



ARTÍCULO ESPECIAL

Manejo práctico de antidiabéticos orales en pacientes con enfermedad renal

N. R. Robles, R. Alcázar, O. González Albarrán, J. Honorato, J. Acha, F. de Álvaro, V. Fernández Gallego, P. Gómez García, M. López de la Torre, A. Martínez Castela y R. Romero

Comité de Expertos de la Sociedad Española de Nefrología.

IMPORTANCIA DE LA ENFERMEDAD RENAL EN LA DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus (DM) y la enfermedad renal crónica (ERC) representan hoy día dos de los principales problemas de salud pública del siglo XXI, tanto por su elevada prevalencia, como por su importante morbi-mortalidad cardiovascular. Son dos enfermedades estrechamente relacionadas, ya que la DM es la principal causa de ERC en tratamiento renal sustitutivo en el mundo desarrollado, y la ERC representa una de las complicaciones más graves de la DM y la que condiciona su pronóstico.

La DM es la principal causa de insuficiencia renal en tratamiento sustitutivo (diálisis o trasplante) en nuestro medio. Los datos del registro de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología correspondiente al año 2002 y que recogen datos del 85% de la población española, muestran que la incidencia de pacientes que precisaron tratamiento renal sustitutivo fue de 131 pmp, representando la DM el 21% de esta incidencia¹. En EE.UU. las cifras son más alarmantes con una incidencia de 338 casos pmp en el año 2003, siendo la DM la causa del 44,8%². La DM tipo 2 es la que experimenta un mayor aumento. En un trabajo reciente se estima que la prevalencia de DM pasará de un 2,8% en el año 2000 al 4,4% de la población general en el año 2030³.

Por otra parte se calcula que en el año 2005 había más de 40.000 personas, sólo en España, en tratamiento renal sustitutivo, cifra que se estima que se duplicará en los próximos 10 años debido al envejecimiento progresivo de la población y al aumento, entre otros, en la prevalencia de otros procesos crónicos como la DM. Es importante reseñar que la ERC tiene un curso progresivo, con varias fases⁴ (tabla I), en las que el tratamiento renal sustitutivo es el estadio final al que solo llegan un pequeño número de pacientes, ya que la mayoría fallecen, fundamentalmente por eventos cardiovasculares, antes de llegar a la diálisis o al trasplante. En un seguimiento a 5 años de 27.998 adultos en EE.UU. con filtrado glomerular (FG) estimado inferior a 90 ml/min, la necesidad de diálisis en aquellos

pacientes que inicialmente tenían estadios 2, 3 y 4 de ERC fue de 1,1, 1,3 y 19,9%. Sin embargo la mortalidad fue del 19,5, 24,3 y 45,7%, respectivamente⁵.

La importancia de la ERC se pone todavía más de manifiesto si se tiene en cuenta que un porcentaje importante de estos pacientes, y al igual que ocurre con los diabéticos tipo 2 están sin diagnosticar. En la población americana, la encuesta de salud NANHES III mostró una prevalencia de ERC del 11% de la población adulta⁶. En la población española, las estimaciones iniciales muestran una prevalencia al menos similar⁷⁻⁹. El estudio EPIRCE (Epidemiología de la Insuficiencia Renal Crónica en España) definirá con claridad la realidad de la ERC en España. Datos del estudio piloto en Orense confirman una prevalencia de ERC del 12,7%. Un 5,7% corresponden a pacientes con ERC en estadios 3-5, esto es, con FG estimado inferior a 60 ml/min¹⁰. Traducido a la población española actual (INE censo 2005), se traduciría en 4.425.000 adultos con ERC Estadios 1-5 y 1.770.000 con ERC E-3-5, esto es, con insuficiencia renal. La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, y especialmente la DM tipo 2 en esta población con ERC es muy superior a la población sana (OR para DM: 4,481)¹⁰.

En esta dicotomía DM-ERC no puede establecerse en todos los casos una relación causa-efecto, sino que los mismos factores patogénicos pueden influir en el desarrollo de estas dos patologías. Así, el síndrome metabólico, caracterizado por obesidad abdominal, hipertensión, hipertrigliceridemia, descenso de las HDL e hiperglucemia se ha asociado no sólo a un aumento en el riesgo de desarrollar DM y de sufrir eventos cardiovasculares, sino también ERC^{11,12}. Así, recientemente se ha sugerido que el riesgo de aparición de microalbuminuria y ERC aumenta de forma paralela al número de componentes del síndrome metabólico, independientemente de la edad, sexo, raza y la presencia de otros factores de riesgo de la ERC¹³. Además, en un trabajo reciente del Estudio Framingham Heart, en un seguimiento a 7 años de 2.398 pacientes, un 7% desarrollaron ERC estadios 3-5. El riesgo de desarrollar ERC fue proporcional al estado glucémico de los pacientes. Así, en aquellos que basalmente presentaban intolerancia hidrogenocarbonada el riesgo fue de 1,65. En los que desarrollaron DM durante el seguimiento, el riesgo fue de 3,22 y los que ya tenían DM al inicio del seguimiento tuvieron un riesgo del 4,69¹⁴.

La microalbuminuria continua siendo el indicador más importante de fallo renal tanto en los diabéticos tipo 1 como los del tipo 2 y es el primer signo de nefropatía incipiente.

Correspondencia: Dr. Nicolás Roberto Pérez-Monteoliva
Servicio de Nefrología. Hospital Infanta Cristina
Ctra. de Portugal s/n. 06070 Badajoz
E-mail: nrobles@senefro.org

Tabla I. Clasificación de la enfermedad renal crónica (ERC)

Estadio	FG (ml/min/1,73 m ²)	Descripción	Acción
1	≥ 90	Daño renal con FG normal	Tratamiento eficaz para enlentecer la progresión de la ERC
2	60-89	Descenso moderado del FG	Estimar la progresión de la ERC. Tratamiento útil pero menos que en el E-1
3	30-59	Descenso moderado del FG	Evaluar, prevenir y tratar las complicaciones asociadas al ERC
4	15-29	Descenso severo del FG	Preparar para el tratamiento sustitutivo
5	< 15 o diálisis	Prediálisis / diálisis	Iniciar tratamiento sustitutivo

AJKD 39 (S1): S17-S31, 2002.

FG: filtrado glomerular.

Aproximadamente un 20-40% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollarán microalbuminuria¹⁵. El riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular tanto de la microalbuminuria como de la nefropatía diabética establecida es bien conocido¹⁶⁻¹⁸. La propia ERC representa un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular^{19,20}. Por todo ello se hace necesario implementar estrategias que permitan detectar precozmente la existencia de ERC en todo paciente diabético, lo que permitirá iniciar tratamientos efectivos para prevenir la progresión de la lesión renal, optimizar el tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular modificables coexistentes y, lo que es especialmente importante en los DM añosos, disminuir la yatrogenia derivada de tratamientos no ajustados al grado de insuficiencia renal²¹.

La enfermedad renal en la DM no sólo es el bien caracterizado curso evolutivo de la nefropatía diabética. De hecho hasta un 33% de los adultos diabéticos con ERC estadios 3-5 no presentan albuminuria o retinopatía²². En la mayoría de estos casos la ERC es consecuencia del ambiente aterogénico y del daño vascular sistémico consecuencia de los múltiples factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con DM tipo 2.

DESPISTAJE DE ENFERMEDAD RENAL EN EL PACIENTE DIABÉTICO

A pesar de las recomendaciones de las distintas guías clínicas²³⁻²⁵, en una gran proporción de diabéticos tipo 2 no se hacen pruebas de función renal²⁶. Las recomendaciones de la Nacional Kidney Foundation-KDOQI²⁷ y las de las Guías de HTA y Riñón de la Sociedad Española de Nefrología²⁸ son las de que en los pacientes en riesgo de ERC, entre los que se incluyen todos los diabéticos, debe de efectuarse una proteinuria y/o microalbuminuria en muestra simple de orina, un sedimento de orina y una estimación del FG a través de la creatinina sérica (tabla II).

– En los DM tipo 2 se recomienda determinar la proteinuria al menos al diagnóstico de la enfermedad y una vez al año. En caso de que sea negativa, debe determinarse la microalbuminuria en muestra simple (tabla II)²⁹.

– La creatinina sérica de forma aislada no es un buen marcador del FG, especialmente en los ancianos y en las mujeres, en los en un aproporción importante, la creatinina sérica puede estar en el rango de normalidad del laboratorio y existir insuficiencia renal (ERC estadio 3: filtrado

glomerular < 60 ml/ min)³⁰. El aclaramiento de creatinina tampoco es un buen marcador, fundamentalmente por errores en la recogida de la muestra. Es por ello por lo que la utilización de estimaciones del filtrado glomerular a través de fórmulas a partir de la Creatinina sérica, especialmente la MDRD, o en su defecto, la de Cockcroft aporta una información mucho más exacta, y es la que debe de utilizarse anualmente en los DM tipo 2 como cribaje de ERC (tabla III). Estudios recientes en grandes poblaciones han demostrado la conexión entre el filtrado glomerular estimado y la incidencia de eventos cardiovasculares y renales^{31,32}. La tendencia de los últimos años es que los laboratorios incorporen a sus informes de laboratorio el filtrado glomerular estimado junto al valor de la creatinina sérica.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL DIABÉTICO CON ERC

El abordaje es multifactorial e incluye la utilización de fármacos hipotensores, preferentemente con bloqueantes del sistema renina-angiotensina, un buen control glucémico y el tratamiento de la dislipemia.

La utilización de hipotensores y especialmente de fármacos bloqueantes del sistema renina-angiotensina ha sido extensivamente evaluada y se han demostrado eficaces tanto en prevención primaria de la nefropatía diabética como en el tratamiento de la nefropatía ya establecida, ya que permiten disminuir la velocidad de progresión de la misma^{16,23}. Los efectos beneficiosos de estos fármacos son mayores cuanto más precoz se detecta la ERC y han demostrado su coste-efectividad en varios estudios, tanto en EE.UU. como en España³³⁻³⁷.

La hiperglucemia es necesaria para el desarrollo de nefropatía diabética. Sin embargo, el grado de control metabólico que es capaz de proteger a los pacientes de las complicaciones renales ha sido objeto de debate, ya que la evidencia científica disponible es mucho menor que la que existe con el tratamiento hipotensor. Sin embargo, el estudio UKPDS se demostró una relación lineal entre la hiperglucemia y el desarrollo y progresión del daño renal. Cualquier descenso del 1% de la HbA1c, incluso por debajo del 7% se acompañó de reducciones de 21% en la mortalidad y de un 37% de descenso en la tasa de incidencia de micro-macroalbuminuria y retinopatía diabética³⁸. El objetivo a conseguir en el diabético es el mejor control glucémico posible

Tabla II. Estimaciones de proteinuria y del filtrado glomerular proteinuria y microalbuminuria en muestra simple de orina

Proteinuria/creatininuria en muestra simple de orina

Proteinuria (g/24 hs) = proteinuria (mg/dl) / creatininuria (mg/dl).

– Normal: < 0,3.

Microalbuminuria/creatininuria en muestra simple de orina

Microalbuminuria (µg/ml) / creatininuria (mg/dl).

– Normal < 30.

– Microalbuminuria: 30-300.

– Proteinuria > 300.

Fórmulas de estimación del filtrado glomerular (FG) a partir de la creatinina sérica MDRD-4

FG estimado = $186 \square (\text{creatinina})^{-1,154} \square (\text{edad})^{-0,203} \square (0,742 \text{ si mujer}) \square (1,210 \text{ si raza negra})$

Cockcroft-Gault

mediante un tratamiento individualizado, combinando las diversas opciones de antidiabéticos orales que hoy existen y/o insulina, siempre teniendo en cuenta que si ya existe ERC, debe de ajustarse la dosis de los fármacos al FG o incluso evitarse la utilización de determinados fármacos.

La opción terapéutica que ha resultado más eficaz es el intensivo y multifactorial³⁹. El estudio Steno 2 demostró que este abordaje (consejo dietético, dejar de fumar, tratamiento intensivo de la dislipemia, hiperglucemia e hipertensión arterial, IECAs y aspirina), fue capaz de disminuir en un 50% la progresión de las complicaciones microvasculares de la DM⁴⁰. En un análisis posterior tras 7,8 años de seguimiento, se confirmaron los datos anteriores y, además, un descenso del 53% de los eventos cardiovasculares⁴¹. Otros trabajos han demostrado que este abordaje permite también mantener a largo plazo la función renal y la normoalbuminuria en pacientes con DM y microalbuminuria⁴².

Hay dos aspectos más a tener en cuenta en el tratamiento del diabético con ERC. El primero es la necesidad de un enfoque multidisciplinario en el que varios especialistas estén implicados. Así, diversos estudios prospectivos y retrospectivos han demostrado que los pacientes con ERC remitidos precozmente al nefrólogo mantienen más tiempo la función renal y, tienen menos morbi-mortalidad en fases avanzadas de la ERC⁴³⁻⁴⁶. El segundo, y punto importante a tener en cuenta en todo paciente con ERC, es el de evitar la yatrogenia. Para ello es muy importante conocer el FG estimado y ajustar la dosis de fármaco a este filtrado glomerular. El paciente diabético con ERC es muy propenso al hipoaldosteronismo hiporreninémico y, por tanto a la hiperpotasemia, con lo que una especial precaución y una rigurosa monitorización debe hacerse con todos los fármacos que retengan potasio (IECAs, ARAII, AINEs, betabloqueantes y diuréticos ahorradores de potasio). Las pruebas radiológicas con contrastes deben de restringirse a lo estrictamente necesario, por el riesgo de agravar la nefropatía. Por último, el tipo y la dosis de antidiabético oral debe de ajustarse según las indicaciones que se harán en capítulos posteriores.

PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES

En este apartado citaremos las características más relevantes de esta clase de fármacos centrándonos sobre todo

en aquellas que puedan ayudar a comprender mejor su efecto y a facilitar su buena utilización. Los fármacos antidiabéticos orales (ADO) comercializados en España junto con sus nombres comerciales, las diversas presentaciones y las dosis más frecuentemente utilizadas figuran en la tabla IV.

Fármacos estimulantes de la liberación de insulina: sulfonilureas y meglitinidas

Sulfonilureas

Hace más de 50 años que se comenzaron a utilizar las sulfonilureas para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM-2). Son derivados de las sulfamidas en los que la estructura sulfonilurea es esencial para su efecto hipoglucemiante. Reducen la glucemia en ayunas una media de 60-70 mg/dl y la HbA1c entre un 0,8 y un 2%.

Mecanismo de acción

Tienen un mecanismo de acción antidiabético complejo, por un lado actúan sobre las células beta induciendo la secreción de insulina preformada, tanto basal como estimulada por la ingesta, para ello es preciso que las células beta sean funcionantes y por otra parte mejoran la captación y utilización de glucosa mediada por insulina en los tejidos periféricos. Reducen ligeramente la liberación de glucagón y pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de insulina al reducir su aclaramiento hepático⁴⁷.

La potencia intrínseca de cada fármaco es importante para determinar la dosis más eficaz. No obstante, la respuesta clínica para controlar la hiperglucemia no es significativamente diferente entre los diversos secretagogos de insulina cuando se utilizan a sus dosis eficaces.

Características de sulfonilureas

La gama de dosis que se utiliza es función de su potencia intrínseca, el inicio y la duración de la acción dependen de sus propiedades farmacocinéticas (tabla V).

Las sulfonilureas se metabolizan en el hígado dando lugar a metabolitos activos (glipizida), parcialmente activos (glibenclamida, gliquiperida, gliquidona) e inactivos, que se ex-

Tabla III.

Fármaco	Excrecion urinaria	Uso en insuficiencia renal
Metformina	90%	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5.
Rosiglitazona	< 1%	
Pioglitazona	15-30%	
Gliburide o glibenclamida	50%	Contraindicada en estadio 3, 4 y 5.
Gliquidona	< 5%	Contraindicada en estadios 4 y 5.
Glimepirida	60%	Contraindicada en estadio 3, 4 y 5.
Repaglidina	< 10%	Contraindicada en estadio 3, 4 y 5.
Nateglidina*	16-83%	Contraindicada en estadio 3, 4 y 5.
Acarbosa	< 2%	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5.
Miglitol	95%	Contraindicada en estadios 1, 2, 3, 4 y 5

Como su uso es combinado con metformina presenta las mismas contraindicaciones que la metformina.

cretan en cantidades más o menos significativas por vía renal. La excreción biliar es significativa en gliburida y glimeperida y algo menor con glipizida. En el caso de las sulfonilureas que se eliminan por vía renal debe evitarse su utilización en pacientes con insuficiencia renal estadio 3,4 y 5. Es conveniente evitar la glibenclamida en pacientes con insuficiencia renal, incluso leve, debido a que varios de sus metabolitos se excretan por vía renal y son moderadamente activos con el consiguiente riesgo de hipoglucemia. Sin embargo, en alguna de ellas, la participación renal en su eliminación es limitada por lo que pueden utilizarse en insuficiencia renal aunque teniendo presente que siempre puede existir un cierto riesgo de aparición de hipoglucemias⁴⁸. Las sulfonilureas se metabolizan en el hígado dando lugar a diversos metabolitos activos, parcialmente activos e inactivos, que se excretan en cantidades más o menos importantes por vía renal. La excreción biliar es significativa en gliquidona y en menor grado pero también significativo en glimeperida y glipizida. En caso de utilizar sulfonilureas en pacientes con insuficiencia renal se aconseja utilizar las de excreción biliar (tabla V).

El efecto secundario más frecuente de las sulfonilureas es la hipoglucemia. Además pueden producir: náuseas, vómitos, hiperacidez gástrica, dolor epigástrico, anorexia, diarrea, disgeusia, cefaleas, mareos y parestesias.

Muchos fármacos interactúan con las sulfonilureas y siempre que el control de la diabetes se modifique inesperadamente, debe sospecharse una interacción medicamentosa. Entre los fármacos que potencian la acción de las sulfonilureas están el alcohol, ácido acetilsalicílico, betabloqueantes, sulfonamidas, fenilbutazona, dicumarol, fibratos, IMAO, antidepresivos tricíclicos, IECA, AINE, alopurinol, antihistamínicos H₂ y los esteroides anabolizantes. Reducen el efecto hipoglicemizante de las sulfonilureas: rifampicina, barbitúricos, anticonceptivos orales, tiazidas, corticoides y hormonas tiroideas. Las sulfonilureas están contraindicadas durante el embarazo.

Análogos de la meglitinida

Estimulan la secreción de insulina de forma similar a las sulfonilureas sus propiedades farmacocinéticas les confieren una rápida aparición de su efecto y una corta duración de

acción. Reducen la glucemia en ayunas una media de 60-75 mg/dl y la HbA1c entre un 0,8 y un 2%. Como todos los estimulantes de la secreción de insulina su efecto secundario más importante es la inducción de hipoglucemia.

Repaglinida

Es un secretagogo de insulina no sulfonilurea⁴⁹. Su absorción oral es rápida alcanzando su concentración plasmática máxima (C_{max}) en 1 hora. Su vida media en plasma es de 1 h. Se metaboliza en el hígado y sus metabolitos son inactivos. La duración de la acción de la repaglinida es de unas 4 h. Debido a su corta duración de acción, debe administrarse 15 minutos antes de cada comida y la incidencia de hipoglucemia es baja. La dosis usual es de 0,5 a 2 mg al inicio de cada comida. La dosis máxima por comida es de 4 mg y de 16 mg al día. La repaglinida reduce las oscilaciones de la glucemia tanto en ayunas como postprandial.

La repaglinida se elimina principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no se modifica en presencia de insuficiencia renal y no es necesario ajustarlas. Solo el 8% de la dosis administrada se elimina por vía renal. Está contraindicada su utilización junto con el gemfibrozilo.

Nateglinida

La nateglinida es un secretagogo de insulina no sulfonilurea derivado de la fenilalanina. Su absorción oral es rápida (C_{max} plasmática a las 1,5-2 h). Su vida media en plasma es de 1,4 h. Su indicación es casi exclusivamente la de reducir las oscilaciones de glucemia postprandial (GPA). La nateglinida se administra a dosis de 120 mg antes de cada comida. Se puede reducir la dosis a 60 mg en pacientes con aumentos mínimos de la GPA.

En pacientes con insuficiencia renal estadios 3 y 4 es necesario reducir la dosis. Aunque existe una disminución del 49% en la C_{max} de nateglinida en pacientes sometidos a diálisis, la disponibilidad sistémica y la semivida en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal moderada o grave (aclaramiento de creatinina 15-50 ml/min) es comparable entre los pacientes que requieren hemodiálisis y las personas sanas. Aunque la seguridad no está comprometida en esta población, podría ser necesario ajustar la dosis ante una posible C_{max} baja. No obstante, el hecho de que en Espa-

Tabla IV. Fármacos orales para el tratamiento de la diabetes

	Nombre comercial	Presentación	Dosis de inicio (mg/día)	Dosis máxima (mg/día)	Duración del efecto (horas)
<i>Sulfonilureas</i>					
Clorpropamida	Diabinese	250 mg	125	500	24-48
Glibenclamida	Daonil	5 mg	2,5-5	15	12-24
	Euglucon	»			
	Glucolon	»			
	Norglicem	»			
Gliclazida	Diamicron	80 mg	40	320	10-15
Gliclazida MR	Uni-Diamicron	30 mg	30	120	12-24
Glimepirida	Amaryl	1, 2 y 4 mg	1	8	24
	Roname				
Glipizida	Minodiab	5 mg	2,5-5	20	12-24
Gliquidona	Glurenor	30 mg	15-30	120	8-10
Glisentida	Staticum	5 mg	2,5	20	12-24
<i>Secretagogos acción rápida</i>					
Repaglinida	Novonorm	0,5, 1 y 2 mg	1,5	4-16	8
	Prandin				
Nateglinida ¹	Starlix	60, 120 y 180 mg	180-360	540	8
<i>Biguanidas</i>					
Metformina	Dianben 850	850	1.700-2.500	3.000	8-12
	Metformina EFG	850	1.700-2.500	3.000	8-12
<i>Inhibidores glucosidasas</i>					
Acarbosa	Glucobay	50 y 100 mg	150	300	8
	Glumida				
Miglitol	Diastabol	50 y 100 mg	150	300	8
	Plumarol				
<i>Glitazonas</i>					
Pioglitazona ²	Actos	15 y 30 mg	15-30	45	24
Rosiglitazona ²	Avandia	4 y 8 mg	4	8	24
<i>Combinaciones antidiabéticos orales</i>					
Metformina (met) + rosiglitazona (rsg)	Avandamet ²	Rsg/Met 1 mg/500 mg 2 mg/500 mg	4/2.000	8/2.000	12

¹ No autorizada en monoterapia en Europa. Precisa visado de inspección.² No autorizadas en asociación con insulina en Europa. Precisa visado de inspección.³ Dosis de inicio habitual.

ña solo esté autorizado su uso asociada a metformina dificulta su uso en insuficiencia renal.

Las diferencias más significativas entre las sulfonilureas y las meglitinidas quedan reflejadas en la tabla VI.

Metformina

En 1995 se introdujo en Estados Unidos la metformina para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM-2, después de haberse utilizado en Europa desde principios de la década de los 60. Actúa frente a factores de riesgo cardiovascular independientes del control glucémico. Puede ser útil en otras enfermedades asociadas a insulino-resistencia como el síndrome del ovario poliquístico.

La metformina es un miembro de la clase de las biguanidas, derivados de la guanidina. La metformina no conlleva el riesgo de producción de acidosis láctica, que tienen otras biguanidas, si se prescribe de forma adecuada y

en la actualidad se utiliza como monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos. Reduce la glucemia en ayunas una media de 50-70 mg/dl y la HbA1c entre un 1,4 y un 1,8%.

Mecanismos de acción

Los principales mecanismos de acción de la metformina son (50): reduce la gluconeogénesis y aumenta la utilización de glucosa por el tejido muscular, disminuye la absorción intestinal de glucosa y sensibiliza los tejidos a la acción de la insulina reduciendo la resistencia a ella en los pacientes diabéticos.

Otros efectos de la metformina que contribuyen a reducir la glucemia comprenden la supresión (independiente de la insulina) de la oxidación de los ácidos grasos y la reducción de la hipertrigliceridemia. A través de estos efectos, la metformina reduce el suministro de energía para

Tabla V. Características farmacológicas de las sulfonilureas

Fármaco	Vida media (h)	Excr. renal (%)	Excr. Hepática (%)
Clorpropamida	36	20	80
Glibenclamida	10-16	50	50
Glicazida	12	60	40
Glimepirida	9	60	40
Glipizida	7	80	20
Gliquidona	10	< 5	95

la gluconeogénesis y mejora el ciclo glucosa-ácido graso. La metformina también aumenta el metabolismo de la glucosa, sobre todo en el lecho esplénico, lo que puede tener efectos beneficiosos tanto sobre la reducción de la glucemia como sobre la estabilización del peso⁵¹.

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de la metformina se resumen en la tabla VII.

Indicaciones

La metformina está indicada como monoterapia para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM2 que no consiguen un buen control glucémico con medidas higiénico-dietéticas. Puede utilizarse en combinación con: secretagogos de insulina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, tiazolidindionas o insulina⁵².

Los efectos beneficiosos potenciales contra varios factores de riesgo aterogénicos asociados a la resistencia a la insulina, no constituyen indicaciones específicas, pero resulta útil tenerlos en cuenta para la indicación de la metformina.

Los pacientes ancianos pueden ser tratados con metformina teniendo en cuenta las contraindicaciones, especialmente las referentes a la función renal. Los niños también pueden recibir metformina hasta una dosis máxima de 2.000 mg diarios, aunque no se han realizado estudios con menores de 10 años. El uso en ancianos y en niños requiere su revisión frecuente⁵³.

Interacciones

Se debe utilizar con precaución cuando se administra con cimetidina, ranitidina, trimetoprim, etc. ya que disminuyen su eliminación. También se recomienda precaución al administrar fármacos que antagonizan la secreción de insulina o su acción (b-bloqueantes, corticoides, diuréticos, antagonistas del calcio).

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que produce la metformina suelen ser bastante frecuentes pero de carácter leve. Las reacciones más frecuentes consisten en síntomas digestivos. En

general, los síntomas guardan relación con las dosis y suelen ser transitorios. Aparecen en el 5-20% de los pacientes. Los síntomas digestivos más frecuentes son: sabor metálico, anorexia, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea. Estos síntomas se pueden reducir iniciando el tratamiento con dosis bajas (medio comp) preferiblemente en la cena, con los alimentos y aumentando la dosis paulatinamente. La reacción adversa más grave es la acidosis láctica. Aunque su frecuencia es muy baja (0,03/1.000 pacientes/año) se produce sobre todo en pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca. El cuadro clínico suele comenzar por sensación de malestar general, mialgias, disnea y dolor abdominal. En los casos más graves aparece hipotermia, hipotensión y bradicardia que evolucionan hacia el coma⁵³.

Es muy raro que la metformina produzca hipoglucemia cuando se utiliza como monoterapia aunque puede aparecer cuando se maneja en asociación con otros antidiabéticos. Otras reacciones adversas que pueden presentarse son: cefaleas, calambres musculares, etc. Se recomienda suspender la administración del fármaco en el caso de que aparezca diarrea.

Contraindicaciones del tratamiento con metformina

- Disminución de la función renal: Creatinina plasmática > 1,5 en varones y > 1,4 en mujeres o un aclaramiento < 60 ml/min.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva que precisan tratamiento farmacológico.
- Pacientes > 80 años a menos que se confirme un aclaramiento de creatinina con función renal adecuada.
- Hepatopatía.
- Abuso crónico de alcohol.
- Septicemia u otra enfermedad con disminución de la perfusión tisular.
- Durante la administración intravenosa de contrastes radiológicos.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa

La oscilación glucémica postprandial contribuye al desarrollo de complicaciones específicas de la diabetes (retinopatía, neuropatía, complicaciones vasculares). Los inhibidores de la alfa-glucosidasa retrasan la digestión de los carbohidratos complejos y reducen significativamente la oscilación insulinémica y glucémica postprandial, independientemente del tratamiento que se esté siguiendo y del tipo de diabetes (tipo 1 o tipo 2)⁵⁴. Reducen la glucemia en ayunas una media de 35-40 mg/dl y la HbA1c entre un 0,4 y un 0,7%.

Mecanismo de acción

Los inhibidores de la alfa-glucosidasa son supresores competitivos de las enzimas del borde en cepillo de los enterocitos que son necesarias para hidrolizar los oligosacáridos y los polisacáridos y convertirlos en monosacáridos. En general, los carbohidratos se absorben rápidamente y casi en su totalidad en la primera parte del intestino delgado. Con los inhibidores de la alfa-glucosidasa, la absorción y la digestión

Tabla VI. Comparación entre las sulfonilureas y los secretagogos de insulina no sulfonilureas

<p>Sulfonilureas. Duración de acción intermedia o prolongada. Administradas una o dos veces al día. El principal efecto es la reducción de la GPA.</p> <p>mg/dl. Escaso efecto sobre la secreción precoz de insulina mediada por las comidas. Escaso o ningún efecto sobre la oscilación de la glucosa pospandrial. Se produce una hipoglucemia clínicamente significativa en ayunas y en la fase pospandrial tardía. Suele producirse aumento de peso de 2-4 kg con el tratamiento. La reducción media de la A1C es de ~1,5%.</p> <p>No costosas.</p>	<p>Secretagogos de insulina no sulfonilureas. Duración corta de la acción. Deben administrarse con cada comida. La repaglinida tienen el mismo efecto como reductor de la GPA que las sulfonilureas. La nateglinida causa una reducción de la GPA de unos 20</p> <p>Aumenta la secreción precoz de insulina mediada por las comidas.</p> <p>Reducción significativa de la oscilación de la glucosa mediada por las comidas. La hipoglucemia (especialmente la nocturna) es poco frecuente.</p> <p>El aumento de peso es menos problemático. La reducción media de la A1C con repaglinida es equivalente a la obtenida con sulfonilurea. La reducción media de la A1C con nateglinida es de ~0,8%. Relativamente caros.</p>
--	--

GPA: glucosa plasmática en ayunas.

de los carbohidratos se retrasa y se prolonga por todo el intestino delgado, lo que conlleva un menor aumento de la glucosa plasmática postpandrial en la diabetes mellitus tanto tipo 1, como tipo 2. Hay dos inhibidores de la alfa-glucosidasa: acarbosa y miglitol. Sus perfiles farmacológicos son similares y la acarbosa es la más ampliamente disponible y utilizada.

Debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de la alfa-glucosidasa deberían tomarse durante los primeros 15 minutos de cada una de las tres principales comidas. El mecanismo de acción también explica la necesidad de iniciar el tratamiento con una dosis baja y aumentarlo lentamente para reducir al mínimo los efectos secundarios gastrointestinales. Cuando se inicia el tratamiento con una dosis pequeña, la escasa cantidad de carbohidratos que llega a la parte distal del intestino delgado inducirá la síntesis de alfa-glucosidasas con lo que se reduce al mínimo la carga de carbohidratos que llegan a intestino grueso. En el colon su fermentación es la responsable de que se produzca flatulencia y diarreas.

La monoterapia *per se* de estos fármacos no produce hipoglucemia. La adición de un secretagogo o insulina puede producir hipoglucemia. En estos casos de hipoglucemia se aconseja corregirla con glucosa, ya que la digestión de sacarosa u otros hidratos de carbono complejos estaría retrasada.

Farmacocinética

La acarbosa prácticamente no se absorbe. El miglitol se absorbe bien, no se metaboliza y se elimina por vía renal con una semivida de 2-3 horas. Sus concentraciones plasmáticas aumentan en pacientes con insuficiencia renal.

Dosificación

Se recomienda comenzar con una dosis pequeña y después aumentar lentamente dependiendo de la tolerancia gas-

Tabla VII. Características farmacocinéticas de la metformina

Biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> - 50-60%. - Absorbida principalmente desde el intestino delgado. - Tiempo estimado hasta la $C_{máx}$ 0,9-2,6 horas para la formulación tradicional (LI), entre cuatro y ocho horas para la formulación LP.
Concentración plasmática	<ul style="list-style-type: none"> - Máxima 1-2 mg/ml 1-2 horas tras la administración de una dosis oral de 500-1000 mg de LI - La $C_{máx}$ es alrededor del 20% menor (pero el área bajo la curva es similar) con la misma dosis de formulación LP. - Unión menos apreciable a las proteínas plasmáticas.
T 1/2 de eliminación	<ul style="list-style-type: none"> - Seis horas.
Metabolismo	<ul style="list-style-type: none"> - No se metaboliza de forma cuantificable.
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> - El 90% del fármaco absorbido se elimina en la orina en 24 horas. - Patrón multiexponencial que implica filtración glomerular y secreción tubular.
Distribución en los tejidos	<ul style="list-style-type: none"> - Distribuida en la mayoría de los tejidos con concentraciones similares a las de plasma periférico; concentraciones mayores en el hígado y el riñón; concentraciones máximas en las glándulas salivares y en la pared intestinal.

LI: liberación inmediata; LP: liberación prolongada.

trointestinal y de la eficacia clínica. Algunos estudios, pero no todos, sugieren que se obtiene el mejor balance beneficio/riesgo con dosis de 50 mg, 3 veces al día^{55,56}. La titulación debería basarse en la glucemia postprandial al cabo de una hora. Si los efectos secundarios gastrointestinales se convierten en significativos durante la titulación, se debe reducir la dosis temporalmente porque se reducen con el tiempo. La eficacia del tratamiento se manifiesta ya en la primera semana y se mantiene a largo plazo.

Contraindicaciones

Las contraindicaciones son: malabsorción intestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal y la insuficiencia hepática. Sin embargo, algunos estudios han sugerido que la acarbosa es segura en pacientes con insuficiencia hepática grave. También está contraindicada en insuficiencia renal estadio 3-4, en mujeres gestantes o lactantes y en niños menores de 12 años, debido a falta de datos en estos grupos de pacientes. El miglitol está contraindicado en todas las fases de insuficiencia renal

Tiazolidindionas (glitazonas)

Su acción primaria es reducir la resistencia periférica a la insulina e incrementar su acción pero sin que aumente su secreción. También actúan frente a varios componentes del síndrome metabólico. Están aprobadas para uso clínico dos tiazolidindionas que son la pioglitazona y la rosiglitazona. Amplios ensayos clínicos y su utilización en varios millones de pacientes con DM-2 han demostrado su eficacia y seguridad y sobre todo que no presentan una hepatotoxicidad significativa^{52,57}. Reducen la HbA1c entre un 0,5 y un 1,5%. Las glitazonas producen un efecto gradual sobre la reducción de la glucosa al principio del tratamiento, alcanzándose la respuesta máxima tras aproximadamente 8 semanas de su inicio.

Mecanismo de acción

Las glitazonas ejercen sus efectos primarios a través de la activación de receptores nucleares específicos denominados receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR). Hay tres subtipos de estos receptores: PPAR- α , PPAR- γ y PPAR- σ . La mayoría de los datos sugiere que los efectos antidiabéticos de las glitazonas están relacionados con su capacidad para unirse al subtipo PPAR- γ y activarlo^{58,59}.

Rosiglitazona

El tratamiento con rosiglitazona se suele iniciar con 4 mg/día y se puede incrementar hasta 8 mg al día después de ocho semanas si se precisa un mejor control de la glucemia. Se puede administrar en una o dos tomas diarias, con o sin alimentos.

La biodisponibilidad absoluta de la rosiglitazona se aproxima al 99% después de administrar una dosis oral

de 4 o de 8 mg. La Cmax de rosiglitazona se alcanza aproximadamente una hora después de la administración.

La rosiglitazona es metabolizada fundamentalmente en el hígado (CYP2C8/9) y aunque su principal metabolito es excretado por vía renal, este es inactivo^{60,61}. Su semivida es de 3-4 horas. No se precisa ajuste de dosis en enfermos con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), por tanto rosiglitazona debe utilizarse con precaución en estos pacientes aunque no se ha observado ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la rosiglitazona entre los enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal en régimen de diálisis crónica. En principio, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos. No se debe utilizar rosiglitazona en pacientes con insuficiencia hepática (enfermedad hepática establecida o elevación de las transaminasas por encima de 2,5 de sus valores de normalidad) e insuficiencia cardíaca.

La rosiglitazona se utiliza tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos de administración oral. En España no está indicada su asociación con insulina aunque esta asociación se utiliza en Estados Unidos.

Pioglitazona

Pioglitazona está indicada como monoterapia oral en pacientes con DM-2, especialmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio, para los que la metformina no es apropiada por contraindicaciones o intolerancia. Pioglitazona está también indicada para el tratamiento en combinación en pacientes con DM-2 con control glucémico inadecuado, independientemente de la dosis máxima tolerada, con metformina o sulfonilurea: en combinación con metformina especialmente en pacientes con sobrepeso, o en combinación con una sulfonilurea en pacientes que presentan intolerancia a la metformina o para los que la metformina está contraindicada.

La pioglitazona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a la pioglitazona o a alguno de los excipientes, en insuficiencia cardíaca, en insuficiencia hepática (enfermedad hepática establecida o elevación de las transaminasas por encima de 2,5 de su valores de normalidad) y en asociación con insulina.

Los estudios sobre interacciones han demostrado que la pioglitazona no afecta de forma relevante ni a la farmacocinética ni a la farmacodinamia de la digoxina, warfarina y metformina. La administración concomitante de pioglitazona con sulfonilureas no parece afectar a la farmacocinética de la sulfonilurea. Los estudios en humanos no sugieren inducción sobre el principal citocromo inducible, el P450 1A, 2C8/9 y 3A4. Los estudios *in vitro* no han mostrado inhibición de ninguno de los subtipos del citocromo P450. No es esperable que se produzcan interacciones con sustancias metabolizadas por estos enzimas (p. ej., anticonceptivos orales, ciclosporinas, bloqueadores de los canales de calcio ni de los inhibidores de la HMGCoA reductasa).

En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores

que las observadas en individuos con la función renal normal. Sin embargo, el aclaramiento de la sustancia original es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre permanece inalterada, por lo que su uso no está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal.

Tanto con la rosiglitazona como con la pioglitazona, en casos de insuficiencia renal estadio 2 y 3 pueden producir alguna retención de líquidos, por lo que se recomienda vigilar más estrechamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca. En los pacientes en diálisis no existiría este problema ya que el manejo de la eliminación de agua y sal por la diálisis no está afectado. Producen también anemia, con reducción de las concentraciones de hemoglobina y aumento de peso. No se han evaluado la seguridad y la eficacia en pacientes con insuficiencia renal estadio 4 y 5, aunque la pioglitazona no muestra acumulación renal con aclaramientos superiores a 4 ml/min y por tanto no parece precisar ajuste de dosis. Su uso en estos estadios debe ser acompañado de una vigilancia estrecha.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas que producen suelen ser de escasa entidad y frecuencia (2%). Las más frecuentes son diarrea, aumento del apetito, flatulencia, cefalea y anemia. Con la pioglitazona se ha descrito la presencia de trastornos de la visión sobre todo al principio del tratamiento, debido probablemente a alteraciones temporales de la turgencia y el índice refractario de las lentes oculares por la modificación de la glucemia.

INDICACIONES CLÍNICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES EN INSUFICIENCIA RENAL ANTES DEL TRATAMIENTO RENAL SUSTITUTIVO. INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 2 (DM-2) constituye una enfermedad con una alta prevalencia en la sociedad. Así se estima que en España es del 6-10% con un porcentaje similar de diabetes desconocida⁶². Para llegar a comprender la DM-2 y todo lo referente a su manejo es necesario conocer su fisiopatología y cual es el proceso que sigue hasta su aparición. La DM tipo 2 representa aproximadamente el 90-95% de los individuos con diabetes. Probablemente el determinante más importante para el incremento de la prevalencia de DM tipo 2 es el enorme aumento de la obesidad y sobrepeso. La relevancia clínica de la obesidad viene dada porque predispone al desarrollo de DM tipo 2 y a enfermedad cardiovascular. Se estima que el 80% de la diabetes tipo 2 puede ser atribuible al efecto combinado de la inactividad y el sobrepeso/obesidad.

No obstante la etiología específica de la diabetes es desconocida. Para llegar a la hiperglucemia clínica suele ser necesario que el paciente presente resistencia a la insulina y cierto grado de disfunción de la célula beta⁶³. En la mayoría de las ocasiones el mecanismo inicial predominante es la resistencia a la insulina. Además, cada uno de estos factores puede estar influenciado por otros elementos ambientales o genéticos, lo que dificulta determinar la causa exacta de la DM-2 en un individuo.

Es de destacar que la DM-2 es una enfermedad crónica y compleja que dificulta la eficacia del tratamiento a

largo plazo. En la actualidad, existe un extenso rango de antidiabéticos orales (ver sección 2) eficaces para el tratamiento de la DM-2. Por otro lado, es importante destacar que en el momento del diagnóstico de la DM-2, entre un 20-50% de los pacientes presentan complicaciones microvasculares y macrovasculares. El control metabólico ha demostrado ser eficaz para la prevención de las complicaciones microvasculares^{38,64}.

La elección inicial del fármaco antidiabético oral en monoterapia se basa en las condiciones clínicas y bioquímicas del paciente, en su tolerabilidad y en su seguridad.

Los antidiabéticos orales deben iniciarse cuando el control metabólico con las medidas no farmacológicas (medidas dietéticas y actividad física) no alcanzan el control de glucemia deseable. La mayoría se inician en monoterapia a dosis bajas y se va titulando la dosis dependiendo del control de glucemia alcanzado, para lo cual se monitoriza los valores de HbA1c. Es de destacar que la eficacia terapéutica es de similar magnitud con cualquiera de ellos con un descenso en la HbA1c de aproximadamente 1-1,5%^{41,65-68}; excepto acarbose que es menor (aproximadamente 0,5-1%)⁵⁹⁻⁷¹. La dosis en monoterapia son gradualmente aumentadas, aunque determinadas clases farmacológicas como las sulfonilureas tienen su eficacia máxima a dosis del 50% sobre su posible dosis máxima comercializada.

La mayoría de los antidiabéticos orales pueden utilizarse en combinación entre ellos o con insulina. Lo que es más el uso combinado de distintos antidiabéticos orales a dosis submáximas consigue mayor control metabólico que la monoterapia a dosis máximas y con menos efectos adversos⁷². En numerosos pacientes diabéticos de larga evolución suele ser necesario añadir insulina al tratamiento con agentes orales para el control metabólico ya que en fases avanzadas de la enfermedad existe un déficit de insulina.

Por otro lado, los pacientes con DM-2 e insuficiencia renal añaden una mayor dificultad a la hora de elegir el tratamiento hipoglucemiante adecuado por dos motivos principalmente. Por un lado, la insulina se aclara por el riñón, de manera que, en casos de insuficiencia renal, la vida media de la insulina se prolonga y sus necesidades descienden⁷³. En segundo, lugar gran parte de los antidiabéticos orales son eliminados por vía renal, la falta de función de este órgano puede implicar su acumulación con las consecuencias tóxicas o la prolongación de sus efectos secundarios^{74,75}. Por estas razones el uso de antidiabéticos orales en insuficiencia renal suele estar limitado.

INDICACIONES DE LOS SECRETAGOGOS DE INSULINA

Sulfonilureas

La sulfonilureas han sido los fármacos antidiabéticos orales más ampliamente utilizados en los últimos 50 años; fueron consideradas fármacos de primera elección en los pacientes con DM-2. En la actualidad, son preferiblemente utilizadas en los pacientes sin obesidad y sin sobrepeso. En general, los candidatos ideales para el tratamiento con sulfonilureas son los pacientes con diabetes tipo 2 que tienen una deficiencia significativa de insulina, pero man-

tienen un funcionamiento de las células beta suficiente para responder a la estimulación por los secretagogos.

Las sulfonilureas presentan como principal efecto secundario la hipoglucemia especialmente en pacientes con insuficiencia renal. La clorpropamida (sulfonilurea de primera generación) presenta una larga vida media y excreción renal; sería la sulfonilurea menos recomendada en pacientes con alteración de la función renal. Esta contraindicada en insuficiencia renal, estadios 3, 4 y 5. Las sulfonilureas de segunda generación (gliburide, glipizida, glimepirida) tienen menor vida media. El aclaramiento renal de gliburide o glibenclamida no se correlaciona con la función renal y la droga no parece acumularse en insuficiencia renal⁷⁶. Sin embargo, se recomienda evitarla en insuficiencia renal debido a que varios de sus metabolitos se excretan por vía renal y son moderadamente activos con el consiguiente riesgo de hipoglucemia⁷⁷⁻⁷⁹.

La glipizida y glimepirida son de eliminación fundamentalmente renal. De manera, que la glipizida se elimina en forma de metabolitos la mayoría inactivos, por lo que puede ser utilizada en insuficiencia renal, estadios 1, 2 y 3 debe evitarse en insuficiencia renal, estadios 4 y 5. La glimepirida debe evitarse en insuficiencia renal, se han descrito numerosos casos de hipoglucemias severas por acumulación de sus metabolitos⁷⁹. Por último la gliquidona, al ser eliminada exclusivamente por bilis, es la sulfonilurea con menor eliminación renal por lo que sería de elección pacientes con insuficiencia renal estadios 1 y 2.

En resumen, en insuficiencia renal avanzada (estadios 4 y 5) debe evitarse el uso de sulfonilureas. En insuficiencia renal leve-moderada (estadio 3), pueden utilizarse siendo de elección la gliquidona, y en segundo lugar al glipizida y glimepirida.

Repaglinida y nateglinida

Están indicados en DM-2 para el control de los picos postprandiales de hiperglucemia.

La repaglinida se elimina principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no se modifica en presencia de insuficiencia renal. Solo el 8% de la dosis administrada se elimina por vía renal. No es necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal⁸⁰. Por el contrario, la nateglinida tiene un metabolismo hepático con la formación de numerosos metabolitos activos, que se elimina por vía renal. Debe contraindicarse en insuficiencia renal, estadios 3 y 4⁸¹. El problema en el uso práctico de nateglinida es que precisa visado de inspección técnica. Su uso es en combinación con metformina, por lo cual su uso tiene las contraindicaciones de la metformina.

Metformina

Constituye una biguanida de amplio uso en la actualidad en el tratamiento de la DM-2, especialmente en los pacientes con sobrepeso/obesidad o resistencia a la insulina.

La metformina está indicada como monoterapia para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con DM-2 que no consiguen un buen control glucémico con medidas higiénico-dietéticas. Puede utilizarse en combinación

con: secretagogos de insulina, inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidindionas o insulina.

Los efectos beneficiosos potenciales contra varios factores de riesgo aterogénicos asociados a la resistencia a la insulina, no constituyen indicaciones específicas, pero resulta útil tenerlos en cuenta para la indicación de la metformina.

Los pacientes ancianos pueden ser tratados con metformina teniendo en cuenta las contraindicaciones, especialmente las referentes a la función renal. Los niños también pueden recibir metformina hasta una dosis máxima de 2.000 mg diarios, aunque no se han realizado estudios con menores de 10 años. El uso en ancianos y en niños requiere su revisión frecuente.

La eliminación de la metformina es renal, por lo que está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl en hombres; $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres), fundamentalmente por el riesgo de acidosis láctica. En personas ancianas, para quienes la creatinina sérica no es una medida fiable de la función renal, la metformina está contraindicada si el aclaramiento de creatinina está bastante alterado (< 60 ml/min/1,73 m²). No obstante, su uso en estadio 3 podría realizarse siempre que se realice una valoración clínica cuidadosa de las necesidades y los problemas del paciente y además un seguimiento analítico frecuente de la función renal y la gasometría del enfermo. En el resto de los casos debería revisarse la función renal al menos cada año mientras se sigue el tratamiento con metformina.

Se sugiere suspender temporalmente el tratamiento con metformina durante unas 48 h durante y después del uso de un medio de contraste intravascular o cirugía hasta que resulte evidente que se ha restablecido la función renal normal⁸². En general, debería suspenderse su administración siempre que exista algún procedimiento intercurrente que pueda afectar a la función renal o al equilibrio ácido-base del enfermo.

Además, la metformina está contraindicada en ancianos (> 80 años) y en pacientes con insuficiencia cardíaca. Sin embargo, los resultados de grandes meta-análisis han demostrado que metformina no incrementa el riesgo de acidosis láctica en DM-2, incluso en aquellos con contraindicaciones⁸³.

En resumen las contraindicaciones de la metformina son:

- Hipersensibilidad a metformina.
- Insuficiencia renal si el aclaramiento de creatinina está bastante alterado (< 60 ml/min/1,73 m²), o creatinina sérica $\geq 1,5$ mg/dl en hombres; $\geq 1,4$ mg/dl en mujeres.
- Patología aguda que indique riesgo de alteración de la función renal: deshidratación, *shock*, infección grave, administración intravascular de contrastes yodados.
- Insuficiencia hepática, alcoholismo agudo.
- Lactancia.
- En ancianos (> 80 años) y en pacientes con insuficiencia cardíaca.

Inhibidores de la α -glucosidasa

La acarbosa es la más utilizada. Se absorbe escasamente un 5% desde el tracto gastrointestinal. Su metabolismo in-

testinal produce hasta 13 metabolitos activos. Su uso en insuficiencia renal, estadios 3, 4 y 5 está contraindicada por la acumulación de sus metabolitos⁸⁴.

Miglitol tienen una amplia absorción sistémica. Se acumula en pacientes con disfunción renal, por lo que en cualquier grado de insuficiencia renal está contraindicado⁸⁵.

Además, los efectos adversos fundamentales son la alteración de las enzimas hepáticas y gastrointestinales. Es de destacar que suelen utilizarse en combinación con otros antidiabéticos orales, y que tanto la acarbosa como miglitol reducen la absorción de estos. También es de destacar que su uso dificulta el tratamiento oral de una hipoglucemia sintomática.

Tiazolidindionas

Son hipoglicemiantes cuya acción primaria es reducir la resistencia periférica a la insulina e incrementar su acción pero si que aumente su secreción. También actúan frente a varios componentes del síndrome metabólico. Son agonista selectivo del receptor nuclear PPAR- γ ⁸⁶. Reduce la glucemia disminuyendo la resistencia a la insulina en el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado.

Su metabolismo es hepático, formándose varios metabolitos. No se acumulan en insuficiencia renal, de hecho ambas glitazonas presentan un área bajo la curva menor en pacientes con insuficiencia renal severa, quizá por su reducción en la unión a proteínas. Por lo tanto, no se precisa ajuste de dosis en enfermos con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), por tanto rosiglitazona debe utilizarse con precaución en estos pacientes aunque no se ha observado ninguna diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de la rosiglitazona entre los enfermos con insuficiencia renal o enfermedad renal terminal en régimen de diálisis crónica. En principio, no es necesario ajustar la dosis en los ancianos. No se debe utilizar rosiglitazona a pacientes con insuficiencia hepática, definida por elevación de los niveles de transaminasas (GOT y GPT) > 2,5 el límite superior de la normalidad. En pacientes con insuficiencia renal, las concentraciones plasmáticas de pioglitazona y sus metabolitos son menores que las observadas en individuos con la función renal normal. Sin embargo, el aclaramiento de la sustancia original es similar. Por tanto, la concentración de pioglitazona libre permanece inalterada, por lo que su uso no está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal leve. No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados por lo que no se debe utilizar en estas circunstancias⁸⁷⁻⁸⁹.

Tanto con la rosiglitazona como con la pioglitazona, en casos de insuficiencia renal leve o moderada (ClCr entre 30-90 ml/minuto) pueden producir alguna retención de líquidos, por lo que se recomienda vigilar más estrechamente a los pacientes con insuficiencia cardíaca.

Están contraindicadas en caso de insuficiencia cardíaca⁹⁰ o hepatopatía. En Europa está contraindicada su uso asociado a insulina.

Algoritmo práctico para el tratamiento de DM-2

Los objetivos de control son mantener cifras de HbA1c < 7%. Para ello se debe iniciar siempre medidas higiénico-dietéticas y no se alcanza el objetivo se debe iniciar tratamiento hipoglucemiante. En la figura 1 se visualiza el abordaje terapéutico adaptado del documento de consenso para el manejo de la diabetes tipo 2.

En los casos de insuficiencia renal los fármacos anti-diabéticos orales que pueden usarse dependiendo del grado de alteración de la función renal está recogido en la tabla 1.

ANTIDIABÉTICOS EN HEMODIÁLISIS Y DIÁLISIS PERITONEAL

A principios del tratamiento diálítico crónico se publicaron varios casos de hipoglucemia mantenida y refractaria a tratamiento en pacientes en hemodiálisis, la mayor parte de ellos con clorpropamida, un antidiabético actualmente de escaso uso cuya vida media se prolonga hasta 200 horas en la insuficiencia renal⁹¹. Desde entonces en nuestro país se ha recomendado el uso de insulina en estos pacientes aunque hay escasos casos publicados posteriormente de hipoglucemia con antidiabéticos orales en hemodiálisis, sin embargo, la ausencia de datos puede estar sesgada por no considerarse interesante su publicación. No obstante, un 28% de los enfermos diabéticos en hemodiálisis en Estados Unidos recibe tratamiento con ADO, la mayor parte de ellos con sulfonilureas y el resto con tiazolidindionas⁹². Por otra parte, un dato importante a considerar es que los casos publicados recibían tratamiento con dializado sin glucosa, lo que es infrecuente en la actualidad.

Se ha sugerido que la tolbutamida (una droga no utilizada en la actualidad por haberse comunicado un aumento de mortalidad cardiovascular con su uso⁹³ podría estar indicada en estos casos por su corta vida media y la ausencia de actividad de sus metabolitos eliminados por vía renal, pero no existe ningún estudio que atestigüe la seguridad de este fármaco⁹⁴⁻⁹⁶. Por el contrario, la nateglinida administrada durante 3 meses a pacientes en hemodiálisis mostró una acumulación de su metabolito activo, que disminuía tras hemodiálisis, pero sin que se describieran episodios de hipoglucemia⁹⁷. La hemodiálisis tampoco parece modificar la farmacocinética de la rosiglitazona⁹⁸. Un pequeño estudio retrospectivo recoge los resultados de un grupo de 40 pacientes hemodializados que recibían tratamiento con rosiglitazona o pioglitazona indistintamente: No se comunican episodios hipoglucémicos pese a la mejoría del control metabólico, pero si un aumento de la ganancia de peso interdiálisis y tres episodios de insuficiencia cardíaca. También se detectó un pequeño descenso del hematocrito. Además se observó una pequeña reducción de la presión arterial⁹⁹.

La diálisis peritoneal presenta características diferenciales con la hemodiálisis, particularmente su mayor duración en el tiempo lo que mejora su eficacia depurativa. La rosiglitazona asociada a insulino terapia se ha ensayado en pacientes tratados con esta técnica permitiendo reducir la insulina utilizada sin que aparecieran episodios de hipoglucemia¹⁰⁰. No hay datos con otros antidiabéticos orales solos o en asociación.

– Mientras no existan otros datos, los pacientes en hemodiálisis deben ser tratados con insulino terapia, al igual que los pacientes en diálisis peritoneal. La nateglinida sería la única alternativa posible, aunque su seguridad debería ser confirmada en estudios más amplios y este uso no se encuentra recogido en su ficha técnica.

– La rosiglitazona, con cuidadosa monitorización, podría ser un coadyuvante para controlar la glucemia en pacientes insulinizados en diálisis peritoneal pero la asociación de insulina y tiazolidindionas no está autorizada en Europa.

– La posibilidad de usar antidiabéticos orales en hemodiálisis merecería estudios de seguridad adecuados que hasta ahora no han sido realizados y no debería ser excluida en los usos clínicos habituales puesto que es utilizada habitualmente en otros países. No obstante, será preciso buscar los fármacos con mejor perfil de seguridad.

DIABETES MELLITUS Y TRASPLANTE RENAL

El tratamiento de la diabetes mellitus después del trasplante renal (DMPT) se está convirtiendo en un importante problema para los nefrólogos trasplantadores. Las razones para ello son múltiples:

1. Hoy en día la nefropatía secundaria a la diabetes mellitus es la causa más frecuente de entrada en tratamiento renal sustitutivo (TRS) en casi todas las naciones desarrolladas, comenzando por España¹⁰¹. En consecuencia, el número de pacientes diabéticos se ha incrementado pese a que la comorbilidad asociada a estos enfermos frecuentemente dificulta su inclusión en las listas de trasplante. Sin embargo este grupo de enfermos bien son diabéticos insulín-dependientes de origen o bien han evolucionado a la fase insulín-dependiente de la diabetes tipo II y por tanto raramente pueden ser tributarios del uso de ADO.

2. Un pequeño grupo de pacientes diabéticos pueden alcanzar el trasplante renal sin haber llegado a la fase de insulín-dependencia (probablemente por enfermedades renales diferentes a la nefropatía diabética). La diabetes mellitus es el factor de comorbilidad más frecuentemente asociado al TRS en Europa (de tal manera que un 27% de los diabéticos dializados lo son por causas diferentes a la nefropatía diabética)¹⁰². Aunque generalmente estos pacientes habrán sido tratados con insulina durante el periodo previo de TRS, podrían recibir tratamiento con ADO si la función renal postrasplante lo permitiera.

3. Por último, la recepción de un injerto renal puede ser una causa de la aparición, o quizá debería decirse el desenmascaramiento, de la diabetes mellitus. Es un hecho conocido hace tiempo que la DM puede aparecer después del trasplante y en su génesis influyen diversos factores que serán discutidos en el siguiente apartado¹⁰³. La modificación de las cifras de glucemia diagnósticas de diabetes mellitus en los últimos documentos de consenso ha significado también un incremento del número de diabéticos «de novo» con hiperglucemia leve que aparecen después de un trasplante renal¹⁰⁴. Además, la aparición de este problema condiciona un incremento del riesgo cardiovascular desde el primer momento del diagnóstico^{105, 106}.

PATOGENIA DE LA DMPT

La inmunosupresión juega un papel fundamental en la aparición de diabetes postrasplante, por el uso de dosis elevadas de corticoides (diabetes esteroidea similar a la de los pacientes no trasplantados). Este trastorno se minimiza a medida que las dosis de esteroides se van reduciendo^{107, 108}. Puesto que las dosis de esteroides se han reducido en los últimos años o incluso se han preconizado protocolos de retirada temprana o a medio plazo de los mismos el problema también debería haber tendido a disminuir, pero entre los últimos inmunosupresores introducidos en el arsenal terapéutico el tacrolimus posee una importante capacidad diabética, más acusada en los pacientes de raza no caucásica. Comparado con la ciclosporina el tacrolimus duplica el número de casos de diabetes postrasplante¹⁰⁹. El tacrolimus no actúa sobre la inhibición de la secreción de insulina ni de toxicidad para la célula pancreática. El tacrolimus produce un descenso de la producción de insulina inducido probablemente en relación con su propio mecanismo de acción, suprimir la expresión estimulada por Ca de ciertos genes en los linfocitos T, eliminando la transcripción de los genes de la insulina¹¹⁰. Al igual que ocurre con los corticoides, el descenso progresivo de las dosis de tacrolimus después del trasplante corrige en buena parte este problema, puesto que la acción del fármaco es reversible y no persistente tras interrumpir su administración. Una posible alternativa, tanto desde el punto de vista de la inmunosupresión como de la corrección de la diabetes, es la sustitución del tacrolimus por otro agente anticalcineurínico, como puede ser la ciclosporina¹¹¹. Pero este cambio en el tratamiento tan sólo reduce las dosis de insulina necesarias para un adecuado control glucémico, no disminuye el número de pacientes que necesitan el uso de ADO¹¹².

La influencia de la ciclosporina y la rapamicina no está clara. Estos agentes actúan sobre la resistencia a la insulina presente en el paciente trasplantado renal y particularmente en aquéllos que presentan diabetes «de novo» después de recibir un injerto renal¹¹³. Puesto que la insulín-resistencia también se asocia a la presencia de hipertensión arterial en el trasplante, todo esto podría contemplarse dentro del proceso que se ha dado en llamar de síndrome metabólico. De hecho, se ha confirmado en trasplantados renales la presencia de las alteraciones metabólicas constitutivas del síndrome metabólico¹¹⁴ y, lo que es más importante, su asociación con la existencia de complicaciones cardiovasculares¹¹⁵. No obstante, la existencia de un probable defecto funcional pancreático puede ser un elemento importante en algunos pacientes y es una señal de mal pronóstico en cuanto a la recuperación¹¹⁶. Al ser un problema relacionado con la edad, explicaría también que la edad sea un factor relacionado en diversos estudios con la aparición de DMPT¹¹⁷⁻¹¹⁹.

Otro factor que se ha asociado a la presencia de resistencia a la insulina después del trasplante es el tratamiento con betabloqueantes, lo cual concuerda con los efectos conocidos de los betabloqueantes y los resultados de ciertos estudios recientes en hipertensión sobre la aparición de nuevos casos de diabetes. Lo mismo ocurre con el uso de diuréticos. En el sentido contrario los inhibidores del enzima convertidora de angiotensina aumentan la secreción de insulina¹¹⁸.

Las infecciones por virus se han relacionado epidemiológicamente con la aparición de diabetes mellitus después del trasplante renal es pacientes con infección previa por virus de la hepatitis C¹²⁰. También se ha señalado la posible influencia de la infección por citomegalovirus¹¹⁸.

En un estudio de corte transversal realizado en España (Estudio HIGLU) entre noviembre y diciembre de 2004, en portadores de un trasplante de órgano sólido, se ha analizado la incidencia de DMPT en 96 Unidades de Trasplante se ha incluido 2.178 pacientes portadores de un trasplante: La prevalencia global de DMPT en dicho estudio es del 17,4%, correspondiendo a un 13,4% en el caso del trasplante renal. El 24,2% de los pacientes presentaron la DMPT ya durante la primera semana del mismo, y un 59,7% dentro del primer año post TR. Globalmente se constató que la DMPT se presentaba con mayor frecuencia en los pacientes tratados con tacrolimus que con ciclosporina. El antecedente familiar de DM se comprobó más frecuentemente en los pacientes que desarrollaron DMPT renal. También fue más frecuente en los trasplantados VHC positivo (23,7%)¹²¹.

Los factores implicados en el desarrollo de DMPT se resumen en la figura 4. En la tabla VIII se explican someramente los mecanismos implicados en la diabetogénesis de los fármacos inmunosupresores.

USO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La *glizipida* no afecta el metabolismo ni los niveles de la ciclosporina¹²², pero entre las sulfonilureas utilizadas en España es la que presenta mayor eliminación por vía renal (80%) y no existen estudios prospectivos sobre su seguridad. Datos de un estudio sobre inmosupresión sugieren que

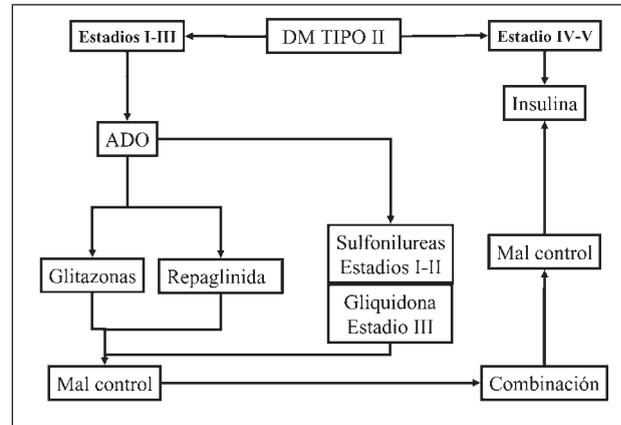


Fig. 2.—Selección de tratamiento en IRC.

la *gliclazida* ha sido utilizada sin problemas en pacientes inmunosuprimidos con micofenolato y tacrolimus con una creatinina media de 1,54 mg/dl¹²³. La *gliburida* no parece afectar los niveles de sirolimus pero no hay datos directos sobre su seguridad o efectividad después del trasplante renal (ver más abajo en asociación con rosiglitazona)¹²⁴. La *glibenclamida*, por inhibición del citocromo P3A4, eleva los niveles de ciclosporina¹²⁵. No se han encontrado datos valorables con otras sulfonilureas. Tampoco hay datos publicados sobre el uso de *metiglinidas* en la diabetes posttrasplante. No existen estudios controlados sobre el uso de inhibidores de la alfa-glucosidasa ni de metformina.

La *rosiglitazona* ha sido ensayada en pequeños estudios prospectivos no controlados después del trasplante renal. Según estos estudios, administrada sola en pacientes con un aclaramiento medio de 54 ml/min, reduce la resistencia a la insulina, los niveles plasmáticos de glucosa y mejora la función endotelial con escasos efectos secundarios¹²⁶. Asociada a gliburida o insulina obtiene una disminución significativa de la hemoglobina glicosilada hasta los niveles recomendados (6,3%), alcanzando simultáneamente una reducción de la dosis de insulina y/o de ADO. No se apreciaron variaciones en los niveles sanguíneos de ciclosporina o tacrolimus¹²⁷. Los pacientes incluidos tenían función renal normal o insuficiencia renal leve en la mayor parte de los casos. Su asociación permitiría reducir e incluso suspender la insulina con excelente control metabólico¹²⁸. Resultados similares se han comunicado con la asociación de insulina y pioglitazona en el único estudio publicado¹²⁹.

RECOMENDACIONES FINALES

1. Iniciar tratamiento con insulina en los casos de diabetes mellitus «de novo» posttrasplante renal.
2. Una vez estabilizado el paciente intentar sustituir progresivamente la insulina por una sulfonilurea (preferiblemente gliburida o gliclazida) sin suspender previamente la insulino terapia.
3. Asociar una tiazolidiona a la sulfonilurea si no es suficientemente efectiva.

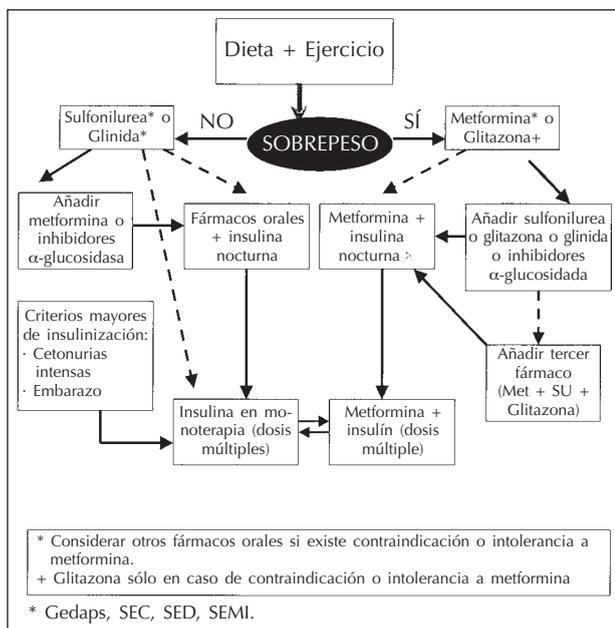


Fig. 1.—Tomado de Avances en Diabetología 2005; 21

MANEJO PRÁCTICO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

Aclaramiento de creatinina	Sulfonilureas	Glitazonas	Inhibidores de β -glucosidasa	Metiglinidas	Metformina
>90	SI	SI	SI	SI	SI
60-89	SI	SI	NO	SI	SI
30-59	GLIQUIDONA	SI	NO	SI	PRECAUCION
15-29 ml/min	PRECAUCION	PRECAUCION	NO	PRECAUCION	NO

PRECAUCION: Valorar cuidadosamente la indicación en cada paciente y vigilar estrechamente la evolución.

Fig. 3.—Selección de ADO en IRC.

- No hay datos sobre uso en enfermos con aclaramiento inferior a 40 ml/min.
- No hay datos sobre el uso de inhibidores de la alglucosidasa, metformina o metiglinidas.

ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD RENAL

Mecanismos patológicos del síndrome metabólico en el riñón

La insulina tiene una acción específica sobre el túbulo renal proximal aumentando la reabsorción de Na a este nivel. La consecuencia es un aumento del volumen circulante efectivo lo que induce un aumento de la presión arterial y consecuentemente de la presión intraglomerular. Generalmente la primera alteración detectable de la diabetes mellitus sobre el riñón es un aumento del filtrado glomerular¹³⁰. Cada glomérulo perdido aumenta el trabajo del riñón restante y acelera la destrucción final del órgano¹³¹. Pero este no sería el único mecanismo que pueda producir este efecto en el síndrome metabólico puesto que la insulina directamente, o a través del IGF-1 (insulin growth factor) puede estimular la hipertrofia glomerular, la vasodilatación capilar y el aumento de la permeabilidad vascular, induciendo secundariamente un aumento de la angiotensina II¹³². También se ha demostrado que la insulina produce una estimulación de las células mesangiales directamente para que produzcan colágeno de tipo similar a la nefropatía diabética sin que este mecanismo sea reversible al reducir la concentración de insulina¹³³.

La obesidad *per se* puede ser un elemento importante. El exceso de peso implica una sobrecarga continuada de la actividad depuradora del riñón con las posibles consecuencias patológicas que se han señalado más arriba¹³⁴. Se ha demostrado que la obesidad es causa de enfermedad renal, reversible con la pérdida de peso, y que el exceso de peso incrementa la velocidad de la progresión de la insuficiencia renal de origen vascular¹³⁵⁻¹³⁷. Es conocido que la obesidad incrementa el tono vascular a través de la activación del sistema nervioso simpático que produce vasoconstricción directamente y la desregulación de la bomba Na/K cuyo resultado es un aumento del tono vascular, lo cual producirá un aumento de la presión in-

traglomerular¹³⁸. Por otra parte la obesidad, en parte de forma secundaria a la acción de la angiotensina liberada por este mecanismo, producirá la activación de ciertas citocinas y la proliferación dentro del mesangio potenciando la esclerosis y obsolescencia glomerular¹³⁹.

La lipotoxicidad en las células tubulares, que se asocia con inflamación tubulointerstitial, es una consecuencia conocida de la proteinuria grave como resultado de la acumulación de un exceso de ácidos grasos libres (AGL) ligados a la albúmina¹⁴⁰. Sin embargo no existen estudios que hayan valorado de forma adecuada si la lipotoxicidad por AGL ataca a las células renales en los casos de síndrome metabólico inducido por obesidad, particularmente en ausencia de proteinuria. En una situación de hipertensión intraglomerular las células mesangiales estarían en una situación de especial riesgo por la exposición a altos niveles de AGL ligados a albúmina circulante. El estrés oxidativo es otro mecanismo potencial de toxicidad por AGL¹⁴¹. Se ha sugerido que niveles elevados de AGL durante la fase inicial del síndrome metabólico, independientemente de la acumulación intracelular de triglicéridos, pueden ser un importante cofactor en la relación epidemiológica entre obesidad abdominal y microalbuminuria¹⁴².

EVIDENCIAS DE DAÑO RENAL INDUCIDO POR EL SÍNDROME METABÓLICO

En los criterios de diagnóstico de síndrome metabólico definidos por la OMS¹⁴³ y el EGIR (European Group on Insulin Resistance)¹⁴⁴ la microalbuminuria se incluye como un criterio más para ser cuantificado. Sin embargo, este criterio no es recogido por el ATP-III del National Cholesterol Education Program¹⁴⁵ ni en los más recientes del International Diabetes Federation (IDF) publicados en 2005¹⁴⁶. Con independencia de estas diferencias, la asociación entre microalbuminuria y síndrome metabólico parece estrecha a la vista de las evidencias epidemiológicas publicadas.

La presencia de síndrome metabólico incrementa 2,5 veces la prevalencia de microalbuminuria. Cuanto mayor número de criterios de síndrome metabólico muestra el pa-

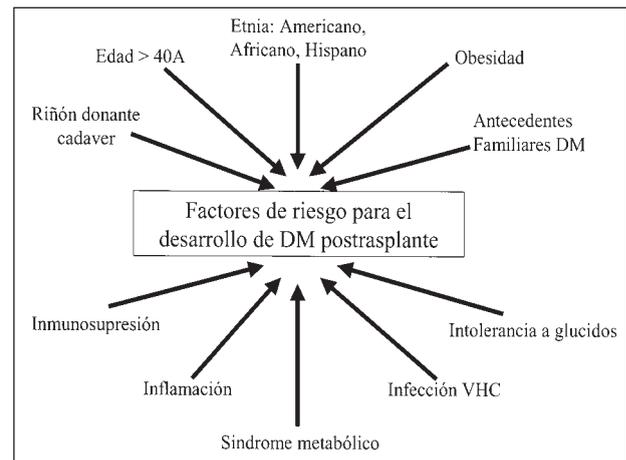


Fig. 4.—

Tabla VIII. Mecanismos diabetogénicos de los fármacos inmunosupresores

Fármaco	Mecanismo
Corticoides	Incremento de producción de glucosa hepática y disminución de su utilización. Intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, hiperglucemia franca. Dosis y tiempo dependiente.
Ciclosporina	Toxicidad reversibles de las células β : disminuye síntesis y secreción de insulina. Resistencia a la insulina. Intolerancia a la glucosa.
Tacrolimus	Toxicidad reversibles de las células β (más intensa que CsA). Inhibe la expresión del gen de la insulina en las células β .
Azatioprina, MMF, sirolimus	Sin efecto diabetogéno <i>per se</i> . Pueden incrementar la acción diabetogéna de la CsA

ciente más aumenta la prevalencia de microalbuminuria, superando el 20% cuando se alcanzan cinco criterios diagnósticos. Sin embargo en el análisis multivariante sólo la hipertensión arterial y la glucemia se correlacionaron con la intensidad de la microalbuminuria y no la insulinemia, la hipertrigliceridemia o el colesterol HDL¹⁴⁷. Como confirmación de la importancia de la glucemia, la prevalencia de microalbuminuria (definida por 22-220 mg/g creatinina en el hombre y 31-220 mg/g creatinina en la mujer) en un estudio transversal de 11.247 sujetos aumentaba a medida que se incrementaba el grado de intolerancia a la glucosa (glucosa anómala en ayunas, intolerancia a glúcidos y diabetes mellitus). Además la prevalencia era mayor en los diabéticos de larga evolución que en los pacientes recientemente diagnosticados de diabetes mellitus¹⁴⁸.

En un estudio recientemente publicado tras 9 años de seguimiento de 10.096 sujetos no diabéticos, el síndrome metabólico se asociaba con aumento del riesgo relativo de aparición de insuficiencia renal del 24%¹⁴⁹. En el estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease), los bajos niveles de colesterol HDL predecían independientemente la progresión de la insuficiencia renal en 840 pacientes¹⁵⁰. En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities se observó que en los individuos con creatinina basal mayor o igual a 2 mg/dl la hipertrigliceridemia (RR 1,65) incrementaba el desarrollo de disfunción renal, mientras que los niveles elevados de colesterol HDL (RR 0,47) la reducían en un seguimiento de 2,9 años¹⁵¹.

La relación entre enfermedad renal y síndrome metabólico ha sido señalada en el apartado de epidemiología. Coincidentemente, cuando se compara la función renal medida por el aclaramiento de creatinina en un grupo de pacientes hipertensos, el aclaramiento era 4 ml/min de media más bajo en el grupo con criterios de síndrome metabólico frente a los que carecían de dichos criterios¹⁵². En un grupo de 218 pacientes con sobrecarga oral de glucosa sin criterios de diabetes el filtrado glomerular se correlacionaba significativamente con la hipertensión y con

Tabla IX. Recomendaciones para la evaluación y detección precoz de la DMPT

Evaluación Pretrasplante	Antecedentes familiares de diabetes. Síndrome metabólico: Perímetro abdominal. Factores de riesgo.
Consejo Médico	Información del riesgo. Dieta equilibrada. Control del peso (IMC < 27 kg/m ²). Ejercicio físico regular. Evitar hábitos tóxicos.
Individualizar inmunosupresión en pacientes de riesgo	Minimización o retirada de esteroides. Reducción de tacrolimus o cambio a CsA Evitar tacrolimus en pacientes VHC+
Vigilar glucemia basal	0-3 meses: semanal 4-6 meses: quincenal 6-12 meses: mensual > 12 meses: trimestral o cuatrimestral Vigilar HbA1c semestralmente

la edad, pero la pendiente de la recta de correlación, es decir, la tendencia a la progresión de la enfermedad renal, era mucho mayor en los pacientes que presentaban criterios de intolerancia a la glucosa¹⁵³.

La presencia de hialinización de las arterias renales, el elemento característico de la nefropatía hipertensiva o nefroangiosclerosis se ha demostrado ligada por supuesto a la existencia de cifras elevadas de presión arterial, pero también a la intolerancia a la glucosa¹⁵⁴. Estudios en indios Pima indican que el filtrado glomerular se incrementa un 14% en dos años en pacientes con intolerancia a glúcidos¹⁵⁵ y que la hiperfiltración, el mecanismo común de la lesión renal, persiste después del primer año del diagnóstico de diabetes¹⁵⁶. Además, en este grupo humano la incidencia de nefropatía diabética, que es muy elevada, se precipita cuando la hipertensión arterial es anterior a la aparición de diabetes mellitus¹⁵⁷, lo cual está en concordancia con el mecanismo de la hiperfiltración como mecanismo común de acción lesiva sobre el riñón de los diversos componentes del síndrome metabólico.

ANTIABIÉTICOS ORALES Y PREVENCIÓN DE RIESGO RENAL

Diversos estudios sugieren que algunos antiabiéticos orales podrían prevenir la aparición de eventos cardiovasculares con independencia de su efecto hipoglucemiante. Esto excluiría a las sulfonilureas¹⁵⁸ y a las metiglinidas, estas últimas por falta de datos. En el caso de las sulfonilureas el UGDP (University Group Diabetes Project) donde los pacientes fueron tratados con tolbutamida halló un aumento de morbi-mortalidad cardiovascular comparado con placebo¹⁵⁹. El diseño de este estudio ha sido ampliamente criticado¹⁶⁰, no obstante el incremento de la insulinemia indu-

cido por los secretagogos podría ser empeorar el síndrome metabólico. Sin embargo, el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) demostró una reducción de las complicaciones microvasculares en los pacientes tratados con gliburida sin que se apreciaran variaciones en la mortalidad cardiovascular¹⁶¹. Las posibilidades de la natiglinida para prevenir la aparición de diabetes están siendo evaluadas en el estudio NAVIGATOR.

Comparativamente con las sulfonilureas, los pacientes tratados con metformina parecen presentar una menor tasa de morbi-mortalidad de origen cardiovascular^{162,163}. Dos subestudios del UKPDS han comparado el control estricto con metformina primero con tratamiento convencional y luego con el control estricto con sulfonilureas o insulina. Comparado con los objetivos convencionales de tratamiento el control estricto con metformina redujo la mortalidad total en un 36%. En comparación con sulfonilureas o insulina en control estricto de glucemia la metformina consiguió una reducción de la mortalidad por todas las causas y del accidente cerebrovascular¹⁶⁴. El tratamiento con metformina redujo un 17% la incidencia del síndrome metabólico y un 23% la prevalencia durante los 3 años de seguimiento del Diabetes Prevention Program. La incidencia de diabetes mellitus disminuyó en un 31%¹⁶⁵.

La acarbosa ha demostrado también ser efectiva para la prevención de la diabetes mellitus, reduciendo su incidencia un 36%¹⁶⁶. También se obtuvo una reducción de la incidencia de hipertensión arterial y eventos cardiovasculares¹⁶⁷. Un meta-análisis posterior de 7 estudios randomizados y doble ciego frente a placebo encontró una reducción del riesgo de infarto de miocardio¹⁶⁸. Sin embargo, un meta-análisis de 44 estudios con inhibidores de la alfa-glucosidasa no demostró ningún efecto, positivo o negativo, sobre la morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular¹⁶⁹.

En cuanto a las tiazolidindionas, la troglitazona, ya retirada del mercado por sus efectos secundarios, demostró reducir la incidencia de diabetes en mujeres hispanas con historia de diabetes gestacional¹⁷⁰. Dos estudios más están evaluando la posibilidad de prevenir la aparición de diabetes en este momento (DREAM, con rosiglitazona, y ACT NOW, con pioglitazona) y habrá que esperar sus resultados. Por otra parte, el estudio PRO Active (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events) demostró que los pacientes tratados con pioglitazona frente a placebo redujeron el objetivo compuesto de menor mortalidad global, menor tasa de infartos de miocardio no fatales y de ictus. Los pacientes de ambos grupos recibían tratamiento de forma concomitante con otros ADO y/o insulina¹⁷¹. La rosiglitazona ha demostrado enlentecer la reestenosis de las angioplastias trasluminales coronarias en diabéticos¹⁷².

La prevención de la diabetes mellitus puede sin duda contribuir a la reducción de la incidencia creciente de nefropatía diabética y para ello pueden ser útiles los anti-diabéticos orales, a parte de otras medicaciones. La evidencia a este respecto es creciente. En pequeño grupos de pacientes con nefropatía diabética subclínica el tratamiento con rosiglitazona redujo la microalbuminuria e incluso el filtrado glomerular¹⁷³ y este efecto ha sido confirmado en un estudio más amplio¹⁷⁴. Este efecto parece propio de la rosiglitazona cuando se compara con sulfo-

nilureas¹⁷⁵. Sin embargo, en otro estudio la reducción de la proteinuria inducida por pioglitazona no alcanzó un valor significativo¹⁷⁶. Incluso en un grupo de diabéticos con presión arterial controlada y normoalbuminuria la adición de rosiglitazona al tratamiento con sulfonilureas redujo la excreción urinaria de albúmina¹⁷⁷.

Es posible que algunos tipos de anti-diabéticos orales puedan ser efectivos para prevenir o detener la enfermedad renal. Este razonamiento se basa en dos principios. Uno de ellos es la relación entre enfermedad renal y síndrome metabólico, el tratamiento de este podría prevenir por tanto la insuficiencia renal. Por otro lado, tanto la nefropatía vascular como la nefropatía diabética pueden considerarse como variantes de la enfermedad vascular y esta parece ser prevenida por el uso de anti-diabéticos orales incluso en pacientes sin diabetes mellitus. Puesto que existen evidencias de que las tiazolidionas (particularmente la rosiglitazona), a diferencia de las sulfonilureas, reducen la microalbuminuria deberían ser los fármacos de primera elección en los diabéticos que no precisen el uso de insulina y presenten microalbuminuria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ceballos M, López-Revuelta K, Saracho R: Informe de diálisis y trasplante correspondiente al año 2002 de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos. *Nefrología* 25: 121-9, 2005.
2. USRDS 2005 Annual Data Report: <http://www.usrds.org/> (último acceso 10-02-2006).
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27: 1047-53, 2004.
4. Soriano S: Definición y Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. *Nefrología* 24: S6, 27-35, 2004.
5. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 164: 659-63, 2004.
6. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS: 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* 41: 1-12, 2003.
7. Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Pérez C, Armada E, Esteban J y cols.: Prevalencia de insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología* 23 (Supl. 6): 26, 2003.
8. Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, MENA FJ, González I, y cols.: Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 24: 329-37, 2004.
9. Gorostidi M, Alonso JL, González de Cangas B, Jiménez F, Vaquero F, Moína MJ y cols.: Prevalencia de insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. Resumen en *Nefrología* 24 (Supl. 6): 87, 2004.
10. Otero A, Gayoso P, García F, De Francisco AL: Epidemiology of chronic renal disease in the Galician population: results of the pilot Spanish EPIRCE study. *Kidney Int* Supl. 99: S-16-9, 2005.
11. Schelling JR, Sedor JR: The metabolic syndrome as a risk factor for chronic kidney disease: more than a fat chance? *J Am Soc Nephrol* 15: 2773-4, 2004.

12. Bagby SP: Obesity-initiated metabolic syndrome and the kidney: a recipe for chronic kidney disease? *J Am Soc Nephrol* 15: 2775-91, 2004.
13. Fort J: Chronic renal failure: a cardiovascular risk factor. *Kidney Int Suppl.* 99: S-25-S-29, 2005.
14. Fox CS, Meigs JB, Larson MG, Wilson PWF, Leip EP, Levy D: Glycemic Status and development of kidney disease. The Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 28: 2436-2440, 2005.
15. Ruggenenti P, Fassì A, Ilieva AP y cols.: Prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 351: 1941-1951, 2004.
16. Mohanram A, Toto RD: Outcome studies in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol* 23: 255-71, 2003.
17. Gertein HC, Mann JF, Yi Q y cols.: Albuminuria and risk of cardiovascular events, death and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 286: 421-6, 2001.
18. Spaelstra-DE Man AM, Brouwer CB, Stehouwer CD, Smulders YM: Rapid progression of albumin excretion is an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 24: 2097-101, 2001.
19. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. JNC 7- Complete Version. *Hypertension* 42: 1206-52, 2003.
20. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL y cols.: Kidney Disease as a Risk Factor for Development of Cardiovascular Disease. A Statement From the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation* 108: 2154-69, 2003.
21. Bressler R, Bahl JJ: Principles of drug therapy for the elderly patient. *Mayo Clin Proc* 78: 1564-1577, 2003.
22. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 289: 3273-3277, 2003.
23. IDF Clinical Guidelines Task Force: Global guideline for type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005.
24. Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España. *Av Diabetol* 21: Supl. 1: 193-215, 2005.
25. Documento de consenso sobre detección, prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología* 22: 521-30, 2002.
26. McClellan WM, Ramirez SPB, Jurkovitz C: Screening for chronic kidney disease: unresolved issues. *J Am Soc Nephrol* 14: S81-S87, 2003.
27. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 39 (Supl. 1): S1-S266, 2002.
28. Marín R: Guías SEN: Riñón y Enfermedad Cardiovascular. *Nefrología* 24, Supl. 6, 2004.
29. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, Kerry S, McGuire A, Yaqoob M y cols.: Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess.* 30: iii-vi, xiii-163, 2005.
30. Fernández-Fresnedo G, De Francisco ALM, Rodrigo E, Piñera C, Herráez I, Ruiz JC, Arias M: Insuficiencia renal «oculta» por valoración de la función renal mediante la creatinina sérica. *Nefrología* 22: 144-51, 2002.
31. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY: Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events and hospitalization. *N Engl J Med* 351: 1296-305, 2004.
32. Anavekar NS, McMurray JJ, Velázquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL y cols.: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 351: 1285-95, 2004.
33. Kiberd BA, Jindal KK: Screening to prevent renal failure in insulin dependent diabetic patients: an economic evaluation. *BMJ* 311: 1595-9, 1995;.
34. Golan L, Birkmeyer JD, Welch HG: The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Ann Intern Med* 131: 660-7, 1999.
35. Estudio Fármaco-económico de la nefropatía diabética en España. Bernard Krief, Madrid. Emisa. 1996.
36. Palmer AJ, Annemans L, Roze S, Lapuerta P, Chen R, Gabriel S y cols.: Irbesartan is projected to be cost and life saving in a Spanish setting for treatment of patients with type 2 diabetes, hypertension and microalbuminuria. *Kidney Int* 67 (Supl. 93): S52-S54, 2005.
37. Martínez-Castelao A, Martínez-García, JM, Tejedor Jorge A, Sánchez Zamorano MA, Nocea G: Losartan redujo el coste económico asociado a la insuficiencia renal Terminal. Implicaciones económicas del estudio RENAAL en España. *Nefrología* 22 (Supl. 6): 33, 2002.
38. UK Prospective diabetes study (UKPDS) group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53, 1998.
39. Fioretto P, Solini A: Antihypertensive treatment and multifactorial approach for renal protection in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 16: S18-S21, 2005.
40. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O: Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 353: 617-22, 1999.
41. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parving HH, Pedersen O: Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 348: 383-93, 2003.
42. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidneyfunction in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant* 19: 2784-8, 2004.
43. Martínez-Ramírez HR, Jalomo Martínez B, Cortés-Sanabria L y cols.: Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy. A comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologists. *Am J Kidney Dis* 47: 78-87, 2006.
44. Stack AG. Impact of timing of nephrology referral and pre-ESRD care on mortality risk among new ESRD patients in United States. *Am J Kidney Dis* 41: 310-318, 2003.
45. Gorriz JL, Sancho A, Pallardó LM y cols.: Significado pronóstico de la dialysis programada en pacientes que inician tratamiento sustitutivo renal. Un estudio multicéntrico español. *Nefrología* 29: 49-59, 2002.
46. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, Kausz AT, Meyer KB, Jenuleson CS, Pereira BJ: Prevalence, predictors and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 10: 1281-6, 1999.
47. Lebovitz HE: Oral therapies for diabetic hyperglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 30: 909-33, 2001.
48. Mayer B: Rational use of sulfonylureas. *Postgrad Med* 89: 69-72, 1990.
49. Cheatham WW: Repaglinide: a new oral blood-glucose lowering agent. *Clin Diabetes* 16: 70-2, 1998.
50. Bailey CJ, Turner RC: Drug therapy: metformin. *N Engl J Med* 334: 574-9, 1996.

MANEJO PRÁCTICO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

51. UK Prospective Diabetes Study Group: Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 (UKPDS 34). *Lancet* 352: 854-65, 1998.
52. Fonseca V, Rosenstock J, Patwardhan R, Salzman A: Effect of metformin and rosiglitazone combination therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 283: 1695-702, 2000.
53. Howlett HCS, Bailey CJ: A risk-benefit assessment of metformin in type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety* 20: 489-503, 1999.
54. Balfour JA, MacTavish D: Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in Diabetes Mellitus. *Drugs* 46: 1025-54, 1993.
55. Holman RR, Cull C, Turner RC, UKPDS Study Group: A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (EJKPDS 44). *Diabetes Care* 22: 960-4, 1999.
56. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-7, 2002.
57. Raskin P, Pendell M, Riddle MC, Dole JF, Freed MJ, Rosenstock J: A randomized trial of rosiglitazone therapy in patients with inadequately controlled insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 1226-32, 2001.
58. Schoonjans K, Auwerks J: Thiazolidiones: an update. *Lancet* 355: 1008-10, 2000.
59. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 351: 1106-18, 2004.
60. 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.
61. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 43: 252-9, 2003.
62. Castell C, Tresserras R, Serra J, Goday A, Lloveras G, Salleras LI: Prevalence of diabetes in Catalonia (Spain): AN oral glucose tolerance test-based population study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 43: 33-40, 1999.
63. Weyer C, Bogardus C, Mott DM, Pratley RE: The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 104: 787-94, 1999.
64. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 16: 716-30, 1999.
65. Gray A, Clarke P, Farner A y cols.: Implementing intensive control of blood glucose concentration and blood pressure in type 2 diabetes in England: cost analysis. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *BMJ* 325: 860-3, 2002.
66. Turner RC, Cull CA, Frighi V y cols.: Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirements for multiple therapies. *JAMA* 281: 2005-12, 1999.
67. Evans AJ, Krentz AJ: Benefits and risks of transfer from oral antidiabetic agents to insulin in type 2 diabetes. En: Krentz AJ, editor. *Drug treatment of type 2 diabetes*. Auckland: 2000. Adis Books, pp. 85-101.
68. Seltzer HS: A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program. *Diabetes* 21: 976-9, 1972.
69. Krentz AJ: Sulphonylureas in the prevention of vascular complications: from UKPDS to the ADVANCE study. Proceedings of the VIIIth European symposium on metabolism. Amsterdam: Elsevier Science International Congress Series 1253: 261-77, 2003.
70. Evans AJ, Krentz AJ: Glimepiride: a new sulphonylurea. *Prescriber* 10: 51-8, 1999.
71. Ashcroft FM, Gribble FM: ATP-sensitive K⁺ channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 42: 903-19, 1999.
72. Gribble FM, Reiman F: Pharmacological modulation of KATP channels. *Biochem Soc Trans* 30: 333-9, 2002.
73. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U y cols.: GUIDE study double-blind comparison of once-daily glicazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 34: 535-42, 2004.
74. Rendell M: The role of sulphonylureas in the management of type 2 diabetes. *Drugs* 64: 1339-58, 2004.
75. Yki-Järvinen H: Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 24: 758-67, 2001.
76. Pearson JG, Antal EJ, Raehl CL, Gorsch HK, Craig WA, Albert KS, Welling PG: Pharmacokinetic disposition of 14C-glyburide in patients with varying renal function. *Clin Pharmacol Ther* 39: 318-24, 1986.
77. Krepinsky J, Ingram AJ, Clase CM: Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 35: 500-5, 2000.
78. Holstein A, Plaschke A, Hammer C, Egberts EH: Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide-induced hypoglycaemia. *Eur J Clin Pharmacol* 59: 91-7, 2003.
79. Holstein A, Egberts EH: Risk of hypoglycaemia with oral antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 11: 405-14, 2003.
80. Nagai T, Imamura M, Iizuka K, Mori M: Hypoglycaemia due to nateglinide administration in diabetic patients with chronic renal failure. *Diabetes Res Clin Pract* 59: 191-4, 2003.
81. Schumacher S, Abbasi I, Weise D, Hatorp V, Sattler K, Sieber J, Hasslacher C: Single – and multiple dose pharmacokinetics of repaglinide in patients with type 2 diabetes and renal impairment. *Eur J Clin Pharmacol* 57: 147-52, 2001.
82. Heupler FA Jr.: Guidelines for performing angiography in patients taking metformin. Members of the Laboratory Performance Standard Committee of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *Cathet Cardiovasc Diagn* 43: 121-3, 1998.
83. McCormack J, Johns K, Tildesley H: Metformin's contraindications should be contraindicated. *JAMC* 173: 502-4, 2005.
84. Charpentier G, Riveline JP, Varroud-Vial M: Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes Metab* 26 (Supl. 4): 73-85, 2000.
85. Ahr HJ, Boberg M, Brendel E, Krause HP, Steinke W: Pharmacokinetics of miglitol. Absorption, distribution, metabolism and excretion following administration to rats, dogs and man. *Arzneimittelforschung* 47: 734-45, 1997.
86. Petersen KF, Krssak M, Inzucchi S, Cline GW, Dufour S, Shulman GI: Mechanism of troglitazone action in type 2 diabetes. *Diabetes* 49: 827-31, 2000.
87. Budde K, Neumayer HH, Fritsche L, Sulowicz W, Stompor T, Eckland D: The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 55:368-374, 2003.
88. Chapelsky MC, Thompson-Culkin K, Miller AK, Sack M, Blum R, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with varying degrees of renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* 43: 252-9, 2003.
89. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Intern Med Res* 30: 391-9, 2002.
90. Hollenberg NK: Considerations for management of fluid dynamic issues associated with thiazolidinediones. *Am J Med* 115 (Supl. 8A): 111S-115S, 2003.

91. Rothfield EL, Crews AH Jr, Ribot S, Berstein A: Severe hypoglycemia. Results of renal retention of chlorpropamide. *Arch Intern Med* 115: 468-9, 1965.
92. Manley HJ, Garvin CG, Drayer DK, Reid GM, Bender WL, Neufeld TK y cols.: Medication prescribing patterns in ambulatory haemodialysis patients: comparisons of USRDS to a large not-for-profit dialysis provider. *Nephrol Dial Transplant* 19: 1842-8, 2004.
93. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE y cols.: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 19 (Supl.): 789-830, 1970.
94. Maher JF. Pharmacological effects of renal failure and dialysis. En: Drukker W, Parsons MF, Maher JF(Eds). 2nd Ed. Replacement of renal function by dialysis. Martinus Nijhoff Publishers. Boston. 1983. pp. 749-797.
95. Smith DL, Vecchio TI, Forist AA: Metabolism of antidiabetic sulfonylureas in man. *Metabolism* 14: 229-40, 1965.
96. Black WD, Acchiardo SR: Acetohexamide hypoglycemia: treatment by peritoneal dialysis. *South Med J* 70: 1240-1, 1977.
97. Inoue T, Shibahara N, Miyagawa K, Itahana R, Izumi M, Nakanishi T y cols.: Pharmacokinetics of nateglinide and its metabolites in subjects with type 2 diabetes mellitus and renal failure. *Clin Nephrol* 60: 90-5, 2003.
98. Thompson-Culkin K, Zussman B, Miller AK, Freed MI: Pharmacokinetics of rosiglitazone in patients with end-stage renal disease. *J Int Med Res* 30: 391-9, 2002.
99. Mannley HJ, Allcock NM. Thiazolidinedione safety and efficacy in ambulatory patients receiving hemodialysis. *Pharmacotherapy* 23: 861-5, 2003.
100. Wong TY, Szeto CC, Chow KM, Leung CB, Lam CW, Li PK: Rosiglitazone reduces insulin requirement and C-reactive protein levels in type 2 diabetic patients receiving peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 46: 713-9, 2005.
101. Comité de Registro de la SEN y Registros Autonómicos: Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 22: 310-7, 2002.
102. Stel VS, Van Dijk PCV, Van Manen JG, Dekker FW, Ansell D, Conte F y cols.: Prevalence of co-morbidity in different European RRT populations and its effect on access to renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 20: 2803-11, 2005.
103. Miles AMV, Sumrani N, Horowitz R y cols.: Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant-associated diabetes? *Transplantation* 65: 380-4, 1998.
104. Sulanc E, Lane JT, Puumala SE, Groggel GC, Wrenshall LE, Stevens RB: New-Onset Diabetes after Kidney Transplantation: an Application of 2003 International Guidelines. *Transplantation* 80: 945-52, 2005.
105. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD, Stegall MD: New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415-21, 2005.
106. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Leivestad T, Holdaas H, Sagedal S, Olstad M, Jenssen T: The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events. *Kidney Int* 69: 588-95, 2006.
107. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J y cols.: Glucose intolerance after renal transplantation depends upon prednisolone dose and recipient age. *Transplantation* 64: 979-83, 1997.
108. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Kofstad J y cols.: Tapering off prednisolone and cyclosporin the first year after renal transplantation: the effect on glucose tolerance. *Nephrol Dial Transplant* 16: 829-35, 2001.
109. Webster AC, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC: Tacrolimus versus ciclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients: meta-analysis and meta-regression of randomised trial data. *BMJ* 331: 810, 2005.
110. Redmon JB, Olson LK, Armstrong MB, Greene MJ, Robertson PR: Effects of Tacrolimus (FK506) on Human Insulin Gene Expression, Insulin mRNA Levels, and Insulin Secretion in HIT-T15. *Cells J Clin Invest* 98: 2786-93, 1996.
111. Oberholzer J, Thielke J, Hatipoglu B, Testa G, Sankary HN, Benedetti E: Immediate conversion from tacrolimus to cyclosporine in the treatment of post-transplantation diabetes mellitus. *Transplant Proc* 37: 999-1000, 2005.
112. Bouchta NB, Ghisdal L, Abramowicz D, Broeders N, Surquin M, Hoang AD, Wissing KM: Conversion from tacrolimus to cyclosporin is associated with a significant improvement of glucose metabolism in patients with new-onset diabetes mellitus after renal transplantation. *Transplant Proc* 37: 1857-60, 2005.
113. Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C, Ahonen PJ, Groop LC: Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation* 53: 563-9, 1992.
114. Hjelmesaeth J, Hartmann A, Midtvedt K, Aakhus S, Stenstrom J, Morkrid L y cols.: Metabolic cardiovascular syndrome after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 16: 1047-52, 2001.
115. Cosio FG, Kudva Y, Van der Velde M, Larson TS, Textor SC, Griffin MD y cols.: New onset hyperglycemia and diabetes are associated with increased cardiovascular risk after kidney transplantation. *Kidney Int* 67: 2415-21, 2005.
116. Nam JH, Mun JI, Kim SI, Kang SW, Choi KH, Park K y cols.: β -cell dysfunction rather than insulin resistance is the main contributing factor for the development of postrenal transplantation diabetes mellitus. *Transplantation* 71: 1417-1423, 2001.
117. Ekstrand AV, Eriksson JG, Gronhagen-Riska C, Ahonen PJ, Groop LC: Insulin resistance and insulin deficiency in the pathogenesis of posttransplantation diabetes in man. *Transplantation* 53: 563-9, 1992.
118. Hjelmesaeth J, Jenssen T, Hagen M, Egeland T, Hartmann A: Determinants of insulin secretion after renal transplantation. *Metabolism* 52: 573-8, 2003.
119. Hjelmesaeth J, Hagen M, Hartmann A, Midtvedt K, Egeland T, Jenssen T: The impact of impaired insulin release and insulin resistance on glucose intolerance after renal transplantation. *Clin Transplant* 16: 389-96, 2002.
120. Fabrizi F, Martin P, Dixit V, Bunnapradist S, Kanwal F, Dulai G: Post-transplant diabetes mellitus and HCV seropositive status after renal transplantation: meta-analysis of clinical studies. *Am J Transplant* 5: 2433-40, 2005.
121. Martínez-Castelao A, Hernández MD, Pascual J, Morales JM, Marcen R, Errasti P y cols.: Detection and treatment of post kidney transplant hyperglycemia: a Spanish multicenter cross-sectional study. *Transplant Proc* 37: 3813-6, 2005.
122. Sagedal S, Asberg A, Hartmann A, Bergan S, Berg KJ. Glipizide treatment of post-transplant diabetes does not interfere with cyclosporine pharmacokinetics in renal allograft recipients. *Clin Transplant* 12: 553-6, 1998.
123. Loucaidou M, Borrowers R, Cairns T, Griffith M, Hakim N, Palmer A y cols.: Late steroid withdrawal for renal transplant recipients on tacrolimus and MMF is safe. *Transplant Proc* 37: 1795-6, 2005.
124. Zimmerman JJ: Exposure-response relationships and drug interactions of sirolimus. *AAPS J* 6: e28, 2004.
125. Islam SI, Masuda QN, Bolaji OO, Shaheen FM, Sheikh IA: Possible interaction between cyclosporine and glibenclamide in post-transplant diabetic patients. *Ther Drug Monit* 18: 624-6, 1996.
126. Voytovich MH, Simonsen C, Jenssen T, Hjelmesaeth J, Asberg A, Hartmann A: Short-term treatment with rosiglitazone

MANEJO PRÁCTICO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

- ne improves glucose tolerance, insulin sensitivity and endothelial function in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 20: 413-8, 2005.
127. Baldwin D JR, Duffin KE: Roxiglitazone treatment of diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Transplantation* 1977: 1009-14, 2004.
 128. Villanueva G, Baldwin D: Roxiglitazone therapy of posttransplant diabetes mellitus. *Transplantation* 80: 1402-5, 2005.
 129. Luther P, Baldwin D Jr.: Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplantation* 4: 2135-8, 2004.
 130. Myers BD, Nelson RG, Williams GW, Bennett PH, Hardy SA, Berg RL y cols.: Glomerular function in Pima indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *J Clin Invest* 88: 524-30, 1991.
 131. Hostteter TH, Rennke HG, Brenner BM: The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 72: 375-80, 1982.
 132. Hirschberg R, Adler S: Insulin-like growth factor system and the kidney: Physiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Am J Kidney Dis* 31: 901-19, 1998.
 133. Abrass CK, Spicer D, Raugi GJ: Induction of nodular sclerosis by insulin in rat mesangial cells *in vitro*: Studies of collagen. *Kidney Int* 47: 25-37, 1995.
 134. Bagby SP: Obesity-Initiated Metabolic Syndrome and the Kidney: a Recipe for Chronic Kidney Disease?. *J Am Soc Nephrol* 15: 2775-91, 2004.
 135. Verani RR: Obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis: Pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 20: 629-34, 1992.
 136. Chagnac A, Weinstein T, Korzets A, Ramadan E, Hirsch J, Gafer U: Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 278: F817-F822, 2000.
 137. Morales E, Vlaero A, León M, Hernández E, Praga M: Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis* 41: 319-27, 2003.
 138. Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, Liu J, da Silva AA, Kuo JJ, Tallam L: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11: 41-54, 2004.
 139. Keane JF, Larson MG, Vasan RS y cols.: Framingham study; Obesity and systemic oxidative stress; clinical correlation of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 23: 434-9, 2003.
 140. Kamijo A, Kimura K, Sugaya T, Mayamouchi M, Hase H, Kaneko T, Hirata Y, Goto A, Fujita T, Omata M: Urinary free fatty acids bound to albumin aggravate tubulointerstitial damage. *Kidney Int* 62: 1628-37, 2002.
 141. Unger RH: Minireview: Weapons of lean body mass destruction: the role of ectopic lipids in the metabolic syndrome. *Endocrinology* 144: 5159-65, 2003.
 142. Mulyadi L, Stevens C, Munro S, Lingard J, Bermingham M: Body fat distribution and total body fat as risk factors for microalbuminuria in the obese. *Ann Nutr Metab* 45: 67-71, 2001.
 143. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K for the DECODE Study Group: Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 164: 1066-76, 2004.
 144. The European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR): Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 28: 364-76, 2002.
 145. Grundy y cols.: Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 109: 433-8 / 551-6, 2004.
 146. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome — a new worldwide definition. *Lancet* 366: 1059-62, 2005.
 147. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, Fonseca V, Whelton PK, He J: The metabolic syndrome and chronic kidney disease in US adults. *Ann Intern Med* 140: 167-74, 2004.
 148. Tapp RJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Balkau B, Chadban SJ, Tonkin AM y cols.: Albuminuria is evident in the early stages of diabetes onset: results from the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study (AusDiab). *Am J Kidney Dis* 44: 792-798, 2004.
 149. Kurella M, Io JC, Chertow GM: Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol* 16: 2134-40, 2005.
 150. Hunsicker LG, Adler S, Caggiola A, England BK, Greene T, Kusek JW, Rogers NL, Teschan PE: Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int* 51: 1908-19, 1997.
 151. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ: Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int* 58: 293-301, 2000.
 152. Segura J, Campo C, Roldan C, Christiansen H, Vigil L, García-Robles R, Rodicio JL, Ruilope LM: Hypertensive renal damage in metabolic syndrome is associated with glucose metabolism disturbances. *J Am Soc Nephrol* 15 (Supl. 1): S37-S42, 2004.
 153. Ribstein J, Du Cailar G, Mimran M: Glucose tolerance and age-associated decline in renal function of hypertensive patients. *J Hypertens* 19: 2257-64, 2001.
 154. Burchfield CM, Tracy RE, Chyou PH, Strong JP: Cardiovascular risk factors and hyalinization of renal arterioles at autopsy. The Honolulu Heart Program. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 760-8, 1997.
 155. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ y cols.: for the Diabetic Renal Disease Study Group. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 335: 1636-42, 1996.
 156. Myers BD, Nelson RG, Williams GW, Bennett PH, Hardy SA, Berg RL y cols.: Glomerular function in Pima indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus of recent onset. *J Clin Invest* 88: 524-30, 1991.
 157. Nelson RG, Pettitt DJ, Baird HR y cols.: Pre-diabetic blood pressure predicts urinary albumin excretion after the onset of type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 36: 998-1001, 1993.
 158. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RS, Eurich DT, Johnson JA: Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ* 174: 169-74, 2006.
 159. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE y cols.: A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. II. Mortality results. *Diabetes* 19 (Supl.): 789-830, 1970.
 160. Seltzer HS: A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program (UGDP). *Diabetes* 21: 976-9, 1972.
 161. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352: 837-53, 1998.
 162. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL: Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 25: 2244-8, 2002.

R. ALCÁZAR y cols.

163. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, Majumdar SR: Reduced cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. *Diabet Med* 22: 497-502, 2005.
164. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 352: 854-65, 1998.
165. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, Marcovina S, Fowler S: The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Ann Intern Med* 142: 611-9, 2005.
166. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Lakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 359: 2072-7, 2002.
167. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Lakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group: Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290: 486-94, 2003.
168. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M: Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25: 10-6, 2004.
169. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GY, Van Weel C: Glucosidase inhibitors for patients with Type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 28: 166-75, 2005.
170. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J y cols.: Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 51: 2796-803, 2002.
171. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK y cols.: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet* 366: 1279-89, 2005.
172. Choi D, Kim S, Choi S, Ko Y, Ahn C, Jang Y y cols.: Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 27: 2654-60, 2004.
173. Pistrosch F, Herbrig K, Kindel B, Passauer J, Fischer S, Gross P: Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 54: 2206-11, 2005.
174. Lebovitz HE, Dole JF, Pathwardan R, Rappaport EB, Freed MI for the Rosiglitazone Clinical Trials Study Group: Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 280-8, 2001.
175. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise W, Porter LE, Freed MI: Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *Journal of Human Hypertension* 17: 7-12, 2003.
176. Agarwal R, Saha C, Battiwala M, Vasavada N, Curley T, Chase SE y cols.: A pilot randomized.
177. Sarafidis PA, Lasaridis AN, Nilsson PM, Hitoglou-Makedou AD, Pagkalos EM, Yovos JG y cols.: The effect of rosiglitazone on urine albumin excretion in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Am J Hipertens* 17: 277-234, 2005.