sanofi

Explorando el uso de insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) en pacientes con insuficiencia renal

Las personas que padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e insuficiencia renal se enfrentan a retos y riesgos únicos

Una tasa de filtrado glomerular (TFG) reducida puede asociarse a:[1,2]

- Peor diagnóstico de la insuficiencia cardiaca (IC)
- Pérdida de la masa ósea que conduce a la disminución de la glucosuria renal
- Disminución de los niveles de glucógeno en las personas con anemia urémica

Vías metabólicas propuestas de la IC en la Diabetes

El deterioro de la función renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) se traduce, con frecuencia, en un **menor requerimiento de insulina**[3]

Estos factores pueden contribuir a un **aumento del riesgo de hipoglucemia** en las personas con **insuficiencia renal (IR) y diabetes**

Las personas con insuficiencia renal son una **población de alto riesgo** ciertas para la IRA (que tiene el cuarto consiguiente ascenso en el transcurso de la IRC)[4]

La ERC y la diabetes son factores de riesgo para la hipoglucemia[5]

Los pacientes con ERC presentan un **mayor riesgo de mortalidad** en el caso de **hipoglucemia, hiperglucemia, hipoglucemia, de cualquier grado,** versus los pacientes sin ERC

El **impacto de la hipoglucemia** en la **mortalidad** destaca la importancia de la **prevención de episodios** en pacientes con DM2 y deterioro renal

El riesgo de hipoglucemia debe ser considerado cuando se utiliza tratamiento insulínico en personas con DM2 e insuficiencia renal

Se debe adoptar un enfoque individualizado que tenga en cuenta lo siguiente:

1. Presencia de complicaciones y/o comorbilidades
2. Duración de la diabetes
3. Estado de la ERC
4. Control glucémico previo

a la hora de elegir el tipo de insulina[6]

Actualmente no existen recomendaciones específicas sobre la administración de insulina en personas con ERC[6]

Debido al mayor riesgo de hipoglucemia en esta población, las guías KDA/ADEO recomiendan un inicio / titulación de dosis de insulina conservadores para evitar la hipoglucemia[7]

Resumen de los análisis clave de Gla-300 en pacientes con DM2 e insuficiencia renal:

Análisis de los estudios de intervención:

Subanálisis de la función renal del estudio BRIGHT[8]
(N= 561 a 18 sem.)[9]

Cambio TFG estimada (ml/min/1,73 m²) en pacientes con DM2 tratados con Gla-300 frente a Glar-100 a la semana 24 a partir del estudio BRIGHT:

- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) (ml/min/1,73 m²): −0,9 (−1,6; −0,2) frente a −1,6 (−2,3; −0,9)
- Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) (ml/min/1,73 m²) a la semana 24: 74,1 (−0,9; 1,6) frente a 73,0 (−1,6; 0,9)

Tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) (ml/min/1,73 m²) a la semana 24 (IC 95 %): −1,4 (−2,6; −0,2) frente a −0,7 (−1,9; 0,6)

Diferencia media (IC 95 %): −0,7 (−2,4; 1,0)

Valor p: 0,03 frente a 0,29

Cambio medio de la TFGe (ml/min/1,73 m²): −2,4 (−3,4; −1,4) frente a −1,7 (−2,7; −0,7)

Diferencia media (IC 95 %): −0,7 (−2,1; 0,7)

Valor p: 0,34 frente a 0,29

Metaanálisis de los estudios EDITION 1, 2 y 3[10]
(N= 1.026 a 26 sem.)[11]

Estudios EDITION 1, 2 y 3[10]:
- Resultados combinados de los estudios individuales a desarrollar diseñados para, descubrir de cambio de la TFGe a partir de la línea de base a las 26 semanas
- Hipoglucemia nocturna confirmada (glucemia capilar ≤ 70 mg/dl) a las 26 sem. frente a Glar-100 a las 26 sem.

Análisis post-hoc de los estudios EDITION 1, 2 y 3[10]:
- Cambio medio de la TFGe a las 26 sem. (ml/min/1,73 m²): −1,4 (−2,1; −0,7) frente a −1,7 (−2,4; −1,0)
- Diferencia media (IC 95 %): 0,3 (−0,7; 1,3)
- Valor p: 0,54 frente a 0,29
- Hipoglucemia nocturna confirmada (glucemia capilar ≤ 70 mg/dl) a las 26 sem. frente a Glar-100 a las 26 sem.
- Tasa de acontecimientos por paciente y año: 0,9 frente a 1,4
- Razón de tasas (IC 95 %): 0,64 (0,45; 0,91)
- Valor p: 0,01 frente a 0,14

Datos en vida real:

Análisis agrupados de datos del programa REAL1 en ERC[12]
(N= 2.842)[13]

Análisis de datos combinados de la base de datos europea REAL1[12]:
- Resultados principales: disminución final de la HbA1c (mm [±ES]) frente a Glar-100 (−0,9 [0,0]; −0,8 [0,0]; p=0,0001) y tasa de hipoglucemia (1,0 frente a 1,2 episodios/paciente/año; RR 0,85 [0,74; 0,97]; p=0,0151) a los 12 meses en personas con DM2 e IR (TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²) y a 0,8 % a partir de 24 semanas de tratamiento con Gla-300, en todos los grupos de estudio
- Hipoglucemia nocturna: 0,6 frente a 0,8 episodios/paciente/año; RR 0,74 (0,57; 0,96); p=0,0234
- Tasa de acontecimientos de hipoglucemia nocturna en pacientes con DM2 e IR (TFGe 30-60 ml/min/1,73 m²): 0,6 frente a 0,8 episodios/paciente/año; RR 0,74 (0,57; 0,96); p=0,0234
- Cambio medio de la TFGe (ml/min/1,73 m²): −1,4 (−2,1; −0,7) frente a −1,7 (−2,4; −1,0)
- Diferencia media (IC 95 %): 0,3 (−0,7; 1,3)
- Valor p: 0,54 frente a 0,29

Diferencia media (IC 95 %): 0,7 (−0,7; 2,1)

Valor p: 0,34 frente a 0,29

Hemoglobina glucosilada (%) a las 26 semanas entre los subgrupos: p=0,47

Análisis post-hoc en subpoblación renal en los estudios EDITION 1, 2 y 3[14]

Se observó una HbA1c similar y un menor riesgo de hipoglucemia nocturna con Gla-300 vs. Gla-100 en ambos subgrupos según la función renal

A. Cambio medio en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) desde el inicio hasta la línea de base del estudio en los subgrupos de función renal (estimada por el cociente de filtrado glomerular [TFGe] en ml/min/1,73 m²). Los valores de p para interacción son 0,47 para la HbA1c y 0,21 para la tasa de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada.
B. Tasa de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada (glucemia capilar ≤ 70 mg/dl) a las 26 sem. en los subgrupos de función renal (estimada por el cociente de filtrado glomerular [TFGe] en ml/min/1,73 m²) a partir de los estudios EDITION 1, 2 y 3. Los valores de p para interacción son 0,21 para la HbA1c y 0,21 para la tasa de episodios de hipoglucemia nocturna confirmada.

Gla-300 proporcionó un control glucémico similar al de Glar-100 y redujo el riesgo global de hipoglucemia nocturna confirmada en diferentes grupos de pacientes entre los subgrupos de función renal

Seguridad: Gla-300 ofrece un perfil de seguridad comparable con Glar-100 y se asocia con menos episodios de hipoglucemia

Análisis agrupados REAL1 de la ERC[15]

el cambio en la HbA1c en la semana 24 con Gla-300 (sin tratamiento previo con insulina o sin tratamiento con IB) fue similar entre los subgrupos de la función renal, con una baja incidencia global de hipoglucemia

Cambio en la HbA1c (%) desde el inicio hasta las 12 y 24 semanas de tratamiento con Gla-300, según el TFGe inicial (ml/min/1,73 m²)

	G-30 (<30)	G-60 (30 - <60)	G-90 (60 - <90)	G≥90 (≥90)
Cambio medio (IC 95 %)	0,4 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 0,5)	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,5; 0,9)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	0,1 (−0,2; 0,4)	0,1 (−0,1; 0,3)	0,1 (−0,1; 0,3)	0,1 (−0,1; 0,4)
Cambio medio (IC 95 %)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,5; −0,3)	−0,4 (−0,5; −0,3)	−0,4 (−0,5; −0,3)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	−0,1 (−0,4; 0,2)	−0,1 (−0,3; 0,1)	−0,1 (−0,3; 0,1)	−0,1 (−0,4; 0,1)
Valor p	0,53	0,29	0,34	
Cambio medio (IC 95 %)	−0,4 (−0,7; −0,1)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,6; −0,2)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	0 (−0,4; 0,4)	0 (−0,3; 0,3)	0 (−0,3; 0,3)	0 (−0,4; 0,4)
Valor p	0,94	0,98	0,99	
Pacientes con al menos 1 episodio (%)	16,4% N=67	18,0% N=1.125	27,0% N=2.147	14,0% N=1.993
Tasa de episodios por paciente y año	0,6 (0,5; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,7 (0,6; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)
Razón de tasas (IC 95 %)	1,05 (0,79; 1,39)	0,91 (0,79; 1,05)	1,05 (0,91; 1,21)	0,91 (0,79; 1,05)
Valor p	0,74	0,21	0,49	0,21

Fuente: Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017

Incidencia y tasa de eventos hipoglucémicos, según la TFGe inicial (ml/min/1,73 m²)

	G-30 (<30)	G-60 (30 - <60)	G-90 (60 - <90)	G≥90 (≥90)
Cambio medio (IC 95 %)	0,4 (0,2; 0,6)	0,4 (0,3; 0,5)	0,7 (0,6; 0,8)	0,7 (0,5; 0,9)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	0,1 (−0,2; 0,4)	0,1 (−0,1; 0,3)	0,1 (−0,1; 0,3)	0,1 (−0,1; 0,4)
Cambio medio (IC 95 %)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,5; −0,3)	−0,4 (−0,5; −0,3)	−0,4 (−0,5; −0,3)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	−0,1 (−0,4; 0,2)	−0,1 (−0,3; 0,1)	−0,1 (−0,3; 0,1)	−0,1 (−0,4; 0,1)
Valor p	0,53	0,29	0,34	
Cambio medio (IC 95 %)	−0,4 (−0,7; −0,1)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,6; −0,2)	−0,4 (−0,6; −0,2)
Diferencia de cambio (IC 95 %)	0 (−0,4; 0,4)	0 (−0,3; 0,3)	0 (−0,3; 0,3)	0 (−0,4; 0,4)
Valor p	0,94	0,98	0,99	
Pacientes con al menos 1 episodio (%)	16,4% N=67	18,0% N=1.125	27,0% N=2.147	14,0% N=1.993
Tasa de episodios por paciente y año	0,6 (0,5; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)	0,7 (0,6; 0,8)	0,5 (0,4; 0,6)
Razón de tasas (IC 95 %)	1,05 (0,79; 1,39)	0,91 (0,79; 1,05)	1,05 (0,91; 1,21)	0,91 (0,79; 1,05)
Valor p	0,74	0,21	0,49	0,21

Fuente: Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017

Tras 24 semanas de tratamiento con Gla-300, **las reducciones de la HbA1c** fueron similares entre los grupos de función renal, con una **baja incidencia global de hipoglucemia** en todos los grupos de función renal. **Los riesgos de hipoglucemia** se mantuvieron con los subgrupos con una TFGe inicial[16]

Tasa de hipoglucemia nocturna confirmada (glucemia capilar ≤ 70 mg/dl) a 0,9 % y a 0,8 % durante las 24 semanas de tratamiento con Gla-300, en todos los grupos de estudio[17]

Análisis por subgrupos de función renal del estudio BRIGHT[18] de otros ensayos clínicos aleatorizados: Gla-300 vs. Glar-100 vs. Deg-100 para una TFGe <60 ml/min/1,73 m²

IBMS media (IC 95 %) desde el inicio hasta la semana 24 (mejor valor para la semana 24, si falta una visita): A. Gla-300 vs. Deg-100 (-0,09 [-0,24; 0,05]); B. Gla-300 vs. Deg-100 (-0,04 [-0,22; 0,30]); C. Gla-300 vs. Deg-100 (-0,43 [-0,74; -0,12]).
Deg-100: insulina degludec 100 U/ml.
Fuente: Bergenstal RM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017

Se observó heterogeneidad del efecto del tratamiento entre los subgrupos de función renal (p=0,04). Los pacientes con insuficiencia renal (TFGe <60 ml/min/1,73 m²) tuvieron un **mayor riesgo de hipoglucemia** con Gla-300 versus Deg-100 (RR 1,64 [1,04; 2,58]; p=0,03)[18]

No hubo diferencias en la incidencia o las tasas de hipoglucemia (≤70 mg/dl) con Gla-300 vs. Deg-100 en el subgrupo con una TFGe de 60 a <90 ml/min/1,73 m² (p=0,09 y p=0,07, respectivamente)[18]

Seguridad: la incidencia de hipoglucemia y las tasas de eventos durante 24 semanas fueron comparables con ambas insulinas[18]

Resumen

- Se ha analizado la eficacia de Gla-300 en pacientes con DM2 e insuficiencia renal en ensayos clínicos aleatorizados y estudios en vida real
- Es esencial contar con planes de tratamiento individualizados para la diabetes que atiendan las necesidades particulares de cada paciente; los planes de tratamiento deben basarse en los datos existentes y en las investigaciones en curso

Bibliografía:
1. Bergenstal RM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017;
2. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
3. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
4. Fonseca V, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2011;
5. Fonseca V, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2011;
6. Fonseca V, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2011;
7. Fonseca V, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2011;
8. Bergenstal RM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017;
9. Bergenstal RM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017;
10. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
11. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
12. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
13. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
14. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
15. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
16. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
17. Rosenstock J, et al. Diabetes Care. 2017;
18. Bergenstal RM, et al. Diabetes Res Clin Pract. 2017;

Vigo Terrassa nº
Tower Terrassa
Terrassa
Tel. 93 227 40 00
Fax. 93 227 40 01
Horario: 08:00 a 15:00 horas, ininterrumpidamente
Lunes a Viernes, excepto festivos
Email: medinfo.es@sanofi.com
Web: medicalsolutions.sanofi.com
Sede Social: Avda. Diagonal, 647, planta 8
08028 Barcelona
Inscrita en el Registro de Sociedades, Hoja B-26.000, Tomo 14.000, Folio 43, Sección 8ª

Vigo Terrassa nº
Tower Terrassa
Terrassa
Tel. 93 227 40 00
Fax. 93 227 40 01
Horario: 08:00 a 15:00 horas, ininterrumpidamente
Lunes a Viernes, excepto festivos
Email: medinfo.es@sanofi.com
Web: medicalsolutions.sanofi.com
Sede Social: Avda. Diagonal, 647, planta 8
08028 Barcelona
Inscrita en el Registro de Sociedades, Hoja B-26.000, Tomo 14.000, Folio 43, Sección 8ª

MAT-ES-2000247-1.0-Dic-2020