

FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS Y ENFERMEDAD RENAL



La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) debuta más precozmente en Canarias que en el resto de España, siendo la prevalencia de nefropatía diabética el triple de la media nacional¹. Su manifestación más temprana es la microalbuminuria con filtrado glomerular (FG) normal o alto. El control deficiente de la DM acelera la progresión de la enfermedad renal crónica (ERC).

En pacientes diabéticos se recomienda un abordaje integral de los factores de riesgo cardiovascular y un objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 7 %. Se debe individualizar el objetivo de control en caso de pacientes con riesgo de hipoglucemias, comorbilidades importantes que reduzcan la expectativa de vida, y/o DM de larga evolución con historia previa de mal control glucémico (Algoritmo 1 y Tabla 1). No hay evidencias que indiquen cuál es el nivel óptimo de HbA_{1c} para los pacientes en diálisis^{2,3}.

Los pacientes con DM frecuentemente requieren fármacos antidiabéticos para alcanzar el control metabólico. En caso de ERC, el aclaramiento renal de los fármacos antidiabéticos disminuye a la vez que el FG, con lo que se prolonga la vida media de eliminación de estos fármacos, aumenta su concentración en plasma y con ello el riesgo de hipoglucemia y otros efectos adversos dosis dependientes. Como norma general **se recomienda evaluar el FG antes de comenzar con un nuevo medicamento antidiabético, y controlarlo periódicamente después al menos una vez al año, y antes de iniciar el tratamiento con cualquier medicamento concomitante que pueda tener un impacto negativo en la función renal.**

El objetivo del presente documento es ofrecer criterios prácticos de indicación y ajuste de dosis de medicamentos antidiabéticos en los distintos grados de ERC.

METFORMINA Se debe determinar el FG antes de iniciar el tratamiento y regularmente desde su inicio⁴: al menos una vez al año en pacientes con función renal normal y de dos a cuatro veces al año en pacientes con un aclaramiento de creatinina próximo al límite inferior del valor normal y en pacientes de edad avanzada⁵. Distintos consensos recomiendan^{6,7,8}:

- Si FG > 45 (ERC leve, estadios 1 y 2): considerar que su uso es razonablemente seguro.
- Si FG 30-45 (ERC moderada, estadio 3a y 3b): reducir dosis al 50% (según últimas recomendaciones de las Agencias Reguladoras^{9,10}).
- Si FG < 30 (ERC grave, estadios 4 y 5), la metformina está contraindicada. Suspender temporal o definitivamente en pacientes que presenten factores de riesgo para desarrollar acidosis láctica⁴: insuficiencia respiratoria y/o hipoperfusión periférica severa, insuficiencia cardíaca severa o descompensada, hepatopatía avanzada, antecedente de acidosis láctica previa o alcoholismo inveterado. La acidosis láctica es una complicación metabólica rara pero grave que puede aparecer en caso de hipoxia y uso de metformina (5/100.000 pacientes/año, similar a otros hipoglucemiantes¹¹). Suspender temporalmente su administración ante circunstancias que pongan en riesgo la función renal (vómitos, diarrea, radiocontrastes, cirugía mayor).

SULFONILUREAS Aumenta el riesgo de hipoglucemia en la ERC, estando contraindicadas con FG < 30, y en tratamiento con hemodiálisis⁴.

- **Gliclazida** y **glipizida**, metabolizadas en el hígado a metabolitos inactivos¹², pueden utilizarse en pacientes con FG > 30⁵, ajustando la dosis y monitorizando cuidadosamente al paciente⁴.
- **Glibenclamida**⁴ y **glimiperida**⁴ son metabolizadas en el hígado a metabolitos más débiles, pero de eliminación urinaria, por lo que su uso incluso en dosis bajas no es aconsejable en pacientes con FG < 50 por el mayor riesgo de hipoglucemias.

GLINIDAS

- **Repaglinida** es un secretagogo oral de acción corta que se elimina principalmente por vía biliar y sólo un 8% es de eliminación renal, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de ERC, incluso en pacientes en diálisis^{4,12}. Por ello es el secretagogo más recomendable en los pacientes con ERC. A pesar de ello se debe iniciar con una dosis baja de 0,5 mg, ya que puede producir hipoglucemias, aunque el riesgo es menor que con las sulfonilureas¹³.

- **Nateglinida**⁴: como se degrada a metabolitos activos que se excretan a nivel renal puede ser preciso ajustar la dosis en los pacientes con ERC moderada o grave, e incluso algunos documentos de consenso⁵ no la recomiendan en ERC.

GLITAZONAS O TIAZOLIDINEDIONAS (TZD) en Tabla).

- **Pioglitazona** se metaboliza en el hígado y se excreta a través de las heces, por lo que se puede utilizar en cualquier estadio de la ERC excepto en diálisis, sin necesidad de ajuste de dosis. Si FG < 30 hay que tener precaución por aumento de posibilidad de provocar efectos adversos (aumento de peso, edema, agravamiento de la insuficiencia cardíaca)⁴.

INHIBIDORES DE LA GLICOSILASA Ver Tabla.

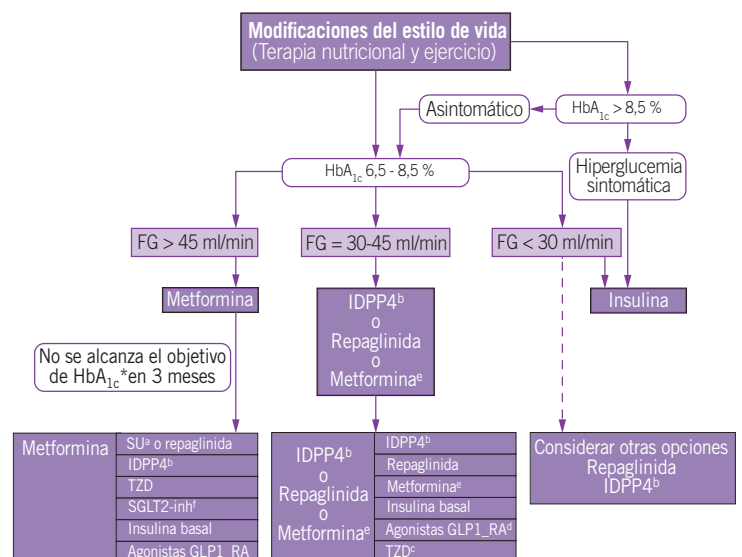
INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA-4 (IDPP4) en Tabla).

AGONISTAS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 (aGLP1) en Tabla).

INHIBIDORES DE LOS CO-TRANSPORTADORES DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 (iSGLT-2) en Tabla). Su eficacia como reductores de la reabsorción renal de glucosa disminuye en ERC moderada y es prácticamente nula en ERC avanzada^{4,14}. Considerar interrumpir el tratamiento temporalmente ante ingesta oral reducida como enfermedad aguda o ayuno, o con pérdidas de líquidos como enfermedad gastrointestinal o exposición excesiva al calor. Si ocurre la insuficiencia renal aguda, suspender inmediatamente el tratamiento.

INSULINA¹². Se puede utilizar en cualquier estadio de ERC, siendo de elección en los pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal. El régimen de insulina se adaptará al objetivo de control y puede ser una terapia convencional o un tratamiento intensivo, si bien conviene recordar que la pauta bolo-basal es la que presenta una tasa de hipoglucemias más baja. Como normas iniciales, que deben adaptarse a cada paciente mediante la monitorización de glucosa, podemos señalar: FG > 50: no se precisa ajuste de dosis; FG 50-10: precisará una reducción del 25% de la dosis previa de insulina; FG < 10: precisará una reducción del 50% de la dosis previa de insulina.

Algoritmo 1. Indicación de antidiabéticos según filtrado glomerular⁵



a Evitar glibenclamida. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimiperida solo si FG > 60.

b Ajustar dosis, salvo linagliptina. **c** Vigilar retención hidrosalina.

d Exenatida y lixisenatida: ajustar dosis.

e Metformina: no recomendable en general; usar solo a mitad de dosis y monitorizar función renal.

f No recomendados si FG < 60.

Tabla 1. Ajuste de dosis de antidiabéticos según filtrado glomerular⁴

Estadio de ERC (FG en ml/min/1.73m ²) ^{3,12}		LEVE		MODERADA		GRAVE	TERMINAL
		1	2	3a	3b	4	5
		FG ≥ 90 (Dosis inicial)	FG ≥ 60-89	FG ≥ 45-59	FG ≥ 30-44	FG ≥ 15-29	FG < 15
BIGUANIDA	METFORMINA	500 a 850 mg, 2-3 veces al día	No ajuste*	- Inicio: 500-850 mg/día. - Máximo: 500 mg/12h. - Evitar si la función renal no es estable. - Control cada 3- 6 meses.	- No iniciar trat. Puede continuarse. - Reducir p. ej. a 1/2 de dosis máxima. - Evitar si función renal no es estable. Control cada 3 meses.	No recomendada	No recomendada
	GLICLAZIDA	30 mg/día	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada	No recomendada
SULFONILUREAS	GLIMEPIRIDA	1 mg/día	No ajuste*	Precaución. Riesgo de hipoglucemia	No recomendada	No recomendada	No recomendada
	GLIPIZIDA	5 mg/día	Inicio 2,5 mg/día	Inicio 2,5 mg/día	Inicio 2,5 mg/día	Inicio 2,5 mg/día	Inicio 2,5 mg/día
	GLIBENCLAMIDA	2,5 a 5 mg/día (½ en > 65 a)	No ajuste*	Dosificar con precaución**	Dosificar con precaución**	No recomendada	No recomendada
	REPAGLINIDA	0,5 - 1 mg	No ajuste*	No ajuste*	Inicio con 0,5mg	Inicio con 0,5mg	Inicio con 0,5mg
GLINIDAS	NATEGLINIDA	60 mg, 3 veces al día	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	Información insuficiente	Información insuficiente
	PIOGLITAZONA	15-30 mg/día	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada
INHIBIDORES DE LA ALFA-GLUCOSIDASA	ACARBOSA	50-100 mg, 3 veces al día	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No si FG < 25	No recomendada
	MIGLITOL	50 mg, 3 veces día	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No si FG < 25	No recomendado
IDPP4	SITAGLIPTINA	100 mg mg/día	No ajuste*	50 mg/24h	50 mg/24h	25 mg/24h	25 mg/24h
	VILDAGLIPTINA	50 mg/12 h	No ajuste*	50 mg/24 horas	50 mg/24 horas	50 mg/24 horas	50 mg/24 horas
	SAXAGLIPTINA	5 mg/24 h	No ajuste*	2,5 mg/24h	2,5 mg/24h	2,5 mg/24h	No recomendada
	LINAGLIPTINA	5 mg/24 h	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*
	ALOGLIPTINA	25 mg/24 h	No ajuste*	No ajuste*	12,5 mg/24h	6,25 mg/24h	- 6,25 mg/24h - No en diálisis peritoneal
ArGLP1	EXENATIDA	5 µg/12 h sc	No ajuste*	No ajuste*	- Experiencia limitada - Precaución al subir dosis de 5 µg a 10 µg	No recomendada	No recomendada
	EXENATIDA LAR	2mg sc, 1 vez a la semana	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada si FG < 50	No recomendada	No recomendada
	LIRAGLUTIDA	0,6 mg/24 h sc	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada	No recomendada
	LIXISENATIDA	10 µg/24 h sc	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada	No recomendada
	ALBIGLUTIDA	30 mg sc, semanal	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada	No recomendada
	DULAGLUTIDA	0,75 mg sc, semanal	No ajuste*	No ajuste*	No ajuste*	No recomendada	No recomendada
ISGLT2	CANAGLIFLOZINA	100 mg/día	No ajuste*	- Sólo si toleran - Ajuste 100mg/24h	Suspender si FG < 45	No recomendada	No recomendada
	DAPAGLIFLOZINA	10 mg/día	No ajuste*	No recomendada	No recomendado	No recomendada	No recomendada
	EMPAGLIFLOZINA	10 mg/día	No ajuste*	- Solo si se tolera - Ajustar a 10 mg/d	Suspender si FG < 45	No recomendada	No recomendada
INSULINA		No ajuste*		FG 50-10 : reducción 25% dosis			FG < 10 : 50% dosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Servicio Canario de la Salud. Estrategia de abordaje de la enfermedad renal crónica en Canarias. 2014. <http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/bc606047-d1f6-11e4-b8de-159dab37263e/EnfermedadRenalCronica.pdf>.
2. American Diabetes Association standards of medical care in diabetes-2017. Diabetes Care 2017;40 (sup 1):S1-S138.
3. Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. Suppl. 2013; 1-150. <http://www.kdigo.org>.
4. Fichas técnicas en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>.
5. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artalejo S, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de consenso. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34:34-35. <http://scielo.usc.es/pdf/nefrologia/v34n1/especial2.pdf>.
6. Type 2 diabetes in adults: management | Guidance and guidelines | NICE (Internet) Diciembre 2015. <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28>.
7. Davoren P. Safe prescribing of metformin in diabetes <http://www.australianprescriber.com/magazine/37/1/2/5>.
8. Canadian Diabetes Association Clinical practice guidelines 2015- Full guidelines. <http://guidelines.diabetes.ca/fullguidelines>.
9. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: La FDA actualiza las advertencias relativas al uso de la metformina en ciertos pacientes con una función renal deteriorada. <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm496734.htm>.
10. Agencia Europea del Medicamento. El uso de metformina para tratar la diabetes se amplía a pacientes con insuficiencia renal moderada. Recomendaciones para actualizar la información a los pacientes con insuficiencia renal en los medicamentos. Octubre 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2016/10/WC500214248.pdf.
11. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(4):CD002967. <http://jmanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/216377>.
12. Martínez-Castelao, Alberto, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. Aten Primaria, 2014;46(9):501-519. <https://www.semanticscholar.org/urn:501-519>.
13. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glybude with other secretagogues and with insulin. Diabetes Care 2007;30:389-94.
14. U.S. Food and Drug Administration. Anuncio de seguridad de canagliflozina y dapagliflozina. <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM507426.pdf>.

AUTORES: Ángela Gutiérrez Pérez (especialista en Medicina Familiar y Comunitaria)
José Juan Alemán Sánchez (especialista en Medicina Familiar y Comunitaria).

Edita: Dirección General de Programas Asistenciales del Servicio Canario de la Salud / SERVICIO CANARIO DE LA SALUD. **ISSN:** 1889-0989.
Depósito Legal: GC 1103-2008.

Todas las publicaciones editadas se pueden consultar a través de la Web del Servicio Canario de la Salud: <http://goo.gl/VdDK4Y>.



Comité Editorial:

Presidenta	Fidelina de la Nuez Viera (Farmacéutica y Jefa de Sección de Uso Racional del Medicamento y Control de la Prestación).
Vocales	Mercedes Plasencia Núñez (Farmacéutica). Nuria Bañón Morón (Farmacéutica). José Luis Castellano Cabrera (Médico de Familia). Ana Teresa López Navarro (Farmacéutica). Elena López Muñoz (Farmacéutica). Ángela Martín Morales (Farmacéutica).
Coordinadora	Erika Montes Gómez (Medico de Familia).