



Editorial

Guía ERBP sobre la diabetes en la enfermedad renal crónica estadio 3B o mayor: ¿metformina para todos?

ERBP guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher. Metformin for all?

Alberto Martínez-Castelao^{a,b,*}, José Luis Górriz^{b,c},
Alberto Ortiz^{b,d} y Juan F. Navarro-González^{b,e}

^a Hospital Universitario Bellvitge, IDIBELL, Hospitalet, Barcelona, España

^b REDINREN, Instituto de Salud Carlos III, RD16/0009; GEENDIAB, España

^c Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

^d IIS-Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma de Madrid, Fundación Renal Iñigo Álvarez de Toledo-IRSIN, Madrid, España

^e Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife, España

La epidemiología de la diabetes mellitus ha cambiado en los últimos años

La diabetes mellitus (DM) ha supuesto una creciente epidemia en las últimas décadas, dando veracidad a las predicciones del World Health Report en 1997 que estimaban un crecimiento progresivo de la enfermedad en los siguientes 20 años¹. En 2012, la prevalencia de diabetes en EE. UU. era de un 14% (9% con diagnóstico conocido), pero como dato especialmente destacable y alarmante, existía un 38% de población en situación de prediabetes². De continuar esta tendencia, uno de cada 3 adultos en EE. UU. será diabético en 2050³. El incremento de la prevalencia de DM se ha producido especialmente a expensas de la DM tipo 2 (DM-2), debido a cambios en el estilo de vida y aumento de la obesidad⁴. En EE. UU., el coste de la DM en 2012 ascendió a 245.000 millones de dólares, incluyendo la repercusión derivada de la falta de productividad del paciente con complicaciones. Afortunadamente, si bien entre 1990 y 2010 la población diabética en EE. UU. creció un 27%, el porcentaje de complicaciones ligadas a la DM descendió: amputaciones, del 22,6% al 18,8%; insuficiencia renal

crónica terminal, del 13,7% al 6,1%; infarto de miocardio, del 3,8% al 1,8%; e ictus, del 3,1% al 1,5%⁵, probablemente por un mejor diagnóstico y cuidado tanto de la DM como de sus complicaciones.

La globalización de la DM es un problema de salud mundial, con incrementos en la incidencia y prevalencia que incluyen la diabetes gestacional y la DM tipo MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young), es decir, diabetes de la edad madura que se presenta en el joven^{6,7}. En España, el estudio Di@bet.es, realizado en 100 centros con distribución geográfica amplia, encontró algún trastorno del metabolismo hidrocarbonado en cerca del 30% de la población estudiada⁸. La prevalencia de DM, ajustada por edad y sexo, fue del 13,8% (IC 95%: 12,8-14,7%), existiendo un 6% (IC 95%: 5,4-6,7%) de la población que desconocía que era diabética. La repercusión socioeconómica de la DM y sus complicaciones en nuestro país es importante, con un coste global estimado de 2.132 €/paciente/año en presencia de complicaciones micro- y macrovasculares⁹. Una reducción de la enfermedad renal crónica estadio 5 (ERC-5) podría suponer un ahorro de entre 15 y 25 millones de euros en 3 años en Canarias¹⁰.

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: albertomcastelao@gmail.com, amartinez@bellvitgehospital.cat, amcastel@senefro.org (A. Martínez-Castelao), jnavgon@gobiernodecanarias.org (J.F. Navarro-González).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2017.06.001>

© 2017 Sociedad Española de Nefrología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Un concepto más reciente: de «nefropatía diabética» a «enfermedad renal diabética»

Hasta fechas recientes, la nefropatía diabética se definía como la presencia de proteinuria igual o superior a 500 mg/día en un paciente diagnosticado de DM. Generalmente se acompaña de retinopatía, hipertensión arterial y progresión hacia la insuficiencia renal avanzada. La historia natural de la nefropatía difiere entre la DM-1 y DM-2¹¹. La DM-2 se diagnostica en ocasiones después de la hipertensión arterial o de la propia insuficiencia renal, presentando en la mayoría de las ocasiones solapamiento de lesiones de DM y nefrosclerosis, lo que hace difícil establecer el momento de inicio real de la DM-2.

La presencia de albuminuria patológica y la progresión hacia proteinuria han sido las formas más comunes de expresión clínica de la nefropatía. Sin embargo, en los últimos años se describe con frecuencia creciente la progresión hacia la insuficiencia renal sin desarrollar proteinuria¹², postulándose así la existencia de un «fenotipo no proteinúrico»¹³. Tervaert et al.¹⁴ propusieron en 2010 una nueva clasificación histopatológica de las lesiones renales en la DM, insistiendo en el

hallazgo de lesiones túbulo-intersticiales y/o vasculares en ausencia de lesiones glomerulares como forma inicial de afectación renal (tabla 1). Todo ello conduce a un cambio desde el concepto clásico de nefropatía diabética hacia un concepto más genérico de enfermedad renal diabética⁴.

Insuficiencia renal avanzada en la diabetes mellitus: ¿ha aumentado la incidencia de enfermedad renal diabética en paralelo al incremento de la diabetes mellitus?

En 2005, con datos extrapolados de los estudios realizados hasta entonces, estimábamos que en España podían existir alrededor de 33.000 enfermos con DM-1 y cerca de 405.000 con DM-2 que podían padecer nefropatía en grado variable, desde microalbuminuria hasta ERC-5¹⁵. Datos más recientes del registro de la Sociedad Española de Nefrología y de la Organización Nacional de Trasplante muestran que, aunque la DM continúa siendo la primera causa de ERC-5 que requiere tratamiento sustitutivo renal (TSR), en los últimos 5 años se ha estabilizado el porcentaje de pacientes incidentes que requieren dicha terapia y cuya causa primaria de insuficiencia renal es la DM. Así, los datos de incidencia anual en los años 2011-2015 oscilaban entre un 24-25%¹⁶. Parece pues observarse una estabilización de la DM como causa de ERC-5.

Estos datos se confirman en otros estudios, como el registro de *End-Stage Renal Disease* en EE. UU., que muestra una estabilización en la incidencia de ERC-5 diabética en 150 pacientes/pmp de 2002 a 2003¹⁷, e incluso una reducción en el período 1996-2006¹⁸. Por su parte, el registro australiano y neozelandés de Diálisis y Trasplante objetivó una estabilización similar por grupos de edad en los últimos 5 años¹⁹.

La aparente paradoja del no incremento en la insuficiencia renal terminal de causa diabética con tasas de incidencia y prevalencia crecientes de DM puede ser debida al diagnóstico más precoz de la DM y al mejor control de los factores de progresión de la nefropatía ligados a la intervención multifactorial y multidisciplinar. La implicación de los médicos de atención primaria y de otras especialidades, así como los documentos de consenso, tanto de DM y nefropatía en 1997 y 2002^{20,21}, como de ERC en 2008 y 2014^{22,23}, pueden haber desempeñado un papel decisivo en nuestro medio. Igualmente, el documento de consenso del manejo de la DM-2 en el paciente con ERC ha precisado los aspectos más cruciales del manejo compartido del paciente con DM y ERC²⁴. En este sentido, el control adecuado de los factores de riesgo de progresión de la nefropatía, especialmente la hipertensión arterial y el metabolismo glucémico, son fundamentales. Por otra parte, una mayor precisión en la codificación de las enfermedades asociadas, así como de los datos histológicos en las biopsias renales, ayudan a disminuir los sesgos al considerar la causa primaria de la nefropatía.

La guía European Renal Best Practice sobre diabetes mellitus en la enfermedad renal crónica avanzada

El papel desempeñado por las sociedades científicas en la creación y aplicación de documentos de consenso y guías de

Tabla 1 – Clasificación histopatológica de la nefropatía en la diabetes mellitus

Clases de lesiones glomerulares	Descripción
Clase I	Engrosamiento de la membrana basal glomerular
Clase II	Expansión mesangial, moderada (IIa) o grave (IIb)
Clase III	Esclerosis nodular (Kimmelstiel-Wilson)
Clase IV	Glomeruloesclerosis diabética avanzada
Lesiones tubulointersticiales	Scores
IFTA	
No	0
< 25%	1
25-50%	2
> 50%	3
Inflamación	
No relacionada con IFTA	0
Áreas sin IFTA	1
Áreas con IFTA	2
Lesiones vasculares	
Hialinosis arteriolar	
No	0
1 área	1
> 1 área	2
En vasos grandes	
Arteriosclerosis	
No	0
Engrosamiento intimal menor que en media	1
Engrosamiento intimal mayor que en media	2
Lesiones glomerulares no diabéticas	

IFTA: fibrosis intersticial y atrofia tubular.
Modificada de Tervaert et al.¹⁴.

práctica clínica para la detección, prevención y tratamiento integral del paciente con DM y ERC es fundamental. Los profesionales somos conscientes de que el manejo clínico del paciente con DM que ha desarrollado insuficiencia renal es complejo, entre otros factores por la dificultad de lograr un buen control glucémico. Existen actualmente numerosos grupos terapéuticos para un adecuado control metabólico, y hemos de tener presente que muchos de los fármacos se eliminan por vía renal. La importancia de evitar o minimizar los episodios de hipoglucemia es clave para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

La American Diabetes Association publica anualmente las *Clinical Practice Recommendations*, en las que se introducen los consejos adecuados en función de la evidencia que se va generando en el manejo de la DM. En la Web de la Sociedad Española de Nefrología (<http://www.senefro.org/readcontents.php?file=guias/58d8ead732db1.pdf>) puede accederse a la adaptación al castellano de la versión resumida de la Clinical Practice Guideline on Management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3B or higher (<45 mL/min) de la guía European Renal Best Practice (ERBP)^{24,25}. La guía contiene recomendaciones basadas en el grado (1, fuerte; o 2, débil) y la calidad de la evidencia (A, alta; B, moderada; C, baja; o D, muy baja). Contiene 3 capítulos fundamentales, que contemplan aspectos relacionados con el manejo del control glucémico, el manejo de los factores de riesgo cardiovascular y de la cardiopatía isquémica, y la elección del TSR. Cabe resaltar la importancia concedida al manejo de la diana adecuada de HbA1c para evitar los episodios de hipoglucemia, la recomendación de cambios de dosis según el grupo farmacológico en función del estadio de ERC, así como el impacto de los diferentes agentes sobre mortalidad, episodios cardiovasculares, riesgo de hipoglucemia, cambios de HbA1c y adaptación de dosis en la ERC avanzada.

Como generalmente sucede con este tipo de documentos, la guía original se publicó en julio de 2015²⁶, habiendo surgido con posterioridad nuevos fármacos y evidencias de manejo compartido del enfermo con DM e insuficiencia renal. Entre ellos destacan los recientes resultados del ensayo EMPA-REG OUTCOME²⁷, que aleatorizó a pacientes con DM-2 con filtrado glomerular estimado (FGe) >30 mL/min/1,73 m² a empaglifozina, un inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, o placebo añadidos al tratamiento habitual, y por lo tanto, sus resultados serían aplicables a la población objeto de la guía ERBP. Inesperadamente, empaglifozina tuvo claras ventajas respecto a eventos cardiovasculares y supervivencia, y es muy posible que esto tenga repercusiones a corto plazo en próximas guías clínicas y en la práctica clínica.

Más recientemente, Wanner et al.²⁸ han publicado los resultados del estudio EMPA-REG Renal, con los datos de los pacientes en el mismo ensayo clínico. La empaglifozina retrasó la progresión del daño renal y redujo el deterioro del FGe. Concretamente, se observó una reducción significativa de un 46% del riesgo relativo para el objetivo combinado de duplicación de la creatinina sérica, inicio de TSR o muerte debida a fallo renal. Uno de los factores más importantes que se ha propuesto como mecanismo para explicar estos beneficios renales está en probable relación con la disminu-

ción de la hiperfiltración glomerular. Posiblemente el efecto hemodinámico es la clave para explicar el beneficio de la empaglifozina en pacientes con DM-2, deterioro de la función renal y elevado riesgo cardiovascular.

Un aspecto novedoso de la guía es el énfasis en el uso de metformina como antidiabético de elección en todos los estadios de ERC. La guía recomienda su uso, con ajuste de dosis, hasta en FGe de 15 mL/min/1,73 m² y no lo contraindica en pacientes en diálisis o con FGe < 15 mL/min/1,73 m². El argumento principal es que los beneficios de la metformina superan los riesgos de acidosis láctica, especialmente si se ajusta la dosis a la función renal y se instruye al paciente en los factores de riesgo. En este sentido, la guía es quizá la manifestación más extrema de una tendencia mundial hacia el uso de metformina en estadios avanzados de ERC. La American Diabetes Association, por su parte, indica que hay datos observacionales que sugieren que la metformina se puede usar de forma segura hasta FGe de 30-45 mL/min/1,73 m², con ajuste de dosis, pero mantiene la ERC como una contraindicación²⁹. La European Medicines Agency anunció en enero de 2016 que está revisando la seguridad y eficacia de metformina en la ERC, a petición de la agencia holandesa que sugirió que existían grandes diferencias entre países en las contraindicaciones de la metformina en función del FGe y que las restricciones más estrictas podrían no estar justificadas³⁰. La Food and Drug Administration de EE. UU. emitió un comunicado de seguridad en abril de 2016 indicando que había revisado las instrucciones sobre el uso de metformina en la insuficiencia renal a fin de extender su uso a pacientes con FGe más reducido³¹. El nuevo etiquetado aconseja estimar el FG antes de prescribir metformina y luego de forma periódica, contraindica el fármaco cuando FGe < 30 mL/min/1,73 m², y no recomienda comenzar cuando el FGe es 30-45 mL/min/1,73 m². Si el paciente ya tomaba metformina y el FGe baja por debajo de 45 mL/min/1,73 m² hay que reevaluar el riesgo-beneficio, y si cae por debajo de 30 mL/min/1,73 m², suspender el fármaco.

Conclusiones e implicaciones en el manejo actual de la enfermedad renal diabética

A pesar del incremento de la DM en la población general, parece existir una estabilización de la DM como causa fundamental de ERC avanzada que requiere inicio de TSR. La detección precoz, tanto de la DM como de sus complicaciones, incluyendo la enfermedad renal diabética, es crucial para disminuir la morbilidad, especialmente de origen cardiovascular, y la mortalidad, así como para mitigar el grave impacto socioeconómico de la enfermedad. Resulta igualmente vital reducir las complicaciones una vez que el paciente con DM ha iniciado TSR, siendo imperativo el manejo multifactorial y multidisciplinar integrado, así como conocer y aplicar los documentos de consenso y las guías de práctica clínica, que se van modificando en función de la evidencia generada. La guía ERBP sobre DM y ERC avanzada supone un nuevo paso en este proceso de mejora continua, aunque será preciso evaluar el impacto de la recomendación de ampliar la indicación de metformina a estadios más avanzados de insu-

ficiencia renal mientras sigue formalmente contraindicada por agentes regulatorios, y es posible que sean necesarias actualizaciones a corto plazo, sobre todo en lo que respecta al empleo de inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2.

Agradecimientos

AMC, JLG y JFNG son coordinadores del Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Diabética (GEENDIAB) de la Sociedad Española de Nefrología. Todos los autores pertenecen a la Red de Investigación de Enfermedades Renales (REDINREN) del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII): RETIC REDINREN RD16/0009/0001(AO) y RD16/0009/0022 (AMC, JLGT y JFNG). Research activity by AO and JFNG is funded by Programa de Intensificación de la Actividad Investigadora (ISCIII).

BIBLIOGRAFÍA

- World Health Organization. The World Health Organization Report. Geneva, Switzerland: WHO; 1997.
- Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in DM among adults in United States, 1988-2012. *JAMA*. 2015;314:1021-9.
- Polonsky KS. The past 200 years in diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367:1332-40.
- Martínez-Castelao A, Navarro JF, Górriz JL, de Alvaro F. The concept and the epidemiology of diabetic nephropathy have changed in recent years. *J Clin Med*. 2015;4:1207-16.
- Gregg EW, Li Y, Wang J, Burrows NR, Ali MK, Rolka D, et al. Changes in diabetes-related complications in the United States, 1990-2010. *N Engl J Med*. 2014;370:1514-23.
- Danaei G, Finucane MM, Lu Y, Singh GM, Cowan MJ, Paciorek CJ, et al. National, regional and global trends in fasting plasma glucose and diabetes since 1980: Systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378:31-40.
- Abraham TM, Pencina KM, Pencina MJ, Fox CS. Trends in diabetes incidence: The Framingham Heart Study. *Diabetes Care*. 2015;38:482-7.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Mata M, Antoñanzas F, Tafalla M, Sanz P. The cost of type-2 diabetes in Spain: The CODE-2 study. *Gac Sanit*. 2002;16:511-20.
- Lorenzo V, Boronat M. End stage renal disease associated with diabetes in the Canary Islands: A public health problem with significant human suffering and high economic costs. *Nefrología*. 2010;30:381-4.
- Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2014;21:267-72.
- Dwyer JP, Lewis JB. Nonproteinuric diabetic nephropathy: When diabetics don't read the textbook. *Med Clin North Am*. 2013;97:53-8.
- Porrini E, Ruggenenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al., ERA-EDTA Diabesity Working Group. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:382-91.
- Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:556-63.
- Martínez-Castelao A, de Alvaro F, Górriz JL. Epidemiology of diabetic nephropathy in Spain. *Kidney Int Suppl*. 2005: S20-4.
- Dialysis and transplantation annual report of the Spanish Society of Nephrology (S.E.N.)-ONT. 44th Congress of the S.E.N. Barcelona, 5-8 October 2014.
- Friedman EA, Friedman AL, Eggers P. End stage renal disease in diabetic persons: Is the pandemia subsiding? *Kidney Int Suppl*. 2006:S51-4.
- Burrows NR, Li Y, Geiss LS. Incidence of treatment for end-stage renal disease among individuals with diabetes in the U.S. continuous to decline. *Diabetes Care*. 2010;33:73-7.
- Grace BS, Clayton P, McDonalds SP. Increases in renal replacement therapy in Australia and New Zealand: Understanding trends in diabetic nephropathy. *Nephrology (Carlton)*. 2012;17:76-8.
- Sociedad Española de Nefrología, Sociedad Española de Diabetes, Sociedad Española de Endocrinología y Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria. Documento de consenso sobre pautas de detección y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología (Madri)*. 1997;17:467-74.
- Asociación Española de Nefrología Pediátrica (AEN-PED), Sociedad Española de Diabetes (SEDIAB), Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), Sociedad Española de Hipertensión Arterial y Liga Española para la Lucha Contra la HTA (SEH-LEHLA), Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC), Sociedad Española de Medicina Rural y Generalista (SEMERGEN), Sociedad Española de Nefrología (SEN). Documento de consenso 2002 sobre prevención y tratamiento de la nefropatía diabética en España. *Nefrología*. 2002;22:521-30.
- Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, González Parra E, Alvarez Guisasola F, et al. SEN-semFYC consensus document on chronic kidney disease. *Nefrología*. 2008;28:273-82.
- Martínez-Castelao A, Górriz JL, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, Esmatjes E, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34:243-62.
- Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E, Grupo de Trabajo para el documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney disease. *Nefrología*. 2014;34:34-45.
- Bilo H, Coentrao L, Couchoud C, et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo de los pacientes con diabetes y enfermedad renal crónica estadio 3B o más alto (filtrado glomerular estimado <45 mL/min/1,73 m²). <http://www.senefro.org/readcontents.php?file=guias/58d8ead732db1.pdf>, último acceso julio 2017.
- Guidelines Development Group. Clinical practice guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR < 45 mL/min). *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30 Suppl 2:ii1-42.

27. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117-28.
28. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Matheus M, et al., EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:323-34.
29. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2016. *Diab Care Suppl*. 2016;39 Suppl 1:S1-112.
30. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Metformin_31/WC500200713.pdf [acceso 17 May 2016].
31. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM494140.pdf>; acceso 17 de Mayo de 2016.