

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Revisión bibliográfica del uso de antidiabéticos orales, a-GLP1 e insulinas en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica en distintos estadios y escenarios, pensando en la población anciana.

AUTOR: MARTÍNEZ SÁNCHEZ, PAULA

TUTOR. SEGUÍ RIPOLL, JOSÉ MIGUEL

Departamento y Área. MEDICINA CLÍNICA

Curso académico. 2023 - 2024

Convocatoria de junio

ÍNDICE

RESUMEN / ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
OBJETIVOS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	7
DISCUSIÓN	9
Características de los antidiabéticos orales, aGLP-1 e insulinas	9
A. Antidiabéticos orales	9
SULFONILUREAS	9
MEGLITINIDAS:	11
INHIBIDORES DE ALFA-GLUCOSIDASA	12
BIGUANIDAS: metformina	13
TIAZOLIDENIONA O GLITAZONAS:	14
iSGLT-2:	15
i-DPP4:	19
B. Antidiabéticos parenterales no insulínicos: a-GLP1	20
C. Insulina	22
Manejo del tratamiento hipoglucemiante en ancianos con ERC	23
Objetivos de control glucémico en pacientes de edad avanzada	24
Tratamiento según el estadio de función renal.	25
Algoritmo terapéutico en pacientes con DM2 e ERC de edad avanzada	27
CONCLUSIÓN	29
BIBLIOGRAFÍA	30

RESUMEN / ABSTRACT

Resumen: La enfermedad renal crónica (ERC) es una entidad muy prevalente a nivel mundial. La diabetes mellitus (DM) es la causa principal de ERC y también una de sus comorbilidades. Se realizó una revisión bibliográfica mediante la búsqueda en diferentes bases de datos de publicaciones relacionadas con el tratamiento antidiabético en ERC, especialmente en población anciana. Los fármacos hipoglucemiantes presentan diferentes propiedades farmacocinéticas y pueden verse afectados por el deterioro de la función renal requiriendo modificaciones en los distintos estadios de ERC. Algunas opciones terapéuticas, como iSGLT-2, aGLP-1 e iDPP-4 han mostrado efectos beneficiosos a nivel renal y cardiovascular. Con el envejecimiento poblacional existe un aumento de la fragilidad en presencia de diabetes y ERC. En estos pacientes es imprescindible plantear unos objetivos individualizados de control glucémico y un manejo de la patología que se adapte a las condiciones, evitando hipoglucemias.

Palabras clave: Diabetes mellitus (DM), Enfermedad Renal Crónica (ERC), fármacos hipoglucemiantes, anciano.

Abstract: Chronic kidney disease (CKD) is a highly prevalent disease worldwide. Diabetes mellitus is the main cause of CKD and also one of its comorbidities. A literature review was conducted by searching on different databases from publications related to antidiabetic treatment in CKD, especially in the elderly population. Hypoglycemic drugs have different

pharmacokinetic properties and can be affected by the deterioration of kidney function, requiring modifications during the stages of CKD. Some therapeutic options, such as iSGLT-2, aGLP-1 and iDPP-4, have shown beneficial renal and cardiovascular effects. With population aging, there is an increase in frailty in the presence of diabetes and CKD. In these patients, it is essential to set individualized glycemic control targets and to manage the pathology in a way that is adapted to the conditions, avoiding hypoglycemia.

Keywords: Diabetes mellitus (DM), chronic kidney disease (CKD), hypoglycemic drugs, elderly.

ABREVIATURAS: ADA (American Diabetes Association), ACV (accidente cerebrovascular), ATP (adenosintrifosfato), aGLP-1 (agonistas del receptor de péptido similar a glucagón tipo 1), DM (Diabetes mellitus), FEVI (fracción de eyección ventricular izquierda), HbA1c (hemoglobina glicosilada), HR (hazard ratio), IAM (infarto agudo de miocardio), iDPP-4 (inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4), IC (insuficiencia cardiaca), iSGL-2 (inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2), IRA (insuficiencia renal aguda), KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes), PAS (presión arterial sistólica), PAD (presión arterial diastólica), RRR (reducción del riesgo relativo), TFGe (tasa de filtrado glomerular estimado), TRS (terapia renal sustitutiva).

INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) es un problema de Salud Pública a nivel mundial que afecta alrededor del 10% de la población y está previsto que esta cifra aumente en los próximos años. En España, según el estudio EPIRCE¹, se estimó que la prevalencia de ERC era del 10% en la población adulta y de un 20% en mayores de 60 años. Recientemente el estudio ENRICA ha revelado que la ERC afecta al 15,1% de la población española.²

En nuestro medio, la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es la principal causa de ERC, además de una de las comorbilidades más importantes de la nefropatía no diabética. La coexistencia de estas dos patologías supone un aumento de morbimortalidad frente a aquellos sujetos que presentan aisladamente diabetes sin ERC.³

Gran parte de los fármacos hipoglucemiantes son de aclaramiento renal, por lo que en la ERC se ve aumentada su semivida y en consecuencia sus niveles en sangre. Este aumento de las concentraciones plasmáticas junto con la alteración de la gluconeogénesis renal, la reducción de la degradación de insulina a nivel periférico y la disminución de los depósitos hepáticos de glucosa favorecida por la uremia, generan en los pacientes con ERC un incremento del riesgo de hipoglucemias. Por ello, sus necesidades suelen modificarse con el transcurso de la enfermedad requiriendo ajuste de dosis y pudiendo llegar a estar contraindicados. Esto explica por qué en la ERC de grado moderado o grave las opciones de tratamiento de la hiperglucemia son reducidas. Para combatir este efecto se debe realizar

una buena elección y dosificación de los fármacos alcanzando objetivos de control glucémico seguros.³

El progresivo envejecimiento poblacional conlleva un aumento tanto de la fragilidad como de la prevalencia de DM-2. Además, las personas con diabetes van a presentar un envejecimiento acelerado y un riesgo mayor de fragilidad a edad temprana.⁴ En los pacientes de edad avanzada los beneficios del tratamiento antidiabético intensivo son limitados por lo que los objetivos van a ser mejorar la calidad de vida preservando la funcionalidad y evitar los efectos adversos, especialmente las hipoglucemias.⁵

Los tratamientos hipoglucemiantes más recientes (agonistas del receptor de péptido similar a glucagón tipo 1 (aGPL-1), inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4) e inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (iSGL-2) han demostrado posibles beneficios en la reducción del riesgo de acontecimientos cardiovasculares y renales adversos. Esta información puede resultar interesante a la hora de planificar el tratamiento antidiabético en los pacientes con ERC.⁶

OBJETIVOS

Primario: Características del tratamiento hipoglucemiante y sus particularidades en pacientes con ERC y de edad avanzada. Modificación del manejo farmacológico en los distintos estadios de ERC.

Secundario: efectos protectores a nivel renal y cardiovascular de iSGLT-2, aGLP-1 e iDPP4.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Se realizó una revisión de ensayos clínicos, metaanálisis, otras revisiones bibliográficas y artículos originales.

Estrategia de búsqueda. Se utilizaron diferentes bases de datos (SciELO, Google Scholar, Pubmed) con las siguientes ecuaciones de búsqueda: “Renal Insufficiency, Chronic”, “Hypoglycemic Agents”, “Aged”, “Diabetes Mellitus”, “Heart failure”, “Insuline Secretagogos”, “Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors”, “Glucagon-like Peptide 1”, “Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors” y “Glycemic index”. Se eligieron artículos originales, guías de práctica clínica, protocolos y documentos publicados por asociaciones y sociedades españolas e internacionales. Posteriormente se realizó la búsqueda de las características de los tratamientos, su implicación en la ERC y las peculiaridades de su aplicación en pacientes de edad avanzada. Se empleó en la búsqueda de evidencia un límite de años de publicación

no superior a diez. De acuerdo con el objetivo propuesto, se revisaron aquellos artículos con mayor relevancia y grado de evidencia.

Criterios de inclusión y exclusión. Se incluyeron: a) pacientes adultos diagnosticados de DM-2 en tratamiento con antidiabéticos orales, a-GLP o insulinas, que presentaban ERC (grados 2-5), b) firmasen el consentimiento informado y que se encontraran estables. Se excluyeron los pacientes con DM-1, poliquistosis renal, nefritis lúpica y los pacientes con neoplasias o en tratamiento de patología maligna.

Análisis de los datos: La información analizada se estructuró en dos subapartados:

1) análisis de los datos en relación con las opciones de tratamiento: eficacia, seguridad y su uso en pacientes con ERC y de edad avanzada; 2) análisis de los datos relacionados con los objetivos de control glucémico en la población a estudio y los esquemas terapéuticos aplicables a la práctica clínica.

DISCUSIÓN

En esta revisión bibliográfica, nos hemos centrado en el enfoque terapéutico del tratamiento de la DM-2 en pacientes con ERC, con interés especial en la población mayor, ya que representan la mayoría de pacientes ingresados en las plantas de hospitalización de Medicina Interna. Revisamos asimismo la protección de órganos diana que nos brindan algunos de estos tratamientos.

Características de los antidiabéticos orales, aGLP-1 e insulina

A. Antidiabéticos orales (tabla 1)

SULFONILUREAS

Características generales y particularidades en ancianos.

Su mecanismo de acción consiste en bloquear los canales de potasio sensibles a adenosintrifosfato (ATP) de las células beta pancreáticas favoreciendo el aumento de la producción endógena de insulina⁷. Presenta una elevada eficacia con una disminución de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de entre 1-2%.⁸

Su uso asocia un aumento del riesgo de eventos hipoglucémicos graves, que se incrementa exponencialmente con la edad. Este efecto adverso se ve favorecido por la insuficiencia hepática o renal, ingesta reducida y polimedicación. También inducen ganancia de peso y presentan múltiples interacciones medicamentosas.⁵ Todas estas características afectan sobre todo a la población anciana.

GRUPO TERAPÉUTICO	Beneficios	Inconvenientes y efectos adversos	Restricciones	Reducción de HbA1c esperada
SULFONILUREAS: glibenclamida, glipizida, gliburida, glimepirida y glicazida	- Elevada eficacia	- Hipoglucemias. - Interacciones medicamentosas. - Ganancia de peso	- Situaciones de alto riesgo de hipoglucemia. - Polimedicación. - Precaución en enfermedad renal.	1-2%
MEGLITINIDAS: repaglinida y nateglinida	- Elevada eficacia	- Hipoglucemias (menor riesgo que sulfonilureas) - Ganancia de peso - Interacciones farmacológicas (gemfibrozilo, ketoconazol, eritromicina, rifampicina y fenitoína).	- Situaciones de alto riesgo de hipoglucemia.	0,5-1,5%
INHIBIDORES DE α-GLUCOSIDASA: acarbosa, miglitol	- No hipoglucemias. - Ligera reducción de peso - Dudoso beneficio cardiovascular y sobre el perfil lipídico	- Mala tolerancia gastrointestinal - Dificultad administración (antes de cada comida)	- Enfermedad inflamatoria intestinal. - Cirrosis. - ER grave.	0,5-0,8%
BIGUANIDAS: metformina	- Elevada eficacia - Bajo riesgo hipoglucemias - Mejora el perfil lipídico	- Gastrointestinales - Déficit de vitamina B12 - Disminución del apetito y reducción de peso. - Aumento del riesgo de acidosis láctica en situaciones de descompensación	- Precaución en enfermedad renal. - Bajo peso o anorexia. - Situaciones de descompensación: IRA, infección, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria e IC aguda.	1-2%
GLITAZONAS: Rosiglitazona y pioglitazona	- Elevada eficacia (efecto duradero) - No hipoglucemias. - Mejora del perfil lipídico	- Retención hídrica - Aumento del riesgo de IC. - Ganancia de peso. - Incremento del riesgo de fracturas. - Dudoso aumento del riesgo de cáncer vesical y de la velocidad de deterioro cognitivo.	- Insuficiencia cardiaca. - Retención hidrosalina (edemas). - No recomendado en fragilidad.	1-1,5%
iSGLT-2: dapaglifozina, canaglifozina y empaglifocina	- No hipoglucemias - Reducción del peso. - Beneficios cardiovasculares. - Beneficios en IC. - Beneficios a nivel renal.	- Infecciones genitourinarias bacterianas y micóticas. - Cetoacidosis euglucémica. - Deshidratación, hipotensión y trastornos hidroelectrolíticos.	- Pacientes frágiles. - Infecciones genitourinarias de repetición. - Riesgo de cetoacidosis euglucémica (DM1, deshidratación, IRA, cirugías, etc.) - Situaciones de hipotensión/hipovolemia	0,5-1%
iDPP-4: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina y alogliptina	- No hipoglucemias. - No efecto sobre el peso. - Buen perfil de seguridad (elección en ancianos)	- Leve intolerancia gastrointestinal	- No asociar con aGLP-1.	0,5-0,7%
aGLP-1: exenatida, lixisenatida, liraglutida, semaglutida y dulaglutida	- Elevada eficacia. - No hipoglucemias. - Reducción de peso. - Beneficios a nivel cardiovascular y a nivel renal.	- Intolerancia gastrointestinal.	- Pacientes frágiles. - IMC < 30 Kg/m ² - Patología gástrica. - Antecedentes de pancreatitis. - No asociar con iDPP-4.	0,6-1,2%

Tabla 1: Características generales de los distintos grupos terapéuticos.

Implicaciones en ERC

Dentro de la familia de las sulfonilureas existe gran variabilidad farmacocinética.

Glipizida y gliclazida se metabolizan principalmente en el hígado generando metabolitos inactivos por lo que la disminución del aclaramiento renal no supondría un mayor riesgo de hipoglucemias. Sus fichas técnicas indican que pueden utilizarse en ERC vigilando la dosis.³

En el caso de la gliquidona dado que los metabolitos inactivos generados en el hígado se excretan por la vía biliar no estarían contraindicados ni precisarían ajuste de dosis.⁷

Por otra parte, el uso de glimepirida y gliburida en ERC aumenta la vida media de sus metabolitos activos hepáticos y el riesgo de hipoglucemias graves de duración prolongada.

La gliburida debe evitarse en pacientes con tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) menor de 60 mL/min/1,73 m², y glimepirida debe utilizarse con precaución a partir de los 60 mL/min/1,73 m² comenzando a menor dosis y aumentando progresivamente.⁹

En caso de la glibenclamida se recomienda limitar su uso en ERC de cualquier grado.⁷

MEGLITINIDAS:

Características generales y particularidades en ancianos.

Esta familia actúa bloqueando los canales de potasio de los islotes pancreáticos desencadenando así una cascada que deriva en la liberación de insulina⁷. Han mostrado una eficacia en la disminución de HbA1c de 0,5-1,5%.⁸

A diferencia de las sulfonilureas poseen una semivida más corta y un inicio de acción más rápido por lo que suponen menor riesgo de hipoglucemias.⁷ Esta disminución del riesgo de

hipoglucemias resulta de interés en la planificación del tratamiento en población anciana, aunque se deben considerar sus interacciones farmacológicas.⁵

Implicaciones en ERC

Su metabolismo se produce en el hígado por lo que presentan leve aclaramiento renal (10%) que supone efectos mínimos de la ERC en la concentración plasmática del fármaco.

En el caso de nateglinida no es necesario ajuste de dosis, aunque se recomienda precaución a partir de un FG de 30 ml/min/1,73 m² por riesgo de acumulación de metabolitos activos.^{7,10} Por otra parte, la repaglinida puede utilizarse en pacientes con ERC en cualquier grado incluyendo terapia renal sustitutiva (TRS).¹⁰

INHIBIDORES DE ALFA-GLUCOSIDASA

Características generales y particularidades en ancianos.

El mecanismo de acción consiste en inhibir de forma reversible la alfa-glucosidasa del epitelio intestinal reduciendo así la absorción de hidratos de carbono. Con estos fármacos existe una disminución esperada de HbA1c de 0,5-0,8%.⁸ No inducen hipoglucemias y han mostrado una ligera disminución del peso. Se han realizado estudios en los que han mostrado efectos beneficiosos a nivel cardiovascular que precisan de mayor evidencia.¹¹

Presentan elevada frecuencia de efectos adversos intestinales, además de necesidad de múltiples dosis diarias (tras las comidas).^{7,8}

En pacientes de edad avanzada, a pesar de que podrían suponer una buena alternativa, su uso se encuentra limitado por los efectos adversos gastrointestinales y su baja eficacia.⁵

Implicaciones en ERC

En estos pacientes se produce acumulación de metabolitos. La acarbosa se debe suspender en estadios con TFGe<25ml/min. El miglitol, no comercializado en España, debe evitarse en cualquier estadio de ERC.⁷

BIGUANIDAS: metformina

Características generales y particularidades en ancianos.

Su mecanismo de acción consiste en disminuir la producción endógena de glucosa hepática.

En menor medida produce disminución de la absorción intestinal de glucosa y aumento de su captación a nivel periférico.⁶

Se trata de la medicación inicial de elección en cualquier grupo de edad por su bajo riesgo de hipoglucemias. Ha demostrado reducir la HbA1c una media de un 1-2% dependiente de dosis.⁷

En pacientes ancianos pueden asociar intolerancia gastrointestinal, déficit de vitamina B12 y disminución del apetito lo que puede limitar su uso en casos de anorexia o bajo peso. Se debe evitar en situaciones agudas de insuficiencia cardíaca (IC), insuficiencia respiratoria, infección aguda intercurrente, insuficiencia hepática y cuando exista un aumento del riesgo de insuficiencia renal aguda (IRA) prerrenal.⁵

Implicaciones en ERC

El aclaramiento del fármaco es principalmente renal por lo que ante el deterioro de la función se produce un aumento de sus niveles plasmáticos. La acumulación de metformina

que se genera en el contexto de enfermedad renal, tanto aguda como crónica, ha demostrado favorecer el desarrollo de acidosis láctica.¹³

No se recomienda en pacientes con TFGe menor de 45 mL/min/1,73 m², y está contraindicada con TFGe < 30 mL/min/1,73 m². Debe realizarse control anual del TFGe en pacientes en tratamiento con metformina y aumentarse la frecuencia de revisión a 3-6 meses cuando el TFGe sea menor de 60 mL/min/1,73 m².¹²

TIAZOLIDENIONA O GLITAZONAS:

Características generales y particularidades en ancianos.

Se trata de unos fármacos que actúan aumentando la sensibilidad periférica a insulina. Favorecen un control glucémico más duradero con una reducción de HbA1c esperada de 1-1,5%.⁸

A pesar de no producir hipoglucemias y presentar un efecto favorable sobre el perfil lipídico, su uso se asocia a retención hidrosalina e incremento del riesgo de IC. Sus efectos adversos afectan principalmente a la población anciana puesto que se han relacionado con un aumento de la velocidad de deterioro cognitivo¹⁴, ganancia de peso y mayor riesgo de fracturas.⁵

Implicaciones en ERC

El metabolismo es principalmente hepático siendo la excreción urinaria inferior al 2%, sin acumulación de metabolitos activos en ERC. Por tanto, no afecta a su farmacocinética, aunque la experiencia en este tipo de pacientes es escasa. En caso de prescribirse se

recomienda utilizar con precaución en pacientes con TFGe < 60 ml/min/1,73 m² y evitar su indicación cuando TFGe < 30 ml/min/1,73 m².⁷

iSGLT-2:

Características generales y particularidades en ancianos.

El mecanismo de acción consiste en el bloqueo del cotransportador de sodio/glucosa en su isoforma 2 que está presente en los segmentos 1 y 3 del túbulo contorneado proximal del riñón, donde se reabsorbe el 90% de la glucosa. Al bloquear este transporte generan glucosuria y diuresis osmótica con eliminación de agua y sodio. El efecto glucosúrico de los iSGLT-2 explica disminuciones de HbA1c de entre 0,5-1%.⁸

Presentan un riesgo muy bajo de hipoglucemias. Su principal efecto adverso es el aumento del riesgo de infecciones genitourinarias bacterianas y micóticas. Otro de los efectos más peligrosos, aunque infrecuente, es la cetoacidosis euglucémica.⁷

El bajo riesgo de hipoglucemias junto a la cardionefroprotección que ofrecen les convierte en un grupo terapéutico interesante en pacientes de edad avanzada. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la depleción de volumen puede favorecer la aparición de deshidratación, hipotensión, IRA y trastornos hidroelectrolíticos.⁵

Implicaciones en ERC:

Debido a que con la disminución de la TFGe se reduce el efecto glucosúrico de estos fármacos, inicialmente su indicación se limitaba a pacientes con función renal normal o levemente disminuida. Los múltiples beneficios demostrados han favorecido que

actualmente se prescribe hasta TFGe de 20-25 mL/min/1,73 m², pudiendo mantenerse una vez iniciado hasta comenzar TRS.⁷

Efectos protectores a nivel renal y cardiovascular

Los efectos beneficiosos de este grupo de fármacos van más allá del control metabólico.

Los mecanismos²¹ que favorecen efectos protectores de este tratamiento sobre órganos diana son:

- Efecto diurético: conlleva disminución del volumen plasmático sin afectar a la osmolaridad. Al aumentar la cantidad de sodio que alcanza la mácula densa se estimula la producción de renina que favorece la vasoconstricción de la arteriola aferente, disminuyendo así la filtración y el daño renal asociado.
- Efectos sobre intercambiador de Na/H: por su similitud estructural con el cotransportador SGLT-2 distintas teorías postulan que los iSGLT-2 también actúan sobre el intercambiador Na/H. A nivel cardiovascular contribuye a mantener pH miocárdico y evitar la lesión por isquemia. A nivel renal, favorece la regulación y el aumento de la recaptación de sodio.
- Efectos metabólicos: la disminución de la glucemia favorece una mejora en la función pancreática con un aumento del glucagón que estimula la lipólisis. Se observan también beneficios en la reducción del peso.
- Efectos antiinflamatorios: en el contexto de estado inflamatorio, los i-SGLT2 contribuyen a estimular la producción de enzimas antioxidantes y antiinflamatorias. Generan un aumento de la autofagia que mejora la cardiopatía y nefropatía.

A nivel renal, han mostrado una disminución de la proteinuria de hasta 30-50% y favorecen el enlentecimiento de la progresión de enfermedad renal, especialmente en pacientes con mayor grado de disfunción renal.⁷ Estos datos fueron confirmados por el estudio DAPA-CKD²², que incluía pacientes en estadios avanzados de ERC con y sin diabetes, y demostró que el uso de dapaglifozina se asociaba a un riesgo significativamente menor de sufrir una disminución sostenida de la TFGe de al menos el 50%, enfermedad renal terminal o muerte por causas renales frente a placebo.

Los fármacos iSGLT-2 han revolucionado también el tratamiento de patologías cardiovasculares. Su uso conlleva efectos metabólicos secundarios con repercusión a nivel cardiovascular como la disminución de la presión arterial (descenso de 3-5 mmHg de PAS y de 2-3 mmHg de PAD sin aumento compensatorio de la frecuencia cardíaca), la pérdida de peso, disminución del ácido úrico, aumento en el hematocrito y cambios en el péptido natriurético.²³

En el estudio EMPA-REG²⁹, realizado en pacientes con DM2 y evento cardiovascular previo, empagliflozina demostró respecto a placebo un descenso significativo de hospitalización por IC (Reducción del riesgo relativo (RRR): 35%), tasas de muerte de origen cardiovascular (RRR: 38%) y de mortalidad por cualquier causa (RRR: 32%). Sin mostrar diferencias significativas en las tasas de infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular (ACV).

Para evaluar los efectos de este grupo farmacológico en IC se realizó EMPEROR-Reduced trial²⁴. Un ensayo aleatorizado y doble ciego controlado con placebo en 3730 pacientes con IC crónica (clase II-IV) y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) reducida ($\leq 40\%$) en

pacientes con y sin DM para evaluar la eficacia y seguridad de empaglifozina durante 16 meses. Se observó en los pacientes en tratamiento un número total de hospitalizaciones menor y una disminución más lenta de TFGe. La conclusión del estudio, definido el efecto adverso como mortalidad, hospitalización y visita urgente por IC, fue una disminución del riesgo estadísticamente significativa a partir de los 12-28 días de inicio (Hazard Ratio (HR): 0,76. IC del 95%, 0,67-0,87; $P < 0,0001$). (Figura 1) Se mostraron efectos similares con disminución de muertes de causa cardiovascular y reducción del riesgo de empeoramiento de IC en el estudio DELIVER³⁰ (dapaglifozina) que incluía pacientes con FEVI levemente disminuida y conservada.

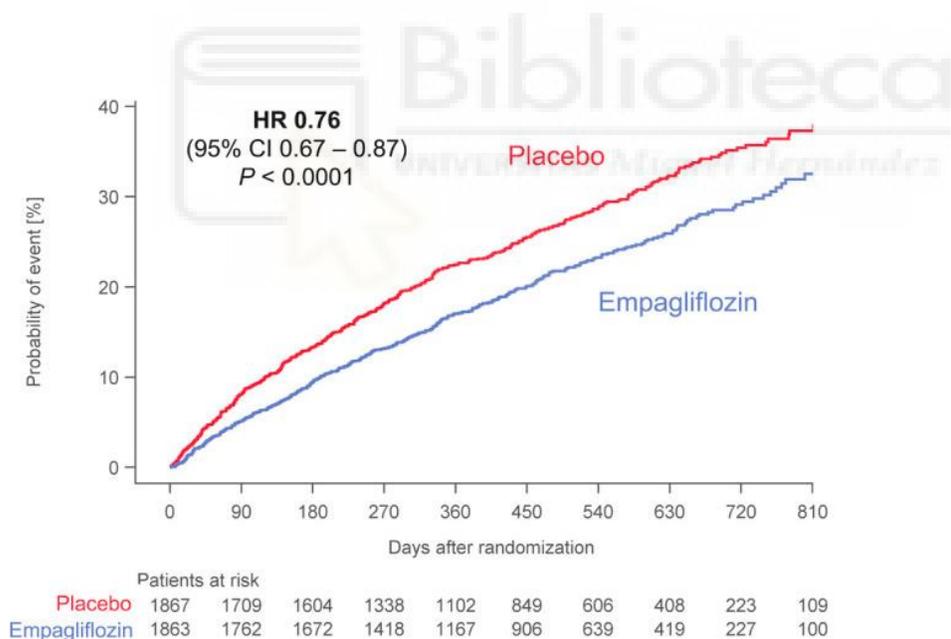


Figura 1. Probabilidad de evento a lo largo del tiempo en tratamiento con empaglifozina en comparación con placebo. Estudio EMPEROR-Reduced trial.²⁴

i-DPP4:

Características generales y particularidades en ancianos.

La DPP-4 se encarga de degradar las incretinas, por tanto, la inhibición de esta enzima catabolizante genera un aumento de GLP-1 y péptido inhibidor gástrico favoreciendo la producción pancreática de insulina. Producen una reducción media de HbA1c de 0,5-0,7%¹⁸ y un buen perfil de seguridad. Puede emplearse en combinación con otros antidiabéticos a excepción de aGLP-1.

No suelen producir efecto sobre el peso y apenas presentan interacciones medicamentosas. Las características de estos fármacos los convierten en una buena opción en pacientes ancianos.⁵

Implicaciones en ERC

Dentro de los iDPP-4 comercializados en España únicamente la linagliptina, que presenta excreción hepática (>90%), puede emplearse independientemente del grado de ERC a dosis plenas. En el resto se recomienda ajuste de dosis, con reducción al 50% a partir del estadio IIIb, y en el caso de alogliptina y sitagliptina al 25% en estadios IV y V.⁷

Efectos protectores a nivel renal y cardiovascular

Estos fármacos han mostrado leve disminución de la proteinuria en pacientes con ERC pero no han demostrado reducción significativa en la progresión de ERC.¹⁹ A nivel cardiovascular no se han mostrado modificaciones en el riesgo.^{19,20}

B. Antidiabéticos parenterales no insulínicos: a-GLP1 (tabla 1)

Características generales y particularidades en ancianos

La proteína GLP-1 es una incretina producida por el tracto gastrointestinal en respuesta a la ingesta que aumenta la secreción pancreática de insulina, enlentece el vaciamiento gástrico y reduce el apetito. El mecanismo de acción de estos fármacos consiste en la activación del receptor de GLP1 con agonistas específicos.⁷ Se administran por vía subcutánea, pero actualmente existe formulación oral para semaglutida.⁷

En cuanto a su eficacia, consiguen una reducción de HbA1 de entre 0,6 a 1,2%.¹⁵ El efecto adverso principal, dado que no inducen hipoglucemias, es la intolerancia gastrointestinal. Otro efecto es la reducción de peso, que en determinadas ocasiones puede suponer una ventaja.

Puede no estar recomendado en pacientes de edad avanzada que presenten fragilidad o un índice de masa corporal (IMC) < 30 Kg/m², por los riesgos que asocia la pérdida de peso.⁵

Implicaciones en ERC

No presentan metabolismo renal por lo que la disminución del filtrado no está previsto que altere su farmacocinética. A pesar de ello, dado que existe escasa evidencia de su empleo en pacientes con ERC, presentan restricciones de dosificación y uso.

Efectos protectores a nivel renal y cardiovascular

En cuanto a sus efectos beneficiosos a nivel renal, solo se han explorado los resultados como objetivos secundarios en otros ensayos de resultados cardiacos primarios.¹⁷

En la Tabla 2 se recoge el metaanálisis¹⁶ de seis ensayos clínicos (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, REWIND y AMPLITUDE) en pacientes con DM2 y riesgo cardiovascular aumentado o enfermedad cardiovascular, que observó que distintos a-GLP (lixisenatide, liraglutide, semaglutide, exenatide, dulaglutida y efpeglenatida) se asociaban a una reducción del riesgo del 21% respecto a placebo, de desarrollar resultado renal compuesto (definido como albuminuria de nueva aparición (>300 mg/g), duplicación de la Cr sérica, disminución de la TFGe \geq 40%, TRS o muerte por causa renal).

	GLP-1 receptor agonist, n/N (%)	Placebo, n/N (%)		Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Composite kidney outcome including macroalbuminuria						
ELIXA	172/2647 (6%)	203/2639 (8%)		0.84 (0.68 to 1.02)		0.083
LEADER	268/4668 (6%)	337/4672 (7%)		0.78 (0.67 to 0.92)		0.003
SUSTAIN-6	62/1648 (4%)	100/1649 (6%)		0.64 (0.46 to 0.88)		0.005
EXSCEL	366/6256 (6%)	407/6222 (7%)		0.88 (0.76 to 1.01)		0.065
REWIND	848/4949 (17%)	970/4952 (20%)		0.85 (0.77 to 0.93)		0.0004
AMPLITUDE-O	353/2717 (13%)	250/1359 (18%)		0.68 (0.57 to 0.79)		<0.0001
Subtotal (I²=47.5%, p=0.090)				0.79 (0.73 to 0.87)	47 (37 to 77)	<0.0001

Tabla 2. Resultados de evento renal compuesto en el uso de GLP-1 frente a placebo. Meta-analysis of randomised trials¹⁶

A nivel cardiovascular, este metaanálisis¹⁶ observó una disminución estadísticamente significativa de eventos cardiovasculares mayores (muerte cardiovascular, IAM y ACV), mortalidad por todas las causas y riesgo de hospitalización por IC (Tabla 3).

Se mostró un mayor grado de mejora en los aGLP-1 de acción prolongada (semaglutida, liraglutida y exenatida) en comparación con los de acción corta (lixisenatida).

Se ha propuesto que estos efectos puedan deberse a la optimización del control glucémico, el aumento de la natriuresis y la reducción del estrés oxidativo e inflamación.¹⁷

	Hazard ratio (95% CI)	NNT (95% CI)	p value
Three-point MACE			
Subtotal ($I^2=44.5\%$, $p=0.082$)	0.86 (0.80-0.93)	65 (45-130)	<0.0001
Cardiovascular death			
Subtotal ($I^2=13.4\%$, $p=0.33$)	0.87 (0.80-0.94)	163 (103-353)	0.0010
Fatal or non-fatal myocardial infarction			
Subtotal ($I^2=26.9\%$, $p=0.21$)	0.90 (0.83-0.98)	175 (103-878)	0.020
Fatal or non-fatal stroke			
Subtotal ($I^2=0.0\%$, $p=0.64$)	0.83 (0.76-0.92)	198 (140-421)	0.0002
All-cause mortality			
Subtotal ($I^2=10.1\%$, $p=0.35$)	0.88 (0.82 to 0.94)	114 (76 to 228)	0.0001
Hospital admission for heart failure			
Subtotal ($I^2=3.0\%$, $p=0.41$)	0.89 (0.82 to 0.98)	258 (158 to 1422)	0.013

Tabla 3. Resultados de evento cardiovascular mayor, mortalidad por todas las causas, y hospitalización por IC en el uso de GLP-1 frente a placebo. Meta-analysis of randomised trials¹⁶

C. Insulina

Características generales y particularidades en pacientes ancianos

Es la terapia hipoglucemiante más eficaz y potente (reducción esperada de HbA1c de 1,5-3%)⁸, y asocia un mayor riesgo de hipoglucemia. Se consideran en muchas ocasiones de elección en ERC grave y TRS.²⁵

En ancianos supone un aumento del riesgo de hipoglucemias graves, caídas y fracturas⁵. En estos pacientes, la dosis inicial de insulinización basal debe ser más baja que en sujetos jóvenes y las modificaciones deben ser graduales.

Los análogos de insulina basal (glargina, detemir y degludec), a pesar de no haber demostrado superioridad en el control glucémico, asocian menor riesgo de hipoglucemias²⁵ que la insulina humana NPH, por lo que se consideran de elección en ancianos.

En caso de necesidad por mal control glucémico, puede valorarse añadir insulina pandrial, aunque debe tenerse en cuenta que la intensificación del tratamiento asocia mayor frecuencia de eventos hipoglucémicos.

Implicaciones en ERC

El metabolismo de insulina exógena es principalmente renal por lo que se ve alterado en la ERC. Las necesidades insulínicas presentan un curso bifásico en estos pacientes: inicialmente requieren mayor dosis, pero conforme avanza la patología renal disminuyen los requerimientos llegando a ser posible incluso suspender su aporte (“fenómeno Burnt-out diabetes”).²⁶

Se recomienda ajuste de dosis en pacientes con ERC a partir de TFGe <60 ml/min/1,73 m², con una reducción del 25% cuando TFGe entre 15-60 ml/Kg/1,73 m², y reducción del 50% cuando TFGe <15 ml/min/1,73 m².⁹

[Manejo del tratamiento hipoglucemiante en ancianos con ERC](#)

La elección del tratamiento debe basarse en una primera valoración integral del paciente y en la evaluación de la función renal. Se debe determinar si el paciente de edad avanzada se

encuentra en situación de fragilidad considerando sus condiciones y comorbilidades. Por otra parte, se deben establecer unos objetivos de control glucémico razonables e individualizados dependientes de la situación. La finalidad de este procedimiento debe ser constituir un plan terapéutico que permita mejorar su calidad de vida evitando hiperglucemias sintomáticas e hipoglucemias.

Objetivos de control glucémico en pacientes de edad avanzada

En el paciente anciano los objetivos de control glucémico deben establecerse considerando al estado cognitivo, situación funcional, comorbilidades y expectativas de vida²⁷ (figura 2).

En función de la valoración individual pueden darse tres situaciones²⁵:

- Ancianos sanos con larga expectativa de vida, baja carga de comorbilidad y buen estado cognitivo y funcional: objetivos próximos a los del adulto joven con HbA1c entre 6,5 y 7,5%.
- Ancianos frágiles con expectativa de vida limitada, múltiples comorbilidades, discapacidad cognitiva o funcional: se recomienda limitar la intensificación del tratamiento con objetivos de HbA1c entre 7,5 y 8,5%.
- Anciano en cuidados paliativos: el control mediante HbA1c no va a resultar de utilidad. Se recomienda disminuir la carga asociada al tratamiento simplificando el manejo, evitando los tratamientos que inducen hipoglucemias y reduciendo o suprimiendo los controles de glucemia capilar.

En conclusión, la finalidad debe ser preservar la capacidad funcional y mejorar en lo posible la calidad de vida.²⁵ A la hora de analizar el cumplimiento de los objetivos propuestos se debe dar importancia a los eventos hipoglucémicos puesto que pueden alcanzarse cifras óptimas de control glucémico medidas por HbA1c a consta de dichos eventos.

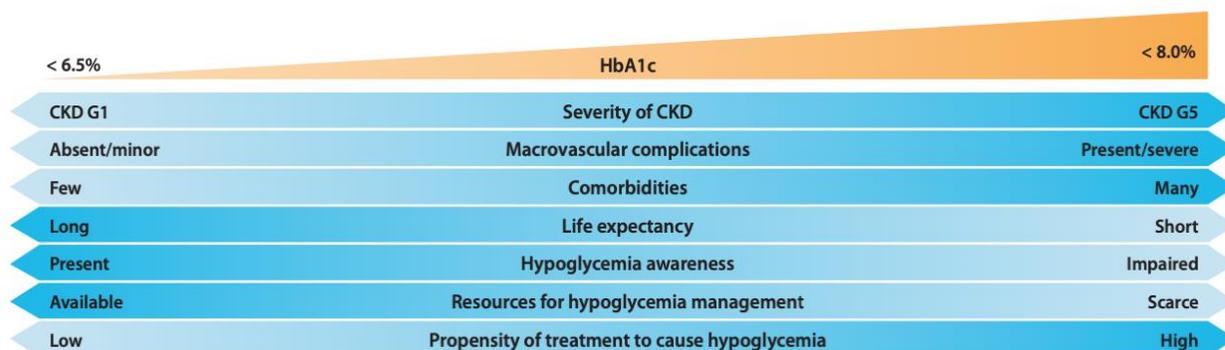


Figura 2. Factores determinantes en la decisión de los objetivos individualizados de control glucémico (niveles HbA1c). KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in CKD.⁹

Tratamiento según el estadio de función renal (Tabla 4).

La TFGe va a limitar el uso de algunas terapias farmacológicas en las que la disminución en la filtración renal aumenta el riesgo de efectos adversos. Se recomienda el control periódico de la función renal en estos pacientes aumentando la frecuencia cuando la TFGe sea menor de 60 ml/min/1,73m².¹²

Según los estadios de ERC definidos en función de la TFGe, se han realizado una serie de recomendaciones terapéuticas por las sociedades KDIGO, ADA (American Diabetes Association)^{9,12,28} y otras asociaciones españolas.

		ESTADIO 3A	ESTADIO 3B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
		TFGe 45-59 ml/min/1,73m ²	TFGe 30-44 ml/min/1,73m ²	TFGe 15-29 ml/min/1,73m ²	TFGe <15 mL/min/1,73m ²
BIGUANIDAS	Metformina	Reducción de dosis (máxima 2000 mg)	No iniciar Reducción de dosis (máxima 1000 mg)	Contraindicado	
SULFONILUREA	Glipizida	Inicio y ajuste de dosis lento para evitar hipoglucemia			
	Glimepirida	Inicio y ajuste de dosis lento		Contraindicado	
	Gliquidona	No ajuste de dosis			
	Glibenclamida	No recomendada			
INHIBIDORES α-GLUCOSIDASA	Acarbosa	No ajuste de dosis		No recomendada si FG<25	
METAGLITINIDA	Repaglinida	No ajuste de dosis			
TIAZOLIDENIONA	Pioglitazona	No ajuste de dosis			
iDPP-4	Linagliptina	No ajuste de dosis			
	Otros iDPP-4	No ajuste de dosis	Reducción de dosis al 50%	Reducción de dosis al 50% o 25% (sitagliptina y alogliptina)	
aGLP-1	Semaglutida	No ajuste de dosis		Experiencia limitada	No recomendada
	Liraglutida	No ajuste de dosis			
	Lixisenatida	No ajuste de dosis		No recomendada	
iSGLT-2	Dapaglifozina	No ajuste de dosis		No iniciar. Si prescrito, mantener con ajuste de dosis	
	Empaglifozina	No ajuste de dosis		No iniciar si FGe <20. Si prescrito mantener, con ajuste de dosis	
	Canaglifozina	No ajuste de dosis		No iniciar. Si prescrito, mantener con ajuste de dosis	
INSULINA		No ajuste de dosis	Ajuste de dosis. Pueden reducirse las necesidades con el descenso de TFGe.		

Tabla 4. Uso de antidiabéticos en función del estadio de función renal definidos por Guías KDIGO.

Algoritmo terapéutico en pacientes con DM2 e ERC de edad avanzada

Las Guías clínicas han propuesto la elección individualizada del tratamiento en función de las circunstancias clínicas y comorbilidades asociadas. En base a las recomendaciones se han creado algoritmos terapéuticos orientativos.⁷ (Figura 3).

En el primer escalón de tratamiento se recomienda el uso de metformina (si $FG > 30$ mL/min/1,73m²) con iSGLT-2 (si inicio con $TFGe > 20$ mL/min/1,73m² mantener hasta TRS). Como alternativa, si la función renal no permite el uso de estos dos fármacos y es posible por las circunstancias se recomienda comenzar aGLP-1.^{7,28}

Ante un control glucémico insuficiente, como segundo escalón, en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular o que pudieran beneficiarse de la pérdida de peso se puede añadir aGLP-1 a la terapia inicial. Teniendo en cuenta que la mayoría de los ancianos con ERC diabéticos presentan fragilidad y mayor vulnerabilidad a la pérdida de peso se preferiría en estos casos el tratamiento con iDPP-4.²⁸

Existen otras posibilidades ante disminución de $TFGe$, como repaglinida o pioglitazona, pero no se recomiendan en pacientes de edad avanzada por el riesgo de efectos adversos.¹⁰

Finalmente, si persiste el mal control glucémico y ante el deterioro de la función renal se puede plantear el uso de insulina.⁷ Dentro de las opciones resulta de elección la terapia con insulina basal, pudiendo considerarse la combinación con otros antidiabéticos. Si fuera necesario se podría valorar la intensificación de la insulino terapia para mantener un control glucémico dentro de los objetivos planteados previamente considerando siempre el riesgo/beneficio.

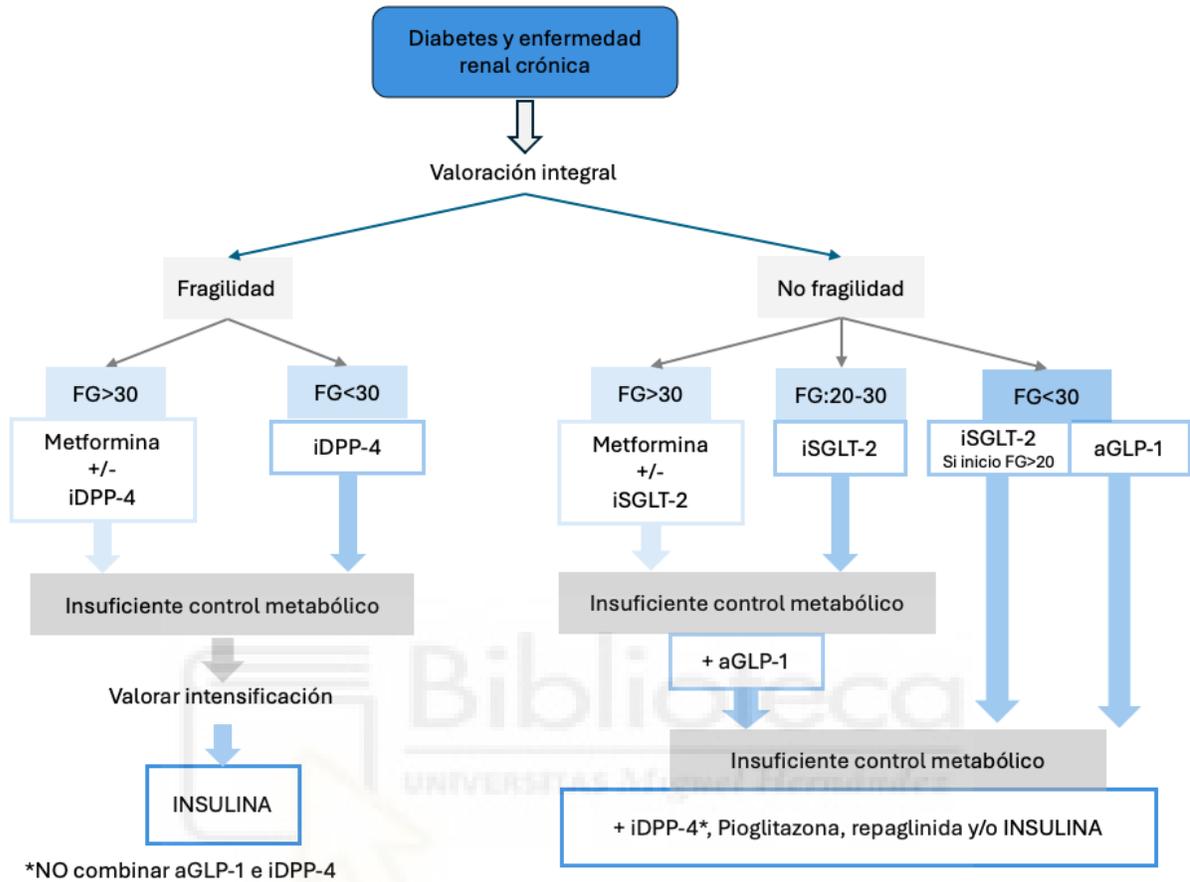


Figura 3. Algoritmo del manejo terapéutico DM e ERC en población anciana.

CONCLUSIÓN

La heterogeneidad de la población anciana determina la elección del tratamiento ante la presencia de ERC en sus distintos estadios y DM-2. Conocer las características farmacocinéticas de los antidiabéticos permite adaptar el tratamiento a los diferentes escenarios clínicos.

Los aGLP-1 e IGLT-2 han demostrado beneficios a nivel cardiovascular y renal (enlenteciendo del deterioro de la función renal). La limitación del uso de estos tratamientos en ancianos con ERC precisa de estudios dirigidos ya en marcha. Los iDPP-4 han mostrado disminuir la albuminuria sin enlentecer el desarrollo de disfunción renal.

Es fundamental realizar una valoración integral para determinar unos objetivos de control glucémico acordes a la situación del paciente. En los que no se van a beneficiar de los efectos a largo plazo de un control estricto, se prefiere evitar los síntomas derivados de la intensificación terapéutica (especialmente las hipoglucemias).

BIBLIOGRAFÍA

1. Otero González A, Francisco A de, Gayoso P, García F. Prevalencia de la insuficiencia renal crónica en España: Resultados del estudio EPIRCE. Nefrología [Internet]. 2010 [cited 2024 April 5];30(1):78–86. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952010000100010
2. De Mier M.V., García-Montemayor V., López R.O., Peregrín C.M., Cabrera S.S. Insuficiencia renal crónica. Medicine Programa Formación Medica Continuada Acreditado [Internet]. 2019 May [consultado el 12 de marzo de 2024];12(79):4683-92. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.05.022>
3. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología [Internet]. 2014 [cited 2024 March 11];34(1):34–45. Available from: <https://revistanefrologia.com/es-documento-consenso-sobre-el-tratamiento-diabetes-tipo-2-el-paciente-articulo-X0211699514053673>
4. Vallejos Narváez, A., González Alvarez, J. S., Abadía Mondragón, N. M., Camargo Alvarado, M. D., Anzola Rincón, A. S., & Lara Carvajal, M. J. (2021). Acidosis láctica asociada a metformina. CES Medicina, 35(2), 185–192. Available from: <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.5589>

5. Gómez-Huelgas R., Gómez F., Rodríguez L., Formiga F., Puig M, Mediavilla J., Miranda C., Ena J. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. Rev Espanola Geriatr Gerontol [Internet]. Diciembre de 2017;53(2):89-99. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-geriatria-gerontologia-124-articulo-tratamiento-diabetes-mellitus-tipo-2-S0211139X18300064>
6. Tong L, Adler S. Glycemic control of type 2 diabetes mellitus across stages of renal impairment: information for primary care providers. Postgrad Med [Internet]. 18 de abril de 2018 [consultado el 12 de marzo de 2024];130(4):381-93. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/00325481.2018.1457397>
7. Arroyo D, Goicoechea M. Nefrologiaaldia.org. 2021 [cited 2024 March 11]. Fármacos antidiabéticos en la Enfermedad Renal Crónica. Available from: <https://www.nefrologiaaldia.org/es-articulo-farmacos-antidiabeticos-enfermedad-renal-cronica-512>
8. Aleman J.J, Artola S., Ávila L., López F., Barrot J., Malo F., Martín J.L, Barutell L., Mata M., Mediavilla J.J, et al. Redgdps.org. 2018 [cited 2024 March]. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos. Available from: https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/Guia%20DM2_web.pdf
9. De Boer, I. H., Khunti, K., Sadusky, T., Tuttle, K. R., Neumiller, J. J., Rhee, C. M., Rosas, S. E., Rossing, P., & Bakris, G. (2022). Diabetes management in chronic kidney disease: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney International. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.08.012>

10. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC. Evaluación clínica y tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica. Rev Clin Esp [Internet]. 2018;218(6):305–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.03.016>
11. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, et al. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28:154.
12. Rossing, P., Caramori, M. L., Chan, J. C. N., Heerspink, H. J. L., Hurst, C., Khunti, K., Liew, A., Michos, E. D., Navaneethan, S. D., Olowu, W. A., Sadusky, T., Tandon, N., Tuttle, K. R., Wanner, C., Wilkens, K. G., Zoungas, S., & de Boer, I. H. (2022). KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, 102(5), S1—S127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>
13. Vallejos Narváez, A., González Alvarez, J. S., Abadía Mondragón, N. M., Camargo Alvarado, M. D., Anzola Rincón, A. S., & Lara Carvajal, M. J. (2021). Acidosis láctica asociada a metformina. *CES Medicina*, 35(2), 185–192. <https://doi.org/10.21615/cesmedicina.5589>
14. ESeaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. *J Diabetes Complications*. 2013 Sep-Oct;27(5):485-91. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2013.03.005.
15. Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, Webb DR, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic

- review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Apr;19(4):524-536. doi: 10.1111/dom.12849.
16. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, Branch KRH, Del Prato S, Khurmi NS, Lam CSP, Lopes RD, McMurray JJV, Pratley RE, Rosenstock J, Gerstein HC. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Oct;9(10):653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
17. Chen TK, Hoenig MP, Nitsch D, Grams ME. Advances in the management of chronic kidney disease. *BMJ.* 2023 Dec 5;383:e074216. doi: 10.1136/bmj-2022-074216.
18. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2012 Nov;46(11):1453-69. DOI: 10.1345/aph.1R041.
19. Cornel JH, Bakris GL, Stevens SR, Alvarsson M, Bax WA, Chuang LM, Engel SS, Lopes RD, McGuire DK, Riefflin A, Rodbard HW, Sinay I, Tankova T, Wainstein J, Peterson ED, Holman RR; TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Kidney Function and Respective Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Outcomes From TECOS. *Diabetes Care.* 2016 Dec;39(12):2304-2310. doi: 10.2337/dc16-1415. Epub 2016 Oct 14. PMID: 27742728.
20. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, Cooper ME, Kahn SE, Marx N, Alexander JH, Pencina M, Toto RD, Wanner C, Zinman B, Woerle HJ, Baanstra D, Pfarr E, Schnaidt S, Meinicke T, George JT, von Eynatten M, McGuire DK; CARMELINA Investigators. Effect

of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Jan 1;321(1):69-79. doi: 10.1001/jama.2018.18269.

21. González V. Gliflozinas: más que antidiabéticos orales. Una breve revisión de la literatura. *Rev Urug Cardiol* [Internet]. 2021;36(1). Available from: https://suc.org.uy/sites/default/files/2021-07/rcv36n1_gonzalez_gliflozinas%205_GB%2012%20jul%2021.pdf
22. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, Mann JFE, McMurray JJV, Lindberg M, Rossing P, Sjöström CD, Toto RD, Langkilde AM, Wheeler DC; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med*. 2020 Oct 8;383(15):1436-1446. doi: 10.1056/NEJMoa2024816.
23. García, Z. A., Cristancho, D. M., Pérez, A. V., & Ormaechea, G. (2021). Antidiabéticos en Insuficiencia Cardíaca. *Revista Uruguaya De Medicina Interna*, 6(3), 4–21. DOI: <https://doi.org/10.26445/06.03.1>.
24. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Pocock SJ, Carson P, Anand I, Doehner W, Haass M, Komajda M, Miller A, Pehrson S, Teerlink JR, Brueckmann M, Jamal W, Zeller C, Schnaidt S, Zannad F. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients With Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021 Jan 26;143(4):326-336. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051783.

25. Iglesias P, Heras M, Heras M, Diez J. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. Nefrol. 2014;34(3):285-92. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/nefrologia/v34n3/revision_corta2.pdf
26. Park, J., Lertdumrongluk, P., Molnar, M. Z., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2012). Glycemic Control in Diabetic Dialysis Patients and the Burnt-Out Diabetes Phenomenon. *Current Diabetes Reports*, 12(4), 432–439. doi:10.1007/s11892-012-0286-3.
27. Liñana-Granell, C., Romero-del Barco, R., Mercadal-Orfila, G., & Blasco-Mascaró, I. (2022). Control glucémico en el paciente anciano con diabetes mellitus tipo 2 tratado con antidiabéticos. *Revista de la OFIL*, 32(1), 29-33. <https://doi.org/10.4321/S1699-714X2022000100006>
28. Martínez, M. A., & Marmesat, B, et al.(2023, mayo). Recomendaciones para el uso racional del medicamento en el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2. Servicio de Promoción de Uso Racional del Medicamento-Servicio Andaluz de Salud. https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/sites/default/files/sincfiles/wsas-media-mediafile_sasdocumento/2023/09_urm_dm2_28_03_2023_2.pdf
29. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2

Diabetes. N Engl J Med. 2015 Nov 26;373(22):2117-28. doi:
10.1056/NEJMoa1504720. Epub 2015 Sep 17. PMID: 26378978.

30. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, Inzucchi SE, Kosiborod MN, Lam CSP, Martinez F, Shah SJ, Desai AS, Jhund PS, Belohlavek J, Chiang CE, Borleffs CJW, Comin-Colet J, Dobreanu D, Drozd J, Fang JC, Alcocer-Gamba MA, Al Habeeb W, Han Y, Cabrera Honorio JW, Janssens SP, Katova T, Kitakaze M, Merkely B, O'Meara E, Saraiva JFK, Tereshchenko SN, Thierer J, Vaduganathan M, Vardeny O, Verma S, Pham VN, Wilderäng U, Zaozerska N, Bachus E, Lindholm D, Petersson M, Langkilde AM; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2022 Sep 22;387(12):1089-1098. doi: 10.1056/NEJMoa2206286. Epub 2022 Aug 27. PMID: 36027570.