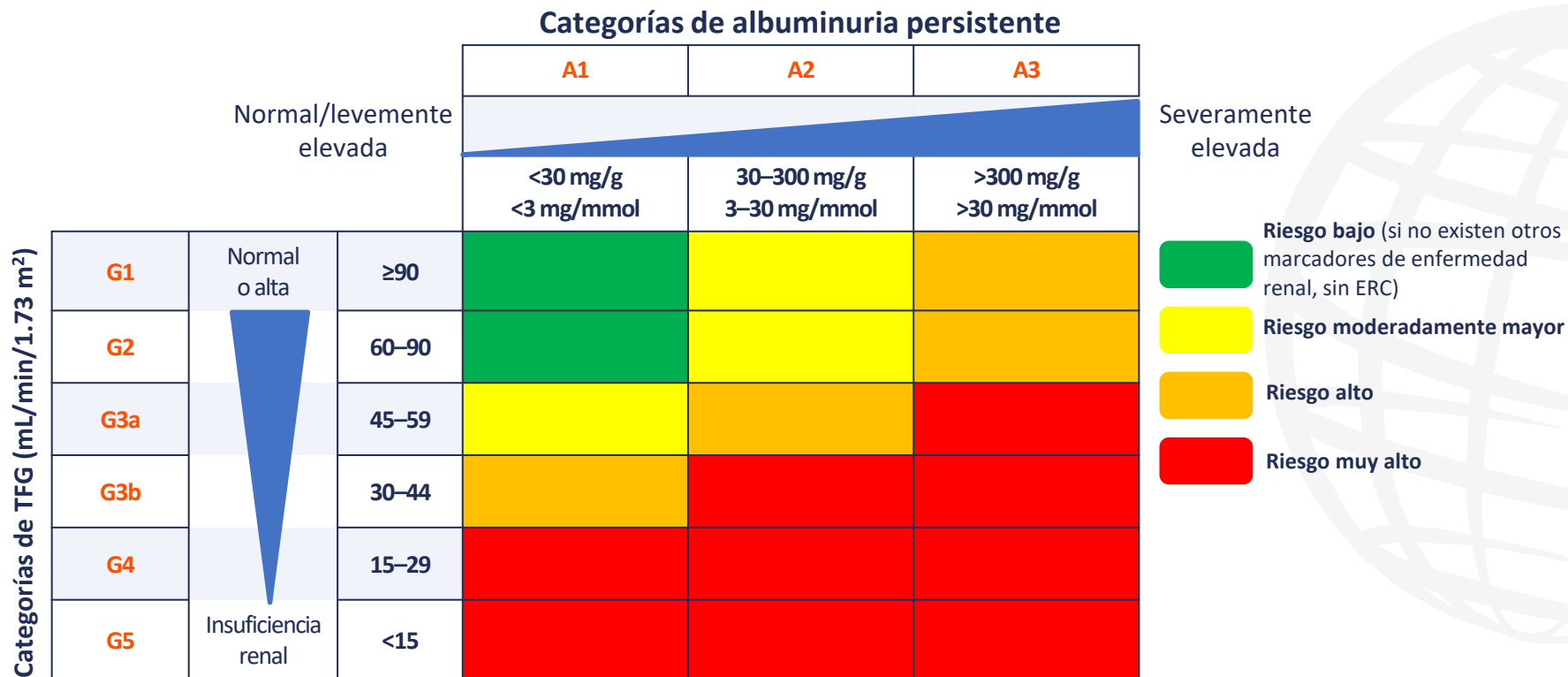
DT2, diabetes tipo 2; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SNS, sistema nervioso simpático. Pálsson R, Patel UD. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2014; 21:273–80.

Factores fisiopatológicos de la progresión de la ERC en la DT2^{1,2}



Factores fisiopatológicos de la progresión de la ERC

Pronóstico de la ERC por categorías de TFG y albuminuria



ERC, enfermedad renal crónica; TFG, tasa de filtración glomerular.

Adaptado de: KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98:S1–S115, con autorización de KDIGO.

¿Cuáles son los riesgos cardiorrenales relacionados con la ERC y la DT2 y cómo pueden abordarse?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, USA



Resultados cardiorrenales en DT2/ERC^{1,2}

Cardiovasculares

Insuficiencia cardíaca

Infarto de miocardio

Enfermedad arterial periférica

Accidente cerebrovascular

Muerte cardiovascular

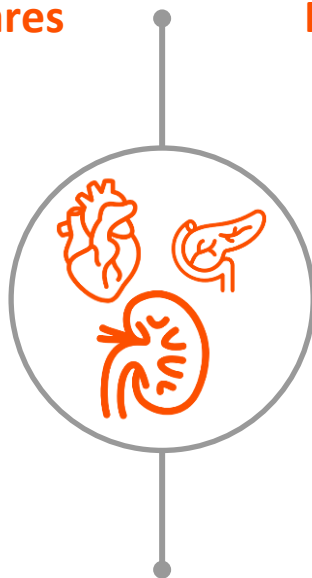
Renales

Albuminuria

ERT

Terapia de reemplazo renal

Muerte por enfermedad renal



Disminución progresiva de la TFG

Mayor mortalidad
cardiorrenales

Terapias aprobadas con evidencia de reducción de resultados cardiorrenales en ERC/DT2 (1/2)

SGLT2i

	CANVAS ¹	CREDESCENCE ²	DAPA-CKD ³	DECLARE-TIMI 58 ⁴	EMPA-REG ⁵
Tratamiento	Canagliflozin vs PBO	Canagliflozin vs PBO	Dapagliflozin vs PBO	Dapagliflozin vs PBO	Empagliflozin vs PBO
Número de participantes	10,142	4,401	4,304 [§]	17,160	7,020
Mediana de tiempo de observación (años)	3.6*	2.6	2.4	4.2	3.1
Criterio de eTFG (mL/min/1.73 m²)	≥30	30–90	25–75	CrCl ≥60 mL/min El 45% de los pacientes presentó eTFG 60–90	≥30
Principales resultados cardiovasculares compuestos	↓ Riesgo de MACE [†] (HR 0.86, p=0.02 [‡])	↓ Riesgo de muerte cardiovascular o HHF (HR 0.69, p<0.001)	↓ Riesgo de muerte cardiovascular o HHF (HR 0.71, p=0.009)	Riesgo de MACE, [¶] cambio NS (HR 0.93, p=0.17 [‡]) ↓ Riesgo de HHF o muerte cardiovascular (HR 0.83, p=0.005 [‡])	↓ Riesgo de MACE [†] (HR 0.86, p=0.04 [‡])
Principales resultados renales compuestos	↓ Riesgo de un descenso sostenido ≥40% en la eTFG, TRR o muerte por enfermedad renal (HR 0.60, 95% IC 0.47–0.77)	↓ Riesgo de ERT, duplicación de la Scr o la muerte por enfermedad renal (HR 0.66, p<0.001)	↓ Riesgo de un descenso sostenido ≥50% en la eTFG, ERT o muerte por enfermedad renal (HR 0.56, p<0.001)	↓ Riesgo de un descenso sostenido ≥40% en la eTFG, ERT reciente o muerte por enfermedad renal (HR 0.76, 95% IC 0.67–0.87)	—

* Media; † muerte cardiovascular, IM no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal; ‡ para estudio de superioridad; § con o sin diabetes tipo 2;

¶ muerte cardiovascular, IM, o accidente cerebrovascular isquémico.

CrCl, aclaramiento de creatinina; DT2, diabetes tipo 2; ERC, enfermedad renal crónica; ERT, enfermedad renal en etapa terminal; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; HHF, hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR, cociente de riesgo; IC, intervalo de confianza; IM, infarto al miocardio; MACE, evento cardiovascular adverso mayor;

NS, no significativo; PBO, placebo; Scr, creatinina sérica; SGLT2i, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TRR, terapia de reemplazo renal.

1. Neal B, et al. *N Engl J Med.* 2017;377:644–57; 2. Perkovic V, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:2295–306; 3. Hiddo JL, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1436–46; 4. Wiviott SD, et al. *N Engl J Med.* 2019;380:347–57; 5. Zinman B, et al. *N Engl J Med.* 2015;373:2117–28.

Terapias aprobadas con evidencia de reducción de resultados cardiorrenales en ERC/DT2 (2/2)

SGLT2i

Antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo

GLP-1 RA

VERTIS CV¹

FIDELITY²

REWIND³

LEADER⁴

SUSTAIN-6⁵

Tratamiento	Ertugliflozin vs PBO	Finerenone vs PBO	Dulaglutide vs PBO	Liraglutide vs PBO	Semaglutide SC vs PBO
Número de participantes	8,246	13,026	9,901	9,340	3,297
Mediana de tiempo de observación (años)	3.5*	3.0	5.4	3.8	2.1
Criterio de eTFG (mL/min/1.73 m ²)	≥30	≥25	≥15	≥30	—
Principales resultados cardiovasculares compuestos	↔ Riesgo de MACE [†] (HR 0.97, p<0.001 [†]) ↓ Riesgo de muerte cardiovascular, HHF (HR 0.88, p=0.11 [§])	↓ Riesgo de MACE [‡] (HR 0.86, p=0.0018)	↓ Riesgo de MACE [†] (HR 0.88, p=0.026 [§])	↓ Riesgo de MACE [†] (HR 0.87, p=0.01 [§])	↓ Riesgo de MACE [†] (HR 0.74, p=0.02 [§])
Principales resultados renales compuestos	↓ Riesgo de muerte por enfermedad renal, TRR o duplicación de la SCR (HR 0.81, 95% IC 0.63–1.04)	↓ Riesgo de IR, un descenso sostenido ≥57% en la eTFG o muerte por enfermedad renal (HR 0.77, p=0.0002)	↓ Riesgo de macroalbuminuria reciente [¶] , descenso sostenido ≥30% en eTFG o TRR (HR 0.85, p=0.0004)	↓ Riesgo de macroalbuminuria reciente [¶] , duplicación de la SCR, eTFG de ≤45, TRR o muerte por enfermedad renal (HR 0.78, p=0.003)	↓ Riesgo de macroalbuminuria [¶] , duplicación de la SCR o TRR (HR 0.64, p=0.005)

* Media; † Muerte cardiovascular, IM no fatal, o accidente cerebrovascular no fatal; ‡ para estudio de no inferioridad; § para estudio de superioridad; ¶ muerte cardiovascular, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal o HHF; ¶ albuminuria severamente elevada.

DT2, diabetes tipo 2; ERC, enfermedad renal crónica; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; GLP-1 RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; HHF, hospitalización por insuficiencia cardíaca; HR, cociente de riesgo; IC, intervalo de confianza; IR, insuficiencia renal; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; PBO, placebo; SC, subcutáneo; SCR, creatinina sérica; SGLT2i, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; TRR, terapia de reemplazo renal.

1. Cannon CP, et al. *N Engl J Med.* 2020;383:1425–35; 2. Agarwal R, et al. *Eur Heart J.* 2022;43:474–84; 3. Gerstein HC, et al. *Lancet.* 2019;394:121–30;

4. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:311–22; 5. Marso SP, et al. *N Engl J Med.* 2016;375:1834–44.

Aspectos destacados de EASD y ESC 2022 (1/2)

CANVAS

- Niveles más altos de IL-6 se han asociado con un riesgo mayor de resultados cardiovasculares adversos en pacientes con DT2 con un riesgo alto cardiovascular ($p < 0.01$); la relación es más fuerte cuando la eTFG $< 60^1$

CANVAS y CREDENCE

- Canagliflozin redujo el riesgo de MACE,* HHF, muerte cardiovascular y ERT, independientemente del control de los factores de riesgo²
- Canagliflozin muestra beneficios rápidamente (en el tratamiento de seis meses) y ha sido relacionado con la reducción del riesgo de resultados tanto cardiovasculares como renales y de la mortalidad por cualquier causa³

DECLARE-TIMI 58 y DAPA-CKD

- Dapagliflozin redujo constantemente el riesgo de HHF/ECV y eventos renales independientemente de la eTFG y UACR de referencia⁴
- Drásticas reducciones de riesgo en pacientes con menor eTFG y mayor UACR⁴

EMPA-REG

- El Empagliflozin presentó 30% menores probabilidades de agudización y $> 50\%$ mayores probabilidades de mejora en grupos de riesgo de ERC de KDIGO⁵

* Muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal.

DT2, diabetes tipo 2; EASD, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; ERT, enfermedad renal en etapa terminal; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; HHF, hospitalización por insuficiencia cardíaca; IL-6, interleucina 6; IM, infarto de miocardio; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; UACR, cociente de albúmina/creatinina en la orina.

1. Koshino A, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 553; 2. Seufert J, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 551; 3. Ang G, et al. Presentado en: ESC 2022, Barcelona. 26–29 de agosto de 2022. Science box 3; 4. Moura F, et al. Presentado en: ESC 2022, Barcelona. 26–29 de agosto de 2022. Science box 3; 5. Inzucchi SE, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 88.

Aspectos destacados de EASD y ESC 2022 (2/2)

FIDELITY

- Efecto de finerenone en resultados cardiovasculares y renales compuestos no modificados por el índice de cintura-cadera¹
- Las reducciones de riesgo cardiorenal con finerenone son independientes de la HbA_{1c} de referencia, la variabilidad de la HbA_{1c} o la duración de la diabetes²
- Beneficios de la finerenone en los resultados cardiovasculares y renales compuestos consistentes sin considerar el uso del GLP-1 RA en el punto de referencia, con efectos mayores en la reducción del UACR con el uso del GLP-1 RA³
- En pacientes con DT2, la ERC es un factor de riesgo cardiovascular modificable, mediado parcialmente por la sobreactivación del receptor de mineralocorticoides⁴

REWIND

- La dulaglutida está relacionada con un índice 9% menor de arteriosclerosis en pacientes con DT2 y ECV o riesgo cardiovascular elevado⁵

SUSTAIN-6 y PIONEER-6

- Efecto de semaglutide en MACE* consistente en HbA_{1c} de referencia ($p > 0.05$)⁶
- El Semaglutide reduce el riesgo de MACE* en los subgrupos de eTFG y UACR⁷

VERTIS CV

- Eficacia del ertugliflozin en la prevención de la primera HHF generalmente en comparación con el espectro de la fracción de eyección previa al estudio⁸

* Muerte por causas cardiovasculares, IM no fatal, accidente cerebrovascular no fatal.

DT2, diabetes tipo 2; EASD, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; ECV, enfermedad cardiovascular; ERC, enfermedad renal crónica; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; GLP-1 RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; HbA_{1c}, hemoglobina glucosilada; HHF, hospitalización por insuficiencia cardíaca; IM, infarto al miocardio; MACE, evento cardiovascular adverso mayor; UACR, cociente de albúmina/creatinina en la orina.

1. Billings LK, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 618; 2. McGill JB, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 620; 3. Caramori ML, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 593; 4. Agarwal R, et al. Presentado en: ESC 2022, Barcelona. 26–29 de agosto de 2022. Estación 4; 5. Ferrannini G, et al. Presentado en: ESC 2022, Barcelona. 26–29 de agosto de 2022. Estación 4; 6. Mellbin LG, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 594; 7. Rossing P, et al. Presentado en: EASD, Estocolmo. 19–23 de septiembre de 2022. Abstr. 45; 8. Pandey A, et al. Presentado en: ESC 2022, Barcelona. 26–29 de agosto de 2022. Science box 2.

¿Cómo se pueden aplicar los lineamientos clínicos más recientes para tratar pacientes con ERC y DT2 en la práctica diaria?

Dra. Eden Miller

Diabetes and Obesity Care
Bend, Oregon, USA



Lineamientos clínicos más recientes para el manejo de la ERC y la DT2

ADA 2022¹

ESC/EASD 2019²

KDIGO 2020³

Cuando realizar estudios para ERC

Evaluar anualmente a pacientes con DT2

Evaluar anualmente a pacientes con DT2

Evaluar anualmente a pacientes con DT2

Pruebas de detección

eTFG y UACR

eTFG y UACR

eTFG y UACR

Diagnóstico

- eTFG* constantemente <60
- UACR ≥30 mg/g en dos de tres especímenes al cabo de 3-6 meses

- eTFG* <60 y/o proteinuria persistente, constante >90 días

- Cualquiera de los siguientes por más de tres meses:
- eTFG* <60
 - UACR ≥30 mg/g

Bloqueador RAAS, más:

Primera línea de recomendación

SGLT2i cuando la eTFG* es ≥25 y la UACR es ≥300 mg/g

SGLT2i cuando la eTFG* es 30 a <90

Metformina y un SGLT2i cuando la eTFG* es ≥30 (No inicie un SGLT2i cuando la eTFG* es <30)

Otras recomendaciones

Antagonista del receptor mineralocorticoide no esteroideo en pacientes:

- Que no puedan utilizar un SGLT2i
- Que mayor riesgo de eventos cardiovasculares y progresión de la ERC

GLP-1 RA si la eTFG* >30

GLP-1 RA en los pacientes que:

- No alcanzan los objetivos glucémicos personalizados con metformina + SGLT2i
- Que no puedan utilizar un SGLT2i

* mL/min/1.73 m².

ADA, Asociación Americana de la Diabetes; DT2, diabetes tipo 2; EASD, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes; ERC, enfermedad renal crónica; ESC, Sociedad Europea de Cardiología; eTFG, tasa estimada de filtración glomerular; GLP-1 RA, agonista del receptor del péptido 1 similar al glucagón; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcomes; RAAS, sistema renina-angiotensina-aldosterona; SGLT2i, inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; UACR, cociente de albúmina-creatinina en la orina.

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl. 1):S175–84; 2. Cosentino F, et al. *Eur Heart J*. 2020;41:255–323;

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. *Kidney Int*. 2020;98(Suppl. 4):S1–115.