

Tratamiento de la hiperglucemia según el condicionante clínico predominante

José Luis Torres Baile

Médico de familia. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño (La Rioja)

Una de las opciones del algoritmo de la redGDPS es la elección del tratamiento para la hiperglucemia según la condición clínica predominante en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Se optó por tres condicionantes clínicos: la enfermedad renal crónica (ERC) en estadios 4 y 5, ser mayor de 75 años o ser una persona frágil y la obesidad de grado 2. Estos condicionantes se eligieron mediante el consenso del grupo pensando en la relativa complejidad y escasa evidencia existente a la hora de escoger el tratamiento para el control glucémico más beneficioso y con menor riesgo para estos pacientes.

ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA CON FILTRADO GLOMERULAR INFERIOR A 30 ml/min/1,73 m²

Se define la ERC como la presencia durante al menos tres meses de un filtrado glomerular (FG) inferior a 60 ml/min/1,73 m² o de lesiones renales estructurales (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o funcionales (albuminuria, alteraciones en el sedimento urinario o en las pruebas de imagen) que puedan provocar potencialmente un descenso del FG¹.

FG inferiores a 45 ml/min/1,73 m² muestran un riesgo relativo alto o muy alto de muerte por causa cardiovascular, de fracaso renal agudo, de progresión de la enfermedad renal y de precisar tratamiento con diálisis o trasplante renal, independiente de si se asocia o no a un aumento de la excreción urinaria de albúmina¹.

En nuestro país, la prevalencia de la ERC en pacientes con DM2 es del 27,9 %; de estos, el 1,2 % estaba en estadios 4 y 5². Un FG inferior a 30 ml/min/1,73 m² conlleva una serie de limitaciones a la hora de elegir el tratamiento de inicio y las asociaciones, cuando se requieren, para el tratamiento de la hiperglucemia en la DM2.

Se sabe que un control glucémico adecuado reduce el riesgo y enlentece la progresión de la enfermedad renal. Los

pacientes con DM y ERC tienen un riesgo aumentado de hipoglucemias, y las hipoglucemias graves elevan el riesgo, entre otras cosas, de eventos cardiovasculares, hospitalizaciones y muerte. En consecuencia, a la hora de elegir el tratamiento es prioritario evitar las hipoglucemias utilizando los fármacos y dosis más adecuados.

La metformina es el tratamiento de elección para la DM2 debido a su eficacia, seguridad, bajo riesgo de hipoglucemias y beneficios demostrados a largo plazo, pero está contraindicada si el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m². Aunque en su ficha técnica aparece contraindicada si el FG es inferior a 60 ml/min/1,73 m², existe un amplio consenso en emplearla reduciendo la dosis cuando el FG está entre 30 y 45 ml/min/1,73 m² y monitorizando la función renal con más frecuencia. En nuestro caso, al no poder utilizarla debemos escoger entre el resto de los fármacos disponibles.

Como primera opción se recomiendan los inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (iDPP4).

Actúan estimulando la secreción de insulina en respuesta a la ingestión de alimentos, por lo que el riesgo de hipoglucemias es bajo, son bien tolerados y tienen escasas interacciones farmacológicas. Salvo la linagliptina, todos los demás precisan una reducción de la dosis en caso de insuficiencia renal. Cuando el FG es inferior a 30 ml/min/1,73 m², la dosis recomendada de sitagliptina es de 25 mg/día, de 50 mg/día la de vildagliptina y de 2,5 mg/día la de saxagliptina.

La repaglinida y la pioglitazona se recomiendan como segunda opción si no se pueden utilizar los iDPP4 o para asociar a estos. La repaglinida es un fármaco secretagogo con una vida media corta (1-2 horas). Se metaboliza por vía hepática y menos del 10 % se elimina por vía renal, de manera que se puede utilizar en los estadios 4 y 5 de la ERC. Su principal efecto secundario son las hipoglucemias, por ello se recomienda empezar con 0,5 mg al día y titular la dosis con precaución.

La pioglitazona puede emplearse en la ERC grave, su eliminación es por vía hepática y debido a su mecanismo de acción tiene bajo riesgo de inducir hipoglucemias. Además, posee un efecto beneficioso sobre el perfil lipídico y sobre la presión arterial. Sin embargo, debido a sus efectos secundarios y contraindicaciones, se consideró un fármaco de segunda línea.

Las sulfonilureas están contraindicadas en ficha técnica en pacientes con insuficiencia renal grave. Tienen mayor riesgo de producir hipoglucemias graves en comparación con otros fármacos, precisan titular la dosis con precaución y, por lo tanto, controles más estrechos. La glipizida se metaboliza en el hígado a metabolitos inactivos que se eliminan por vía renal, tiene estudios en ERC grave³ y no se contraindica en algunos consensos⁴.

Los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP1) incrementan de forma dependiente de la glucosa la secreción de insulina por las células β del páncreas, suprimen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciamiento gástrico, reducen el apetito y pueden inducir pérdida de peso. Las reacciones adversas más frecuentes son gastrointestinales, fundamentalmente náuseas que tienden a remitir con el tiempo. Pueden utilizarse en la insuficiencia renal leve y moderada, pero no están recomendados en la insuficiencia renal grave.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2) no están indicados cuando el FG es inferior a 60 ml/min/1,73 m².

La insulina se recomienda como tercer fármaco. Su metabolización es fundamentalmente hepática, pero también renal. Al disminuir el FG aumenta la vida media y, por lo tanto, el riesgo de hipoglucemias, por lo que es conveniente reducir la dosis en función del estadio en que se encuentre el paciente.

PACIENTE MAYOR DE 75 AÑOS O CON FRAGILIDAD

La prevalencia de DM2 aumenta con la edad. El estudio Di@bet.es⁵ encontró una prevalencia de DM en mayores de 75 años del 30,7 %, sin que se conociera el diagnóstico en el 10 % de los casos.

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar con mayor frecuencia varias enfermedades crónicas, polifarmacia, diversos grados de dependencia y alteraciones funcionales que los hace más susceptibles a las complicaciones derivadas de los tratamientos.

Una persona frágil es alguien dependiente o que, siendo independiente, tiene un riesgo alto de volverse dependiente debido al envejecimiento biológico, a enfermedades crónicas invalidantes, a deficiencias económicas o de apoyo social o a un proceso intercurrente desencadenante (hospitalización, fármacos, etc.).

Los pacientes de edad avanzada o frágiles son especialmente vulnerables a las hipoglucemias, y estas, si son graves, aumentan el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, caídas con las consecuencias que conllevan, demencia, hospitalizaciones y muerte. Por lo tanto, un objetivo fundamental del tratamiento es evitarlas y mejorar así la calidad de vida y optimizar el cumplimiento del tratamiento.

Un estudio realizado en Estados Unidos refleja que las tasas de hipoglucemia superan en este momento a las de hiperglucemia en las personas mayores y, aunque han disminuido algo desde el año 2007, se mantienen altas por encima de los 75 años⁶.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia es importante no solo elegir el fármaco más adecuado, sino también evitar en la medida de lo posible las interacciones farmacológicas, la polifarmacia y el incumplimiento terapéutico.

El fármaco de primera elección es la metformina, y en segundo lugar utilizaremos aquellos que mejor se adapten a los objetivos comentados anteriormente. Los fármacos con menor riesgo de inducir hipoglucemia cuando se añaden al tratamiento con metformina son las incretinas, las glitazonas y los inhibidores de la α -glucosidasa⁷.

Se escogió como segunda opción los iDPP4 por su administración vía oral, buena tolerancia, bajo riesgo de hipoglucemias y escasas interacciones farmacológicas, y porque salvo en caso de insuficiencia renal no precisan titular la dosis.

Si necesitamos añadir un tercer fármaco es preciso individualizar la elección. Los secretagogos y la insulina se asocian a un aumento del riesgo de hipoglucemias graves. La pioglitazona no eleva el riesgo de hipoglucemias, pero produce retención hidrosalina favoreciendo los edemas e incrementando el riesgo de insuficiencia cardíaca y está relacionada con el aumento de cáncer de vejiga y con el aumento de fracturas óseas. Los arGLP1 también tienen un riesgo bajo de producir hipoglucemias, pero hay muy poca experiencia en mayores de 75 años. Los efectos secundarios gastrointestinales y la disminución del apetito deben tenerse en cuenta especialmente en este grupo de edad, sin olvidar que la administración es vía parenteral.

Los iSGLT2 tienen un mecanismo de acción dependiente de la función renal e independiente de la insulina.

Reducen la reabsorción renal de glucosa, produciendo un aumento de su eliminación y una disminución de la glucemia basal y posprandial. Son fármacos de reciente introducción, la experiencia en población mayor de 75 años es limitada y no se recomienda su utilización en esta franja de edad.

OBESIDAD DE GRADO 2

La obesidad se define como el exceso de tejido adiposo que origina un aumento de peso corporal en relación con el que corresponde según talla, sexo y edad. El grado de obesidad se calcula mediante el índice de masa corporal (IMC): peso en kilogramos por altura en metros cuadrados. Se considera obesidad de grado 1 cuando el IMC está entre 30 y 34 kg/m², obesidad de grado 2 cuando está entre 35 y 39 kg/m² y obesidad mórbida o de grado 3 si está en 40 kg/m² o más.

En España la prevalencia de obesidad en la población mayor de 18 años es del 28,18 %, y de DM2, del 13,8 %. Entre los pacientes con DM conocida, el 50,2 % era obeso⁵.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, respiratorias, algunos tipos de cáncer y otras. En nuestro país es la segunda causa de muerte evitable derivada de hábitos personales, solo superada por el tabaquismo⁸.

Como tratamiento de elección en el paciente diabético y obeso se propone la metformina. Además de su eficacia, tolerancia y seguridad, mejora el perfil lipídico, aporta beneficios cardiovasculares y, en el paciente obeso, produce una pérdida de peso que se mantiene en el tiempo⁹.

Como segunda opción se recomiendan los arGLP1 y los iSGLT2. Son fármacos eficaces para el tratamiento de la hiperglucemia, con bajo riesgo de producir hipoglucemias y, además, reducen peso.

Los arGLP1 actualmente comercializados en España son exenatida, liraglutida, exenatida semanal y lixisenati-

da. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial; la liraglutida y la exenatida semanal actúan preferentemente sobre la glucemia basal. En una revisión sistemática de metaanálisis y ensayos clínicos, los arGLP1 demostraron una reducción media de peso de 2,90 kg¹⁰.

Los iSGLT2, al eliminar la glucosa por la orina, producen una pérdida calórica y una reducción de peso. En una revisión reciente que compara la dapagliflozina con otros anti-diabéticos orales cuando se añaden a la metformina, hubo una reducción media de peso con dapagliflozina respecto a los iDPP4 de 2,74 y de 4,67 kg, en comparación con las sulfonilureas¹¹.

Si a pesar del tratamiento farmacológico no se consiguen los beneficios esperados, se debe considerar la posibilidad de cirugía bariátrica.

PUNTOS CLAVE

- En insuficiencia renal con FG inferior a 30 ml/min/1,73 m², la metformina está contraindicada. Los iDPP4 se consideran los fármacos de primera elección por su bajo riesgo de producir hipoglucemias, buena tolerancia y escasas interacciones farmacológicas. Como segundo fármaco se recomiendan la repaglinida o la pioglitazona. Como tercera opción es preferible la insulina.
- En pacientes diabéticos mayores de 75 años o frágiles, evitar las hipoglucemias constituye un objetivo prioritario del tratamiento. La metformina es el tratamiento de elección. Como segunda opción se recomiendan los iDPP4. En caso de necesitar añadir un tercer fármaco es preciso individualizar la elección.
- En diabéticos con obesidad de grado 2, se aconseja en primer lugar la metformina. Los arGLP1 y los iSGLT2 se recomiendan como segunda opción porque, además de su eficacia en el control glucémico y bajo riesgo de hipoglucemias, favorecen la pérdida de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850-86.
2. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente MJ, et al.; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol* 2013;14(1):46.
3. Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* 2013;36:1067-73.

4. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.
5. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiu E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia* 2012;1:88-93.
6. Lipska K, Ross J, Wang Y, Inzucchi S, Mingos K, Karter A, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014;174(7): 1116-24.
7. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303(14):1410-18.
8. Martín-Ramiro JJ, Álvarez-Martín E, Gil-Prieto R. Mortalidad atribuible al exceso de peso en España. *Med Clin* 2014;142(12):526-30.
9. The Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012;35:731-7.
10. Vilsbøll T, Christensen M, Junker A, Knop F, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:d7771.
11. Goring S, Hawkins N, Wygant G, Roudaut M, Townsend R, Wood I, et al. Dapagliflozin compared with other oral anti-diabetes treatments when added to metformin monotherapy: a systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014;16(5):433-42.