

## PREGUNTA 50

# ¿Qué tratamiento hipoglucemiante es el más adecuado en los pacientes con enfermedad renal crónica?

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. Centro de Salud José Marv. Madrid

### OBJETIVO DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA

En los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), se debe planificar el tratamiento antidiabético a fin de minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia, mediante el establecimiento de unos objetivos de control glucémico seguros y una adecuada elección y dosificación de los fármacos antidiabéticos<sup>1,2</sup>.

Actualmente, se recomienda la individualización de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente<sup>3</sup>. Es difícil establecer unos objetivos basados en el filtrado glomerular (FG), ya que la mayoría de los estudios que han valorado el objetivo de control glucémico mediante la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) no tenían estratificados a los pacientes en función del FG o el aclaramiento de creatinina; a lo sumo el estado de la función renal se valor mediante los niveles de creatinina plasmática, por lo que las evidencias existentes en este sentido son limitadas. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2)  $\leq$  65 años de corta evolución y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA<sub>1c</sub> del 6,5-7 %, ya que el control estricto de la glucemia, en estos casos, puede retrasar la progresión de la lesión renal<sup>3,4</sup>. Por el contrario, en pacientes con DM2 de larga duración, con comorbilidad importante y ERC moderada-avanzada (FG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), dado su carácter de equivalente coronario, elevado riesgo de episodios de hipoglucemia y la ausencia de evidencias<sup>5</sup> sobre la prevención de la progresión de la ERC, se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA<sub>1c</sub> del 7,5-8 %) <sup>3</sup>.

### FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

#### Metformina

Se elimina principalmente sin metabolizarse, por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción

tubular. Los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica. La ficha técnica indica que no debe utilizarse en pacientes que presenten un FG inferior a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y se aconseja monitorizar anualmente la función renal. Sin embargo, la relación entre acidosis láctica y acumulación de metformina no está bien documentada<sup>6</sup>. Basándose en estudios observacionales, su empleo se considera razonablemente seguro en pacientes con FG de entre 45 y 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, monitorizando la función renal cada 3-6 meses; si el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina, monitorizar la función renal cada tres meses y no iniciar nuevos tratamientos; cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, el uso de metformina debe evitarse<sup>7</sup>. La metformina debe suspenderse temporalmente cuando existan vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación. Cuando se administren contrastes yodados o frente a una intervención quirúrgica mayor, se recomienda su suspensión 24 horas antes o, si no ha sido posible, retirarla el día de la prueba o intervención y esperar 48 horas para su reintroducción hasta comprobar la función renal del paciente<sup>8</sup>.

#### Sulfonilureas

Entre las sulfonilureas, la glibenclamida y la glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan la acción hipoglucemiante y se eliminan por la orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. El empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, puesto que es la sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia<sup>9,10</sup>.

La gliclazida y la glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que se eliminan en su mayor parte a través de la orina, de ahí que el riesgo de producir hipoglucemias graves es

menor. Pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ( $FG > 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente la función renal.

### Glinidas

Las glinidas son fármacos secretagogos, por lo que su uso puede provocar hipoglucemias<sup>11</sup>. Tienen un metabolismo hepático, con menos de un 10 % de eliminación renal y su semivida es más corta. La repaglinida puede utilizarse con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso en pacientes en diálisis. Aunque algunos estudios no han encontrado diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las glinidas y otros secretagogos<sup>9</sup>, en general se acepta que el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de glinidas es menor que con las sulfonilureas<sup>12</sup>.

### Glitazonas

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, y su excreción por la orina es inferior al 2 %. No hay acumulación de metabolitos activos en la ERC. La pioglitazona se asocia a retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca<sup>13</sup>; la retención hidrosalina es máxima cuando se usa en combinación con insulina. Aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de ERC, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga etc.) limitan su indicación. La recomendación es emplearla con precaución en pacientes con  $FG < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y evitar su indicación cuando el  $FG \text{ sea } < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ .

### Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Entre los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) están la sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina. Se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina) o como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). La sitagliptina se puede usar en dosis de 50 y 25 mg cuando el  $FG \text{ sea de } 50\text{-}30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  y  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$  (incluyendo diálisis), respectivamente<sup>14</sup>. La vildagliptina se debe usar en dosis de 50 mg si el  $FG \text{ es } < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , incluida la ERC en estadio 5<sup>15</sup>. La saxagliptina se debe administrar en dosis de 2,5 mg en los pacientes con  $FG < 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>16</sup>. La linagliptina tiene una eliminación hepatobiliar y no requiere ajuste de dosis<sup>17,18</sup>.

### Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1, al no sufrir un metabolismo específico hepático ni renal, ni eliminarse por las heces o la orina, podrían ser fármacos seguros y sin necesidad de ajuste de dosis en pacientes con ERC. Su uso está li-

mitado por los potenciales efectos adversos y la falta de experiencia clínica en estos casos. La exenatida, la exenatida LAR y la lixisenatida pueden emplearse sin ajuste de dosis en pacientes con  $FG > 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ . La exenatida puede administrarse en pacientes con  $FG \text{ entre } 30 \text{ y } 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , procediendo a una cuidadosa escalada de dosis (la dosis máxima es de  $5 \mu\text{g}$  cada 12 horas)<sup>19</sup>. La lixisenatida, según su ficha técnica, también puede emplearse con precaución en estos casos<sup>20</sup>.

### Inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2

Los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 como la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina actúan inhibiendo la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. La eficacia de los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada<sup>21</sup>. La dapagliflozina no está indicada si la  $FG \text{ es } < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>22</sup>. En pacientes que toleran bien la canagliflozina con un  $FG$  constantemente por debajo de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día e interrumpir si el  $FG$  se mantiene constantemente por debajo de  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>23</sup>. La empagliflozina también puede mantenerse en dosis de 10 mg/día si el  $FG$  desciende sistemáticamente por debajo de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , y debe interrumpirse cuando el  $FG$  se encuentre sistemáticamente por debajo de  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ <sup>24</sup>.

### Insulina

La insulina no precisa ajuste de la dosis mientras el  $FG$  no descienda a menos de  $60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ; por debajo de este  $FG$ , la dosis debe reducirse en aproximadamente un 25 %, y si baja de  $20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ , se reducirá un 50 %<sup>25</sup>.

### ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

En todos los pacientes con un **FG estimado superior a  $45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , la metformina sigue siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la DM2. Si con metformina en monoterapia no se consigue el objetivo de control glucémico, se puede asociar un iDPP-4 o bien repaglinida. La gliclazida puede ser otra opción por ser la sulfonilurea con menor riesgo de hipoglucemias y evidencias de protección renal<sup>4,9,10</sup>. Si no se alcanzase el control adecuado, se debería añadir insulina basal.

Cuando el **FG está entre  $30 \text{ y } 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$** , es recomendable reducir la dosis de metformina y monitorizar la función renal. Los iDPP-4 pueden utilizarse ajustando la dosis según se requiera. La repaglinida es otra alternativa, dada su eliminación

por vía biliar. Si con la combinación de un iDPP-4 y repaglinida no se alcanzase el objetivo de control, se pasaría a una insulina basal.

En pacientes con **FG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>** o en diálisis, la experiencia con los fármacos antidiabéticos no insulínicos es muy limitada, por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto

la repaglinida como los iDPP-4 son alternativas que se han de valorar. La linagliptina puede emplearse también en pacientes diabéticos en diálisis, incluso sin ajuste de dosis.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	En los pacientes $\leq 65$ años con DM2 de corta evolución y ERC leve (FG > 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), especialmente si presentan microalbuminuria, sin otra comorbilidad, estaría indicado alcanzar una HbA <sub>1c</sub> del 6,5-7 %
2++	En la DM2 de larga duración, con comorbilidad importante, o ERC moderada-avanzada (FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ), se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA <sub>1c</sub> del 7,5-8 %)
Grado de recomendación	Recomendación
B	Si el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , se recomienda reducir al 50 % la dosis de metformina y no utilizarla en FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
A	Se aconseja no emplear sulfonilureas con FG < 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
B	Puede administrarse repaglinida en pacientes con DM2 con FG < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
B	La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina pueden utilizarse con una reducción de la dosis al 50 % cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> . La linagliptina puede emplearse en cualquier grado de ERC, incluso en pacientes en diálisis
✓	Puede usarse insulina con FG < 40 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> reduciendo su dosis al 25 % hasta 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> y al 50 % en FG < 20 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada.

### BIBLIOGRAFÍA

- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34(1):1-12.
- Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, De Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864-83.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;9590:829-40.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;9131:837-53.
- Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312(24):2668-75.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* 2011;34:1431-7.
- Alonso-García A, Moreno Gómez R, Miranda Guardiola F, Artola-Menéndez S, Lisbona-Gil A; Sociedad Española de Cardiología. Control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados mediante procedimientos de cardiología intervencionista. Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes. Sociedad Española de

- Cardiología. Sociedad Española de Diabetes. *Med Clin (Barc)* 2012;138:207. e1-5.
9. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;2:389-94.
  10. Skoff RA, Waterbury NV, Shaw RF, Egge JA, Cantrell M. Glycemic control and hypoglycemia in Veterans Health Administration patients converted from glyburide to glipizide. *J Manag Care Pharm* 2011;9:664-71.
  11. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
  12. Hasslacher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003;3: 886-91.
  13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;10:1180-8.
  14. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira JC, Sheng D, González E, Davies MJ, et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:545-55.
  15. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:947-54.
  16. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren M, Suchower L, Gause-Nilsson I, et al. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment: a randomized controlled 52-week efficacy and safety study. *Int J Clin Pract* 2011;65:1230-9.
  17. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
  18. McGill JB, Sloan L, Newman J, Patel S, Sauce C, Von Eynatten M, et al. Long-term efficacy and safety of linagliptin in patients with type 2 diabetes and severe renal impairment: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:237-44.
  19. Ficha técnica de la liraglutida. Disponible en: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001026/WC500050017.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001026/WC500050017.pdf).
  20. Ficha técnica de la lixisenatida. Disponible en: URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130201125120/anx\\_125120\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2013/20130201125120/anx_125120_es.pdf).
  21. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74.
  22. Ficha técnica de la dapagliflozina. Disponible en: URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx\\_124487\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20121112124487/anx_124487_es.pdf).
  23. Ficha técnica de la canagliflozina. Disponible en: URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002649/WC500156456.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002649/WC500156456.pdf).
  24. Ficha técnica de la empagliflozina. Disponible en: URL: [http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx\\_128562\\_es.pdf](http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140522128562/anx_128562_es.pdf).
  25. Iglesias P, Díez JJ. Insulin therapy in renal disease. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:811-23.