

# Paciente en tratamiento con sulfonilureas y presencia de insuficiencia renal e hipoglucemias: caso clínico

Juan Martínez Candela

Médico de familia. Centro de Salud Mariano Yago. Yecla (Murcia)

## MOTIVO DE CONSULTA

Se trata de un paciente varón de 67 años que hace 13 años fue diagnosticado de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) e inició tratamiento con metformina 850 mg en el desayuno y la cena (1-0-1), hasta que hace cuatro años presentó deterioro de su control metabólico, con una hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) de 8,4%, por lo que se decidió añadir glibeprida hasta los 6 mg/día como dosis final.

En la analítica de hace cuatro meses se le detectó un cociente albúmina/creatinina (CAC) de 310 mg/g, con filtrado glomerular (FG) de 52 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>. Acude a consulta para recoger una nueva analítica y reevaluación. Además, en los últimos dos meses ha presentado un par de episodios de sudoración y se queja de mareos ocasionales.

Antecedentes familiares: su madre, diabética, murió a los 79 años de causa indeterminada y su padre murió a los 80 años, pero no precisa la causa. No tiene historia familiar de infartos de miocardio precoces.

Antecedentes personales: está jubilado y trabajó hasta los 65 años como carpintero. Es viudo y vive solo. Es fumador desde el servicio militar y actualmente consume un paquete diario de cigarrillos.

Fue diagnosticado de DM2 e hipertensión a los 54 años, tuvo una apendicectomía a los 60 años y padece gonartrosis bilateral.

Exploración física: peso: 88 kg; talla: 174 cm; índice de masa corporal (IMC): 29,1 kg/m<sup>2</sup>; perímetro de cintura: 105 cm. Presión arterial (PA) en consulta de enfermería: 144/96, 156/93 y 148/94 mmHg en sus últimas visitas. Pulsos periféricos conservados, sensibilidad conservada y no presenta lesiones en los pies. Electrocardiograma normal y fondo de ojo hace año y medio informado por oftalmología como normal. El resto de la exploración es anodina.

Analítica actual:  $HbA_{1c}$ : 7,4%; glucemia plasmática: 144 mg/dl; colesterol total: 240 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL): 152 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL): 52 mg/dl; triglicéridos: 179 mg/dl; creatinina: 1,46 mg/dl; potasio: 4,5 mEq/l; CAC: 380 mg/g; FG: 51,1 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, estimado según la fórmula del *Modification of Diet in Renal Disease study* (MDRD).

Actualmente sigue tratamiento con enalapril 20 mg (1-0-0), metformina 850 mg (1-0-1), glibeprida 4 mg (1 y ½-0-0) y paracetamol ocasionalmente, si tiene dolores óseos.

En resumen, se trata de un paciente de 67 años con DM2 de 13 años de evolución, tratado con metformina y glibeprida, con  $HbA_{1c}$  de 7,4%, con criterios de enfermedad renal crónica (ERC), que presenta síntomas compatibles con episodios de hipoglucemias.

Ante un paciente de estas características nos podríamos preguntar: ¿son aceptables sus valores de  $HbA_{1c}$ ?, ¿la sintomatología que presenta es compatible con hipoglucemia?, ¿qué grado de enfermedad renal presenta el paciente?, ¿debemos realizar modificaciones en su tratamiento?

## OBJETIVOS DE CONTROL

La mayoría de guías de práctica clínica<sup>1</sup> consideran que los objetivos de control glucémico deben individualizarse según la edad del paciente, la duración de la enfermedad o la presencia de complicaciones micro- y macrovasculares, la propensión a la hipoglucemia, la presencia de comorbilidades y otras consideraciones individuales de cada paciente (expectativas de vida, capacidades, soledad, estado cognitivo, sus valores y deseos, etc.) (tabla 1).

En cuanto a la PA, las sociedades europeas de hipertensión y cardiología recomiendan que en la mayoría de los pacientes

**Tabla 1.** Objetivos de control de diversos parámetros en la diabetes mellitus tipo 2

	ADA	NICE
HbA <sub>1c</sub>	Objetivo general < 7% < 8%, si > 10 años de evolución, edad avanzada y presencia de complicaciones < 6,5%, en < 70 años, sin complicaciones y corta evolución de la DM2	
Tensión arterial	< 130/80 mmHg	< 140/80 mmHg < 130/80 mmHg, si ERC, retinopatía o daño cerebral
c-LDL	< 100 mg/dl < 70, si RCV muy elevado	< 77 mg/dl
Peso	IMC < 27 kg/m <sup>2</sup>	
No fumar		

ADA: American Diabetes Association; c-LDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ERC: enfermedad renal crónica; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IMC: índice de masa corporal; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence; RCV: riesgo cardiovascular.

con DM2 se mantenga por debajo de 140/90 mmHg, puesto que no encuentran evidencias de que una mayor reducción se acompañe de más beneficios cardiovasculares. Sin embargo, la American Diabetes Association (ADA) recomienda un objetivo tensional < 130/80 mmHg y el National Institute for Health and Clinical Excellence<sup>2</sup> (NICE) recomienda cifras inferiores a 140/80 mmHg y, en pacientes con enfermedad renal, retinopatía o daño cerebrovascular, el objetivo tensional recomendado es < 130/80 mmHg.

En cuanto al control lipídico, todas las guías de práctica clínica recomiendan que el objetivo se fije a partir del valor del c-LDL, puesto que es la fracción que se ha asociado con mayor riesgo de aterogenicidad. Pero no existe un acuerdo en los objetivos de control. Se recomiendan unos objetivos de control del c-LDL inferiores a 77 o 100 mg/dl, según las guías NICE<sup>2</sup> y ADA<sup>1</sup>, respectivamente.

Con respecto al peso, el objetivo será evitar el sobrepeso y la obesidad, con un IMC ideal de 25 kg/m<sup>2</sup> y siempre inferior a 27 kg/m<sup>2</sup>. El abandono del tabaco es quizás la medida más beneficiosa para los diabéticos desde el punto de vista cardiovascular.

### DEFINICIÓN Y CLÍNICA DE LA HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia es un trastorno que se caracteriza por síntomas típicos neurogénicos<sup>3,4</sup> (resultado de la estimulación del sistema nervioso autónomo por la disminución de la glucosa plasmática) o neuroglucopénicos<sup>3,4</sup> (traducen una

falta de glucosa en el cerebro), concentraciones plasmáticas de glucosa ≤ 70 mg/dl (≤ 3,9 mmol/l) y alivio de los síntomas al administrar hidratos de carbono (tabla 2). Las hipoglucemias pueden ser moderadas o graves, según el paciente sea capaz de resolverlas por sí mismo o necesite la ayuda de otra persona para lograrlo.

Como factores predisponentes destacan la insuficiencia renal (se reducen la eliminación de fármacos secretagogos y los requerimientos de insulina), la insuficiencia hepática o el alcoholismo crónico (menor disponibilidad de glucógeno para afrontar la hipoglucemia) y la edad avanzada de los

**Tabla 2.** Síntomas de hipoglucemia<sup>3</sup>

Neurogénicos	Neuroglucopénicos
Adrenérgicos	Deterioro cognitivo
Palpitaciones	Alteraciones del comportamiento
Palpitaciones	Cefalea, letargo, diplopía, disartria
Ansiedad/excitación	Somnolencia, sopor
Mareos	↓ Capacidad de concentración
Mareos	Anomalías psicomotoras
	Crisis comiciales
	Coma
Colinérgicos	
Sudación	
Hambre	
Parestesias	

pacientes, que se asocia a mayor duración de la enfermedad, deterioro cognitivo, alteración en la percepción de la hipoglucemia y deterioro de la función renal.

Las causas desencadenantes de hipoglucemias más frecuentes son: uso de fármacos secretagogos de insulina (sulfonilureas [SU] y glinidas) o insulino terapia, errores en su dosificación, omisión o retraso de las comidas, alimentación irregular, realizar ejercicio físico sin ingesta suficiente de hidratos de carbono, abuso del alcohol y objetivos de control glucémico muy exigentes.

Consecuencias de la hipoglucemia son el deterioro del control glucémico, la menor adherencia a los tratamientos, el aumento de las caídas y fracturas, el deterioro de la calidad de vida y el incremento del número de eventos cardiovasculares y riesgo de muerte en casos de hipoglucemias graves. Además, ocasionan un aumento de los gastos sanitarios empleados en la atención al paciente diabético.

### ANTIDIABÉTICOS ORALES E HIPOGLUCEMIA

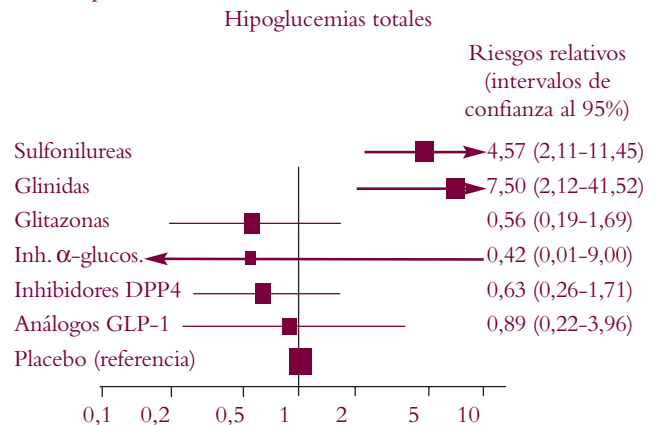
Entre los antidiabéticos orales (ADO) (metformina, SU, glinidas, glitazonas, inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4 [IDPP4]), la **metformina** es el fármaco de primera elección para la mayoría de los pacientes con DM2 y uno de los principales motivos es la escasa presencia de hipoglucemias cuando se utiliza en monoterapia (similar a dieta o placebo). Por ello, se considera el patrón de referencia para comparar el riesgo de hipoglucemias de los demás ADO. El metaanálisis de Phung<sup>5</sup> analiza los riesgos de hipoglucemias al añadir un segundo ADO a pacientes ya tratados con metformina en dosis máximas, en 11.198 pacientes de 27 ensayos clínicos de duración no superior al año, rango 12-52 semanas.

El estudio concluía que todos los grupos de ADO asociados a dosis máximas de metformina lograban una reducción similar en la HbA<sub>1c</sub>, pero diferían en cuanto al riesgo de hipoglucemia. Las SU y las glinidas se asociaban significativamente a un mayor riesgo de hipoglucemias que el resto de los grupos: glitazonas, inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, IDPP4 y análogos del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1: *glucagon-like peptide-1*), éstos últimos incluidos en el análisis al constituir una alternativa a la insulina, aunque no se administran oralmente (figura 1)<sup>6</sup>.

Las **SU** son el grupo de fármacos que las guías de práctica clínica proponen de elección en el segundo escalón de tratamiento, por su menor precio y mayor experiencia de uso respecto a otros ADO, pese a que, junto a las glinidas,

**Figura 1.** Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia de los antidiabéticos orales añadidos a metformina. 27 ensayos clínicos (n = 11,198)

Resultados del metaanálisis mixto de comparaciones; diferencias frente a placebo.



Inh.  $\alpha$ -glucos.: inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: péptido similar al glucagón 1.

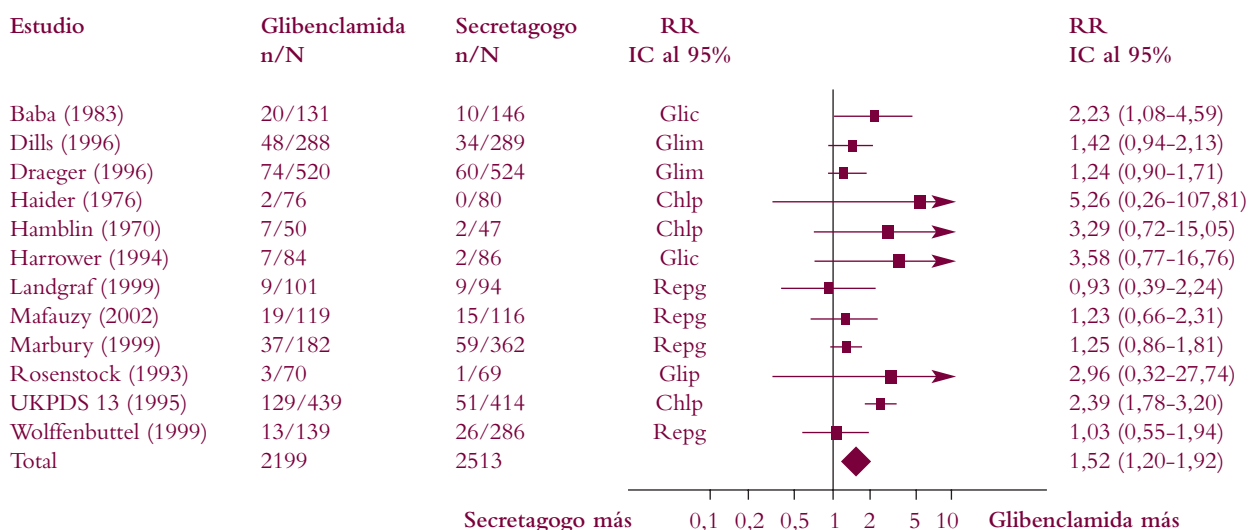
Phung OJ, et al. JAMA 2010;303:1410-18<sup>5</sup>.

Reproducido con permiso del autor<sup>6</sup>.

también con efecto secretagogo, comportan mayor riesgo de hipoglucemias. Pero no todas las SU tienen el mismo riesgo de producir hipoglucemias: aquéllas de vida media más larga, como la glibencamida, las producen más prolongadas y recidivantes, sobre todo en pacientes de mayor edad con comorbilidades asociadas como la insuficiencia renal o hepática. Por ello, está desaconsejada por la mayoría de las guías. El metaanálisis de Gangji et al.<sup>7</sup> compara el riesgo de hipoglucemia de la glibencamida con otras SU y la repaglinida, la glinida más potente y más utilizada en nuestro país (figura 2)<sup>6</sup>. En este metaanálisis, el riesgo de hipoglucemia con glibencamida fue significativamente superior al del resto de secretagogos (*odds ratio* [OR]: 1,52), mayor que el de glicazida de manera significativa en un estudio (OR: 2,23) y también mayor que el de glibepirida, aunque de manera no significativa. No presentaba diferencias significativas con la repaglinida. Tampoco hubo diferencias significativas con respecto a otras complicaciones como ganancia de peso, mortalidad y eventos cardiovasculares. En definitiva, al elegir una SU, la glicazida y la glibepirida serían más aconsejables que la glibencamida, y así lo recogen las guías; la repaglinida, por su rápido inicio de acción y la corta duración de su efecto, puede tener ventajas sobre las SU en caso de patrón de comidas irregular de los pacientes y en la insuficiencia renal o hepática, donde las SU están contraindicadas.

En cuanto a los **IDPP4** y los **análogos del GLP-1**, ambos estimulan la secreción de insulina por las células  $\beta$ -pancreáticas e inhiben la secreción de glucagón por las

**Figura 2.** Metaanálisis del riesgo de hipoglucemia en 21 ensayos clínicos (n = 7.047) en los que se comparó la glibenclamida con otros secretagogos



Chlp: clorpropamida; Glic: gliclazida; Glim: glimepirida; Glip: glipizida; IC: intervalo de confianza; Repg: repaglinida; RR: riesgo relativo. Gangji et al. Diabetes Care 2007;30:389-947. Reproducida con permiso de Mata Cases.

células  $\alpha$  de manera dependiente de la glucosa (su efecto cesa cuando la glucemia plasmática se normaliza), por lo que el riesgo de hipoglucemias es bajo e inferior al de SU y glinidas. En tratamiento combinado, metformina + IDPP4 o análogos del GLP-1, el riesgo de hipoglucemia fue menor, aunque no significativamente, frente a placebo, como se recoge en el metaanálisis de Phung<sup>5</sup>, por lo que constituyen una alternativa a la asociación de metformina con SU y glinidas cuando existe un riesgo elevado de hipoglucemias.

En resumen, entre los ADO, las SU y las glinidas presentan una mayor frecuencia de hipoglucemias que las glitazonas, los inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, los IDPP4 y los análogos del GLP-1, que tienen una frecuencia similar a la de placebo. La metformina es el fármaco de primera elección para la mayoría de los pacientes, por su menor riesgo de hipoglucemia y seguridad a largo plazo. Individualizar la elección de los fármacos de acuerdo con las características del paciente disminuirá este problema y mejorará su calidad de vida.

Una amplia revisión sobre el tema ADO e hipoglucemias de Mata Cases se encuentra disponible en: [http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1\\_antidiabeticos.pdf](http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1_antidiabeticos.pdf).

### ANTIDIABÉTICOS ORALES E INSUFICIENCIA RENAL

La ERC, según la National Kidney Foundation (NKF)<sup>8</sup>, se define por la presencia de daño renal durante al menos

tres meses, bien por lesión renal diagnosticada por un método directo (presencia de lesiones histopatológicas en biopsia renal) o por marcadores indirectos (albuminuria o proteinuria, alteraciones del sedimento urinario, pruebas de imagen o presencia de un FG < 60 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>).

Es decir, para diagnosticar indirectamente la ERC existen dos vías complementarias. En primer lugar, la exploración de la excreción de creatinina mediante la estimación del FG utilizando la fórmula MDRD basada en edad, sexo, raza y creatinina plasmática; su disminución traduce una lesión del glomérulo renal; es la más utilizada hoy día. La segunda vía consiste en la detección de la excreción anormal de proteínas por la orina; al ser la albúmina la proteína más abundante, su determinación se considera como representativa de la lesión renal. Se habla de micro-macroalbuminuria, según sus valores superen los 30 mg/g o los 300 mg/g, respectivamente. Traducen una lesión del endotelio tanto del glomérulo como del túbulo renal, y el CAC en orina aislada es el método de elección para su determinación.

La NKF en 2002 publicó las guías de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DQI)<sup>8</sup> con el fin de unificar los criterios para la clasificación de la ERC. Está basada en la fórmula del MDRD y, posteriormente, las guías británicas UK Renal Association, NICE (Chronic Kidney Disease. National clinical guideline for early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. Clinical guideline)<sup>9</sup> y SIGN

(Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of chronic kidney disease)<sup>10</sup> incluyeron dos subestadios, al considerar demasiado amplio el estadio 3 y para definir mejor el riesgo de progresión de la enfermedad renal y la enfermedad cardiovascular (tabla 3)<sup>11</sup>.

Estadios más bajos de ERC, 3B-5, y presencia de macroalbuminuria se asocian a mayor riesgo de progresión de la enfermedad renal y morbimortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo implicados en la progresión de la enfermedad son: mal control glucémico, hipertensión arterial mal controlada, dislipemia, proteinuria, obesidad, tabaquismo y uso de fármacos nefrotóxicos (contrastes yodados, antiinflamatorios no esteroideos, litio, etc.).

### USO DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN LA ENFERMEDAD RENAL

En la insuficiencia renal hay un descenso del metabolismo renal de los diferentes ADO, con una mayor duración de sus efectos metabólicos, de modo que aumenta el riesgo de hipoglucemia. Aunque la ruta de eliminación y metabolización de los ADO difiere y supone, por tanto,

una mayor o menor eliminación renal o hepática, existe consenso en evitar los ADO cuando la función renal está muy deteriorada (FG < 30 ml/minuto, estadio 4-5 de ERC).

### Metformina

Como ya se ha dicho anteriormente, es el fármaco de primera elección en los pacientes diabéticos tipo 2 en todas las guías terapéuticas por su mejor perfil de riesgo/beneficio. No se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal. Actualmente, según la ficha técnica, está contraindicada en Europa y, por tanto, en nuestro país, si el FG es < 60 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>. Sin embargo, según las recomendaciones de la guía NICE<sup>2</sup> (de referencia en la práctica clínica diaria), debe suspenderse cuando el FG es < 30 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>, se puede utilizar sin riesgo con FG > 45 ml/m/1,73 m<sup>2</sup> y se recomienda individualizar el riesgo/beneficio de su uso cuando el FG está entre 30 y 45 ml/m/1,73 m<sup>2</sup>. Los efectos secundarios graves de la metformina (acidosis láctica) se dan en situaciones de hipoperfusión periférica y en estos casos no se debe usar.

### Sulfonilureas

Están contraindicadas a partir del estadio 3 de la ERC, excepto la gliquidona (de escasa potencia hipoglucemiante), que por su eliminación biliar puede usarse, y la glicazida, que por su menor eliminación renal (65%) está contraindicada en los estadios 4 y 5 de la ERC.

### Glinidas

La eliminación de la repaglinida es principalmente biliar, lo que puede hacerla útil en cualquier estadio de la ERC. La nateglinida, menos potente, que tiene un metabolismo hepático con numerosos metabolitos activos que se eliminan por vía renal, está contraindicada en la ERC estadios 3-5.

### Glitazonas

Se metabolizan en el hígado y se excretan por las heces, por lo que pueden utilizarse en cualquier estadio de la ERC. La pioglitazona es la única comercializada en España y, debido al riesgo de edemas y de provocar insuficiencia cardíaca, se aconseja, con precaución, en los estadios 4-5 de la ERC.

**Tabla 3.** Estadios de la enfermedad renal crónica

Estadio	Descripción	FG estimado (ml/m/1,73 m <sup>2</sup> )
1	Daño renal con FG normal	≥ 90
2	Daño renal con FG ligeramente disminuido	60-89
3A	Disminución moderada del FG con o sin otro daño renal	45-59
3B	Disminución moderada del FG con o sin otro daño renal	30-44
4	Disminución grave del FG con o sin otro daño renal	15-29
5	Insuficiencia renal terminal o necesidad de tratamiento renal sustitutivo	< 15 o diálisis

Añadir el sufijo «p» en caso de presencia de proteinuria.

FG: filtrado glomerular.

National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis 2002;39(2 Suppl 1):S1-266<sup>8</sup>.

The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease. National Clinical Guideline for Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. Clinical guidelines, CG73<sup>10</sup>.

### Inhibidores de las $\alpha$ -glucosidasas

La acarbosa y el miglitol bloquean las  $\alpha$ -glucosidasas de las vellosidades del intestino delgado, de modo que retrasan la absorción de la glucosa, con la consiguiente menor elevación glucémica posprandial. Como monoterapia, su eficacia es muy limitada y su mayor utilidad es en combinación con otros ADO (excepto glinidas, al actuar también en la glucemia posprandial). La acarbosa prácticamente no se absorbe y está contraindicada en estadios 4-5 de la ERC. El miglitol se absorbe bien, no se metaboliza y se elimina por vía renal. Sus concentraciones plasmáticas aumentan en pacientes con insuficiencia renal, por lo que está contraindicado en caso de ERC.

### Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

En la actualidad sólo se pueden utilizar en la ERC leve (FG > 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), aunque hay estudios clínicos en marcha para su aprobación en casos de ERC moderada o grave (estadios 3, 4 y 5 de ERC). En Estados Unidos está

permitido su uso en insuficiencia renal moderada-grave, aunque reduciendo su dosificación a la mitad o cuarta parte, según el fármaco y el grado de insuficiencia. La lina-gliptina, de excreción biliar, se puede usar en la insuficiencia renal.

Los **análogos del GLP-1**, exenatida y liraglutida, no se recomiendan con FG < 60 ml/min.

Las indicaciones y contraindicaciones de los distintos grupos de ADO en diferentes estadios de la ERC se detallan en la tabla 4.

### RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Nuestro paciente de 67 años, con DM2 de 13 años de evolución, presenta una HbA<sub>1c</sub> de 7,4%, aceptable por la duración de su DM2 y por la presencia de ERC estadio 3A (FG: 51,1 ml/m/1,73 m<sup>2</sup> y presencia de proteinuria de 380 mg/g), con mal control de su PA, perfil lipídico alterado con c-LDL de 152 mg/dl y con un riesgo cardiovascular

**Tabla 4.** Antidiabéticos orales en la enfermedad renal crónica (estadio)

Fármaco	IR moderada (3) (FG 30-60 ml/m)	IR grave (4) (FG < 30 ml/m)	IR terminal (5) (FG < 15 ml/m)	Comentarios
Metformina	Monitorizar FG y reducir dosis si 30-45 ml/m	No usar	No usar	Ficha técnica no usar si FG < 60 ml/m
SU	Sólo gliquidona	No usar	No usar	Riesgo hipoglucemias
Glinidas				Riesgo hipoglucemia
Repaglinida	Sí	Sí	Sí	Interacción con gemfibrocilo
Nateglinida	No usar	No usar	No usar	
Inhibidores $\alpha$ -glucosidasas	Sólo acarbosa No miglitol	No usar	No usar	
Glitazonas (pioglitazona)	Sí	Sí	Sí, con precaución	Edemas, riesgo de IC congestiva
IDPP4	Si FG < 50 ml/m			
Sitagliptina	50 mg/día	25 mg/día	No usar	
Vildagliptina	50 mg/día	50 mg/día	No usar	
Saxagliptina	2,5 mg/día	2,5 mg/día	No usar	
Linagliptina	Sí	Sí	Sí	No reducir dosis
Análogos GLP-1	No usar	No usar	No usar	
Insulina	Sí	Sí	Sí	Reducir dosis en IRC avanzada

FG: filtrado glomerular; GLP-1: péptido similar al glucagón 1; IDPP4: inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa 4; IC: insuficiencia cardíaca; IR: insuficiencia renal; IRC: insuficiencia renal crónica; SU: sulfonilureas.



muy alto. Además, describe varios episodios de probables hipoglucemias sintomáticas sin confirmación analítica.

Para su control glucémico, sigue tratamiento con metformina (contraindicada en la ficha técnica con FG < 60 ml/m) y glibeprida, una SU que junto a las glinidas son los dos grupos de ADO que con mayor frecuencia producen hipoglucemias, riesgo que se incrementa en pacientes con ERC y edad avanzada, como es su caso. Esta doble circunstancia, hipoglucemia y ERC, nos plantea la necesidad de modificar el tratamiento actual que sigue el paciente. Existen varias alternativas:

- Mantener la metformina (varias guías, entre ellas la NICE<sup>2</sup>, consideran apropiado su uso con FG > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y añadir un segundo ADO diferente de SU y repaglinida, por su mayor riesgo de hipoglucemias en este tipo de pacientes. Como segundo fármaco se puede utilizar la pioglitazona, única glitazona aprobada para su uso en España; tiene la ventaja de no provocar hipoglucemias y la desventaja de producir aumento de peso y retención hidrosalina. Además, su uso se ha relacionado con un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga, hecho que se ha de tener en cuenta en personas de edad con predisposición a este tipo de enfermedades.
- Una segunda alternativa sería asociar un IDPP4 como segundo fármaco o una combinación fija de metformina con sitagliptina o vildagliptina. Sus ventajas son el escaso riesgo de hipoglucemia y su efecto neutro sobre el peso.
- Otra opción consiste en iniciar la insulización con monodosis nocturna de insulina de acción lenta, 0,2 UI/kg de peso y mantener la metformina con ajuste de dosis hasta conseguir los objetivos de glucemias capilares en ayunas entre 70-130 mg/dl. Desventajas: riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso.

En nuestro paciente, que vive solo, además de insistir en mejorar sus estilos de vida para disminuir el peso, se decidió sustituir la glibeprida por un IDPP4, la sitagliptina, en combinación con metformina 50/1.000 mg/12 h, por el menor riesgo de hipoglucemias y el efecto neutro sobre el peso de la combinación. También se modificó el tratamiento de su hipertensión añadiendo hidroclorotiazida al tratamiento (20 mg enalapril/25 mg hidroclorotiazida), se añadió 20 mg de simvastatina para tratar su dislipemia y se le recomendó nuevamente el abandono del tabaco. Se le citó para revisión en tres meses con analítica y controles de su PA para una nueva evaluación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S12-63.
2. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence). Clinical guideline CG87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/CG87/NiceGuidance/pdf/English>.
3. Cryer PE, Davis SN, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902-12.
4. American Diabetes Association. Committee Reports and Consensus Statements. Workgroup on Hypoglycemia: defining and reporting hypoglycaemia in diabetes: a report of the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-9.
5. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA* 2010;303:1410-8.
6. Mata Cases M. Antidiabéticos orales e hipoglucemias. Artículo de revisión. *Diabetes Práctica* 2011;2(3):111-21. Disponible en: [http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1\\_antidiabeticos.pdf](http://www.diabetespractica.com/pdf/num5/1_antidiabeticos.pdf).
7. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, Goldsmith CH, Clase CM. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389-94.
8. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.
9. The National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Chronic Kidney Disease. National Clinical Guideline for Early Identification and Management of Chronic Kidney Disease in Adults in Primary and Secondary Care. Clinical guidelines, CG73. 2008. Disponible en: [www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG073FullGuideline.pdf).
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Diagnosis and Management of Chronic Kidney Disease: Guideline 103, 2008. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/103/index.html>.
11. Montañés Bermúdez R, Gràcia García S, Pérez Surribas D, Martínez Castela A, Bover Sanjuán J; Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular; Sociedad Española de Nefrología. Documento de consenso. Recomendaciones sobre la valoración de la proteinuria en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2011;31(3):331-45.