

A) COMENTARIOS A ARTÍCULOS PUBLICADOS

Antidiabéticos en insuficiencia renal crónica: nuevas preguntas a nuevos y clásicos fármacos

Nefrología 2012;32(6):835

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Aug.11678

Sr. Director:

Después de leer el editorial de Martínez-Castelao et al.¹ debo felicitar a sus autores por la claridad de exposición y su pragmatismo.

La intersección entre enfermedad renal crónica (ERC), diabetes mellitus e hipoglicemiantes sigue siendo motivo de controversia no solo entre nefrólogos, sino también entre clínicos de diversas áreas que contactan y deben tomar decisiones sobre el paciente con disfunción renal y que precisa estos fármacos.

Aunque el editorial despeja muchas más dudas que pueden surgirle al médico de Atención Primaria en el artículo original², no dejan de inquietar ciertos aspectos que se reflejan en este pertinente artículo.

¿Por qué se siguen usando clasificaciones de la ERC cuando se evalúan fármacos que no son las que propone KDIGO desde hace ya años?

En el editorial se tabulan (tablas 2 y 3) las indicaciones de los nuevos o clásicos antidiabéticos atendiendo a grados de alteración de la función renal con filtrados glomerulares (FG) como > 50 ml/min, 50-30 ml/min o < 30 ml/min, denominados leve, moderada o severa, respectivamente. Este estadiaje diferente de los clásicos 5 estadios KDIGO sujetos a inminente revisión no solo aparece en el artículo, sino que clásicamente se ve en las fichas técnicas de los distintos fármacos, dificultando a mi entender la comparación entre estudios o actitudes en el manejo de dichos fármacos.

¿Por qué mecanismos fisiopatológicos no suficientemente explicados la acarbosa está contraindicada en estadios 4 y 5, siendo su vía de eliminación < 2 % renal?

Hay relativamente mucha literatura respecto a metformina, pero en cambio esta es muy escasa respecto a los efectos adversos de acarbosa.

Los nuevos inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 o los agonistas del péptido similar a glucagón 1 son un buen recurso cuando todo empieza a estar contraindicado, pero a veces surgen dudas sobre cómo actuar frente al paciente con ERC, además de no disponer en nuestro país de todas las presentaciones inferiores a la dosis normal en pacientes sin ERC.

¿Se ha dilucidado el mecanismo farmacotóxico por el cual éstos deben ajustarse si existe un deterioro en su eliminación renal?

¿Nos guiamos por la dosis o por el intervalo de administración según cuál sea el fármaco?

Como se puede observar, aunque estamos a punto de asistir a una versión más ajustada a la realidad de la ERC según el inminente consenso S.E.N.-semFYC, y mientras se está mejorando la precisión de las estimaciones del FG con la cistatina sérica⁴, o se está discutiendo si el simple declive del FG < 60 constituye ERC, como intuyen los autores de la ecuación «HUGE»³, todavía quedan dudas sobre no ya nuevos, sino antiguos aspectos.

Conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

1. Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Nefrología 2012;32(4):419-26.

2. del Pozo-Fernández C, Pardo-Ruiz C, Sánchez-Botella C, Blanes-Castaner V, López Menchero R, Gisbert-Sellés C, et al. Discrepancias entre documentos de consenso, guías, práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Nefrología 2012;32(3):367-73.
3. Álvarez-Gregori JA, Robles NR, Mena C, Ardanuy R, Jauregui R, Macas Nu-Nunez JF. The value of a formula including haematocrit, blood urea and gender (HUGE) as a screening test for chronic renal insufficiency. J Nutr Health Aging 2011;15(6):480-4.
4. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, Eckfeldt JH, Feldman HI, Greene T, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. N Engl J Med 2012;367(1):20-9.

Josep Serra-Tarragón

Medicina Familiar y Comunitaria. Àrea Bàsica Vila-seca. Xarxa Sanitària i Social de Santa Tecla. Tarragona.

Correspondencia: Josep Serra Tarragón

Medicina Familiar y Comunitaria. Àrea Bàsica Vila-seca (FCAUS), C/ Galceran de Pinós, 25. 43480 Vila-seca. Tarragona. jserra@xarxatecla.cat sertarjos008@gmail.com

Respuesta:

A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Nefrología 2012;32(6):835-7

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Oct.11731

Sr. Director:

En su carta a NEFROLOGÍA publicada en el presente número, J. Serra Tarragón

gón¹, en referencia a nuestro original «A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2»², plantea una serie de cuestiones muy interesantes en la práctica clínica que, efectivamente, permanecen hoy en día sin clarificar.

En primer lugar, alude al uso de la antigua clasificación de enfermedad renal crónica (ERC) –leve, moderada o severa–, en vez de la moderna clasificación KDOQI³ o KDIGO⁴ en estadios 1 a 5. Hay que tener presente que ambas clasificaciones (KDOQI y KDIGO) son relativamente recientes. La más antigua (KDOQI) data de 2002 y muchas de las fichas técnicas no se han adaptado aún a esa nominación.

Sin embargo, en nuestro artículo², ya en la tabla 1 y en la figura 1, cuando hablamos de la administración de agentes antidiabéticos orales (ADO), usamos la clasificación KDOQI actual por estadios. Incluso en la figura 3, considerando el uso aprobado de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) en insuficiencia renal (IR) y hepática, si bien se habla de IR leve, moderada o severa, para el caso de «severa» o grave ya utilizamos el aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73 m², que corresponde al estadio de ERC 4 actual.

Clásicamente se ha utilizado la fórmula de Cockcroft-Gault (C-G) para el ajuste de fármacos en pacientes con IR. Las tablas publicadas para dichos ajustes se elaboraron anteriormente a la publicación de las guías KDOQI que establecían los estadios 1 a 5. Por ello utilizaban la clasificación leve, moderada o grave. Con el objetivo de analizar cuál es la medida más adecuada para el ajuste de fármacos, Stevens et al.⁵ estudiaron a 5504 pacientes pertenecientes a varios estudios y compararon la fórmula de MDRD y C-G, incorporando parámetros como peso ideal y creatinina estandarizada y realizando

una simulación farmacocinética. La ecuación de MDRD mostró una mayor concordancia con la función renal que CG, sugiriendo que MDRD puede y debe usarse para estudios farmacocinéticos, así como en las tablas para el ajuste fármacos. Aunque es difícil pedir una actualización de las fichas técnicas de los fármacos que requieren ajuste para la función renal, cabe esperar al menos que los nuevos fármacos que aparezcan en el mercado sigan las recomendaciones de guías más actualizadas, como KDOQI o KDIGO.

La siguiente cuestión se refiere a la contraindicación de acarbosa en estadios de ERC 4 y 5, siendo su eliminación no renal. Efectivamente, acarbosa, a diferencia de otros inhibidores de la α -glucosidasa como miglitol, prácticamente no se absorbe, eliminándose por orina menos de un 2 % en forma de metabolito activo, por lo que tampoco se acumula en presencia de IR. Ante la pregunta del Dr. Serra, existen dos motivos para la contraindicación de la acarbosa en la ERC estadios 4 y 5: uno de ellos es la falta de estudios realizados en IR tal y como han mencionado otros autores⁶, pero el principal es que en la ficha técnica del producto⁷ se indica que los pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 25 ml/min/1,73 m² presentan un C_{máx} y un área bajo la curva seis y cinco veces mayores, respectivamente, que en voluntarios con función renal normal, por lo que cabe esperar una mayor prevalencia de efectos secundarios. Ello, además de su posible interacción con los diuréticos –furosemida–, hace desaconsejable, más que contraindicada, su utilización en dichos pacientes.

En referencia a la metformina, efectivamente el dilema es la discrepancia entre guías clínicas, recomendaciones de práctica clínica habitual y la ficha técnica. Mientras esta última no sea modificada (algo que corresponde a las autoridades sanitarias), la prudencia aconseja ser cautos según

la práctica clínica. Nuestra recomendación, especialmente en pacientes de edad avanzada, ante enfermedad ateromatosa importante y en tratamientos concomitantes con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina, antagonistas del receptor de angiotensina, diuréticos distales o antiinflamatorios no esteroideos, es vigilar muy estrictamente glucemia, hemograma y función renal cuando el filtrado glomerular estimado desciende por debajo de 45 ml/min/1,73 m², y suspender el tratamiento si es inferior a 30 ml/min/1,73 m².

Por lo que se refiere a los iDPP-4, las diferencias estriban en su variable grado de metabolización por vía renal. Por ello, diversos estudios y ensayos clínicos en pacientes con diabetes mellitus e IR de diverso grado aconsejan la reducción de dosis o la no utilización a partir de determinado filtrado glomerular, debido a la posibilidad de hipoglucemias. La linagliptina puede administrarse en cualquier estadio de ERC por ser el único iDPP-4 que se elimina por vía biliar y solo en muy pequeño porcentaje por vía renal. Como ya han demostrado los estudios ACCORD⁸, ADVANCE⁹ y otros, el control estricto de la HbA_{1c} en el paciente diabético puede ocasionar mayor morbilidad y mortalidad, lo que se acentúa en presencia de IR y elevada comorbilidad. Por otra parte, la HbA_{1c} no parece ser el parámetro bioquímico más fiable para un buen control de la glucemia en presencia de IR, sino que parecería más fiable el uso de albúmina glicada, especialmente a partir de ERC estadio 3¹⁰. El inconveniente a tal efecto es el costo y la práctica habitual del laboratorio de dicha aplicación.

Finalmente, otro asunto importante es la actitud en el caso del paciente con diabetes que sufre una insuficiencia renal aguda. La actualización de las Guías KDIGO de 2011¹¹ ya nos indica la conveniencia de adaptar las dosis de fármacos en pacientes con IR crónica y aguda. En el caso de un paciente diabético

en tratamiento con ADO que sufre una IR aguda y especialmente si requiere tratamiento renal sustitutivo mediante diálisis, hemos de ser muy prudentes. El consejo es pasar a insulina de acción rápida, con un análogo de insulina basal, y manejar la glucemia del paciente mediante control frecuente y según la evolución de la función renal. Ese manejo debe ser especialmente cuidadoso en el caso de existir oligoanuria, pues habrán de introducirse cambios en la dosificación insulínica según la recuperación de la diuresis en estos pacientes.

Esperamos haber podido contribuir a clarificar algunos de los aspectos controvertidos citados.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés potenciales relacionados con los contenidos de este artículo.

- Serra-Tarragón J. Antidiabéticos en insuficiencia renal crónica; nuevas preguntas a nuevos y clásicos fármacos. *Nefrología* 2012;32(6):835
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Sola E, Morillas C, Jover A, Coronel F, et al. A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías de práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de la diabetes tipo 2. *Nefrología* 2012;32(4):419-26.
- National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
- Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis* 2009;53:915-20.
- Stevens LA, Nolin TD, Richardson MM, Feldman HI, Lewis JB, Rodby R, et al. Comparison of drug dosing recommendations based on measured GFR and kidney function estimating equations. *Am J Kidney Dis* 2009;54:33-42.
- Lobowsky ND, Siegel R, Pittas G. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007;50:865-79.
- Product monograph: Glucobay™. Acarbose. Available at: <http://www.bayer.ca/files/GLUCOBAY-PM-ENG-10JUN2010-137275-rev1.pdf>
- ACCORD, The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
- Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, Buse J, Deedwania P, Gale EA, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Circulation* 2009;119:351-7.
- Mehrotra R, Kalantar-Zadeh K, Adler S. Assessment of glycemic control in dialysis patients with diabetes: glycosylated hemoglobin or glycated albumin? *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1520-2.
- Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, Bennett WM, Decker BS, Eckardt KU, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Kidney Int* 2011;80:1122-37.

Alberto Martínez-Castelao¹, José L. Górriz², Eva Sola³, Carlos Morillas³, Ana Jover³, Francisco Coronel⁴, Juan Navarro-González⁵, Fernando de Álvaro⁶

¹ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario de Bellvitge. GEENDIAB. REDINREN. S.E.N. Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

² Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Dr. Peset. GEENDIAB. REDINREN. Valencia.

³ Servicio de Endocrinología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

⁴ Servicio de Nefrología. Hospital Clínico de San Carlos. Madrid.

⁵ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. GEENDIAB. REDINREN. S.E.N. Santa Cruz de Tenerife.

⁶ Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Infanta Sofía. GEENDIAB. REDINREN. S.E.N. Madrid.

Correspondencia: Alberto Martínez Castelao
Servicio de Nefrología.

Hospital Universitari de Bellvitge.
albertomcastelao@gmail.com
amartinez@bellvitgehospital.cat

Discrepancias entre ficha técnica y recomendaciones de uso de metformina en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Nefrología 2012;32(6):837-8

doi:10.3265/Nefrologia.pre2012.Sep.11656

Sr. Director:

Hemos leído con interés el editorial publicado en el penúltimo número de la revista *NEFROLOGÍA*, titulado «A propósito de las discrepancias entre documentos de consenso, guías, práctica clínica y normativa legal en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2»¹, y nos gustaría hacer algún breve comentario sobre él.

En primer lugar, queremos poner de manifiesto que el citado editorial nos parece muy interesante, puesto que actualiza e incluye aspectos innovadores, como las indicaciones de uso, según ficha técnica, de los diferentes fármacos antidiabéticos orales (ADO), insulina y análogos del péptido similar al glucagón 1, utilizados en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus 2 (DM2); pero también quisiéramos conocer la opinión de los autores sobre aspectos legales en relación con el uso de esos fármacos, especialmente de la metformina en pacientes con insuficiencia renal.

En el apartado referente a la metformina del editorial, se especifica que su eliminación es renal, por lo que está contraindicada en ficha técnica en pacientes con aclaramiento de creatinina < 60 ml/min por riesgo de acidosis láctica. No obstante, se puede utilizar