



FORMACIÓN CONTINUADA

Antidiabéticos e insuficiencia renal

N. R. Robles y J. Blanco

Sección de Nefrología. Hospital Infanta Cristina. Badajoz.

INTRODUCCIÓN

La nefropatía diabética es actualmente el mayor problema de salud pública con la nefrología y la más importante tarea preventiva —junto con la nefropatía vascular— de la atención clínica en nuestra especialidad¹. En EE.UU. representa casi la mitad de los casos de inicio de tratamiento renal sustitutivo² y en varios países europeos, entre los que se incluye España, es la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, probablemente desde principios de los años 90³, acercándose progresivamente a representar la cuarta parte de los enfermos que inician tratamiento renal sustitutivo en nuestro país⁴.

El mecanismo fundamental de la nefropatía diabética es la hiperglucemia. Aunque existen otros factores familiares y ambientales interrelacionados, aparece casi siempre en pacientes con DM de largo tiempo de evolución y con mal control glucémico⁵. Por el contrario, un status euglucémico mantenido es el mejor método para prevenir y/o enlentecer la evolución de la enfermedad⁶. Es más, se ha demostrado en animales de experimentación la regresión de las lesiones glomerulares cuando se trasplanta el riñón a un animal que no padecía DM⁷. Este hallazgo experimental concuerda con los estudios clínicos en humanos, en el estudio UKPDS el grupo que recibió el control metabólico más estricto (Hemoglobina glicosilada < 7,2%) presentaron también un menor riesgo de incidencia de nefropatía diabética⁸.

NEFROPATÍA DIABÉTICA E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Sin embargo, las dificultades para controlar la glucemia han hecho que habitualmente, el factor mo-

dificable sobre el que se ha dirigido la atención del nefrólogo haya sido la hipertensión arterial, un factor esencial en la progresión de la enfermedad. En la diabetes mellitus tipo I la HTA es una complicación de la nefropatía diabética, pero acaba condicionando su pronóstico⁹. En la diabetes mellitus tipo II la HTA es previa a la aparición de la nefropatía, pero su presencia e intensidad se asocian a una rápida progresión¹⁰. Es bien conocido que el tratamiento hipotensor de cualquier clase es capaz de reducir la proteinuria y la progresión de la insuficiencia renal en estos enfermos¹¹.

En pacientes diabéticos tipo I se ha demostrado la eficacia de los IECA como tratamiento de la glomerulosclerosis diabética tanto en su fase clínica¹² como en su fase subclínica¹³. Más recientemente se dispone de evidencias de que el tratamiento con antagonistas de receptores de la angiotensina es efectivo para el tratamiento de la nefropatía en pacientes diabéticos tipo II tanto en su fase microalbuminúrica como cuando existe proteinuria franca¹⁴⁻¹⁶.

TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE

Pese a estos éxitos terapéuticos con los fármacos que bloquean el eje renina-angiotensina y a la necesidad de tratar y controlar estrictamente la presión arterial en diabéticos con microalbuminuria o con nefropatía clínica, el objetivo del control de glucemia no debe ser olvidado nunca, tanto para prevenir, como para detener la progresión de la nefropatía diabética y de cualquier otra de las complicaciones asociadas al síndrome que seguirá acompañando al diabético más allá de su insuficiencia renal y de la eventual entrada en tratamiento renal sustitutivo.

Es evidente que en muchos enfermos, y particularmente en los diabéticos tipo I (los clásicamente llamados insulín-dependientes) el único tratamiento hipoglucemiante posible es la administración de insulina. Sin embargo, los enfermos diabéticos del tipo II (no insulín-dependientes) representarán más del 70% de los enfermos diabéticos que inician diálisis¹⁷.

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Robles
Sección de Nefrología
Hospital Infanta Cristina
Ctra. de Portugal, s/n
06011 Badajoz
E-mail: rob_robles@hotmail.com

Y son muchos más los que son atendidos en la consulta de Nefrología en períodos iniciales de la enfermedad. Muchos de estos pacientes son tratables, y son tratados, con antidiabéticos orales, y en este campo, como en el de la hipertensión, se han producido avances importantes en los últimos años.

FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES CLÁSICOS

Tradicionalmente, ha habido dos clases de anti-diabéticos orales, las sulfonilureas y las biguanidas. Los primeros, las sulfonilureas (glibenclamida o glicipizida por ejemplo) actúan estimulando la liberación de insulina por las células pancreáticas y, en menor medida, aumentando la captación hepática de glucosa. Han sido hasta ahora los fármacos de primera elección en el tratamiento del paciente diabético tipo II gracias a su escasa incidencia de efectos secundarios (el más habitual, la crisis hipoglucémica, es casi quinientas veces menos frecuente que con insulina, aunque más prolongada y difícil de tratar)¹⁸.

Las biguanidas actúan mejorando la sensibilidad periférica a la insulina (particularmente la del músculo esquelético) sin que se conozca claramente cual es su mecanismo de acción. Solo se han usado tres compuestos de este tipo: buformina, fenformina y metformina. De ellos, los dos primeros fueron retirados de la farmacopea por una elevada incidencia de acidosis láctica como efecto secundario. Aunque la metformina es muy segura desde el punto de vista clínico sus antecedentes «familiares» y la negativa de la Food and Drug Administration a autorizar su uso hasta 1995 han motivado que este fármaco se utilice menos de lo que merece, puesto que parece especialmente indicado en enfermos obesos cuya diabetes es consecuencia de la resistencia a la insulina¹⁹.

Desde el punto de vista de la práctica nefrológica los antidiabéticos son fármacos escasamente utilizados. Por una parte, hasta principios de los años 90 la gran mayoría de los enfermos diabéticos que iniciaban diálisis eran del tipo insulín-dependiente y aquellos con DMNID que alcanzaban la consulta presentaban una larga historia de diabetes mellitus y no respondían ya a antidiabéticos orales. Además, no se aconsejaban el uso de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal puesto que se conocían casos de hipoglucemia grave por la prolongación de la vida media de estos fármacos²⁰. Este riesgo era particularmente elevado con clorpropamida y acetohexamida, que poseían metabolitos activos de eliminación renal, y menor con otras sulfonilureas cuya eliminación es hepática¹⁸.

NOVEDADES EN LOS HIPOGLUCEMIANTES

Posteriormente a estos fármacos se introdujeron los inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal, la acarbosa y el miglitol, que actúan impidiendo la absorción intestinal de glucosa. Su efectividad es limitada, pero a cambio tienen un buen perfil de seguridad —el efecto secundario más habitual es la flatulencia y el meteorismo— y raramente hipoglucemia²¹.

Con un mecanismo similar a las sulfonilureas actúan las metglinidas, es decir, aumentando la secreción de insulina. El único actualmente disponible en España es la repaglinida. La característica fundamental de este fármaco es que no actúa como un hipoglucemiante sino como un antihiperoglucemiante, es decir, sólo aumenta la producción de insulina en respuesta a la elevación de la glucemia, por lo cual parece un agente ideal para evitar los picos de glucemia postprandiales. Tiene además dos ventajas en insuficiencia renal, su vida media es corta, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemias prolongadas, y su eliminación es hepática y no por vía renal²².

La última novedad en el tratamiento oral de la diabetes mellitus son las tiazolidionas. La primera en salir al mercado fue la troglitazona, pero fue retirada tras detectarse varios casos de hepatitis fulminante²³. La rosiglitazona (la única comercializada en España en este momento) actúa sobre los receptores activados por proliferación de los peroxisomas (PPAR) y su efecto es aumentar la sensibilidad a la insulina incrementando la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. Es especialmente efectiva en los pacientes obesos y en combinación con sulfonilureas o biguanidas. Además, no requiere ajuste en insuficiencia renal, puesto que su metabolismo es hepático²⁴.

Aparte de ello, por su mecanismo de acción, las tiazolidionas han despertado gran interés puesto que actúan sobre un camino común que lleva a diversas alteraciones que aumentan el riesgo cardiovascular, como son la diabetes, la hipertensión arterial y la dislipemia. Su uso podría ser preventivo o curativo de todos estos trastornos, abriéndose así intereses interrogantes sobre sus futuros usos terapéuticos. Por ejemplo, se ha demostrado que son capaces de disminuir significativamente la presión arterial en los enfermos diabéticos tratados con ellas²⁵.

USO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES

El uso de fármacos antidiabéticos orales en los pacientes con insuficiencia renal se enfrenta con varios problemas. Uno de ellos es común con la insulina exógena, y es el hecho de que la vida media de la insulina se prolonga a medida que la función

del riñón disminuye, puesto que una de las múltiples acciones fisiológicas del riñón es la eliminación de la insulina circulante²⁶. Por otra parte, en el caso de drogas eliminadas por vía renal, la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con consecuencias tóxicas o la prolongación de su efecto más allá de lo deseable con los consiguientes efectos secundarios^{18,20}.

Por estas razones, en insuficiencia renal el uso de antidiabéticos orales suele ser evitado, aunque la práctica clínica permite observar en numerosas ocasiones pacientes que siguen tratamiento con esta clase de medicamentos pese a la insuficiencia renal sin que sean detectables problemas clínicos.

Efectivamente, un numeroso grupo de sulfonilureas (tabla I) tienen metabolismo renal o metabolitos activos que se eliminan por esta vía y, por tanto, deben ser evitadas. Sin embargo, esta no es una regla general, puesto que existen diversas sulfonilureas (tabla I) que no se acumulan en insuficiencia renal, aunque sigue existiendo el riesgo de hipoglucemia¹⁸. Lo mismo ocurre con la metformina, que no se recomienda en pacientes con creatinina superior a 1,5 mg/dl²⁷.

En este sentido, la repaglinida ocupa un lugar especial puesto que el riesgo de hipoglucemia es muy bajo al ser su efecto dependiente de la glucemia, y su metabolismo extrarrenal, con lo cual el riesgo de acumulación es también bajo²².

En el caso de los inhibidores de la alfa-glucosidasa se absorbe en pequeña cantidad (< 5%), pero puede producir elevación de las enzimas hepáticas cuando se administra a dosis elevadas y no se aconseja su uso cuando la creatinina es superior a 2,0 mg/dl²¹.

TIAZOLINDIONAS E INSUFICIENCIA RENAL

La rosiglitazona, el último glucemiante en ser introducido en el arsenal terapéutico, aporta interesantes perspectivas en la insuficiencia renal. Entre otras cosas, porque uno de los trastornos que ocurren en la uremia es la aparición de resistencia a la insulina cuyo origen no es completamente conoci-

do, pero que podría contribuir a algunas manifestaciones del síndrome urémico, por un lado, e incluso imbricarse en la patogenia de la elevada morbimortalidad de origen cardiovascular que presentan los enfermos renales^{28,29}. Por ello, se abren posibilidades sobre el uso de estos fármacos, que podrían ir más allá del tratamiento de los enfermos diabéticos y ser útil para mejorar las alteraciones metabólicas de la insuficiencia renal.

Centrándonos en el objetivo de este artículo, las tiazolidionas vienen a representar una ayuda importante para el control de la glucemia en los pacientes diabéticos tipo II con insuficiencia renal, muchos de ellos rehacios al uso de la insulina. La rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente en el hígado y aunque su principal metabolito es excretado por el riñón, este es inactivo³⁰. Consecuentemente, su acumulación en insuficiencia renal es solo un problema relativo y, de hecho, se ha ensayado su uso en insuficiencia renal leve-moderada sin que se produjeran efectos tóxicos³¹.

CONCLUSIONES

En pacientes diabéticos con insuficiencia renal que no requieran ser tratados con insulina, bien porque no se haya producido el agotamiento de la reserva pancreática o porque no exista insuficiencia renal grave (aclaramiento menor de 20 ml/min), los antidiabéticos orales pueden seguir siendo utilizados. No obstante, estos deben ser cuidadosamente seleccionados para evitar riesgos a los enfermos. Las biguanidas y los inhibidores de la alfa-glucosidasa deben ser interrumpidos siempre que el aclaramiento esté reducido. Las sulfonilureas pueden mantenerse, pero debe ser seleccionado uno de estos fármacos que no tenga eliminación renal. La repaglinida es buena alternativa como fármaco que aumenta la secreción de insulina en los enfermos renales. Como coadyuvante de estos fármacos, al menos mientras esa sea la única indicación admitida en España, la única alternativa actual es la rosiglitazona.

BIBLIOGRAFÍA

1. Robles NR, Banegas V: Enfermedades renales prevenibles: de vuelta a la nefrología. *Med Clin (Barc)* 118: 146-149: 2002.
2. United States Renal Data System, USRDS 1999 Annual Data Report: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *Am J Kidney Dis* 34: 41-151, 1999.
3. Robles NR, Cid MC, Roncero F, Pizarro JL, Sánchez Casado E: Incidencia de nefropatía diabética en la provincia de Badajoz durante el período 1990-1994. *Ann Med Interna* 13: 572-575, 1996.

Tabla I. Mecanismo de eliminación de las sulfonilureas

	Dosis (mg)	Vida media (h)	Excr. renal	Excr. hepática
Glibenclamida	2,5-15	10-16	50%	50%
Glipizida	2,5-15	7	80%	20%
Gliburida	1,5-12	5-12	50%	50%
Glicazida	80-240	12	60%	40%
Gliquidona	15-90	10	< 5%	95%
Glimepirida	1-6	9	60%	40%

4. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos correspondiente al año 1999. *Nefrología* 21: 246-252, 2001.
5. Larkins RG, Dunlop ME: The link between hyperglycemia and diabetic nephropathy. *Diabetologia* 35: 499-504, 1992.
6. The diabetes control and complications trial research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progressions of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 977-986, 1993.
7. Lee CS, Mauer SM, Brown DM, Sutherland Der, Michael AF, Najarian JS: Renal transplantation in diabetes mellitus in the rat. *J Exp Med* 139: 793-800, 1974.
8. UK Prospective Diabetes Study Group: Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. *BMJ* 317: 703-713, 1998.
9. Deckert T, Poulsen JE: Diabetic nephropathy: fault or density? *Diabetologia* 14: 363-367, 1978.
10. Raine AE: Epidemiology, development and treatment of end stage renal failure in type 2 diabetic patients in Europe. *Diabetologia* 36: 99-104, 1993.
11. Parving HH, Andersen AR, Smidt UM, Svedsen PA: Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* i: 1175-1179, 1983.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD for the Collaborative Study Group: a clinical trial of an angiotensin converting enzyme inhibitor in the nephropathy of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329: 1456-1462, 1993.
13. Viberti G, Mogensen CEK, Groop LC, Fauls JF: For the european microalbuminuria captopril study group. Effect of captopril on progression to clinical proteinuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and microalbuminuria. *JAMA* 271: 275-279, 1994.
14. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P: for the Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria study group. *N Engl J Med* 345: 870-878, 2001.
15. Lewis E, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pons MA, Lewis JB y cols.: Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 345: 851-860, 2001.
16. Brenner BM, Cooper ME, De Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving HH y cols.: Effect of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 345: 861-869, 2001.
17. Ritz E, Stefanski A: Diabetic nephropathy in type II diabetes. *Am J Kidney Dis* 167-194, 1996.
18. Mayer B: Rational use of sulfonylureas. *Postgrad Med* 69-72, 1990.
19. De Fronzo RA, Goodman AM: Multicenter metformin study group: efficacy of metformin in patients with non-insulin dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 333: 451-549, 1995.
20. Rothfield EL, Crews AH Jr, Ribot S, Bernstein A: Severe hypoglycemia. Result of renal retention of chlorpropamide. *Arch Intern Med* 115: 468-650, 1965.
21. Balfour JA, MacTavish D: Acarbose: an update of its pharmacology and the therapeutic use in Diabetes Mellitus. *Drugs* 46: 1025-1054, 1993.
22. Cheatham WW: Repaglinide: a new oral blood-glucose lowering agent. *Clin Diabetes* 16: 70-72, 1998.
23. Warkins PB, Withcomb RW: Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 338: 916-917, 1997.
24. Schoonjans K, Auwerks J: Thiazolidiones: up update. *Lancet* 355: 1008-1010, 2000.
25. Ogihara T, Rakugi H, Ikegami H, Mikami H, Masuo T: Enhancement of insulin sensitivity by troglitazone lowers blood pressure in diabetic hypertensives. *Am J Hypertens* 8: 316-320, 1995.
26. Knochel JP, Seldin DW: The pathophysiology of uremia: En: Brenner BM, Rector FC (eds.). The kidney. Philadelphia. WB Sanders Co. 1976.
27. Lebovitz H: Metformina: Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. Barcelona. *Medical Trends* 136-139, 1998.
28. De Fronzo RA, Tobin JD, Rowe JW, Andres R: Glucose intolerance in uremia. Quantification of pancreatic beta cell sensitivity to insulin. *J Clin Invest* 62: 425-435, 1978.
29. Ferranini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Jarvinen H: Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure: role of age and obesity. *Hypertension* 30: 1144-1149, 1997.
30. Miller AK, Inglis AL, Davie CC, Schenker S, Blum R, Jorkasky DK y cols.: Effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of rosiglitazone. *Clin Pharmacol Ther* 186: Abs III-37, 1999.
31. Chapelsky MC, Thompson KA, Miller AK, Sack M, Blum R, Jorkasky DA y cols.: Effect of renal impairment on the pharmacokinetics of rosiglitazone. *Diabetes Med* 16: 48 (P64), 1999.