

Manejo de la insuficiencia renal del paciente diabético





Moderador

Dr. de Álvaro, el pronóstico de la nefropatía diabética depende, entre otras cosas, de que se efectúe un diagnóstico precoz, y un seguimiento adecuado. ¿Cuáles serían las recomendaciones que podrían hacerse en este sentido?

Dr. de Álvaro

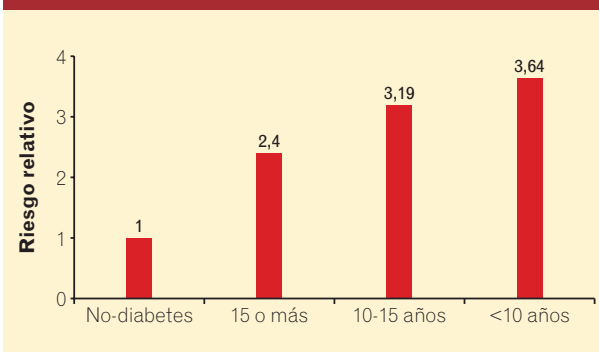
La nefropatía diabética constituye un problema de salud. La suma de daños multisistémicos de la diabetes mellitus en los pacientes con nefropatía diabética avanzada, hace muy difícil el manejo de estos enfermos. Los altos costos humanos, sociales y económicos, justifican su prevención y tratamiento correctos. Corresponde a los servicios de salud de la atención primaria, tomar el papel protagónico en el tratamiento de estos enfermos, pues con sus intervenciones tempranas pueden prevenir o retrasar el desarrollo de la nefropatía diabética.

La pregunta que me hace podría responderse de forma simplista: sin duda, la nefropatía diabética debe detectarse lo antes posible. Es esencial diagnosticar a los pacientes en riesgo y empezar a actuar lo antes posible en la prevención y en el tratamiento adecuado de los factores de riesgo de la nefropatía diabética y de las demás complicaciones de la diabetes, pero debemos tener siempre en mente que la verdadera prevención de la nefropatía diabética empieza por la prevención de la aparición de diabetes en sí misma.

En una proporción demasiado elevada de pacientes, el diagnóstico de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) coincide con el diagnóstico de afectación renal (eliminación urinaria de albúmina elevada y/o enfermedad renal crónica) y, en muchos casos, coincidiendo con la aparición de eventos cardiovasculares graves. Sabemos que, en los pacientes con DM2, las alteraciones metabólicas y la génesis de las alteraciones vasculares y renales anteceden, por término medio, en 5 años al diagnóstico de la diabetes, y que el diagnóstico clínico de diabetes no es más que una convención basada en el conocimiento de que, a partir de 125 mg/dl, se produce un incremento progresivo de las alteraciones microvasculares. Pero sabemos también que el incremento en las alteraciones macrovasculares se produce con incrementos de glucemia menores y que para la reducción de la mortalidad relacionada con alteraciones del metabolismo de la glucosa, debemos actuar mucho antes, combatiendo la obesidad, el tabaquismo, la hiperglucemia postprandial y tratando de forma precoz la dislipemia, la hipertensión, etc., en esta población (**figura 4-1**).

El planteamiento, por tanto, del diagnóstico y tratamiento precoz de la nefropatía diabética y del resto de las complicaciones de la diabetes pasa por establecer protocolos de vigilancia y actuación desde los estamentos sociales y políticos, asociaciones de pacientes y asociaciones médicas para la prevención y tratamiento. De alguna forma, estamos obli-

FIGURA 4-1 • Riesgo de infarto de cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en 117.629 mujeres con seguimiento de 20 años antes del desarrollo de diabetes tipo 2, comparado con las mujeres que no desarrollaron diabetes tras 30-35 años de seguimiento



Hu, *et al*: Diabetes care 2002

gados a mantener el espíritu que iluminó la creación de la optimista Declaración de Sant Vincent. Aunque sus deseos y objetivos estuvieran muy por encima de lo que en realidad era alcanzable, creo que, de alguna manera, contribuyó a crear un espíritu de lo que debería ser posible, para mejorar la detección, prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

Un principio básico de la medicina es que la prevención se basa en actuar sobre los pacientes en riesgo cuanto antes mejor y que el rendimiento de cualquier intervención es mejor cuanto más precoz, no sólo en términos económicos, sino sobre todo en

vidas ganadas y menor sufrimiento por los pacientes. Este planteamiento se basa en que, en principio, la prevención de la nefropatía diabética es posible y, en cierta medida, al menos, la prevención de la DM2 es también posible.

La diabetes, fundamentalmente la DM2, es la causa principal de insuficiencia renal en los países desarrollados. Estudios recientes han demostrado que las personas con riesgo de desarrollar DM2 pueden reducir la aparición de diabetes mediante cambios en el estilo de vida y con tratamiento farmacológico^{1,2}. En el momento presente, sin embargo, no es posible prevenir la aparición de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1).

Es importante destacar que la nefropatía diabética no es sólo perniciosa para el paciente diabético en cuanto al riesgo de desarrollo de insuficiencia renal, sino un potente marcador de afectación micro y macrovascular generalizado. Los pacientes con nefropatía diabética, desde los estadios más precoces de afectación renal, como la presencia de microalbuminuria (MAu), se asocian a un incremento en la morbilidad y mortalidad, fundamentalmente de causa cardiovascular. Cualquier incremento en la progresión a través de los estadios en los que se ha dado en clasificar la progresión de la enfermedad renal, desde la aparición de MAu hasta la pérdida de la función renal y necesidad de tratamiento renal sustitutivo, está jalonado de un incremento progresivo en la incidencia de morbilidad y mortalidad cardiovascular. Se ha calcula-

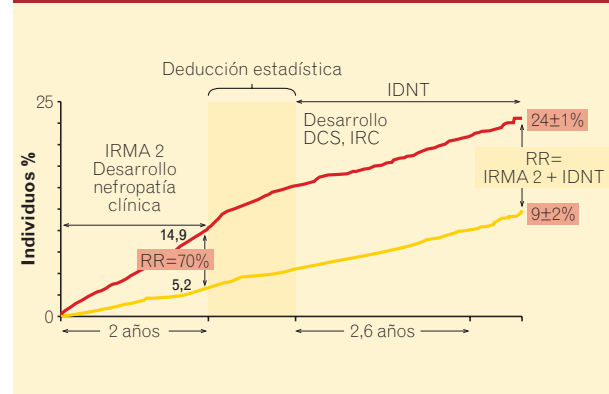


do que, por cada paciente diabético que alcanza fases terminales de enfermedad renal, hay 20 que fallecen de forma prematura por complicaciones cardiovasculares.

Cualquier intervención que se acompañe de una disminución en la progresión de la nefropatía diabética tiene su reflejo en una disminución más significativa en la prevención de acontecimientos cardiovasculares. Es de tal magnitud esta relación, que podemos utilizar la afectación renal del diabético como un excelente marcador de la efectividad de nuestras actuaciones, siendo éste el motivo por el que, frecuentemente, se ha utilizado la progresión de la eliminación urinaria de albúmina o de la pérdida de función renal como marcador subrogado de progresión de afectación vascular en los diabéticos.

En la **figura 4-2** se ilustra gráficamente el efecto acumulativo que tiene la actuación sobre una sola línea de acción terapéutica con efecto conocido sobre la evolución de la nefropatía diabética, como es el bloqueo del sistema renina-angiotensina. Si unimos el beneficio producido en la reducción de la progresión de MAu a proteinuria (Pu) del estudio IRMA 2 (70%)³ al beneficio combinado del IDNT (24%)⁴, nos permitirá ver, de una forma gráfica, la potenciación del beneficio acumulado en los pacientes. A este beneficio habría que añadir el demostrado por el estudio Benedict⁵ en la prevención de la aparición de MAu, y esto sólo a través de la modificación de un

FIGURA 4-2 • Ilustración gráfica del efecto combinado de los estudios IRMA 2 e IDNT, sobre la evolución de la nefropatía diabética en diabéticos tipo 2



factor de riesgo. Al efecto en la prevención del bloqueo del sistema renina-angiotensina, habría que añadir el efecto en la prevención del desarrollo de micro y macroangiopatía producido por un control estricto de la glucemia, control de la hipertensión, control de la hipercolesterolemia, prevención del tabaquismo, prevención del desarrollo de la diabetes con ejercicio físico y pérdida de peso, etc.

Moderador

La biopsia renal ofrece una valiosa información respecto a la etiología de la nefropatía. En su opinión, ¿cuándo estaría indicada esta medida diagnóstica en un paciente diabético?

Dr. de Álvaro

La aparición de Pu en pacientes diabéticos es ocasionalmente debida a enfermedades glomerulares diferentes de la nefropatía diabética, como la nefropatía membranosa, la enfermedad de mínimos cambios, la nefropatía por IgA, la glomerulosclerosis focal, la púrpura de Schönlein-Henoch, el síndrome de la membrana basal delgada (Alport), y otras.

Sin embargo, en la mayoría de los pacientes diabéticos, la presencia de afectación renal está relacionada con nefropatía diabética o con otras alteraciones renales relacionadas con la diabetes, en las que la biopsia renal no produce información relevante en cuanto a su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, por lo que no estaría indicada su realización. El dilema se presenta cuando hay que decidir qué pacientes se pueden beneficiar de la realización de una biopsia renal y cuáles no.

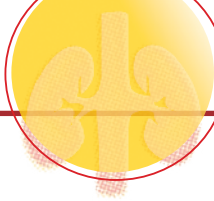
En primer lugar, quiero resaltar que con las técnicas actuales para la realización de biopsia renal (biopsias dirigidas por ecografía, RMN o TAC, nuevas agujas automáticas desechables, etc.), el número de complicaciones graves se ha reducido de forma sensible, así como su diagnóstico precoz y tratamiento por embolización, lo que limita los efectos del sangrado, que es la complicación más frecuente relacionada con esta técnica. En los pacientes con alteraciones de la coagulación, podría hacerse con acceso por vía venosa, lo que limita la posibilidad de sangrado. Por

lo tanto, no estaría justificado adoptar actitudes muy restrictivas para la realización de una biopsia renal, que deberá llevarse a cabo siempre que existan dudas razonables de la existencia de una nefropatía no diabética que pueda beneficiarse de los hallazgos aportados por la misma.

En los pacientes con DM1 está bastante sistematizada la indicación de la biopsia renal. A ello contribuye la juventud de los pacientes y el conocimiento de la enfermedad desde su inicio. La concordancia entre retinopatía y nefropatía favorecen la detección de afectaciones renales no relacionadas con la diabetes. Sin embargo, en los pacientes con DM2, estos marcadores no son de gran ayuda. En todo caso, la indicación de biopsia debe ser siempre individualizada y, ante cualquier duda, es necesaria la consulta a un nefrólogo.

Las recomendaciones a este respecto se consignan en la **tabla 4-1**.

En un estudio multicéntrico realizado en 393 biopsias practicadas en pacientes con DM2^o, el 17% presentaba lesiones glomerulares secundarias a enfermedades sobreañadidas a la nefropatía diabética (clase 3a) y en el 27% de los casos se encontró una lesión glomerular sin relación con la nefropatía diabética (clase 2b) (**tabla 4-2**). Sin embargo, debe señalarse que no existe ningún estudio controlado sobre la afectación renal en los diabéticos. Todas las series publicadas contienen sesgos, que dependen de las actitudes de cada grupo ante la indica-

**TABLA 4-1** • Recomendaciones para la realización de biopsia renal en el paciente diabético**Para pacientes con DM1:**

1. Ausencia de retinopatía diabética. Existe una elevada concordancia entre retinopatía y nefropatía diabética (90%).
2. Presencia de anormalidades urinarias (Pu y/o hematuria), caracterizada por dismorfismo eritrocitario o la presencia de cilindros hemáticos).
3. Aparición temprana de Pu en la evolución de la diabetes (menos de un 5% de los diabéticos desarrollan Pu en los primeros 10 años de enfermedad, y es una excepción en los primeros 5 años).
4. Aparición brusca de Pu de rango nefrótico en pacientes previamente controlados.
5. Las indicaciones descritas para los pacientes con DM2 son también aplicables para los diabéticos tipo 1.

Para pacientes con DM2:

1. La asociación entre retinopatía y nefropatía diabéticas en la DM2 no es tan estrecha (60% aproximadamente) como la registrada en la DM1, por lo que la ausencia de retinopatía no excluiría la probabilidad que la nefropatía fuera diabética.
2. Presencia de anormalidades urinarias (Pu y/o hematuria), caracterizada por dismorfismo eritrocitario o la presencia de cilindros hemáticos). Aunque la presencia de microhematuria es compatible con nefropatía diabética, la presencia de hematuria macroscópica o la presencia de cilindros hemáticos sugieren enfermedad renal primaria. La asociación de microhematuria/hematuria con enfermedad renal primaria es más frecuente en publicaciones procedentes del sudeste asiático y Oceanía, donde es más frecuente la nefropatía por IgA.
3. En los diabéticos tipo 2, no es aplicable el criterio relacionado con el tiempo de diagnóstico de diabetes, ya que por término medio se estima una duración de la diabetes de 5-10 años previa al diagnóstico, y en esta población es más frecuente la posible asociación de enfermedades glomerulares primarias que en la DM1.
4. Aparición simultánea de alteraciones clínicas o inmunológicas no relacionadas con la diabetes.
5. Aparición de nefropatía rápidamente progresiva.
6. Síndrome nefrítico agudo.

TABLA 4-2 • Frecuencia de enfermedad glomerular superpuesta sobre nefropatía diabética [clase 3a] y sin nefropatía diabética [clase 3b]

DIAGNÓSTICO	Nº DE CASOS	CLASE 3A TOTAL (%)	CLASE 3B TOTAL (%)
Glomerulonefritis membranosa	41	10 (24,3)	31 (75,6)
Glomerulonefritis por IgA	36	12 (33,3)	24 (66,6)
Glomerulonefritis postinfecciosa	37	26 (70,2)	11 (29,7)
MCD/FSGS	22	0 (0,0)	22 (100)
Glomerulonefritis extracapilar	17	8 (47,0)	9 (52,9)
Glomerulonefritis con crioglobulinemia	12	11 (91,6)	1 (8,3)
Otras glomerulonefritis	12	1 (8,3)	11 (91,9)
Total	177	68 (38,4)	109 (61,6)

ción de realización de la biopsia renal. Indicaciones más o menos estrictas de realización de biopsia renal en los diabéticos pueden crear grandes diferencias en los resultados. En cualquier caso, todos los estudios están realizados en pacientes en los que se indicó la biopsia ante la sospecha de una afectación renal no relacionada con la nefropatía diabética, lo que debe ser tenido en cuenta al valorar la información que se ofrece⁷.

Moderador

El manejo de la insuficiencia renal en las personas con diabetes es importante, dado que muchas veces, la sintomatología urémica agrava determinados síntomas propios de las complicaciones de la diabetes.

En este sentido, ¿el tratamiento de la anemia que acompaña a la insuficiencia renal con eritropoyetina tiene en el paciente diabético alguna característica determinada?

Dr. de Álvaro

Uno de los problemas de los pacientes con enfermedad renal crónica (IRC), y más aún en los pacientes con diabetes, es que la anemia es infradiagnosticada y, por tanto, infravalorada e infratratada. Los datos publicados indican que aproximadamente el 50% de los pacientes con IRC en estadio 3 y 4 están anémicos (definidos como Hb <12 g/dl), y que la presencia de anemia es del 75% en los pacientes en estadio 5.



La presencia de anemia se inicia precozmente en el curso de la insuficiencia renal y empeora conforme progresa el deterioro de la IRC. Aunque la presencia de anemia en los pacientes con IRC se relaciona principalmente con el descenso en la producción de eritropoyetina (Epo), en muchas ocasiones concurren otras causas, como las pérdidas hemáticas crónicas, la inhibición de la eritropoyesis por inflamación, deficiencias nutricionales, hiperparatiroidismo secundario o la acumulación de toxinas urémicas inhibitorias de la eritropoyesis⁸.

En los pacientes diabéticos, la anemia se manifiesta más precozmente que en otras causas de IRC. Aunque las causas no están bien definidas, se han descrito, en los pacientes diabéticos con anemia sin insuficiencia renal, niveles inferiores de Epo comparados con los pacientes anémicos no diabéticos. Se ha especulado que esta menor respuesta eritropoyética de los pacientes con diabetes sin nefropatía podría deberse a un daño intersticial renal temprano o a mecanismos de glicosilación, que interfieren con la producción renal de Epo. En los pacientes diabéticos tipo 1 con nefropatía incipiente, se ha descrito la presencia de anemia relacionada a la presencia de neuropatía autonómica severa, sugiriendo que la denervación renal secundaria a la neuropatía autonómica, en presencia de daño en las células productoras de Epo de la corteza renal, podría ser la causa.

Al déficit relativo de Epo, se une con frecuencia una menor respuesta eritroide asociada a inflamación

y deficiente control de la diabetes y a la frecuente presencia en los pacientes diabéticos de los otros factores anteriormente enunciados que facilitan la presencia de anemia (pérdidas hemáticas crónicas y desnutrición asociadas a gastroparesia, infecciones e inflamación asociadas a escaras, etc.).

La anemia, dejada sin tratamiento, puede afectar negativamente a las funciones cardíaca y cognitiva, así como a la calidad de vida. La presencia de anemia se asocia de forma independiente a un incremento de la mortalidad en los enfermos con IRC. Queda por dilucidar si la corrección de la anemia se asocia a una disminución en la mortalidad, y desconocemos exactamente cuál debería ser el momento del inicio y el nivel objetivo de corrección de la anemia en estos pacientes.

Varios estudios recientemente publicados (estudios CREATE y CHOIR, fundamentalmente), comparando una corrección parcial de la anemia con la casi normalización de la Hb, no demostraron una mejoría de la mortalidad, e incluso registraron un incremento en las complicaciones cardiovasculares, al intentar normalizar el nivel de la hemoglobina en los pacientes con IRC en estadio 3 y 4. En los pacientes sometidos a hemodiálisis, el intento de normalización de la hemoglobina se asocia con un incremento en la mortalidad y de otras complicaciones, posiblemente en relación con la hemoconcentración durante la hemodiálisis. Está por definir, sin embargo, si estos hallazgos son aplicables a todos los pacientes con IRC y la relación de los diferentes nive-

les de Hb con la calidad de vida de estos pacientes. El estudio TREAT ayudará, sin duda, a aclarar estas cuestiones.

La anemia ha sido correlacionada con la presencia de hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca (al inicio de la diálisis o en el primer año de tratamiento). También se correlacionó con los síntomas de ángor. La hipertensión arterial y la hipertrofia ventricular izquierda son los principales riesgos de mortalidad. La hipertrofia ventricular izquierda producida por la anemia sostenida es excéntrica, en contraste con la hipertrofia ventricular izquierda concéntrica producida por la hipertensión arterial. La presencia de hipertrofia ventricular es un importantes predictor de morbilidad y mortalidad entre los pacientes sometidos a diálisis. Esta hipertrofia ventricular es más probable en pacientes con IRC y hematocrito inferior a 33%, aumentando el riesgo de mortalidad en 2,9 veces. Varios estudios han demostrado la disminución de la masa ventricular izquierda en relación con el tratamiento de la anemia. Estos estudios muestran que el tratamiento precoz de la anemia en fases asintomáticas de la enfermedad cardíaca, o previo al desarrollo de cambios estructurales irreversibles, podría ser especialmente beneficioso en pacientes con IRC.

En cuanto a los beneficios del tratamiento de la anemia en la IRC, debe subrayarse que existe abundante evidencia de que la calidad de vida, morbilidad cardiovascular, capacidad de ejercicio, función inmune, endocrina y sexual mejoran, tanto en pa-

cientes en prediálisis como en pacientes dializados, cuando la hemoglobina aumenta a valores mayores de 10-11 g/dl. También disminuyen las tasas de hospitalización en estos pacientes.

Dado que mucha de la mortalidad precoz (en los primeros 90 días) de la hemodiálisis es de causa cardiovascular y, por lo tanto, producida por eventos que sucedieron previamente al comienzo del tratamiento sustitutivo de la función renal, es importante la corrección de los factores implicados en el período de seguimiento previo. Entre estos factores, ya mencionamos la importancia de la anemia en la producción de hipertrofia ventricular izquierda y la posibilidad de su reversión con el tratamiento de la misma.

Moderador

Si llegamos a una etapa de insuficiencia renal terminal, debe plantearse el tratamiento con diálisis; las tres siguientes preguntas están relacionadas con este tema. En primer lugar, ¿qué grado de importancia atribuye a la remisión precoz al nefrólogo del paciente diabético con enfermedad renal crónica (ERC)?

Dr. de Álvaro

Los beneficios del tratamiento preventivo en el paciente con nefropatía diabética están bien establecidos, y una atención adecuada por parte de personal experto es esencial. Los pacientes diabéticos



con ERC constituyen una población que se beneficia especialmente de las estrategias de tratamiento de los factores de riesgo vascular y renal. Comenzar el tratamiento de forma precoz y adecuada es esencial para prevenir acontecimientos adversos.

El patrón de remisión de los pacientes diabéticos al nefrólogo (precoz, tardío o no remisión) pueden diferenciar de forma sustancial la evolución posterior de los pacientes⁹. La remisión del paciente al nefrólogo “a tiempo”, definido ello como su remisión con una antelación de al menos 12 meses antes de la necesidad de diálisis, o mejor aún, la remisión precoz del paciente, definido ello como el cuidado nefrológico regular durante al menos 3 años antes de la necesidad de tratamiento sustitutivo, reviste crucial importancia de cara a la evolución del paciente en diálisis.

Los pacientes referidos de forma tardía suelen tener más edad, en la mayoría de los casos inician hemodiálisis con accesos vasculares temporales, y presentan una elevada comorbilidad asociada y alteraciones hematológicas, hormonales y metabólicas (anemia, malnutrición, hiperparatiroidismo, hiperfosfatemia, acidosis metabólica, hipertensión, insuficiencia cardíaca, etc.).

Moderador

¿Cuándo debe iniciarse tratamiento dialítico en el paciente diabético?

Dr. de Álvaro

No existe un criterio objetivo uniforme que indique cuándo se debe iniciar tratamiento con diálisis. Los nefrólogos inician tratamiento con diálisis en base a la evolución observada de los síntomas y signos urémicos y de los resultados de la bioquímica, como la creatinina sérica y el aclaramiento de creatinina.

La aparición de síntomas urémicos es variable en pacientes con progresión lenta de la enfermedad renal, y en el paciente diabético esto puede ser fácilmente confundido con las complicaciones gastrointestinales tan frecuentes en estos pacientes. Los parámetros de malnutrición pueden estar también presentes en los pacientes diabéticos como consecuencia de complicaciones comórbidas, y no directamente relacionados con la insuficiencia renal, y por tanto, no son mejorables con la iniciación precoz del tratamiento dialítico.

Por otra parte, es apropiado preguntarnos si esperar a que aparezca sintomatología urémica para iniciar diálisis puede ser uno de los factores que explica la elevada mortalidad y la baja tasa de rehabilitación de los pacientes diabéticos en diálisis. Cuanto menor es la función renal residual, mayor es el riesgo de malnutrición, hipalbuminemia, hipertensión, expansión de volumen extracelular, y otras alteraciones metabólicas y funcionales que incrementan el riesgo de una menor supervivencia.

Las guías DOQI para una óptima iniciación de la diálisis se basan ampliamente en cuestiones subjetivas. Antes de decidir iniciar un tratamiento, debe valorarse si esta decisión mejorará la evolución del paciente.

Así pues, ante la falta de criterios objetivos, los siguientes parámetros pueden ayudar a tomar una correcta decisión:

1. Creatinina plasmática. La iniciación de la diálisis debería ser firmemente establecida con aclaramientos inferiores a 15 ml/min.
2. Se debería iniciar diálisis en cualquier momento que aparezcan signos de malnutrición en un paciente con ERC.

Hasta el momento presente, no existen datos que ofrezcan un claro beneficio de adelantar, como regla general, el inicio de la diálisis con los criterios anteriormente señalados. No existen estudios controlados que valoren la evolución de los pacientes con un inicio precoz o en tiempo. Sin embargo, sobre todo en los pacientes con situación hemodinámica inestable y con tendencia a la malnutrición, como sucede frecuentemente en los diabéticos, el inicio precoz de la diálisis puede hacer descender la probabilidad de complicaciones y mejorar la rehabilitación y supervivencia de los pacientes.

Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal severa tienen habitualmente una comorbilidad vascular más severa y peor tolerancia a la retención de líquido extracelular, por lo que, aunque no se tengan

datos concluyentes de un beneficio probado en la supervivencia, el inicio precoz de la diálisis puede tener 2 importantes beneficios en estos pacientes: mejorar el control de la presión arterial y mejorar la función miocárdica.

La disfunción miocárdica es frecuente en los diabéticos conforme se acerca la necesidad de diálisis. Está descrito un incremento en la fibrosis miocárdica y una reducción en la fosfocreatina en los corazones urémicos. La disfunción diastólica, caracterizada por un incremento en la presión ventricular diastólica con reducción del volumen final diastólico y fracción de eyección preservada es frecuente en los pacientes diabéticos con ERC avanzada. La frecuencia de insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) es 2 veces más elevada en los varones y 5 veces más elevada en las mujeres que en los pacientes no diabéticos. Los pacientes con ICC se pueden beneficiar de un inicio precoz de la diálisis antes de que sobrevengan descompensaciones agudas, tan frecuentes, desgraciadamente, en el periodo prediálisis (**figura 4-3**).

Moderador

¿Cuál sería la modalidad de tratamiento renal sustitutivo más adecuada en el paciente diabético?

Dr. de Álvaro

El paciente diabético puede ser tratado con cualquiera de las técnicas de tratamiento renal sustitutivo: hemodiálisis en todas sus modalidades, diálisis

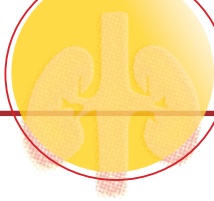
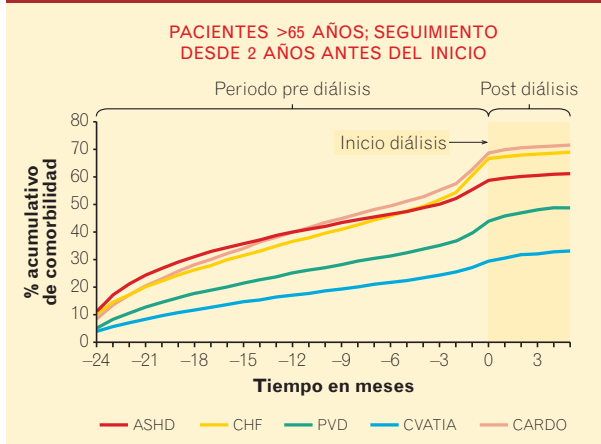


FIGURA 4-3 • Incremento de la comorbilidad en los pacientes en los últimos meses de seguimiento antes del inicio del tratamiento renal sustitutivo



Fuente: USRDS

peritoneal—diálisis peritoneal continua ambulatoria manual o con cicladora (continua o intermitente)—y trasplante renal. A continuación, resumimos las diferencias más significativas entre las diferentes opciones de tratamiento.

1. Diálisis frente a trasplante renal en el paciente diabético. La supervivencia de los pacientes diabéticos con trasplante renal varía del 45 al 75% a los cinco años. Estos resultados, aunque inferiores a los de los pacientes no diabéticos, son mucho mejores que los de los pacientes en diálisis. El trasplante se asocia, además, a una mejor calidad de vida y mejor rehabilitación.

Algunos de los beneficios asociados al trasplante renal están relacionados claramente con la selección de los pacientes. Los pacientes que reciben trasplante renal son habitualmente más jóvenes, con menos frecuencia son pacientes con DM2 y tienen menos complicaciones vasculares. Sin embargo, estos resultados mejores obtenidos con el trasplante renal se mantienen incluso si se comparan con los de pacientes diabéticos relativamente sanos que, siendo candidatos al trasplante renal, no fueron trasplantados.

Aunque son muchos los factores de selección que influyen en los resultados finales, es posible que la restauración de la función renal a límites casi normales después del trasplante renal retarde la progresión de la enfermedad microvascular.

2. Hemodiálisis frente a diálisis peritoneal en el paciente diabético. El efecto relativo de la hemodiálisis y la diálisis peritoneal sobre la supervivencia de los pacientes diabéticos no está suficientemente aclarado, al variar los criterios de selección de pacientes de un centro a otro y de un país a otro, y al existir diferencias en el conocimiento y utilización de las técnicas de diálisis que influyen de forma determinante en las tasas de supervivencia de un centro a otro. Esto es especialmente cierto para los pacientes en diálisis peritoneal, en los que el grado de experiencia del centro en el diagnóstico y prevención de complicaciones tiene una influencia decisiva en el resultado final.

La elección de la modalidad de tratamiento dialítico debe realizarse en función de las necesidades y habilidades del paciente, de sus problemas médicos y de las características logísticas y económicas. La hemodiálisis es la técnica más difundida de tratamiento en los pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin querer entrar en un análisis específico sobre esta técnica, sólo comentaremos que, en la actualidad, gracias al avance tecnológico de los monitores de diálisis, que facilitan un adecuado control hemodinámico, y la generalización del bicarbonato como tampón, han mejorado los resultados y la tolerancia de este tratamiento en los pacientes diabéticos.

Moderador

Dr. de Álvaro, ¿qué opina del trasplante de riñón y del trasplante de páncreas en la insuficiencia renal crónica en fase terminal?

Dr. de Álvaro

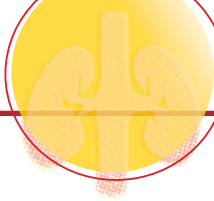
El tratamiento de elección del paciente con insuficiencia renal crónica en fase terminal (IRCT) es el trasplante renal, aislado o asociado al trasplante de tejido pancreático, puesto que se ha observado que el trasplante renal mejora la supervivencia del paciente diabético con IRCT, así como su calidad de vida. Por tanto, el tratamiento renal sustitutivo de elección para el paciente diabético es el trasplante renal.

A pesar de sus ventajas respecto a los otros tratamientos, el cuidado de los pacientes con diabetes impone riesgos adicionales, comparados con los pacientes no diabéticos, tanto en la evaluación del paciente antes del trasplante, como en los cuidados después del trasplante.

Los principales retos a afrontar están relacionados con su elevada incidencia de enfermedades cardiovasculares, un incremento en el riesgo de infecciones bacterianas y fúngicas y un difícil control de la glucemia, ya que los fármacos inmunosupresores utilizados en el trasplante (esteroides, calcineurínicos y rapamicina) pueden generar, además, otros efectos secundarios, como hiperlipemia, hipertensión arterial, obesidad, etc.

La supervivencia media de los pacientes en tratamiento con diálisis a los 5 años es aproximadamente del 33%. La supervivencia a los 5 años en los pacientes diabéticos con trasplante de riñón (de donante vivo y de cadáver juntos) es del 75,7% en los pacientes trasplantados entre 1997 y 2004. Sin embargo, estas referencias incluyen sesgos relacionados con la mayor comorbilidad asociada de los pacientes en diálisis. Solamente acceden a los programas de trasplante aquellos pacientes en los que su menor comorbilidad aconseja que sean receptores de trasplante y puedan afrontar sin riesgos el reto que impone el trasplante y el tratamiento inmunosupresor.

En la evaluación del paciente diabético previa al trasplante renal, cabe destacar:



1. Es importante que el paciente diabético esté en contacto con el centro trasplantador, preferiblemente, desde que la aclaración de creatinina es inferior a 30 ml/min, con el fin de ser evaluado y preparado convenientemente.
2. Con el fin de detectar una posible enfermedad coronaria y reducir el riesgo de acontecimientos adversos con el trasplante, los pacientes diabéticos son evaluados utilizando en general para ello pruebas como el ecocardiograma de estrés con dobutamina o la escintigrafía de estrés con talio, y se realiza un cateterismo en caso de síntomas o signos compatibles con enfermedad coronaria, practicando una revascularización coronaria, si es preciso, antes de someter al paciente a trasplante renal. La prevalencia de enfermedad arterial coronaria es del 33-50%. Los pacientes diabéticos con enfermedad coronaria pueden ser asintomáticos o no tener factores de riesgo convencionales.
3. Es necesaria la evaluación vascular periférica, para corregir anomalías y descartar calcificaciones vasculares que impidan una adecuada colocación del injerto.

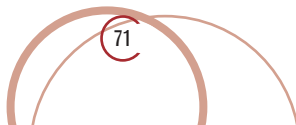
En la evaluación postrasplante, debe tenerse en cuenta que la infección urinaria es frecuente en los pacientes con trasplante renal, y que los pacientes diabéticos presentan más infecciones urinarias que los no diabéticos, debido en gran parte a la alta incidencia de vejiga neurógena en los diabéticos.

Otras complicaciones que diferencian la evolución del enfermo diabético con trasplante renal respecto al paciente no diabético son consecuencia de alteraciones relacionadas con la gastroparesia, la neuropatía autonómica, y úlceras en los pies.

A pesar de todas las posibles complicaciones referidas en los pacientes sometidos a trasplante renal, los pacientes diabéticos han experimentado una sensible mejoría en los resultados obtenidos con el trasplante renal, que es, sin duda, el tratamiento de elección en la actualidad.

La aparición de nefropatía diabética en el riñón injertado puede ser tan precoz como a los 6 años del trasplante, sin embargo, la incidencia de nefropatía diabética no está bien estudiada y se considera no frecuente. La recurrencia de la nefropatía debe ser prevenida con un control glucémico óptimo, así como con un estricto control de los factores de riesgo involucrados en su desarrollo.

Mención aparte merece el trasplante combinado de riñón-páncreas. En efecto, muchas instituciones en el mundo ofrecen el trasplante de riñón y páncreas como una forma de tratamiento para pacientes seleccionados con insuficiencia renal y diabetes tipo 1. De los casi 19.000 trasplantes de páncreas realizados en el mundo entre 1978 y 2002, en el 78% de casos se hizo trasplante simultáneo de riñón-páncreas y en el resto un trasplante secuencial, con trasplante de páncreas posterior al trasplante de riñón, lo que implica un donante diferente para cada órgano, en la



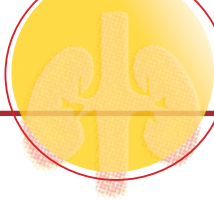
mayoría de los casos con un trasplante de renal de donante vivo y trasplante pancreático de cadáver. Algunos pacientes, en ausencia de enfermedad renal significativa, pueden ser candidatos a un trasplante de páncreas aislado.

El mayor beneficio del trasplante combinado de riñón-páncreas es la mejoría en la calidad de vida del paciente debida a la liberación de la dependencia del tratamiento con insulina y de los repetidos controles de glucemia. La normalización de la glucemia se asocia con la prevención de la progresión, e incluso la reversión parcial, de las complicaciones nefrológicas y neurológicas de la diabetes.

Hay una estabilización y, en algunos casos, mejoría de la neuropatía diabética. No se han descrito grandes mejorías en la evolución de la retinopatía diabética en los pacientes con retinopatía proliferativa avanzada. Otros estudios refieren estabilización o incluso ligera mejoría en pacientes con retinopatía menos severa. La aparición de nefropatía en el in-

jerto es prevenida y, en caso de trasplante de páncreas aislado en pacientes con nefropatía diabética, se han descrito muy esperanzadoras mejorías, confirmadas por la evolución en biopsias renales seriadas a los 10 años del trasplante.

Los resultados más espectaculares se refieren, sin embargo, a la supervivencia del paciente al año y a los 5 años. En 2006, la supervivencia del receptor fue del 95 y 86% respectivamente, muy superior a los resultados de los pacientes diabéticos sometidos a trasplante renal aislado y, por supuesto, mucho mejores que los referidos a los pacientes en diálisis. Es evidente que siempre deben tratarse con cuidado esos datos comparativos, ya que existe un sesgo importante, relacionado no sólo con la selección de pacientes sometidos a trasplante combinado, sino también relacionado con las características del donante, ya que los criterios de selección del donante de páncreas son más rigurosos que los del donante renal de cadáver.



Bibliografía

1. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, Keinänen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M, Finnish Diabetes Prevention Study Group: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
2. Diabetes Prevention Program Research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
3. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P. Irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-878.
4. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Bertl T, Pohl MA, Lewis JB et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.
5. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G, for the BENEDICT Study Group. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 3472-3481.
6. Mazzucco G., Bertani T., Fortunato M et al. Different patterns of renal damage in type 2 diabetes mellitus: a multicentric study on 393 biopsies. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 713-720.
7. Serra A, Romero R, Bayes B et al. Is there a need for changes in renal biopsy criteria in proteinuria in type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; 58: 149.
8. McGonigle RJ, Wallin JD, Shadduck RK, Fisher JW. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984; 25: 437-444.
9. Levin A. Consequences of late referral on patient's outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (suppl 3): 8-13.



NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Prandin 0,5 mg, comprimidos. Prandin 1 mg, comprimidos. Prandin 2 mg, comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. Lista completa de excipientes: Celulosa microcristalina (E460), Difosfato de calcio, anhídrido, Amido de maíz, Amberlita (poliacrilina potásica), Povidona (polividona), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer. **FORMA FARMACÉUTICA:** Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg comprimidos) o de color melocotón (Prandin 2 mg comprimidos), redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMND)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento

debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **Posología y forma de administración:** Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial:** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento:** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes:** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solamente el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHAs)** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. • Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. • Cetoadicosis diabética, con o sin coma. • Embarazo y lactancia (ver Embarazo y lactancia). • Niños menores de 12 años. • Trastornos graves de la función hepática. • Uso concomitante de gemfibrozil (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. General:** Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos clínicos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbose. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o glibitazonas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia del síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio). (ver Reacciones adversas). **Uso concomitante:** El uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar, ya que el perfil de seguridad de esta combinación no se ha establecido a dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. Prandin se debe utilizar con precaución durante la administración concomitante con inductores de CYP2C8 (por ej. Rifampicina y la Hierba de San Juan, Hypericum perforatum). Cuando hay un uso concomitante de rifampicina y repaglinida, se debe ajustar la dosis de repaglinida en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar el tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Grupos específicos de pacientes:** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes < 18 años o en pacientes > 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos in vitro indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim u otros medicamentos anti-diabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), β lqueantes no selectivos, inhibidores (ECA) enzima convertora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozil (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8,1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces la Cmax en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozil. El uso concomitante de gemfibrozil y repaglinida está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, Cmax y t1/2 (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dio lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), puedan tener un efecto similar. Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y Cmax) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un posible mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y Cmax en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimelidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anti-conceptivos orales, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, tiadiazas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **Embarazo y lactancia:** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, se debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **Reacciones adversas:** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como: raras ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Raras: Hipoglucemia. Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, requiriendo asistencia por terceros, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o glibitazonas. **Trastornos gastrointestinales.** Raras: Dolor abdominal y náuseas. Muy raras: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Raras: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. Pueden ocurrir muy raramente reacciones de hipersensibilidad generalizada o reacciones inmunológicas tales como vasculitis. **Trastornos oculares.** Muy raras: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos **Trastornos cardíacos.** Raras: enfermedad cardiovascular. La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos hepatobiliares.** Muy raras: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave. **Sobredosis:** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **Incompatibilidades:** No procede. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsvaerd, Dinamarca. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Prandin 0,5 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 18,33 euros. Prandin 1 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,00 euros. Prandin 2 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,79 euros. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

BIBLIOGRAFÍA: 1) Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porsken B. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2002; 25 (2): 342-346. 2) O E Johansen, K I Birkeland, Defining the Role of Repaglinide in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. Am J Cardiovasc Drugs 2007; 7 (5). 3) Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naive type 2 diabetes. Diabetes Research in Clinical Practice 2001; 53 (3): 141-8. 4) Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colaguri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffit P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 1999; 22(11):199-24. 5) Ozbeck M, Erdogam M, Karadeniz M, et al. Preprandial repaglinide decreases exogenous insulin requirements and HbA1c in type 2 diabetic patients taking insulin treatment. Acta Diabetologica 2006; 43: 148-51. 6) FT Prandin 7) Hasselcher C; Multinational Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. Diabetes Care 2003; 26 (3): 886-91. 8) Marbury TC, Ruckle JL, Hatort P, Andersen MP, Nielsen KK, HUJang WC, Strange P. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. Clinical pharmacology and therapeutics 2000; 67 (1): 7-15. 9) Turk T, Pietruck F, Dollf S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, Heemann U, Witzkel O. Repaglinide in the management of new-onset diabetes after renal transplantation. American Journal of Transplantation 2006; 6(4):842-6. 10) Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinide, in the treatment of type 2 diabetes. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2000; 1.