

ORIGINAL

Cumplimiento de las recomendaciones de ajuste de la dosis de inhibidores DPP4 según la función renal en una base de datos poblacional



Josep Franch-Nadal^{a,b,c}, Jordi Real^a, Manel Mata-Cases^{a,b,d}, Emilio Ortega^{a,e,f},
Joan Antoni Vallès^{a,g}, Bogdan Vlachó^{a,*} y Dídac Mauricio^{a,b,h}

^a DAP-Cat group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la Recerca l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, España

^b CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^c Centre d'Atenció Primària Raval Sud, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^d Centre d'Atenció Primària La Mina, Gerència d'Àmbit d'Atenció Primària Barcelona Ciutat, Institut Català de la Salut, Sant Adrià de Besòs, España

^e Servei d'endocrinologia i nutrició, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Suñer, Hospital Clinic, Barcelona, España

^f CIBER de Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Madrid, España

^g Gerència del Medicament, Gerència d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Barcelona, España

^h Servei d'Endocrinologia i Nutrició, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 19 de noviembre de 2020; aceptado el 5 de enero de 2021

Disponible en Internet el 2 de junio de 2021

PALABRAS CLAVE

Diabetes;
Dosis;
Insuficiencia renal;
iDPP4;
Tratamiento

Resumen

Objetivo: Examinar el patrón de prescripción de los distintos inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4) en función del filtrado glomerular estimado (FGe) en condiciones de práctica clínica real.

Metodología: Estudio descriptivo observacional con base de datos poblacional (SIDIAP Catalunya). Se incluyeron sujetos diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con evaluación de su función renal y tratamiento activo con iDPP4. Se incluyeron pacientes en el momento de la determinación del FGe (CKD-EPI), con un periodo de observación de 6 meses posterior a su inclusión.

Para cada sujeto se estimó la dosis diaria prescrita (DDP) de iDPP4, su dosis teórica según su nivel de insuficiencia renal que establecen las recomendaciones de la ficha técnica (DDD-aj) y el ratio RDP (DDP/DDD-aj). Se consideró que un sujeto estaba sobretratado si su RDP era superior a 1,2 (> 20%).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: bogdan.vlachó@gmail.com (B. Vlachó).

KEYWORDS

Diabetes;
Dose;
Renal impairment;
DPP4is;
Treatment

Resultados: La muestra estudiada fue de 72.135 sujetos con una edad media de 69,7 ($\pm 11,6$) años y un 55,9% de varones. El porcentaje de pacientes con sobretreatmento varía según el tipo de fármaco iDPP4 y el estadio de la función renal. Globalmente la sobredosificación se registró en el 7,15% de todos los tratamientos con iDPP4. En estadios avanzados (IIIb, IV y V) la sobredosificación fue muy superior (del 36,8% para todos los iDPP4 y si excluimos la linagliptina del 58,7%).

Discusión: En condiciones de práctica clínica real, más de un tercio de los pacientes con DM2 con insuficiencia renal avanzada presentaban una sobredosificación de los iDPP4, puesto que no se ajustan correctamente las dosis al filtrado glomerular de cada paciente.

© 2021 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de SEEN y SED. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Compliance with the DPP-4 inhibitors dose adjustment recommendations based on renal function in a population database

Abstract

Objective: To examine the prescription pattern of the different dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP4is), depending on the estimated glomerular filtration rate (eGFR) under real-world clinical practice conditions.

Method: This was a descriptive, observational study using a population database (SIDIAP Catalonia). Subjects diagnosed with T2DM with kidney function assessed and on active treatment with DPP4is were enrolled. Patients were included at the time of the measurement of eGFR (CKD-EPI) and were monitored for 6 months after enrolment.

For each subject, the prescribed daily dose (PDD) of DPP4i, the theoretical dose according to the degree of renal failure established by the recommendations in the summary of product characteristics (DDD-adj), and the PDR ratio (PDD/DDD-adj) were estimated. A subject was considered overtreated if his/her RDR was greater than 1.2 ($>20\%$).

Results: The study sample consisted of 72,135 subjects with a mean age of 69.7 (± 11.6) years and 55.9% males. The proportion of patients overtreated varied depending on the type of DPP4i and the renal function stage. Overall, overdosage was recorded in 7.15% of all DPP4i treatments. In advanced stages (IIIb, IV and V), overdosage was much higher (36.8% for all DPP4is, and 58.7% if linagliptin is excluded).

Discussion: Under real-world clinical practice conditions, more than one third of T2DM patients with advanced renal failure were overdosed with DPP4is because the doses were not adequately adjusted to the glomerular filtration rate of each patient.

© 2021 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of SEEN y SED. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Introducción

Los inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4 (iDPP4) son unos fármacos ampliamente utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁻³. En nuestro medio, se prescriben aproximadamente a un 16% de los pacientes con DM2.

En España la prescripción y la financiación de un fármaco por el sistema público de salud viene condicionada por las recomendaciones de la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁴.

Los iDPP4 son antidiabéticos con un buen perfil de seguridad¹, pudiendo utilizarse incluso en todos los grados de insuficiencia renal⁵. De los fármacos iDPP4 comercializados en España, solo la linagliptina (con una excreción predominante por la vía biliar) puede utilizarse a dosis plenas independientemente del grado de insuficiencia renal^{6,7}. En los demás casos las recomendaciones de las fichas técnicas son ajustar la dosis al valor del filtrado glomerular (FG)⁸. Así, salvo la linagliptina, funcionalmente en el estadio

IIIb (FG: 30-44 ml/min/1,73 m²) todos los iDPP4 deben dosificarse al 50%; en los estadios IV (FG: 15-29 ml/min/1,73 m²) y V (FG < 15 ml/min/1,73 m²) la sitagliptina y la alogliptina deben reducirse a un 25% de la dosis habitual⁴.

Según datos poblacionales, la insuficiencia renal crónica está presente en el 28% de los pacientes con DM2. Las prevalencias de los estadios IIIb, IV y V son del 8,6, 3,3 y 0,7%, respectivamente⁹.

En general, los peligros de la sobredosificación de los fármacos pueden llegar a ser muy importantes^{10,11}, pero en el caso de los iDPP4 los datos son limitados y no parecen ser muy graves. En un estudio norteamericano el 98,3% de los pacientes con sobredosificación por iDPP4 fueron asintomáticos, y el principal problema fue la hipoglucemia entre los que los usaban asociado otro antidiabético¹². Hay dudas sobre un discreto alargamiento QTC¹³ con la sobredosificación de sitagliptina, pero en general el riesgo es bajo. Sin embargo, en un estudio coreano¹⁴ retrospectivo de 82.332 pacientes, la sobredosificación de iDPP4 se asoció con un

mayor riesgo de ingreso en urgencias hospitalarias (HR: 1,07), hipoglucemias graves (HR: 1,19) y mortalidad (HR: 1,12) después de un ajuste multivariante.

Por otro lado, en la práctica habitual de la consulta diaria, frecuentemente no se siguen estrictamente las recomendaciones de las guías de práctica clínica ni de prescripción según la ficha técnica de los medicamentos^{15–17}.

Por ello, consideramos necesario examinar el patrón de prescripción de los distintos fármacos iDPP4 en función del filtrado glomerular en condiciones de práctica clínica real.

Material y métodos

Estudio retrospectivo descriptivo a partir de una base de datos poblacional de registros clínicos anonimizada (Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria [SIDIAP]).

Fuente de datos

La base de datos SIDIAP incluye información clínica de los usuarios del Institut Català de la Salut (ICS) de un total de 288 equipos de Atención Primaria de toda Catalunya. SIDIAP contiene información sobre datos demográficos, diagnósticos, variables clínicas, prescripciones, dispensaciones en oficinas de farmacia, analíticas y datos de las altas hospitalarias obtenidas del Conjunto Mínimo de Datos Básicos (CMBD), y se ha utilizado previamente para llevar a cabo numerosos estudios de utilidad clínica^{18,19}. El 31/12/2017 constaban en SIDIAP un total de 389.178 pacientes diagnosticados de DM2.

Periodo del estudio

El periodo de reclutamiento e identificación de sujetos fue el comprendido entre el 1/1/2008 y el 31/12/2017; el periodo de observación fue entre la fecha de inclusión, definida en la penúltima determinación del filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) y un máximo de 6 meses posteriores o muerte.

Criterios de inclusión

Sujetos mayores de 18 años incluidos en la base de datos SIDIAP, con diagnóstico de DM2 (Clasificación internacional de enfermedades versión 10: E11.0-E11.9, E14 o E14.0-E14.9) con 2 o más determinaciones de FGe por CKD-EPI²⁰ y cualquier tratamiento prescrito activo del grupo iDPP4 (códigos Anatomical Therapeutic Chemical classification system [ATC]: A10BH), tanto en monoterapia como en combinación. Los iDPP4 incluidos en el estudio son: alogliptina (A10BH04), linagliptina (A10BH05), saxagliptina (A10BH03), sitagliptina (A10BH01) y vildagliptina (A10BH02).

Variables del estudio

Principales

Función renal: FGe por CKD-EPI, cociente albúmina/creatinina en el momento de inclusión y clasificación en estadios de la función renal según KDIGO²¹. Según ficha técnica, las dosis de sitagliptina y de vildagliptina deben ajustarse al 50% con valores de filtrado glomerular

entre 49 y 30 ml/min/1,73 m², que no se corresponde exactamente con ningún estadio KDIGO. Por consenso de los investigadores se homologó con el estadio IIb.

DDP: Para cada sujeto se calculó de forma individual la dosis diaria prescrita (DDP) por su médico como resultado del promedio diario según la posología y frecuencia que constaba en su historia clínica durante el tiempo de observación.

DDD-aj: Se estimó la dosis diarias definidas (DDD) de cada fármaco ajustada al valor del filtrado glomerular estimado de cada paciente según recomendaciones de la ficha técnica (DDD-aj)⁸. En los casos con una buena función renal, las DDD recomendadas²² para sitagliptina y vildagliptina son de 100 mg/día, para alogliptina de 25 mg/día y para linagliptina y saxagliptina de 5 mg/día.

En los casos de insuficiencia renal, se aplicaron las siguientes DDD-aj:

- Alogliptina: 12,5 mg/día (si FGe entre 45-30) y 6,25 mg/día (si FGe < 30)
- Linagliptina: sin modificaciones
- Saxagliptina: 2,5 mg/día (si FGe < 45)
- Sitagliptina: 50 mg/día (si FGe entre 45-30) y 25 mg/día (si FGe < 30)
- Vildagliptina: 50 mg/día (si FGe < 45)

Ratio (RDP): Aplicando la ecuación propuesta por la Universidad de Manitoba, para cada paciente se calculó el ratio DDP/DDD-aj²³.

Sobret ratamiento: Si su ratio RDP es igual a uno correspondería una prescripción adecuada a la su función renal, ya que la dosis prescrita por su médico correspondería a la dosis teórica recomendada; si el RDP es inferior a uno correspondería a un paciente infratratado y consecuentemente si el ratio RDP es superior a uno correspondería a un sujeto sobret ratado. Por consenso de los investigadores siguiendo las recomendaciones de Kale et al.²⁴, y los protocolos de prescripción electrónica del ICS, se consideró como «sobret ratamiento» cuando el ratio era superior a 1,2 (más del 20% de la dosis adecuada).

Tipo de iDPP4: El grupo farmacológico de iDPP4 anti-diabético activo prescrito por el médico de cabecera. Esto también incluyó cambios de fármacos y de dosis, y adición de otros grupos farmacológicos, por lo que la suma global no tiene que corresponder a la suma de cada familia (en algunos casos un mismo paciente estará contado en 2 familias de iDPP4 distintas o habrá iniciado una terapia combinada con adición de otro fármaco no iDPP4).

Variables secundarias

Variables sociodemográficas (edad y género), las clínicas relacionadas con la DM2, tiempo de evolución de la DM2, HbA1c, coexistencia de factores de riesgo y comorbilidades como antecedentes en el momento de inclusión. Las determinaciones clínicas registradas en el momento de inclusión o la más reciente durante el año previo a la fecha de inclusión.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en resumir de forma descriptiva los principales indicadores de interés para cada familia

de iDPP4 y según estadio de su función renal. Las variables cuantitativas se resumieron con la media y la desviación estándar ($\pm$ DE) y las categóricas se expresan con la frecuencia y su porcentaje. Se realizó una comparativa de las características basales por estadios de función renal para cada familia de iDPP4, todas las familias agrupadas a excepción de la linagliptina.

El proceso de manejo de datos se realizó mediante el paquete estadístico R versión 3.6.1 por el equipo de bioestadísticos del grupo DAP.cat.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con las indicaciones del protocolo y fue clasificado por la AEMPS como EPA-OD. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajusta a lo dispuesto en Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. Al ser un estudio anonimizado no es preciso el consentimiento informado de los pacientes. El estudio fue aprobado el Comité Ético de Investigación Clínica IDIAP Jordi Gol (código 19/029-P).

Resultados

Se identificaron 70.209 pacientes que cumplían los criterios de inclusión para este estudio. Se registraron 1.926 situaciones en las que durante el seguimiento se registró un cambio de tratamiento con otro iDPP4 o se había iniciado terapia combinada con algún fármaco no iDPP4. En la [tabla 1](#) se muestran las características basales de los pacientes incluidos en el estudio en función del tipo de iDPP4 que utilizaron. Globalmente la edad al inicio del tratamiento fue de 69,7 ($\pm$ 11,6) años con un promedio de 10,3 ($\pm$ 6,0) años de evolución de la DM2. La HbA1c media al inicio del tratamiento fue del 7,7% ($\pm$ 1,47).

La función renal mostró un FGe medio de 71,2 ($\pm$ 20,1) ml/min/1,73 m², con un 27,8% de pacientes en situación de insuficiencia renal, y en 13,7% pacientes se observó insuficiencia renal grave (FG < 30 ml/min/1,73 m²). A destacar que entre los tratados con linagliptina el porcentaje de pacientes en estadios IIIB, IV y V era claramente superior al de los otros iDPP4 (42,7%).

En la [tabla 2](#) se muestra el uso de iDPP4 en monoterapia (45,6%) o en tratamiento combinado (54,4%) en función de los estadios de la función renal. El iDPP4 más utilizado fue la sitagliptina tanto en monoterapia (53,0%) como en tratamiento combinado (64,1%), seguido por la vildagliptina (28,4 y 23%, respectivamente). En los estadios más avanzados de insuficiencia renal (estadios IV y V) la linagliptina fue el más prescrito (en el 53,5% de los casos).

Respecto a la prescripción por su médico de cabecera, hay que destacar que las medias de las dosis diarias prescritas (DDP) fueron inferiores a las dosis diarias definidas (DDD) teóricas para cada tipo de iDPP4 según la AEMPS en los estadios de la función renal que no precisan ajuste de dosis ([tabla 3](#)). Globalmente la DDP media para alogliptina fue de 14,5 (DDD: 25), para linagliptina de 4,01 (DDD: 5), para saxagliptina de 3,23 (DDD: 5), para sitagliptina de 70,8 (DDD: 100) y para vildagliptina de 77,8 (DDD: 100). En los estadios más avanzados (IV y V) las medias fueron: alogliptina DDP: 12,6 (DDD-aj: 6,25); saxagliptina DDP: 2,82 (DDD-aj: 2,5);

sitagliptina DDP: 53,0 (DDD-aj: 25); vildagliptina DDP: 53,2 (DDD-aj: 50).

Cuando a nivel individual se calculó el ratio DDP/DDD-aj de los iDPP4 para medir la adecuación de la posología según el estadio de la insuficiencia renal se obtienen los datos de la [tabla 4](#). En los estadios I, II y IIIa el ratio es inferior a 1 uno demostrando la tendencia a la infradosificación. En el estadio IIIB (FGe: 44-30) se observa sobredosificación con la saxagliptina, la sitagliptina y la vildagliptina (ratios de 1,16, 1,24 y 1,34, respectivamente). Y en los estadios IV y V la media del ratio de sobredosificación asciende hasta alcanzar 2.16.

En la [tabla 5](#) se muestra el porcentaje de pacientes con sobredosificación de los distintos iDPP4 en los diferentes estadios de insuficiencia renal. A destacar que globalmente la sobredosificación de los iDPP4 ocurre en el 7,15% de los tratamientos y que se incrementa en los estadios más avanzados de la enfermedad renal (el 36,8% de los pacientes con FG < 45) (estadios IIIB, IV y V).

Si de este análisis excluimos los iDPP4 linagliptínicos, los valores de sobredosificación ascienden: globalmente se observa en el 7,93% y en los estadios avanzados en el 58,7% de los casos (58,4% en IIIB, 60,2% en IV y 52,7% en V) ([fig. 1](#)).

Discusión

Los datos de este estudio demuestran que, en condiciones de práctica clínica real, un porcentaje muy importante de pacientes con DM2 e insuficiencia renal avanzada (estadios IIIB, IV y V) presentan una sobredosificación de los iDPP4 no-linagliptina. La recomendación de las fichas técnicas de la AEMPS es ajustar la dosis de esta familia farmacológica al grado del filtrado glomerular de cada paciente y esto se cumple escasamente en nuestro medio. En los pacientes con insuficiencia renal avanzada (FGe < 45 ml/min/1,73 m²) la sobredosificación de los iDPP4 ocurre en el 36,8% de los tratamientos (en un 58,7% si excluimos la linagliptina).

Respecto a las características generales de nuestro estudio, al igual que ha sido observado por otros autores²⁵, globalmente no parecen existir grandes diferencias en el perfil clínico de los pacientes ni en la adherencia al tratamiento entre las diferentes familias de iDPP4.

El presente estudio analizó la prescripción por parte del médico y no la actitud del paciente en cuanto a la dispensación en la administración de farmacia y por lo tanto su cumplimiento. Lo que fundamentalmente se quería conocer era la intención de tratar de los profesionales sanitarios ante cada nueva prescripción de un iDPP4 según el grado de función renal.

Cuando se intenta comparar los datos obtenidos con estudios previos, sorprende la escasez de trabajos que analizan este aspecto. No hemos encontrado ningún estudio similar en nuestro país. Recientemente, Spanopoulos D et al.^{26,27} en un estudio también en situación de práctica clínica real en el Reino Unido analizaron la sobredosificación de iDPP4 en función de varias características como la función renal. Sus resultados indican que con FG < 50 ml/min/1,73 m² existe una sobredosificación en el 16,0% de los tratamientos con algún iDPP4 (cifra que se eleva al 35,2% si se excluye la linagliptina). Por diferentes fármacos iDPP4, se observa en el

Tabla 1 Características basales de los pacientes tratados con algún iDPP4

	Total N = 70.209	Alogliptina N = 947	Linagliptina N = 9.392	Saxagliptina N = 867	Sitagliptina N = 42.571	Vildagliptina N = 18.358
<i>Edad; años</i>	69,7 (11,6)	69,7 (11,6)	73,8 (11,1)	70,4 (11,8)	68,9 (11,6)	69,7 (11,6)
<i>Género</i>						
Femenino	30.975 (44,1%)	427 (45,1%)	4.298 (45,8%)	399 (46,0%)	18.868 (44,3%)	7.878 (42,9%)
Masculino	39.234 (55,9%)	520 (54,9%)	5.094 (54,2%)	468 (54,0%)	23.703 (55,7%)	10.480 (57,1%)
<i>Tiempo evolución DM2; años</i>	10,3 (6,00)	10,1 (6,20)	10,9 (6,31)	9,68 (5,75)	10,2 (5,94)	10,2 (5,96)
<i>IMC; kg/m²</i>	30,1 (5,09)	30,0 (5,14)	30,3 (5,13)	30,4 (5,34)	30,1 (5,05)	30,2 (5,14)
<i>Tabaquismo</i>						
Exfumador	21.345 (30,7%)	305 (32,5%)	2.918 (31,4%)	245 (28,7%)	12.958 (30,8%)	5.511 (30,4%)
Fumador activo	9.545 (13,7%)	128 (13,6%)	995 (10,7%)	116 (13,6%)	6.018 (14,3%)	2.530 (14,0%)
<i>PA sistólica; mmHg</i>	134 (14,4)	133 (104,4)	134 (15,6)	133 (14,5)	134 (14,2)	133 (14,4)
<i>PA diastólica; mmHg</i>	74,6 (9,92)	74,1 (10,3)	72,7 (10,3%)	74,3 (9,42)	75,0 (9,83)	74,6 (9,83)
<i>Glucemia basal; mg/dl</i>	158 (55,4)	164 (61,7)	154 (56,4)	154 (51,1)	160 (55,8)	156 (54,2)
<i>HbA1c; %</i>	7,70 (1,47)	7,87 (1,56)	7,62 (1,48)	7,48 (1,41)	7,76 (1,47)	7,62 (1,46)
<i>Colesterol total; mg/dl</i>	178 (40,3)	177 (41,9)	175 (41,5)	177 (41,1)	180 (40,4)	177 (39,1)
<i>Colesterol HDL; mg/dl</i>	47,3 (12,3)	47,4 (12,1)	46,8 (12,9)	47,7 (12,8)	47,4 (12,3)	47,0 (12,2)
<i>Colesterol LDL; mg/dl</i>	98,2 (32,1)	96,7 (33,8)	94,9 (32,7)	97,6 (32,0)	99,5 (32,1)	97,2 (31,6)
<i>Triglicéridos; mg/dl</i>	173 (120)	177 (114)	176 (120)	165 (104)	173 (120)	174 (119)
<i>Filtrado glomerular</i>	71,2 (20,1)	66,5 (23,6)	54,6 (24,3)	72,6 (18,3)	73,8 (18,1)	73,3 (18,4)
<i>CKD-EPI; ml/min/1,73 m²</i>						
<i>Estadios renales</i>						
Estadio I y II; FGe > 59	50.710 (72,2%)	623 (65,8%)	3.770 (40,2%)	657 (75,8%)	32.853 (77,2%)	13.999 (76,2%)
Estadio IIIa; FG: 45-59	9.917 (14,1%)	107 (11,3%)	1.612 (17,2%)	123 (14,2%)	5.787 (13,6%)	2.575 (14,0%)
Estadio IIIb; FG: 30-45	6.660 (9,49%)	123 (13,0%)	2.368 (25,2%)	65 (7,50%)	3.033 (7,12%)	1.372 (7,47%)
Estadio IV y V; FGe < 30	2.922 (4,17%)	94 (9,93%)	1.642 (17,5%)	22 (2,54%)	898 (2,11%)	412 (2,25%)
<i>CAC; mg/día</i>	75,8 (244)	137 (386)	154 (383)	37,1 (103)	64,8 (213)	61,0 (206)
<i>Antecedentes de HTA</i>	53.105 (75,6%)	732 (77,3%)	7.973 (84,9%)	633 (73,0%)	31.559 (74,1%)	13.701 (74,6%)
<i>Antecedentes AVC</i>	6.314 (8,99%)	104 (11,0%)	1.146 (12,2%)	69 (7,96%)	3.611 (8,48%)	1.554 (8,46%)
<i>Antecedentes arteriopatía periférica</i>	5.068 (7,22%)	84 (8,87%)	943 (10,0%)	57 (6,57%)	2.958 (6,95%)	1.203 (6,55%)
<i>Antecedentes cardiopatía isquémica</i>	10.051 (14,3%)	169 (17,8%)	1.924 (20,5%)	111 (12,8%)	5.761 (13,5%)	2.372 (12,9%)
<i>Antecedentes alguna enfermedad CV</i>	17.923 (25,5%)	280 (29,6%)	3.258 (34,7)	204 (23,5%)	10.394 (24,4%)	4.314 (23,5%)
<i>Antecedentes de insuficiencia cardiaca</i>	5.674 (8,08%)	111 (11,7%)	1.615 (17,2%)	59 (6,81%)	2.813 (6,61%)	1.262 (6,87%)

Los porcentajes se refieren al total de la columna (familia iDPP4 utilizada).

AVC: accidente vascular cerebral; CAC: cociente albumina/creatinina; CI: cardiopatía isquémica; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology; CV: cardiovascular; DM2: diabetes mellitus tipo 2; FGe: filtrado glomerular estimado; HDL: high density lipoprotein; HTA: hipertensión arterial; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; LDL: low density lipoproteins; PA: presión arterial.

38,9% de los tratamientos con alogliptina, el 28,1% con saxagliptina, 32,7% con sitagliptina y 18,8% con vildagliptina.

En 2017 en EE. UU., Huang H et al.²⁸, estudiaron la sobredosificación solo en pacientes con estadios IIIb o superiores (FG < 45) de insuficiencia renal y estima que existe un sobretreatmento de los iDPP4 en un 36,2% de los casos (57,9% con saxagliptina y 44,9% con sitagliptina), que son datos prácticamente idénticos a los de nuestro estudio (36,8%). Analizan, además, el coste total derivado de la DM2, observando que es superior en los pacientes sobredosificados (304 \$ anuales).

En Corea¹⁴, un amplio estudio retrospectivo poblacional entre pacientes con DM2 y estadios IIIb y IV hallaron una sobredosificación de iDPP4 cercana al 40% en el 2011 que se redujo al 24,4% 4 años después.

Como limitaciones hay que señalar: se trata de un estudio descriptivo retrospectivo con registros clínicos con las limitaciones que hay implícitas como el riesgo de infraregistro y valores faltantes. Sin embargo, la receta electrónica está implantada hace muchos años en nuestro sistema y en este estudio solamente se analizan pacientes con valores completos en las variables principales.

Tabla 2 Pacientes tratados con iDPP4 en función del estadio de la función renal

	Total	Estadio I FG $\geq$ 90	Estadio II FG: 60-89	Estadio IIIa FG: 45-59	Estadio IIIb FG: 30-44	Estadio IV FG: 15-29	Estadio V FG < 15
<i>Total de casos</i>							
Todos iDPP4	70.209	20.665	31.237	10.204	6.961	2.718	350
Alogliptina	947 (1,31)	251 (1,21)	372 (1,19)	107 (1,05)	123 (1,77)	76 (2,80)	18 (5,14)
Linagliptina	9.392 (13,0)	1.323 (6,40)	2.447 (7,83)	1.612 (15,8)	2.368 (34,0)	1.423 (52,4)	219 (62,6)
Saxagliptina	867 (1,20)	236 (1,14)	421 (1,35)	123 (1,21)	65 (0,93)	20 (0,74)	2 (0,57)
Sitagliptina	42.571 (59,0)	13.305 (64,4)	19.548 (62,6)	5.787 (56,7)	3.033 (43,6)	834 (30,7)	64 (18,3)
Vildagliptina	18.358 (25,5)	5.550 (26,9)	8.449 (27,1)	2.575 (25,2)	1.372 (19,7)	365 (13,4)	47 (13,4)
<i>En monoterapia</i>							
Todos iDPP4	32.863	7.881	13.406	4.981	4.174	2.109	312
Alogliptina	424 (1,29)	87 (1,10)	140 (1,04)	50 (1,00)	68 (1,63)	62 (2,94)	17 (5,45)
Linagliptina	5.354 (16,3)	475 (6,03)	1.065 (7,94)	876 (17,6)	1.566 (37,5)	1.173 (55,6)	199 (63,8)
Saxagliptina	348 (1,06)	82 (1,04)	163 (1,22)	58 (1,16)	33 (0,79)	10 (0,47)	2 (0,64)
Sitagliptina	17.405 (53,0)	4.722 (59,9)	7.770 (58,0)	2.615 (52,5)	1.655 (39,7)	588 (27,9)	55 (17,6)
Vildagliptina	9.332 (28,4)	2.515 (31,9)	4.268 (31,8)	1.382 (27,8)	852 (20,4)	276 (13,1)	39 (12,5)
<i>En tratamiento combinado</i>							
Todos iDPP4	39.272	12.784	17.831	5.223	2.787	609	38
Alogliptina	523 (1,33)	164 (1,28)	232 (1,30)	57 (1,09)	55 (1,97)	14 (2,30)	1 (2,63)
Linagliptina	4.038 (10,3)	848 (6,63)	1.382 (7,75)	736 (14,1)	802 (28,8)	250 (41,1)	20 (52,6)
Saxagliptina	519 (1,32)	154 (1,20)	258 (1,45)	65 (1,24)	32 (1,15)	10 (1,64)	0
Sitagliptina	25.166 (64,1)	8.583 (67,1)	11.778 (66,1)	3.172 (60,7)	1.378 (49,4)	246 (40,4)	9 (23,7)
Vildagliptina	9.026 (23,0)	3.035 (23,7)	4.181 (23,5)	1.193 (22,8)	520 (18,7)	89 (14,6)	8 (21,1)

Entre paréntesis el porcentaje respecto al total de la columna (estadio de función renal).

FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 3 Descriptiva de la dosis diaria prescrita de iDPP4 según el estadio de la insuficiencia renal

	Total	Estadio I FG $\geq$ 90	Estadio II FG: 60-89	Estadio IIIa FG: 45-59	Estadio IIIb FG: 30-44	Estadio IV FG: 15-29	Estadio V FG < 15
Alogliptina	14,5 (9,08)	16,2 (8,66)	15,0 (9,88)	13,0 (8,58)	12,3 (7,90)	12,6 (7,06)	12,5 (10,3)
Linagliptina	4,01 (1,97)	3,92 (1,87)	3,98 (1,91)	4,12 (2,04)	3,97 (2,00)	4,06 (1,97)	4,12 (2,25)
Saxagliptina	3,23 (1,81)	3,26 (1,71)	3,27 (1,65)	3,29 (1,79)	2,89 (2,93)	2,64 (1,50)	3,56 (0,34)
Sitagliptina	70,8 (34,8)	72,6 (33,8)	72,2 (35,1)	69,6 (35,0)	62,2 (35,0)	52,9 (34,1)	53,9 (27,1)
Vildagliptina	77,8 (40,0)	80,3 (33,6)	79,6 (43,2)	76,0 (36,7)	67,2 (44,2)	54,4 (42,8)	43,9 (31,3)

En cada celda la media de la DDP y entre paréntesis la desviación estándar.

DDP: dosis diaria prescrita; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Existía la posibilidad que durante el periodo de observación un sujeto pudiera experimentar cambios en la prescripción, tanto en la dosis, como en el inicio de un tratamiento combinado con otro antidiabético, o incluso en el cambio de clase de iDPP4. Se han analizado conjuntamente todas las situaciones posibles puesto que el objetivo del estudio era realizar un análisis de la situación real y estudiar el patrón de prescripción del médico de atención primaria.

No se han analizado los cambios temporales del patrón de tratamiento ni las repercusiones clínicas que puede tener la sobredosificación de los iDPP4. Esta puede ser una línea de futuros estudios en práctica real, especialmente en el

terreno de los posibles efectos adversos que puedan presentarse.

Una revisión bibliográfica publicada recientemente ha concluido que el perfil de efectos adversos de los inhibidores de la DPP-4 en la insuficiencia renal no parece diferente al de las personas con función renal normal; pero teniendo en cuenta los datos farmacocinéticos, se recomiendan ajustes de dosis para aquellos iDPP-4 con excreción renal significativa para evitar la acumulación de los fármacos²⁹. La acumulación en plasma de inhibidores de la DPP-4 se considera un riesgo potencial por la posibilidad que aparezcan algún evento adverso desconocido³⁰ o poco frecuente pero potencialmente grave, como la insuficiencia cardíaca

Tabla 4 Ratio DDP/DDD-aj de los iDPP4 según el estadio de la insuficiencia renal

	Total	Estadio I FG $\geq$ 90	Estadio II FG: 60-89	Estadio IIIa FG: 45-59	Estadio IIIb FG: 30-44	Estadio IV FG: 15-29	Estadio V FG < 15
Alogliptina	0,80 (0,70)	0,65 (0,35)	0,60 (0,40)	0,52 (0,34)	0,98 (0,63)	2,02 (1,13)	2,0 (1,64)
Linagliptina	0,80 (0,39)	0,78 (0,37)	0,80 (0,38)	0,82 (0,41)	0,79 (0,40)	0,81 (0,39)	0,82 (0,45)
Saxagliptina	0,70 (0,48)	0,65 (0,34)	0,65 (0,33)	0,66 (0,36)	1,16 (1,17)	1,06 (0,60)	1,42 (0,14)
Sitagliptina	0,79 (0,49)	0,73 (0,34)	0,72 (0,35)	0,70 (0,35)	1,24 (0,70)	2,11 (1,37)	2,16 (1,08)
Vildagliptina	0,84 (0,49)	0,80 (0,34)	0,80 (0,43)	0,76 (0,37)	1,34 (0,88)	1,09 (0,86)	0,88 (0,63)

En cada celda la media del ratio DDP/DDD-aj y entre paréntesis la desviación estándar.

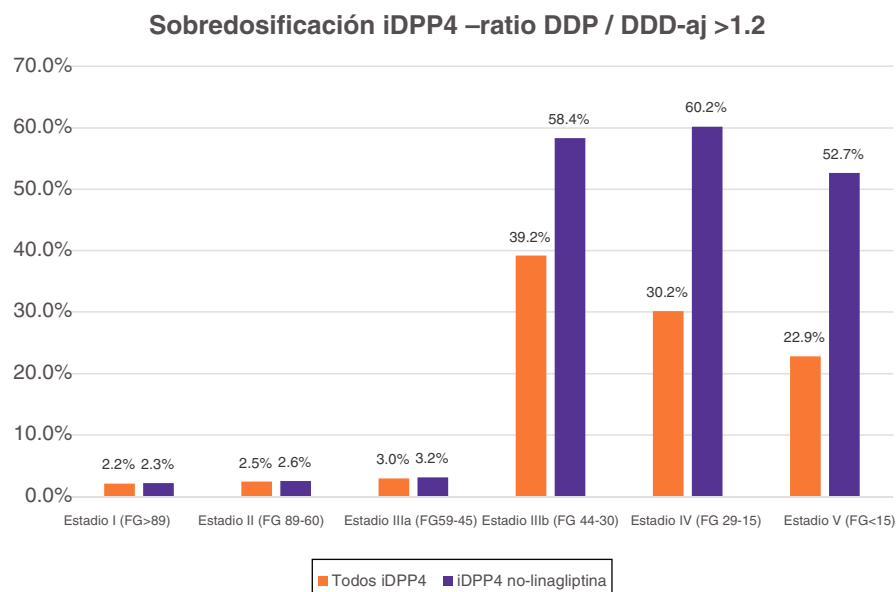
DDD-aj: dosis diaria definida ajustada a la función renal; DDP: dosis diaria prescrita; FG: filtrado glomerular; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 5 Frecuencia y porcentaje (%) de sobredosificación^a de los iDPP4 según estadio de insuficiencia renal

	Total	Estadio I FG $\geq$ 90	Estadio II FG: 60-89	Estadio IIIa FG: 45-59	Estadio IIIb FG: 30-44	Estadio IV FG: 15-29	Estadio V FG < 15
Conjunto iDPP4	5.156 (7,15%)	447 (2,16%)	768 (2,46%)	309 (3,03%)	2.730 (39,2%)	822 (30,2%)	80 (22,9%)
Conjunto iDPP4 excepto linagliptina	4.974 (7,93%)	437 (2,26%)	734 (2,55%)	274 (3,19%)	2.680 (58,4%)	780 (60,2%)	69 (52,7%)
Alogliptina	151 (15,9%)	4 (1,59%)	9 (2,42%)	2 (1,87%)	67 (54,5%)	57 (75,0%)	12 (66,7%)
Linagliptina	182 (1,94%)	10 (0,76%)	34 (1,39%)	35 (2,17%)	50 (2,11%)	42 (2,95%)	11 (5,02%)
Saxagliptina	56 (6,46%)	4 (1,69%)	3 (0,71%)	2 (1,63%)	34 (52,3%)	11 (55,0%)	2 (100%)
Sitagliptina	3.747 (8,80%)	353 (2,65%)	588 (3,01%)	232 (4,01%)	1.909 (62,9%)	616 (73,9%)	49 (76,6%)
Vildagliptina	1.020 (5,56%)	76 (1,37%)	134 (1,59%)	38 (1,48%)	670 (48,8%)	96 (26,3%)	6 (12,8%)

^a Ratio DPP/DDD-aj > 1,2. Los porcentajes se corresponden con el total de casos sobredosificados respecto al total de casos que utilizan el iDPP4 dentro de cada estadio de función renal.

DDD-aj: dosis diaria definida ajustada a la función renal; DPP: dipeptidil peptidasa 4; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4.

**Figura 1** Sobredosificación del global de los iDPP4 y de los iDPP4 no-linagliptínicos.

DDD-aj: dosis diaria definida ajustada a la función renal; DDP: dosis diaria prescrita.

o la pancreatitis²⁹. El riesgo de provocar una hipoglucemia es menos probable. Como principal fortaleza del estudio señalaremos la gran muestra y largo periodo de estudio. Se ha podido describir en un entorno de práctica médica real los hábitos de prescripción del médico de atención primaria en la prescripción de los iDPP4.

La reducción de dosis, además de las implicaciones que puede tener en la seguridad farmacológica, en ocasiones ha sido un argumento esgrimido para alegar un menor coste del tratamiento en estos pacientes²⁸.

Nuestros datos y los de la bibliografía muestran que, ante la presencia de insuficiencia renal, mayoritariamente no se ajusta la dosis de los iDPP4. Aproximadamente un tercio de los pacientes con DM2 e insuficiencia renal avanzada (FG < 45 ml/min/1,73 m²) tratados con iDPP4 están sobredosificados.

La principal recomendación que se puede establecer a partir del análisis de los datos necesariamente debe orientarse a la necesidad de cumplir con las recomendaciones de la AEMPS y ajustar la dosis de los diferentes iDPP4 según el nivel del filtrado glomerular.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido ninguna financiación externa.

Autorías

J.F.-N, M.M.-C, J.R, D.M, E.O, J.A.V y B.V, participaron en el diseño de estudio. J.R realizó el análisis estadístico. J.F.-N redactó el borrador inicial del manuscrito, que lo editaron, M.M.-C, J.R, D.M, E.O, J.A.V y B.V. Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este estudio,

Bibliografía

1. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the american diabetes association (ADA) and the european association for the study of diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2018;61:2461–98.
2. NICE. Type 2 diabetes in adults: management, 2017 [consultado 20 Nov 2018] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-pdf-1837338615493> (page 22 - Algorithm for blood glucose lowering therapy in adults with type 2 diabetes).
3. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrol*. 2014;34:34–45.
4. Preguntas y Respuestas sobre la información a incluir en Ficha Técnica, Etiquetado y Prospecto. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) website. Updated July 13, 2018 [consultado 17 Nov 2020]

Disponible en: https://www.aemps.gob.es/industria-farmaceutica/etiquetado-y-prospectos/industria_etiquetado_preguntasrespuestas/?lang=ca.

5. Park H, Park C, Kim Y, Rascati KL. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: Meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2012;46:1453–69.
6. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología (Madr)*. 2014;34:34–45.
7. Scheen AJ. Pharmacokinetics and clinical use of incretin-based therapies in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Clin Pharmacokinet*. 2015;54:1–21.
8. Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA website. Updated November, 16 2020 [consultado 17 Nov 2020] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
9. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: A population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9:e031281.
10. Chen S, Siu K, Kovacs B, Stokes M, Rao P, Sander S, et al. Clinical and economic outcomes associated with national kidney foundation guideline-concordant oral antidiabetic drug treatment among type 2 diabetes patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin*. 2012;28:493–501.
11. Mazer-Amirshahi M, Pourmand A. Advances in diabetes pharmacotherapy: An update for the emergency provider. *J Emerg Med*. 2018;54:73–80.
12. Russell JL, Casavant MJ, Spiller HA, Mercurio-Zappala M. Clinical effects of exposure to DPP-4 inhibitors as reported to the national poison data system. *J Med Toxicol*. 2014;10:152–5.
13. Bloomfield DM, Krishna R, Hreniuk D, Hickey L, Ghosh K, Bergman AJ, et al. A thorough QTc study to assess the effect of sitagliptin, a DPP4 inhibitor, on ventricular repolarization in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2009;49:937–46.
14. Hong S, Han K, Park C. Outcomes for inappropriate renal dose adjustment of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus: Population-based study. *Mayo Clin Proc*. 2020;95:101–12.
15. Manski-Nankervis J, Thuraingam S, Sluggett JK, Kilov G, Furler J, O'Neal D, et al. Prescribing of diabetes medications to people with type 2 diabetes and chronic kidney disease: A national cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2019;20:29.
16. González-Juanatey JR, Alegría-Ezquerro E, Aznar-Costa J, Bertomeu-Martínez V, Franch-Nadal J, Palma-Gámiz JL. Conocimiento y aplicación de las guías de práctica clínica sobre riesgo cardiovascular en las consultas generales y especializadas. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:801–6.
17. Manski-Nankervis JE, Thuraingam S, Sluggett JK, Lau P, Blackberry I, Ilomaki J, et al. Prescribing for people with type 2 diabetes and renal impairment in Australian general practice: A national cross sectional study. *Prim Care Diabetes*. 2019;13:113–21.
18. del Mar García-Gil M, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, Fina F, Rosell M, Ramos R, et al. Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDAP). *Inform Prim Care*. 2011;19:135–45.
19. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care*. 2012;35:774–9.
20. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang Y, III AFC, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150:604–12.

21. Levey AS, Eckardt K, Dorman NM, Christiansen SL, Hoorn EJ, Ingelfinger JR, et al. Nomenclature for kidney function and disease: Report of a kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) consensus conference. *Kidney Int.* 2020.
22. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Purpose of the ATC/DDD system. Norwegian Institute for Public Health. 2018.
23. Concept: Dose Intensity. University of Manitoba, Rady Faculty of Health Sciences website. Updated December 01, 2004 [consultado 17 Nov 2020] Disponible en: <http://mchp-appserv.cpe.umanitoba.ca/viewConcept.php?printer=Y&conceptID=1122>.
24. Kale MS, Korenstein D. Overdiagnosis in primary care: Framing the problem and finding solutions. *BMJ.* 2018;362: k2820.
25. Ogundipe O, Mazidi M, Chin KL, Gor D, McGovern A, Sahle BW, et al. Real-world adherence, persistence, and in-class switching during use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: A systematic review and meta-analysis involving 594,138 patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol.* 2020:1–8.
26. Spanopoulos D, Busse M, Webb J, Tebbboth A, Gollop ND, Marcus MW. DPP-4 inhibitor dose selection according to manufacturer specifications: A contemporary experience from UK general practice. *Clin Ther.* 2019;41:1622–30.
27. Spanopoulos D, Barrett B, Busse M, Roman T, Poole C. Prescription of DPP-4 inhibitors to type 2 diabetes mellitus patients with renal impairment: A UK primary care experience. *Clin Ther.* 2018;40:152–4.
28. Huang H, Shetty S, Bauer E, Lang K. Concordance with prescribing information dosage recommendations for dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors among type 2 diabetes mellitus patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2018;34:1021–7.
29. Davis TME. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: Pharmacokinetics, efficacy, tolerability and safety in renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16:891–9.
30. Fonseca VA. Incretin-Based Therapies in Complex Patients: Practical Implications and Opportunities for Maximizing Clinical Outcomes: A Discussion with Dr Vivian A. Fonseca. *Am J Med.* 2011;124 Suppl 1:S54–61.