fml. Revista de Medicina de Familia y Atención Primaria
www.revistafml.es ISSN: 1989-6832

ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Control glucémico y utilización de fármacos antidiabéticos en la diabetes tipo 2 con enfermedad renal crónica.

Glycemic control and use of antidiabetics drugs in type 2 diabetes and chronic kidney disease.

José Ramón López Lanza[1], Miguel Villa Puente [2], Francisco Javier Sánchez Cano [3], Rocío López Videras [4], Álvaro Pérez Martín [5], y Elena Serna Ruiz [6]

1. Médico AP Centro de Salud (CS) Alisal, Santander .
2. Médico AP CS Sardinero. Santander (Cantabria)
3. Médico CS Cotolino, Castro Urdiales (Cantabria).
4. Médico adjunto MFyC CS Vargas, Santander (Cantabria).
5. Médica adjunta MFyC CS Centro, Santander (Cantabria).
6. Médica adjunta MFyC CS Vargas, Santander (Cantabria).

Contacto José Ramón López Lanza, email jrlopezlanza@gmail.com

Recibido el 15/09/2016
Aceptado el 15/03/2017
Publicado el 8/04/2017

Citar como: López Lanza JR, Villa Puente M, Sánchez Cano FJ, López Videra R, Pérez Martín A, Serna Ruiz E. Control glucémico y utilización de fármacos antidiabéticos en la diabetes tipo 2 con enfermedad renal crónica. fml. 2017; 21(5):7p

Resumen

Objetivo: Conocer la situación de nuestros pacientes con DM2 y enfermedad renal crónica (ERC) en cuanto al grado de control y manejo que realizamos en AP de los hipoglucemiantes según el deterioro renal.

Material y métodos: Estudio descriptivo de características retrospectivas de 3 centros de salud de los pacientes diabéticos con ERC (FG <60 ml/min/1,73m^2), con tratamiento farmacológico. Analizamos características demográficas, grado de control y adecuado uso de fármacos.
Resultados: Muestra de 139 pacientes, edad 75,7±10,4 años. FG medio 43,8±12,3 ml/min/1,73m^2 y HbA1c media 6,87±1,3%. La mayoría de los pacientes ERC estadio 3A (63,3%). El 77% tienen buen control de la HbA1c. El 54,8% solo utilizan un fármaco, frente al 10,8% con 3 fármacos y el resto doble terapia. La metformina es el fármaco más empleado (47,5% de los pacientes), la insulina lo utilizan el 37,8% y los IDPP4 el 40,9%, pero de forma muy irregular según el estadio de modo que en estadios 4-5 la insulina está presente en el 66,6% de pacientes mientras los IDPP-4 sólo está en el 20,8%. El 17,3% de los pacientes tiene al menos un fármaco usado de forma inadecuada para su grado de IRC, siendo un IDPP4 el 50,2% del total de prescripciones incorrectas. De todos los IDPP4 pautados el 21,8% se hace de forma inadecuada.
Conclusiones: La mayoría de nuestros pacientes diabéticos con ERC tienen un buen control de su glucemia, pero la utilización de fármacos para conseguirlo es mejorable, debido a la excesiva utilización de insulina en fases avanzadas de enfermedad renal y a la utilización inadecuada de casi una quinta de los fármacos empleados.

Palabras clave (MeSH): enfermedad renal crónica, diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes

Abstract

Artículo de acceso libre bajo una licencia Creative Commons: uso y distribución no restringidos, nombrando la fuente y sin hacer un uso comercial o modificando la obra.

Objective: To determine the status of our patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (CKD) in the degree of control and management that we made in primary care of the hypoglycemic drugs according to renal impairment.

Material and methods: Retrospective study of 3 primary care centers of the diabetic patients with CKD (GFR <60 ml/min/1,73m2), with pharmacological treatment. We analyze demographic characteristics, degree of control and appropriate use of drugs.

Results: Sample of 139 patients, age 75.7 ± 10.4 years. GFR 43.8 ± 12.3 mL / min / 1.73m2, and mean HbA1c 6.87 ± 1.3%. Majority of the patients presented CKD Stage 3A (63.3%). 77% have good control of HbA1c. Only 54.8% used a drug, compared with 10.8% with 3 drugs and the rest double therapy. Metformin is the most used drug (47.5% of patients), insulin use 37.8% and 40.9% DPP4 inhibitors but very irregularly by stage, so that at stages 4- 5 insulin is present in 66.6% of patients while DPP4 inhibitors is only 20.8%. In 17.3% of patients have at least one drug used inappropriately for their degree of CKD, being DPP4 inhibitors 50.2% of incorrect prescriptions. 21.8% of DPP4 inhibitors, is used inappropriately.

Conclusions: Majority of our diabetic patients with CKD have good control of their glycemia, but the utilization of drugs to obtain it, can do better, due to excessive use of insulin in advanced stages of kidney disease and inadequate use of almost a fifth of drugs used.

Key words: chronic kidney disease, diabetes mellitus type 2, hypoglycemic drugs

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una asociación de elevada prevalencia en nuestro país, donde alrededor del 30% de los pacientes diabéticos presentan algún grado de deterioro de la función renal[1,2]. Esta comorbilidad representa un reto para el médico de atención primaria (AP) a la hora de considerar los fármacos hipoglucemiantes más adecuados según la situación del paciente.

Es muy importante prestar una adecuada elección del fármaco para evitar efectos no deseados como la hipoglucemia y el mal control glucémico[3,4], así como un deterioro más rápido de la función renal. El ajuste de la dosis en estos casos y el conocimiento exacto de los fármacos hipoglucemiantes contraindicados es fundamental para garantizar la eficacia y/o evitar la toxicidad de estos medicamentos, la inercia terapéutica en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) de reciente aparición o con deterioro progresivo [5]. En la actualidad, el médico de AP, puede consultar múltiples guías para la elección de la terapia más adecuada en función del estado clínico de cada paciente según su grado de deterioro de la función renal[6,7].

Material y métodos

Diseñamos un estudio descriptivo retrospectivo en 3 zonas básicas de salud que incluía 27 cupos de pacientes y que incluyó a pacientes con diabetes tipo 2 con algún grado de insuficiencia renal que recibiesen al menos un fármaco hipoglucemiante prescrito desde AP. La muestra fue revisada durante el año 2014 a través de la historia informatizada. El tamaño muestral se calculó para una significación alfa de 0,05 con un límite de confianza del 95%, considerando una prevalencia de ERC en los pacientes con DM 2 del 25%.

Los criterios de inclusión fueron: adultos con edad superior a 18 años, pacientes con DM 2 con diagnóstico de ERC y/o nefropatía diabética confirmado con analítica con filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73 m^2 en el último año, y pacientes que hubieran recibido al menos una medicación antidiabética durante mínimo 6 meses.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con otro tipo de diabetes diferente al tipo 2, pacientes diabéticos que no estaban recibiendo medicación hipoglucemiante y pacientes en

diálisis. Variables analizadas: características demográficas, parámetros de función renal (creatinina, filtrado glomerular y existencia de micro albuminuria), grado de control según HbA1c y control de la presión arterial (PA), fármacos antidiabéticos y su adecuada indicación, considerando uso inadecuado tanto la contraindicación como una dosis inapropiada según su FG.

Consideramos el estadio de función renal según Estadificación de la enfermedad renal crónica según la guía *Kidney Disease Global Outcomes* 2012 — estadio 3a 45-59 ml/min; estadio 3b 30-44 ml/min; estadio 4-5 <30 ml/min—[8]. Nuestro laboratorio utiliza la fórmula MDRD para obtener el FG. Las cifras de PA consideradas como normales fueron las inferiores a 140/80, tal como recomienda la ADA[9]. La consideración de fármacos adecuados según la función renal se basa en el documento de consenso de las sociedades de nefrología y endocrinología en España[6] (Figura 1). Las cifras objetivas de HbA1c establecidas como buen control fueron consideradas según la edad y grado de enfermedad renal, tal como recomiendan los documentos de consenso[7].

Figura 1. Indicación de los diferentes antidiabéticos orales.

FARMACO	FG 45-59	FG 30-44	FG<30
METFORMINA			
SULFONILUREAS (Glibenclamida, Glicazida, Glimepirida)			
REPAGLINIDA			
PIOGLITAZONA			
LINAGLIPTINA			
SITAGLIPTINA VILDAGIPTINA			
AGONISTA GLP-1			
INHIBIDOR SGLT2			
INSULINA			

Sin problemas utilización · Precaución, reducción dosis · Contraindicado

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 22.0. Los datos continuos con distribución normal fueron expresados como media y desviación estándar, los datos categóricos como sexo, estadiaje de la ERC y clases de fármacos antidiabéticos fueron presentados como porcentajes. El test de Chi-cuadrado o el test de Fisher fue utilizado para examinar la asociación entre 2 variables categóricas. Los resultados fueron expresados como estadísticamente significativos cuando el valor de p fue inferior a 0,05. Algunos de los hallazgos fueron resumidos y presentados en forma de tablas de frecuencias y gráficos.

Resultados

Obtuvimos una muestra de 139 pacientes con una media de edad 75,7±10,4 años, distribución muy similar por sexos (55,4% hombres). Todos los pacientes presentaban algún grado de deterioro de la función renal y estaban con tratamiento farmacológico hipoglucemiante. El FG medio fue de 43,8±12,3 ml/min/1,73 m^2 (Figura 2), creatinina 1,6±0,9 mg/dl y HbA1c media 6,87±1,3%.

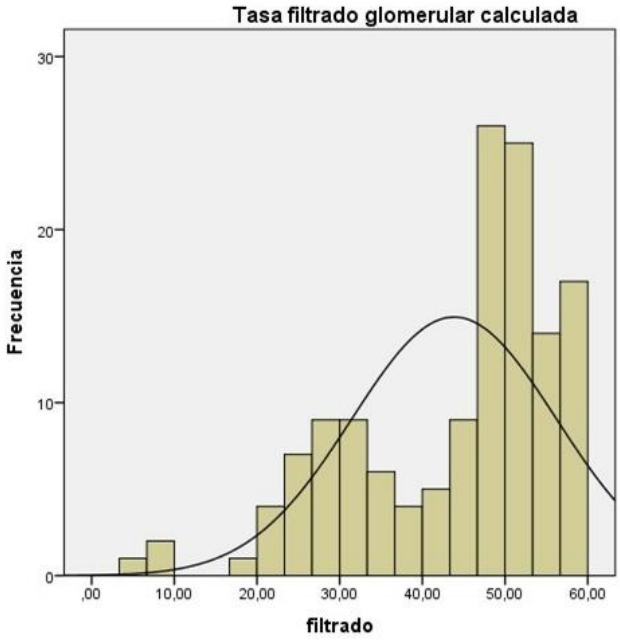

Figura 2. Distribución según filtrado glomerular. Media = 43,84. Desviación estándar = 12. N = 139.

El estadio en que se encuentran los pacientes es mayoritariamente el 3a con 88 sujetos (63,3%) (Figura 3). Con respecto al control de la diabetes el 77% de los pacientes, tuvieron buen control de la HbA1c, sin diferencias significativas según el estadio de FG (buen control por cifras de HbA1c es del 78,4%, 63%, 87,5% respectivamente NS). El grado de control de la DM era un poco superior cuando

no aparecía micro albuminuria (71,2% vs 80,5% NS).

Si analizamos el control según el fármaco empleado en monoterapia existen diferencias significativas, con peor control cuando se usa sólo insulina (61,8%) frente a la utilización única de metformina (buen control en el 94,7% de los casos) o IDPP-4, todos bien controlados con monoterapia (p<0,05%).

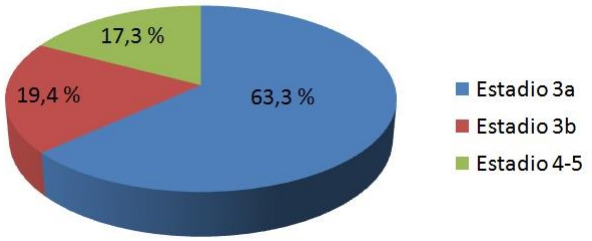

Figura 3. Porcentaje de pacientes según estadio de filtrado glomerular.

Presentaron micro albuminuria/proteinuria el 37,4%, siendo su prevalencia mayor cuando era también peor el estadio de la ERC llegando al 66,7% en los estadios más avanzados (p<0,05). El 60,4% tuvieron bien controlada la PA y se vio que se empleaba un fármaco bloqueador del sistema renina-angiotensina (IECA/ARA2) en un 72,7% de los pacientes.

No se vio diferencias en el grado de control según el estadio, pero sí pudo asociarse un peor control si estaba presente la micro albuminuria (44,2% vs 70,1% p<0,05).

Eran manejados exclusivamente por el médico de AP el 64,8% de estadio 3a, 51,9% del 3b y 33,3% de estadio 4-5.

Con respecto a los fármacos hipoglucemiantes empleados, el 54,8% solo utilizaban un fármaco, la mayoría la insulina (Figura 4), siendo este fármaco utilizado como único hipoglucemiante en el 24,5% del total de pacientes, frente al 10,8% de pacientes que utilizaba un régimen de triple terapia y el resto doble terapia (Tabla 1).

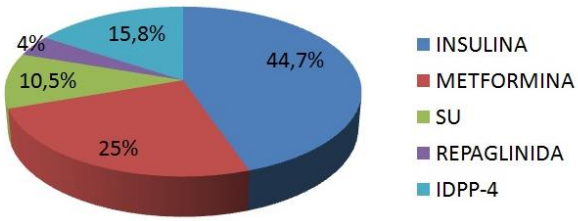

Figura 4. Distribución de fármacos en monoterapia.

Existió diferencias con respecto al número de fármacos según el estadio, de modo que la utilización de monoterapia en estadio 3a y 3b fue muy similar (48,8% y 51,8%), pero muy elevada en estadio 4-5 (79,1%) (p<0,05). Ningún paciente estaba en triple terapia en estadio 4-5 (p<0,05).

Fármacos hipoglucemiantes	Número pacientes (%)
Monoterapia	76 (54,8%)
Metformina	19 (13,7%)
SU	8 (5,8%)
IDPP-4	12 (8,6%)
Insulina	34 (24,5%)
Repaglinida	3 (2,2%)
Combinación de fármacos	63 (45,2%)
Metformina+SU	7 (5%)
Metformina+insulina	5 (3,6%)
SU+IDPP-4	6 (4,3%)
Metformina+ IDPP-4	20 (14,4%)
Insulina+ IDPP-4	6 (4,3%)
Repaglinida+metformina	3 (2,2%)
Repaglinida+ insulina	3 (2,2%)
Repaglinida + IDPP-4	2 (1,4%)
SU+ metformina+ IDPP-4	8 (5,8%)
Insulina+metformina+IDPP-4	7 (5%)

Tabla 1. Regímenes farmacológicos empleados.

Considerando cualquier tratamiento tanto en monoterapia como en combinaciones, la metformina fue el fármaco más empleado estando presente en el 47,5% de los pacientes; la insulina estaba presente en el

37,8% del total de pacientes. El empleo de insulina se asociaba a la severidad del deterioro renal y a la existencia de micro albuminuria, estando presente en un 69% de los pacientes con micro albuminuria ($p<0,05$). Los IDPP4 estaban presentes en el régimen terapéutico del 40,9% de pacientes, aunque se utilizan de forma muy diferente, así el 70,9% de los IDPP4 se usaban en estadio 3a, frente al 20% en 3b y 9,1% de estadio 4-5.

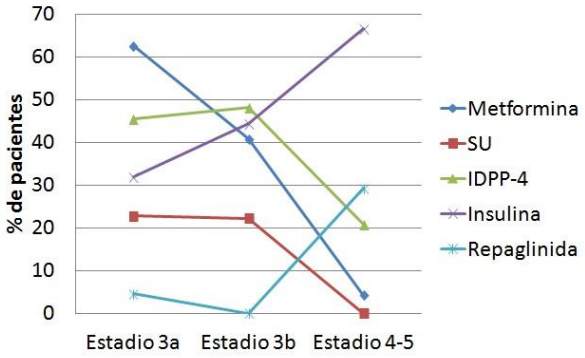

Figura 5. Utilización de fármacos según estadio de ERC.

La insulina está presente en 66,6% de los pacientes estadio 4-5. (Figura 5).

Analizando el uso apropiado de estos fármacos, el 17,3% de los pacientes tratados tuvo al menos un fármaco contraindicado o con dosis inadecuada para su grado de ERC, siendo un IDPP4 (vildagliptina y sitagliptina) en 50,2% de ocasiones (Figura 6). De todos los IDPP4 pautados el 21,8% se hacía de forma inadecuada.

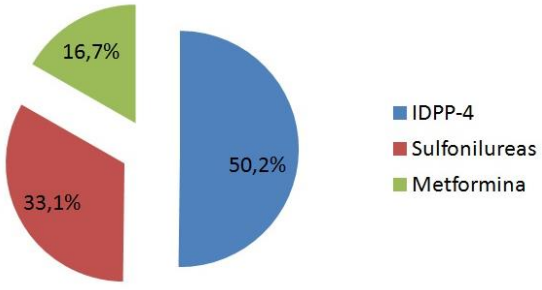

Figura 6. Porcentaje de uso inadecuado de fármacos.

Considerando sólo la utilización de dosis inadecuada de los fármacos, se detectó de manera muy heterogénea según el estadio y el fármaco empleado (5,7% de los fármacos estadio 3a todos SU, frente al 22,2% de fármacos del 3b y el 20,8% en 4-5, todos IDPP-4).

No se encontró ningún paciente en nuestra muestra en tratamiento con agonistas GLP-1, pioglitazona ni inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Conclusiones

La toxicidad por fármacos en general es muy prevalente en pacientes con insuficiencia renal, estando implicados tanto en reacciones adversas leves, como en procesos más severos que incluyen hospitalización y muerte[10]. Sin embargo, en muchas ocasiones no se tiene en cuenta esta premisa a la hora de manejar este tipo de fármacos en cuanto a posibles contraindicaciones y ajuste de dosis. Esta circunstancia es extraordinariamente relevante en la DM, donde la asociación con el daño renal en muy elevada.

La mayoría de nuestros pacientes diabéticos tenían un grado de ERC leve y buen control glucémico, a pesar de que parece existir evidencia de que la presencia de daño renal en diabéticos dificulta su control[11] , y se ha podido apreciar entre nuestra muestra un mejor grado de control en comparación a lo observado en estudios similares[12], sin diferencias según el grado de severidad, tal vez porque en nuestro trabajo los niveles de HbA1c considerados óptimos fueron superiores a trabajos previos, —más acordes a las recomendaciones actuales—. Este elevado grado de control no parece asociarse con el estadio de deterioro de la función renal ni con el número de fármacos empleados, estando más presente la triple terapia en estadios iniciales, y predominando la monoterapia en los estadios 4-5.

Analizando de forma individualizada los fármacos más empleados, coincidimos con los resultados de otros estudios realizados en nuestro medio[13,14], viéndose que el hipoglucemiante más empleado sigue siendo la metformina, fármaco que conocemos es seguro

hasta filtrados > 30 ml/min[15]. Además, en nuestro estudio parece que tenemos precaución a la hora de manejarlo en estadios avanzados de la enfermedad, siendo el ADO que mejor ajustamos o evitamos según el estadio de ERC, de forma diferente a lo referido en trabajos similares[16,17].

Con respecto al uso de insulina, representa un alto porcentaje de uso entre nuestros pacientes, tanto en monoterapia como combinado con ADO. Se observa que es progresivamente más empleada a medida que se avanza en el daño renal, práctica que parece generalizada[12,14,18] a pesar de que las recomendaciones actuales indican la utilización de forma preferente de IDPP-4 ajustados según el estadio renal, en vez de insulina[7] para minimizar el riesgo de hipoglucemia —más frecuente en grados avanzados de fallo renal[19]—. Esto compromete la terapia óptima teniendo en cuenta que, según la evidencia, la utilización de la insulina en monoterapia no mejora el grado de control con respecto a la utilización de ADO.

Cabe destacar la amplia utilización de IDPP-4, tanto en monoterapia como combinada con metformina en doble o triple terapia, pero de forma muy irregular, con muy escasa utilización en estadios avanzados lo cual va en consonancia con otros estudios y en contra de las recomendaciones actuales en ERC[7]. En casi el 22% de los casos las dosis del IDPP-4 son inadecuadas.

Si valoramos de forma general la utilización de forma inapropiada de los antidiabéticos sobrepasa el 17%, similar a otros estudios [20,21], y que aunque no parece una cifra muy elevada, al valorarlo estadio por estadio encontramos que en más de una quinta parte de los pacientes tanto en estadios 3b, como 4 y 5, la prescripción se hace de forma errónea, y que esta mala praxis es potencialmente peligrosa y a la vez sencilla de corregir, ya que optimizando la dosis de tan sólo 2 fármacos IDPP4 (vildagliptina y sitagliptina),o utilizando linagliptina — segura en todos los estadios— se evitaría más de la mitad de estos errores[22,23].

En conclusión, tenemos una amplia capacidad de mejora en nuestras prescripciones de fármacos hipoglucemiantes en pacientes diabéticos con ERC, con medidas tan sencillas como reducir la utilización de insulina en estadios avanzados de la enfermedad, a la par que incrementando el uso de fármacos IDPP-4 simplemente fijándonos más en el fármaco de esta familia a emplear y en la dosis.

Bibliografía

1. Rodriguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Diez-Espino J, Barrot-De La Puente J, Coll-De Tuero G. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2study. BMC Nephrol 2013; 14:46.
2. Martínez-Castelao A, de Álvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. Kidney Int Suppl 2005; S20-4.
3. Iglesias P, Heras M, Diez J, Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano. Nefrología 2014;34(3):285-92
4. Calonge N, Galán S, Cervera M, Callis M, Zurita M, Franquesa L. El tratamiento antidiabético inadecuado empeora el control de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal cronica. Aten Primaria. 2011; 43:107-8.
5. Lopez-Simarro F, Brotons C, Moral U, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. Med Clin (Barc). 2012;138(9):377–384
6. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica Nefrología 2014;34(1):34-45
7. Alemán JJ, Artola S. Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ, et al. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica. 2014; 05:18-20.
8. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 1: Definition and

classification of CKD. Kidney Int Suppl 2013; 3:19-62.
9. American Diabetes Association. Executive summary: Standards of medical care in diabetes-2013. Diabetes Care 2013;36 Suppl 1: S4-10.
10. Wong NA, Jones HW. An analysis of discharge drug prescribing amongst elderly patients with renal impairment. Postgrad Med J 1998; 74:420–2.
11. Joly D, Choukroun G, Combe C, Dussol B, Fauvel JP, Halimi JM,et al. Glycemic control according to glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy: a prospective observational study. Diabetes Res Clin Pract. 2015 Apr;108(1):120-7
12. Huri H, Lim L, Lim S. Glycemic control and antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus patients with renal complications. Drug Des Devel Ther 2015:9 4355–4371
13. Carbayo J, Tuesta R, Sastre JF, Criado JJ, Gómez C, Rodríguez J. Valoración de la función renal en diabéticos tipo 2 y su adecuación al tratamiento antidiabético oral. rev clín med fam 2014; 7(1): 8-13.
14. Penfornis A, Fiquet B, Blicklé JF, Dejager S. Potential glycemic overtreatment in patients >75 years with type 2 diabetes mellitus and renal disease: experience from the observational OREDIA study Diabetes Metab Syndr Obes 2015:8 303–313
15. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014 Dec 24-31;312(24):2668-75.
16. Penfornis A, Blicklé JF, Fiquet B, Quéré S, Dejager S. How are patients with type 2 diabetes and renal disease monitored and managed? Insights from the observational OREDIA study. Vasc Health Risk Manag 2014:10 341–352
17. Fabbian F, De Giorgi A, Monesi M, Tiseo R, Storari A, Mallozzi, et al. Prescription of oral antidiabetic drugs in K/DIGO chronic kidney disease stage 3 and 4: a single centre report.. Minerva Urol Nefrol. 2014 Mar;66(1):69-75
18. Koro CE, Lee BH, Bowlin SJAntidiabetic medication use and prevalence of chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes mellitus in the United States. Clin Ther. 2009 Nov;31(11):2608-17.
19. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Einhorn LM, Seliger SL, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4:1121-7.
20. Jones SA, Bhandari S. The prevalence of potentially inappropriate medication prescribing in elderly patients with chronic kidney disease Postgrad Med J 2013; 89:247-250.
21. Wu N, Yu X, Greene M, Oderda G. Evaluation of the Prevalence of Chronic Kidney Disease and Rates of Oral Antidiabetic Prescribing in Accordance with Guidelines and Manufacturer Recommendations in Type 2 Diabetic Patients within a Long-Term Care Setting Int J Nephrol 2014;2014:151706
22. Gallwitz B. Management of patients with type 2 diabetes and mild/moderate renal impairment: profile of linagliptina. Ther Clin Risk Manag 2015:11 799–805
23. 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 Jul;124(4):138-44