

## Utilización de fármacos antidiabéticos en insuficiencia renal

M.<sup>a</sup> Ángeles Hortelano García\*, Ainhoa Toscano Rivera, Elena Monserrate Vallejo, Verónica Echenique, Adriana Gutiérrez Rivero y Cristina Fernández González

EAP Chafarinas. Barcelona. España.

\*Correo electrónico: mahortelano.bcn.ics@gencat.cat

### Puntos clave

- Hay que individualizar siempre el tratamiento y establecer el valor objetivo en función de cada paciente. En general se recomienda como objetivo disminuir los valores de hemoglobina glicosilada por debajo del 7%, individualizando:  
a) HbA1c < 6,5, si puede conseguirse de forma segura y b) HbA1c < 8, si el paciente tiene antecedentes de hipoglucemia grave, corta esperanza de vida, complicaciones o pacientes con otras comorbilidades.
- El fármaco de elección para iniciar el tratamiento es la metformina, y por consenso se asume que no precisa ajuste de dosis en paciente con FGe > 45 ml (Con FGe entre 44 y 30 ml se recomienda no sobrepasar los 1275 mg/día). Evitar en situaciones que predispongan la aparición de acidosis láctica.
- Si existiese intolerancia o contraindicación a la metformina, se puede considerar tratamiento de inicio con sulfonilureas (excepto glibenclámid).  
● Si se opta por una sulfonilurea, las más seguras en caso de FGe > 30 ml/min serían la glicazida y la glipizida, sin perder de vista el riesgo de hipoglucemias.
- Si se precisa de un segundo fármaco y se opta por una combinación a dosis fijas en un solo comprimido de dos antidiabéticos orales, es necesario revisar el ajuste de dosis de cada principio activo y considerar su administración por separado cuando uno de los componentes de la combinación requiera ajustes.
- Si el control en monoterapia no es el óptimo, la combinación metformina + sulfonilurea sigue siendo la que más experiencia de uso presenta.
- Como tercer fármaco, en las guías se recomienda la insulina en bolo nocturno, ajustando la dosis a medida que progresa la insuficiencia renal crónica (IRC).
- En insuficiencia renal grave (FG < 30) o en pacientes en que no podamos realizar la insulinización, valorar repaglinida, pioglitazona o iDPP4 (como perfil más seguro encontramos la linagliptina).
- En cuanto a los análogos de GLP-1, se reservan para pacientes con IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>, y su uso se recomienda solo en IRC leve-moderada, dada la poca experiencia de uso.
- Los inhibidores de la SGLT2 no se recomiendan a partir de insuficiencia renal leve (FGe < 60 ml/min), dado que su eficacia depende del mantenimiento de la función renal. Ojo con la aparición de cetoacidosis diabética. Evidencia limitada en pacientes con IRC.

**Palabras clave:** Diabetes mellitus • Insuficiencia renal • Terapéutica • Nefrología • Endocrinología.

Se define la insuficiencia renal crónica (IRC) como la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos 3 meses y con implicaciones para la salud (lo que refleja la posibilidad de que existan alteraciones renales estructurales o funcionales que no conlleven consecuencias pronósticas, por ejemplo un quiste renal simple)<sup>1</sup>.

Se estima que aproximadamente el 10% de la población adulta española sufre algún grado de IRC (Estudio EPIRCE – Epidemiología de la insuficiencia renal crónica en España, 2010)<sup>2</sup>, cifra que llega hasta el 21,4% en mayores de 64 años.

En pacientes con patologías crónicas como la hipertensión arterial o la diabetes mellitus (DM), estas cifras aumentan hasta un 35-40%<sup>2</sup>.

En España, la prevalencia de DM de tipo 1 y 2 en mayores de 18 años es del 13,8%, cifra que llega hasta un 90% en la de tipo 2 (DM2) y siendo la DM la principal causa de insuficiencia renal en nuestro medio (según datos de 2010 de la Sociedad Española de Nefrología, la DM es la primera causa de IRC avanzada y responsable del 24,7% de los casos de tratamiento sustitutivo renal). Así, los pacientes con insu-

ficiencia renal y DM presentan una mayor comorbilidad y un mayor riesgo de hipoglucemias que sujetos con DM y con función renal normal<sup>3</sup>.

En España se estima que el 27,9% de los pacientes con DM2 presentan enfermedad renal crónica y la microalbuminuria, proteinuria o la enfermedad renal crónica estarían presentes en más del 35%. La prevalencia de proteinuria se incrementa significativamente a partir de los 15 años de evolución de la DM desde su diagnóstico<sup>3</sup>.

La evolución media desde el inicio de la proteinuria hasta la insuficiencia renal terminal ronda los 7 años y el riesgo de aparición de insuficiencia renal se multiplica por 25 en el paciente diabético frente a la población sana. La albuminuria es un factor predictivo de insuficiencia renal crónica en pacientes diabéticos<sup>4</sup>.

## Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica

La enfermedad renal crónica (ERC) se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses.

Los criterios diagnósticos de la ERC se exponen en tabla 1. Una vez confirmado el diagnóstico de insuficiencia renal, esta se clasifica según las categorías de filtrado glomerular y albuminuria, y su etiología (tabla 2).

El punto de corte de filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73m<sup>2</sup> se basa en el metanálisis del CKD

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica**

**Cualquiera de los siguientes durante más de 3 meses**

1. Marcadores de daño renal:

- Albuminuria elevada
- Alteraciones en el sedimento urinario
- Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
- Alteraciones estructurales histológicas
- Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
- Trasplante renal

2. Y/o filtrado glomerular disminuido

GG < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>

Tomado de Gorostidi M et al<sup>1</sup>.

Prognosis Consortium, que demostró la asociación de un FGe < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> con los riesgos de mortalidad total, mortalidad cardiovascular, progresión de la ERC, de llegada a grado 5 de la ERC y del fracaso renal agudo, tanto en población general como en grupos con riesgo cardiovascular elevado. Así mismo, las complicaciones metabólicas y endocrinológicas y el riesgo de nefrotoxicidad por fármacos aumentan exponencialmente a partir de este filtrado glomerular. La IRC se asocia a un marcado incremento de episodios cardiovasculares, y recientemente diversas guías europeas han considerado la ERC (definida como un FGe inferior a 60 ml/min) como un equivalente coronario<sup>3,5</sup>.

La ERC asociada a la diabetes es un importante marcador de morbimortalidad en este tipo de paciente, y la microalbu-

**TABLA 2. Clasificación de la insuficiencia renal según las categorías de filtrado glomerular y albuminuria, y su etiología**

				Categorías de albuminuria <sup>a</sup>		
				Descripción y rangos		
				A1	A2	A3
				Normal o ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Muy elevada
				<30 mg/g < 3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorías de filtrado glomerular (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ) Descripción y rango	<b>G1</b>	Normal o elevado	≥90	Sin enfermedad renal crónica en ausencia de lesión renal <i>Bajo riesgo</i>	<i>Riesgo moderado</i>	<i>Riesgo alto</i>
	<b>G2</b>	Ligeramente disminuido	60-89	<i>Bajo riesgo</i>		
	<b>G3a</b>	Leve a moderadamente disminuido	45-59	<i>Riesgo moderado</i>	<i>Riesgo alto</i>	
	<b>G3b</b>	Moderada a gravemente disminuido	30-44	<i>Riesgo alto</i>		
	<b>G4</b>	Gravemente disminuido	15-29			
<b>G5</b>	Insuficiencia renal terminal	<15		<i>Riesgo muy alto</i>		

Tomado de Gorostidi et al<sup>1</sup>.

Los colores estratifican los riesgos de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo de enfermedad cardiovascular (KDIGO + CONSENSO).

<sup>a</sup>La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina<sup>6</sup>.

minuria y la disminución del FGe por debajo de 60 ml/min se considera un factor principal de riesgo cardiovascular en el informe del Joint National Committee<sup>7</sup>, y de lesión subclínica de órganos diana en las guías europeas de las sociedades de hipertensión arterial y cardiología, respectivamente<sup>3</sup>.

## Tratamiento

La terapia farmacológica en el paciente diabético con IRC debería individualizarse en función de las características del paciente y el estadio de IRC en que se encuentra, precisando de un control continuo y colocando en una balanza los objetivos marcados frente a la posibilidad de efectos secundarios y la evidencia científica de la que disponemos de dichos fármacos. Por todo ello, el tratamiento variará a lo largo del tiempo y se reevaluará en cada paciente de forma integral<sup>4,8-12</sup> (tablas 3 y 4).

El tratamiento con antidiabéticos orales en fases iniciales (estadios 1 y 2) de la IRC es relativamente seguro. En estadios avanzados (estadios 4 y 5) el riesgo de hipoglucemia se va incrementando, sobre todo en los ancianos<sup>13</sup>.

### Biguanidas

Reducen la producción hepática de glucosa y aumentan la sensibilidad a la insulina endógena, aumentando la captación de glucosa en la célula muscular.

### Metformina

La metformina continúa siendo el tratamiento de primera elección en la DM2 tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos<sup>14</sup>. Se elimina principalmente por la orina sin metabolizarse.

La dosis inicial es de 850 mg/día, que puede llegar hasta 2550 mg/día, y deberá tomarse durante las comidas (minimiza los efectos gastrointestinales).

Actualmente se recomienda valorar su indicación y la necesidad de ajuste de dosis en función del filtrado glomerular cuando este se encuentra por debajo de 60 ml/min<sup>14</sup>.

Por consenso, hasta un FGe > 45 ml/min se podría utilizar sin necesidad de ajuste de dosis. Con FGe entre 44 y 30 ml/min, se debe reducir la dosis al 50% y realizar controles más frecuentes de la función renal, no superando la dosis de 1275 mg/día. Es recomendable evitar el tratamiento con metformina en estos rangos si coexisten condiciones que incrementen el riesgo de acidosis láctica. Con FGe < 30 ml/min está contraindicada su administración.

Dentro de las precauciones que se han de tener en cuenta al indicar el tratamiento con metformina está la posibilidad de que se produzca una acidosis láctica, una reacción adversa muy rara (menos de 1 caso/100 000 pacientes tratados), pero con una elevada mortalidad si no se trata (de hasta el 50%). Este riesgo es especialmente importante en pacientes con insuficiencia renal moderada a grave, por lo que se recomienda suspender la metformina en las 48 horas previas a

una cirugía con anestesia general, espinal o epidural, así como antes de la administración de contrastes yodados y en caso de diarrea, fiebre u otras situaciones que produzcan un deterioro de la función renal. No se reiniciará hasta pasadas 48 horas y tras recuperarse la funcionalidad renal.

### Secretagogos

Son fármacos que ejercen su acción sobre la célula beta pancreática estimulando la liberación de insulina. Por este motivo llevan asociado riesgo de producir hipoglucemias, que se incrementa proporcionalmente al deterioro renal. También se asocian a aumento de peso.

Deben administrarse 30 minutos antes de las comidas (salvo en el caso de la glimepirida y la glicazida de liberación prolongada).

Los secretagogos están indicados únicamente en pacientes que aún disponen de reserva pancreática, por lo que no serían útiles ni en pacientes con DM1 ni en diabetes autoinmunes del adulto, ni en DM2 con reserva pancreática agotada, pero se consideran de segunda línea cuando existen contraindicaciones o intolerancia a la metformina.

### Sulfonilureas

Todas están contraindicadas en la insuficiencia renal en estadios G4-G5 (FG < 30 ml/min) y diálisis, pero hay que tener en cuenta que con filtrados por debajo de 45 ml/min aumenta el riesgo de hipoglucemias.

### Glibenclamida

Es la que presenta un perfil menos seguro (riesgo de hipoglucemias) por lo que no estaría recomendada en FG entre 60 y 30 ml/min (IRC en estadios G3a-G3b). Contraindicado por debajo de FG de 30 ml/min.

### Glicazida, glimepiridina y glipizida

No precisan ajuste de dosis por encima de FG de 60 ml/min. Con FG entre 30 y 45 ml/min reducir la dosis habitual al 50%. Contraindicados por debajo de FG 30 ml/min.

### Glinidas

A diferencia de las sulfonilureas, su efecto empieza a los 30 minutos de la toma. Actúan sobre la fase precoz de secreción de insulina con una acción de entre 4 y 6 horas. Por este motivo, son una buena alternativa para el control de las glucemias posprandiales, produciendo menos aumento de peso y minimizando el riesgo de hipoglucemias.

Debe tomarse en un plazo inferior a 15 minutos antes de las comidas y suprimir la toma si no se come.

### Repaglinida

Tiene menos de un 10% de eliminación renal; su metabolismo se produce a nivel biliar. Debe tomarse antes de las comidas principales. Se puede utilizar en cualquier estadio de

TABLA 3. Ajuste de dosis de los fármacos antidiabéticos según la función renal

	Categorías de insuficiencia renal crónica – FGe (ml/min/17,3 m <sup>2</sup> )					
	G1 ≥ 90 ml/min/ 17,3 m <sup>2</sup> G2 60-89 ml/min/ 17,3 m <sup>2</sup>	G3a 45-59 ml/ min/17,3 m <sup>2</sup>	G3b 30-44 ml/ min/17,3 m <sup>2</sup>	G4 15-29 ml/ min/17,3 m <sup>2</sup>	G5 < 15 ml/ min/17,3 m <sup>2</sup>	Diálisis
<b>Metformina</b>	850 mg/8 h		Reducir la dosis al 50%		Contraindicado	
<b>Glibenclamida</b>	5 mg/8 h	Evitar en lo posible su uso			Contraindicado	
<b>Glicazida</b>	120 mg/día	Reducir la dosis al 50%			Contraindicado	
<b>Glimepirida</b>	2 mg/8 h	Reducir la dosis al 50%			Contraindicado	
<b>Glipizida</b>	5 mg/8 h	Reducir la dosis al 50%			Contraindicado	
<b>Repaglinida</b>	4 mg/8 h	Iniciar tratamiento a dosis de 0,5 mg/día Con FG < 10-15 ml reducir la dosis a un 50-75%				
<b>Acarbosa</b>	50-100 mg/8 h					Contraindicado
<b>Miglitol</b>	50-100 mg/8 h					Contraindicado
<b>Pioglitazona</b>	15-30 mg/día	Reducir la dosis al 50%. Evitarlo en lo posible por edemas e insuficiencia cardíaca				Experiencia limitada
<b>Linagliptina</b>	5 mg/día					
<b>Saxagliptina</b>	5 mg/día	2,5 mg/día		2,5 mg/día (evitar en lo posible su uso, experiencia limitada)		Contraindicado
<b>Sitagliptina</b>	100 mg/día	A partir de FG de 50 ml reducir a 50 mg/día		25 mg/día		
<b>Vildagliptina</b>	100 mg/día	A partir de FG de 50 ml reducir a 50 mg/día				
<b>Alogliptina</b>	25 mg/día	A partir de FG de 50 ml reducir al 50%: 12,5 mg/día		Reducir la dosis a un 25%: 6,25 mg/día		
<b>Exenatida</b>	10 µg/12 h	A partir de FG de 50 ml reducir la dosis				Contraindicado
<b>Exenatida semanal</b>	2 µg/7 días	Evitar su uso por debajo de FG de 50 ml/min				Contraindicado
<b>Dulaglutida</b>	0,75-1,5 mg/7 días					Contraindicado
<b>Liraglutida</b>	1,8 mg/día					Contraindicado
<b>Lixisenatida</b>	20 µg/día	A partir de FG de 50 ml se recomienda administrar con precaución (experiencia limitada)				Contraindicado
<b>Albiglutida</b>	30-50 mg/7 días					Contraindicado
<b>Dapaglifozina</b>	10 mg/día					Contraindicado
<b>Canaglifozina</b>	100-300 mg/día	100 mg/día				Contraindicado
<b>Empaglifozina</b>	10-25 mg/día	10 mg/día				Contraindicado
<b>Insulinas</b>	Dosis variables	Reducir un 25% de la dosis con FG entre 50 y 10 ml/min			Reducir un 50% la dosis con FG < 10 ml/min	

Nota: Se ha utilizado la posología habitual de los fármacos.

insuficiencia renal. Se recomienda iniciar tratamiento con dosis baja (0,5 mg cada 8 h). La dosis habitual es de 4 mg/8 h. Con FGe iguales o superiores a 15 ml/min se puede mantener el 100% de la dosis, pero se recomienda reducirla al 50-75% por debajo de 15 ml/min y, si se decide iniciar el tratamiento en fases moderadas-graves de la insuficiencia renal o durante la hemodiálisis, debe hacerse a dosis de 0,5 mg/día.

### Glitazonas

Las glitazonas aumentan la captación de glucosa por los tejidos y mejoran la sensibilidad a la insulina. Incrementan la captación de glucosa en el músculo disminuyendo la resistencia a la insulina. No aumentan la secreción de insulina ni producen hipoglucemias. Mejoran el perfil lipídico, así como otros marcadores de riesgo cardiovascular.

Su metabolización es hepática con eliminación biliar.

TABLA 4. Indicaciones y contraindicaciones de los fármacos antidiabéticos según la función renal

				Sin ajuste de dosis	Ajuste de dosis	Contraindicados/ No recomendados
Estadios de la insuficiencia renal FG (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o elevado	≥90	Metformina, TODAS las sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la alfa glucosidasa, inhibidores de la iDPP-4, inhibidores de la SGLT-2, análogos GLP-1, insulinas		
	G2	Ligeramente disminuido	60-89			
	G3a	Leve a moderadamente disminuido	45-59	Metformina Glicazida, glipizida y glimepirida Repaglinida Pioglitazona Acarbosa Linagliptina Canagliflozina y empaglifozina Liraglutida, dulaglutida y albiglutida Insulinas	FG < 50 ml: sitagliptina y alogliptina  FG < 50 ml: saxagliptina  FG < 50 ml: insulinas  Vildagliptina Exenatida diaria  Ajuste de dosis y disminución de la efectividad si FG < 60 ml/min: canagliflozina y empaglifozina	Glibenclamida evitar en la medida de lo posible su uso con FG < 60 y > 30 ml  FG < 50 ml: exenatida semanal  Lixisenatida  Dapagliflozina
	G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44	Repaglinida Pioglitazona Acarbosa Linagliptina Liraglutida, dulaglutida y albiglutida Insulinas	Metformina Gliclazida, glipizida y glimepirida Exenatida diaria Sitagliptina Vildagliptina Alogliptina Insulinas	Glibenclamida Saxagliptina (experiencia limitada, utilizar con ajuste de dosis si se considera la mejor elección) Exenatida semanal Lixisenatida  Inhibidores SLGT-2 (recordar además disminución importante de la efectividad)
	G4	Gravemente disminuido	15-29	Repaglinida Linagliptina	Sitagliptina Vildagliptina Alogliptina Insulinas	TODAS las sulfonilureas Metformina Pioglitazona (posible su uso con ajuste de dosis, pero desaconsejado por el riesgo de edemas e insuficiencia cardíaca) TODOS los análogos GLP-1 TODAS las glifozinas Acarbosa Saxagliptina (escasa experiencia)
	G5	Insuficiencia renal terminal	<15	Linagliptina	Repaglinida Insulinas	
		Diálisis	Linagliptina	Repaglinida e insulinas Sitagliptina Vildagliptina Alogliptina		

Como efectos secundarios más importantes producen retención hídrica, y el paciente puede presentar aumento de peso, edemas, anemia dilucional e insuficiencia cardíaca. Por este motivo, están contraindicados en pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca. También se recomienda monitorizar la función hepática y valorar su eficacia al cabo de 6 meses (tardan 6-8 semanas en hacer efecto).

### Pioglitazona

Actualmente solo se comercializa en España la pioglitazona y, dado su metabolismo hepático, según ficha técnica se

puede utilizar en cualquier estadio de insuficiencia renal. Pese a ello, por el riesgo aumentado de edemas, insuficiencia cardíaca y osteoporosis que se asocian a su uso, se aconseja evitarla en estadio G4. Contraindicada en pacientes en diálisis.

La dosis habitual es de 15-30 mg/día. En caso de respuesta insuficiente se puede aumentar la dosis a 45 mg/día.

Con FGe de 30-60 ml/min no requiere ajuste de la dosis. Con FGe iguales o inferiores a 29 ml/min debe reducirse la dosis al 50% si se considera imprescindible su uso.

## Inhibidores de la alfa-glucosidasa

Ejercen su acción disminuyendo la absorción de hidratos de carbono a nivel del intestino delgado. Retardan la absorción de hidratos de carbono complejos aumentando su presencia en el colon (aumento del gas intestinal). Por ello, sus efectos secundarios principales son la diarrea y la flatulencia; no provocan hipoglucemias ni aumento de peso. Las hipoglucemias que se puedan producir se deben tratar con glucosa pura.

El miglitol se elimina mayoritariamente por la orina.

Deben tomarse al inicio de la comida y sin masticar.

## Acarbosa y miglitol

La acarbosa cuenta con mayor experiencia clínica que el miglitol, por lo que sería el de elección dentro de este grupo.

Dosis habitual de 50-100 mg/8 h. Con FGe de 30-60 ml/min no requiere ajuste de dosis. Contraindicados con FGe < 30ml/min.

## Fármacos reguladores de las incretinas

Las incretinas son hormonas endógenas secretadas por el intestino delgado tras la ingesta, como el péptido 1 similar al glucagón y el péptido insulínico dependiente de glucosa (GLP-1 y GIP).

Las incretinas actúan estimulando de forma glucosa-dependiente la liberación de insulina por las células beta pancreáticas (no actúan en ayunas). También reducen la secreción de glucagón y, al retrasar el vaciamiento gástrico, reducen la glucosa posprandial.

Actualmente tenemos dos grupos de fármacos de esta familia: los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 y los análogos de la GLP-1.

## Inhibidores de la DPP-4

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP-4) bloquean temporalmente esta enzima retrasando la degradación de las incretinas.

No producen hipoglucemias en monoterapia. No actúan sobre el peso. Se ha de tener precaución por la limitada experiencia de uso en mayores de 75 años respecto a metformina, sulfonilureas e insulina. Se debe controlar en los pacientes la aparición de clínica de posible pancreatitis.

Todos los fármacos del grupo están aceptados en España en monoterapia o combinación con otros hipoglucemiantes salvo la alogliptina que solo está autorizada en combinación.

La evidencia de este grupo farmacológico en pacientes con insuficiencia renal grave todavía es limitada, por lo que la prudencia aconseja valorar riesgo/beneficio de forma progresiva en el paciente renal y utilizarlos en el caso de no poder administrar otros fármacos con más experiencia. Salvo en el caso de la linagliptina, que no precisa ajuste en caso de IRC, las dosis del resto de IDPP4 deben ajustarse según el funcionamiento renal.

## Linagliptina

Aproximadamente el 90% de la dosis se excreta inalterada en los excrementos y solo el 5% en la orina. Su metabolismo se realiza principalmente a través del citocromo CYP3A4. Es la única de este grupo que no precisa ajuste de dosis en caso de IRC, por lo que, si se opta por el tratamiento con este grupo farmacológico, se podría considerar como primera opción.

## Saxagliptina

La saxagliptina y sus metabolitos se eliminan hasta en un 75% por vía renal y el resto por vía hepática. Por debajo de un filtrado de 50 ml/min, la dosis habitual (5 mg en toma única) debe reducirse a la mitad (2,5 mg/día) con precaución, ya que la experiencia de uso es limitada. No está indicada en pacientes en diálisis o IRC terminal.

## Sitagliptina

Aproximadamente entre el 75% y el 80% de la sitagliptina se excreta inalterada en la orina. En insuficiencia renal ligera con FGe por encima de 50 ml/min no precisa ajuste de dosis. En rangos de filtrado entre 50 y 30 ml/min se recomienda ajustar la dosis a 50 mg/día (50% de la dosis habitual de 100 mg/día). FGe inferiores a 30 ml/min o pacientes en diálisis recibirán dosis de 25 mg/día.

## Vildagliptina

Aproximadamente el 85% de la dosis se excreta en la orina (23% de forma inalterada). Se puede utilizar en pacientes con IRC terminal en diálisis. En insuficiencia renal leve, no se requiere ajuste de dosis (100 mg/día). En insuficiencia renal moderada o grave (FGe igual o inferior a 50 ml/min) o pacientes sometidos a diálisis, la dosis debe reducirse a la mitad (50 mg/día). Contraindicada en insuficiencia hepática (enzimas hepáticas más de 3 veces el límite superior) por lo que se recomienda control hepático antes del inicio del tratamiento y de forma periódica posteriormente.

## Alogliptina

El 60-70% de la dosis se excreta inalterada en la orina. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30 y 60 ml/min se recomienda reducir la dosis a la mitad de la recomendada (12,5 mg). Aclaramientos de creatinina por debajo de 30 ml/min obligan a no sobrepasar dosis de 6,25 mg. Se puede utilizar en pacientes con IRC terminal en diálisis.

## Agonistas GLP-1

Todos los fármacos de este grupo están contraindicados en FGe < 3,0 ml/min. Requieren formación para su utilización y debe informarse al paciente del riesgo de pancreatitis. Poca experiencia de uso en mayores de 70 años.

**Exenatida**

Dosis habitual diaria de 10 µg/12 h. En FG entre 30 y 60 ml/min debe reducirse la dosis administrada, siendo la dosis máxima recomendada de 5 µg/12 h.

En el caso de la presentación semanal (2 mg/7 días) no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, pero hay que evitar su uso con FG < 50 ml/min.

**Liraglutida**

Su dosis habitual es de 1,8 mg/día y se puede administrar en pacientes con FGe > 30 ml/min sin ajuste de dosis.

**Lixisenatida**

Dosis habitual de 20 µg/día. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con FGe mayor de 50 ml/min. Con FGe entre 50 y 30 ml/min debe utilizarse con precaución.

**Albiglutida**

La dosis habitual es de 30-50 mg/7 días. No requiere ajuste de dosis en FGe > 30 ml/min.

**Dulaglutida**

La dosis habitual es de 0,75-1,5 mg/7 días. No requiere ajuste de dosis en FGe > 30 ml/min.

**Inhibidores de la SGLT-2**

Su mecanismo de acción es mediante la inhibición reversible del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2), lo cual reduce la reabsorción de glucosa a nivel renal y aumenta su eliminación en orina. Debido a este funcionamiento no están indicados en FGe < 60 ml/min dada su falta de eficacia.

En pacientes con insuficiencia renal se ha observado una mayor frecuencia de reducciones reversibles del FGe y un incremento de reacciones adversas asociadas a deshidratación, hipotensión e infecciones genitales y del tracto urinario. Poca experiencia de uso en mayores de 75 años.

**Dapagliflozina**

Su dosis habitual es de 10 mg/día y está contraindicada en presencia de insuficiencia renal moderada-grave (FGe < 60 ml/min). Ha de controlarse la función renal antes del inicio y durante el tratamiento al menos una vez al año. Si CCr < 60 ml/min o FGe < 60 ml/min se ha de suspender el tratamiento.

**Empagliflozina**

La dosis habitual es de 10-25 mg/día. En FGe de 45-60 ml/min, si se opta por mantener el tratamiento pese a la falta de efectividad, no se debe superar la dosis de 10 mg/día. Por debajo de un FGe de 45 ml/min está contraindicada.

**Canagliflozina**

La dosis habitual es de 100-300 mg/día. Se acepta el tratamiento con canagliflozina si ya está en tratamiento con el

fármaco y el paciente pasa a IRC en estadio G3, bajando la dosis a 100 mg/24 h. Debería interrumpirse cuando el filtrado se mantenga por debajo de 45 ml/min.

**Insulinas**

En pacientes con insuficiencia renal que requieran tratamiento con insulinoterapia es preciso monitorizar de forma estricta el control glucémico dado el catabolismo renal disminuido de la insulina en caso de insuficiencia renal<sup>3</sup>.

No existe una pauta única recomendada sobre qué tipos de insulina deben utilizarse en los pacientes con insuficiencia renal, pero los análogos, tanto los basales (glargina o/y detemir) como los de acción rápida (lispro, aspart y glulisina), parecen provocar menos hipoglucemia que la insulina NPH o la regular<sup>3</sup>.

Todos los tipos de insulina se pueden utilizar en cualquier estadio de insuficiencia renal, y es importante individualizar el tratamiento dada la variabilidad de necesidades de insulina.

Como norma general:

- FGe > 50 ml/min: no requiere ajuste de dosis.
- FGe 50-10 ml/min: reducción del 25% de la dosis previa de insulina.
- FGe < 10 ml/min: reducción del 50% de la dosis de insulina.

**Bibliografía**

1. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34:302-16.
2. Armario P, Brugulat P, Busqué A, Cabré JJ, Calero F, Dalfó A et al. Consens Català sobre atenció a la malaltia renal crònica. Barcelona: Societat Catalana de Nefrologia (SCN), Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC), Societat Catalana d'Hipertensió Arterial (SCHTA), Associació Catalana d'Infermeria (ACI), Associació Catalana de Diabetis (ACD), 2012.
3. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con insuficiencia renal. *Nefrología*. 2014;34:34-5.
4. Robles NR, Alcázar R, González Albarrán O, et al. Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal. *Nefrología*. 2006;26:538-53.
5. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation; ESC Committee for Practice guidelines (CPG) 2008 – 2010 and 2010 – 2012 Committees. ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011;32:1769-818.
6. Pautes per al tractament farmacològic de la diabetes mellitus tipus 2. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2013.
7. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
8. Cano-Pérez JF, Franch J, y miembros del grupo REDGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. Barcelona: Elsevier España; 2011.

9. Red GEDAPS. Algoritmo de tratamiento de la DM 2. Fundación Red GDPS, 2009. (internet). Disponible en: <http://www.redgdps.org/>
10. Morillas C, Solá E, Górriz JL, Coronel F. Manejo de la hiperglucemia en enfermedad renal crónica. *NefroPlus*. 2008;1:16-22.
11. Institut d'Estudis de la Salut, semFYC. CAAPS III. Cursos autoformatius en l'atenció primària. Vol. 5. Diabetes mellitus. Barcelona: IES i semFYC; 2004-2005.
12. GEDAPS. Guia de tractament de la diabetis tipus 2 en atenció primària. 4.<sup>a</sup> ed. Madrid: Elsevier; 2004.
13. Iglesias P, Heras M, Díez JJ. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. *Nefrologia*. 2014;34:285-92.
14. Inzucchi SE, Liska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA*. 2014;312:2668-75.