

# Antidiabéticos en pacientes con función renal alterada

## Sumario

1. Enfermedad renal DM2: definición y prevalencia
2. Biguanidas: Metformina
3. Secretagogos de insulina: Sulfonilureas y Glinidas
4. Glitazonas: pioglitazona
5. Inhibidores de alfa glucosidasa: Acarbosa
6. Inhibidores DPP-4: Gliptinas
7. Incretino miméticos: Análogos de GLP-1
8. Inhibidores-SGLT2: Gliflozinas
9. Insulinas

## Presentación

La prescripción adecuada de fármacos hipoglucemiantes a pacientes diabéticos que presentan enfermedad renal crónica (ERC), siempre debe tener en cuenta la vía de metabolización de estos fármacos y su perfil de seguridad.

La ERC se define como la disminución de la función renal, expresada por un Filtrado Glomerular (FG)  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Un FG  $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  se conoce habitualmente como Enfermedad Renal Grave.

Se estima que en España la prevalencia de ERC ( $\text{FG}<60\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ) en pacientes con DM2 es del 18% y del 1,2% en pacientes con enfermedad renal grave ( $\text{FG}<30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ ). La continua aparición de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes hace necesaria la revisión del tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con ERC.

Este boletín repasa las recomendaciones de uso de los fármacos para la diabetes. Se revisan los aspectos de seguridad relacionados con la función renal.

## Resumen

- La **metformina**, está contraindicada cuando el FG es inferior a  $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , pero puede utilizarse en pacientes con FG  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ , si se realizan controles periódicos, y/o ajustes de dosis.
  - **FG entre 45 y 59 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**, realizar controles semestrales de función renal.
  - **FG entre 30 y 45 ml/min/1,73m<sup>2</sup>**, reducir la dosis a la mitad y controlar la función renal cada 3 meses.
- Las **sulfonilureas: glipizida o gliclazida** pueden utilizarse en pacientes con FG superior a  $30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Además glipizida puede utilizarse con ajuste de dosis en  $\text{FG}<30\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ .
- La **repaglinida** se elimina principalmente por vía biliar y sólo un 8% es de eliminación renal, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de ERC.
- La **pioglitazona** se metaboliza en el hígado y se excreta por heces. Puede utilizarse en cualquier estadio de ERC, aunque debe evitarse en pacientes con FG  $< 30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  por su riesgo adicional de enfermedad ósea (hipocalcemia).
- De los **Inhibidores de la enzima DDP-4**
  - **Linagliptina** tiene una eliminación casi exclusivamente biliar. Según ficha técnica puede utilizarse en IR y no necesita ajuste de dosis.
  - **Sitagliptina, saxagliptina, vildagliptina y alogliptina** precisan ajuste de dosis y control de función renal a partir de valores de  $\text{FG}<50\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ , para evitar posibles episodios de hipoglucemias.
- **Exenatida y liraglutida** no precisan ajuste de dosis en ERC leve. No se deben usar cuando  $\text{FG}<30 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ . Si  $\text{FG}<50\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ , exenatida precisa ajuste de dosis.
- **Gliflozinas:** No se recomienda el uso en pacientes con FG  $< 60 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  y suspender tratamiento si  $\text{FG}<45\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ . Existe un riesgo de enfermedad renal asociado al uso de gliflozinas.
- La dosis y el tipo de **insulina** se individualizarán para cada paciente. No se precisa ajuste de dosis si el FG  $> 50 \text{ ml/min}$ . Cuando el FG se encuentra entre 10 y 50  $\text{ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  se puede valorar reducir la dosis al 25%, y al 50% cuando el FG es inferior a  $10\text{ml/min}/1,73\text{m}^2$ .

## 1 Enfermedad renal DM2: definición y prevalencia

La enfermedad renal crónica (ERC), se define como la disminución de la función renal, expresada por una tasa de FG <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o como la presencia de daño renal de forma persistente durante al menos 3 meses (Tabla 1).

La ERC es frecuente entre las personas diabéticas, bien como una consecuencia directa de la nefropatía diabética o como una asociación de las dos enfermedades. En España se estima una prevalencia de enfermedad renal en pacientes con DM2 del 27,9% (IC 95% 25,2-30,5) (Tabla 2). Los datos se obtuvieron de un estudio<sup>1</sup> en Atención Primaria con 1.153 individuos. El 3,5% se encontraban en el estadio 1, el 6,4% en el estadio 2, el 16,8% en el estadio 3, y solo el 1,2% entre los estadios 4 y 5. La presencia de una ratio albúmina/creatinina (RAC) ≥30 mg/g fue del 15,4% (13% como micro-albuminuria, y el 2,4% como macro-albuminuria). Se encontró FG<60ml en 206 pacientes (18%).

**Tabla 1. La ERC<sup>1,2,3</sup>. Se clasifica en los siguientes estadios**

Filtrado glomerular FG ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	Normo-albuminuria	Micro-albuminuria	Macro-albuminuria
	RAC<30 mg/g	RAC 30-300 mg/g	RAC>300 mg/g
≥ 90		Estadio 1	Estadio 1
60-89,9		Estadio 2	Estadio 2
45-59,9	Estadio 3A	Estadio 3A	Estadio 3A
30-44,9	Estadio 3B	Estadio 3B	Estadio 3B
15-29,9	Estadio 4	Estadio 4	Estadio 4
<15	Estadio 5	Estadio 5	Estadio 5

RAC= ratio albúmina/creatinina

El control apropiado de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones microvasculares y la presencia de ERC influye en el control de la glucemia. Además, una tasa de filtración glomerular reducida puede producir acumulación del fármaco o de sus metabolitos activos, con el consiguiente aumento del riesgo de efectos secundarios o de hipoglucemias graves. No hay una evidencia sólida sobre la eficacia y la seguridad de los antidiabéticos, ya que los grandes ensayos excluyen a las personas con ERC o los datos disponibles proceden de estudios con muy pocos pacientes. En el caso de los nuevos antidiabéticos, la experiencia clínica con ellos es mucho menor, por tanto es necesario realizar una cuidadosa evaluación del beneficio que cada paciente puede obtener de estos nuevos medicamentos. La retirada post comercialización de algunos antidiabéticos nos recuerda que los efectos secundarios raros o a largo plazo no son siempre evidentes a partir de los datos de los ensayos clínicos y, por tanto, los nuevos medicamentos deben utilizarse con precaución.

**Tabla 2. Prevalencia de Enfermedad Renal Crónica (ERC)**

FG ml/min per 1,73 m <sup>2</sup>	Normoalbuminuria RAC<30 mg/g	Microalbuminuria RAC 30-300 mg/g	Macroalbuminuria RAC > 300 mg/g
> 90 (Estadio 1)	26%	3,14%	0,35%
60-89,9 (Estadio 2)	46,1%	6%	0,45%
45-59,9 (Estadio 3A)	8,65%	2,3%	0,7%
30-44,9 (Estadio 3B)	3,5%	1,3%	0,45%
< 30 (Estadios 4-5)	0,35%	0,35%	0,45%
RAC	Normoalbuminuria	Microalbuminuria	Macroalbuminuria
N (%)	84,6%	13,0%	2,4%
FG > 60 mL/min p 1,73 m <sup>2</sup>	82%		
FG < 60 mL/min p 1,73 m <sup>2</sup>	18%		
Total ERC en DM2	27,9%		

FG: tasa de filtrado glomerular; RAC: ratio albúmina/creatinina;

ERC: enfermedad renal crónica

## 2 Biguanidas: Metformina

La metformina es el antidiabético oral (ADO) de elección inicial para el control de la glucemia. Su mecanismo de acción principal es la reducción de la producción hepática de glucosa, inhibiendo la neo-glucogénesis, aunque también aumenta la captación muscular de glucosa y retrasa su absorción en el tracto gastrointestinal.

Las dosis de hasta 1.500 mg diarios han demostrado reducir los niveles de HbA1c aproximadamente el 1% del valor inicial en tres meses.

### Uso en ERC<sup>9,10,11,12,13</sup>

El 90% de la metformina que se absorbe se excreta inalterada por el riñón en las primeras 24 horas. Se recomienda que, en los pacientes tratados con metformina, se controle la función renal antes de iniciar el tratamiento y se vigile de forma regular.

La acidosis láctica (AL) es una complicación metabólica rara pero grave. La asociación entre AL e insuficiencia renal en pacientes tratados con met-

formina es controvertida. En una revisión de la Cochrane no se ha encontrado ningún caso de AL, fatal o no fatal, al analizar los datos combinados de 206 ensayos entre 47.846 pacientes/tratados/año con metformina y 38.221 pacientes/tratados/año sin metformina. La agencia europea del medicamento ha actualizado sus recomendaciones sobre el uso de metformina, de acuerdo a los datos publicados, autorizando su uso en pacientes con FG>30 y <59/ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Se mantiene la contraindicación en ERC grave con FG< de 30ml/min/1,73m<sup>2</sup>:

	ESTADIOS 3a (45 a 59 ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	ESTADIO 3b (30-44,95ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	ESTADIO 4-5 <30/ml/min/1,73m <sup>2</sup>
Metformina	Control función renal. Cada 6 meses. Dosis normal	Control función renal. Cada 3 meses. ½ Dosis	CONTRAINDICACIÓN ABSOLUTA

### Metformina y administración intravascular de contrastes yodados

La ficha técnica de Metformina indica que la administración intravascular de contrastes yodados en exploraciones radiológicas puede producir un fracaso renal que desembocue en la acumulación de metformina y un riesgo mayor de acidosis láctica. Este hecho no se ha logrado demostrar empíricamente. Según ficha técnica, debe suspenderse el tratamiento con metformina antes o en el momento de la exploración y no reanudarlo hasta pasadas 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal. Sin embargo no existe unanimidad en las recomendaciones de las guías que abordan este problema<sup>18,19</sup>.

Para disminuir el riesgo de afectación renal es una práctica adecuada limitar la cantidad de contraste y cuidar la hidratación del paciente. Las recomendaciones de la Sociedad Europea de Radiología Urológica del 2012 especifican la forma de manejar esta contraindicación según el estadio renal del paciente (FG).

**ESTADIOS 1-2:** FG ≥60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>: continuar tomando metformina sin cambios.

#### ESTADIO 3: FG entre 30-59 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

- Si el medio de contraste es de administración IV y el paciente tiene un FG ≥ 45 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> se puede continuar tomando metformina sin cambios.
- Si el medio de contraste es de administración intrarrenal o el paciente que va a recibir un contraste IV tiene un FG 30-44 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, debe suspender la toma de metformina 48 h antes de la administración del contraste y reiniciar su toma 48 h después de la administración del contraste, solamente si la función renal no se ha deteriorado.

**ESTADIOS 4- 5:** FG<30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La metformina está contraindicada y deben evitarse los medios de contraste yodados.

**EXPLORACIONES URGENTES:** La metformina debe suspenderse en el momento de la administración del medio de contraste. Tras la exploración, el paciente deberá vigilarse en busca de signos de acidosis láctica. Se reiniciará la toma de metformina 48 h después de la administración del contraste si la creatinina sérica/FG no se ha deteriorado con respecto a sus niveles previos a la exploración.

## 3 Secretagogos de insulina: Sulfonilureas y Glinidas

Las sulfonilureas (SU) y las metiglinidas, aunque son estructuralmente distintas, ejercen su acción antidiabética estimulando las células  $\beta$  del páncreas para que aumenten la secreción endógena de insulina.

Las SU son agentes hipo-glucemiantes de primera línea que se utilizan en aquellos pacientes en los que la metformina está contraindicada o no es tolerada, y en pacientes en los que los síntomas hiper-glucémicos requieren un control más rápido. Las metiglinidas de acción rápida se reservan para pacientes con estilos de vida erráticos a quienes les resulta difícil conseguir un control glucémico con fármacos de acción larga.

En los ensayos comparados con placebo se han alcanzado, en tres meses, reducciones de HbA1c de alrededor de 1,25% a 1,5 % con sulfonilureas y alrededor de 0,75% con metiglinidas<sup>8</sup>.

Las SU difieren en sus propiedades farmacocinéticas: la duración de acción, el metabolismo y la vía de excreción; por esta razón son distintas las precauciones y las contraindicaciones asociadas a cada molécula (ver tabla3).

### Uso en ERC<sup>9,10,11,12</sup>

Los secretagogos, en general, están asociados con un mayor riesgo de hipoglucemia. Este riesgo se incrementa en pacientes con enfermedad renal crónica y en ancianos. Las SU con metabolismo hepático como gliclazida,

glipizida y también las glinidas de acción más corta, como la repaglinida y nateglinida, pueden utilizarse en pacientes con FG superior a 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

En ficha técnica las SU se contraíndican en pacientes con insuficiencia renal grave (ERC en estadios 4 y 5) aunque en otras guías o fuentes consultadas se permite su utilización<sup>12,21,22</sup>. La glipizida, por su farmacocinética y metabolismo, podría utilizarse en cualquier estadio. La glicazida no se recomienda en ERC grave por los escasos estudios en estos pacientes. La glimepirida podría usarse en estadios 3 de ERC con precaución y dosis iniciales bajas de 1mg<sup>13 y 14</sup>.

La repaglinida<sup>10</sup> se elimina principalmente por vía biliar y sólo un 8% es de eliminación renal, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de ERC. Está contraíndicada su utilización junto con el gemfibrozilo, por la posibilidad de aumento del número de hipoglucemias si no se ajusta la dosis de repaglinida.

La nateglinida<sup>10</sup> se metaboliza por el hígado, con la formación de numerosos metabolitos activos que se eliminan por vía renal. Su metabolización a través del CYP2C9 puede provocar interacciones con diversos fármacos de uso común (amiodarona, warfarina). Se han descrito hipoglucemias graves asociadas a su empleo en enfermedad renal<sup>11</sup> y, por ello, no se aconseja su uso en pacientes con ERC grave.

**Tabla 3. Secretagogos orales y uso en ERC**

FÁRMACO		USO EN INSUFICIENCIA RENAL <sup>12,22</sup>
Glipizida	Metabolismo hepático, metabolitos inactivos	Estadio 4 y 5: puede usarse, con precaución, dosis inicial 2,5mg, titulando dosis lentamente y vigilar hipoglucemia.
Glimepirida	Metabolismo hepático. Los metabolitos mantienen el 33% actividad hipoglucemante	Estadio 3: puede usarse con precaución. Dosis inicial 1mg y titular con cuidado, pequeño riesgo de hipoglucemia. Estadio 4 y 5: contraíndicada.
Gliclazida	Metabolismo hepático. Metabolitos inactivos	Estadios 4 y 5: no recomendada, poca información.
Repaglinida	Metabolismo hepático. Metabolitos inactivos	Estadios 4 y 5: no contraíndicada. Iniciar con dosis bajas (0,5 mg) y titular con cuidado.
Nateglinida	Metabolismo hepático. Metabolitos ligera actividad hipoglucemante. 16% se excreta inalterada	Estadio 4: no recomendada. Estadio 5: contraíndicada.

## 4 Glitazonas: pioglitazona

La pioglitazona aumenta la sensibilidad a la insulina mediante el incremento de la captación y utilización de la glucosa en músculo y tejido graso. También disminuye, aunque en menor medida, la neo-glucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático.

Las glitazonas son fármacos de segunda línea de tratamiento en aquellos pacientes que la metformina o las sulfonilureas estén contraíndicadas o no se toleran bien y en triple terapia en pacientes que no alcanzan el control glucémico con la combinación de dos antidiabéticos.

Con la pioglitazona se ha demostrado una reducción de aproximadamente el 1% de HbA1c basal en comparación con placebo. Sólo debe continuarse el tratamiento con pioglitazona en pacientes que a los seis meses han reducido la HbA1c en un 0,5% a partir de los niveles previos al tratamiento.

### Uso en ERC

Se metaboliza en el hígado y se excreta por heces, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de ERC. Sin embargo, hay que tener en cuenta que hasta un 40% de los pacientes con diabetes y proteinuria persistente o albuminuria, tiene una enfermedad cardiovascular y, en este caso,

la utilización de pioglitazona podría no ser adecuada, ya que su uso se asocia con aumento de peso por retención hídrica. Está contraíndicada en caso de insuficiencia cardiaca o hepática.

### Seguridad

Se ha identificado un aumento del riesgo de fracturas distales en el 1,9% de las mujeres tratadas durante 3,5 años con pioglitazona frente al 1,1% de las tratadas con el comparador<sup>23,24</sup>. Por esta razón sería prudente evitar su uso en pacientes con Enfermedad Renal en estadio 4 o 5 ya que tienen un riesgo adicional de enfermedad ósea (hipocalcemia).

En Francia y Alemania la pioglitazona ha sido retirada del mercado por un posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga. La EMA recomienda<sup>25</sup> que la pioglitazona se evite en pacientes con cáncer de vejiga y se use con precaución en aquellos con antecedentes y solo se mantenga su uso en caso de beneficio claro. Debe advertirse a los pacientes en tratamiento con pioglitazona que estén alerta por la posible aparición de sangre en la orina, orina de un color rojo, urgencia urinaria o dolor al orinar, ya que podrían ser síntomas de cáncer de vejiga.

## 5 Inhibidores de la alfa glucosidasa: Acarbosa

La acarbosa es un inhibidor de glucosidasas alfa, especialmente sacarasa. Esto ralentiza la digestión y absorción de carbohidratos en el intestino delgado y por lo tanto reduce el aumento de las concentraciones de glucosa en la sangre después de una comida.

A pesar de las reducciones de HbA1c de hasta 1% en los ensayos clíni-

cos, es un fármaco que se utiliza poco en la práctica clínica ya que muchos pacientes encuentran los efectos adversos gastrointestinales intolerables. En pacientes con insuficiencia renal ( $FG < 25 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$ ) se produce un aumento de las concentraciones plasmáticas, pero se desconoce la importancia clínica de esta acumulación.

## 6 Inhibidores DPP- 4: Gliptinas

La DPP-4 es una enzima que descompone las hormonas incretinas (GLP1) antes de haber ejercido su efecto sobre la liberación de insulina. Los inhibidores de la DPP-4 bloquean esta enzima, lo que mejora la actividad de las incretinas en respuesta a la glucosa ingerida por vía oral, estimulando la secreción de insulina e inhibiendo el glucagón.

En promedio, estos fármacos reducen la HbA1c 0,5% a 0,75% en comparación con el placebo. La eficacia de los inhibidores de la DPP-4 deberá revisarse al cabo de seis meses y continuar sólo cuando se ha producido una respuesta de reducción de HbA1c de 0,5% respecto de los niveles pre-tratamiento.

Los inhibidores de la DDP-4 son tratamientos de segunda línea en los

pacientes en los que están contraindicados o no toleran la metformina o las sulfonilureas. Pueden ser parte de la terapia triple en aquellos pacientes que no alcanzan su objetivo de HbA1c con la combinación de ambas terapias de primera línea.

### Uso en ERC<sup>9,10,11,22</sup>

A partir de valores de  $FG < 50 \text{ ml/min}/1,73 \text{ m}^2$  sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y vildagliptina precisan ajuste de dosis. Linagliptina tiene una eliminación casi exclusivamente biliar, lo que permite su uso en todos los casos sin ajuste de dosis. Los pacientes deben ser supervisados para controlar el deterioro de la función renal y los posibles episodios de hipoglucemias.

	ESTADIOS 1, 2 y 3a ( $FG > 50 \text{ mL/min}$ )	ESTADIO 3b ( $FG 30-50 \text{ mL/min}$ )	ESTADIO 4 ( $FG 15-30 \text{ mL/min}$ )	ESTADIO 5 ( $FG > 15 \text{ mL/min}$ )
Sitagliptina	1 dosis (100 mg /1 día)	½ dosis (50 mg /1 día)	¼ dosis (25 mg /1 día)	¼ dosis (25 mg /1 día)
Vildagliptina	1 dosis (50 mg 2/día)	½ dosis (50 mg /1 día)	½ dosis (50 mg /1 día)	50 mg /1 día. experiencia limitada
Saxagliptina	1 dosis (5 mg /1 día)	½ dosis (2,5 mg /1 día)	½ dosis (2,5 mg /1 día)	No recomendada
Linagliptina	1 dosis (5 mg /1 día)	1 dosis (5 mg /1 día)	1 dosis (5 mg /1 día)	1 dosis (5 mg /1 día)
Alogliptina	1 dosis (25 mg /1 día)	½ dosis (12,5 mg /1 día)	¼ dosis (6,25 mg /1 día)	¼ dosis (6,25 mg /1 día)

## 7 Incretino miméticos: Análogos de GLP-1

La exenatida y la liraglutida son péptidos similares al glucagón-1. La GLP-1 es una de las hormonas que dispara la secreción de insulina en el páncreas cuando aumenta el nivel de glucosa en sangre después de una comida e inhibe la secreción de glucagón. Enlentece el vaciamiento gástrico y disminuye el apetito.

Los ensayos con GLP-1 han demostrado una reducción adicional de HbA1c del 0,8-1% cuando se añade a la metformina o a una SU como terapia dual y reducciones de hasta 1,5% cuando se utilizan en triple terapia con metformina y una SU. Sin embargo, la adición de placebo a estos agentes en la terapia triple consigue reducciones de 0,5%, por lo tanto la reducción en términos reales puede ser alrededor de 1%. Los beneficios adicionales de reducción de peso son del 4,4% hasta 5,5% respecto al valor basal en los pacientes con un IMC de 40 kg/m<sup>2</sup>. Los análisis coste-eficacia realizados por el NICE han colocado estos fármacos como agentes de tercera línea en pacientes con un IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>.

Su uso debe ser revisado a los seis meses de inicio del tratamiento y continuar solo si se ha comprobado una reducción de al menos el 1% de HbA1c y una pérdida de peso de al menos 3% del peso inicial<sup>5</sup>.

### Uso en ERC<sup>9,10,11,22</sup>

• **Exenatida** es eliminada principalmente por filtración glomerular. Se puede utilizar sin ajuste de dosis cuando  $FG > 50 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ . En pacientes con FG de entre 30 y 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, se precisa ajuste de dosis, con un escalamiento cuidadoso de la dosis de 5 a 10 microgramos,

ya que se han notificado casos de empeoramiento de ERC y porque puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se usa en combinación con una SU o en pacientes tratados con IECA/ARAII. No se recomienda su uso en ERC en estadios 4 y 5 (aclaramiento de  $FG < 30 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

• **Liraglutida** se degrada por completo y no se excreta en la orina y las heces. Estas características indican que podría utilizarse en todas las etapas, sin embargo la seguridad de liraglutida no está completamente establecida en ERC. No se precisa ajuste de dosis con liraglutida en ( $FG > 60 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ), ni en ERC moderada ( $FG 30-59 \text{ mL/min}/1,73 \text{ m}^2$ ), aunque la experiencia en estadio 3 es limitada. La falta de experiencia en estadios 4 y 5 desaconsejan su utilización<sup>7</sup>.

• **Dulaglutida, Albiglutida y Lixisenatida.** No es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La experiencia en pacientes con insuficiencia renal grave (<30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o en casos de insuficiencia renal en fase terminal es muy limitada, por ello no se recomienda.

### Seguridad

Los pacientes tratados con analógicos de GLP-1 sufren con frecuencia diarrea, náuseas y vómitos. Estas reacciones adversas son más frecuentes en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Este tipo de acontecimientos gastrointestinales pueden producir deshidratación y empeorar la función renal.

**8****Inhibidores -SGLT2: Gliflozinas**

Las gliflozinas o inhibidores del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son la dapagliflozina, la canagliflozina y la empagliflozina. Reducen la glucemia porque favorecen la eliminación de la glucosa a través de la orina mediante la inhibición del co-transportador SGLT2, que se localiza casi exclusivamente en el riñón y es responsable de la reabsorción de cerca del 90% de la glucosa filtrada por el glomérulo. Su inhibición mejora la resistencia a la insulina y disminuye los valores de (HbA1c).

Pero además, los inhibidores de SGLT2, podrían alterar la hemodinámica renal, mediante el bloqueo de la resorción de sodio en el túbulos proximal. De esta manera se aumentaría la excreción de sodio, con una disminución del volumen plasmático y una reducción de la presión arterial. De hecho, la diuresis osmótica (pérdida de agua y sodio) asociada a su mecanismo de acción, puede inducir deshidratación y alteraciones relacionadas, como hipotensión y síntope, sobre todo en pacientes vulnerables.

Están indicados en monoterapia, en pacientes en quienes el uso de metformina se considera inadecuado; o bien como tratamiento complementario a otros medicamentos hipoglucemiantes como la insulina o metformina.

Es objeto de discusión<sup>26</sup> que puedan atribuirse efectos beneficiosos en mortalidad CV a empagliflozina en pacientes de alto riesgo, con datos que provienen de un único ensayo que no estaba diseñado para evaluar eficacia y teniendo en cuenta el elevado número de muertes CV de clasificación dudosa. Tampoco se puede considerar todavía que empagliflozina tenga propiedades nefroprotectoras o que se trate de un efecto de clase de los inhibidores de SGLT2, debido a las limitaciones del diseño del ensayo y al carácter exploratorio de estas variables renales.

**Uso en ERC<sup>9,10,11,12</sup>**

Debido a su mecanismo de acción, la eficacia hipoglucemante de las gliflozinas depende de la función renal. No debe iniciarse en pacientes con un FG<60ml/min/1,73m<sup>2</sup> y debe interrumpirse cuando el FG esté sistemáticamente por debajo de 45ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Es importante monitorizar la función renal antes de iniciar tratamiento con inhibidores de SGLT-2 y anualmente. Cuando hay un tratamiento concomitante con diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de receptores de angiotensina (ARAII) y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o si la función renal está próxima a insuficiencia renal moderada, monitorizar la función renal de 2 a 4 veces al año.

No se recomienda el inicio del tratamiento en pacientes mayores de 75 años debido a la experiencia terapéutica limitada. La incidencia de eventos adversos en estos pacientes es elevada, se trata de un grupo especialmente vulnerable debido a una reducción de la sensación de sed y de la ingesta líquida, además de que están disminuidos los mecanismos de homeostasis.

**Seguridad**

Desde su comercialización, las agencias de medicamentos Española (AEMPS) y Norteamericana (FDA) han emitido notas de seguridad sobre el grupo de gliflozinas:

- Se han notificado<sup>27</sup> casos de lesión renal aguda en pacientes tratados con canagliflozina o dapagliflozina; algunos requirieron hospitalización y diálisis. En aproximadamente la mitad de los casos, la lesión renal aguda ocurrió en el primer mes de tratamiento y la mayoría de los pacientes mejoraron después de dejar de tomarlo. Antes de prescribir una gliflozina, deben considerarse los factores que pueden predisponer a los pacientes a sufrir una lesión renal aguda. Entre ellos, hipovolemia, insuficiencia renal crónica, insuficiencia cardíaca congestiva y medicamentos concomitantes. Se debe interrumpir de forma temporal en cualquier situación de ingesta oral reducida, como enfermedad aguda o ayuno, o con pérdidas de líquidos, como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor. Deben realizarse controles a los pacientes para detectar signos y síntomas de lesión renal aguda, en cuyo caso el tratamiento se debe interrumpir cuanto antes.
- Debe considerarse el riesgo de cetoacidosis diabética<sup>28</sup> en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2 ante la presencia de sintomatología inespecífica debiendo, en caso de sospecha, suspender el tratamiento y realizar determinación de cuerpos cetónicos.
- Existen evidencias sobre un posible aumento en el riesgo de fracturas<sup>29</sup> óseas y disminución de la densidad mineral ósea en la cadera y columna lumbar frente a placebo para canagliflozina. Los datos son dudosos y escasos para dapagliflozina.

**ESQUEMA DE UTILIZACIÓN DE ANTIIDIABÉTICOS SEGÚN ESTADIOS DE FUNCIÓN RENAL**

		ESTADIO 1-2	ESTADIO 3 A	ESTADIO 3 B	ESTADIO 4	ESTADIO 5
FG ml/min/1,73m <sup>2</sup>		90	60	45	30	15
BIGUANIDAS	Metformina					
SULFONILUREAS	Glicopizida					
	Cliclazida					
	Glimepirida					
GLINIDAS	Repaglinida					
	Nateglinida					
INHIBIDORES ALFA GLUCOSIDASA	Acarbosa					
GLITAZONAS	Pioglitazona					
	Sitagliptina					
Inhibidores DPP-IV	Vildagliptina					
	Saxagliptina					
	Linagliptina					
	Alogliptina					
Análogos GLP-1	Exenatida					
	Liraglutida					
	Dulaglutida					
	Albiglutida					
	Lixisenatida					
INHIBIDORES S GLT-2	Dapagliflozina					
	Canagliflozina					
	Empagliflozina					

# 9 Insulina

Los pacientes incapaces de mantener un buen control glucémico con medicación oral y los pacientes con niveles basales de glucosa altos que necesitan una rápida normalización es probable que requieran añadir insulina a su tratamiento.

## Uso en ERC<sup>11,12,13,14</sup>

La dosis y el tipo de insulina se individualizarán para cada paciente con el fin de alcanzar los niveles objetivos glucemia sin episodios hipo-glucémicos. No existen recomendaciones específicas sobre ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, conviene tener presente que, la mitad del aclaramiento de insulina se realiza vía renal y, por tanto, los pacientes con alteraciones agudas de la función renal tendrán que incrementar sus controles de glucemia y es probable que necesiten una

disminución de la dosis de insulina.

Se han establecido determinadas recomendaciones generales para la dosificación de la insulina en estos pacientes<sup>12</sup>.

- No se precisa ajuste de dosis si el FG es superior a 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- La dosis de insulina podría reducirse un 25% cuando el FG se encuentra entre 10 y 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.
- La dosis podría reducirse un 50% cuando el FG es inferior a 10ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

La gastroparesia es una complicación que aparece en pacientes con diabetes e insuficiencia renal crónica que puede ralentizar la absorción de alimentos. En los pacientes que utilizan insulina a la hora de la comida, el pico de eficacia de la insulina puede no coincidir con el pico de glucosa en sangre, lo que puede ocasionar descontrol y episodios de hipoglucemias<sup>11</sup>.

## Edad y enfermedad renal<sup>10</sup>

Existe un descenso progresivo de la función renal en edades avanzadas debido a cambios estructurales y funcionales, aunque no todos los individuos desarrollan ERC. De media, la función renal disminuye 1ml/min/1,73m<sup>2</sup> a partir de los 40 años. En ancianos tampoco está claro en qué parte la disminución de filtrado es fisiológico y a partir de qué nivel puede considerarse anormal. La progresión en el deterioro de la función renal parece acelerarse en ancianos con morbilidad asociada, como la diabetes. Un estudio canadiense estima la prevalencia de ERC en mayores de 65 años en el 30,8% (12,2% en estadios 1 y 2 y el 18,6 % en estadios 3 a 5). En pacientes institucionalizados, con estancias de larga duración, la prevalencia de ERC sería del 50%. A partir de los datos de una cohorte del Reino Unido se realizó una estimación del valor de la mediana del FG por tramo de edad.

Grupo de edad	Mediana FG (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )
70 a 79	69 (57 a 81)
80 a 89	58 (45 a 71)
90 a 107	49 (38 a 62)

## Bibliografía

1. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study Rodriguez-Ponceles et al. BMC Nephrology 2013; 14:46 2 of 8 <http://www.biomedcentral.com/1471-2369/14/46>
2. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica Nefrología 2008;28(3):273-282 | Doi:SEN-semFYC
3. National Kidney Foundation KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update. Am J Kidney Dis. 2012;60(5):850-886
4. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Bover J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatges E, Falcá L, Gamarra J, Gracia S, Hernández-Moreno J, Llisterri-Caro JL, Mazón P, Montañés R, Morales-Olivas F, Muñoz-Torres M, de Pablos-Velasco P, Santiago A, Sánchez-Celaya M, Suárez C, Tranche S. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34(2):243-62
5. William T. Cefalu, MD American Diabetes Association-European Association for the Study of Diabetes Position Statement: Due Diligence Was Conducted EDITORIAL Diabetes Care June 2012 vol. 35 no. 1201-1203.
6. European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet, Avaglim. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2010/09/news\\_detail\\_001119](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119).
7. Nicolau Ramis J, Masniquel Comas L. Los nuevos antidiabéticos en el punto de mira... ¿razones de seguridad o caza de brujas? Endocrinología y nutrición: órgano de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, 2012, vol. 59, no 1, p. 1-8.
8. Inzucchi SE, Bergenfelz RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015 Jan;38(1):140-149.
9. Hamilton C.A. (2012). Pharmacological management of type 2 diabetes mellitus in patients with CKD. Journal of Renal Care 38(Suppl. 1), 59-66
10. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Solà E, Morillas C, Jover A, Coronel, Navarro-González J, De Álvaro FA propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2 Nefrología 2012;32(4):419-426 | Doi. 10.3265/
11. Lubowsky ND, Siegel Anastassiou R, Pittas G. Management of Glycemia in Patients with Diabetes Mellitus and CKD American Journal of Kidney Diseases, Vol 50, No 5 (November), 2007: pp 865-879
12. P. Arnouts et al. Glucose - lowering drugs in C K D. Nephrol Dial Transplant (2014) 29: 1284-1300
13. Sterner G, Elmståhl S, Frid A Renal Function in a Large Cohort of Metformin Treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2012;12(5):227-231
14. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2016/10/WC500214248.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf)
15. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. Diabetes Care. 2011;34:1431-7.
16. NICE 2009. Actualizaciones en March 2010, July 2011 Review the dose of metformin if the serum creatinine exceeds 130 micromol/litre or the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is below 45 ml/minute/1.73m<sup>2</sup>
17. Sterner G, Elmståhl S, Frid A Renal Function in a Large Cohort of Metformin Treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2012;12(5):227-231
18. Goergen et al Systematic Review of Current Guidelines, and Their Evidence Base, on Risk of Lactic Acidosis after Administration of Contrast Medium for Patients Receiving Metformin Radiology: Volume 254: (1) January 2010 <http://radiology.rsna.org/content/254/1/261.full.pdf>.
19. Contrast Media Guidelines. Version 8.0 The Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology ESUR May 2012 Disponible en: <http://www.esur.org/guidelines/sp/index.php#>
20. Guidelines with Regard to Metformin-Induced Lactic Acidosis and X-ray Contrast Medium Agents ACR manual on Contrast media version 8 2012 p43.
21. The Renal Drug Handbook. 3nd ed. Ashley C, Currie A, editors. Oxford: Radcliffe Medical Press; 2009
22. Ioannidis I Diabetes treatment in patients with renal disease: Is the landscape clear enough? World J Diabetes. 2014 Oct 15;5(5):651-8.
23. Dormary et al Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROActive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial The Lancet 2005 (366), 19493, 1279-1289.
24. Notas Informativas Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Incremento de riesgo de fracturas pioglitazona y rosiglitazona 2007, [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI\\_2007-05\\_rosiglitazona.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2007/docs/NI_2007-05_rosiglitazona.pdf)
25. Notas Informativas Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS Pioglitazona: resultados de la evaluación europea sobre su posible asociación con el cáncer de vejiga.[http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH\\_13-2011.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_13-2011.pdf)
26. Empagliflozina ¿resultados cardiovasculares y renales? Ojo de Markov dic 2016 <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/ojo-markov/empagliflozina-resultados-cardiovasculares-renales>
27. La FDA refuerza las advertencias relacionadas con el riñón para los medicamentos para la diabetes canaglifllozina (Invokana, Invokamet) y dapagliflozina (Farxiga, Xigduo XR) disponible en. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm507413.htm>
28. <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/cim-sacyl/seguridad-medicamentos/alertas-notas-seguridad/recomendaciones-riesgo-cetoacidosis-diabetica-asociada-uso->
29. <http://www.saludcastillayleon.es/portalmedicamento/es/noticias-destacados/noticias/fda-refuerza-advertencias-relacionadas-funcion-renal-medica>
30. Genitourinary Renal Insufficiency Geri-RxFiles: En: Assessing Medications in Older Adults, 2nd Ed Nov 2015 pag 63