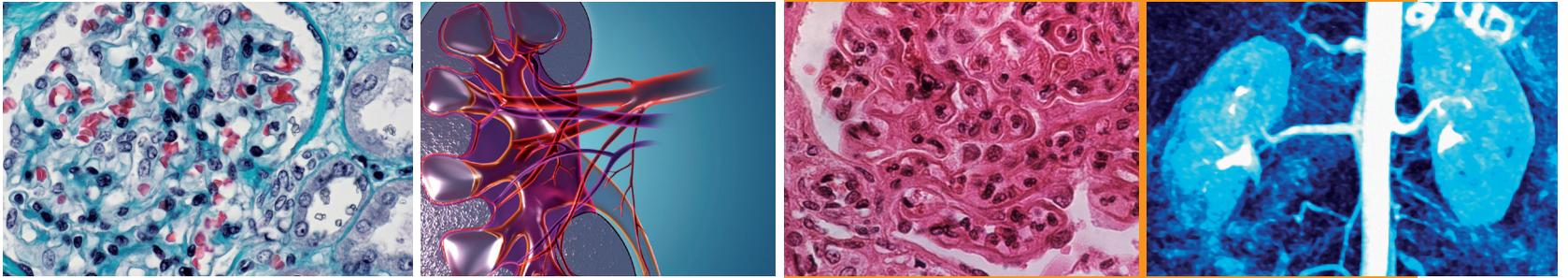


DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA



**Importancia pronóstica
de la nefropatía diabética.
Objetivos terapéuticos.
Tratamiento de la
hiperglucemia en la ND**

Autores:

Dr. Francisco Coronel Díaz
Dr. Josep Maria Galcerán Gui
Dr. José Luis Górriz Teruel
Dra. Ana Jover Fernández
Dr. Carlos Morillas Ariño
Dr. Javier Nieto Iglesias
Dra. Eva Solá Izquierdo

MÓDULO 2



Título original: *Diabetes y enfermedad renal crónica. Módulo 2. Importancia pronóstica de la nefropatía diabética. Objetivos terapéuticos. Tratamiento de la hiperglucemia en la ND.*

Autores:

Dr. Francisco Coronel Díaz

Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid.

Dr. Josep Maria Galcerán Gui

Servicio de Nefrología, Fundació Althaia, Manresa (Barcelona). Universitat Internacional de Catalunya.

Dr. José Luis Górriz Teruel

Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB).

Dra. Ana Jover Fernández

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Dr. Carlos Morillas Ariño

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Dr. Javier Nieto Iglesias

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario, Ciudad Real.

Dra. Eva Solá Izquierdo

Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Director del Grupo Editorial Nefrología-S.E.N.:

Dr. D. Carlos Quereda Rodríguez-Navarro

Jefe de Servicio de Nefrología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Edición del Grupo Editorial Nefrología de la Sociedad Española de Nefrología



Depósito legal: B-23044-2012

ISBN: 978-84-15134-48-0

PLUSMEDICAL

Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª

08917 Badalona

info@plusmedical.es

Edición patrocinada por Boehringer Ingelheim y Lilly

© Copyright 2012. Grupo Editorial Nefrología

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción, sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.





ÍNDICE

3

Capítulo 1
Importancia de la albuminuria/proteinuria
y de la insuficiencia renal en la nefropatía
diabética como marcador de progresión renal
y de enfermedad cardiovascular

Dr. Josep Maria Galcerán Gui

8

Capítulo 2
Objetivos terapéuticos en el paciente con
nefropatía diabética: glucemia, presión arterial,
lípidos y antiagregación

Dr. Javier Nieto Iglesias

15

Capítulo 3
Manejo de la hiperglucemia en el paciente con
diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

Dra. Eva Solá Izquierdo, Dr. Carlos Morillas Ariño,
Dra. Ana Jover Fernández, Dr. José Luis Górriz Teruel,
Dr. Francisco Coronel Díaz





Capítulo 1. Importancia de la albuminuria/proteinuria y de la insuficiencia renal en la nefropatía diabética como marcador de progresión renal y de enfermedad cardiovascular

Dr. Josep Maria Galcerán Gui

Servicio de Nefrología, Fundació Althaia, Manresa (Barcelona).
Universitat Internacional de Catalunya

FISIOPATOLOGÍA DEL DAÑO RENAL EN LA DIABETES

En el curso de la diabetes se producen determinados fenómenos hemodinámicos y no hemodinámicos que comportan daño renal. Los primeros consisten fundamentalmente en una vasodilatación mayor de la arteriola aferente¹, mediada entre otros factores por la interacción entre glucosa y óxido nítrico, que juntamente con el mayor efecto vasoconstrictor de la angiotensina II (Ang II) sobre la arteriola eferente conlleva un aumento de la presión intraglomerular e hiperfiltración de las nefronas. Entre los mecanismos no hemodinámicos, los productos generados por las vías de metabolización de la glucosa provocan hipertrofia celular mesangial y la acumulación de matriz extracelular^{2,3}. Asimismo, la membrana basal glomerular pierde componentes como los glucosaminoglicanos, lo cual reduce su carga negativa, que en condiciones normales dificulta su penetración por proteínas de la misma carga, como la albúmina.

En una gran proporción de pacientes diabéticos, la acción conjunta de estos factores ocasiona en el tiempo la aparición de microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina medida por cociente albúmina/creatinina en orina 30-299 mg/g), que puede progresar a macroalbuminuria (≥ 300 mg/g) y finalmente a insuficiencia renal (figura 1).

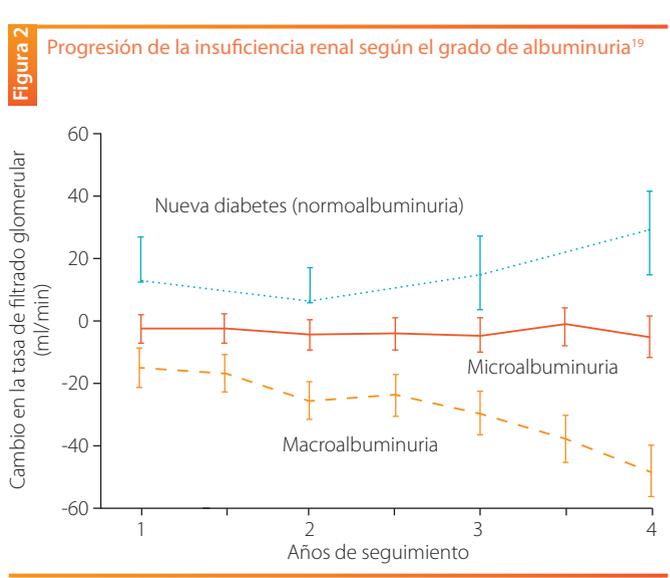
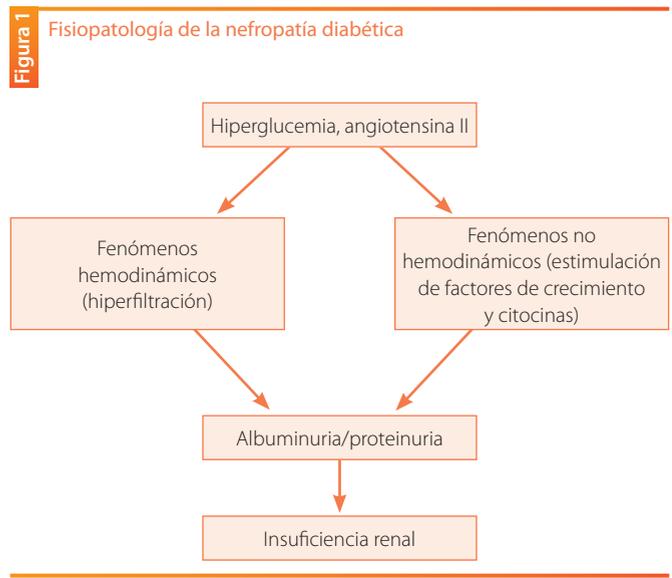
ALBUMINURIA Y PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

La asociación entre proteinuria y el desarrollo de insuficiencia renal es bien conocida desde hace varias décadas⁴. Una vez aparece macroal-

buminuria, la caída del filtrado glomerular se acelera a un ritmo de unos 11 ml/min/año (figura 2), aunque puede llegar a ser tan pronunciada como 20 ml/min/año. En un paciente con función renal normal, esto significa la necesidad de tratamiento renal sustitutivo en menos de 7-8 años.

Aunque en la observación a corto-medio plazo no se aprecia esta progresión acelerada en pacientes con microalbuminuria, hace unos 30 años los popularmente conocidos como los «tres mosqueteros» de la nefropatía diabética, Mogensen, Parving y Viberti, establecieron esta condición como un claro factor de riesgo para el desarrollo de futura macroalbuminuria e insuficiencia renal. En aquellas primeras series, el 80% de los pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria pasaron a macroalbuminuria en los siguientes diez años, en contraposición al 0% de los pacientes normoalbuminúricos⁵. Cuando esta misma observación se trasladó a los pacientes con diabetes tipo 2, la relación siguió siendo muy importante, fundamentalmente en el valor predictivo negativo: sólo el 6% de los pacientes normoalbuminúricos progresaba a macroalbuminuria. La relación como predictor positivo, aun siendo importante (22% de pacientes con microalbuminuria progresaban), no era tan fuerte como en los diabéticos tipo 1⁶, traduciendo la posible etiología multifactorial de la albuminuria (edad, hipertensión arterial, hiperglucemia) en los pacientes con diabetes tipo 2.

Estas observaciones iniciales, basadas en el seguimiento de un pequeño número de pacientes, se han confirmado posteriormente en los grandes estudios: el rango basal de proteinuria fue el mejor predictor de insuficiencia renal terminal en los dos principales estudios de intervención en nefropatía diabética tipo 2: los estudios RENAAL



DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

(Reduction in Endpoint in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) e IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). En el estudio RENAAL, los pacientes con proteinuria < 558 mg/g evolucionaron a insuficiencia renal terminal a un ritmo de 18,7 por 1.000 pacientes-año, mientras que aquéllos con proteinuria ≥ 2.545 mg/g lo hicieron a un ritmo doce veces superior: 227,8 por 1.000 pacientes-año⁷. La elevación previa de creatinina plasmática también fue un factor asociado con la evolución a insuficiencia renal terminal⁷.

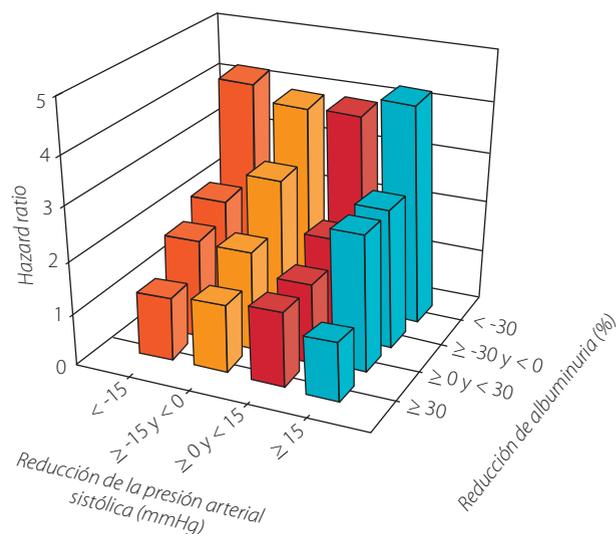
Y no sólo en pacientes con rangos elevados de proteinuria. En el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), también en diabéticos tipo 2, valores elevados de excreción urinaria de albúmina incluso dentro del rango de la normalidad se asociaron a una mayor progresión a macroalbuminuria e insuficiencia renal⁸.

¿Es la proteinuria un simple marcador del daño renal o consiste realmente en un factor lesivo que contribuye al empeoramiento? En casos de proteinuria muy elevada como en el mieloma, la formación de cilindros proteicos puede ocasionar obstrucción tubular, rotura de la membrana basal tubular, extravasación del contenido tubular y finalmente inflamación intersticial y fibrosis. Pero niveles menores de proteinuria también podrían ser tóxicos: es bien conocido que cuando las proteínas pasan la barrera glomerular son en parte reabsorbidas por fagocitosis por células del túbulo proximal. Dentro de dichas células, los fagosomas se fusionan con lisosomas y las proteínas entran en un proceso de hidrólisis⁹. Estos productos de degradación de la albúmina reabsorbida se han involucrado en la inducción de citocinas inflamatorias (interleucina [IL]-6, IL-8), factores fibrogénicos (factor de crecimiento transformante beta), factores de transcripción (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y factores de proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), que finalmente provocarían la infiltración del intersticio renal por células inflamatorias y el desarrollo de fibrosis^{10,11}.

La evidencia indirecta de la importancia fisiopatológica de la proteinuria como factor lesivo renal la obtenemos de los ensayos clínicos donde el bloqueo del sistema renina-angiotensina, que reduce en mayor medida la proteinuria que otros tratamientos antihipertensivos para el mismo grado de reducción de la presión arterial, comportó una menor progresión a insuficiencia renal terminal. En el estudio RENAAL, el tratamiento con el bloqueador del receptor AT1 de la Ang II (antagonista de los receptores de angiotensina II [ARA II]) losartán se asoció a un 25% menos de progresión de insuficiencia renal medida como duplicación de la creatinina plasmática basal y un 28% menos de evolución a insuficiencia renal terminal¹². Cuando analizaron los resultados según la evolución de la proteinuria, aquellos que redujeron la proteinuria inicial en más de un 30% presentaron casi cuatro veces menos progresión a insuficiencia renal terminal que aquellos que la aumentaron en más de un 30%, con relación progresiva en los grupos intermedios¹³ (figura 3). También en el estudio IDNT, el tratamiento con el ARA II irbesartán comportó una disminución del riesgo de duplicar la creatinina plasmática basal del 33-37% respecto a las otras estrategias antihipertensivas¹⁴. De nuevo, la reducción de la proteinuria basal era el principal factor asociado con protección renal¹⁵.

La evolución de niveles menores de proteinuria también parece relacionarse con el pronóstico renal. En el estudio STENO-2, en pacientes diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, la progresión a macroalbuminuria se asociaba a una tasa de reducción del filtrado glomerular de 5,4 ml/min/año; los pacientes que se mantuvieron en microalbuminuria perdieron función renal a un ritmo de 3,7 ml/min/año, y aquellos que normalizaron su excreción urinaria de albúmina lo hicieron al ritmo más lento, 2,3 ml/min/año¹⁶.

Figura 3 Riesgo de desarrollo de insuficiencia renal terminal según la evolución de la proteinuria basal en el estudio RENAAL¹³



Otros tratamientos dirigidos al control de otros factores de progresión de la enfermedad renal como la hipertensión arterial y la hiperglucemia también podrían ejercer su efecto protector en parte por la reducción de proteinuria. En un reciente estudio en población japonesa con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, el control glucémico estricto (hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}] < 7%) se asoció a hasta seis veces menos progresión a macroalbuminuria, y el control de presión arterial a más de tres veces menor progresión¹⁷.

Ciertamente, la progresión a insuficiencia renal en pacientes con diabetes tipo 2 es posible en ausencia previa de albuminuria⁸, pero también es cierto que en estos pacientes coexisten otros factores de riesgo de enfermedad renal crónica, como hipertensión y dislipemia, que pueden causar otros tipos de nefropatía, como la isquémica.

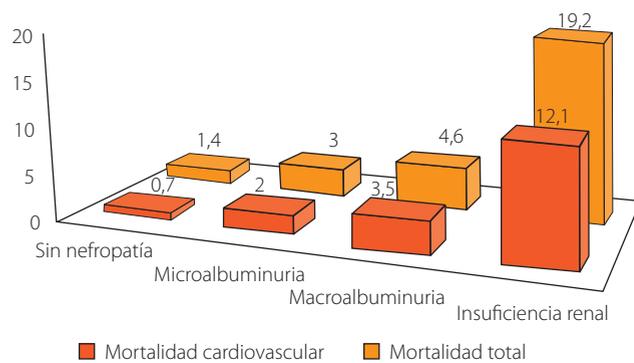
ALBUMINURIA, INSUFICIENCIA RENAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Los pacientes diabéticos tienen una morbilidad cardiovascular aumentada respecto a la población general¹⁸, traduciendo las complicaciones macrovasculares específicas de la hiperglucemia y la mayor incidencia en estos pacientes de otros factores de riesgo, como la hipertensión, la obesidad y la dislipemia.

Sin embargo, con respecto a dicha tasa de morbilidad y mortalidad cardiovascular, existe una gran diferencia entre la población diabética según el grado de afectación renal que presenten. En los pacientes del estudio UKPDS, la tasa anual de mortalidad fue 1,4% en los pacientes normoalbuminúricos, 3,0% en los microalbuminúricos, 4,6% en los macroalbuminúricos y 19,2% si tenían elevada la creatinina plasmática. La etiología cardiovascular de esta mortalidad también fue creciente: 51%, 66%, 75% y 63% en los cuatro grupos, respectivamente¹⁹ (figura 4).

En el otro gran estudio de morbilidad en diabetes tipo 2, el ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation), cada incremento de 10 veces la albuminuria basal (que corresponde de hecho a cambiar de categoría de normo a micro y de micro a macroalbuminuria) comportaba un riesgo 60% superior de padecer un evento cardiovascular y, para

Figura 4 Tasa de mortalidad anual (%) total y de etiología cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2 según el estadio de afectación renal en el United Kingdom Prospective Diabetes Study⁸



cada reducción a la mitad del filtrado glomerular, dicho riesgo cardiovascular aumentaba un 50%²⁰ (figura 5).

Recientemente se ha estudiado la relación entre las tasas de mortalidad y los distintos factores de riesgo en los grandes ensayos en diabetes tipo 2. Las tasas variaban desde las más bajas de menos de 1 por 100 pacientes-año hasta las más elevadas de 5,9-8,2 por 100 pacientes-año. Con cierta sorpresa, los investigadores relatan la nula relación del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, HbA_{1c} e índice de masa corporal con el aumento de dichas tasas; pero sí observan una relación con la edad, el tiempo de duración de la diabetes y la presión arterial sistólica. Sin embargo, la relación más potente se establece con los marcadores de daño renal: albuminuria y aumento de la creatinina plasmática²¹.

Estas observaciones no son exclusivas para la población diabética y confirman hallazgos similares en amplios estudios poblacionales. Un reciente metaanálisis de 21 estudios que involucraban más de 1,2 millones de personas concluye que, en comparación con los individuos con niveles más bajos de albuminuria (5 mg/g), los pacientes con una media de 30 mg/g presentan una mortalidad 1,63 veces superior, y en aquéllos con una media de 300 mg/g, la mortalidad se incrementa 2,22 veces²². De nuevo vemos este aumento de un 60% de riesgo para cada cambio de «estatus» albuminúrico. Es de interés que valores dentro del rango de la normalidad

(10 mg/g), pero mayores que el valor de referencia, ya implicaban un aumento significativo de un 20% en la mortalidad. En referencia a la función renal, comparados con los individuos con función normal (media de filtrado glomerular 95 ml/min/1,73 m²), aquéllos con reducción moderada del filtrado (45 ml/min/1,73 m²) presentaban un 57% más de mortalidad, y el riesgo se multiplicaba por 3,14 en pacientes con insuficiencia renal grave (15 ml/min/1,73 m²). De nuevo, valores de filtrado glomerular en el límite de la normalidad (60 ml/min/1,73 m²) también comportaban un riesgo significativamente mayor (18%)²².

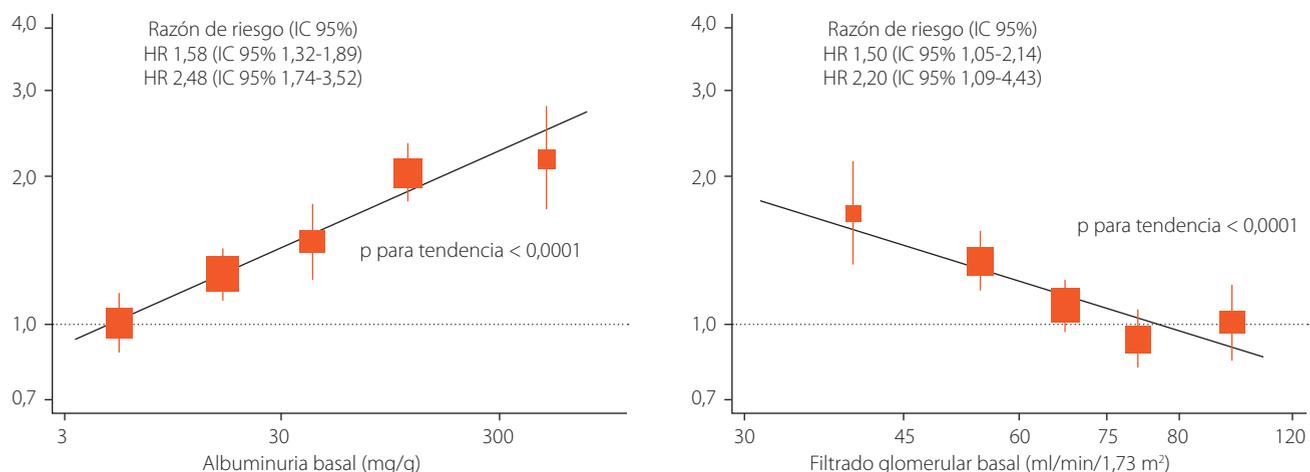
La insuficiencia renal crónica comporta toda una serie de alteraciones que están relacionadas con el daño vascular. La hipertensión arterial es más prevalente, más grave y de más difícil manejo, y con mayor frecuencia se presenta en patrones circadianos *non-dipper*, de peor pronóstico. La hipervolemia facilita la aparición de insuficiencia cardíaca y las alteraciones del metabolismo mineral (hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia) promueven la calcificación vascular. Anemia, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad bajo, mayor estrés oxidativo y acúmulo de toxinas urémicas que promueven la inflamación completan un entorno sombrío en el que la arteriosclerosis avanza con rapidez²³.

La relación entre microalbuminuria y enfermedad cardiovascular, sin embargo, parece menos obvia mecanísticamente. Una interpretación lógica sería que, si el endotelio glomerular representa una barrera significativa al filtrado de albúmina²⁴, cualquier situación que afecte a la función endotelial, local o generalizadamente, puede traducirse en mayor excreción urinaria de albúmina.

Varios estudios demuestran una buena correlación entre microalbuminuria y disfunción endotelial medida como alteración de la vasodilatación dependiente de endotelio en arteria braquial^{25,26}, y también con otros marcadores subclínicos de lesión vascular, como hipertrofia ventricular izquierda²⁷ o engrosamiento arterial²⁸. La disfunción endotelial es un estadio precoz de la arteriosclerosis, y ésta, a su vez, causa de eventos cardiovasculares. El nivel de albuminuria podría, pues, informar del grado de salud vascular del individuo.

El nivel de albuminuria podría ser no sólo un marcador de riesgo, sino también un indicador de mejoría del pronóstico: los investigadores del estudio RENAAL analizaron la morbimortalidad cardiovascular según la evolución de la proteinuria y observaron una reduc-

Figura 5 Eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 en el estudio ADVANCE según el grado basal de albuminuria y filtrado glomerular²⁰



HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

ción de un 18% en los eventos cardiovasculares y una disminución del 27% en la insuficiencia cardíaca para cada reducción del 50% en la albuminuria²⁹. Un estudio a largo plazo en pacientes diabéticos japoneses con microalbuminuria observó una reducción de los eventos cardiovasculares en aquellos que disminuyeron el nivel basal de albuminuria en más de un 50%³⁰.

Otros estudios en nefropatía no diabética con niveles menores de proteinuria muestran hallazgos en el mismo sentido. En el estudio LIFE (The Losartan Intervention For Endpoint reduction in Hypertension study), realizado en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda, la reducción de un nivel basal elevado de albuminuria comportó una reducción del 30% en el objetivo combinado de muerte cardiovascular, ictus e infarto de miocardio³¹.

La albuminuria podría ser, pues, un objetivo terapéutico en el tratamiento para reducir la morbimortalidad cardiovascular. Ya hemos mencionado el beneficio que en este aspecto aportan el control de la presión arterial, el control glucémico y de manera específica el bloqueo del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Algunos estudios comparativos han demostrado que el poder antialbuminúrico puede diferir entre distintos fármacos antagonistas de dicho sistema. En el estudio AMADEO (Telmisartan vs Losartan in Hypertensive type-2 Diabetic Patients with Overt Nephropathy), realizado en pacientes diabéticos tipo 2 con macroalbuminuria, tras un año de tratamiento telmisartán redujo la excreción urinaria de albúmina en un 29,8%, mientras que losartán lo hizo en un 21,4% (p = 0,027), lo que representa un poder antiproteinúrico un 30% superior para telmisartán³². Si este mayor efecto protector renal podría resultar en mayor protección cardiovascular a largo plazo es actualmente una cuestión especulativa.

INTEGRANDO ALBUMINURIA Y FILTRADO GLOMERULAR EN LA EVALUACIÓN DE LA NEFROPATÍA DIABÉTICA

Como ya se ha puesto en evidencia en párrafos anteriores, ambas, albuminuria y tasa de filtrado glomerular, son variables continuas relacionadas con el pronóstico renal y cardiovascular. Para categorizar mejor el riesgo de los pacientes, y con el conocimiento ya mencionado de que no todos los pacientes diabéticos con filtrado glomerular reducido presentan albuminuria, los investigadores del estudio ADVANCE analizaron el valor predictivo de integrar ambos parámetros. Con los datos del estudio observaron que ambas variables tenían una relación independiente con los eventos y que el peor pronóstico lo presentaba el grupo con filtrado glomerular reducido (< 60 ml/min/1,73 m²) y macroalbuminuria (> 300 mg/g), que tenía un riesgo 3,2 veces mayor de eventos cardiovasculares, 5,9 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y 22,2 mayor riesgo de eventos renales en comparación al grupo normoalbuminúrico con filtrado ≥ 90 ml/min/1,73 m²³³.

La observación de este fenómeno en otros estudios realizados en pacientes con afectación renal por múltiples etiologías y también en población general³⁴⁻³⁷ ha acabado ejerciendo una notable influencia en las guías de práctica clínica de la enfermedad renal crónica, que han incluido en sus recomendaciones la utilización integrada de ambos parámetros tanto para el estadiaje como para la evaluación del riesgo renal y cardiovascular de los pacientes³⁸ (figura 6).

Se debe determinar la albuminuria, evaluar el filtrado glomerular y actuar en consecuencia. En pacientes con nefropatía diabética, con el objetivo de conseguir mejores resultados clínicos, los datos sugieren que las estrategias terapéuticas que se asocian a una mayor reducción de la albuminuria podrían ser más cardio- y vasculoprotectoras, además de su beneficio en enlentecer la progresión de la enfermedad renal.

Figura 6 Riesgo integrado conjunto (mortalidad total y cardiovascular, progresión de insuficiencia renal) según la tasa de filtrado glomerular y el nivel de albuminuria (guías clínicas KDIGO 2009)³⁸

				Estadios de albuminuria, descripción y niveles (mg/g)				
				A1		A2		A3
				Óptimo y normal-alto		Alto		Muy alto y nefrótico
				< 10	10-29	30-299	300-1.999	≥ 2.000
Estadios de FG, descripción y niveles (ml/m por 1,73 m ²)	G1	Alto y óptimo	> 105					
			90-104					
	G2	Leve	75-89					
			60-74					
	G3a	Leve-moderado	45-59					
	G3b	Moderado-grave	30-44					
G4	Grave	15-29						
G5	Fallo renal	< 15						

FG: filtrado glomerular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hostetter TH, Troy JL, Brenner BM. Glomerular hemodynamics in experimental diabetes mellitus. *Kidney Int* 1981;19:410-5.
2. Mora-Fernández C, Macía Heras M, Martínez-Castelao A, Górriz Teruel JL, De Álvaro Moreno F, Navarro-González JF. Fisiopatología de la nefropatía diabética. *Nefro Plus* 2008;1:28-38.
3. Zamora MJ, Rehues G, Martínez-Amenós A, Galcerán JM. Efecto multiplicador de glucosa y angiotensina II en la nefropatía diabética experimental. *Hipertension* 2001;18(Num. ext.):54.
4. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med* 1985;78:785-94.
5. Mogensen CE, Christensen CK. Predicting diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. *N Engl J Med* 1984;311:89-93.
6. Mogensen CE. Microalbuminuria predicts clinical proteinuria and early mortality in maturity-onset diabetes. *N Engl J Med* 1984;310:356-60.
7. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, Cooper ME, de Zeeuw D, Grunfeld JP, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:761-7.
8. Retnakaran P, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, UKPDS Study Group. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes UK. *Prospective Diabetes Study 74. Diabetes* 2006;55:1832-9.
9. Maunsbach AB. Absorption of I-125-labeled homologous albumin by rat kidney proximal tubule cells. A study of microperfused single proximal tubules by electron microscopic autoradiography and histochemistry. *J Ultrastruct Res* 1966;15:197-241.
10. Zandi-Nejad K, Eddy AA, Glasscock RJ, Brenner BM. Why is proteinuria an ominous biomarker of progressive kidney disease? *Kidney Int* 2004;Suppl 92:S76-89.
11. Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288-96.
12. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861-9.
13. Eijkelkamp WB, Zhang Z, Remuzzi G, Parving HH, Cooper ME, Keane WF, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1540-6.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851-60.
15. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, Hunsicker LG, Braden G, Champion de Crespigny PJ, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2005;45:281-7.
16. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2784-8.
17. Katayama S, Moriya T, Tanaka S, Tanaka S, Yajima Y, Sone H, et al. Low transition rate from normo- and low microalbuminuria to proteinuria in Japanese type 2 diabetic individuals: the Japan Diabetes Complications Study (JDCS). *Diabetologia* 2011;54:1025-31.
18. de Grauw WJ, van de Lisdonk EH, van den Hoogen HJ, van Weel C. Cardiovascular morbidity and mortality in type 2 diabetic patients: a 22-year historical cohort study in Dutch general practice. *Diabet Med* 1995;12:117-22.
19. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, Tan M, Knowler WC, Mitch WE, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1996;335:1636-42.
20. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan B, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al; on behalf of the ADVANCE Collaborative Group. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
21. Barkoudah E, Skali H, Uno H, Solomon SD, Pfeffer MA. Mortality rates in trials of subjects with type 2 diabetes. *J Am Heart Assoc* 2012;1:8-15.
22. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet* 2010;375:2073-81.
23. Wright J, Hutchison A. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:713-22.
24. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004;114:1412-4.
25. Clausen P, Jensen JS, Jensen G, Borch-Johnsen K, Feldt-Rasmussen B. Elevated urinary albumin excretion is associated with impaired arterial dilatory capacity in clinically healthy subjects. *Circulation* 2001;103:1869-74.
26. Stehouwer CD, Henry RM, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ, Bouter LM. Microalbuminuria is associated with impaired brachial artery flow-mediated vasodilation in elderly individuals without and with diabetes: further evidence for a link between microalbuminuria and endothelial dysfunction. *The Hoorn Study. Kidney Int Suppl* 2004;(92):S42-4.
27. Dell'omo G, Giorgi D, Di Bello V, Mariani M, Pedrinelli R. Blood pressure independent association of microalbuminuria and left ventricular hypertrophy in hypertensive men. *J Intern Med* 2003;254:76-84.
28. Furtner M, Kiechl S, Mair A, Seppi K, Weger S, Oberhollenzer F, et al. Urinary albumin excretion is independently associated with carotid and femoral artery atherosclerosis in the general population. *Eur Heart J* 2005;26:279-87.
29. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, Keane WF, Zhang Z, Shahinfar S, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004;110:921-7.
30. Araki S, Haneda M, Koya D, Hidaka H, Sugimoto T, Isono M, et al. Reduction in microalbuminuria as an integrated indicator for renal and cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2007;56:1727-30.
31. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, Borch-Johnsen K, Lindholm LH, Mogensen CE, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension* 2005;45:198-202.
32. Bakris G, Burgess E, Weir M, Davidai G, Koval S. Telmisartan is more effective than losartan in reducing proteinuria in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2008;74:364-69.
33. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, Zoungas S, Pillai A, Jardine M, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1813-21.
34. Irie F, Iso H, Sairenchi T, Fukasawa N, Yamagishi K, Ikehara S, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006;69:1264-71.
35. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Parikh NI, Meigs JB, Vasan RS, et al. Cross-classification of microalbuminuria and reduced glomerular filtration rate: Associations between cardiovascular disease risk factors and clinical outcomes. *Arch Intern Med* 2007;167:1386-92.
36. Hallan S, Astor B, Romundstad S, Aasarød K, Kvenild K, Coresh J. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med* 2007;167:2490-6.
37. Astor BC, Hallan SI, Miller ER 3rd, Yeung E, Coresh J. Glomerular filtration rate, albuminuria, and risk of cardiovascular and all-cause mortality in the US population. *Am J Epidemiol* 2008;167:1226-34.
38. KDIGO Controversies Conference. Definition, Classification and Prognosis in CKD, London, October 2009. Disponible en: http://www.kdigo.org/meetings_events/CKD_Controversies_Conference.php.

Capítulo 2. Objetivos terapéuticos en el paciente con nefropatía diabética: glucemia, presión arterial, lípidos y antiagregación

Dr. Javier Nieto Iglesias

Servicio de Nefrología, Hospital General Universitario, Ciudad Real

DIABETES Y RIESGO NEFROCARDIOVASCULAR

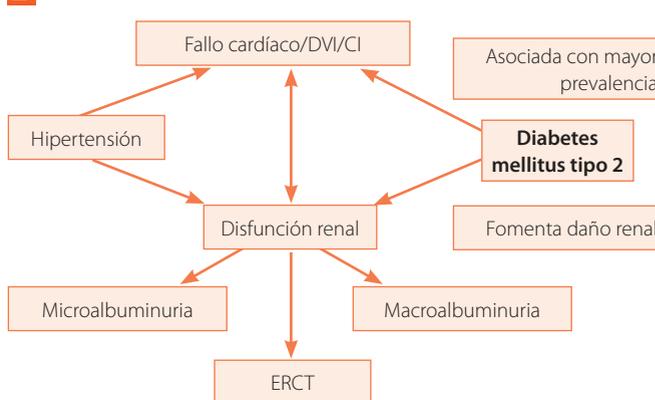
Los sujetos con diabetes mellitus (DM) tienen un riesgo de desarrollar enfermedad nefrocardiovascular (NCV) superior al observado en la población general, que puede ser de dos a cuatro veces más en la DM tipo 2 e incluso multiplicarse por diez si se padece DM tipo 1. Las lesiones arterioscleróticas avanzan precozmente de un modo más rápido y de forma generalizada en los diabéticos, y sus complicaciones son responsables del 75% de los fallecimientos¹.

En la actualidad las evidencias clínicas apoyan que la diabetes sea considerada una situación de alto riesgo NCV, sobre todo si hablamos de DM tipo 2 y si se asocia a otros factores de riesgo, algo que afecta a la mayoría de los diabéticos con más de diez años de evolución, y así lo recogen las guías locales e internacionales. Si además se acompaña de complicaciones macro o microvasculares, lo que implica algo más de tiempo desde el diagnóstico, estaremos hablando de riesgo NCV muy elevado^{2,3}. Aun así, las ecuaciones tienden a minimizar este riesgo y todavía no están claros los mecanismos en los que se fundamenta esta asociación. Factores de riesgo acompañantes como la hipertensión arterial (HTA), la dislipemia, la propia hiperglucemia y el tiempo de evolución se han postulado para la progresión de la enfermedad NCV⁴. Incluso se ha llegado a comparar la DM con la cardiopatía isquémica y a sugerir que el riesgo de los pacientes diabéticos es similar al de los que padecen enfermedad coronaria. Sin embargo, esto no se ha podido demostrar en nuestro medio, donde en el seguimiento de una cohorte a diez años la incidencia y la mortalidad coronarias fueron muy superiores en el grupo sin diabetes que había tenido un infarto de miocardio previo comparado con el grupo de DM sin cardiopatía isquémica, lo que implica una variabilidad geográfica con un gradiente norte-sur⁵.

La aparición de complicaciones microvasculares crónicas y en especial de la nefropatía asociada a la DM (nefropatía diabética: ND), es baja durante los primeros 10-15 años de evolución, para producirse entonces un pico en su aparición alrededor de los 18 años desde el inicio. Como la DM puede no ser diagnosticada hasta que pasan varios años desde el comienzo de la enfermedad, también puede haber una prevalencia aumentada de ND al tiempo del diagnóstico⁶.

Lo cierto es que la DM conduce a una amplia red de riesgos NCV (figura 1) en la que las bases fisiopatológicas de esta asociación entre el deterioro de la función renal y la enfermedad cardiovascular (CV) aún no han sido aclaradas, pero sí se ha descrito como síndrome cardiorenal, en el que una disfunción aguda o crónica de cualquiera de los órganos (corazón o riñón) es capaz de inducir también disfunción en el otro órgano^{8,9}. Sin embargo, estudios poblacionales recientes demuestran que existe una asociación entre la enfermedad micro

Figura 1 Riesgos nefrocardiovasculares liderados por la diabetes mellitus tipo 2

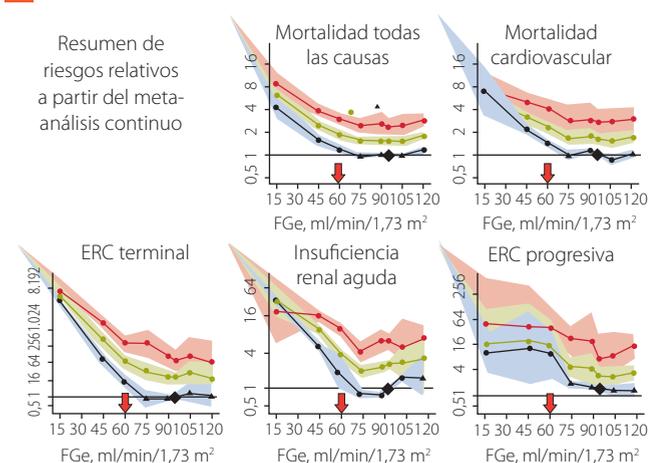


CI: cardiopatía isquémica; ERCT: enfermedad renal crónica terminal; DVI: disfunción ventricular izquierda. Afghahi et al.⁷.

macrovascular, de forma que se produce un exceso de riesgo relativo para los eventos adversos renales y CV cuando se asocian con reducciones del filtrado glomerular (FG) estimado y mayores niveles de albuminuria (figura 2). De esta forma la DM, junto a la enfermedad renal crónica (ERC), acelera de forma inusitada la aparición de eventos CV, lo que confiere a estos pacientes un riesgo extremo¹¹, en el que se creía que la mayoría moriría antes de llegar a la ERC estadio 5 subsidiaria de tratamiento sustitutivo. Esto no ha sido confirmado en los resultados recientes de un estudio retrospectivo de la base de datos DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium), en la que se siguió a 3.228 pacientes con DM tipo 2 y ND (con insuficiencia renal y albuminuria) provenientes de los ensayos clínicos IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) y RENAAL (Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan) durante tres años. La incidencia de enfermedad renal terminal fue 2,5 veces superior a la muerte CV y 1,5 mayor que la muerte por cualquier causa en todos los grupos, a excepción de aquéllos con menor proteinuria y función renal mejor preservada¹².

Dentro de esta vorágine que es la DM, una vez que se ha evidenciado la presencia de la ND se entra en un círculo vicioso difícil de romper, cuando no imposible, de forma que un diagnóstico precoz es fundamental para modificar el curso de la enfermedad. No debemos olvidar que hasta un 40% de los diabéticos desarrollará ND y que no todos lo harán de la misma forma, lo que implica que la DM será la responsable de la enfermedad renal y que otros factores modificables (HTA, dislipemia, obesidad, tabaquismo, etc.) o no

Figura 2 Resumen del metaanálisis continuo para las cohortes poblacionales con cociente albúmina/creatinina y filtrado glomerular estimado



La mortalidad es reportada para cohortes de población general valorando la albuminuria como cociente albúmina creatinina (CAC). Los eventos renales también se reportan para cohortes de población general valorando la albuminuria como CAC o tira reactiva. El FGe (filtrado glomerular estimado) se expresa como variable continua. Las tres líneas representan $CAC < 30$, $CAC = 30-299$ y $CAC \geq 300$ mg/g o tira reactiva negativa, 1 + positiva, ≥ 2 + positiva. Cada punto representa el conjunto de riesgo relativo de un metaanálisis. Los círculos indican la significación estadística comparada con el valor de referencia ($p < 0,05$); los triángulos indican falta de significación estadística. Las flechas rojas indican el umbral de FGe = 60 ml/min/1,73 m². ERC: enfermedad renal crónica. Levey et al.¹⁰.

modificables (genéticos, tiempo de evolución, edad, etc.) tendrán importante responsabilidad, tanto en la génesis como en la progresión de lo que quizás debiéramos denominar nefropatía «asociada» a diabetes. El control de estos factores debe ser mandatorio si queremos evitar que los pacientes lleguen a la ERC terminal, fallezcan en el camino o sufran eventos que en muchos de los casos serán gravemente incapacitantes¹³. Por esto el tratamiento integral de la ND debe incluir diferentes objetivos, que pasaremos a describir de forma individualizada.

CONTROL DE LA GLUCEMIA

Beneficios del control glucémico

Existe evidencia de que un control estricto de la glucemia es efectivo en el manejo de la ND. El United Kingdom Propective Diabetes Study (UKPDS) mostró inicialmente que disminuir los niveles de glucosa reducía el riesgo de complicaciones en los pacientes con DM tipo 2 inicial, si se comparaba el tratamiento convencional frente al intensivo, durante diez años en los que hubo diferencias en los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de 7,9% frente a 7,0%. De esta forma, un control glucémico temprano se asoció a reducciones en el riesgo del daño macrovascular, microalbuminuria, proteinuria y elevación de creatinina plasmática^{14,15}. En la extensión de este estudio durante diez años más, el control glucémico intensivo logró una reducción continuada en el riesgo de complicaciones microvasculares¹⁶. Estudios más recientes (figura 3) han generado controversia acerca de los beneficios del control glucémico intensivo sobre las complicaciones macrovasculares en la DM tipo 2¹⁷⁻¹⁹, en los que el exceso de hipoglucemias²⁰ y la ganancia de peso, en términos generales, hicieron que no se redujera el riesgo de eventos como era esperado cuando se alcanzaba un objetivo de HbA_{1c} quizás demasiado bajo en pacientes de riesgo alto (tabla 1).

Otro parámetro que se ha de tener en cuenta es la hiperglucemia posprandial, que se asocia con hiperinsulinemia posprandial y eleva-

Figura 3 Impacto del tratamiento antidiabético intensivo. Resumen de los mayores ensayos clínicos

Estudio	Microvascular	ECV	Mortalidad
UKPDS	↓	↔	↔
DCCT/EDIC	↓	↔	↔
ACCORD	↓	↔	↑
ADVANCE	↓	↔	↔
VADT	↓	↔	↔

□ Ensayo inicial ■ Seguimiento a largo plazo

* En diabetes tipo 1.
 ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; DCCT/EDIC: Diabetes Control and Complications Trial/Diabetic Complications Consortium; ECV: enfermedad cardiovascular; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.
 - UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet 1998;352:854. - Holman RR, et al. N Engl J Med 2008;359:1577. - DCCT Research Group. N Engl J Med 1993;329:977.
 - Nathan DM, et al. N Engl J Med 2005;353:2643. - Gerstein HC, et al. N Engl J Med 2008;358:2545. - Patel A, et al. N Engl J Med 2008;358:2560. - Duckworth W et al. N Engl J Med 2009;360:129.
 Kendall DM, Bergenstal RM. © International Diabetes Center 2009.

Tabla 1 Metaanálisis sobre los beneficios del control glucémico intensivo en la diabetes tipo 2

	Ray, et al. ¹⁷ 2009	Turnbull, et al. ¹⁸ 2009	Kelly, et al. ¹⁹ 2009
Número de pacientes	33.040	27.049	27.802
Estudios incluidos	• ACCORD • ADVANCE • PROactive • UKPDS • VADT	• ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT	• ACCORD • ADVANCE • UKPDS • VADT
Resultados principales	• ↓ 17% IM no fatal • ↓ 15% CI • Sin efectos en accidentes cerebrovasculares • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas	• ↓ 9% eventos CV mayores • ↓ 15% IM no fatal • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas	• ↓ 10% resultan en accidente CV importante • ↓ 16% IM no fatal • ↓ 11% CI • Sin efecto sobre mortalidad CV • Sin efecto sobre mortalidad por todas las causas
Efectos no deseados (intensivo frente a convencional)	• Más hipoglucemia (38,1% frente a 28,6%) • Más hipoglucemia grave (2,3% frente a 1,2%) • Mayor ganancia de peso (+2,5 kg)	• Más hipoglucemias graves (2,48 veces)	• Más hipoglucemias graves (2,03 veces)

ACCORD: The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; CI: cardiopatía isquémica; IM: infarto de miocardio; PROactive: PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT: Veterans Affairs Diabetes Trial.

ción de los triglicéridos (TG) plasmáticos, quilomicrones remanentes y concentraciones altas de ácidos grasos libres que pueden inducir disfunción endotelial, niveles reducidos del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), predominio de partículas pequeñas y densas de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) e hipercoagulabilidad, lo que implica que se considere en la actualidad como un factor de riesgo vascular independiente^{21,22}.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

También en la DM tipo 1 (Diabetes Control and Complications Trial/ Diabetic Complications Consortium [DCCT/EDIC]) el tratamiento intensivo con insulina que redujo la HbA_{1c} de 9,1% a 7,0% fue capaz de disminuir significativamente el riesgo de eventos macrovasculares, albuminuria, y en seguimiento posterior a largo plazo reducir al menos un 50% el riesgo de enfermedad renal^{23,24}.

Desde el punto de vista estrictamente renal, se acaba de publicar una revisión sistemática y metaanálisis con el único objetivo de evaluar el efecto que el control estricto de la glucemia tiene sobre el desarrollo de eventos renales²⁵. Se incluyeron siete ensayos con 28.065 pacientes seguidos entre 2 y 15 años. Comparado con el control convencional, el estricto redujo el riesgo de microalbuminuria (reducción del riesgo: 0,86 [intervalo de confianza [IC] al 95%: 0,76-0,96]) y macroalbuminuria (RR: 0,74 [0,65-0,85]), pero no para doblar la cifra de creatinina (RR: 1,06 [0,92-1,22]), no retrasó la entrada en diálisis (RR: 0,69 [0,46-1,05]) ni hubo menos muertes de origen renal (RR: 0,99 [0,55-1,79]). Los autores concluyen que el beneficio del control glucémico estricto es reducido para objetivos renales y no creen que esta falta de reducción del riesgo se deba a un control escaso, ya que hubo más de un 1% de diferencia entre las HbA_{1c} y la mayor del grupo intensivo fue 7,1%.

Objetivos de control glucémico

La HbA_{1c} es el primer objetivo para el manejo de la hiperglucemia, se relaciona claramente con el estado metabólico y el riesgo NCV, y además debe ser controlada sin inducir hipoglucemia. Existe un grado alto de consenso entre las guías de tratamiento. La American Diabetes Association (ADA), la European Association for the Study of Diabetes (EASD), la National Kidney Foundation (NKF) y, en general, la mayoría de las guías nacionales e internacionales recomiendan alcanzar una HbA_{1c} < 7%². Sin embargo, la International Diabetes Federation (IDF) y la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) se mantie-

nen alineadas con el DCCT y el objetivo de HbA_{1c} < 6,5%, para intentar minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones²⁶.

Recientemente y de acuerdo con los escasos resultados sobre la modificación del riesgo en los estudios previamente descritos, y aunque el objetivo general es válido para la mayoría de los enfermos, la ADA-EASD ha considerado individualizarlo (figura 4) con el fin de ser más o menos estrictos en los valores de HbA_{1c} que se han de alcanzar, siempre consensuados con el paciente y dependiendo de las condiciones que le rodean, de forma que un objetivo puede no ser apropiado para algunas personas en las que el riesgo potencial de un control glucémico estricto sobrepasa los beneficios que brinda (tabla 2).

CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL

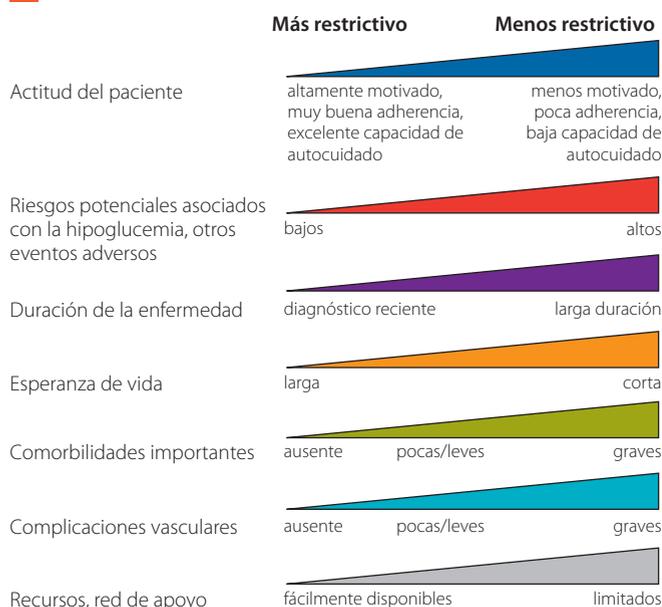
Beneficios del tratamiento antihipertensivo

La HTA se asocia con frecuencia a la DM hasta en un 70% y en la práctica totalidad de los enfermos con ND; además, puede ser responsable de tres cuartas partes del riesgo de estos pacientes. Cuando coexisten HTA y DM, se duplica el riesgo de sufrir una complicación CV y, si es renal, se multiplica por cinco²⁹.

Existen numerosos estudios que han demostrado el beneficio de la reducción de las cifras de presión arterial (PA) que ofrece el tratamiento antihipertensivo a la hora de disminuir el riesgo NCV de los pacientes diabéticos³⁰⁻³². Sin embargo, aún no existe cuerpo de evidencia suficiente para definir hasta dónde bajar las cifras de PA (figura 5), y el único gran ensayo que consiguió alcanzar una PA sistólica < 120 mmHg (PA = 119/64 mmHg) en el grupo de tratamiento intensivo (The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Blood Pressure [ACCORD-BP]) no fue capaz de reducir el riesgo combinado de infarto agudo de miocardio, muerte CV e ictus no fatal. Sólo el ictus, como objetivo secundario, disminuyó de forma significativa en el brazo de tratamiento intensivo³⁴. Incluso se ha llegado a proponer, en un análisis *a posteriori* del International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST), una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reducción de la PA sistólica, que podría estar entre 115-120 mmHg, sólo se conseguiría incrementar el riesgo de sufrir eventos NCV en pacientes de alto riesgo³⁵.

En este mismo estudio también se evidenció un empeoramiento de la función renal en el grupo de tratamiento intensivo, evaluado como duplicidad de creatinina, comparado con el grupo de tratamiento estándar, si bien la albuminuria también se redujo significativamente.

Figura 4 Aproximación al manejo de la hiperglucemia



Descripción de los elementos de decisión utilizados para determinar los esfuerzos apropiados para alcanzar los objetivos de glucemia. Hacia la izquierda serán más estrictos para disminuir la hemoglobina glucosilada, mientras que hacia la derecha lo serán menos. Siempre que sea posible, esta decisión se tomará conjuntamente con el paciente. Adaptado de Ismail-Beigi et al.²⁷.

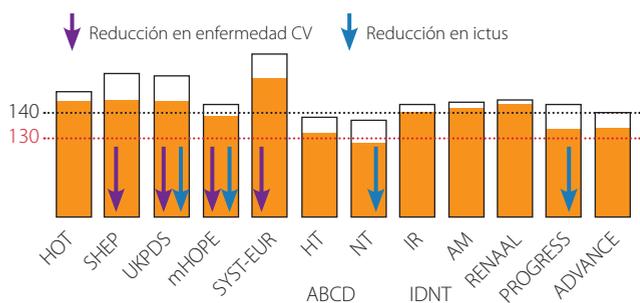
Tabla 2 Posicionamiento de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes: manejo de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2

Objetivos de control glucémico

- **HbA_{1c} < 7,0%** (medias GP ≈150-160 mg/dl) (B)
 - Preprandial GP < 130 mg/dl (7,2 mmol/l)
 - Posprandial GP < 180 mg/dl (10,0 mmol/l)
- **Individualización:**
 - Objetivo estricto (6,0-6,5%): jóvenes, DM de corta duración, mayor expectativa de vida, sin enfermedad cardiovascular (C)
 - Objetivo relajado (7,5-8,0%+): mayores, complicaciones macro o microvasculares, larga duración, corta expectativa de vida, hipoglucemias graves, comorbilidad (B)
- **Evitar hipoglucemias**

DM: diabetes mellitus; GP: glucosa plasmática; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada. Adaptado de Inzucchi et al.²⁸.

Figura 5 Presión arterial sistólica alcanzada y reducción de eventos cardiovasculares en ensayos clínicos de pacientes con diabetes mellitus



ABCD: The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (HT: hipertensivos, NT: normotensivos); ADVANCE: The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation; CV: cardiovascular; HQT: Hypertension Optimal treatment Study; IDNT: Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IR: irbesartan, AM: amlodipine); mHOPE: Micro Heart Outcomes Prevention Evaluation study; PROGRESS: Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RENAAL: Reduction in Endpoints in Non-Insulin dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan; SHEP: Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR: Systolic-Hypertension in Europe; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study. Zanchetti et al.³³

Sin embargo, en el estudio American Study of Kiney Disease (AASK), en pacientes con ERC (FG estimado por Modification of Diet in Renal Disease [MDRD] basal estimado de 47 ml/min/1,73 m²), para evaluar el efecto del control estricto de la PA sobre la evolución de la enfermedad renal (doblar la creatinina, ERC terminal o muerte), sólo se demostró retraso en la progresión de la ERC en los que además tenían un cociente proteínas/creatinina inferior a 0,22 mg/g³⁶.

Otro aspecto importante es que en el hipertenso diabético no se produce (al menos en tres cuartas partes) el descenso fisiológico de la PA durante el período de descanso o, lo que es lo mismo, se comporta como *non-dipper*. Esto implica la necesidad de realizar a los diabéticos, hipertensos o no, medidas ambulatorias de la presión arterial (MAPA), ya que la alteración descrita sólo se verá con esta técnica. Además, este fenómeno se relaciona con el incremento en la presión central y otras alteraciones que favorecen la aparición de microalbuminuria y el aumento del índice de masa ventricular, lo que implica mayor riesgo NCV^{37,38}.

Objetivos de control de la presión arterial

La mayoría de las guías internacionales propugnaron cifras inferiores a 130/80 mmHg como objetivo de la PA en el diabético (Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [JNC-7], European Society of Hypertension [ESH]-European Society of Cardiology [ESC], ADA, American Heart Association [AHA], British Society of Hypertension [BSH], Organización Mundial de la Salud, National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE]). Posteriormente y ante la falta de evidencia, se relajaron los objetivos en algunas de ellas (140/80 mmHg para ESC y NICE, próximas a 130/80 mmHg para ESH, 140/90 mmHg sin albuminuria para Kidney Disease: Improving Global Outcomes [KDIGO]). La propia ADA admite en la actualización de 2012 que otros valores diferentes a < 130 mmHg pueden ser apropiados. Lo cierto es que parece razonable que, hasta que tengamos nuevas evidencias que nos lo indiquen, debamos tener por objetivo general valores de PA: 130-135/80-85 mmHg, y que individualicemos en aquéllos con riesgo más alto con objetivos más bajos según la edad y las comorbilidades de los enfermos, haciendo hincapié en el beneficio de una PA < 130/80 mmHg con nefropatía, sobre todo si es albuminúrica³⁹.

En lo que se refiere a la cronoterapia, resulta evidente que a los diabéticos se les debe realizar MAPA para determinar si son o no *dipper*. En todo caso, también se ha demostrado que el reparto de la medicación antihipertensiva entre la mañana y la noche mejora la supervivencia libre de eventos, comparada con los que toman la medicación solamente al levantarse⁴⁰.

Por último, se ha de reseñar que la evidencia actual demuestra que el tratamiento antihipertensivo en los diabéticos induce una protección NCV y disminuye la aparición de eventos, que deben atribuirse principalmente al propio descenso de las cifras de PA. Si bien, hasta el momento no existen suficientes datos que demuestren diferencias entre las distintas clases de antihipertensivos, los resultados de varios estudios avalan las guías para recomendar el uso de los bloqueantes del sistema renina-angiotensina-aldosterona (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o antagonistas de los receptores AT1 de angiotensina II) como primera elección, debido básicamente a su efecto protector sobre la enfermedad renal⁴¹. Asimismo, conviene reseñar que la mayoría de los pacientes precisarán dos o más antihipertensivos, con lo que las combinaciones serán la norma y en este caso, si son fijas, mejorarán la adherencia al tratamiento.

CONTROL DE LA DISLIPEMIA

Beneficios del tratamiento de la dislipemia

El término dislipemia diabética hace referencia a las alteraciones lipoproteicas propias de la DM tipo 2, con un perfil característico que contribuye a incrementar el riesgo NCV. Es hasta tres veces más prevalente entre los diabéticos y, aunque el factor que ha demostrado ser el principal predictor del riesgo NCV es el cLDL, no debemos olvidar que el aumento de TG, así como el descenso de cHDL, algo tan característico de la ND, también se comportarán como factores que contribuirán de forma decisiva al exceso de riesgo NCV de estos pacientes⁴². Las partículas de LDL pequeñas y densas son las que tienen más capacidad aterogénica, ya que son fácilmente oxidables, que es cuando son captadas por los macrófagos para formar las células espumosas. A esto hay que añadir que en este ambiente hiperglucémico las LDL se glucosilan con mucha facilidad, lo que aumenta su capacidad de ser oxidadas y así su captura por células mononucleares de la pared endotelial, que dará lugar a las células espumosas.

Numerosos estudios de intervención han demostrado el beneficio, básicamente de las estatinas, en la prevención primaria y secundaria de los eventos CV en pacientes de alto riesgo, de forma que esta reducción de eventos, incluso los más graves como la muerte CV, se objetiva más claramente en los diabéticos, que parten de un riesgo basal mucho más elevado. El tratamiento intensivo de la dislipemia reduce las muertes CV un 17-50%, la mortalidad total un 12-40%, los episodios coronarios un 24-40% y los ictus un 27-40%⁴³. Por ello, merece la pena destacar que, bajo esta idea, cualquier dosis de estatina minorará el riesgo NCV de cualquier diabético, cualquiera que sea el nivel de colesterol del que parta; además, si se inicia de forma temprana y se es agresivo en los objetivos, aún se reducirá con mayor contundencia. Esto podía no quedar muy claro si nos referíamos a la enfermedad renal crónica asociada a la diabetes, si bien en estudios recientes como el Study of Heart and Renal Protection (SHARP) se ha podido demostrar que la combinación de simvastatina y ezetimiba, frente a placebo, reduce los eventos arterioscleróticos en este grupo de pacientes con ERC avanzada⁴⁴. Además, dado que la dislipemia constituye también un predictor independiente para el declive de la función renal, la terapia con estatinas puede disminuir la proteinuria y aumentar o mantener las cifras del filtrado glomerular cuando se compara con placebo, tanto en prevención primaria como secundaria.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

Objetivos de control de la dislipemia

De forma general, se asume que a todo paciente con riesgo elevado se le deben reducir las cifras de cLDL a menos de 100 mg/dl, y esto incluye a los diabéticos. Sin embargo, para pacientes con DM tipo 2 y enfermedad CV declarada o con nefropatía y que tengan asociados uno o más factores de riesgo, el nivel óptimo de cLDL deberá ser < 70 mg/dl². Y es que, a diferencia de lo que ocurre con la presión arterial o la glucemia, en la dislipemia aún no se ha objetivado una curva en «J» en la que a partir de un umbral de reducción lipídica se incrementa el riesgo NCV. Es más, el objetivo de estos niveles se ha ido reduciendo con el tiempo, mientras se incrementaban las dosis de hipolipemiantes sin que, por contrapartida, aumentaran los eventos NCV ni los efectos indeseables de la medicación.

No se puede decir lo mismo del efecto sobre cHDL y TG, cuyos tratamientos basados en ácido nicotínico y fibratos son menos efectivos, además de proporcionar resultados dispares que no parecen redundar en grandes beneficios clínicos adicionales a los propios por el descenso del cLDL. Incluso en aquellos pacientes cuya principal dislipemia es el cHDL bajo y los TG elevados, la actitud terapéutica inicial es la drástica reducción del cLDL con estatinas⁴⁵. Para modificar los niveles de cHDL se están ensayando ahora moléculas capaces de elevarlo significativamente, algo que hasta el momento no poseíamos, pero habrá que esperar a que se obtengan los resultados. Aun así, las guías internacionales propugnan, como objetivos secundarios, valores considerados óptimos de TG entre 150-200 mg/dl y de cHDL entre 40-50 mg/dl, dependiendo del género⁴⁶.

CONTROL DE LA HIPERCOAGULABILIDAD

Beneficios de la antiagregación

Los pacientes con DM tienen una tendencia incrementada para desarrollar fenómenos tromboticos. En relación con el mecanismo de la coagulación, se ha observado aumento del fibrinógeno, haptoglobina, factor VIII y factor de von Willebrand. Uno de los trastornos que con mayor frecuencia se ha encontrado en estos pacientes es la presencia de plaquetas activadas, lo que contribuiría a la tendencia trombotica arterial por aumento de la agregabilidad y adhesividad mediada en gran medida por el aumento de tomboxano A2. Los trastornos del mecanismo fibrinolítico con una disminución importante de su actividad se expresan por una disminución del activador tisular del plasminógeno, aumento del PAI-1 y aumento de la alfa-2 macroglobulina⁴⁷.

Los agentes antiagregantes se utilizan ampliamente para prevenir los eventos NCV inhibiendo la trombosis intravascular; asimismo, reducen las muertes de origen vascular en un 15% y los eventos duros en un 20% en pacientes con riesgo NCV alto que además han tenido previamente un evento NCV (prevención secundaria), algo que no parece tan claro en lo que se refiere a la prevención primaria⁴³.

Extrapolar estos beneficios a los pacientes con ERC es complicado, porque existen condiciones, como la insuficiencia cardíaca, la muerte súbita y las arritmias, que no son propiamente arterioscleróticas y son causantes de eventos CV con más frecuencia entre los enfermos con ERC que entre los que no la padecen. Incluso el riesgo de sangrado por antiagregantes puede ser mayor entre los que tienen ERC por las alteraciones de la hemostasia que padecen.

En un metaanálisis reciente que reúne a más de 20.000 pacientes con ERC, de los que un tercio tiene ND y entre los que incluyen 6 ensayos (2.990 enfermos) específicos de ND, se demuestra que la evidencia

para el tratamiento antiagregante es escasa y de baja calidad. Los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa o el clopidogrel no tienen efecto sobre la mortalidad, el infarto o la revascularización coronaria, y pueden incrementar el riesgo de sangrado. Los agentes antiagregantes reducen el infarto, aunque tienen efectos inciertos sobre el ictus y también pueden incrementar el riesgo de sangrado, concluyendo que no quedan claros los efectos de los antiagregantes entre los pacientes con ERC⁴⁸.

Objetivos de antiagregación

El único nivel de evidencia A para las recomendaciones de este apartado se refiere, en las guías, a la utilización de la aspirina como estrategia de prevención secundaria en pacientes con diabetes e historia de enfermedad NCV (A)².

Otras recomendaciones incluyen el tratamiento con aspirina (75-162 mg/día) como estrategia preventiva primaria en aquellos pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 con alto riesgo NCV (riesgo a 10 años > 10%), que incluye la mayoría de los varones > 50 años o mujeres > 60 años que presentan al menos un factor de riesgo principal adicional (antecedentes familiares de enfermedad CV, HTA, tabaquismo, dislipemia o albuminuria) (C) (ADA).

Respecto a recomendaciones anteriores, han cambiado aspectos importantes. La edad ya no es un requisito suficiente para antiagregar a los diabéticos en prevención primaria, sino que es necesario tener otros factores de riesgo NCV. Además, antes se consideraba para > 40 años, tanto varones como mujeres. Se cuantifica el riesgo CV, y previamente sólo se enumeraban los factores de riesgo CV. La recomendación actual es de un nivel de evidencia C, mientras que en el año 2007 comenzó siendo A, reconociendo explícitamente que la eficacia de la aspirina en la prevención primaria en sujetos de bajo riesgo, como los varones < 50 años o las mujeres < 60 años sin otros factores de riesgo principales, no se ha demostrado suficientemente (C) (ADA).

En el documento conjunto de la ADA-AHA-ACCF de 2010, este grupo asume parte de los posicionamientos de la ADA y recomienda dosis bajas de aspirina (75 mg/d-162 mg/d) para adultos con DM2 en prevención primaria pero con elevado riesgo CV basado en la edad (varones > 50 años y mujeres > 60 años), y la presencia de, al menos, uno de los siguientes factores de riesgo CV: tabaquismo, dislipemia, HTA, historia familiar de enfermedad CV precoz o albuminuria (B, C). No recomiendan aspirina en diabéticos de alto riesgo pero con riesgo de sangrado ni en diabéticos de bajo riesgo⁴⁹.

En 2008, el NICE recomienda antiagregar con 75 mg/día de ácido acetilsalicílico a los pacientes diabéticos con 50 o más años y que mantengan su presión arterial por debajo de 145/90 mmHg, así como en menores de 50 años con factores de riesgo CV (síndrome metabólico, historia de enfermedad CV precoz, tabaquismo, HTA, microalbuminuria)⁵⁰.

Por otro lado y desde una perspectiva de prevención primaria, se ha publicado recientemente el efecto de dosis bajas de aspirina (< 300 mg) sobre la incidencia de eventos hemorrágicos gastrointestinales e intracraneales en una cohorte de más de 186.000 pacientes, seguidos durante una media de casi seis años. Esta incidencia fue de 5,58 por 1.000 personas-año para los que consumieron aspirina, frente a 3,60 por 1.000 personas-año para los que no la tomaron, con una proporción de la tasa de incidencia (IRR) de 1,55 (IC 95%: 1,48-1,63). El uso de aspirina se asoció con un mayor riesgo de sangrado en la mayoría de los subgrupos investigados, excepto en los individuos con DM (IRR: 1,09; IC 95%: 0,97-1,22), independientemente

de que ésta se asociara a un mayor riesgo de sufrir episodios hemorrágicos mayores (IRR: 1,36; IC 95%: 1,28-1,44). Se concluye que, en la cohorte de base poblacional, el uso de aspirina se asoció con un incremento en el riesgo de episodios hemorrágicos gastrointestinales y cerebrales. Los pacientes con DM tienen un alto riesgo de sangrado que no se asoció con el consumo de aspirina⁵¹.

En definitiva, actualmente no existe evidencia clínica suficiente para aconsejar la utilización de antiagregación en todos los pacientes diabéticos. El nivel de riesgo CV de cada diabético determinará la utilidad de antiagregar. Dicho nivel estará condicionado por la presencia y el adecuado control de otros factores de riesgo, el género y el efecto de otros tratamientos.

CONCLUSIONES

Sólo desde una perspectiva integral se puede tener éxito en la reducción del riesgo NCV en el abordaje del paciente diabético con nefropatía. En este contexto, las guías de actuación son herramientas que facilitan este acercamiento, favoreciendo el uso adecuado de los recursos disponibles con objetivos claros. El correcto tratamiento del paciente con ND incluye no sólo los diferentes apartados descritos, sino algunos objetivos más (obesidad, tabaquismo, etc.) que ayudarán a confeccionar este manejo integral (tabla 3). La posible disparidad entre las recomendaciones de las guías no es más que la falta de evidencia suficiente para conseguir un criterio unánime. Aun así, ofrecerán la mejor evidencia disponible.

Tabla 3 Objetivos de control dependiendo de las diferentes guías

	HbA _{1c} (%)	Glucemia basal (mg/dl)	Glucemia posprandial (mg/dl)	Presión arterial (mmHg)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	TG (mg/dl)
ADA ² 2012	< 7	70-130	< 180	< 130/180	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	< 150
NICE ⁵² 2011	< 6,5	< 126	< 153	< 140/180	2,0 mmol/l ≈ 78 mg/dl	—	2,3-4,5 mmol/l 90-170 mg/dl
IDF ⁵³ 2005	< 6,5	< 110	< 145	< 130/180	< 95	> 39	< 200
redGDPS ⁵⁴ 2011	< 7	70-130	< 180	< 140/180	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	—
AACE ⁵⁵ 2011	< 7	< 110	< 140	< 130/180	< 100 < 70 si ECV	> 40 H > 50 M	< 200

ADA: American Diabetes Association; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; IDF: International Diabetes Federation; redGDPS: Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; TG: triglicéridos; ECV: enfermedad cardiovascular.

BIBLIOGRAFÍA

- National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S11-63.
- Ascaso JF, Aguillo E, Araujo D, Becerra A, Calvo F, Carmena R, et al. Diabetes mellitus y riesgo cardiovascular. Recomendaciones del grupo de trabajo diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes 2009. Grupo de trabajo Diabetes Mellitus y Enfermedad Cardiovascular de la Sociedad Española de Diabetes. *Av Diabetol* 2009;25:449-54.
- DECODE Study Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003;26(3):688-96.
- Cano JF, Baena-Díez JM, Franch J, Vila J, Tello S, Sala J, et al; REGICOR and GEDAPS Investigators. Long-term cardiovascular risk in type 2 diabetic compared with nondiabetic first acute myocardial infarction patients: a population-based cohort study in Southern Europe. *Diabetes Care* 2010;33(9):2004-9.
- Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Ther* 2008;88:1254-64.
- Afghahi H, Cederholm J, Eliasson B, Zethelius B, Gudbjörnsdóttir S, Hadimeri H, et al. Risk factors for the development of albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes--the Swedish National Diabetes Register (NDR). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1236-43.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1527-39.
- Rosenson RS, Fioretto P, Dodson PM. Does microvascular disease predict macrovascular events in type 2 diabetes? *Atherosclerosis* 2011;218:13-8.
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J, El Nahas M, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28.
- Bakris GL. Recognition, pathogenesis and treatment of different stages of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 2011;86:444-56.
- Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, Atkins R, de Zeeuw D, Cooper M, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database. *Am J Kidney Dis* 2012;59(1):75-83.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effects of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358(6):580-91.
- Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12.
- 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;352:837-53.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
- Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, Sivakumaran R, Nethercott S, Preiss D, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lancet* 2009;373:1765-72.
- Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288-98.
- Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2009;151:394-403.
- Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
- The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality. Comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999;354:617-21.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

22. Shaw JE, Hodge AM, Courten M, Chitson P, Zimmet PZ. Isolated post-challenge hyperglycemic confirmed as a risk factor for mortality. *Diabetologia* 1999;42:1050-4.
23. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995;47:1703-20.
24. Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, Gallina P, Manzato E, Mussap M. Renal protection in diabetes: role of glycemic control. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:586-9.
25. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of Intensive Glucose Control in Development of Renal End Points in Type 2 Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-analysis. *Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. *Arch Intern Med* 2012;172(10):761-9.
26. International Diabetes Federation (IDF). Global Diabetes Plan 2011-2021. 2011. Disponible en: http://www.idf.org/sites/default/files/Global_Diabetes_Plan_Final.pdf
27. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
28. 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 ADA and the EASD. *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
29. Weycker D, Nichols GA, O'Keefe-Rosetti M, Edelsberg J, Khan ZM, Kaura S, Oster G. Risk-factor clustering and cardiovascular disease risk in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 2007;20:599-607.
30. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeld D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *HOT Study Group*. *Lancet* 1998;351:1755-62.
31. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular complications in type-2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703-13.
32. Patel A, McMahon S, Chalmers J, Neal B, Woodward M, Billot L, et al; for ADVANCE Collaborative Group. Effect 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;370:829-40.
33. Zanchetti A, Grassi G, Mancia G. When should antihypertensive drug treatment be initiated and to what levels should systolic blood pressure be lowered? A critical reappraisal. *J Hypertens* 2009;27:923-43.
34. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, Goff DC Jr, Grimm RH Jr, Cutler JA, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575-85.
35. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, Bavry AA, Denardo SJ, Bakris GL, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010;304:61-8.
36. Appel LJ, Wright JT, Greene T, Agodoa LY, Astor Bc, Bakris GL, et al; for the AASK Collaborative Research Group. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2010;363:918-29.
37. Shields, J Maxwell AP. Managing diabetic nephropathy. *Clin Med* 2010;10:500-4.
38. Coleman CT, Stowasser M, Jenkins C, Marwick TH, Sharman JE. Central hemodynamics and cardiovascular risk in nondippers. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2011;13:557-62.
39. Glandt M, Bloomgarden T. Hypertension in diabetes: treatment considerations. *J Clin Hypertens* 2011;13:314-8.
40. Hermida RC, Mojón A, Ayala DE, Fernández, JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *The MAPEC Study*. *Chronobiol Int* 2010;27(8):1629-51.
41. Takagi H, Yamamoto H, Iwata K, Goto SN, Umemoto T; ALICE (All-Literature Investigation of Cardiovascular Evidence) Group. Effects of telmisartan on proteinuria or albuminuria: A meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2012 May 3. [Epub ahead of print]
42. Carmena R. Type 2 diabetes, dyslipidemia, and vascular risk: rationale and evidence for correcting the lipid imbalance. *Am Heart J* 2005;150:859-70.
43. Baigent C, Keech A, Karney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C, et al. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267-78.
44. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2011;377:2181-92.
45. The ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563-74.
46. Keane WF, Tomassini JE, Neff DR. Lipid abnormalities in patients with chronic kidney disease. *Contrib Nephrol* 2011;171:135-42.
47. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabet Med* 1991;8:322-9.
48. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig C, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of Antiplatelet Therapy on Mortality and Cardiovascular and Bleeding Outcomes in Persons with Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2012;156:445-59.
49. Pignone M, Alberts MJ, Colwell JA, Cushman M, Inzucchi SE, Mukherjee D, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease in people with diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association, a Scientific Statement of the American Heart Association, and an Expert Consensus Document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010;121(24):2694-701.
50. NICE clinical guideline 66. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. National Institute for Health and Clinical Excellence. May 2008.
51. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettore A, Pellegrini F, Lepore V, et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes. *JAMA* 2012;307(21):2286-94.
52. Type 2 Diabetes Guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/>.
53. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation; 2005.
54. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud. Disponible en: <http://www.redgdps.org/index.php?idseccion=174>.
55. Handelsman Y, Mechanick JL, Blonde L, Grunberger G, Bloomgarden ZT, Bray GA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 2:1-53.

Capítulo 3. Manejo de la hiperglucemia en el paciente con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica

Dra. Eva Solá Izquierdo¹, Dr. Carlos Morillas Ariño¹, Dra. Ana Jover Fernández¹,
Dr. José Luis Górriz Teruel², Dr. Francisco Coronel Díaz³

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia

² Servicio de Nefrología, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia. Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB)

³ Servicio de Nefrología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

CONTROL METABÓLICO EN LA ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

En el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que padece enfermedad renal crónica (ERC), es muy importante lograr el mejor control metabólico posible, dado que éste es el mejor método para prevenir o enlentecer la evolución progresiva de la enfermedad, y actuar igualmente sobre otros factores de progresión como la hipertensión arterial, la albuminuria, el tabaquismo y el sobrepeso. El objetivo de control es, por lo general, una cifra de hemoglobina glucosilada < 7%¹. Para lograr este control óptimo, en estos pacientes surgen dos dificultades características: la imposibilidad de administrar determinados fármacos antidiabéticos por estar contraindicados en la ERC y la predisposición que presentan frente a eventos hipoglucémicos. En este capítulo se revisan los principales fármacos antidiabéticos y sus indicaciones en la ERC.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Clasificación de los antidiabéticos orales

Los antidiabéticos orales (ADO) se clasifican en:

- Fármacos secretagogos de insulina (tabla 1): sulfonilureas, meglitinidas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4).
- Fármacos que estimulan la acción periférica de la insulina: metformina, pioglitazona.
- Fármacos que inhiben la α -glucosidasa en el intestino (retrasan la absorción de glucosa): acarbosa, miglitol.

Características de los principales grupos de antidiabéticos orales

Sulfonilureas

Son fármacos capaces de estimular a las células β para que aumenten su secreción endógena de insulina. Las sulfonilureas están contraindicadas en caso de insuficiencia renal grave. Sus principales efectos secundarios son las hipoglucemias, que pueden ser graves, y el aumento de peso.

Meglitinidas

Son la repaglinida y la nateglinida. Ambas tienen una vida media breve, por lo que deben administrarse antes de las principales comidas. La potencia de la repaglinida es mayor. La eliminación de repaglinida es principalmente biliar, por lo que su uso está aceptado en cualquier grado de ERC y en pacientes en diálisis. La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, forma numerosos metabolitos activos que se depuran a nivel renal, por lo que no se recomienda en

Tabla 1 Características de los secretagogos de insulina

Fármaco	Dosis diaria (mg) y tomas diarias con función renal normal	Excreción	Dosis diaria (mg) y tomas diarias en ERC grave (FGe < 30 ml/min/1,73 m ²)
Sulfonilureas			
Glibenclamida	2,5-15 (1-3 tomas)	Renal 50%, biliar 50%	Contraindicado
Glimepirida	1-6 (1 toma)	Renal 40%, biliar 60%	Contraindicado
Glipizida	2,5-15 (1-3 tomas)	Renal 80%, biliar 20%	Contraindicado
Gliclazida	80-240 (1-3 tomas)	Renal 70%, biliar 30%	Contraindicado
Gliquidona	15-120 (1-3 tomas)	Renal 5%, biliar 95%	Contraindicado
Meglitinidas			
Repaglinida	1,5-12 (3 tomas)	Biliar	1,5-12 (3 tomas)
Nateglinida	180-540 (3 tomas)	Renal	Contraindicado
iDPP4			
Sitagliptina	100 (1 toma)	Renal 87%, biliar 13%	50 en moderada 25 en grave
Vildagliptina	100 (2 tomas)	Renal 85%, biliar 15%	50 (1 toma)
Saxagliptina	5 (1 toma)	Renal 75%, biliar 25%	2,5 (1 toma)
Linagliptina	5 (1 toma)	Renal 5%, biliar 95%	5 (1 toma)

ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

la ERC. El principal efecto secundario de ambas es la hipoglucemia, aunque, dada su menor vida media, ésta es menos frecuente que con las sulfonilureas.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

Un nuevo grupo de fármacos, los iDPP4, potencia la acción de las incretinas al inhibir la enzima dipeptidil peptidasa IV, que degrada al péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) que se produce en el intestino en respuesta a la ingesta. El GLP-1 actúa a nivel del páncreas endocrino estimulando la secreción de insulina e inhibiendo la de glucagón. Así, estos fármacos producen una secreción fisiológica de la insulina mediada por la ingesta y una inhibición del exceso de glucagón. Los iDPP4 comercializados en España en el momento actual son sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. La alogliptina no se encuentra comercializada en España. Este grupo farmacológico presenta la gran ventaja frente a los secretagogos

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

clásicos de no producir hipoglucemias, dado que su mecanismo estimulador de la secreción de insulina es dependiente de la glucosa. Esta característica los hace especialmente atractivos en la población con ERC, dado que son pacientes predispuestos a desarrollar hipoglucemias.

Por otra parte, todos ellos pueden administrarse en ERC, aunque sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis, dado que su eliminación es fundamentalmente renal. La linagliptina no precisa ajuste de dosis, al ser de eliminación casi exclusivamente biliar.

Metformina

La metformina es la única biguanida comercializada en la actualidad. Su mecanismo de acción principal es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la neoglucogénesis, aunque también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal, por lo que en la ficha técnica está contraindicada en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min por riesgo de acidosis láctica.

Pioglitazona

El grupo de las glitazonas está constituido actualmente sólo por la pioglitazona, pues la rosiglitazona ha sido retirada del mercado por un posible aumento del riesgo cardiovascular. Su principal mecanismo de acción consiste en aumentar la sensibilidad a la insulina mediante el aumento de la captación y uso de la glucosa en el músculo y el tejido graso. También disminuye, aunque en menor medida, la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático. Se metaboliza en el hígado y se excreta por las heces, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC. Se asocia con un aumento de peso debido a la retención hídrica, y no al aumento de grasa corporal. Está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca o hepática y hay que tener presente la posibilidad de un aumento de las fracturas distales en mujeres. Por otra parte, en Francia y Alemania la pioglitazona ha sido retirada del mercado por un posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

Inhibidores de la α -glucosidasa

Los inhibidores de la α -glucosidasa son el miglitol y la acarbosa e inhiben de forma competitiva y reversible la α -glucosidasa de las microvellosidades intestinales, retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial. En monoterapia no producen incremento de peso ni hipoglucemia. Están contraindicados en la ERC grave.

Antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis

Las tablas 2 y 3 y la figura 1 ilustran el uso de los principales antidiabéticos orales en los pacientes con enfermedad renal crónica que no están sometidos a diálisis. Dada la escasez de estudios de ADO en la ERC, existe una falta de unanimidad a la hora de describir la contraindicación en los distintos grados de ERC. Los consensos actuales sobre ERC tienden a utilizar el concepto de filtrado glomerular (FG) para medir la función renal, utilizando los estadios 3 a 5 de la The National Kidney Foundation Disease Outcomes Quality Initiative (NKF K/DOQI) (expresado en ml/min/1,73 m²), mientras que los estudios más antiguos definen la función renal expresada como aclaramiento de creatinina (ml/min). En la descripción de este texto se usan indistintamente ambas medidas de la función renal, según los datos comunicados en la escasa literatura existente en relación con los ADO en pacientes con ERC.

Tabla 2 Antidiabéticos orales y su uso en la enfermedad renal crónica según ficha técnica

Fármaco	Excreción urinaria	Uso en insuficiencia renal
Metformina	90%	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
Pioglitazona	15-30%	No contraindicada en ERC
Sitagliptina	87%	Reducción dosis a partir de estadio 3
Vildagliptina	85%	Reducción dosis a partir de estadio 3
Saxagliptina	75%	Reducción dosis a partir de estadio 3
Linagliptina	5%	No contraindicada en ERC. No reducción dosis
Glibenclamida	50%	Contraindicada en estadios 4 y 5
Gliquidona	< 5%	Contraindicada en estadios 4 y 5
Glimepirida	40-60%	Contraindicada en estadios 4 y 5
Repaglinida	< 10%	No contraindicada en ERC
Nateglinida	16-83%	Contraindicada en estadios 4 y 5
Acarbosa	< 2%	Contraindicada en estadios 4 y 5
Miglitol	95%	Contraindicada en estadios 4 y 5

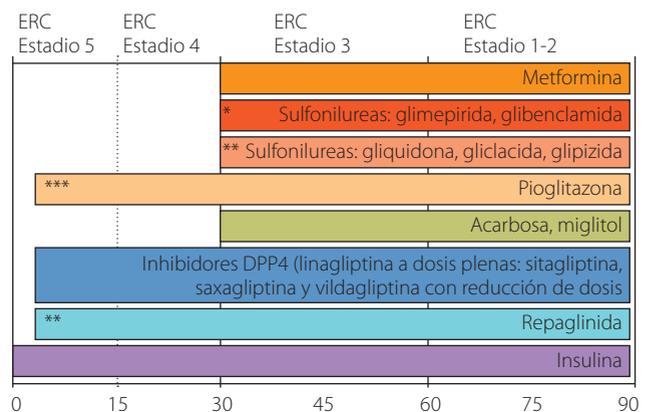
ERC: enfermedad renal crónica.

Tabla 3 Indicaciones de los diferentes grupos terapéuticos de antidiabéticos orales en la enfermedad renal crónica

ADO	ERC leve FGe > 50	ERC moderada FGe 30-50	ERC grave FGe < 30
Metformina	Sí	Sí (no en ficha técnica)	No
Glitazonas	Sí	Sí	Sí
Repaglinida	Sí	Sí	Sí
Sulfonilureas	Sí	Sí	No
iDPP4	Sí	Sí	Sí
Acarbosa	Sí	Sí	No

ADO: antidiabéticos orales; ERC: enfermedad renal crónica; FGe: filtrado glomerular estimado (en ml/min/1,73 m²); iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Figura 1 Utilización de los distintos grupos terapéuticos de antidiabéticos orales e insulino terapia en los diferentes estadios de la enfermedad renal crónica



DPP4: dipeptidil peptidasa 4; ERC: enfermedad renal crónica.

* Riesgo alto de hipoglucemias. ** Riesgo de hipoglucemias. *** Riesgo de insuficiencia cardíaca.

Desde el consenso de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de 2008²³, se recomienda en todo paciente con DM2 desde el momento del diagnóstico el tratamiento con metformina, a no ser que esté contraindicado.

cada o no se tolere. El tratamiento inicial con metformina se sigue recomendando en el nuevo consenso recientemente publicado por ambas sociedades¹ y se encuentra respaldado por las principales sociedades españolas involucradas en el tratamiento de la DM2⁴. No obstante, según su ficha técnica la metformina se encuentra contraindicada en casos de aclaramiento de creatinina < 60 ml/min. Las Guías NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)⁵, tras la publicación de diversos trabajos en la última década⁶, consideran que su uso es seguro en caso de aclaramientos de creatinina > 30 ml/min, aunque la dosis se ha de reducir a partir de 45 ml/min, por lo que parece razonable su uso en el estadio 3 de la ERC. La Food and Drug Administration se basa únicamente en las concentraciones de creatinina (contraindicada a partir de creatinina sérica ≥ 1,5 mg/dl en el varón y ≥ 1,4 mg/dl en la mujer). Incluso se ha publicado recientemente un estudio utilizando metformina en pacientes con aclaramiento de creatinina de 20 ml/min, en dosis de 200-500 mg diarios⁷. Parecería razonable suspender metformina en pacientes con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min o con FG por debajo de 30 ml/min/1,73 m², y suspender el fármaco con FG menor de 45 ml/min/1,73 m² en aquellos pacientes con factores de riesgo para desarrollar acidosis láctica (hipoperfusión periférica, pie diabético, insuficiencia cardíaca, hepatopatía avanzada, antecedente de acidosis láctica previa).

Los cambios en el tratamiento deben ser precoces para prevenir o retrasar las complicaciones e instaurarse de forma temprana el tratamiento combinado. Aunque en la ficha técnica las sulfonilureas se encuentran contraindicadas en pacientes con insuficiencia renal grave (ERC estadios 4 y 5), los estudios clínicos realizados en pacientes con menor grado de deterioro de la función renal son escasos. Por esto y por la predisposición de los pacientes con ERC a la hipoglucemia, consideramos que se deben usar con precaución en la ERC estadio 3 y que en estos casos han de ser de elección la gliquidona, la glipizida y la gliclazida.

La repaglinida se elimina principalmente por la bilis y, por lo tanto, la excreción no se modifica en presencia de ERC y no es necesario ajustar las dosis, por lo que puede utilizarse en cualquier grado de ERC. Sólo el 8% de la dosis administrada se elimina por vía renal⁸. Su utilización junto con el gemfibrozilo está contraindicada, por la posibilidad de aumento del número de hipoglucemias si no se ajusta la dosis de repaglinida. Por el contrario, la nateglinida tiene un metabolismo hepático con la formación de numerosos metabolitos activos, que se eliminan por vía renal. Además, se metaboliza por el CYP2C9, por lo que puede presentar interacciones con diversos fármacos de uso común (amiodarona, warfarina). Se han descrito hipoglucemias graves asociadas a su uso en la enfermedad renal⁹. Todo ello no hace aconsejable su uso en pacientes con ERC.

La utilización de los iDPP4 en pacientes con DM2 y función renal alterada se limita a pocos estudios con un número de pacientes reducido en lo que se refiere a sitagliptina^{10,11}, saxagliptina¹² y vildagliptina¹³. Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis a partir de aclaramiento de creatinina < 50 ml/min/m², dado que su eliminación es fundamentalmente renal. La dosis recomendada de sitagliptina en este caso es de 50 mg diarios, y para aclaramientos menores de 30 ml/min, sería de 25 mg diarios. Estas presentaciones de sitagliptina (50 y 25 mg) no se encuentran comercializada en España en el momento actual. La presentación de mitad de dosis de saxagliptina (2,5 mg) se encuentra comercializada, pero no financiada, en estos momentos en España. En el caso de la vildagliptina, la dosis recomendada en ERC y diálisis es de 50 mg diarios (1 comprimido), en lugar de cada 12 horas. La linagliptina merece mención especial, al ser el único iDPP4 de eliminación casi exclusivamente biliar, lo que permite su uso en cualquier grado de ERC, incluida diálisis, sin precisar ajuste de dosis¹⁴ (figura 2).

El grupo de inhibidores de la α -glucosidasa tiene escasa potencia hipoglucemiante. La acarbosa prácticamente no se absorbe. El miglitol se absorbe bien, no se metaboliza y se elimina por vía renal, con una semivida de 2-3 horas. Sus concentraciones plasmáticas aumentan en pacientes con insuficiencia renal, por lo que el miglitol está contraindicado en caso de ERC.

La pioglitazona se puede utilizar en cualquier estadio de ERC, aunque en caso de ERC grave hay que tener precaución por la posibilidad de efectos adversos (aumento de peso, edema, agravamiento de la insuficiencia cardíaca). No se precisa ajuste de dosis en enfermos con ERC leve o moderada. En pacientes con ERC, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal. Sin embargo, el aclaramiento de la sustancia original es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre permanece inalterada, por lo que su uso no está contraindicado en pacientes con ERC. La pioglitazona puede producir retención de líquidos en casos de ERC, por lo que se recomienda vigilar más estrechamente a los pacientes que puedan presentar insuficiencia cardíaca, así como asegurar el tratamiento diurético cuando sea utilizada. La pioglitazona está indicada en tratamiento combinado con sulfonilureas, metformina, iDPP4 o insulina. En monoterapia sólo está indicada si el tratamiento con metformina está contraindicado (en caso de ERC moderada o grave) o en casos de intolerancia a la metformina.

En caso de ERC con aclaramiento de creatinina < 30-60 ml/min, se puede usar la combinación de iDPP4 o repaglinida (que mejoran la secreción de insulina, en caso de que persista reserva insulínica) con pioglitazona (que mejora la sensibilidad a la insulina), siempre que

Figura 2 Uso aprobado de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 en insuficiencia renal y hepática (2012)

Molécula	Insuficiencia renal			Insuficiencia hepática	
	Leve (CrCl ≥ 50 ml/min)	Moderada (CrCl ≥ 30- < 50 ml/min)	Grave (CrCl < 30 ml/min)	Leve/moderada	Grave
Sitagliptina	√	1/2 dosis (EE, UU. y UE)	1/4 dosis (EE, UU.) y UE	√	No recomendada
Vildagliptina	√	√ (con ERC y limitadas opciones terapéuticas)	√ (con ERC y limitadas opciones terapéuticas)	No recomendada	No recomendada
Saxagliptina	√	1/2 dosis (EE, UU. y UE)	1/2 dosis (EE, UU.) y UE	√ (moderado: uso con precaución)	No recomendada
Alogliptina (disponible en Japón)	√	1/2 dosis	1/4 dosis	√	No recomendada
Linagliptina	√	√	√	√	√ (escasos datos)

CrCl: aclaramiento de creatinina; ERC: enfermedad renal crónica; UE: Unión Europea.

DIABETES Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

el paciente no muestre tendencia a la retención de líquidos y la combinación esté aprobada en la ficha técnica. Los iDPP4 tienen la gran ventaja frente a la repaglinida de no producir hipoglucemias.

Antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis

Además de la resistencia a la insulina que presentan los pacientes con ERC, a medida que el FG es menor, especialmente en la ERC avanzada, existe una degradación menor de la insulina. En dicha situación el paciente requiere menos dosis de ADO y se llega en ocasiones a suspenderlos transitoriamente por alargamiento de la vida de la insulina endógena o se reducen las dosis habituales de insulina. Por dicho motivo, el paciente se resiste con frecuencia a la insulinización si recibía ADO. En el caso de recibir insulina, puede percibir una mejoría del tratamiento de la hiperglucemia.

Las sulfonilureas deben evitarse en los pacientes en hemodiálisis. Se unen fuertemente a la albúmina y por ello los niveles elevados del fármaco no se pueden eliminar con hemodiálisis. Además, la administración simultánea de betabloqueantes, aspirina y dicumarínicos aumenta la proporción de fármaco libre en sangre y puede producir hipoglucemia grave. Esta situación es menos acusada con algunas sulfonilureas (glipizida o glimepirida). No obstante, no se recomienda su administración en hemodiálisis.

Las glitazonas se asocian a riesgo alto de edema e insuficiencia cardíaca, que es mayor a medida que el FG es menor. Por ello, se desaconseja su uso en pacientes en diálisis, aunque pueda usarse en pacientes con ERC avanzada. La repaglinida, al tener un metabolismo hepático, puede utilizarse en estos pacientes, aunque con mucha precaución por el riesgo alto de hipoglucemia. Se debe iniciar tratamiento con la mínima dosis (0,5 mg) y monitorizar cuidadosamente la dosis. Recientemente, se han publicado buenos resultados del tratamiento de la hiperglucemia con vildagliptina en pacientes con DM2 en hemodiálisis, sin efectos secundarios y sin hipoglucemias¹⁵. La linagliptina puede usarse en diálisis, al ser de eliminación casi exclusivamente biliar. A pesar de estos esperanzadores resultados, la insulino terapia sigue siendo el tratamiento de elección en el paciente en diálisis, tanto si se trata de hemodiálisis como de diálisis peritoneal. Quizá estudios futuros puedan orientarnos acerca del papel de los demás iDPP4 en los pacientes en diálisis.

INSULINOTERAPIA

Ajustes de la dosis de insulina en el paciente con insuficiencia renal crónica sin diálisis

La insuficiencia renal crónica se asocia a un descenso del catabolismo renal de la insulina. Por ello, los niveles de glucemia de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal en tratamiento insulínico se deben monitorizar de forma estrecha y realizar ajustes en la dosificación de forma individual. No obstante, se han establecido determinadas recomendaciones generales para la dosificación de la insulina en estos pacientes^{16,17}:

- No se precisa ajuste de dosis si el FG es superior a 50 ml/min/1,73 m².
- La dosis de insulina se debe reducir un 25% cuando el FG se encuentra entre 10 y 50 ml/min/1,73 m².
- La dosis se debe reducir un 50% cuando el FG es inferior a 10 ml/min/1,73 m².

Pautas de insulina subcutánea en pacientes en diálisis

Cuando el paciente inicia diálisis, con la corrección de la uremia mejora parcialmente la resistencia a la insulina y se aumenta la degrada-

ción de ésta. Por ello, los requerimientos insulínicos en cada paciente dependen del balance entre la mejoría de la sensibilidad a la insulina y la restauración del metabolismo hepático de la insulina.

En hemodiálisis, se pueden utilizar, al igual que en el paciente diabético sin insuficiencia renal, diversos regímenes de insulino terapia, como insulina premezclada 2-3 veces al día o pautas basal-bolus (insulina de acción lenta junto con insulina de acción rápida antes de las ingestas principales)^{18,19}. Aunque no existe una pauta única recomendada para estos pacientes¹⁷, son especialmente recomendables en ellos los análogos de insulina frente a las insulinas humanas, puesto que aquéllos han demostrado menor frecuencia de hipoglucemias. Por ello, se prefieren los análogos basales (glargina 1 vez al día o detemir 1-2 veces al día), frente a la insulina NPH (neutral protamine Hagedorn), y los análogos de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) frente a la insulina regular (tabla 4).

Insulina intraperitoneal en pacientes en diálisis peritoneal

En los pacientes diabéticos se recomienda utilizar soluciones de líquido peritoneal con bajo contenido de glucosa o con líquidos sin glucosa, como los basados en aminoácidos o polímeros de la glucosa. La administración de insulina se puede hacer por la vía subcutánea clásica o por vía intraperitoneal, introduciendo la insulina en las bolsas de diálisis peritoneal justamente antes de la infusión en el peritoneo. Si sólo se utiliza la vía subcutánea, su administración debe repartirse en dos dosis de insulina premezclada, una o dos dosis de las nuevas insulinas basales lentas e incluso algunos pacientes se manejan aceptablemente con tres dosis de insulina regular en relación con las comidas. La vía intraperitoneal presenta ventajas e inconvenientes respecto a la vía subcutánea (tabla 5), pero permite un excelente control de la glucemia y por ello puede ser la mejor opción para dicho tratamiento en pacientes muy disciplinados, autosuficientes y con gran motivación. Esta ruta de administración es más fisiológica que la subcutánea, pues la insulina se absorbe directamente a la vena porta, como ocurre en las personas no diabéticas

Tabla 4 Características farmacocinéticas de las diferentes insulinas

Insulinas de acción rápida	Comienzo de acción	Acción máxima	Duración de acción
Lispro	5-15 min	30-90 min	3-6 h
Aspart	5-15 min	30-90 min	3-6 h
Glulisina	5-15 min	30-90 min	3-6 h
Regular	30-60 min	2-3 h	6-8 h
Insulinas de acción lenta	Comienzo de acción	Acción máxima	Tiempo de acción
Glargina	2-4 h	No pico	20-24 h
Detemir	2-4 h	No pico	12-20 h
NPH	2-4 h	4-10 h	12-18 h

NPH: neutral protamine Hagedorn.

Tabla 5 Ventajas e inconvenientes de la insulina intraperitoneal

Ventajas	Inconvenientes
Administración más fisiológica ^{20,21}	Fuente adicional de contaminación del dializado ²²
Administración de infusión continua de insulina	Necesidad de mayor dosis de insulina por pérdidas en el dializado ^{21,23}
Elimina la necesidad de inyecciones subcutáneas	Riesgo de proliferación fibroblástica peritoneal

con la insulina endógena, de modo que se reducen los efectos secundarios derivados de la absorción de la insulina directamente a la circulación sistémica. Se debe utilizar siempre insulina rápida y hacer la administración en las bolsas en el momento previo a la infusión, haciendo coincidir el horario de los intercambios de bolsa con las comidas principales. Se precisan agujas relativamente largas (3,8 cm) para asegurar que se inyecta la dosis total en la bolsa de la solución de diálisis. Esta bolsa se debe invertir en varias ocasiones tras la inyección para asegurar una mezcla adecuada.

Se han propuesto diversos algoritmos de administración de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA)^{23,24}. Uno de ellos es el protocolo de Toronto Western, con cuatro recambios de 2 litros diarios²⁵. Los primeros tres recambios se realizan 20 minutos antes de las principales comidas, y el cuarto, al acostarse. La glucemia se mide en ayunas y una hora después de cada comida principal. La glucemia en ayunas traduce el efecto de la insulina nocturna, mientras que los valores posprandiales reflejan la insulina añadida a la solución de diálisis utilizada antes de cada ingesta. El primer día, se administra la cuarta parte de la dosis subcutánea total diaria en forma de insulina regular en cada uno de los cuatro recambios. Esta insulina sirve para metabolizar la ingesta de hidratos de carbono. Se añade un suplemento de insulina en cada bolsa para metabolizar la glucosa absorbida desde la solución de diálisis: 2 unidades por cada 2 litros de recambio, si la solución de diálisis es glucosa al 1,5%; 4 unidades, si es glucosa al 2,5%; y 6 unidades, si es glucosa al 4,25%. El segundo día, se ajusta la dosis de insulina según los niveles de glucemia del día anterior. Esta dosis también precisa ajustarse en función de la ingesta de hidratos de carbono y de la actividad física. Se debe tener presente que los pacientes deficientes en insulina (DM1, DM2 de larga evolución) precisan la utilización de insulina basal para evitar el desarrollo de cetoacidosis, por lo que ellos, y en todos aquellos en los que no se logre un buen control exclusivamente con insulina regular intraperitoneal, sería más adecuado combinar el uso de insulina regular intraperitoneal en los recambios realizados antes de las ingestas, eliminando la insulina del recambio nocturno, con el uso de insulina basal administrada mediante pluma o jeringuilla de forma subcutánea (glargina o detemir).

En general, en la administración de insulina intraperitoneal se precisan dosis bastante elevadas de insulina rápida, que suelen ser 3,5 veces la cantidad de insulina que el paciente utilizaba por vía subcutánea previamente a comenzar diálisis peritoneal^{26,27}. Ello es debido a la degradación de insulina por el hígado, a la cantidad de insulina que se necesita para metabolizar el contenido de glucosa de las bolsas de diálisis peritoneal y a la retención de insulina en el material plástico de la bolsa.

Una parte considerable de la insulina introducida en las bolsas de diálisis queda retenida en el material plástico de las bolsas y de las vías, con lo que sólo un 35% de lo administrado entra en la cavidad peritoneal²⁸. Además, no toda la insulina que por fin entra en el peritoneo es utilizada, sino que una parte queda en el dializado y sale con el drenaje del líquido.

En el caso de técnicas de diálisis peritoneal automatizada (diálisis peritoneal cíclica continua o diálisis peritoneal intermitente nocturna), en las cuales la mayoría de la diálisis ocurre por la noche, la dosis intraperitoneal se debe añadir como insulina regular en cualquiera de los recipientes de diálisis asociados a la cicladora, y su administración proporciona cobertura basal durante la noche. La cantidad inicial debe ser la dosis total de insulina subcutánea previa, que se ha de ajustar posteriormente en función de la glucemia basal. En estos casos, se precisa con frecuencia insulina de acción rápida administrada de forma subcutánea para metabolizar los hidratos de carbono de la ingesta. La dosis total de insulina suele ser menor en las técnicas de

diálisis peritoneal automatizada que en la DPCA, por ser más corta la permanencia de los intercambios. En diálisis peritoneal nocturna con día seco se necesita añadir alguna dosis por vía subcutánea durante el día, y en cualquier técnica de diálisis peritoneal automatizada puede ser necesaria la combinación de las dos vías de administración, con el 50% de la cantidad total en los intercambios nocturnos y el otro 50% en la bolsa diurna²⁹.

Las recomendaciones previas asumen que la cinética de transferencia peritoneal es normal. Sin embargo, los pacientes diabéticos con DPCA y mal control glucémico deberían someterse a un test del equilibrio peritoneal. Los pacientes «altos transportadores» presentan una absorción más rápida de la glucosa peritoneal y, por ello, la carga glucémica puede ser elevada y responsable del mal control glucémico. Además de subir la glucemia, la absorción rápida de glucosa reduce el gradiente osmótico entre el dializado y la sangre, lo que se traduce en una ultrafiltración disminuida, con menor eliminación de urea y mayor retención de fluidos. El edema generalizado requiere el uso frecuente de soluciones de glucosa al 2,5% y en raras ocasiones al 4,25%, lo que aumenta a su vez la hiperglucemia, de modo que se establece un círculo vicioso. Estos pacientes se benefician habitualmente de cambiar a diálisis peritoneal nocturna^{21,30}.

Otro problema es que la absorción de insulina puede variar significativamente entre pacientes o reducirse con el tiempo en un mismo individuo debido a alteraciones adquiridas en la membrana peritoneal³¹.

ANÁLOGOS DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Los agonistas del GLP-1 se ligan al receptor de esta hormona, producida en el intestino ante la llegada del bolo alimentario; incrementan en el páncreas endocrino la secreción de insulina e inhiben la de glucagón. Además, enlentecen el vaciado gástrico y disminuyen el apetito, por lo que su uso se asocia con frecuencia a pérdida de peso. Los efectos adversos más frecuentes de estos fármacos son náuseas y vómitos. Los dos agonistas del GLP-1 comercializados en la actualidad para el tratamiento de la DM2 son la exenatida y la liraglutida (tabla 6).

Dado que su eliminación es renal, la exenatida precisa ajuste de dosis con aclaramientos entre 30 y 50 ml/min y su uso no se recomienda en la ERC estadios 4 y 5 (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

La seguridad de la liraglutida no está establecida en la ERC, aunque los estudios farmacocinéticos sugieren que los niveles de fármacos no se encuentran alterados en esta población³². No se precisa ajuste de dosis con liraglutida en la ERC con aclaramiento mayor de 60 ml/min. Por debajo de esta cifra, la muy limitada experiencia en estadio 3 y la falta de experiencia en estadios 4 y 5 desaconsejan su uso. Actualmente no se puede recomendar el uso de estos fármacos en pacientes con disfunción renal moderada y grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Tabla 6 Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 en pacientes con enfermedad renal crónica

	ERC leve (ClCr 50-80 ml/min)	ERC moderada (ClCr 30-50 ml/min)	ERC grave (ClCr < 30 ml/min)
Exenatida	Sí	EMA y FDA 1/2 dosis (5 µg/sc/2 veces al día)	No
Liraglutida	Sí	Ensayos Sí No indicación aprobada por FDA y EMA	No

ClCr: aclaramiento de creatinina; EMA: Agencia Europea del Medicamento; ERC: enfermedad renal crónica; FDA: Food and Drug Administration; sc: por vía subcutánea.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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* 2012 (Epub ahead of print). DOI: 10.2337/dc12-0413.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012 (Position Statement). *Diabetes Care* 2008;35(Suppl. 1):S11-63.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holmann RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1-11.
4. Menéndez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menéndez S, Millán Núñez-Cortés J, Alonso García Á, Puig Domingo M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
5. NICE. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes: NICE clinical guideline 87. London: National Institute of Health and Clinical Excellence; 2009.
6. Shaw JS, Wilmot RL, Kilpatrick ES. Establishing pragmatic estimated GFR thresholds to guide metformin prescribing. *Diabet Med* 2007;24:1160-3.
7. Duong JK, Roberts DM, Furlong TJ, Kumar SS, Greenfield JR, Kirkpatrick CM, et al. Metformin therapy in patients with chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2012 (Epub ahead of print). Doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01617.x.
8. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:147-52.
9. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M. Hypoglycaemia due to nateglinide administration in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;59:191-4.
10. Chan JC, Scott R, Ferreria JC, Sheng D, Gonzalez 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.
11. Scott R, Hartley P, Luo E. Use of sitagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM) and renal insufficiency (RI). *Diabetes* 2006;55(Suppl. 1):A462.
12. Nowicki M, Rychlik L, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gause-Nilsson I, et al. Saxagliptin improves glycaemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus and renal impairment. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:523-32.
13. Lukashovich 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.
14. Graefe-Mody U, Friedrich C, Port A, Ring A, Retlich S, Heise T, et al. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor linagliptin. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:939-46.
15. Ito M, Abe M, Okada K, Sasaki H, Maruyama N, Tsuchida M, et al. The dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor vildagliptin improves glycemic control in type 2 diabetic patients undergoing hemodialysis. *Endocr J* 2011;58:979-87.
16. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 2000;26:73-85.
17. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial* 2004;17:365-70.
18. Tunbridge FK, Newens A, Home PD, Davis SN, Murphy M, Burrin JM, et al. A comparison of human ultralente- and lente-based twice-daily injection regimens. *Diabet Med* 1989;6:496-501.
19. Freeman SL, O'Brien PC, Rizza RA. Use of human ultralente as the basal insulin component in treatment of patients with IDDM. *Diabetes Res Clin Pract* 1991;12:187-92.
20. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Semin Dial* 2000;13:4-8.
21. Diaz-Buxo JA. Blood glucose control in diabetics: I. *Semin Dial* 1993;6:392-8.
22. Selgas R. Comparative study of two different routes for insulin administration in CAPD patients: A multicenter study. *Adv Perit Dial* 1988;4:126-30.
23. Daniels ID, Markell MS. Blood glucose control in diabetics: II. *Semin Dial* 1993;6:394-9.
24. Flynn CT. The Iowa Lutheran Protocol. *Perit Dial Bull* 1981;1:100-10.
25. Khanna R, Leibel B. The Toronto Western Hospital Protocol. *Perit Dial Bull* 1981;1:101-10.
26. Coronel F, Naranjo P, Serrano R, Cruceyra A, Prats D. Eficacia de la administración de insulina intraperitoneal en diabéticos sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. *Med Clin* 1984;82:881-4.
27. Sceto CC, Chow KM, Leung CB, Kwan BC, Chung KY, Law MC, et al. Increased subcutaneous insulin requirements in diabetic patients recently commenced on peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:1697-702.
28. Wideroe TE, Smeby LC, Berg KG. Intraperitoneal 125 I insulin absorption during intermittent and continuous peritoneal dialysis. En: Gahl, Kessel, Nolph. *Advances in peritoneal dialysis*. Amsterdam: Excerpta Medica; 1981. p. 369-70.
29. Diaz-Buxo JA. Use of intraperitoneal insulin with CCPD. *Semin Dial* 2000;13:207.
30. Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Gluck Z, Prowant BF, Ryan LP. Daily clearances with continuous ambulatory peritoneal dialysis and nightly peritoneal dialysis. *ASAIO Trans* 1986;32:575-80.
31. Fine A, Parry D, Ariano R, Dent W. Marked variation in peritoneal insulin absorption in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000;20:652-5.
32. Jacobsen LV, Hindsberger C. Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of the GLP-1 analogue liraglutide. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:898-905.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Trajenta® 5 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 5 mg de linagliptina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película (comprimido). Comprimido recubierto con película de color rojo claro, redondo, de 8 mm de diámetro, grabado con la inscripción "D5" en una cara y el logotipo de Boehringer Ingelheim en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos: Como **monoterapia:** en pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal. Como **tratamiento en combinación:** en combinación con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado. En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La dosis de linagliptina es de 5 mg una vez al día. Cuando linagliptina se añade a metformina, debe mantenerse la dosis de metformina y administrar linagliptina de forma concomitante. Cuando linagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea, puede considerarse una dosis más baja de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4). **Poblaciones especiales. Insuficiencia renal.** No se requiere un ajuste de dosis de Trajenta® en pacientes con insuficiencia renal. **Insuficiencia hepática.** Estudios farmacocinéticos indican que no se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática pero no se dispone de experiencia clínica en estos pacientes. **Pacientes de edad avanzada.** No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Sin embargo, la experiencia clínica en pacientes > 75 años es limitada. **Población pediátrica.** No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de linagliptina en niños y adolescentes. No hay datos disponibles. **Forma de administración:** Trajenta® puede tomarse con o sin alimentos a cualquier hora del día. Si se olvida una dosis, ésta debe tomarse tan pronto como el paciente lo recuerde. No debe tomarse una dosis doble en un mismo día. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes (ver secciones 4.4 y 4.8). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** No debe utilizarse Trajenta® en pacientes con diabetes tipo 1 ni para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. **Hipoglucemia.** La linagliptina sola mostró una incidencia de hipoglucemia comparable a la del placebo. En los ensayos clínicos de linagliptina en terapia combinada con medicamentos con un efecto hipoglucemiante no conocido (metformina), los índices de hipoglucemia notificados con linagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se añadió linagliptina a una sulfonilurea (más tratamiento de base con metformina), la incidencia de hipoglucemia fue superior a la del placebo (ver sección 4.8). Se sabe que las sulfonilureas provocan hipoglucemia. Por tanto, se recomienda precaución cuando se use linagliptina en combinación con una sulfonilurea. Se puede valorar una reducción de dosis de la sulfonilurea (ver sección 4.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. Evaluación in vitro de interacciones.** La linagliptina es un inhibidor de la isoenzima CYP CYP3A4 por un mecanismo de inhibición competitivo débil y de débil a moderado, pero no inhibe otras isoenzimas CYP. No es un inductor de isoenzimas CYP. La linagliptina es un sustrato de la glicoproteína-P (gp-P) e inhibe el transporte de digoxina mediado por la glicoproteína-P de forma leve. En base a estos resultados y a los estudios de interacción *in vivo*, se considera improbable que la linagliptina provoque interacciones con otros sustratos de la gp-P. **Evaluación in vivo de interacciones. Efectos de otros medicamentos sobre linagliptina.** Los datos clínicos que se indican a continuación sugieren que el riesgo de interacciones clínicamente significativas con medicamentos administrados de forma concomitante es bajo. **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 850 mg de metformina tres veces al día con 10 mg de linagliptina una vez al día no alteró de forma clínicamente significativa la farmacocinética de linagliptina en voluntarios sanos. **Sulfonilureas:** la farmacocinética en estado estacionario de 5 mg de linagliptina no se vio modificada por la administración concomitante de una dosis única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida). **Ritonavir:** la administración concomitante de una dosis oral única de 5 mg de linagliptina y de múltiples dosis orales de 200 mg de ritonavir, un inhibidor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, aumentó el AUC y la C_{max} de la linagliptina aproximadamente dos y tres veces, respectivamente. Las concentraciones no ligadas, que habitualmente son menores del 1% a la dosis terapéutica de linagliptina, incrementaron 4-5 veces después de la administración concomitante con ritonavir. Las simulaciones de concentraciones plasmáticas de linagliptina en estado estacionario con y sin ritonavir indicaron que el aumento en exposición no está asociado a una mayor acumulación. Estos cambios en la farmacocinética de la linagliptina no se consideraron clínicamente relevantes. Por tanto, no se prevén interacciones clínicamente relevantes con otros inhibidores de la glicoproteína-P del CYP3A4. **Rifampicina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con rifampicina, un inductor potente de la glicoproteína-P y el CYP3A4, dio como resultado un descenso en el AUC y la C_{max} de la linagliptina en estado estacionario del 39,6% y 43,8%, respectivamente, y de aproximadamente un 30% en la inhibición de la DPP-4 en el punto de concentración mínima. Por eso, se prevé que la linagliptina en combinación con inductores potentes de la gp-P no consiga una eficacia completa, especialmente si éstos se administran a largo plazo. No se ha estudiado la administración concomitante con otros inductores potentes de la glicoproteína-P y el CYP3A4, como carbamazepina, fenobarbital y fenitoína. **Efectos de linagliptina sobre otros medicamentos.** En los estudios clínicos, como se describe a continuación, la linagliptina no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de metformina, glibenclámda, simvastatina, warfarina, digoxina o anticonceptivos orales, proporcionando evidencia de una escasa propensión a causar interacciones farmacológicas *in vivo* con sustratos de CYP3A4, CYP2C9, CYP2C8, glicoproteína-P y transportador de cationes orgánicos (OCT). **Metformina:** la administración concomitante de dosis múltiples diarias de 10 mg de linagliptina con 850 mg de metformina, un sustrato del OCT, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la metformina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte mediado por el OCT. **Sulfonilureas:** la administración concomitante de dosis orales múltiples de 5 mg de linagliptina y una dosis oral única de 1,75 mg de glibenclámda (gliburida) tuvo como resultado una reducción sin relevancia clínica del 14% del AUC y la C_{max} de la glibenclámda. Puesto que la glibenclámda se metaboliza principalmente por el CYP2C9, estos datos también avalan la conclusión de que la linagliptina no es un inhibidor del CYP2C9. No se prevén interacciones clínicamente significativas con otras sulfonilureas (p. ej. glipizida, tolbutamida y glibemipirida) las cuales, como la glibenclámda, se eliminan principalmente por el CYP2C9. **Digoxina:** la administración concomitante de dosis múltiples de 5 mg de linagliptina con dosis múltiples de 0,25 mg de digoxina no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de la digoxina en voluntarios sanos. Por tanto, la linagliptina no es un inhibidor del transporte *in vivo* mediado por la glicoproteína-P. **Warfarina:** dosis múltiples diarias de 5 mg de linagliptina no alteraron la farmacocinética de la warfarina S(-) o R(+), un sustrato del CYP2C9, administrado en una dosis única. **Simvastatina:** dosis múltiples diarias de linagliptina tuvieron un efecto mínimo sobre la farmacocinética de la simvastatina, un sustrato sensible al CYP3A4, en estado estacionario en voluntarios sanos. Después de la administración de una dosis supratrapéutica de 10 mg de linagliptina de forma concomitante con 40 mg de simvastatina diarios durante 6 días, el AUC plasmático de la simvastatina aumentó en un 34%, y la C_{max} plasmática, en un 10%. **Anticonceptivos orales:** la administración concomitante con 5 mg de linagliptina no alteró la farmacocinética en estado estacionario de levonorgestrel o etinilestradiol. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** No se ha estudiado el uso de linagliptina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Trajenta® durante el embarazo. **Lactancia.** Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han demostrado la excreción de linagliptina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe decidirse si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse del tratamiento con Trajenta®, teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer. **Fertilidad.** No se han realizado estudios sobre el efecto de Trajenta® en la fertilidad humana. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a la fertilidad (ver sección 5.3). **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, debe advertirse a los pacientes del riesgo de hipoglucemia, especialmente cuando se combina con sulfonilureas. **4.8 Reacciones adversas. Resumen del perfil de seguridad.** Se ha evaluado la seguridad de Trajenta® en un total de 4.687 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, de los cuales 4.040 pacientes recibieron la dosis de 5 mg. En ensayos controlados con placebo, se incluyeron 3.749 pacientes y se trataron 2.566 pacientes con la dosis terapéutica de 5 mg de linagliptina. 2.360 pacientes fueron expuestos a linagliptina 5 mg una vez al día durante ≥ 12 semanas. En el análisis conjunto de los ensayos controlados con placebo, la incidencia total de efectos adversos en pacientes tratados con placebo fue similar a la de linagliptina 5 mg (53,8% frente a 55,0%). El abandono del tratamiento debido a los efectos adversos

fue mayor en pacientes que recibieron placebo en comparación con linagliptina 5 mg (3,6% frente a 2,3%). La reacción adversa notificada con más frecuencia fue la hipoglucemia, observada con la combinación triple linagliptina más metformina más sulfonilurea, en un 14,7% frente a un 7,6% en el placebo. En los ensayos controlados con placebo, un 5% de los pacientes experimentaron "hipoglucemia" como reacción adversa de la linagliptina. Un 86,8% de éstas fueron leves y un 13,2% fueron moderadas. Ninguna de las hipoglucemias se clasificó como grave. Se notificó pancreatitis con más frecuencia en aquellos pacientes aleatorizados a linagliptina (2 acontecimientos en 2.566 pacientes que recibieron linagliptina frente a cero en 1.183 pacientes que recibieron placebo). **Listado tabulado de reacciones adversas.** A causa del impacto del tratamiento de base en las reacciones adversas (p. ej. en hipoglucemias), se analizaron y mostraron las reacciones adversas según los respectivos regímenes de tratamiento (en monoterapia, añadida a metformina y añadida a metformina más una sulfonilurea). Los ensayos controlados con placebo incluyeron ensayos en los que se administró linagliptina: - En monoterapia con una duración a corto plazo de hasta 4 semanas. - En monoterapia con una duración ≥ 12 semanas. - En combinación con metformina. - En combinación con metformina + sulfonilurea. A continuación se presentan las reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron 5 mg de linagliptina en los ensayos doble ciego en monoterapia y en combinación o add-on (ver tabla 1) por régimen de tratamiento según la clasificación por órganos y sistemas y los términos preferentes MedDRA. Las reacciones adversas se clasifican según la frecuencia absoluta. Las frecuencias se definen como muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000), muy raras (< 1/10.000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas notificadas en pacientes que recibieron linagliptina 5 mg al día en monoterapia y en combinación o add-on (análisis conjunto de ensayos controlados con placebo).

Clasificación por órganos y sistemas Reacción adversa	Reacciones adversas por régimen de tratamiento		
	Linagliptina en monoterapia	Linagliptina + Metformina	Linagliptina + Metformina + Sulfonilurea
Infecciones e infestaciones			
Nasofaringitis	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico			
Hipersensibilidad	frecuencia no conocida	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipoglucemia			muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	poco frecuente	poco frecuente	frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales			
Pancreatitis	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida	frecuencia no conocida

4.9 Sobredosis. Síntomas. Durante los ensayos clínicos controlados en sujetos sanos, dosis únicas de hasta 600 mg de linagliptina (equivalentes a 120 veces la dosis recomendada) se toleraron bien en general. No hay experiencia con dosis superiores a 600 mg en humanos. **Tratamiento.** En caso de sobredosis, es razonable emplear las medidas de soporte habituales, p. ej. eliminar el material no absorbido del tracto gastrointestinal, realizar monitorización clínica e instaurar medidas clínicas, si procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** (ver ficha técnica completa). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes. Núcleo del comprimido.** Manitol. Almidón pregelatinizado (de maíz). Almidón de maíz. Copovidona. Estearato de magnesio. **Película de recubrimiento.** Hipromelosa. Dióxido de titanio (E171). Talco. Macrogol (6000). Óxido de hierro rojo (E172). **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 3 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Blísters unidosis perforados de aluminio/PVC/copolímero acrílico de acetato de polivinilo en envases que contienen 10 x 1, 14 x 1, 28 x 1, 30 x 1, 56 x 1, 60 x 1, 84 x 1, 90 x 1, 98 x 1, 100 x 1 y 120 x 1 comprimidos recubiertos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación.** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Boehringer Ingelheim International GmbH. Binger Str. 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Alemania. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/11/707/001 10 comprimidos, EU/1/11/707/002 14 comprimidos, EU/1/11/707/003 28 comprimidos, EU/1/11/707/004 30 comprimidos, EU/1/11/707/005 56 comprimidos, EU/1/11/707/006 60 comprimidos, EU/1/11/707/007 84 comprimidos, EU/1/11/707/008 90 comprimidos, EU/1/11/707/009 98 comprimidos, EU/1/11/707/010 100 comprimidos, EU/1/11/707/011 120 comprimidos. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN:** 24 de agosto de 2011. **10. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN:** Con receta médica. **11. CONDICIONES DE PRESTACIÓN DEL SISTEMA NACIONAL DE SALUD:** Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Aportación reducida. **12. PRESENTACIÓN Y PRECIOS:** Trajenta® 5 mg, envase de 30 comprimidos recubiertos con película: PVP+IVA=59,95€. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.ema.europa.eu>.

Referencias: 1. Ficha técnica Trajenta®, www.ema.europa.eu. Agosto 2011. 2. Del Prato S *et al.* Efficacy and safety of linagliptin in people with type 2 diabetes and poor glycemic control. The American Diabetes Association 71st Scientific Sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster No. P-1067. 3. Gallwitz B *et al.* Linagliptin has similar efficacy to glimepiride but improved cardiovascular safety over 2 years in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin. The American Diabetes Association 71st Scientific sessions, 24-28 June 2011, San Diego, CA, USA. Poster n° 39-LB.

a. Indicaciones terapéuticas de Trajenta®:

Trajenta® está indicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 para mejorar el control glucémico en adultos:

Como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y en aquellos en los que la metformina no es adecuada debido a intolerancia o está contraindicada debido a insuficiencia renal.

Como tratamiento en combinación:

- Con metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con la metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.
- En combinación con una sulfonilurea y metformina cuando la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

PARA SUS PACIENTES CON DM2 INCLUSO AQUELLOS CON RIESGO ELEVADO DE DETERIORO DE LA FUNCIÓN RENAL^{1,a}



Control y confianza

Control

Eficacia relevante y sostenida

- Con una reducción de HbA_{1c} de hasta el 1,2% en los pacientes con diabetes tipo 2 mal controlados²
- Con una reducción de HbA_{1c} mantenida durante 2 años de tratamiento³

Confianza

Bajo riesgo de hipoglucemia³

Sin aumento de peso³

Trajenta[®], inhibidor de la DPP-4 de una dosis única diaria¹

Sin ajuste de dosis con independencia de la función renal y/o hepática¹



 **Trajenta[®]**
(linagliptina) 5mg comprimidos

LIN073-B