

# ¿Son todos los efectos adversos en el tratamiento de la diabetes realmente indeseables?

Juana Carretero Gómez, José Carlos Arévalo Lorido

Hospital Universitario de Badajoz

El aumento en la esperanza de vida derivado de las mejoras en las condiciones higiénico-dietéticas y los avances en los sistemas sanitarios, han conllevado a un progresivo envejecimiento de la población. Esto conlleva una mayor longevidad, pero también, una mayor comorbilidad y complejidad en su atención. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España es del 13,8%, del 16,7% entre los 65 y 74 años y el 19,3% en mayores de 75 años<sup>1</sup>. Los últimos datos de incidencia reportados la sitúan en 11,6 nuevos casos por 1000 habitantes/año. Como ocurre con la prevalencia, la incidencia aumenta a la par de la edad; así, entre los 61 y 74 años asciende a los 17 y 22 casos por 1000 personas/año en mujeres y varones respectivamente y escala hasta los 25 nuevos casos por 1000 personas/año en mayores de 76 años sin diferencias por sexo<sup>2</sup>. El 35% de los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna presentan DM2 al ingreso. Estos pacientes, típicamente son ancianos con multimorbilidades, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares (ECV), la enfermedad renal crónica (ERC), y la insuficiencia cardiaca (IC), que representa el 50% de nuestras altas. Estos datos tienen importantes implicaciones a la hora de planificar la atención a estas personas. Por un lado, hemos de adaptar nuestros algoritmos de tratamiento, incluyendo estos tramos etarios previamente excluidos o minimizados<sup>3</sup>. Por otro lado, debemos preparar nuestro sistema sanitario para la mayor prevalencia de complicaciones, macro y microvasculares, derivadas por una parte de la mayor incidencia de diabetes y por otra, de la mayor longevidad de las personas que viven con ella.

El estricto control glucémico y de las comorbilidades, como la hipertensión, han sido hasta ahora las principales herramientas de las que hemos dispuesto para la prevención especialmente de las complicaciones microvasculares, como la enfermedad renal. La enfermedad renal diabética (previamente llamada nefropatía diabética) (DKD), es, junto a la hipertensión arterial, la principal causa de ERC y entrada en hemodiálisis. El 40% de las personas que viven con diabetes desarrollarán ERC y hasta el 10% morirán de complicaciones relacionadas con la misma. La presencia de albuminuria, presente en mayor o menor grado en el 36% de los pacientes con DKD, es un indicador precoz de afectación microangiopática, de progresión y mal pronóstico, tanto renal como cardiovascular. Funcionalmente la enfermedad renal diabética se ca-

racteriza por un periodo inicial de hiperfiltración e incremento de la albuminuria seguido de un progresivo declinar de la tasa de filtrado glomerular (eGFR) hasta el desarrollo de enfermedad renal terminal. La hiperglucemia crónica y la hiperfiltración, alteran la hemodinámica renal, aumentando la producción local de angiotensina, lo que provoca la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente. Estos factores metabólicos promueven también la inflamación intersticial, lo que conduce a la acumulación de matriz extracelular, fibrosis intersticial y daño renal irreversible<sup>4</sup>.

En los últimos años hemos asistido a una revolución en el manejo de la diabetes y sus comorbilidades gracias al desarrollo de fármacos cuyo efecto protector va más allá del control glucémico. Y uno de los grandes beneficiarios de dicha revolución ha sido el riñón, abriéndose una nueva era tanto en el manejo como en el pronóstico de la enfermedad renal. Y hablamos de enfermedad renal, en general, sin necesidad de poner el apellido "diabética". Y no sería de locos pensar, por todo lo anteriormente descrito, que un colectivo especialmente implicado sean las personas de edad avanzada, especialmente los mayores de 75 años.

Una de esas familias terapéuticas son los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (iSGLT2). Los iSGLT2 tienen sus efectos en el túbulo contorneado proximal, donde aumentan tanto la reabsorción como la excreción urinaria de glucosa así como la natriuresis<sup>4</sup>. El mecanismo reno protector es en gran parte debido a su capacidad para reducir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo que mejora la presión intraglomerular y reduce la hiperfiltración. Además, este conlleva efectos pleiotrópicos que mejoran el control glucémico, el peso y la presión arterial y lo que es más interesante, dicho efecto protector renal se mantiene hasta cifras de eGFR de 30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup><sup>5-7</sup>.

Las guías de práctica clínica recomiendan no diferenciar el tratamiento antidiabético en función de la edad, sino en función del estado funcional del paciente<sup>8</sup>. Así, no es conveniente hablar de personas ancianas al referirnos a personas > de 65 años; debemos poner el foco en su estado funcional, descartando, mediante las herramientas a nuestro alcance y que debemos incorporar a nuestra práctica clínica diaria, situaciones de fragilidad o sarcopenia que serían, por sí mismas más que la edad, las

que condicionaran la elección del plan terapéutico. La diabetes se asocia a un envejecimiento acelerado que promueve la fragilidad, a las que contribuyen comorbilidades como la hipertensión, la obesidad o la enfermedad renal crónica. De hecho, la fragilidad es considerada como la "tercera comorbilidad", junto a las micro y macrovasculares. Por ello es realmente relevante para nuestra práctica clínica diaria, que los iSGLT2 sean igualmente efectivos en personas mayores que en jóvenes. Varios análisis post-hoc de los estudios EMPA-REG OUTCOME, con un 35,3% de pacientes entre 65 y 75 años y un 9,3% >75 años, y del DECLARE-TIMI, con un 40 % de pacientes de entre 65 y 75 años y un 6 % >75 años, han mostrado que tanto los beneficios renales como el pronóstico cardiovascular y sobre la IC fueron similares en todos los tramos etarios. Así, en los últimos años, hemos asistido progresivamente a un mayor uso de los iSGLT2 en el plan de tratamiento de personas >75 años, especialmente aquellos con enfermedad renal o insuficiencia cardiaca. Pero todo gran beneficio conlleva grandes responsabilidades. Es nuestro deber proporcionar a nuestros pacientes una atención equitativa, proporcionada y personalizada, centrada en la persona que vive con la enfermedad. Por ello es importante estar al día no solo de los beneficios de los nuevos fármacos, sino también de sus potenciales efectos secundarios, aunque sean transitorios. El no conocimiento de dichos efectos adversos puede conllevar un fracaso del plan terapéutico. Y es que no debemos olvidar en nuestra práctica diaria, para todos nuestros pacientes, pero especialmente para aquellos con mayor edad o más frágiles, aquello de *primum non nocere*.

En el presente número de Galicia Clínica, P. Silva et al publican un artículo original sobre el uso de iSGLT2 en personas ancianas, especialmente centrado en su efecto sobre la caída del filtrado glomerular durante el primer año de tratamiento. En dicho artículo, en pacientes con una media de edad de 72,4 años, un filtrado glomerular medio de 77,5 ml/min/m<sup>2</sup> sin albuminuria (UACR 21.2) y un 62,6% en tratamiento con SRAA, los autores reflejan una caída inicial no significativa, en los primeros 6 meses de tratamiento, de la tasa de filtrado glomerular con recuperación ad integrum al año.

El uso de los glucosúricos conlleva una caída inicial del filtrado glomerular, especialmente en las primeras 12 semanas de tratamiento, prácticamente

reversible en la mayoría de los pacientes. Es preciso estar familiarizado con este efecto "indeseable", por una parte, para evitar retiradas innecesarias del fármaco y por otra, para evitar la pérdida de confianza del paciente, bien en el tratamiento, bien en nosotros como facultativos. El mecanismo que subyace a la caída del eGFR con el uso de iSGLT2 no es bien conocido. Ésta caída inicial, que recuerda a la producida tras el inicio del tratamiento con SRAA, es generalmente atribuida a vasodilatación de la arteriola eferente y la vasoconstricción de la arteriola aferente, que conlleva descenso de la presión intraglomerular y el consiguiente descenso de la hiperfiltración. Numerosos ensayos clínicos y estudios en vida real sugieren que dicha caída es funcional, esto es, completamente reversible, no un reflejo de daño renal estructural. Dicho descenso no erosiona la efectividad de los iSGLT2 en cuanto al pronóstico final cardiovascular y renal. Estudios con amplia base poblacional han demostrado caídas de hasta el 10% en 9,8 casos por 100 pacientes, y menos frecuentes, caídas hasta el 30% (1.8/100 pacientes) de la tasa de filtrado durante los primeros 6 meses de tratamiento<sup>9</sup>. En el estudio EMPAREG, el 28,3% de los pacientes experimentaron una caída del filtrado >10% y el 1,4% una caída >30% (5). En el CREDENCE, las ratios de caída >10% y >30% fueron 21% y 4% respectivamente<sup>7</sup>.

Pero incluso en pacientes donde la tasa de filtrado glomerular cae por encima del 30%, el mantenimiento del fármaco fue más beneficiosa a largo plazo, desde el punto de vista cardiorrenal, que suspender el tratamiento. Se han valorado ciertas características del paciente más comúnmente asociadas al declinar del filtrado glomerular, como son la raza negra, la baja tasa de filtrado glomerular al inicio del tratamiento, la edad avanzada, el mal control metabólico, la obesidad, la presencia de insuficiencia cardiaca no compensada o la presencia de albuminuria (micro a macroalbuminuria), éstos últimos relacionados con la mayor congestión de la nefrona y mayor hiperfiltración. Además, el uso concomitante con SRAA o diuréticos se asocia a caídas del filtrado superiores al 10 y al 30% respectivamente<sup>10</sup>.

Todo ello nos debe llevar al uso cauteloso de estos fármacos en ciertos grupos poblacionales, monitorizando estrechamente los posibles efectos adversos derivados de su uso, a los que podríamos añadir las infecciones urinarias o la hipotensión. Todo

ello encaminado a proporcionar a nuestros pacientes, especialmente a los más mayores, una atención equilibrada y proporcionada, que no les prive de los potenciales efectos beneficiosos de los nuevos regímenes de tratamiento. Eso sí, sin olvidar, parafraseando a Hipócrates, “hacer un hábito de dos cosas: ayudar; o al menos no hacer daño”.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nationwide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10:2765.
3. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, et al; Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Medical treatment of type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221:101-08.
4. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Rev Clin Esp*. 2018;218:305-15
5. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137:119-29.
6. Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
8. Gómez-Peralta F, Carrasco-Sánchez FJ, Pérez A, et al. Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 “Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano”. *Rev Clin Esp*. 2022; 222:496-9.
9. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020237.
10. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:108-114.