Paciente diabético tipo 2 con antecedente de hipoglucemias e insuficiencia renal

Rafael Julián Colás Chacartegui
Médico de familia. Centro de Salud de Santoña.
Gerencia de Atención Primaria Santander. Servicio Cántabro de Salud

Paciente varón de 71 años.

Atención Primaria:

- Diagnosticado de hipertensión arterial (HTA) en 1995 (hace 16 años) en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
- Diabetes tipo 2 diagnosticada en 2000 (hace 11 años) por dos glucemias ≥ 140 mg en dos ocasiones, inicialmente en tratamiento con dieta; desde 2003 (hace ocho años), en tratamiento con metformina. En 2003 en un informe oftalmológico se informa de caratas incipientes y se descarta retinopatía diabética.
- En una revisión de cardiología en 2007 presenta los siguientes procesos:
  - Estenosis aórtica grave sintomática (soplo cardíaco desde 1999).
  - Insuficiencia renal leve (creatinina: 1,70 mg).
  - Enfermedad coronaria monovaso.
  - Se mantienen los diagnósticos de diabetes y HTA con el mismo tratamiento.
- En 2008 se realiza recambio valvular aórtico y pontaje en la arteria coronaria derecha y queda en tratamiento con: Adiro® 100: 0-1-0, amlodipino 10: 1-0-0, metformina 1-0-1 y se añade glibenclamida 1-0-0.
- En abril de 2009 acude a urgencias con disartria, diálogo incoherente y debilidad, con cifras de glucemia de 33 mg que remiten con glucagón intramuscular. Presenta otro episodio similar en julio de 2009 con cifras de 34 mg, acompañado de clínica de síndrome anémico, por lo que se deriva al hospital, donde es diagnosticado de hipoglucemia y anemia secundaria a insuficiencia renal (IR) crónica (creatinina: 2,6).

RESUMEN DE DATOS DEL PACIENTE HASTA 2009

Paciente de 71 años, diagnosticado de: HTA, diabetes tipo 2, prótesis valvular aórtica, pontaje coronario, IR y antecedente de hipoglucemias.

Ante todo consideramos que el manejo de este paciente ha de ser compartido tanto por el profesional de atención primaria como por el de especializada (cardiólogo, nefrólogo, etc.), dado que a la diabetes de larga evolución en este caso se añaden comorbilidades como prótesis valvular, cardiopatía isquémica e IR que requieren un seguimiento hospitalario.

Por otra parte, un principio fundamental en la prevención de la enfermedad cardiovascular es la necesidad de un abordaje integral de todos los factores de riesgo (HTA, dislipemia, IR, etc.), aunque por motivos didácticos y de exposición centraremos nuestra atención en el tratamiento de la diabetes en el contexto clínico de este paciente.

En esta exposición nos plantearemos algunas **reflexiones** sobre el control de la diabetes en este paciente y su relación con las **actuaciones** realizadas.

Primera reflexión: ¿cuál sería el objetivo de control glucémico dadas las características clínicas de este paciente?

- Como ya es conocido desde los años ochenta, el United Kingdom Prospective Diabetes Study realizado en diabéticos tipo 2 demostró una relación lineal entre la hiperglucemia y el desarrollo y progresión del daño renal. Sus resultados nos enseñaron que con una reducción del 1% de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) se obtenían reducciones del 21% en la mortalidad y del 37% en la incidencia de micro-macroalbuminuria y retinopatía diabética.
- Más recientemente, en el estudio Acción en Diabetes y Enfermedad Vascular (ADVANCE) con una reducción de la HbA_{1C} hasta 6,5% se obtuvo una reducción relativa del 10% de los eventos micro-macrovasculares y del 21% en el desarrollo de nefropatía.

- Sin embargo, metaanálisis posteriores evidencian un mayor riesgo de hipoglucemias e incremento en la morbi-mortalidad con reducciones de la $HbA_{1C} < 7$ en pacientes de mayor edad, larga duración de la diabetes y comorbilidades asociadas y aconsejan en estos casos un objetivo más moderado de la HbA_{1C} entre 7,5-8,0[1].

Actuación

Por lo tanto, el objetivo en este caso sería conseguir un control glucémico lo más cercano a HbA_{1C} 7,5-8 utilizando las diversas opciones disponibles de antidiabéticos orales o insulina y ante la coexistencia de IR evitar los que estén formalmente contraindicados en esta situación clínica o en su caso ajustar las dosis de aquellos otros antidiabéticos en función del filtrado glomerular del paciente.

Si tenemos en cuenta que en 2007 nuestro paciente presentaba ya una cifra de creatinina de 1,7 mg, lo que sugiere una posible afectación renal (no se dispone de datos del filtrado glomerular en esa fecha), en el informe del alta hospitalaria en 2008 tras cirugía cardíaca, se mantiene el tratamiento con metformina y se añade glibenclamida. En los apartados siguientes revisaremos los criterios de indicación de los hipoglucemiantes orales en el paciente con disfunción renal, como en el caso de nuestro paciente.

Segunda reflexión: ¿cuál sería el tratamiento antidiabético más adecuado para el perfil clínico de este paciente?

Como norma general debemos considerar dos aspectos importantes en el tratamiento antidiabético del paciente con alteración de la función renal:

- Un buen número de antidiabéticos orales se eliminan por vía renal. La disfunción renal puede dar lugar a acumulación de estos fármacos o sus metabolitos en sangre con graves consecuencias de sobredosificación y potenciación de sus efectos adversos.
- Los pacientes en tratamiento insulínico que desarrollan IR pueden requerir una reducción de las dosis de insulina, ya que la disfunción renal prolonga la vida media de la insulina e incrementa sus efectos, por lo que sus necesidades previas pueden disminuir.

A continuación, haremos una revisión sucinta de las principales características de los distintos antidiabéticos orales respecto a su utilización en pacientes con enfermedad renal crónica, la cual clasificaremos según los diferentes estadios de deterioro de la función renal propuestos por la National Kidney Foundation-KDOQI[2] (tabla 1).

Secretagogos de insulina

Sulfonilureas

Estimulan la secreción de insulina por las células beta pancreáticas y, como es sabido, uno de sus principales efectos adversos es la hipoglucemia, aún más relevante en pacientes con IR. Asimismo tienden a producir incremento de peso tras su uso continuado.

Las sulfonilureas más utilizadas en la actualidad son: glibenclamida, glimepirida, glipizida y gliclazida. Respecto a la glibenclamida y la glimepirida, se recomienda evitarlas en la IR, dado que algunos de sus metabolitos activos se excretan por esta vía, lo que ocasiona un mayor riesgo de hipoglucemia.

La glipizida y la gliclazida se metabolizan en el hígado y dan lugar a metabolitos inactivos, por lo que pueden ser utilizadas en la IR estadio 3.

Otra sulfonilurea, la gliquidona, menos utilizada que las anteriores, es de eliminación exclusivamente biliar; por tanto, es de elección en la IR leve-moderada a partir del estadio 3, cuando quedan como segunda alternativa glipizida y gliclazida.

Tabla 1. Clasificación de la enfermedad renal crónica

Estadio	FG (ml/min)	Descripción	Actuación
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	Tratamiento para enlentecer la progresión de la ERC
2	60-89	Descenso moderado del FG	Estimar la progresión de la ERC, enfatizar tratamiento
3	30-59	Descenso moderado del FG	Evaluar, prevenir y tratar las complicaciones asociadas a la ERC
4	15-29	Descenso avanzado/grave del FG	Preparar para tratamiento sustitutivo
5	< 15 o diálisis	Prediálisis/diálisis	Iniciar tratamiento sustitutivo

National Kidney Foundation[1].
ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

***En resumen, en IR estadios 3, 4 y 5 debe evitarse en general el uso de sulfonilureas, aunque gliquidona hasta estadio 5 y glipizida y gliclazida en estadio 3 podrían utilizarse.**

Repaglinida y nateglinida (secretagogos rápidos)

Actúan estimulando las células beta pancreáticas e imitando la fase precoz de la secreción posprandial fisiológica de insulina, de modo que se evitan así los picos posprandiales de glucemia.

Repaglinida se elimina principalmente por la bilis, por lo que no es necesario ajustar la dosis en caso de IR, y es el secretagogo de elección en este tipo de pacientes.

Nateglidina, sin embargo, tiene un metabolismo hepático que ocasiona varios metabolitos activos de eliminación renal, por lo que está contraindicada en la IR a partir del estadio 3. Además, en nuestro país sólo está autorizada asociada a metformina, lo que limita aún más su manejo en diabéticos con IR.

***En resumen, en IR estadios 3, 4 y 5 puede utilizarse repaglinida, dada su eliminación preferentemente biliar.**

Metformina

La metformina se elimina por vía renal, por lo que está contraindicada en pacientes con IR (creatinina sérica > 1,5 mg/dl en varones y > 1,4 mg/dl en mujeres) o valores de aclaramiento de creatinina < 60 ml/min, es decir, estadio 3 en adelante, por el riesgo de acidosis láctica. Sin embargo, una revisión Cochrane ha demostrado que metformina no incrementa el riesgo de acidosis láctica aun en presencia de contraindicaciones. Por lo tanto, si se utiliza metformina en estadio 3, debería hacerse con precaución y con un seguimiento periódico de la función renal al menos una vez al año. Metformina está contraindicada en ancianos (> 80 años) y en pacientes con insuficiencia cardíaca e insuficiencia hepática.

***En resumen, metformina puede utilizarse con precaución en estadio 3 y ha de evitarse en estadios 4 y 5.**

Inhibidores de la alfaglucosidasa

La acarbosa y el miglitol son los comercializados actualmente en nuestro país. La acarbosa se metaboliza en el intestino y origina metabolitos activos, por lo que está contraindicada a partir del estadio 3. Miglitol se absorbe casi en su totalidad y se puede acumular en la sangre en pacientes con IR, por lo que está contraindicado en estos pacientes. Dado que suelen utilizarse asociados a otros antidiabéticos, la IR puede potenciar aún más su efecto hipoglucemiante, además de dificultar la reversión de una posible hipoglucemia por interferencia con la absorción oral de azúcares.

***En resumen, acarbosa debe evitarse en los estadios 3, 4 y 5.**

Tiazolidindionas: pioglitazona

Son agonistas selectivos del receptor nuclear PPAR-γ 86 (moduladores del receptor «γ» activado por el proliferador de los peroxisomas). Aumentan la captación de insulina en el tejido adiposo y músculo esquelético y disminuyen la producción de glucosa hepática, de modo que están indicadas en situaciones de resistencia a la insulina (obesidad, síndrome metabólico, etc.). Actualmente sólo disponemos en nuestro país de la pioglitazona, dado que la rosiglitazona fue recientemente retirada tras los datos de estudios y metaanálisis que la relacionaban con un incremento de la morbilidad cardiovascular. Como efectos adversos de este grupo se han apuntado el incremento de peso, la retención de líquidos con edema periférico, el aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca y las fracturas de huesos distales en mujeres.

Se metabolizan en el hígado con la formación de metabolitos inactivos que no se acumulan en la IR, por lo que están indicadas en pacientes con IR moderada/grave. Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca o hepatopatía.

***En resumen, pioglitazona puede utilizarse en estadios avanzados de la enfermedad renal crónica, aunque con precaución por una posible retención hídrica.**

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4

Bloquean la degradación de las hormonas «incretinas» glucagon-like peptide-1 (GLP-1) y gastric inhibitory polypeptide (GIP) que se liberan a la sangre desde el tracto intestinal ante la presencia de alimentos. Este bloqueo se realiza sobre la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) (enzima que inhibe la acción de las incretinas), aumenta los niveles de GLP-1 en sangre y da lugar a un aumento en la secreción de insulina y una reducción en la secreción de glucagón, que reduce a su vez la producción hepática de glucosa. Esta acción del GLP-1 es dependiente de la glucosa, de modo

que tras normalizarse la glucemia deja de producir su efecto, por lo que básicamente no producen hipoglucemias. Además se mantienen neutrales respecto al peso y son bien tolerados, por lo que constituyen una interesante opción terapéutica tanto en monoterapia como en asociación. Su seguridad a largo plazo y sus resultados en morbimortalidad están aún por confirmarse[3].

Los comercializados en nuestro país en la actualidad son: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, que, aunque son similares en eficacia antidiabética, presentan algunas diferencias farmacocinéticas que pueden ser de utilidad. Los tres primeros están indicados en pacientes con función renal > 50 ml/min; hasta 30 ml/min actualmente podrían utilizarse a mitad de dosis, y por debajo de 30 ml/min con precaución. Linagliptina (último inhibidor de la DPP-4 aprobado en nuestro país) presenta eliminación biliar en un 77%, por lo que estaría indicado en pacientes diabéticos con IR moderada-grave.

***En resumen, con sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se ha de valorar mitad de dosis hasta los estadios 3 y 4. Linagliptina está indicada en estadios más avanzados de IR.**

En la tabla 2 se resumen las indicaciones de los distintos agentes hipoglucemiantes en relación con la función renal y sus posibles complicaciones[4-6].

Si bien se considera que en nuestro país puede haber un importante número de pacientes diabéticos con IR, ya que se estima una prevalencia aproximada del 23%[7] y es frecuentemente infradiagnosticada, entendemos por lo expuesto anteriormente que las opciones terapéuticas son más bien limitadas, lo que puede dificultar el control adecuado de estos pacientes.

Actuación

Tras el ingreso hospitalario en 2009, se modificó el tratamiento antidiabético: se suspendió metformina y glibenclamida, lo cual consideramos correcto dada la contraindicación de ambas en la IR crónica (cifras de creatinina: 2,43 en el alta hospitalaria) y se instauró tratamiento antidiabético con repaglinida 1-1-1, un secretagogo rápido de eliminación biliar que apenas produce hipoglucemias y puede utilizarse en grados avanzados de IR, como es el caso de nuestro paciente.

Otras opciones posibles pudieron haber sido:

- Iniciar el tratamiento con insulina, aunque el rechazo del paciente y su temor a nuevas hipoglucemias lo hacían poco aconsejable. Por otra parte, el control glucémico era satisfactorio y sin hipoglucemias con el tratamiento oral establecido.
- Otra opción hubiera sido pioglitazona, indicada en pacientes resistentes a la insulina que presentan into-

Tabla 2. Indicaciones de los diferentes antidiabéticos según el filtrado glomerular, la excreción urinaria y los posibles efectos adversos

	Excreción urinaria	Estadio 1 ≥ 90 FG	Estadio 2 89-60 FG	Estadio 3 59-30 FG	Estadio 4 29-15 FG	Estadio 5 < 15 FG	Complicación posible
Metformina	90%						Acidosis láctica
Acarbosa	Hepática						Toxicidad hepática
Glibenclamida Glimepirida	50% Metabolitos activos						Hipoglucemia
Gliclazida Glipizida	40-60%						Hipoglucemia
Gliquidona	5%						No ajuste dosis
Repaglinida	10%						No ajuste dosis
Pioglitazona	Hepática						Retención hídrica
Sitagliptina	79%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Vildagliptina	85%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Saxagliptina	60%				1/2 Dosis		Hipoglucemia
Linagliptina	5%						No ajuste dosis
Insulina	100%					↓ 25-50% Dosis	Hipoglucemia

FG: filtrado glomerular.
Adaptado de: Alcazar, et al.[4]; Cavanaugh[5]; Deacon[6].

lerancia o contraindicación a metformina, como es el caso que nos ocupa, sin producir hipoglucemias; sin embargo, dado el antecedente de afectación valvular aórtica, su contraindicación en la insuficiencia cardíaca y la posibilidad de retención de líquidos, entendemos que no es la más adecuada en nuestro paciente.

Desde entonces el paciente viene presentando controles glucémicos favorables y una situación clínica estable.

SEGUIMIENTO POSTERIOR DEL PACIENTE HASTA LA ACTUALIDAD

Recordemos las características clínicas del paciente desde 2009: edad: 71 años; HTA; diabetes tipo 2; prótesis valvular aórtica; pontaje coronario; IR avanzada; antecedente de hipoglucemias. Está en tratamiento con repaglinida 1 mg: 1-1-1, y su evolución es favorable, con buenos controles glucémicos, de la tensión arterial y de la función renal.

A continuación se muestran los datos analíticos respecto al control glucémico y a la función renal correspondientes a las dos últimas revisiones:

19 de enero de 2011

- Glucemia plasmática basal: 114 mg.
- HbA_{1C}: 5,6.
- Creatinina: 2,18.
- Filtrado glomerular estimado (MDRD): 29,4.
- Cociente albúmina/creatinina: 101,9.

1 de diciembre de 2011

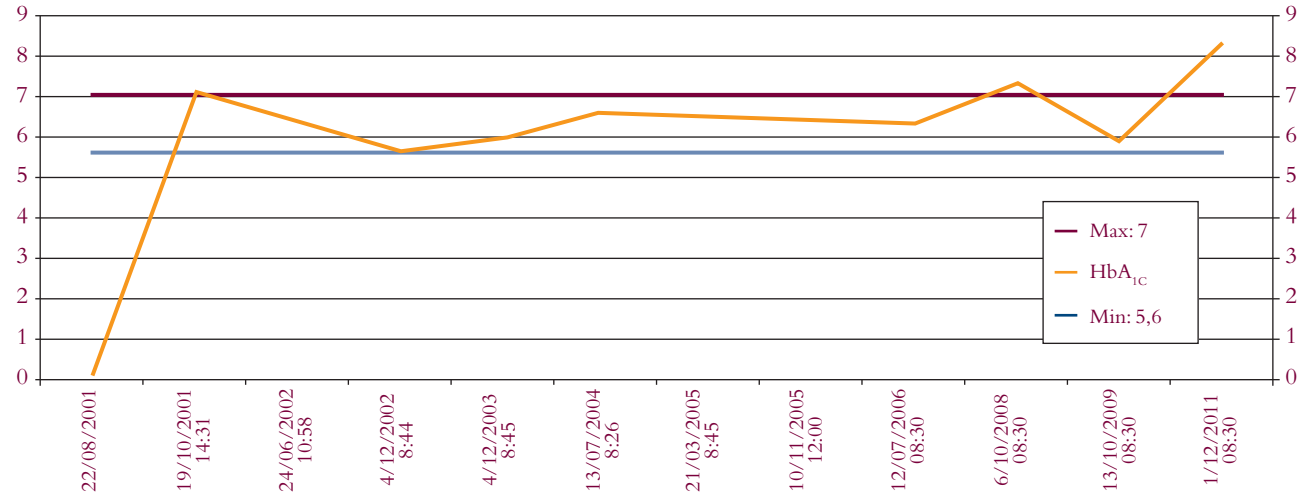
- Glucemia plasmática basal: 194 mg.
- HbA_{1C}: 8,5.
- Creatinina: 1,95.
- Filtrado glomerular estimado (MDRD): 33,4.
- Cociente albúmina/creatinina: 1.266.

La analítica del paciente nos muestra que en los últimos meses ha empeorado su control glucémico dada la elevación por encima del objetivo de la HbA_{1C}: 8,5 (figura 1), y un posible deterioro de la función renal por la presencia de macroalbuminuria: 1.266 (figura 2).

Tercera reflexión: ¿cuál sería el tratamiento antidiabético más apropiado en esta nueva situación clínica de mal control glucémico en monoterapia con repaglinida en un paciente con insuficiencia renal estadio 3-4?

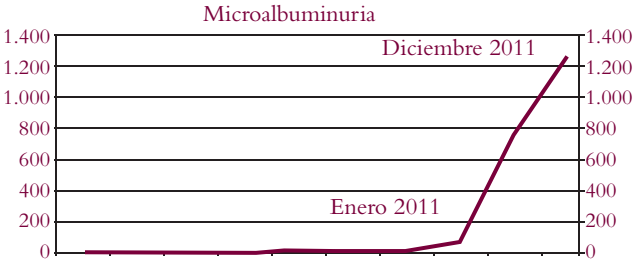
- Iniciar tratamiento con insulina (y suspender repaglinida). Esta opción no era bien aceptada por el paciente por sus dificultades visuales para cargar la dosis (cataratas), su negativa a pincharse la insulina y realizarse los autocontroles, etc. Por otro lado, existen antidiabéticos orales con los que se puede llegar al objetivo de control de la HbA_{1C} establecido sin riesgo de hipoglucemias.
- La opción de añadir pioglitazona también es factible, aunque sus posibles efectos adversos en el contexto de la cardiopatía del paciente desaconsejan su uso.

Figura 1. Evolución de la hemoglobina glucosilada del paciente (datos de su historia en el centro de salud)



HbA_{1C}: hemoglobina glucosilada.

Figura 2. Evolución del cociente albúmina/creatinina del paciente (datos de su historia en el centro de salud)



- Finalmente, una tercera opción sería añadir un inhibidor de la DPP-4 al tratamiento previo con repaglinida, dado que en general, además de estar indicados en la IR moderada (mitad de dosis con sitagliptina, etc.) y grave (linagliptina de eliminación biliar, sin ajuste de dosis), conseguiríamos el objetivo de control glucémico en nuestro paciente, ya que se estima una reducción media de la HbA_{1C} de 0,74 con los inhibidores de la DPP-4[8], con un riesgo mínimo de hipoglucemias.

  Por otra parte, diversos estudios han mostrado resultados favorables cuando se añade un inhibidor de la DPP-4 al tratamiento convencional del paciente diabético no controlado ya sea con función renal normal o con IR[9-12] y que mantiene incluso una eficacia en el control glucémico superior a los dos años en pacientes diabéticos con distintas comorbilidades e IR[13], como el caso de nuestro paciente.

Actuación

En esta situación se optó por añadir sitagliptina 50 mg 0-1-0 y realizar seguimientos quincenales en consulta a la espera de una nueva valoración analítica de la HbA_{1C} y de pruebas de función renal con microalbuminuria a los tres meses. Su tratamiento actual quedó como sigue:

- Repaglinida 1 mg: 1-1-1.
- Sitagliptina 50 mg: 0-1-0.
- Amlodipino 10: 0-0-1.
- Atorvastatina 20: 0-0-1.
- Parche de nitroglicerina 10 mg: de 9 a 21 horas.

En la actualidad su situación clínica es favorable, presenta glucemias capilares basales de entre 100 y 140 mg y no ha tenido episodios de hipoglucemia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
3. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Lerch CL. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2008;(2):CD006739.
4. Alcazar R, Gonzalez Albarran O, Honorato J, Robles NR, Acha J, de Alvaro F, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. Nefrologia 2006;26(5):538-58.
5. Cavanaugh KL. Diabetes management issues for patients with chronic kidney disease. Clinical Diabetes 2007;25(3):90-5.
6. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. Diabetes Obes Metab 2011;13:7-18.
7. de Pablos-Velasco PL, Ampudia-Blasco FJ, Cobos A, Bergoñón S, Pedrianes P; en representación del Grupo de Investigadores DIABIR. Prevalencia estimada de insuficiencia renal crónica en España en pacientes con diabetes tipo 2. Med Clin (Barc) 2010;134(8):340-5.
8. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes systematic review and meta-analysis. JAMA 2007;298(2):194-206.
9. Chan JC, Scott R, Arjona Ferreira 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 2011;10:545-5.
10. Lukashevich V, Schweizer A, Shao Q, Groop PH, Kothny W. Safety and efficacy of vildagliptin versus placebo in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: a prospective 24-week randomized placebo-controlled trial. Diab Obes Metab 2011;13(10):947-54.
11. Nowicki M, Rychlik I, Haller H, Warren ML, Suchower L, Gausenilsson I. Saxagliptin improves glycemic control and is well tolerated in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and renal impairment. Diab Obes Metab 2011;13:523-32.
12. Barnett AH. Linagliptin: a novel dipeptidyl peptidase 4 inhibitor with a unique place in therapy. Adv Ther 2011;28(6):447-59.
13. Hollander PA, Kushner P. Type 2 diabetes comorbidities and treatment challenges: rationale for DPP-4 inhibitors. Postgrad Med 2010;122(3):71-80.