

Artículo Revisión

Hipoglucemiantes orales y seguridad cardiovascular. Relación con la nefropatía diabética

Oral hypoglycemic agents and cardiovascular safety. Relationship with diabetic nephropathy

Teresita Nelly García, Juan Carlos Cabrera, Héctor Luciardi

Unidad de Endocrinología y Nefrología. Facultad de Medicina. UNT. Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 18 de octubre de 2016
Aceptado el 19 de noviembre de 2016
www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Hipoglucemiantes orales.
Seguridad cardiovascular
Nefropatía diabética

Keywords:

Oral hypoglycemic agents
Cardiovascular safety
Diabetic nephropathy

RESUMEN

Metformina sigue siendo el fármaco de primera línea en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (dm^2) en todos los pacientes con un filtrado glomerular (FG) estimado superior a $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$. Cuando el FG está entre 30 y $45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, el empleo de metformina debe ser prudente, dado el riesgo de acidosis láctica, y es recomendable reducir la dosis y monitorizar estrechamente la función renal. Tanto la repaglinida como los inhibidores de la DPP4 han demostrado su utilidad y seguridad en pacientes con este rango de valores de FG, si bien es necesaria una reducción de la dosis habitual de estos fármacos, con excepción de la linagliptina, que no requiere ajuste de dosis.

En pacientes con $\text{FG} < 30 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ o en diálisis, la experiencia con los fármacos anti-diabéticos no insulínicos es limitada por lo que el tratamiento de elección debe ser la insulina. No obstante, en los pacientes con hiperglucemia no muy marcada, tanto la repaglinida como los inhibidores de DPP4 son alternativas a valorar.

En pacientes con $\text{FG} > 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$ en los que no se consigue el objetivo de control glucémico con metformina, se puede asociar un inhibidor de DPP4 o repaglinida. Si aun así el control no es el adecuado, se debería añadir insulina basal. Existe poca experiencia con la triple terapia oral en esta población.

Si el FG es $< 45 \text{ ml/min/1.73 m}^2$, el segundo escalón sería la combinación de un inhibidor de DPP4 y repaglinida, pasando a la insulinización con una insulina basal si no se alcanzase el objetivo de control. La combinación de insulina con fármacos secretagogos incrementa el riesgo de episodios de hipoglucemia, por lo que, en general, no se recomienda en estos pacientes.

Oral hypoglycemic agents and cardiovascular safety. Relationship with diabetic nephropathy.

ABSTRACT

Metformin remains the first-line drug in the treatment of type 2 diabetes (T2DM) in all patients with estimated glomerular filtration rate greater than $45 \text{ ml / min / 1.73 m}^2$. When glomerular filtration is between 30 and $45 \text{ ml / min / 1.73 m}^2$, the use of metformin should be prudent, given the risk of lactic acidosis, and it is advisable to reduce the dose and closely monitor renal function. Both repaglinide and DPP4 inhibitors have been shown to be useful and safe in patients with this range of glomerular filtration rates, although a reduction in the usual dose of these drugs is necessary, with the exception of linagliptin, which does not require adjustment dose.

In patients with glomerular filtration $< 30 \text{ ml / min / 1.73 m}^2$ or in dialysis, the experience with non-insulin-resistant antidiabetic drugs is limited, so insulin should be the treatment of choice. However, in patients with not very marked hyperglycemia, both repaglinide and DPP4 inhibitors are alternatives to be evaluated.

In patients with glomerular filtration $> 45 \text{ ml / min / 1.73 m}^2$ where the goal of glycemic control with metformin is not achieved, an inhibitor of DPP4 or repaglinide may be associated. If

metabolic control is still not adequate, basal insulin should be added. There is little experience with triple oral therapy in this population.

If glomerular filtration is $<45 \text{ ml / min / } 1.73 \text{ m}^2$, the second step would be the combination of an inhibitor of DPP4 and repaglinide, switching to insulinization with a basal insulin if the control target was not reached. The combination of insulin with secretagogues increases the risk of episodes of hypoglycemia, so it is generally not recommended in these patients.

La enfermedad renal crónica (ERC) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) son enfermedades crónicas con elevada prevalencia. La DM2 adquirió carácter pandémico en los últimos años¹. Ambas condiciones generan gran consumo de recursos y requieren para su abordaje una adecuada coordinación de profesionales implicados en su atención².

La prevalencia de diabetes en Argentina, según la última Encuesta Nacional de Factores de Riesgo realizada en 2013 se ha estimado cercana al 9.8% en la población adulta³.

La nefropatía diabética es un importante marcador de morbi-mortalidad en el paciente con diabetes. Los pacientes con diabetes y ERC tienen más edad y presentan mayor morbilidad cardiovascular (dislipidemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o enfermedad vascular periférica) que la población no diabética con ERC⁴, también mayor mortalidad, que en la mayoría de los casos es de causa cardiovascular.

Dado que la DM2 es un importante factor de riesgo para el desarrollo de ERC y que la prevalencia de ERC oculta o no diagnosticada es elevada, se recomienda realizar al menos anualmente un cribado de la función renal, mediante la determinación del filtrado glomerular (FG) y de la albuminuria, en todos los pacientes con DM2⁵.

La microalbuminuria y la disminución del FG por debajo de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ se consideran un factor principal de riesgo cardiovascular en el informe del Joint National Committee 76. Cualquiera sea el valor objetivo de la tensión arterial (TA), el control riguroso de la misma es fundamental para reducir la progresión de la nefropatía diabética. También la microalbuminuria y la reducción del filtrado glomerular son causa de lesión subclínica de órganos diana según las Guías Europeas de las Sociedades de Hipertensión y Cardiología⁷.

En el estudio ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN-MR Controlled Evaluation)⁸, en la rama de tratamiento para descender la TA con perindopril e indapamida en pacientes con DM2 se redujo el riesgo cardiovascular y renal, independientemente de la TA inicial. En la rama que evaluó el descenso de glucosa mediante tratamiento intensivo con gliclazida disminuyó el compromiso renal y la aparición de nuevos casos de nefropatía diabética. Puesto que a medida que aumentaba la albuminuria y disminuía el FG estimado el paciente con DM2 presentaba más episodios cardiovasculares, para un cociente albúmina / creatinina $>300 \text{ mg/g}$ y un FG estimado de $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$, el riesgo de sufrir un evento cardiovascular o renal fue 3.2 y 22 veces mayor, respectivamente, que en los pacientes con ambos valores normales.

La prevalencia de la ERC en la población general es del

11%⁹, destacando que a medida que disminuye la función renal, aumenta la frecuencia de eventos cardiovasculares¹⁰. Aproximadamente 30% de los pacientes con ERC severa previa al inicio de diálisis tienen evidencia de enfermedad coronaria o insuficiencia cardíaca (IC)¹¹ y la principal causa de muerte en pacientes con ERC es cardiovascular. Las Guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la Sociedad Europea de Aterosclerosis (EAS) definen en 2011 a la ERC por un FG inferior a $60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ como un equivalente coronario¹².

La ERC se asocia a un marcado incremento de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca crónica, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica) genéricamente encuadrados en el llamado síndrome cardiorenal tipo IV¹³, que se define como la ERC que contribuye al deterioro de la función cardíaca, cardiomegalia e incremento del riesgo cardiovascular¹⁴.

Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad renal crónica

Los estudios ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes)¹⁵, ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease-Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation)¹⁶ y VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial)¹⁷ demostraron que la hipoglucemia severa es un marcador de mortalidad cardiovascular y total en los pacientes con DM2.

En consecuencia, en el momento de decidir el tratamiento antidiabético en pacientes con ERC es muy importante minimizar el riesgo de episodios de hipoglucemia con una adecuada elección y titulación de los fármacos antidiabéticos¹⁸.

El estudio ACCORD, en sujetos con DM2 (media de 10 años de evolución) y antecedentes de enfermedad cardiovascular clínica o subclínica y/o múltiples factores de riesgo, detectó un exceso de mortalidad global (22%) en el grupo de control intensivo respecto al grupo de control glucémico convencional (HbA1c 6.4 frente a 7.5%). Es por estos resultados que en la actualidad se recomienda la individualización de los objetivos de control glucémico en función de las características clínicas y psicosociales del paciente¹⁹.

En pacientes con DM2 de corta evolución, sin comorbilidad importante, con bajo riesgo de episodios de hipoglucemia y con buena expectativa de vida, es recomendable realizar un control glucémico intensivo y alcanzar una HbA1c de 6.5-7%. Esta recomendación podría ser aplicable a pacientes con DM2 y ERC leve (FG $>60 \text{ ml/min/1.73m}^2$), especialmente si presentan microalbuminuria, ya que el control estricto de la glucemia en estos casos puede retrasar la progresión de la lesión renal.

TABLA 1.

Opciones farmacológicas para el tratamiento oral de la DM2.

Fármacos	Mecanismo de acción
Inhibidores α Glucosidasa Acarbosa	Retrasa la absorción intestinal de la glucosa
Biguanidas Metformina	Reduce primariamente la producción hepática de glucosa y disminuye la resistencia a la insulina.
Glitazonas (TZDs) Roxiglitazona - Pioglitazona	Disminuye principalmente la resistencia insulínica y reducen la producción hepática de glucosa.
Sulfonilureas Glimepirida Glibenclamida Gliclazida	Estimulan la producción endógena de insulina por las células beta del páncreas, con duración de acción media a prolongada (8-24 hs). Útiles para el control de la glucemia en ayunas y de 24 hs.
Secretagogos de insulina de acción rápida Repaglinida Nateglinida	Estimulan la producción endógena de insulina por las células beta del páncreas, con duración de acción (1-3 hs). Útiles para el control de la hiperglucemia postprandial.
Inhibidores de la DPP-4 (incretinomiméticos) Sitagliptina - Vildagliptina Saxagliptina - Linagliptina	Estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de la glucemia y bloquean la secreción de glucagón por las células α pancreáticas.
Agonistas del receptor GLP-1 Exenatida - Lixisenatida Liraglutida	Estimulan la secreción pancreática de insulina dependiente de la glucemia y bloquean la secreción de glucagón por las células α pancreáticas.
Inhibidores de SGLT2 Dapagliflozina - Canagliflozina Empagliflozina	Inhiben la reabsorción renal de glucosa, provocando glucosuria.

TZDs: Tiazolidindionas; **DPP4:** Inhibidores de la Dipeptidil Peptidasa-4; **GLP-1:** péptido glucagón similar-1; **SGLT2:** Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Por el contrario, en pacientes con DM2 de larga duración, con co-morbilidad importante, marcado riesgo de episodios de hipoglucemia, alto riesgo vascular o corta expectativa de vida, se recomienda un control glucémico menos intensivo (HbA1c 7.5-8%). Este objetivo podrían asumirse en pacientes con ERC moderada-avanzada (FG <60 ml/min/1.73m²), por su carácter de equivalente coronario, su elevado riesgo de episodios de hipoglucemia y la ausencia de evidencias sobre la prevención de la progresión de la ERC en estos casos.

En ancianos frágiles puede ser preferible incluso, un objetivo de control glucémico más laxo (HbA1c <8.5%). No obstante, un control glucémico más estricto (HbA1c <7%) podría estar justificado en estos pacientes siempre que se logre el objetivo de forma segura, con fármacos que no condicionen riesgo de hipoglucemias y que sean bien tolerados. En este contexto recordamos en la **Tabla 1**, las opciones farmacológicas para el tratamiento oral de la DM2 y el mecanismo de acción propuesto para estos fármacos²⁰.

Fármacos hipoglucemiantes en el manejo de pacientes con insuficiencia renal crónica.

Metformina

Es el fármaco de elección en el tratamiento de la DM2 dada su eficacia hipoglucemiante, su seguridad y bajo riesgo de episodios de hipoglucemia, con demostrados beneficios a largo plazo²¹. Se elimina principalmente sin ser metabolizada, por vía renal, mediante filtración glomerular y secreción tubular. Los pacientes con insuficiencia renal son más susceptibles a su acumulación y al desarrollo de acidosis láctica, complicación que puede resultar mortal. Por este motivo no conviene su empleo en pacientes que presenten un FG inferior a 60 ml/min/1.73m², por lo que se recomienda monitorear anualmente la función renal.

Debe destacarse que el riesgo de acidosis láctica es muy bajo (5/100.000 pacientes/año) y se asocia habitualmente a situaciones de hipoxia.

En años recientes aumentó de forma considerable la experiencia con el empleo de metformina, razonablemente segura en pacientes con FG 45-60 ml/min/1.73m², monitoreando la función renal cada 3-6 meses; si el FG es de 30 a 45 ml/min/1.73m² se recomienda reducir la dosis de metformina al 50%, con control de la función renal cada 3 meses, y cuando el FG sea inferior a 30 ml/min/1.73m² el uso de metformina debe evitarse²².

La función renal debe valorarse siempre antes de comenzar el tratamiento con metformina, y luego periódicamente, prestando especial atención a los pacientes que se encuentren en situaciones en las que se altera la función renal, como pueden ser el tratamiento con diuréticos o con antiinflamatorios no esteroideos, o en riesgo de deshidratación.

Se debe suspender temporalmente la administración de metformina cuando los pacientes presenten vómitos, diarreas u otras causas potenciales de deshidratación.

Cuando se administren contrastes yodados, o ante una intervención quirúrgica mayor, se recomienda suspender su administración 24 h antes; de no ser posible, retirarla el día del procedimiento con contraste o la intervención, y esperar 48 horas hasta comprobar la función renal del paciente para reiniciar su uso²³.

Sulfonilureas

Glibenclamida y Glimepirida se metabolizan en el hígado a metabolitos activos que conservan acción hipoglucemiante y se eliminan por orina, por lo que se acumulan en caso de ERC y pueden producir hipoglucemias graves de duración prolongada. En particular, el empleo de glibenclamida debe evitarse en pacientes con ERC de cualquier grado, tal como indica su ficha técnica, puesto que es la sulfonilurea con mayor riesgo de hipoglucemia²⁴.

Dado que el riesgo de hipoglucemia aumenta considerablemente en la ERC, las sulfonilureas no se consideran fármacos de elección en pacientes con insuficiencia renal. En caso de utilizar sulfonilureas se deberá considerar cuidadosamente su metabolismo y el grado de deterioro de la fun-

ción renal²⁵, ajustando la dosis en pacientes con FG >60 ml/min/1.73m²²⁶. La edad y co-morbilidades renales, hepáticas o cardiovasculares incrementan el riesgo de hipoglucemia por lo que se aconseja utilizarlas con precaución en estos pacientes. Además, solo se recomienda combinar Glimepirida con insulina por menor riesgo de hipoglucemia y de ganancia de peso, comparada con otras sulfonilureas²⁷.

Gliclazida y Glipizida, tras su metabolización hepática, generan metabolitos inactivos que son eliminados en su mayor parte por orina, por lo que tienen menor riesgo de producir hipoglucemias graves. Por ello, ambos fármacos pueden utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada, ajustando la dosis con cuidadoso monitoreo de la función renal.

En síntesis, existe poca evidencia que avale el empleo de sulfonilureas en pacientes con ERC grave²⁸ por lo que la recomendación es limitar su uso a pacientes con un FG >45 ml/min/1.73m²²⁹. Al ligarse a proteínas plasmáticas, especialmente con albúmina, no se eliminan mediante diálisis. A su vez betabloqueantes, warfarina, salicilatos, gemfibrozil, sulfamidas y tiazidas pueden desplazar a las sulfonilureas de su unión con la albúmina, aumentando los niveles del fármaco libre, con el consiguiente riesgo de hipoglucemia.

Glinidas

Son fármacos secretagogos, por lo que su uso puede provocar hipoglucemias. A diferencia de las sulfonilureas, las glinidas con vida media más corta tienen metabolismo hepático, con menos del 10% de eliminación renal. Aunque en algunos estudios no hubo diferencias en la tasa de episodios de hipoglucemia entre las glinidas y otros secretagogos, en general se acepta que el riesgo de hipoglucemia asociado al uso de glinidas es menor que con las sulfonilureas³⁰.

La repaglinida tiene un buen perfil de eficacia y puede utilizarse aun en los grados más severos de insuficiencia renal, incluso en pacientes en diálisis. A pesar de ello, es recomendable iniciar el tratamiento con una dosis baja (0.5 mg).

La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, se degrada a metabolitos activos que se excretan a nivel renal, por lo que no está recomendada en la ERC.

Glitazonas

Las tiazolidindionas mejoran la sensibilidad a la insulina incrementando la utilización de glucosa en el hígado, músculo esquelético y tejido adiposo. Suprimen la producción hepática de glucosa uniéndose a los receptores activados de los proliferadores de peroxisomas (PPARs) e incrementan la secreción de insulina mejorando la función de la célula beta pancreática.

Las glitazonas tienen un metabolismo hepático, y su excreción por orina es inferior al 2%; en consecuencia, no hay acumulación de metabolitos activos en la ERC. La farmacocinética de la pioglitazona no se ve afectada por la función renal, por lo que no requiere ajuste de dosis, ni siquiera en pacientes en diálisis, si bien la experiencia clínica en estos pacientes es muy limitada³¹.

Pioglitazona no induce episodios de hipoglucemia, mejora el perfil lipídico y ha demostrado cierto beneficio cardiovascular, junto a un efecto nefroprotector en pacientes con ERC. Los pacientes con DM2 y ERC tienen un particular riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares (incremento de la mortalidad total, infarto agudo de miocardio, ictus, síndrome coronario agudo, afectación de arterias carótidas y/o coronarias, revascularización de miembros inferiores o amputación) según el estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events), especialmente en aquellos que ya tienen antecedentes de enfermedad macrovascular.

Los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron menor tasa de eventos cardiovasculares, menor mortalidad por toda causa, infarto agudo de miocardio e ictus independientemente de la severidad del compromiso renal³². Junto a este perfil de beneficio el uso de pioglitazona se asocia a retención hidrosalina, edemas e incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca, lo que limita su empleo en pacientes con ERC; retención hidrosalina que es máxima cuando se usa en combinación con insulina³³. Además, aumentaría el riesgo de osteoporosis y fracturas, especialmente en mujeres posmenopáusicas, según el estudio ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial)³⁴.

Es así que, a pesar de que las TZD son fármacos orales muy efectivos, los clínicos deben considerar el riesgo de fracturas como un posible evento adverso antes de indicar Pioglitazona debido al impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes diabéticos. Además, también se debe tener presente que su empleo por más de un año se ha asociado a posible incremento del riesgo de cáncer de vejiga, más evidente en aquellos pacientes expuestos al fármaco durante más de 24 meses³⁵.

A manera de síntesis la ERC es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares en sujetos con DM2 y enfermedad macrovascular preexistente. El uso de pioglitazona es aconsejable, con precaución, en pacientes con FG <60 ml/min/1.73m² evitando su indicación cuando el FG sea <30 ml/min/1.73m².

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)

Son en la actualidad 4 los inhibidores de DPP4 comercializados en Argentina: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina.

Las gliptinas, al estimular la secreción de insulina de manera dependiente de la glucosa, conllevan muy bajo riesgo de hipoglucemias, por lo que su empleo es especialmente atractivo en pacientes con ERC³⁶.

Los inhibidores de DPP4 proveen efectivo y consistente control glicémico con buen perfil de tolerabilidad y sin hipoglucemia severa ni incremento del peso. En pacientes con insuficiencia renal los efectos hipoglucemiantes son similares a los que no tienen nefropatía, más aun, la función renal no se ve alterada con este grupo de fármacos. También reducen los niveles de albúmina glicada, el cual es un mejor indicador de control glucémico que la HbA1c

en pacientes con ERC terminal o en diálisis. Además se ha sugerido que los inhibidores de DPP4 tendrían una función protectora renal, al reducir la incidencia de albuminuria³⁷.

Aunque las gliptinas comparten el mismo mecanismo de acción, presentan importantes diferencias farmacocinéticas entre sí, que condicionan su forma de utilización en presencia de ERC^{38,39,40}.

Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina), bien como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). En consecuencia, estos 3 fármacos requerirán ajuste de dosis cuando el FG sea <50 ml/min/1.73m². Sitagliptina conforme el estudio TECOS (Evaluating Cardiovascular Outcomes with sitagliptin)⁴¹ se debe indicar a una dosis de 50 mg cuando el FG sea de 50-30ml/min/1.73m²; y a 25 mg cuando el FG sea <30 ml/min/1.73m² (incluyendo diálisis). Vildagliptina se debe indicar a dosis de 50 mg si el FG es <50 ml/min/1.73m², incluso en ERC en estadio 5.

Saxagliptina en el estudio SAVOR (Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus) - TIMI 53 (Thrombolysis in Myocardial Infarction-53) se indicó a dosis de 2.5mg en pacientes con FG <50 ml/min/1.73m².

En mayo de 2016, una revisión de seguridad de la FDA (Food and Drug Administration) llegó a la conclusión que saxagliptina y alogliptina⁴² pueden aumentar el riesgo de insuficiencia cardíaca, en particular en pacientes que tienen enfermedad cardíaca o renal previa.

Linagliptina tiene eliminación hepatobiliar, por lo que su vida media apenas se prolonga en la ERC y por ello no precisa ajuste de dosis, aún en pacientes con ERC avanzada, por lo que puede también emplearse en pacientes diabéticos en diálisis. Conlleva bajo riesgo de hipoglucemia, no incrementa el peso corporal y no registró casos que favorezcan la falla renal⁴³.

Agonistas del receptor de GLP-1

El péptido glucagón simil-1 (GLP-1) es secretado por células L entero-endocrinas tras la ingestión oral de nutrientes y potencia la secreción de insulina estimulada por glucosa mientras suprime la secreción de glucagón. Además, retrasa el vaciamiento gástrico, reduciendo la hiperglucemia posprandial, reduce el peso corporal, la presión arterial sistólica junto a otros beneficios tanto en el sistema nervioso central como en el cardiovascular⁴⁴.

Los agonistas del receptor de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) actualmente comercializados en Argentina son exenatida, lixisenatida y liraglutida. Los 2 primeros derivan de una proteína de origen animal, la exendina, mientras que liraglutida es un análogo del GLP-1 humano.

Por la duración de su efecto, los agonistas de GLP-1 pueden clasificarse en aquellos de acción corta: exenatida (2 veces al día) y larga: liraglutida (una vez al día) y exenatida LAR de administración semanal).

Los agonistas de GLP-1, al tratarse de péptidos, se eliminan por filtración glomerular, seguidos de reabsorción

tubular y posterior degradación proteolítica, que da como resultados péptidos de menor tamaño y aminoácidos, los cuales se reincorporan al metabolismo de las proteínas⁴⁵.

Aunque en teoría, al no sufrir un metabolismo específico hepático ni renal, ni eliminarse por heces u orina, podrían ser fármacos seguros, sin necesidad de ajuste de dosis en pacientes con ERC. El estudio ELIXA (Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome) con Lixisenatide promueve un perfil de seguridad cardiovascular neutro⁴⁶, coincidente a lo que mostraron los estudios multicéntricos TECOS y EXAMINE. No obstante este perfil de seguridad, su uso está limitado por los potenciales efectos adversos y la falta de experiencia clínica en estos casos.

Según sus respectivas fichas técnicas, exenatida, exenatida LAR y lixisenatida pueden usarse sin ajuste de dosis en pacientes con FG >50 ml/min/1.73m²; Liraglutide en el estudio LEADER (Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results)⁴⁷ mostró también no requerir ajuste de dosis con FG >60 ml/min/1.73m²; Exenatida puede emplearse en pacientes con FG entre 30 y 50ml/min/1.73m², con un cuidadoso ajuste de dosis, y como dosis máxima 5 mg/12 horas.

No obstante la eficacia y seguridad comunicada de liraglutida en pacientes con ERC moderada, la escasa experiencia clínica justifica que no se recomiende su empleo cuando el FG sea <60 ml/min/1.73m².

Los agonistas de GLP-1 son los únicos fármacos antidiabéticos que inducen una pérdida significativa de peso, por lo que pueden estar especialmente indicados en pacientes con DM2 y obesidad. Además, no inducen episodios de hipoglucemia, lo que supone una ventaja en pacientes con alto riesgo de padecerlos, como ocurre en la ERC. En pacientes con FG <30 ml/min/1.73m², los agonistas de GLP-1 no deben utilizarse dada la falta de experiencia clínica⁴⁸. Adicionalmente, los datos sugieren que preserva la masa celular beta y la función de estas células⁴⁹.

El tratamiento con agonistas de GLP-1 se asocia con frecuencia a efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), los cuales pueden ser aún más frecuentes en pacientes con ERC, por ello, su empleo en pacientes con ERC requiere vigilar la tolerancia del paciente, y monitorizar la función renal en caso de vómitos o diarrea. La presencia de neuropatía del sistema autónomo y gastroparesia, frecuente en pacientes con diabetes y ERC, podría facilitar la aparición de vómitos. Los agonistas de GLP-1 también inducen natriuresis. Las pérdidas digestivas y renales (especialmente en pacientes tratados con diuréticos o inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona) pueden condicionar una contracción del volumen extracelular que conlleve un deterioro de la función renal en pacientes con disfunción renal previa. En pacientes tratados con Exenatida se han descrito casos de insuficiencia renal aguda, tanto de origen prerrenal como por nefritis intersticial aguda⁵⁰.

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2), como dapagliflozina, canagliflozina y empagliflozina, inhiben la reabsorción de glucosa en el túbulo proximal. La eficacia de los inhibidores de SGLT2 depende de la función renal, por lo que se reduce en pacientes con ERC moderada y es prácticamente nula en la ERC avanzada.

Dapagliflozina, el primer fármaco de la familia de inhibidores SGLT2 autorizado en Argentina, puede usarse sin ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve, y no está indicado en aquellos con FG <60 ml/min/1.73m².

La administración de Dapagliflozina tuvo efectos beneficiosos significativos al reducir HbA1c, peso corporal, y tensión arterial sistólica, sin impactar negativamente en la seguridad cardiovascular al compararlo con placebo⁵¹.

La sociedad Española de Nefrología recomienda monitorear la función renal antes de iniciar Dapagliflozina, y al menos anualmente (2-4 veces al año en pacientes con función renal alterada), y antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal. Si la función renal cae por debajo de un FG <60 ml/min/1.73m², debe interrumpirse el tratamiento con Dapagliflozina⁵².

Los inhibidores de SGLT2 son fármacos de administra-

ción oral que no provocan hipoglucemia, inducen pérdida de peso y provocan ligeros descensos de la presión arterial. Su uso se asocia al incremento de infecciones urinarias y de micosis genital⁵³.

Al provocar diuresis osmótica, sobre todo en casos de importantes hiperglucemia, pueden causar deshidratación y/o hipotensión especialmente en ancianos o en pacientes tratados con fármacos antihipertensivos. No se recomienda el uso concomitante con diuréticos, en situaciones de depleción de volumen (por ejemplo, gastroenteritis aguda) ni en personas mayores de 75 años.

El estudio EMPA-REG OUTCOME con el inhibidor del cotransportador de sodio / glucosa tipo 2, Empagliflozina, mostró reducción significativa (39%) de la incidencia o el empeoramiento de la nefropatía en la población diabética estudiada, en especial en aquellos con elevado riesgo cardiovascular. También hubo una reducción significativa de la mortalidad cardiovascular del 38% y de la mortalidad total en relación a placebo⁵⁴.

Empagliflozina en el estudio EMPA-REG RENAL fue efectiva en reducir enfermedad cardiovascular en sujetos con nefropatía en estadio 3b, con filtrado glomerular entre 30 y 45mL/min/1.73m²⁵⁵. Empagliflozina redujo HbA1c “moderadamente” y el peso corporal en 2-3 kg, sin provo-

TABLA 2.
Ventajas y desventajas de los hipoglucemiantes orales disponibles.

Farmacos	Desventajas	Ventajas
Inhibidores α Glucosidasa Acarbosa	Moderada ↓ HbA1c Efectos gastrointestinales Frecuente ajuste de dosis	No provocan hipoglucemia ↓ glucosa postprandial ↓ eventos CV ?
Biguanidas Metformina	Efectos gastrointestinales Riesgo de acidosis láctica Deficiencia de Vitamina B12 Múltiples contraindicaciones IRC (MDRD <30 ml/min), etc	Amplia experiencia No provocan hipoglucemia ↓ Eventos CV
Glitazonas (TZDs) Roxiglitazona Pioglitazona	↑ Peso corporal Edema / Falla cardíaca Fracturas óseas ↑ LDL-C / ↑ Infarto miocardio	No provocan hipoglucemia ↑ HDL-C - ↓ Triglicéridos ↓ Eventos CV
Sulfonilureas Glimepirida / Gliclazida Glibenclamida	Provocan hipoglucemia ↑ Peso corporal	Amplia experiencia ↓ Riesgo microvascular
Secretagogos de insulina de acción rápida Repaglinida Nateglinida	Provocan hipoglucemia ↑ Peso corporal Frecuente ajuste de dosis	Flexibilidad en las dosis ↓ Glucosa postprandial
Inhibidores de la DPP-4 (incretinomiméticos) Sitagliptina - Vildagliptina Saxagliptina - Linagliptina	Efectos dermatológicos inmunomediados Pancreatitis aguda? ↑ Hospitalizaciones por IC ?	No provocan hipoglucemia Bien tolerados
Agonistas del receptor GLP-1 Exenatide Lixisenatide Liraglutide Albiglutide Dilaglutide	Efectos gastrointestinales ↑ Frecuencia cardíaca Pancreatitis aguda? Hiperplasia de células C Tumores medulares de tiroides Inyectable	No provoca hipoglucemia ↓ Peso corporal ↓ Glucosa postprandial ↓ Algunos factores de riesgo cardiovascular
Inhibidores de SGLT2 Dapagliflozina Canagliflozina Empagliflozina	Infecciones genitourinarias Poliuria - ↑ LDL-C ↑ Transitorio de creatinina Depleción de volumen Hipotensión arterial	No provoca hipoglucemia ↓ Peso corporal ↓ Presión arterial Efectivos en todas las etapas de DM2

car episodios de hipoglucemia, con incremento del riesgo de infecciones genitourinarias, pero en general bien tolerada⁵⁶.

Los mecanismos exactos que explican el dramático beneficio cardiovascular y los efectos protectores en el riñón, con un muy favorable perfil de seguridad / tolerabilidad en el estudio EMPA-REG, aún no están totalmente definidos⁵⁷. Nuevos estudios ayudarán a responder la pregunta si los beneficios cardiovasculares de la Empagliflozina son un efecto de clase o no.

La población blanco de estos fármacos serían sujetos diabéticos con nefropatía y albuminuria de reciente inicio, sin manifestación de enfermedad cardiovascular. También, Empagliflozina redujo la necesidad de diálisis en el reducido número de pacientes con esta condición en la población estudiada.

La elección de un agente específico, teniendo en cuenta ventajas y desventajas (*Tabla 2*), no es tan importante como implementar una forma de intervención temprana y avanzar rápidamente a una terapia combinada según sea necesario. Cuando las opciones son relativamente seguras, teniendo en cuenta los beneficios que confieren, la toma de decisiones terapéuticas debe basarse en un enfoque personalizado, teniendo en cuenta circunstancias clínicas, fenotipo, efectos fisiopatológicos, preferencias, habilidades y costos⁵⁸.

BIBLIOGRAFÍA

- The global challenge of diabetes. *Lancet* **2008**; 371 (9626): 1723.
- Levey AS, Coresh J. Chronic kidney disease. *Lancet* **2012**; 379 (9811): 165-80.
- www.msal.gov.ar/...tercer-encuentro-nacional-factores-riesgo.pdf
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Portolés JM, et al. Baseline characteristics of patients with chronic kidney disease stage 3 and stage 4 in Spain: The MERENA observational cohort study. *BMC Nephrol* **2011**; 12: 53.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la DM2 en ERC. *Nefrología* **2014**; 34 (1): 34-45.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, 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.
- Mancia G, de Backer G, Dominiczak A, et al. **2007** Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* **2007**; 25: 1105-87.
- Waeber B, de la Sierra A, Ruilope LM. The ADVANCE trial: clarifying the role of perindopril/indapamide fixed-dose combination in the reduction of cardiovascular and renal events in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* **2009**; 9 (5): 283-9.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* **2003**; 41: 1-12.
- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **2004**; 351: 1296-1305.
- Sarnak MJ, Levey AS. Cardiovascular disease and chronic renal disease (A new paradigm). *Am J Kidney Dis* **2000**; 35 (suppl 1): S117-S131.
- Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, 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: 1769-1818.
- House AA, Ronco C. The burden of cardiovascular risk in chronic kidney disease and dialysis patients (cardiorenal syndrome type 4). *Contrib Nephrol* **2011**; 171: 50-6.
- Lobo Márquez LL, de la Serna F. Síndrome Cardiorrenal. *Rev Fed Arg Cardiol* **2013**; 42 (2): 88-95.
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; 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.
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2008**; 358: 2560-72.
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2009**; 360: 129-39.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la DM2 en ERC. *Nefrología* **2014**; 34 (1): 34-45.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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**; 35: 1364-79.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 Diabetes, 2015: A patient-centered approach *Diabetes Care* **2015**; 38: 140-9.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A patientcentered approach: Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* **2012**; 35: 1364-79.
- Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to moderate renal insufficiency. *Diabetes Care* **2011**; 34: 1431-7.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la DM2 en ERC. *Nefrología* **2014**; 34 (1): 34-45.
- Hirst JA, Farmer AJ, Dyar A, et al. Estimating the effect of sulfonylurea on HbA1c in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* **2013**; 56 (5): 973-84.
- 2Skillman TG, Feldman JM. The pharmacology of sulfonylureas. *Am J Med* **1981**; 70: 361-72.
- Rosenkranz B. Pharmacokinetic basis for the safety of glimepiride in risk groups of NIDDM patients. *Horm Metab Res* **1996**; 28: 434-9.
- Basit A, Riaz M, Fawwad A. Glimepiride: evidence-based facts, trends, and observations. *Vascular Health and Risk Management* **2012**; 8: 463-72.
- Arjona Ferreira JC, Marre M, Barzilai N, Guo H, Golm GT, Sisk CM, et al. Efficacy and safety of sitagliptin versus glipizide in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic renal insufficiency. *Diabetes Care* **2012**; 36: 1067-73.
- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Diabetes mellitus and renal failure: Prevention and management. *J Res Med Sci* **2015**; 20 (11): 1112-20.
- Hasslacher C, Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* **2003**; 26: 886-91.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz J, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la DM2 en ERC. *Nefrología* **2014**; 34 (1): 34-45.
- Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, et al. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* **2008**; 19: 182-7.
- Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, et al. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: A metaanalysis of randomized trials. *JAMA* **2007**; 298: 1180-8.
- Short R. Fracture risk is a class effect of glitazones. *BMJ* **2007**; 334: 551.
- Azoulay L, Yin H, Filion KB, Assayag J, et al. The use of pioglitazone and the risk of bladder cancer in people with type 2 diabetes: Nested case-control study. *BMJ* **2012**; 344: e3645.
- Mikhail N. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Postgrad Med* **2012**; 124: 138-44.
- Abe M, Okada K. DPP-4 inhibitors in diabetic patients with chronic kidney disease and end-stage kidney disease on dialysis in clinical practice. *Contrib Nephrol* **2015**; 185: 98-115.