

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

EVA SOLÁ IZQUIERDO¹, CARLOS MORILLAS ARIÑO¹, ANA JOVER FERNÁNDEZ², GÓRRIZ TERUEL JOSÉ LUIS², FRANCISCO CORONEL DÍAZ³

¹Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Valencia (España)

²Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia, Valencia (España)

³Servicio de Nefrología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid, Madrid (España)

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 este 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 la ERC. El principal efecto secundario de ambas es la hipoglucemia, aunque, dada su menor vida media, esta 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 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 solo 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. Estan contraindicados en la ERC grave.

Antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal crónica no en diálisis

La **Tabla 2** y **Tabla 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.

Desde el consenso de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes de 2008 [2] [3], se recomienda en todo paciente con DM2 desde el momento del diagnóstico el tratamiento con metformina, a no ser que este contraindicada o no se tolere. El tratamiento inicial con metformina se sigue recomendando en el nuevo consenso recientemente publicado por ambas sociedades [1] y se encuentra respaldado por las principales sociedades españolas involucradas en el tratamiento de la DM2 [4]. 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), tras la publicación de diversos trabajos en la última década [6], 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 diarios [7]. 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 gliclazida, 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. Solo el 8% de la dosis administrada se elimina por vía renal [8]. 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 renal [9]. 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], saxagliptina [12] y vildagliptina [13]. 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 comercializadas 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 dosis [14] (**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 solo 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 el paciente no muestre tendencia a la retención de líquidos y la combinación este 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 recibe ADO. En el caso de recibir insulina, puede percibir una mejoría del tratamiento de la hiperglucemia.

Las sulfonilureas deben evitarse en los pacientes en hemodialisis. Se unen fuertemente a la albumina y por ello los niveles elevados del fármaco no se pueden eliminar con hemodialisis. 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 gliclazida). No obstante, no se recomienda su administración en hemodialisis.

Las glitazonas se asocian a riesgo alto de edema e insuficiencia cardiaca, 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 hipoglucemias [15]. La linagliptina puede usarse en diálisis, al ser de eliminación casi exclusivamente biliar. A pesar de estos esperanzadores resultados, la insulinoterapia 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 degradación 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 diarios [25]. 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 solo un 35% de lo administrado entra en la cavidad peritoneal [28].

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 diurna [29].

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 peritoneal [31].

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 población [32]. 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.

Referencias Bibliográficas

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. Menendez Torre E, Lafita Tejedor J, Artola Menendez S, Millan Nunez-Cortes J, Alonso Garcia A, 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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]
13. 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. *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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]
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. [PubMed]

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. [\[PubMed\]](#)
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. [\[PubMed\]](#)

Tablas

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.

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.

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

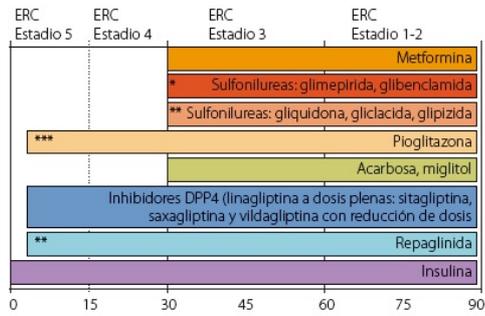
Ventajas	Inconvenientes
Administración más fisiológica ^{20,21}	Fuente adicional de contaminación del dializado ²²
Administración de infusión continua de insulina	Necesidad de mayor dosis de insulina por pérdidas en el dializado ^{21,23}
Elimina la necesidad de inyecciones subcutáneas	Riesgo de proliferación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

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.

Figuras



DPP4: dipeptidil peptidasa 4; ERC: enfermedad renal crónica.
 * Riesgo alto de hipoglucemias. ** Riesgo de hipoglucemias. *** Riesgo de insuficiencia cardíaca.

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

Molécula	Insuficiencia renal			Insuficiencia hepática	
	Leve (CrCl \geq 50 ml/min)	Moderada (CrCl \geq 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.

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