# Fármacos a-GLP1 y su asociación con lesión renal aguda

Michelle Marisol Cedillo-Monreal[1,2], Luz Yareli Villegas-Gutiérrez, Jonathan S. Chávez-Iñiguez[2,3]

1 Hospital Regional Valentín Gómez Farías, ISSSTE, Guadalajara.

2 Universidad de Guadalajara, Centro Universitario Ciencias de la Salud. Guadalajara. México

3 Servicio de Nefrología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde. Guadalajara. México.

Los análogos de GLP-1 (aGLP1) son una familia de farmacos que imita la acción de la hormona natural GLP-1, la cual ayuda a controlar la glucosa y el apetito. Se utilizan para el manejo de la diabetes tipo 2 (DM2), y en obesidad. Actúan en el páncreas para aumentar la secreción de insulina, reducen la producción de glucagón, retrasan el vaciado gástrico y actúan en el cerebro para disminuir la sensación de hambre. Los aGLP1 se han consolidado como una de las clases terapéuticas clave en el tratamiento del síndrome cardiorrenal metabólico. A pesar de impactar positivamente en este eje, no están libres de eventos adversos. Unos de ellos es la mayor incidencia de lesión renal aguda (LRA), aunque algunos de los grandes ensayos clínicos no han demostrado un incremento significativo de esta complicación (1,2), es plausible este evento y algunos interesantes casos han sido reportados.

## aGLP1 como riesgo de LRA

Múltiples mecanismos fisiopatológicos explican esta asociación para el desarrollo de este síndrome. Describimos los más comunes:

1. Depleción de volumen secundaria a náusea, vómito y diarrea, efectos gastrointestinales reportados hasta en el 50% de los casos, los cuales pueden ser precipitantes de una LRA de características hemodinámicas, el cual puede progresar hasta presentar necrosis tubular aguda (NTA) de no tratarse oportunamente (3).

2. Incremento de natriuresis y de volumen urinario con nefropatía osmótica, mediado por efectos directos de los aGLP1 en el túbulo renal con la consecuencia reducción del volumen intravascular y consecuentemente de la perfusión tisular, sobre todo en pacientes con riñones vulnerables o con enfermedad renal crónica (ERC)(3).
3. Lesión intersticial inmunomediada, que genera nefritis tubulointersticial aguda (NTIA) reportados en biopsias renales (4, 5, 6, 7, 8).

A pesar de esta asociación fisiopatogénica, un metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demostró que los aGLP1 no aumentaron significativamente el riesgo de LRA comparado con placebo. Un ejemplo es lo reportado en el ensayo clínico LEADER, donde las tasas de eventos renales adversos fueron similares entre liraglutida y placebo (15.1 vs 16.5 eventos por 1000 pacientes-año), incluyendo tasas de LRA de 7.1 vs 6.2 eventos por 1000 pacientes-año, respectivamente (9).

Por otro lado, un metaanálisis de datos del mundo real comparó los aGLP1 con otros agentes hipoglucemiantes. Considerando contra los inhibidores SGLT2, los aGLP1 se asociaron con un incremento de 12% en el riesgo de LRA (HR 1.12, IC 95% 1.05-1.20) y 66% mas riesgo de hospitalizaciones relacionadas a diagnosticos renales (1.66, IC 95% 1.01-2.73)(10).

Para comprender mejor la asociación entre los aGLP1 y el desarrollo de LRA es indispensable su caracterización clínica reportada en la literatura, en la **Tabla 1** se presentan algunos casos y sus fenotipos.

**Tabla 1**. Escenarios clínicos de LRA y patrones histológicos

| Autor/Año | Tipo de estudio | Fármaco/Dosis | Población y escenario clínico | Hallazgos histológicos | Mecanismo probable | Desenlace |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Weise et al., 2009 (11) | Serie de casos (n=4) | Exenatida (no reportada) | DM2, síntomas GI + deshidratación; uso concomitante de IECA/diuréticos. | ATN isquémica + fibrosis intersticial; nefropatía diabética. Glomérulo isquémico. | Prerrenal + isquémica | ¾ recuperación función renal |
| López-Ruiz et al., 2010 (12) | Caso único | Exenatida 10 micrograms BID | Hombre, 20 años, DM2, IECA+diurético; FENA 4.2% Creatinina máxima 13.5 mg/dl. | No biopsia | Probable NTA | Recuperación tras suspensión |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Ferrer-García et al., 2010 (13) | Caso único | Exenatida Dosis 5 microgramos BID | Mujer, 58 años, DM2. Cr 1.09 mg/dl. Cr máx 2.57 mg/dl. | No biopsia | Probable NTA | Recuperó función renal (Cr 1.08 mg/dl) tras retiro de tratamiento. |
| Kaakeh et al., 2012 (14) | Caso único | Liraglutida 1.8 mg/día | 53 años, síntomas GI severos; pérdida de 8.9 kg. Cr máx 22.8 mg/dl | NTA parcheado + NTIA. Sin complejos inmunes glomerulares ni nódulos sarcoideos. | Depleción + NTIA | Requirió hemodiálisis, recuperación parcial Cr 1.85 mg/dl. |
| Gariani K, et al., 2013 (4) | Caso único | Liraglutida Dosis no especificada | Hombre, 83 años, DM2 y ERCG3A2. Cr 2.14 mg/dl. Cr máx 9.4 mg/dl. | Infiltración tubulointersticial difusa con eosinófilos y características de nefropatía diabética. | NTIA | Tratamiento previo con exenatida. Posible reacción cruzada con Liraglutida. Posterior a discontinuación de fármaco, Cr 3.58 mg/dl. |
| Dubois, et al., 2014 (15) | Caso único | Exenatida Dosis 5 microgramos BID | Hombre de 75 años, HAS y DM2. Cr 1.47 mg/dl. Cr máx 12.98 mg/dl. | No biopsia | Probable NTA | Uso simultáneo de ISRRA y diuréticos. Hemodiálisis por 48 hrs con retorno a Cr basal. |
| Dubois, et al., 2014 (15) | Caso único | Liraglutida Dosis 1.2 mg/d SC | Mujer de 72 años, HAS y DM2. Cr 1.10 mg/dl. Cr máx 10.53 mg/dl. | No biopsia | Probable NTA | Suspensión de fármacos y hemodiálisis por 48 horas. Retorno a creatinina basal. |
| Sharma et al., 2019 (5) | Caso único | Exenatida ER 2 mg | 52 años, síntomas GI + rash. Cr basal 0.82 mg/dl. Pérdida de 4.53 kg de peso en 5 semanas. Cr 2.81 mg/dl. | NTA + atrofia tubular + fibrosis leve | NTIA | Recuperación a Cr a 1.25 mg/dl |
| Leehay et al., 2021 (6) | Serie de casos (n=2) | Semaglutida 0.5 mg | Adultos mayores, ERC previa. Cr 1.59 | Glomeruloesclerosis + NTA + NTIA. | NTIA/progresión ERC | 1 no recuperó su función basal |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | mg/dl. Cr máx 3.50 mg/dl. | | | |
| Borkum et al., 2022 (7) | Caso único | Semaglutida 0.5 mg | Hombre cuarta década, DRA sin síntomas GI. Cr 1.05 mg/dl. Obesidad, DM2. Cr máx 12.86 mg/d. | NTA + tubulitis + NTIA | NTIA | Recuperación parcial. Cr 1.32 mg/dl. |
| Komala et al., 2022 (8) | Caso único | Dulaglutida | Hombre 78 años. Cr basal 1.25 mg/dl, Cr máxima 8.46 mg/dl. | NIA con eosinófilos Cambios secundarios a hipertensión y diabetes. | NTIA | Recuperación renal. diálisis por 2 semanas. Creatinina 1.36 mg/dl |

***Abreviaciones**:DM2, diabetes mellitus 2; ERC, enfermedad renal crónica; NTIA, nefritis tubulointersticial aguda, ECA, ensayo clínico; LRA, lesión renal aguda; HAS hipertensión arterial; iSRAA inhibidores del sistema renina angiotensina aldosterona; Cr, creatinina sérica; NTA, necrosis tubular aguda; GI, gastrointestinales.*

**Beneficios de la utilización de aGLP-1 en LRA**

Las personas que tienen carga genética para expresar más receptores de GLP1 tienen 4% menor riesgo de presentar complicaciones renales (16). La amplia distribución de receptores GLP-1 en el cuerpo (páncreas, hígado, sistema nervioso, estómago, intestino, corazón, pulmones, músculo, tejido adiposo, piel y riñones) pudiera justificar el potencial efecto benéfico, no sólo en glucosa plasmática, sino en la homeostasis en todo el organismo, con ello atenuar el riesgo de LRA. Suena razonable pensar que al estimular los receptores de GLP1 se potencializaría sus efectos positivos. En específico, los nuevos aGLP-1, gracias a su metabolismo local en los tejidos diana y composición molecular mayor, poseen protección ante el aclaramiento renal y por ende, se alejan del potencial perjuicio por depósito y acumulación tubular (17). Adicionalmente existe evidencia de efectos antiinflamatorios que atenúan la glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial.

Una revisión narrativa confirmó que los aGLP1 no aumentan significativamente el riesgo de LRA y pueden incluso conferir beneficios renales en poblaciones de alto riesgo(18). Como ejemplo, al compararlos con inhibidores DPP-4, los aGLP-1 mostraron 23% menos riesgo de ser hospitalizado con un diagnóstico de algo relacionado al riñón (0.73, IC 95% 0.65-0.83)(10). Bajo la misma línea protectora, una cohorte global evaluó específicamente el impacto de los

aGLP1 en pacientes con DM2 y enfermedad renal aguda (ERA), posterior a un seguimiento de 2 años, aquellos que consumían los aGLP1 tuvieron una asociacion de 43% menor riesgo de muerte (HR ajustado: 0.57), 22% menos eventos cardiovasculares mayores (0.88), y 27% menos eventos renales adversos mayores (0.73) comparado con no usuarios(19).

**Efectos hemodinamicos y neurohormónales que potencialmente pudieran atenuar la LRA**

Los mecanismos de nefro protección de los aGLP1 pudieran proteger e inclusive ayudar a recuperar la función renal posterior de una LRA. Las múltiples vías por las que esta protección pudiera suceder se observan en **Tabla 2**.

**Tabla 2.** Efectos de los aGLP-1 que pudieran ser benéficos evitando y tratando la LRA.

| | **Inflamación** | **Estrés oxidativo** |
|---|---|---|
| **Efecto de los aGLP1 a nivel renal** | -Suprime NF-κB<br>-Normaliza la expresión de TNFα, IL-1β, TGFβ, fibronectina, lo que inhibe quimiocinas y atrae macrófagos al sitio de daño y promueve su infiltración (MCP-1, ICAM-1)<br>-Incrementa la señalización de Wnt/β-catenina, para reducir la síntesis de proteína ECM.<br>- Disminuye la expresión de mRNA e de la cadena alfa 1 del colágeno tipo 1 (marcador de fibrosis)<br>-Reduce infiltración renal de PMN, macrófagos, células T-cooperadoras y linfocitos T-citotóxicos.<br>-Reduce la expresión génica de IFγ, TNFα y T-bet | -Disminuye la 8-hidroxideoxiguanosina, mRNA de oxidasa de NADPH 4 (NOX4)<br>-Disminuye generación de especies reactivas de oxígeno y producción de MDA<br>-Restaura el contenido de la catalasa y glutatión peroxidasa 3<br>Disminuye la expresión renal de iNOS y COX-2 |

**Abreviaturas de tabla:** 8-OHdG, 8-hidroxi-2′-desoxiguanosina; AGEs, productos finales de glicación avanzada; AKT1, quinasa serina/treonina AKT 1; AMPK, proteína cinasa activada por AMP; AOPP, productos avanzados de oxidación de proteínas; COX-2, ciclooxigenasa-2; eNOS, sintasa de óxido nítrico endotelial; GPX3, glutatión peroxidasa 3; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular 1; IL-1β, interleucina 1 beta; IL-6, interleucina 6; iNOS, sintasa de óxido nítrico inducible; MCP-1, proteína quimioatrayente de monocitos 1; MDA, malondialdehído; MMP-2, metaloproteinasa de matriz 2; ARNm, ácido ribonucleico mensajero; mTOR, diana de la rapamicina en mamíferos; NADPH, nicotinamida adenina dinucleótido fosfato; NF-κB, factor nuclear kappa B; inflamasoma NLRP3, inflamasoma que contiene el dominio NOD, LRR y pirina 3; NOX4, oxidasa de NADPH 4; p38-MAPK, proteína cinasa activada por

mitógenos p38; PTX3, pentraxina 3; RAGE, receptor para productos finales de glicación avanzada; ROS, especies reactivas de oxígeno; SIRT, sirtuinas; TGF-β, factor de crecimiento transformante beta; TNF-α, factor de necrosis tumoral alfa; TRAF3IP2, proteína 2 interactuante con el factor asociado al receptor del factor de necrosis tumoral 3; α-SMA, actina alfa del músculo liso; β-OHB, ácido beta-hidroxibutírico

**NATRIURESIS**

Diversos estudios en individuos sanos y pacientes con DM2 reportaron efectos natriuréticos inmediatos con aGLP1 (20)(21)(22)(23). Se explica porque reduce la actividad del intercambiador de sodio hidrógeno tipo 3 (NHE3) en el túbulo proximal, y consecuentemente, disminuye la reabsorción de sodio (confiriendo efecto natriurético directo).

**EFECTO MIOGÉNICO**

Debido a que se han encontrado receptores GLP1 en las células de músculo liso de la vasculatura pre-glomerular (dónde la respuesta miogénica ocurre), con su activación se atenúa significativamente la constricción de la arteriola aferente, promoviendo mejor perfusión glomerular (24).

**RETROALIMENTACIÓN TÚBULO-GLOMERULAR**

En modelos murinos, la estimulación de los receptores GLP-1 reduce la autorregulación renal, vasodilatando la arteriola aferente, aumentando el flujo sanguíneo renal y mejorando la TFG de forma aguda(25).

**EFECTO ANTIINFLAMATORIO**

En pacientes con DM2, se ha demostrado la reducción de niveles plasmáticos de especies reactivas de oxígeno (ROS), factor de necrosis tumoral (TNF), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1b (IL-1b). Dado que los niveles aumentados de ROS, inflamación y disfunción endotelial se estipulan cómo uno de los principales desencadenantes de LRA(26) pudieran impactar positivamente en este escenario clínico.

Durante LRA es común observar disglicemias. Durante estas excursiones de glucosa sérica se ha observado que los aGLP1 se asociaron a atenuar los marcadores inflamatorios. En 31 pacientes con DM, durante la hiper e hipoglucemia, aquellos que recibieron aGLP1 tuvieron

menores incrementos de IL-6, nitrotirosina y marcadores de daño endotelial y estrés oxidativo(27).

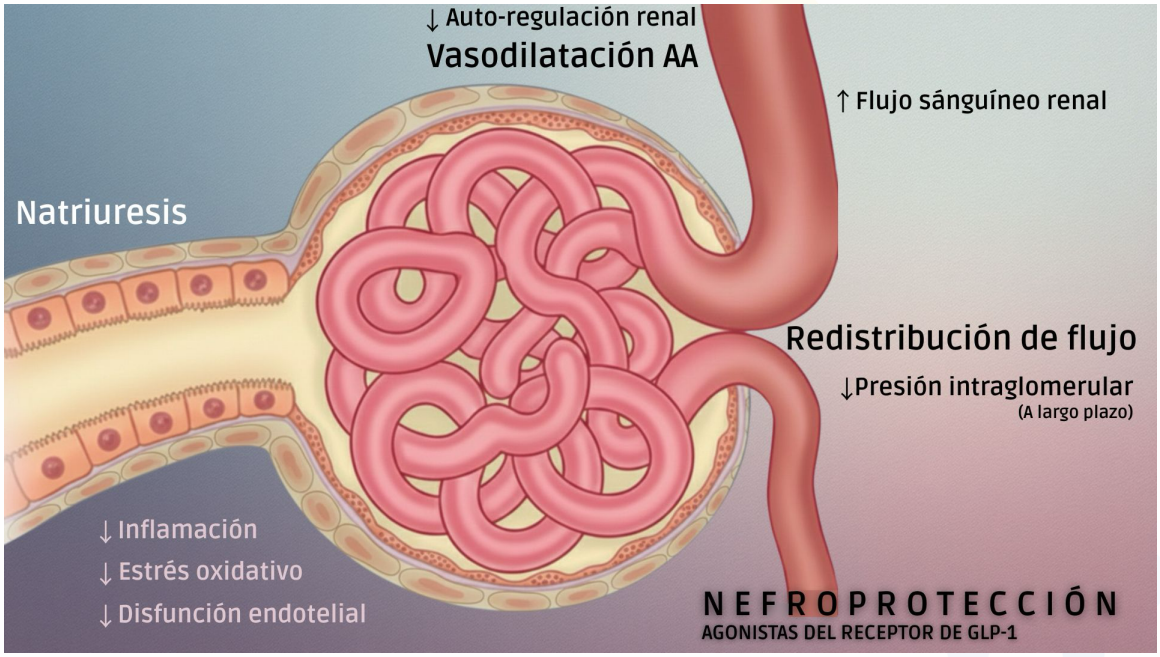
En ratas con DM, al inducir daño renal, las que recibían aGLP1, tuvieron significativamente menor expresión de marcadores de estrés oxidativo(28).

Durante LRA empeora el microbiota intestinal y existe mayor disbiosis, lo que contribuye a exacerbar la LRA. Los aGLP1 mejoran la disbiosis generando más bacterias como akkermansia y Faecalibacterium lo que promueve la producción de ácidos grasos de cadena corta, menos traslocación bacteriana intestinal y atenúa la inflamación sistémica(29).

**EFECTO SOBRE LA PERFUSION DEL TEJIDO RENAL**

Los aGLP1 mejoran la perfusión de la corteza y medula renal; en sujetos sanos, se observó por medio de técnicas de resonancia magnética con perfusión, que al infundir un aGLP1 se produjo un incremento de 13% y 32% en la corteza y médula renal, respectivamente, este efecto dura únicamente horas(30).

**Figura 1.** Potenciales mecanismos benéficos de aGLP1 en LRA.



Por estos motivos, creemos que es plausible considerar que los aGLP1 pudieran tener influencia positiva en la protección de los eventos de LRA, pero además, pudieran considerarse como agentes terapéuticos durante la LRA en pacientes estables (**Figura 1**). La implicación clínica sería al incidir en la mal adaptación celular tubular y evitando la transición patológica a ERC y en los eventos renales mayores. Esperamos que en los siguientes años se explore con más profundidad este relación existente entre los aGLP1 y LRA.

**REFERENCIAS:**

1. Pendergrass, M., Fenton, C., Haffner, S. M., & Chen, W. (2012). Exenatide and sitagliptin are not associated with increased risk of acute renal failure: a retrospective claims analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*, *14*(7), 596–600. https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01567.x

2. MacConell L, Brown C, Gurney K, Han J. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: Integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled and comparator-controlled clinical trials. Diabetes, Metab Syndr Obes. 2012;5:29–41.

3. Filippatos TD, Panagiotopoulou T V., Elisaf MS. Adverse Effects of GLP-1 Receptor Agonists. Rev Diabet Stud. 2014;11(3–4):202–30.

4. Gariani K, De Seigneux S, Moll S. Acute interstitial nephritis after treatment with liraglutide. Am J Kidney Dis. 2014;63(2):347.

5. Sharma T, Paixao R, Villabona C. GLP-1 agonist associated acute kidney injury: A case report and review. Diabetes Metab. 2019;45(5):489–91.

6. Leehey DJ, Rahman MA, Borys E, Picken MM, Clise CE. Acute Kidney Injury Associated With Semaglutide. Kidney Med. 2021;3(2):282–5.

7. Borkum M, Lau W, Blanco P, Farah M. Semaglutide-Associated Acute Interstitial Nephritis: A Case Report. Kidney Med. 2022;4(12):100561.

8. Komala MG, Renthawa J. A Case of Dulaglutide-Induced Acute Interstitial Nephritis After Many Years of Treatment With an Alternate GLP-1 Receptor Agonist. Clin Diabetes. 2022;40(4):508–10.

9. Rangaswami J, Bhalla V, De Boer IH, Staruschenko A, Sharp JA, Singh RR, et al. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes

and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020;142(17):E265–86.

10. Fishkin A, Rozenberg A, Schechter M, Sehtman-Shachar DR, Aharon-Hananel G, Leibowitz G, et al. Kidney Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Versus Other Glucose-Lowering Agents in People With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Data. Diabetes Metab Res Rev. 2025;41(5).

11. Weise, W. J., Sivanandy, M. S., Block, C. A., & Comi, R. J. (2009). Exenatide-associated ischemic renal failure. *Diabetes care*, *32*(2), e22–e23. https://doi.org/10.2337/dc08-1309

12. López-Ruiz A, Del Peso-Gilsanz C, Meoro-Avilés A, Soriano-Palao J, Andreu A, Cabezuelo J, et al. Acute renal failure when exenatide is co-administered with diuretics and angiotensin II blockers. Pharm World Sci. 2010;32(5):559–61.

13. Ferrer-Garcia JC, Martinez-Chanza N, Tolosa-Torréns M, Sánchez-Juan C. Exenatide and renal failure. Diabet Med. 2010;27(6):728–9.

14. Kaakeh, Y., Kanjee, S., Boone, K., & Sutton, J. (2012). Liraglutide-induced acute kidney injury. *Pharmacotherapy*, *32*(1), e7–e11. https://doi.org/10.1002/PHAR.1014

15. Dubois-Laforgue D, Boutboul D, Lévy DJ, Joly D, Timsit J. Severe acute renal failure in patients treated with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. Diabetes Res Clin Pract. 2014;103(3):7–9.

16. Triozzi JL, Yu Z, Giri A, Chen HC, Wilson OD, Ferolito B, et al. GLP1R Gene Expression and Kidney Disease Progression. JAMA Netw open. 2024;7(10):e2440286.

17. Bulum T. (2022). Nephroprotective Properties of the Glucose-Dependent Insulinotropic Polypeptide (GIP) and Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists. *Biomedicines*, *10*(10), 2586. https://doi.org/10.3390/biomedicines10102586

18. Kunutsor, S. K., & Seidu, S. (2025). Safety and Tolerability of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists: A State-of-the-Art Narrative Review. *Drugs*, 10.1007/s40265-025-02263-0. Advance online publication. https://doi.org/10.1007/s40265-025-02263-0

19. Pan, H. C., Chen, J. Y., Chen, H. Y., Yeh, F. Y., Sun, C. Y., Huang, T. T., & Wu, V. C.

(2024). GLP-1 receptor agonists' impact on cardio-renal outcomes and mortality in T2D with acute kidney disease. *Nature communications*, *15*(1), 5912. https://doi.org/10.1038/s41467-024-50199-y

20. Asmar, A., Cramon, P. K., Simonsen, L., Asmar, M., Sorensen, C. M., Madsbad, S., Moro, C., Hartmann, B., Jensen, B. L., Holst, J. J., & Bülow, J. (2019). Extracellular Fluid Volume Expansion Uncovers a Natriuretic Action of GLP-1: A Functional GLP-1-Renal Axis in Man. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, *104*(7), 2509–2519. https://doi.org/10.1210/jc.2019-00004

21. Gutzwiller JP, Hruz P, Huber AR, Hamel C, Zehnder C, Drewe J, et al. Glucagon-like peptide-1 is involved in sodium and water homeostasis in humans. Digestion. 2006;73(2–3):142–50.

22. Muskiet MHA, Tonneijck L, Smits MM, Kramer MHH, Diamant M, Joles JA, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. Diabetes, Obes Metab. 2016;18(2):178–85.

23. Skov J, Dejgaard A, Frøkiær J, Holst JJ, Jonassen T, Rittig S, et al. Glucagon-like peptide-1 (GLP-1): Effect on kidney hemodynamics and renin-angiotensin-aldosterone system in healthy men. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(4):664–71.

24. Greco EV, Russo G, Giandalia A, Viazzi F, Pontremoli R, De Cosmo S. GLP-1 receptor agonists and kidney protection. Med. 2019;55(6):1–14.

25. Lee B, Holstein-Rathlou NH, Sosnovtseva O, Sørensen CM. Renoprotective effects of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors-is hemodynamics the key point? Am J Physiol - Cell Physiol. 2023;325(1):C243–56.

26. Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, Gumprecht J, Stompór T. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: The targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. Int J Mol Sci. 2021;22(19):1–38.

27. Ceriello A, Novials A, Ortega E, Canivell S, La Sala L, Pujadas G, et al. Glucagon-like peptide 1 reduces endothelial dysfunction, inflammation, and oxidative stress induced by both hyperglycemia and hypoglycemia in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2013;36(8):2346–50.

28. Hendarto H, Inoguchi T, Maeda Y, Ikeda N, Zheng J, Takei R, et al. GLP-1 analog

liraglutide protects against oxidative stress and albuminuria in streptozotocin-induced diabetic rats via protein kinase A-mediated inhibition of renal NAD(P)H oxidases. Metabolism. 2012;61(10):1422–34.

29. Novoselov KS. in It Sc in It Sc. Nan. 2004;nan(nan):4–7.

30. Haddock B, Kristensen KB, Tayyab M, Larsson HBW, Lindberg U, Vestergaard M, et al. GLP−1 Promotes Cortical and Medullary Perfusion in the Human Kidney and Maintains Renal Oxygenation During NaCl Loading. J Am Heart Assoc. 2023;12(3):1–11.