

Guía de utilización de antidiabéticos orales: criterios de inicio, seguimiento, combinación y sustitución

L. Mateos Polo, M. J. García Rodríguez y N. Cubino Bóveda

Servicio de Medicina Interna I. Hospital Universitario de Salamanca. Salamanca. España.

Tratamiento farmacológico precoz

Una vez establecido el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, los cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico) no consiguen el control en la mayoría de los sujetos (fig.1), por lo que la tendencia actual es iniciar el tratamiento farmacológico de forma precoz. Actualmente el fármaco de elección, independientemente de ser etiquetado como obeso o no y salvo contraindicación (por insuficiencia renal, hepática, etc.), es la metformina²⁻⁴.

Tratamiento combinado

Cuando se inicia el tratamiento farmacológico, sólo un tercio de los pacientes mantiene después de 6 años una hemoglobina glucada (HbA1c) menor del 7%, empeorando de forma

progresiva independientemente del fármaco usado: metformina, sulfonilureas, glitazonas y/o insulina (fig. 2). Este fenómeno, determinado genéticamente y conocido tradicionalmente como “fracaso secundario”, es debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina, y forma parte de la evolución natural de la enfermedad⁵⁻⁷. En esta situación las recomendaciones actuales abogan por una intervención más agresiva y temprana que permita reducir las complicaciones microvasculares²⁻⁵ (fig. 3); por tanto, todas las guías sin excepción proponen añadir un segundo fármaco²⁻⁴. La justificación

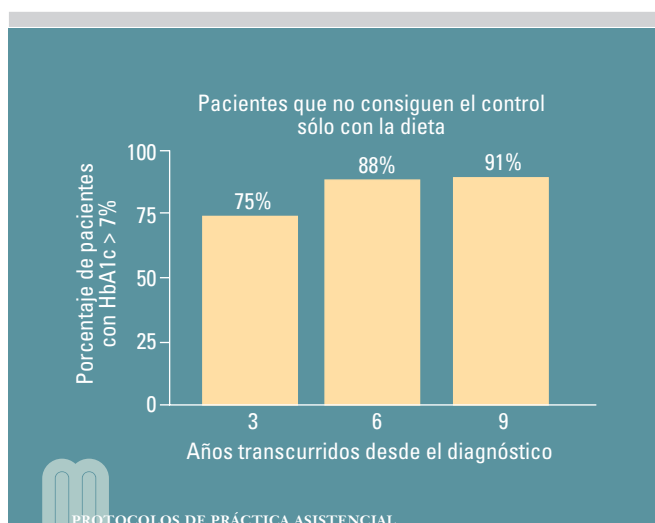


Fig. 1. Porcentaje de diabéticos con sobrepeso o no que no consiguen lograr los objetivos con los cambios de estilo de vida. Adaptada de Turner RC, et al¹.

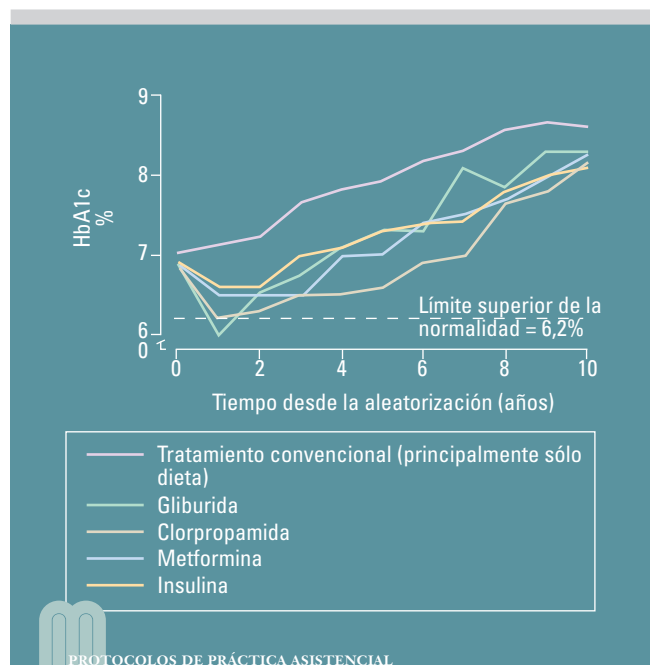


Fig. 2. Años desde la aleatorización, en que la asociación de varios fármacos no consigue el objetivo de mantener una hemoglobina glucada (HbA1c) por debajo del 7%. El UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) demostró el deterioro del control glucémico con cualquier intervención estudiada. Adaptada de UKPDS⁵.

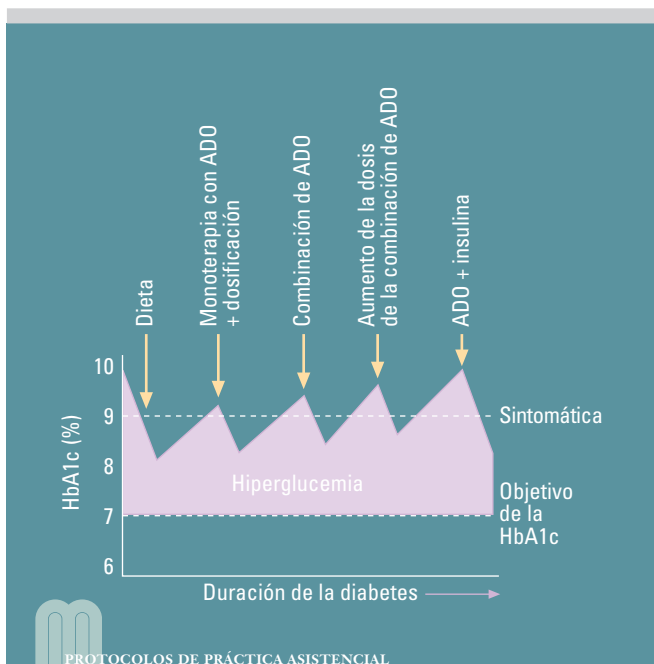


Fig. 3. Combinación de antidiabéticos orales a lo largo del tiempo en la diabetes mellitus tipo 2.
 Adaptada de Campell W, et al. *Br J Cardiol.* 2000;7:625-31.
 ADO: antidiabéticos orales; HbA1c: hemoglobina glucada.

de la terapia combinada se basa no sólo en el fracaso de la monoterapia, sino en el hecho avalado de aprovechar el efecto sinérgico de los diferentes mecanismos de acción de los fármacos. Además, permite usar menor dosis, por lo que reduce la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos (dependientes de dosis) con una mejor efectividad. Este tratamiento combinado se debe de iniciar cuando a los 3 meses no se consigue el objetivo control de una HbA1c menor del 7%⁸.

Tratamiento insulínico

El tratamiento combinado de 2 y 3 antidiabéticos orales es el paso natural a la insulinización en la mayoría de los pacientes (tablas 1 y 2). Todos los fármacos se pueden usar y asociar para conseguir los objetivos, pero las últimas guías prescinden de las glinidas y de la acarbosa como segundos fármacos. En los pacientes sin sobrepeso predomina la insulinopenia y son preferibles

los secretagogos o la propia insulina. Si tiene sobrepeso o deseamos un efecto hipoglucemiante potente y rápido (pacientes con HbA1c > 8,5% y/o hiperglucemia sintomática) se puede añadir insulina de entrada y/o glitazonas (fig. 4). Este algoritmo diagnóstico publicado en el 2008 contiene aún las glitazonas como segundo escalón. La *American Diabetes Association (ADA)*, sin embargo, aconseja valorar el incremento de riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardiaca antes de prescribir rosiglitazona. La ausencia de estudios amplios clínicos y/o el coste ha conducido a la ADA a no incluir en el tratamiento algunos fármacos como las α -glucosidasas, las glinidas, el exenatide, los inhibidores de la dipetilpeptidasa etc. Al igual que ocurre con el manejo de los antihipertensivos, debe tenerse en cuenta, en caso de falta de eficacia, que en la terapia anti-diabética oral no es recomendable una política de sustitución sino de combinación, optando por asociar fármacos con mecanismos complementarios (tablas 1 y 2) con los mínimos efectos secundarios para mantener una buena calidad de vida.

A pesar de las recomendaciones generales se debe individualizar cada decisión para intentar que la HbA1c esté por debajo del 7%. Permanecer por debajo de esta cifra implica reducir de forma estadísticamente significativa la mortalidad cardiovascular por todas las causas (fig. 5).

TABLA 1

Combinaciones más frecuentes de inicio en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Efectos secundarios, contraindicaciones y reducción esperada de la hemoglobina glucada

	SU+metformina	Metformina+glitazona	SU+I- α Glu
HbA1c	↓ 1,5-2,5%	↓ 0,7-1,7%	↓ 0,5-1%
Hipoglucemias	Frecuentes	Poco frecuente	Poco frecuente
Lípidos	↓ TG, COL, LDL	↓ TG	↓ TG
	↑ HDL	↑ CT, LDL, HDL	
Peso	↑ Al añadir SU	Aumenta	↑ Al añadir SU
Efectos secundarios	Diarrea (10-30%) Acidosis láctica	Edemas Toxicidad hepática	Flatulencia (30%) Diarrea (15%)
Contraindicado	Insuficiencia renal- Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia renal- insuficiencia cardiaca	Insuficiencia renal. Enfermedad inflamatoria intestinal

COL: colesterol; HDL: lipoproteínas de alta densidad; I- α Glu: inhibidores de la alfa-glucosidasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; SU: sulfonilureas; TG: triglicéridos.

TABLA 2

Efectos secundarios, contraindicaciones y disminución esperada de la hemoglobina glucada con la asociación de glinidas y/o metformina y/o glitazonas y/o triple terapia

	Meglitinida+metformina	Meglitinida+glitazona	Triple
HbA1c	↓ 1,4%	↓ 0,5-1%	↓ 0,5-1,5%
Hipoglucemias	Poco frecuente	Poco frecuente	Poco frecuente
Lípidos	↓ CT, LDL	↓ TG	↓ TG
	↑ HDL	↑ CT, LDL, HDL	↑ CT, LDL, HDL
Peso	↑ Al añadir meglitinida	Aumenta	Variable
Efectos secundarios	Diarrea Acidosis láctica	Diarrea Toxicidad hepática	Variable
Contraindicado	Insuficiencia renal- insuficiencia cardiaca	Insuficiencia cardiaca	Insuficiencia renal- insuficiencia cardiaca

CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; I- α Glu: inhibidores de la alfa-glucosidasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; SU: sulfonilureas; TG: triglicéridos.



Fig. 4. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. ADA 2006.

Adaptada de American Diabetes Association. Diabetes Care. 2007; 30:Suppl 1:s1-s55.

Tanto la Guía de la Asociación Americana de Diabetes del 2006 como la del 2007 y del 2008¹¹ aconsejan asociar desde el primer momento del diagnóstico de diabetes la metformina con los cambios en el estilo de vida. Si al cabo de 3 meses la hemoglobina glucada es mayor del 7%, recomiendan asociar un segundo fármaco: sulfonilureas, glitazona o insulina. ¿Con cuál de estos tres fármacos podemos comenzar la asociación? Con cualquiera de ellos, con algunas matizaciones. La asociación de metformina con sulfonilureas, es la opción más barata. Ofrece un mecanismo de acción complementario, con disminución importante de la hemoglobina glucada a costa de aumentar los efectos secundarios. Las glitazonas constituyen otra opción más cara, con efectos también favorables sobre el nivel de hemoglobina glucada. La aparición recientemente de un metaanálisis sobre sus efectos cardiovasculares ha frenado su utilización⁹. La combinación de metformina con insulina es actualmente una de las opciones que va ganando adeptos ante la aparición de las insulinas de larga duración (glargina y detemir). El bajo riesgo de hipoglucemias, el escaso incremento de peso y una única inyección diaria inclinan la balanza hacia esta combinación sobre todo en diabéticos con pérdida de peso, síntomas marcados de hiperglucemia y/o glucemias mayores de 250-300 mg/dl en ayunas.

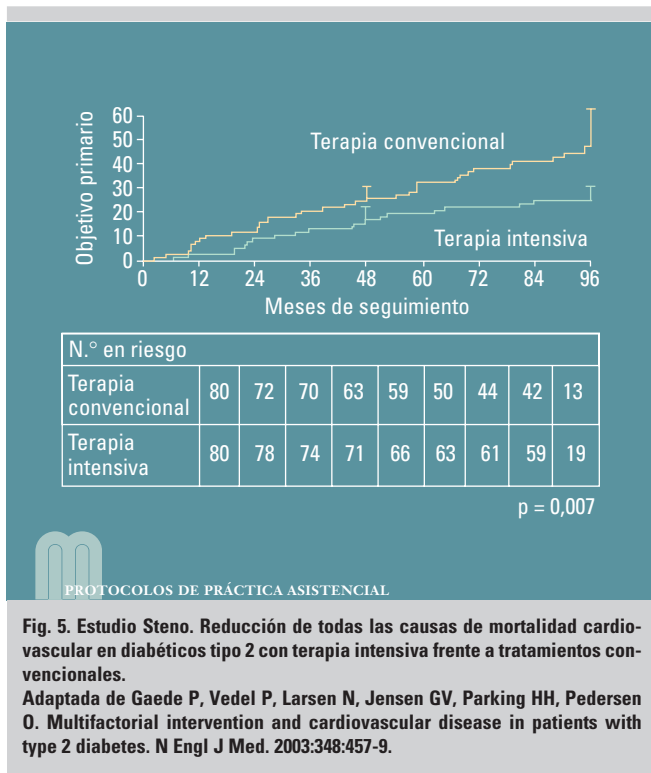


Fig. 5. Estudio Steno. Reducción de todas las causas de mortalidad cardiovascular en diabéticos tipo 2 con terapia intensiva frente a tratamientos convencionales.
 Adaptada de Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parkin HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348:457-9.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Guía de práctica clínica
- ✓ Epidemiología

1. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Colman RR, for the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus. Progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA.* 1999;281:2005-12.
2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
3. ●● Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2007;9 Suppl:c1-73.
4. ●● Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
5. UK Prospective diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonyureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-53.
6. ●● DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for the type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med.* 1999;131:281-303.
7. Inzuchchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes. Scientific review. *JAMA.* 2002;287:360-72.
8. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc).* 2004;123:187-97.
9. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;357:100.
10. Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkila K, Tolukas T, Vanamo R, Heikkila M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-6.
11. ●● American Diabetes Association. Summary of Revisions for the 2008. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 1:s1-s58.