

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“USO DE LINAGLIPTINA COMO MONOTERAPIA EN EL
CONTROL DE GLUCÉMICO DE PACIENTES CON
DIABETES MELLITUS Y ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA EN DIÁLISIS PERITONEAL EN EL HOSPITAL
REGIONAL LICENCIADO ADOLFO LÓPEZ MATEOS”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA

HERRERA ACEVEDO JOSÉ LUIS

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD
EN MEDICINA INTERNA**

ASESOR DE TESIS:

DR. RODOLFO ANTONIO CORTINA MÁRQUEZ

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO: 608.2016

CIUDAD DE MÉXICO, AÑO: 2018





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. FLOR MARÍA DE
GUADALUPE ÁVILA FEMATT
JEFE DE ENSEÑANZA
MEDICA

DRA. MARTHA EUNICE
RODRIGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS LENIN PLIEGO REYES
PROFESOR TITULAR CURSO MEDICINA INTERNA

DR. RODOLFO CORTINA MARQUEZ
ASESOR DE TESIS

RESUMEN:

Antecedentes: La diabetes mellitus (DM) es una epidemia creciente y es la causa más común de enfermedad renal crónica (ERC) y de insuficiencia renal. La nefropatía diabética afecta aproximadamente al 20 a 40% de los diabéticos y es una de las complicaciones más comunes de la DM. En general, el conocimiento sobre la prevención y el manejo de la nefropatía diabética junto con otros aspectos de la atención de la DM es parte de la atención integral de cualquier paciente diabético. El control glucémico es esencial para retrasar la aparición de las complicaciones de la DM, y puede ser un reto aún para los médicos más experimentados. El control de la glucemia en los pacientes con ERC añade otro nivel de complejidad. En general, la A1c objetivo recomendada por la American Diabetes Association (ADA) para el control de la diabetes es $\leq 7\%$. Para ciertas poblaciones, la ADA recomienda cifras más elevadas ($< 8\%$) o más estrictas ($< 6,5\%$). Los fármacos inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4) disminuyen la descomposición de las hormonas incretinas, como la GLP-1, y son la sitagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la alogliptina. Estos medicamentos no modifican el peso y disminuyen la A1c en un 0,5 a 0,8%.

Objetivo: Evaluar la efectividad de linagliptina para lograr la cifra objetivo de HbA1C de 8,0% en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal.

Material y Métodos: Se realizará un estudio de investigación prospectivo, longitudinal, en el cual se analizarán los pacientes con enfermedad renal crónica, que padezcan de diabetes mellitus tipo 2 y que se encuentren en terapia de sustitución de la función renal con diálisis peritoneal, ya sea continua ambulatoria o automatizada, además que tengan una hemoglobina glicosilada al inicio mayor a 6.5%, lo cual es indicativo de diabetes mellitus tipo 2 según las Guías de la ADA 2016 o ya conocidos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan una hemoglobina glicosilada mayor a 7.0%. Análisis de variables en STATA v12. Se determinará la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk y se describirá de acuerdo a esta como media y desviación estándar si son normales o como mediana y rangos intercuantiles si son no normales. Se harán tablas descriptivas, así como gráficas para representar las proporciones. Se harán mediciones transversales a antes del inicio, a los 3 meses y a los 6 meses.

Resultados: Se obtuvo un total de 147 pacientes durante los 6 meses de vigilancia del estudio, Se puede observar el porcentaje de descenso de la hemoglobina glicosilada de 0.6% en base a los resultados de descenso de la media del seguimiento de los pacientes a 6 meses. Se observó que el periodo de mayor descenso de la hemoglobina glicosilada fue en el segundo trimestre de vigilancia.

Conclusiones: Durante el estudio se logró observar que el uso de linagliptina como monoterapia no es 100% eficaz para lograr un adecuado control glucémico, siendo de las pocas opciones con las que cuenta la institución, sería un medicamento valioso para pacientes con hemoglobinas glicosiladas 0.5% mayores a la cifra deseada de control.

Palabras clave: Linagliptina, enfermedad renal crónica, diálisis peritoneal, hemoglobina glicosilada, monoterapia, diabetes mellitus.

SUMMARY

Background: Diabetes mellitus (DM) is a growing epidemic and is the most common cause of chronic kidney disease (CKD) and renal failure. Diabetic nephropathy affects approximately 20-40% of diabetics and is one of the most common complications of DM. In general, knowledge about the prevention and management of diabetic nephropathy along with other aspects of DM care is part of the comprehensive care of any diabetic patient. Glycemic control is essential to delay the onset of complications of DM, and can be a challenge even for more experienced physicians. Control of glycemia in patients with CKD adds another level of complexity. Overall, the A1c goal recommended by the American Diabetes Association (ADA) for diabetes control is $\leq 7\%$. For some populations, ADA recommends higher ($< 8\%$) or stricter ($< 6.5\%$). Dipeptidyl peptidase 4 (DPP 4) inhibitor drugs decrease the breakdown of incretin hormones, such as GLP-1, and are sitagliptin, saxagliptin, linagliptin, and alogliptin. These drugs do not change the weight and decrease A1c by 0.5 to 0.8%.

Objective: To evaluate the effectiveness of linagliptin to achieve the target HbA1C of 8.0% in the glycemic control of patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease in peritoneal dialysis.

Material and Methods: A prospective longitudinal study will be carried out in which patients with chronic kidney disease who are suffering from type 2 diabetes mellitus and who are under renal replacement therapy with peritoneal dialysis Be continuous ambulatory or automated, in addition to having glycosylated hemoglobin at baseline greater than 6.5%, which is indicative of type 2 diabetes mellitus according to ADA Guidelines 2016 or already known with type 2 diabetes mellitus that have glycosylated hemoglobin greater than 7.0%, Analysis of variables in STATA v12. We will determine the normality of the variables with the Shapiro-Wilk test and will be described according to this as mean and standard deviation if they are normal or as median and interquartile ranges if they are not normal. Descriptive tables will be made as well as graphs to represent the

proportions. Transverse measurements will be made before the start, at 3 months and at 6 months.

Results: A total of 147 patients were obtained during the 6 months of study surveillance. The percentage of glycosylated hemoglobin decrease of 0.6% can be observed based on the results of a decrease in the mean follow-up of patients at 6 months . It was observed that the period of greatest decline in glycosylated hemoglobin was in the second trimester of surveillance.

Conclusions: During the study, it was observed that the use of linagliptin as monotherapy is not 100% effective to achieve an adequate glycemic control, being of the few options available to the institution, would be a medically valuable for patients with glycosylated hemoglobins 0.5% Greater than the desired figure of control.

Key words: Linagliptin, chronic kidney disease, peritoneal dialysis, glycosylated hemoglobin, monotherapy, diabetes mellitus.

AGRADECIMIENTOS

En la vida podemos recibir consejos de muchas personas, pero los consejos que nos brinden nuestros padres, serán los más valiosos y los más sinceros, puesto que un padre siempre quiere lo mejor para sus hijos. Mil gracias queridos padres por sus innumerables consejos, por ser tan repetitivos conmigo, por darme la contraria en muchas cosas que yo creía eran buenas para mí y resultaron ser malas, ahora entiendo el porqué de ser tan pacientes y les agradezco infinitamente porque sé que con su cariño y educación me han formado como un hombre de bien. Todo en la vida tiene una cuota de sacrificio, nada viene por arte de magia, pero existe la buena fe de ustedes mis padres, con quienes he aprendido a conseguir lo que tengo con tesón y ahínco. Gracias amados padres.

Aunque a veces nos equivoquemos y causemos dolor en aquellos individuos que están cerca de nosotros, hay un vínculo que jamás se podrá romper por varias heridas y equivocaciones que haya y es el vínculo de sangre que hay entre hermanos. Tú has sido testigo de todo lo que he vivido en mi vida, de mis alegrías y has reído conmigo, sin embargo, además de mis tristezas y mis lágrimas las has limpiado. Te agradezco por todo y Te llevo en mi corazón. Quiero agradecerle a Dios por haberte puesto en mi vida, y por permitirme ser contento compartiendo contigo cada uno de los instantes que pasamos como familia, en los que nos tenemos que apoyar para poder continuar. Sé que en situaciones somos muy distanciado, y que me cuesta varias veces expresar lo que siento, sin embargo, en realidad eres significativo para mí y esto nadie lo puede cambiar. Te llevo en mi corazón y eso es lo realmente significativo y lo que quiero que jamás olvides. Gracias José.

Si tuviera que hacer un listado para agradecerte por todo lo que haces por mí, creo que nunca acabaría. Así que lo resumo diciéndote gracias por tu valiosa amistad. Con nuestros momentos buenos y malos, gracias amigo, de corazón.

Al Dr. Cortina, mi asesor de tesis, mi sensei de la nefrología, por corregirme durante este camino de 4 años, por extenderme la mano cuando lo necesite, por apoyarme durante la tesis y por los jalones de orejas, pero sobre todo por enseñarme el bello mundo de la nefrología, esperando algún día llamarlo colega. Un médico al que el día de hoy considero un amigo.

Dr. Pliego, Gracias por toda su dedicación, por el compromiso que tiene con sus estudiantes hasta ver su aprendizaje y buen desarrollo. Gracias por su labor tan valiosa que lleva adelante día a día sin desmayar, pido a Dios que siempre le de fuerzas y sabiduría en todo lo que haga. Los estudiantes llegan y se van, muchas veces sus palabras son duras pero sinceras, y su actuar es recio, pero usted deja en ellos su significativa huella de responsabilidad y buen desempeño. Que siempre le vaya bien, que tenga buena salud y mucha alegría, que Dios bendiga cada uno de sus días.

Al resto de médicos adscritos de medicina interna, Mi gratitud y cariño por su infinita paciencia y profesionalidad. Tienen todo mi respeto queridos profesores. Les agradezco su digna labor y les doy mi reconocimiento por fomentar la educación de generación en generación, inculcando valores y sembrando el conocimiento formando a mejores médicos.

Al Hospital Regional Adolfo López Mateos, "Lopitoz", por permitirme crecer como persona y como médico, por darme el conocimiento que el día de hoy me llevo, con el compromiso de seguir adelante, de continuar mi preparación y seguir ayudando a las personas a encontrar un estado de paz, equilibrio y salud. Por adoptarme como un alumno más y darme el título de Médico Internista.

INDICE

- Introducción.....página 10.
- Definición del problema.....página 11.
- Antecedentes.....página 12.
- Justificación..... página 15.
- Hipótesis..... página 16.
- Objetivos..... página 17.
 - Objetivo General
 - Objetivos específicos
- Material y métodos..... página 18.
- Resultados..... página 20.
- Discusión..... página 25.
- Conclusiones..... página 26.
- Referencias bibliográficas..... página 27.
- Anexos..... página 28.

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 son una buena opción terapéutica para el control de los pacientes, Los pacientes en diálisis peritoneal están expuestos a grandes cantidades de glucosa en el líquido de diálisis, lo que puede llevar a la hiperglucemia no controlada. Se busca valorar la efectividad de linagliptina para lograr la cifra objetivo de HbA1C de 8,0% en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal, esto mediante un estudio de investigación prospectivo, longitudinal, en el cual se analizarán los pacientes con enfermedad renal crónica, que padezcan de diabetes mellitus tipo 2 y que se encuentren en terapia de sustitución de la función renal con diálisis peritoneal, además que tengan una hemoglobina glicosilada al inicio mayor a 7.0%, lo cual según las guías de la ADA 2016 se encuentra por encima de la cifra considerada control. Se realizará una determinación al inicio de hemoglobina glicosilada, además de realizarse una a los 3 y 6 meses, junto con esta determinación también se tomará en cuenta la glucosa en ayunas, colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, HDL, VLDL y LDL, estos últimos tres estudios únicamente se realizará una determinación al inicio y a los 6 meses. Se descartará a otros pacientes que tenga una terapia de sustitución renal diferente a la anteriormente mencionada, además aquellos pacientes con hemoglobina glicosilada mayor a 10%.

DEFINICION DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus, es la principal causa de enfermedad renal crónica en México, así como la diálisis peritoneal es la principal terapia de sustitución renal en nuestro país. Se ha estudiado que el descontrol glucémico, es un factor de progresión de la enfermedad renal crónica antes del inicio de terapias de sustitución renal, esto junto con la proteinuria, sin embargo en los pacientes que se encuentra ya dentro de una terapia de sustitución renal, el descontrol glucémico, definido por cifras de glucemia en ayuno mayores a 140mg/dl o HbA1C mayor a 7% se ha asociado a un aumento de la mortalidad, esto debido al aumento en factores de riesgo cardiovascular, además de asociarse a mayores tasas de procesos infecciosos, en este caso, aumento del número de episodios de peritonitis bacteriana asociada a diálisis peritoneal. Sin embargo, el control glucémico de los pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal es difícil, debido en primer lugar a los malos hábitos higienicodietéticos que nos caracterizan como sociedad, en segundo lugar, la cantidad de opciones terapéuticas para lograr el control de las cifras de glucemia es reducido, principalmente debido a la contraindicación de uso de algunos medicamentos o al requerir ajustes de dosis de acuerdo a la tasa de filtración glomerular puede disminuir su efectividad, o en el caso de insulina, el riesgo de hipoglucemia asociado a la disminución de la depuración renal, y por último, el control glucémico se ve mermado, ante la misma terapia de sustitución renal, ya que el uso de bolsas de diálisis peritoneal con dextrosa dificulta el control glucémico de los pacientes. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 son una buena opción terapéutica para el control de los pacientes, en nuestra institución contamos con linagliptina el cual no requiere de ajuste de dosis en los pacientes nefrópatas. En una sociedad como la nuestra, en la cual el autocuidado y el seguimiento estrecho de medidas higiénico dietéticas y toma de medicamentos no es la opción más fiable por mal apego y los mitos sobre medicamentos, insulina, son abundantes, se debe de confiar en la toma de medicamentos orales; por lo tanto, disminución en las complicaciones de la enfermedad renal, por lo cual, con este estudio, buscaremos comparar la efectividad en el control glucémico con linagliptina.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus (DM) es una epidemia creciente y es la causa más común de enfermedad renal crónica (ERC) y de insuficiencia renal. La nefropatía diabética afecta aproximadamente al 20 a 40% de los diabéticos y es una de las complicaciones más comunes de la DM. La detección de la nefropatía diabética junto con la intervención precoz es fundamental para dilatar su progresión, acompañando al adecuado control glucémico. Dada la creciente población afectada actualmente por la DM, y por lo tanto por la nefropatía, es muy importante el conocer el uso seguro de los diversos hipoglucemiantes en los pacientes con nefropatía. Por otra parte, es esencial tratar de modificar los factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular. En general, el conocimiento sobre la prevención y el manejo de la nefropatía diabética junto con otros aspectos de la atención de la DM es parte de la atención integral de cualquier paciente diabético. El control glucémico es esencial para retrasar la aparición de las complicaciones de la DM, y puede ser un reto aún para los médicos más experimentados. El control de la glucemia en los pacientes con ERC añade otro nivel de complejidad. Se requiere un conocimiento detallado de cuáles son los medicamentos que pueden ser utilizados con seguridad y cómo la enfermedad renal afecta el metabolismo de estos medicamentos. Por otra parte, en cada paciente se debe establecer la glucemia objetivo, reconociendo que puede ser difícil interpretar los datos en presencia de enfermedad renal. El control glucémico es esencial para retrasar o prevenir la nefropatía. En general, la A1c objetivo recomendada por la American Diabetes Association (ADA) para el control de la diabetes es $\leq 7\%$. Para ciertas poblaciones, la ADA recomienda cifras más elevadas ($< 8\%$) o más estrictas ($< 6,5\%$). La American Association of Clinical Endocrinologists sugiere un objetivo de la A1c $\leq 6,5\%$ en los pacientes que tienen riesgo bajo de hipoglucemia, pero también reconoce que los objetivos deben ser individualizados. El 2007, la guía de la Kidney Disease Outcomes Quality Initiative para la Diabetes y la ERC aprueban una A1c objetivo $< 7,0\%$, pero una vez actualizada la guía en 2012, la recomendación es $7,0\%$. Los datos muestran claramente que la reducción de la A1c conduce a un beneficio en lo que respecta a la nefropatía. Los beneficios de la reducción de la A1c también se ven en las tasas de retinopatía y neuropatía. Sin embargo, el efecto de reducir la A1c es mucho menor en lo que respecta a la enfermedad macrovascular. Por lo tanto, es razonable que una A1c objetivo de $7,0\%$ ofrezca un riesgo óptimo con mayor beneficio para la relación que un objetivo de A1c considerablemente

menor. El estudio ACCORD mostró mayor riesgo de hipoglucemia y mortalidad en los pacientes con DM2 tratados con un control intensivo de la glucosa (A1c media 6,4% vs. 7,5%), sin ningún tipo de reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares. El aumento de la mortalidad no pudo ser atribuido a la hipoglucemia. En el ensayo ADVANCE, el control más intensivo de la glucemia (A1c 6,5% vs. 7,3%) no mostró reducción de las enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, el grupo intensivo tuvo una reducción de la nefropatía del 21%. El estudio Veterans Affairs Diabetes Trial (grupo intensivo con A1c 6,9% vs. 8,4%) tampoco halló ningún beneficio en el riesgo de enfermedad cardiovascular con el estricto control de la glucosa. Los niveles bajos de A1c se asocian con mayor riesgo de hipoglucemia, por lo que se requiere adaptar las A1c objetivo parra cada paciente. Las consecuencias de la hipoglucemia, que a su vez puede causar lesiones, infarto de miocardio, convulsiones, accidente cerebrovascular o muerte, son mayores en los pacientes frágiles y los ancianos, con hábitos alimenticios irregulares, tratados con insulina y sulfonilureas, y con ERC. Para aquellos con una esperanza de vida más corta, antecedentes de hipoglucemia grave o hipoglucemia asintomática, ERC y niños, las cifras objetivo para la A1c deben ser más elevadas. La Controversies Conference on Diabetic Kidney Disease (DKD) (Conferencia sobre las Controversias en la Enfermedad Renal Diabética), contenida en la guía KDIGO abordó una serie de cuestiones relacionadas con la nefropatía diabética, incluyendo los objetivos adecuados del control glucémico. Hay datos y ensayos suficientes en relación con el objetivo ideal de la glucemia en los pacientes con ERC en los estadios ≥ 3 . Un estudio demostró que los niveles de A1c $>9\%$ y $<6,5\%$ se asociaron con una mayor mortalidad en presencia de ERC de grado ≥ 3 no dependiente de diálisis. Los diabéticos con nefropatía terminal se benefician manteniendo su A1c entre 7 y 8%, ya que los niveles de A1c $>8\%$ o $<7\%$ conllevan riesgos de aumento de muerte global y por causa cardiovascular. Una observación reciente de los pacientes que participan en estudios de investigación y que iniciaron diálisis a menor edad (<60 años) tuvieron peor supervivencia con una A1c $>8,5\%$ en comparación con aquellos con una A1c de 6,5 a 7,4%; no hubo diferencia en los pacientes de edad avanzada. La hemoglobina A1c puede ser inexacta en algunos pacientes con enfermedad renal. Los factores que contribuyen incluyen la anemia por reducción de la vida útil de los glóbulos rojos, la hemólisis y la deficiencia de hierro; puede haber un aumento falso de los niveles por la carbamilación de la hemoglobina y la presencia de acidosis.

La fructosamina y la albúmina glicosilada son medidas alternativas disponibles para estimar el control glucémico. Por otra parte, los fármacos inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP 4) disminuyen la descomposición de las hormonas incretinas, como la GLP-1, y son la sitagliptina, la saxagliptina, la linagliptina y la alogliptina. Estos medicamentos no modifican el peso y disminuyen la A1c en un 0,5 a 0,8%. Aproximadamente el 80% de la sitagliptina se elimina por el riñón. Con un IFGe ≥ 30 a < 50 ml/min/1,73 m² se debe usar la dosis de 50 mg, 1 vez/día, mientras que con un IFGe < 30 ml/min/1,73 m² se aconseja utilizar la dosis de 25 mg, 1 vez/día. La saxagliptina también necesita ser reducida a 2,5 mg/día si el IFGe es ≤ 50 ml/min/1,73 m²; por el contrario, la dosis estándar para un IFGe > 50 ml/min/1,73 m² es 2,5 o 5 mg/día. Solo una pequeña cantidad de linagliptina se elimina por la orina; por lo tanto, aunque el IFG esté reducido, no es necesario ajustar las dosis. Si el IFGe es < 60 ml/min/ 1,73 m², la dosis de alogliptina también necesita ser ajustada, partiendo de una dosis basal de 25 mg/día, a 12,5 mg/día. Si el IFGe es < 30 ml/min/1,73 m², la dosis debe ser 6,25 mg/día.

JUSTIFICACIÓN

La principal causa de morbimortalidad de la ERC es la enfermedad cardiovascular, al respecto, todos los trabajos que aceptan un rol pronóstico de importancia en el buen control de las glicemias aluden a la valoración de la diabetes mellitus como un “equivalente de la enfermedad coronaria” y la participación directa sobre el deterioro endotelial y glomerular, justificando así el no descuidar el tratamiento de diabetes mellitus. Además, la hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia y en general todos aquellos factores involucrados en el daño endotelial e inflamatorio crónico que se vinculan a la resistencia a insulina, también originario de la DM 2, marcan el pronóstico en la patología renal y serán afectados por un mal control de la diabetes. El uso de fármacos orales se ha visto favorecido con la aparición de medicamentos de metabolismo y eliminación principalmente hepática, que la aleja del principal efecto no deseado: la hipoglicemia. Hay unos pocos agentes orales que pueden ser utilizados con seguridad en los pacientes en diálisis, sobre todo si la DM es bastante leve. Los pacientes en diálisis peritoneal están expuestos a grandes cantidades de glucosa en el líquido de diálisis, lo que puede llevar a la hiperglucemia no controlada. El objetivo principal de optimizar el control glucémico para reducir el desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares es universal. Por lo cual debemos de valorar la efectividad de la linagliptina para el control glucémico.

HIPOTESIS

En la actualidad son 4 los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) comercializados: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina. Las gliptinas, al estimular la secreción de insulina de forma dependiente de la glucosa, tienen un muy bajo riesgo de hipoglucemias, por lo que su empleo es especialmente atractivo en pacientes de ERC. Aunque comparten el mismo mecanismo de acción, las gliptinas presentan importantes diferencias farmacocinéticas que condicionan su forma de utilización en presencia de ERC. Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina se eliminan en su mayor parte mediante excreción renal, bien sin metabolizar (sitagliptina), bien como metabolitos activos (vildagliptina y saxagliptina). En consecuencia, estos 3 fármacos requerirán ajuste de la dosis cuando el FG sea < 50 ml/min/1,73 m². La sitagliptina se debe usar a dosis de 50 y 25 mg cuando el FG sea de 50-30 ml/min/1,73 m² y < 30 ml/min/1,73 m² (incluyendo diálisis), respectivamente.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Evaluar la efectividad de linagliptina para lograr la cifra objetivo de HbA1C de 8,0% en el control glucémico de los pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal.

17

Objetivos específicos:

Evaluar la efectividad de linagliptina como monoterapia en el control glucémico del paciente con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal.:-

Determinar porcentaje de pacientes que requieren apoyo con insulina

Evaluar el tiempo para control de hemoglobina glicosilada

Conocer porcentaje de pacientes que llegan a objetivo de Hb glicosilada (7-8%)

Evaluar efectos adversos con el uso de linagliptina (hipoglicemia).

MATERIAL Y METODOS

Se realizará un estudio de investigación prospectivo, longitudinal, en el cual se analizarán los pacientes con enfermedad renal crónica, que padezcan de diabetes mellitus tipo 2 y que se encuentren en terapia de sustitución de la función renal con diálisis peritoneal, ya sea continua ambulatoria o automatizada, además que tengan una hemoglobina glicosilada al inicio mayor a 6.5%, lo cual es indicativo de diabetes mellitus tipo 2 según las Guías de la ADA 2016 o ya conocidos con diabetes mellitus tipo 2 que tengan una hemoglobina glicosilada mayor a 7.0%, lo cual según las guías de la ADA 2016 se encuentra por encima de la cifra considerada control. Se realizará una determinación al inicio de hemoglobina glicosilada, además de realizarse una a los 3 y 6 meses, junto con esta determinación también se tomará en cuenta la glucosa en ayunas, así como cifras de colesterol total, triglicéridos, ácido úrico, HDL, VLDL y LDL, estos últimos tres estudios únicamente se realizará una determinación al inicio y a los 6 meses. Se descartará a otros pacientes que tenga una terapia de sustitución renal diferente a la anteriormente mencionada, además aquellos pacientes con hemoglobina glicosilada mayor a 10% no se incluirán debido a que el beneficio con medicamentos vía oral en comparación con insulino terapia es menor y en este tipo de paciente se prefiere iniciarse como terapia insulino terapia. Durante el estudio de investigación, se buscara obtener la efectividad como monoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal, tomándose como cifra de hemoglobina glicosilada menor a 8.0% según las guías de la ADA 2016 para determinar que un paciente se encuentra controlado, de acuerdo a los resultados de laboratorio obtenidos se determinara si el control del paciente fue el correcto, en caso de iniciarse el estudio, y al momento del primer control con hemoglobina glicosilada se observe un resultado mayor a 10% se excluirá al paciente del estudio y se iniciara una nueva terapia de control, esto en beneficio del paciente de evitar complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 2 y progresión de la enfermedad renal, buscando mantener la salud e integridad de los pacientes, al final de los 6 meses de estudio de cada paciente se analizaran los datos con Análisis de variables en STATA v12. Se determinará la normalidad de las variables con la prueba de Shapiro-Wilk y se describirá de acuerdo a esta como media y desviación estándar si son normales o como mediana y rangos intercuantiles si son no normales. Se harán tablas descriptivas, así como gráficas para representar las proporciones. Se harán mediciones transversales a antes del inicio, a los 3 meses y a

los 6 meses. De acuerdo a los resultados obtenidos, se verificará o descartará la hipótesis establecida al inicio de este protocolo de estudio.

Criterios de inclusión: Enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal, diabetes mellitus tipo 2 sin tratamiento previo.

Criterios de exclusión: Uso insulina, diabetes mellitus tipo 1, Hb1Ac mayor a 10%, enfermedad renal crónica en hemodiálisis, enfermedad renal crónica en otros estadios que no requieran terapia de sustitución renal.

Criterios de eliminación: Requieran iniciarse manejo con insulina, intolerancia al medicamento, reacciones adversas graves del medicamento, alergias al medicamento, defunción.

Definición de variables: Edad: años; Sexo: Masculino o femenino; Hemoglobina glicosilada: porcentaje (mayor de 6.5%, o menor a 6.5%); glucosa en ayunas: mg/dl (mayor o menor a 130mgs/dl); colesterol total: mg/dl (200 o menor, más de 200mg); HDL: mg/dl (mayor o menor a 35mg/dl en hombres y mayor o menor a 40mg/dl en mujeres); LDL: mg/dl (mayor o menor a 100mg/dl); triglicéridos: mg/dl (mayor o menor a 150mgs/dl); ácido úrico: mg/dl (mayor o menor a 7mg/dl).

RESULTADOS

Tabla 1. Descripción de los valores bioquímicos basales de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Variable	N	Mediana (rango intercuartilar) [mín-máx]
Glucosa en ayuno (mg/dl)	147	203 (196-213)[170-237]
HbA1C (%)	147	8.7 (8.5-9)[7.6-9.8]
Colesterol total (mg/dl)	147	196 (173-255)[128-340]
HDL (mg/dl)	147	38 (32-42)[30-49]
LDL (mg/dl)	147	87 (78-97)[68-117]
Triglicéridos	147	185 (167-227)[135-333]
Ácido úrico (mg/dl)	147	7.1 (6.6-7.7)[5.1-9.4]
	n	%
Uso de linagliptina	147	100
Uso de insulina	0	0

Se obtuvo un total de 147 pacientes durante los 6 meses de vigilancia del estudio, debido a que el resultado de la glucemia en ayuno puede verse alterado ante una ingesta adecuada en calidad y cantidad previa a la toma de la muestra se decidió hacer el control únicamente en base al valor basal de hemoglobina glicosilada, teniéndose una mediana de 8.7%, por lo que a todos los pacientes se les inicio linagliptina a dosis de 5mgs VO cada 24 horas.

Tabla 2. Descripción de los valores bioquímicos a los 3 meses de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Variable	N	Mediana (rango intercuartilar) [mín-máx]
Glucosa en ayuno (mg/dl)	108	186 (169-197)[136-220]
HbA1C (%)	108	8.5 (8.1-8.7)[6.9-9.2]
Colesterol total (mg/dl)	147	184 (165-236)[131-315]
HDL (mg/dl)	147	40 (30-52)[30-52]
LDL (mg/dl)	147	83 (77-90)[65-107]
Triglicéridos	147	186 (160-233)[132-297]
Ácido úrico (mg/dl)	147	7.2 (6.4-7.4)[5.2-8.7]
	n	%
Uso de linagliptina	108	100
Uso de insulina	39	26.53

En el seguimiento a los tres meses, se encontró que la disminución de glucemias glicosiladas, tomando en cuenta la mediana fue del 0.2%, del total inicial de paciente, a aquellos que se mantuvieron con cifras parecidas al valor basal o que inclusive se aumentaron se les inicio manejo con insulina, decisión tomada por sus médicos tratantes, por lo cual el número de pacientes descendió a 108 únicamente tratados con linagliptina, obteniéndose una mediana de 8.5% de hemoglobina glicosilada.

Tabla 3. Descripción de los valores bioquímicos a los 6 meses de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Variable	N	Mediana (rango intercuartilar) [mín-máx]
Glucosa en ayuno (mg/dl)	98	154 (138-180)[116-209]

HbA1C (%)	98	8.1 (7.9-8.3)[6.7-8.9]
Colesterol total (mg/dl)	147	178 (162-230)[140-293]
HDL (mg/dl)	147	42 (40-43)[35-51]
LDL (mg/dl)	147	81 (77-87)[35-104]
Triglicéridos	147	201 (166-219)[147-288]
Ácido úrico (mg/dl)	147	7 (6.8-7.2)[5.1-8.7]
	n	%
Uso de linagliptina	98	100
Uso de insulina	49	33.33

A los seis meses que se realizó la última consulta de seguimiento de los pacientes, se encontró que 10 pacientes más se les inicio insulina, de igual forma ya que presentaron un aumento en su cifra de hemoglobina glicosilada previa, por lo tanto nos quedó un total de 98 pacientes, de los cuales se registró una mediana de hemoglobina glicosilada de 8.1%, dando un total de disminución de hemoglobina glicosilada de base a la media de 0.6%, y tomando los rangos de referencia, de 9.8% al inicio a 7.9% al final, de 0.9% a 2.6%.

Tabla 4. Comparación en porcentaje de pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 con hemoglobina glicada menor a 8 % en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

	N	%
Hba1C menor a 8% al inicio	6	4.08
Hba1C menor a 8% a los 3 meses	21	14.29
Hba1C menor a 8% a los 6 meses	43	29.25

p=0.00

A pesar de los paciente que durante el transcurso de seguimiento se decidió iniciar insulina y que por lo tanto ya no se consideraron para el porcentaje de descenso de la hamoglobina glicosilada, se decidió hacer la estadística del porcentaje total de paciente que mantvieron hemoglobina glicosilada para determinar el control de los pacientes dentro del servicio de nefrología, encontrándose que la mayoría de los paciente del servicio se encuentran fuera de meta, ya que solo el 29.25% de los pacientes a los 6 meses lograron la cifra de control establecida, por lo cual se puede concluir que se requieren de medidas más estrictas para el control, como considerarse iniciar insulina basal desde hemoglobinas glicosiladas mayores a 9% considerando que el porcentaje de descenso observado en este estudio fue en promedio de 0.6%.

Tabla 5. Diferencias por medio de la prueba de Mann-Whitney en cuanto a los niveles de glucemia en ayuno en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

	n	Media
Glucosa en ayuno al inicio	147	203.80
Glucosa en ayuno a los 3 meses	147	181.85
Glucosa en ayuno a los 6 meses	147	157.80
p=0.000		

Debido a que las modificaciones de la glucemia en ayuno pueden ser alteradas de acuerdo a la ingesta dietética del día anterior, se decidió no tomarse como un parámetro fidedigno de control, sin embargo, a pesar de esta consideración los pacientes no mostraron un control adecuado de glucemia.

Tabla 6. Diferencias por medio de la prueba de Mann-Whitney en cuanto a los niveles de hemoglobina glicada en pacientes con enfermedad renal crónica y diabetes mellitus tipo 2 en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

	n	Media
HbA1C al inicio	147	8.75
HbA1C a los 3 meses	108	8.41

HbA1C a los 6 meses	98	8.11
p=0.000		

Se puede observar el porcentaje de descenso de la hemoglobina glicosilada de 0.6% en base a los resultados de descenso de la media del seguimiento de los pacientes a 6 meses. Sin lograrse el control de hemoglobina glicosilada a los 6 meses, por lo cual se deben de considerar otras medidas.

DISCUSIÓN:

Se realizó un estudio de investigación prospectivo, longitudinal, en el cual se analizaron los pacientes con enfermedad renal crónica, que padecen de diabetes mellitus tipo 2 y que se encuentran en terapia de sustitución de la función renal con diálisis peritoneal. Durante el estudio, se observó que algunos de los pacientes con el seguimiento médico no presentaron descenso de su hemoglobina glicosilada con la monoterapia con linagliptina e inclusive algunos casos, se llegó a incrementar, por lo cual para evitar riesgo de complicación hacia el paciente se decidió iniciar insulina, dicho pacientes no se excluyeron del estudio, se continuo con la vigilancia del paciente para tener un control sobre la población y así determinar el porcentaje de pacientes que se encuentran en cifras ideales de hemoglobina glicosilada, el total de estos pacientes en 6 meses a los que se les tuvo que iniciar insulina fue de 49 pacientes, quedándonos con un total de 98 pacientes únicamente con monoterapia. Del total de pacientes a los seis meses (98), se tuvo una media de hemoglobina glicosilada de 8.1%, con cifras que rondan entre 6.7% a 8.9%, sin embargo, tomando el conjunto de pacientes en monoterapia y terapia combinada se logró una hemoglobina glicosilada por debajo de 8% en 43 pacientes. Dando un total de disminución de hemoglobina glicosilada en base a la media de 0.6%, y tomando los rangos de referencia (de 9.8% al inicio a 7.9% al final) de 0.9% a 2.6%. Además, los mayores porcentajes de descenso de hemoglobina glicosilada están dados en el segundo trimestre de seguimiento, durante el cual el porcentaje de disminución fue de 0.4% contra el 0.2% observado en el primer trimestre de seguimiento. El resto de resultados de laboratorio, no tuvo alguna significancia estadística por lo que no se obtuvo conclusión alguna con respecto a la monoterapia. Con esto, podemos tener un preámbulo a un estudio prospectivo de mayor impacto, en el cual se pueda determinar la cifra de hemoglobina glicosilada a considerar para iniciar una terapia con insulina basal, ya que se dispone de menor cantidad de medicamentos para el control glucémico en el paciente renal, probablemente el valor de inicio de insulina debería de ser menor al de la población general.

CONCLUSIONES:

Durante el estudio se logró observar que el uso de linagliptina como monoterapia no es 100% eficaz para lograr un adecuado control glucémico, siendo de las pocas opciones con las que cuenta la institución, sería un medicamento valioso para pacientes con hemoglobinas glicosiladas 0.5% mayores a la cifra deseada de control, sin embargo si el descontrol es mayor, se deberá de recurrir a otras terapias, que en el caso institucional debería de ser el uso de insulinas basales. Los pacientes con enfermedad renal crónica, que además presentan diabetes mellitus tipo 2, tienen un esquema terapéutico muy acortado, en poblaciones como la nuestra o con nuestros sistemas de salud que tienen un cuadro básico de medicamentos limitado, sería importante determinar un valor de hemoglobina glicosilada al cual sería conveniente iniciar manejo con dosis bajas de insulina basal, ya que según el estudio realizado en el hospital la cifra de descenso sería de 0.6% en promedio, esto nos abre la opción de investigar esa cifra de hemoglobina glicosilada a la cual se puede sugerir una terapia con insulina basal para lograr de manera más sencilla y eficaz el control glucémico de los pacientes nefrópatas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Ricardo Gómez-Huelgas et al. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Med Clin (Barc). 2014;142(2):85.e1–85.e10.
2. Verner cordocer. Diabetes mellitus en el paciente Con enfermedad renal avanzada. Rev. Med. Clin. Condes - 2010; 21(4) 585-594.
3. Ricardo Gómez-Huelgas et al. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Nefrología 2014;34(1):34-45.
4. Allison J Hahr and Mark E Molitch. Diabetes y nefropatía diabética. Manejo de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica. 29 de junio de 2015. <http://www.intramed.net/variados/imprimir.asp?contenidoID=87159&print=1>.

ANEXOS:

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROTOCOLO DE ESTUDIO

Estimado(a) Señor/Señora:

Introducción/Objetivo: El Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado está realizando un proyecto de investigación cuyo objetivo es determinar el control glucémico por hemoglobina glicosilada en pacientes con enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal y diabetes mellitus tipo 2. El estudio se está realizando en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Procedimientos: Si Usted acepta participar en el estudio, ocurrirá lo siguiente: tomaremos información de su expediente clínico y muestras de laboratorio al inicio, a los 3 y 6 meses.

Beneficios: Usted no recibirá un beneficio directo por su participación en el estudio, sin embargo, si usted acepta participar, estará colaborando con el Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado para poder determinar el mejor medicamento para el control de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal.

Confidencialidad: Toda la información que Usted nos proporcione para el estudio será de carácter estrictamente confidencial, será utilizada únicamente por el equipo de investigación del proyecto y no estará disponible para ningún otro propósito. Usted quedará identificado(a) con un número y no con su nombre. Los resultados de este estudio serán publicados con fines científicos, pero se presentarán de tal manera que no podrá ser identificado(a).

Riesgos Potenciales/Compensación: Los riesgos potenciales que implican su participación en este estudio son mínimos. Usted no recibirá ningún pago por participar en el estudio, y tampoco implicará algún costo para usted.

Título de proyecto: Uso de linagliptina como monoterapia en el control de glucémico de pacientes con diabetes mellitus y enfermedad renal crónica en diálisis peritoneal en el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos.

Participación Voluntaria/Retiro: La participación en este estudio es absolutamente voluntaria. Usted está en plena libertad de negarse a participar o de retirar su participación del mismo en cualquier momento. Su decisión de participar o de no participar no afectará de ninguna manera la forma en cómo le tratan en los servicios del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado.

Números a Contactar: Si usted tiene alguna pregunta, comentario o preocupación con respecto al proyecto, por favor comuníquese con el/la investigador/a responsable del proyecto: José Luis Herrera Acevedo al siguiente número de teléfono (0133)102 00 994 en un horario de 8-14 horas, o si lo prefiere puede escribirle a la siguiente dirección de correo electrónico luis1606@hotmail.com. Si usted acepta participar en el estudio, le entregaremos una copia de este documento que le pedimos sea tan amable de firmar.

Firma del participante

Firma del investigador