

Revista de Endocrinología y Nutrición

Volumen 10
Volume

Suplemento 1
Suplemento

Julio-Septiembre 2002
July-September

Artículo:

Declaratoria de posición sobre el: “uso de combinaciones fijas en el tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 2”

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

-  [Índice de este número](#)
-  [Más revistas](#)
-  [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

-  [Contents of this number](#)
-  [More journals](#)
-  [Search](#)



www.Medigraphic.com



DECLARATORIA DE POSICIÓN SOBRE EL: “USO DE COMBINACIONES FIJAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2”

**SOCIEDAD MEXICANA DE NUTRICIÓN
Y ENDOCRINOLOGÍA, A.C.**

Alfonso Villaseñor Ruíz,^{*} Oscar Lozano Castañeda,⁼ Antonio Escalante Herrera,[‡]

Eduardo García García,[§] David González Bárcena,^{||} Hugo Laviada Molina,[¶]

Alfredo Reza Albarrán,^{} José de Jesús Ríos González,⁼**

Sergio Godínez Gutiérrez,^{‡‡} Raúl Gutiérrez Gutiérrez,^{§§} Fernando Ovalle Berumen,^{|||}

Rubén Aurelio Puebla Peralta,^{¶¶} Magaly Santos de Rodríguez.^{*}**

^{*} Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.

⁼ Coordinador de la Declaratoria de Posición SMNE. Miembro Honorario de la SMNE.

[‡] Jefe de la División Medicina Hospital Especialidades CMNO IMSS-Guadalajara, Jalisco.

[§] Jefe de la Clínica de Obesidad, Servicio Endocrinología y Metabolismo, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición Salvador Zubirán.

^{||} Jefe del Servicio Endocrinología Hospital de Especialidades CMNR-IMSS

[¶] Jefe del Departamento de Nutrición Humana y Trastornos del Metabolismo. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán.

^{**} Endocrinólogo adscrito al Depto. Endocrinología y Metabolismo y Jefe de la Clínica de Paratiroides y Hueso Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

⁼ Miembro Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología Guadalajara, Jalisco.

^{‡‡} Hospital Civil de Guadalajara, Unidad de Investigaciones en Metabolismo y Profesor titular de la Especialidad de Endocrinología de la Universidad de Guadalajara.

^{§§} Secretario de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Hospital Ángeles del Pedregal

^{|||} Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología Monterrey, Nuevo León.

^{¶¶} Clínica del Noroeste, Hermosillo Sonora. Presidente del Colegio de Endocrinología de Sonora.

^{***} Profesora de la Facultad de Medicina de la UANL en el Departamento de Medicina Interna, Servicio Endocrinología Monterrey, Nuevo León.



PRÓLOGO

Todo esfuerzo de síntesis implica un cierto grado de dogmatismo. Sin embargo hay temas, como el que ahora nos ocupa, en que nos vemos obligados a ser concretos con riesgo de caer en la simplicidad.

Es de todos conocida la diversidad de hipoglucemiantes orales que han aparecido en el mercado durante los últimos años, sus posibles combinaciones representan, para el médico, un reto en su práctica clínica cotidiana, además, existe una laguna de información, difícil de llenar, respecto al uso de las combinaciones fijas, tanto en el ámbito nacional como en el internacional. La Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C., convocó a un grupo de expertos para elaborar la presente declaratoria de posición acerca del uso de combinaciones fijas en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, considerando los criterios actuales fisiopatogénicos de la diabetes mellitus tipo 2, al mismo tiempo que los diferentes mecanismos de acción de los componentes incluidos en cada combinación; lo cual a su vez comprende considerar la eficacia, seguridad,

efectos adversos, toxicidad, dosificación y, por supuesto, los costos.

En cuanto a la aplicación clínica de dichos criterios, tendremos que atenernos a la individualidad de cada paciente.

Se incluye en la propuesta un algoritmo que sugiere el tratamiento de primera y de segunda líneas en la diabetes mellitus tipo 2. Este algoritmo no pretende, en modo alguno, tener carácter de universalidad y, justamente por eso, se acompaña de acotaciones que ponen de relieve las limitaciones para su empleo. Se agregan también algunas consideraciones generales, y autocríticas al tradicional modelo de falla, el cual puede considerarse reactivo a tratamientos establecidos previamente; en contraposición al hipotético modelo proactivo presentado aquí, el que cuenta con sólidas bases tanto fisiopatológicas como farmacológicas y que recurre al empleo de combinaciones de medicamentos desde su inicio, sujeto a la irrefutable prueba del tiempo.

1.0 GENERALIDADES ACERCA DE LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES

1.1 Mecanismo fisiopatológico de la diabetes mellitus

Se considera a la diabetes mellitus tipo 2 una enfermedad genético-ambiental, caracterizada por tres aspectos fundamentales:

- a) Resistencia al efecto de la insulina, a nivel periférico
- b) Falla en la secreción de insulina por el páncreas
- c) Hiperglucemia, secundaria a resistencia y falla pancreática, que produce efectos tóxicos, mediante el fenómeno llamado glucotoxicidad y que participa en la generación de complicaciones crónicas.

La resistencia a la insulina es una disminución en la respuesta biológica a una determinada cantidad de insulina.

En lo que se refiere a la función pancreática, una vez que la diabetes mellitus es manifiesta, se encuentra una abolición de la primera fase secretora (post-prandial inmediata), que tiene una duración variable y que, posteriormente, se continúa con una reducción progresiva de la capacidad secretora total de la célula beta.

1.2 Manejo de combinaciones farmacológicas con relación a la fisiopatología de la diabetes tipo 2

1.2.1 Clasificación de hipoglucemiantes orales

Los medicamentos existentes para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 pueden clasificarse de acuerdo a su efecto hipoglucemiante en:

a) Secretagogos de insulina:

• Sulfonilureas:

Primera generación: Tolbutamida, clorpropamida
Segunda generación: Glibenclamida, glipizida y glimepirida

• Meglitinidas (glinidas): Nateglinida y repaglinida

b) Sensibilizadores de insulina:

- Biguanidas: Metformina, fenformina
- Tiazolidinedionas (Glitazonas): rosiglitazona, pioglitazona

c) Inhibidores de la Alfa-glucosidasa:

- Acarbosa y miglitol.

1.2.2 Mecanismo de acción de los hipoglucemiantes orales:

a) **Secretagogos de insulina:** Son medicamentos que, después de acoplarse con su receptor, en la célula beta, son capaces de provocar cierre de los canales de potasio ATP-dependientes de la membrana celular, que causa despolarización de la célula beta y apertura de los canales de calcio, lo que permite el influjo de éste al interior de la célula y causa secreción de insulina por exocitosis. La rapidez del efecto de las glinidas, así como su corta duración, hacen la diferencia, cuando se comparan con los derivados de la sulfonilurea.

b) Sensibilizadores a la acción de la insulina:

- **Biguanidas.** Tienen efecto en la supresión de la producción hepática de glucosa.

Para su acción requieren de la presencia de insulina y se considera que favorecen las acciones periféricas de la hormona. No tienen efecto secretagogo.

- **Tiazolidinedionas.** Ejercen su acción hipoglucemiante a través de sus efectos estimuladores de los receptores en la superficie nuclear (PPAR-Gama). La estimulación de estos receptores lleva a la reducción de la glucemia por un mecanismo todavía no bien conocido.

c) **Inhibidores de la alfa-glucosidasa: Disminuyen la conversión de los disacáridos en monosacáridos**, a nivel intestinal, reduciendo la absorción de glucosa. Disminuyen, principalmente, la glucemia postprandial, aunque también tienen un efecto modesto en la glucemia de ayuno.

2.0 COMBINACIONES DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES

2.1 Efectos hipoglucemiantes de las combinaciones

De acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad y a las acciones establecidas de los hipoglucemiantes, se puede obtener ventaja al intentar combinar sus efectos. Con ese fin se han venido realizando ensayos clínicos, desde hace aproximadamente 40 años, que permiten indicar su más adecuado empleo.

La combinación de sulfonilureas con biguanidas es la que ha sido utilizada por más tiempo, habiéndose conseguido buenos resultados en pacientes con falla secundaria a monoterapia con sulfonilureas o biguanidas, así como en la reinstalación del tratamiento oral en algunos pacientes que han sido tratados, por diferentes razones, con insulina.

Las combinaciones, de este grupo, que han sido utilizadas son: clorpropamida/fenformina, clorpropamida/metformina, glibenclamida/metformina, glibenclamida/fenformina y, muy recientemente, glimepirida/metformina.

Las combinaciones que incluyen fenformina presentan un mayor riesgo potencial de efectos secundarios. Por otra parte, el efecto prolongado y los ensayos clínicos a

largo plazo muestran una serie de efectos secundarios que obligan a tener mucha prudencia en la utilización de la clorpropamida.

La mayor parte de los trabajos clínicos se han llevado a cabo con la combinación glibenclamida/metformina, la cual ha demostrado tener condiciones de seguridad y eficacia suficientes para ser considerada de elección, en sus diferentes dosificaciones de acuerdo a las condiciones individuales del paciente.

Se considera que la combinación deberá ser utilizada de manera oportuna, para evitar las complicaciones que pueden presentarse si se insiste en monoterapia, en presencia de hiperglucemia persistente. Por otra parte, no se recomienda revertir la terapia con combinados a monoterapia, a menos que la glucemia tienda hacia una franca mejoría.

Hay algunos trabajos que muestran mejores resultados con otras terapias combinadas que con la monoterapia. Ejemplos de ellas son: sulfonilurea/tiazolidinedionas, tiazolidinedionas/metformina y metformina/acarbosa, pero se requerirán mayores estudios y experiencia para evaluar la eficacia a largo plazo.

2.2 Empleo de combinaciones en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica progresiva, caracterizada, como se mencionó antes, por resistencia tisular a la acción de la insulina y una disfunción de la célula beta del páncreas.

En la actualidad existe la tendencia a la utilización temprana de terapias combinadas que aborden las alteraciones fisiopatológicas señaladas.

Se le llama terapia combinada al uso simultáneo de dos o más fármacos antidiabéticos en el manejo del paciente con diabetes mellitus tipo 2.

Las principales razones para el tratamiento combinado de la diabetes mellitus tipo 2 son:

- Mejorar el control de la glucemia
- Reducir la resistencia a la insulina
- Obtener efectos benéficos sobre los factores de riesgo cardiovascular
- Favorecer un peso corporal deseable
- Disminuir la dosis individual de los medicamentos combinables, y así probablemente, disminuir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos secundarios

En la actualidad, además de la insulina, se dispone de cinco clases de medicamentos para el tratamiento por vía oral, como ya se ha mencionado en párrafos anteriores:

Sulfonilureas; biguanidas; inhibidores de la alfa-glucosidasa; tiazolidinedionas (glitazonas) y meglitinidas (glinidas).

Los mecanismos de acción son diferentes y su combinación logra efectos benéficos sinérgicos, aditivos, que reducen los niveles de glucosa y de hemoglobina glucosilada (HbA1C). Así mismo, conservan la función de la célula beta, y de esta manera contribuyen a la prevención o retardo de las complicaciones crónicas micro y macrovasculares.

Tradicionalmente han sido consideradas la dieta y el ejercicio como las bases terapéuticas del paciente con diabetes mellitus tipo 2. Cuando éstos no logran llevar la glicemia y HbA1C a las metas previstas (Cuadro III), debe iniciarse la monoterapia por vía bucal, respetando las características individuales de los pacientes. Cuando la monoterapia falla y no alcanza las metas fijadas, deberá utilizarse la terapia combinada. En la actualidad se tiende hacia un diagnóstico y un manejo farmacológico más tempranos.

2.2.1 Ventajas de la terapia combinada fija:

- Permitir el abordaje terapéutico desde el punto de vista de las alteraciones fisiopatológicas de la diabetes mellitus (Resistencia tisular a la insulina y disfunción de la célula beta del páncreas).
- Mejorar el control metabólico (Glucemia, HbA1C, insulinemia).
- Ejercer un efecto sinérgico y aditivo.
- Reducir las dosis de los fármacos que entran en la combinación.
- Disminuir los efectos adversos de los fármacos en combinación.
- Mejorar el cumplimiento del paciente al tratamiento.
- Reducir las dosis de Insulina.

2.2.2 Desventajas de la terapia combinada:

- Costo mayor de algunas combinaciones (combinaciones no preestablecidas en una tableta).

Cuadro I. Incremento en el riesgo de complicaciones asociadas al 1% de aumento en el nivel de HbA1c

Evento	Incremento de riesgo por evento (%)
Muerte relacionada con diabetes	21
Infarto del miocardio	14
Enfermedades vasculares periféricas	43
Enfermedades microvasculares	37
Extracción de cataratas	19
UKPDS 35. BMJ 2000; 321: 405-412	

- Efectos adversos de algunas combinaciones (particularmente glitazonas y meglitinidas).
- Polifarmacia (Terapia no fijas)
- Menor adherencia al tratamiento a largo plazo (especialmente en combinaciones no fijas, que requieren un mayor número de tabletas).

2.3 Combinaciones recomendables

Éstas se deben hacer con base en el mecanismo de acción de cada grupo de medicamentos antidiabéticos y emplearse de acuerdo a la etapa evolutiva de la diabetes mellitus.

2.3.1 Sulfonilurea con metformina

Ésta es la combinación más experimentada y con evidencias claras de eficacia y seguridad, principalmente en pacientes con resistencia a la insulina o alteración en la secreción de insulina o con ambos defectos. Algunos estudios señalan reducciones de 77 mg/dL de glucosa en ayunas y 2.7% de HbA1c cuando se compara con monoterapia (American Diabetes Association, Campbell K, White J). Tiene además la ventaja de ser una combinación fija (en una tableta), lo que favorece la adherencia al tratamiento y disminuye la posibilidad de efectos adversos.

2.3.2 Sulfonilurea con inhibidores de la alfa-glucosidasa

Útil en pacientes que presentan hiperglucemia postprandial. Estudios realizados por la ADA, demuestran una reducción de 32 mg/dL de la glucosa en ayunas cuando se compara con monoterapia, y la reducción de HbA1c 0.9% menor que cuando se utiliza monoterapia (American Diabetes Association, Campbell K, White J). Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar la eficacia de esta combinación.

2.3.3 Sulfonilureas con glitazonas

Recomendable en pacientes con intolerancia a la metformina y resistencia a la insulina. Sus desventajas son: el costo elevado; la dificultad de adherencia al tratamiento; los efectos adversos de las glitazonas. Por consiguiente, sólo deben indicarse, por el especialista, en casos muy específicos.

2.3.4 Metformina con glitazonas

El control reportado con esta combinación particularmente con pioglitazona/metformina es una disminución en HbA1c de 0.8% y de 38 mg/dL de glucosa en ayunas,

cuando se compara con placebo (American Diabetes Association, Campbell K, White J).

Útil en pacientes con resistencia marcada a la insulina y restringida a la prescripción por parte del especialista.

2.3.5 Metformina con meglitinidas

Recomendable en pacientes con resistencia a la insulina y en etapas tempranas de la enfermedad. Tiene las desventajas de: Alto costo, falta de apego al tratamiento, por el gran número de tabletas, difícil indicación. Su prescripción debe reservarse al especialista.

A continuación se indican algunas combinaciones posibles, tomando como base los diferentes mecanismos de acción de los componentes. Cabe señalar que en la actualidad se tiene poca experiencia acerca de su empleo: Glitazonas con inhibidores de la alfa-glucosidasa; glitazonas con meglitinidas, metformina con inhibidores de la alfa-glucosidasa. Todas ellas demandan una mayor investigación.

2.3.6 Combinaciones fijas existentes

Actualmente se dispone en el mercado mexicano de:

Glibenclamida/metformina
Clorpropamida/metformina
Glibenclamida /fenformina
Glimepirida /metformina

Las combinaciones que contienen clorpropamida y fenformina en la actualidad han caído en desuso, por la producción de efectos secundarios.

La combinación glibenclamida/metformina, como se ha mencionado, es la que cuenta con mayor experiencia, ya que lleva 16 años en el mercado mexicano y se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

Recientemente se encuentra disponible la combinación glimepirida/metformina; pero su valoración, en lo que se refiere a eficacia y seguridad, está por realizarse.

Entre las principales desventajas del empleo de las combinaciones fijas cabe mencionar: la rigidez de las dosis y, en algunos casos, la confusión a que puede dar lugar la existencia de varias combinaciones posológicas.

Por el contrario, las principales ventajas del empleo de combinaciones fijas son, como ya se ha señalado anteriormente: Mayor adherencia al tratamiento, reducción de costos, disminución de efectos adversos, utilidad cuando existe una falla a la monoterapia.

2.3.7 Combinaciones triples

No obstante que existen informes sobre la utilidad de combinar tres fármacos por vía oral en algunos pacientes con

falla a dos de ellos, es recomendable que estos tratamientos sean indicados por el médico especialista y expertos en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus.

La triple combinación conocida como más útil, aunque poco experimentada, es la constituida por: Sulfonilurea, metformina y glitazona.

Cuando el tratamiento combinado por vía oral no logra alcanzar las metas esperadas, se recomienda la insulinoterapia, ya sea sola, o combinada.

3.0 SUGERENCIA DE UN ALGORITMO PARA EL TRATAMIENTO COMBINADO DE PRIMERA Y SEGUNDA LÍNEAS DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

3.1 Fundamentos

Como es sabido, el incremento en el riesgo de complicaciones, asociadas a un leve aumento de la hemoglobina glucosilada, exige un manejo oportuno y temprano de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Cuadro I).

Resultados del estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS):

Un control intensivo de la glucemia (HbA1c de 7.0 % vs 7.9 %) reduce el riesgo de:

Cualquier evento relacionado con la diabetes	12%	p = 0.030
Complicaciones microvasculares	5%	p = 0.010
Infarto del miocardio	16%	p = 0.052

Un estrecho control de la presión arterial de (144/82 vs 154/87 mmHg) reduce el riesgo de:

Cualquier evento relacionado con la diabetes	24%	p = 0.005
Complicaciones microvasculares	37%	p = 0.009
Evento vascular coronario	44%	p = 0.013

Las metas de control en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, según el European Diabetes Policy Group y la American Diabetes Association, son las que se muestran en los cuadros II y III.

3.2 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Figura 1)

3.3 Comentarios

Este algoritmo va más allá de la clínica y conviene recomendar al paciente hacerse monitoreo de glucosa capilar en ayunas en el tratamiento ambulatorio, así mismo, se recomienda el cambio a otra terapia cuando hay descontrol posterior a 3 meses de tratamiento y en base al resultado de la HbA1c (Hemoglobina glucosilada) y la glucosa en ayunas.

En algunos casos la sulfonilurea se puede sustituir por una glinida; esta última tiene una acción más corta y de inicio más rápido. Faltan estudios clínicos que valoren la eficacia y seguridad de dicha combinación.

Como segunda elección se puede agregar una tiazolidinediona y un inhibidor de la alfa-glucosidasa, antes del inicio de la insulina. De esta manera, se trata-

Cuadro II. Metas de Control de la Glucemia

	Riesgo microvascular	Riesgo macrovascular
HbA1c	> 7.5%	> 6.5%
Glucosa de ayuno en sangre venosa	> 125 mg/dL	> 110 mg/dL
Glucosa de ayuno en sangre capilar	> 110 mg/dL	> 100 mg/dL
Glucosa posprandial de 2 horas en sangre capilar >	160 mg/dL	> 135 mg/d

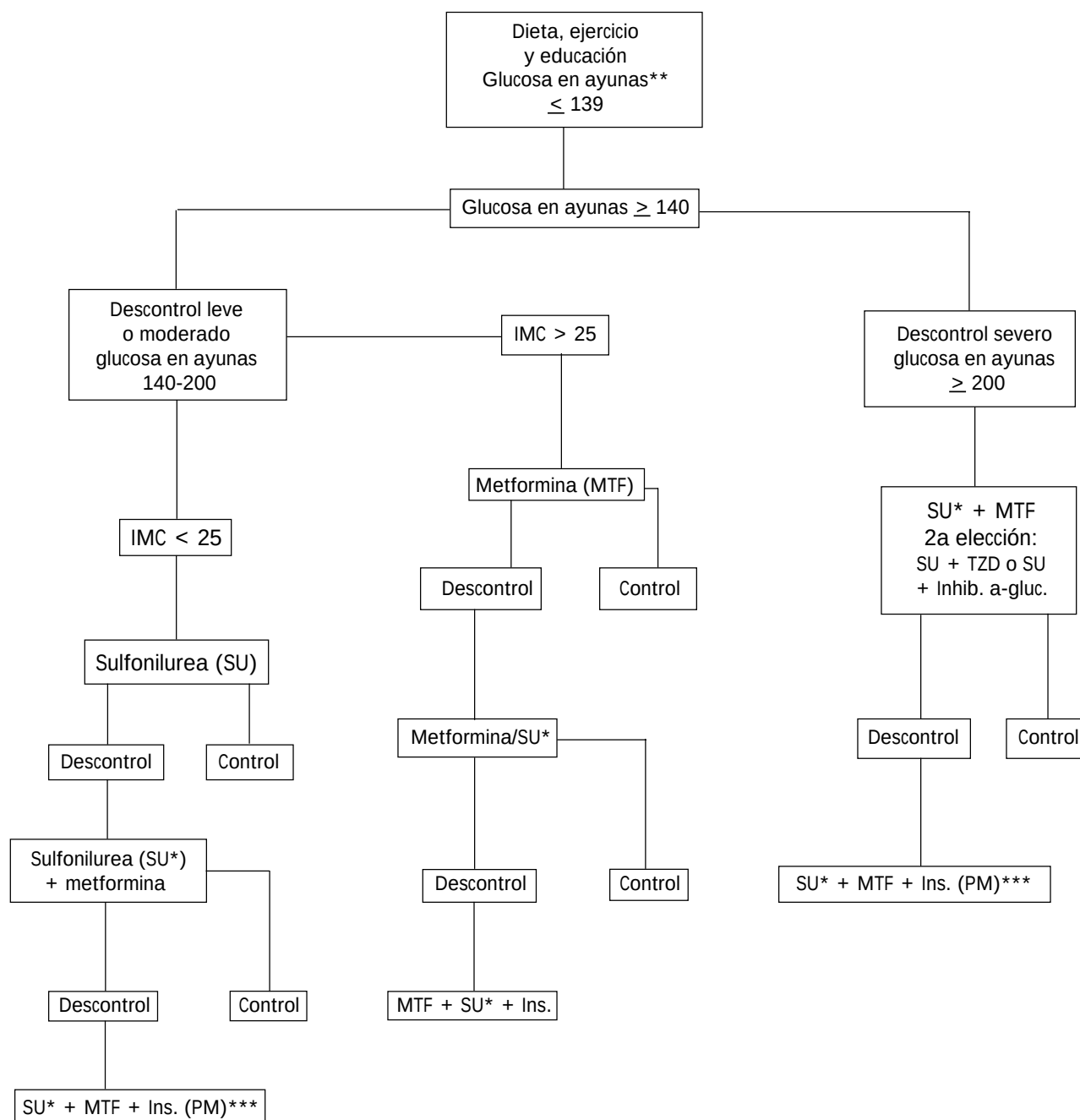
(European Diabetes Policy Group)

Cuadro III. Metas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

	Normal	Meta	Actuar
Glucosa sanguínea en ayunas/Preprandial.	< 115	80-120	< 80 o > 140
Al acostarse	< 120	100-140	< 100 o > 160
HbA1c	< 6%	< 7%	> 7-8%

(American Diabetes Association)

3.2 Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (Figura 1)



* Glibenclámda, es la sulfonilurea más recomendada y más utilizada en combinación fija con metformina, en dosis de 2.5 mg/500 mg o 5 mg/500 mg, en base a glibenclámda/metformina respectivamente. ** Glucosa en ayunas reportada en mg/dL. *** Insulina de acción intermedia antes de la cena. Control = Cifra de glucosa en ayunas entre 80-130 mg/dL y de HbA1c < 7% Descontrol = Cifra de glucosa en ayunas > 140 mg/dL y de HbA1c > 7%

ría de una terapia combinada triple que deberá ser, como ya se apuntó antes, decisión del especialista.

Las principales limitaciones de un modelo escalonado, reactivo ante la falla al hipoglucemiante anterior, son: Su falta de aplicación óptima, dado que en la prác-

tica la elección del agente antidiabético generalmente no se basa en las características de los pacientes, sino en factores ajenos a la buena práctica clínica (familiaridad con alguno de los medicamentos; costo, etc.) Sin embargo, actualmente es posible perfilar las caracte-

rísticas del paciente de manera precisa (glucemias, pruebas de función renal y hepática; hipertensión arterial, etc.) y de esta manera elegir las combinaciones terapéuticas más adecuadas. Tal modelo no es proactivo y, como la diabetes mellitus es una enfermedad progresiva, el uso de combinaciones es inevitable con el paso del tiempo. Idealmente deberíamos iniciar el tratamiento combinado en etapa más temprana. Así podría contribuir a la prevención de complicaciones o a la disminución de su progreso.

Finalmente, el algoritmo de tratamiento propuesto, como cualquier otro, es reduccionista y supone que todos los diabéticos tienen patrones de glucemia similares. No obstante, se impone sugerir uno que sirva de ayuda al médico general, ya que es él quien establece el primer contacto con el paciente diabético y, por otra parte, es un hecho que ha venido utilizando las combinaciones fijas desde el inicio del tratamiento.

Pese a las limitaciones señaladas, dicho algoritmo, que incluye la posibilidad de un inicio de la terapia en la forma combinada para algunos de los pacientes diabéticos (Modelo proactivo), ofrece las siguientes ventajas:

- a) Emplea fármacos con acción aditiva y/o sinérgica.
- b) Actúa sobre los diferentes mecanismos fisiopatológicos de la diabetes mellitus.
- c) Inicia con dosis mínimas de hipoglucemiantes orales, para disminuir los efectos colaterales.
- d) A largo plazo, podría posponer o evitar el agotamiento de la célula beta y las complicaciones crónicas, en las que participan la hiperglucemia, la resistencia a la insulina, y otros componentes del síndrome metabólico.
- e) Sugiere la combinación metformina + glibenclamida, con base en la evidencia clínica y a la experiencia.

4.0 CONCLUSIONES

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad crónica progresiva, caracterizada por resistencia tisular a la acción de la insulina y una disfunción de la célula beta del páncreas.

En la actualidad existe la tendencia a la utilización temprana de terapias combinadas que aborden las alteraciones fisiopatológicas señaladas.

La mayor parte de los trabajos clínicos se han llevado a cabo con la combinación glibenclamida/metformina, la cual ha demostrado tener condiciones de seguridad y eficacia suficientes para ser considerada de elección, en sus diferentes dosificaciones de acuerdo a las condiciones individuales del paciente.

Con base en la evidencia existente con el uso de glibenclamida/metformina, se propone un algoritmo de tratamiento nuevo donde se puede, según cifras de glu-

cosa en sangre > 200 mg/dL, o HbA1c > 8%, iniciar con terapia combinada como primera línea de tratamiento

(Dailey G, Piper B, Park J, et al. Davidson J, Garber A, Mooradian A, Schneider S, et al. Davidson J, Schneider S, Garber A, et al. Donovan D, Phipper B, Park J, et al.).

Es importante mencionar que las dosis utilizadas con mayor frecuencia para el tratamiento con terapia combinada son las de 2.5 mg/500 mg y 5.0 mg/500 mg en base a glibenclamida y metformina respectivamente. La recomendación es iniciar con dosis bajas de 2.5 mg/500 e ir ajustando la dosis de acuerdo a las cifras de glucemia y al control metabólico del paciente (Marre M, Howlett H, Lehert P).

Se considera que la combinación deberá ser utilizada de manera oportuna, para evitar las complicaciones que pueden presentarse si se insiste en monoterapia, en presencia de hiperglucemia persistente.

Por otra parte, no se recomienda revertir la terapia combinada a monoterapia, a menos que la glucemia tienda hacia una franca mejoría.

Con el uso de terapia combinada en etapas tempranas se intenta entre otras cosas: Mejorar el control de la glucemia, reducir la resistencia a la insulina, obtener efectos benéficos sobre los factores de riesgo cardiovascular, favorecer un peso corporal deseable, así como, disminuir la dosis individual de los medicamentos combinables, y, probablemente, disminuir el riesgo de hipoglucemia y de otros efectos secundarios; así como favorecer una mejor adherencia al tratamiento.

5.0 LECTURAS RECOMENDADAS:

1. American Diabetes Association, Campbell K, White J. Overview of medications used to treat type 2 diabetes. In: Ballard Aime editor. Medications for the treatment of Diabetes. Canada: Transcontinental Printing, Inc; 2000. P. 28.
2. Allavoine T, Marre M, Lippa SA Lyon, France. Dose Titration of New Metformin-Glibenclamide (Glyburide) fixed combination in Metformin-Failure type 2 diabetes. Diabetes Research and Clinical Practice 2000; 50 (Supp 1): S50.
3. Bell D, Ovalle F. Using combination therapy for type 2 diabetes. IM Internal Medicine 1999; 20 (2): 20-27.
4. Cilan J, Tompson B, Critchely J, Cockram C, Walden R. Metabolic and hemodynamic effect of metformin and glibenclamide in normotensive NIDDM patients. Diabetes Care 1993;10 (7): 1035-1038.
5. Cugnardey N, Allavoine T, Howlett H, Lehert P, Cornes M. Benefits of intensified therapy with metformin-glibenclamide fixed combination in a 52-week study in 477 type 2 diabetic patients with Hyperglycaemia despite previous sulphonylurea treatment. Diabetologia 2002; 45 (Supp 1): A1-A401.
6. Dailey G, Piper B, Park J. Positive effect of glyburide/metformin tablets on lipids as initial therapy for type 2 diabetes. Proceeding of the 61th Scientific sessions, June 22-

- 26, 2001; Philadelphia, Pennsylvania, USA. Diabetes. A journal of the American Diabetes Association 2001; 50 (Supp 2): A251.
7. Davidson J, Garber A, Mooradian A, Schneider S, et al. Metformin/glyburide tablets as first line treatment in type 2 diabetes distribution of HbA1c response. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 50 (Supp 1): S51.
8. Davidson J, Schneider S, Garber A, Merten J. Metformin/glyburide is safe and well tolerated as *first-line therapy in patients with type 2 diabetes. Proceeding of the 60th Scientific sessions, June 2000*; San Antonio, Texas, USA. 2000.
9. De Fronzo R, Goodman A, Multicenter metformin study group. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1995; 333 (9): 540-589.
10. Donovan D, Pipper B, Park J. Effect of metformin/glyburide tablets on HbA1c *first-line treatment of type 2 diabetes. Proceeding of the 36th European Association for the Study of Diabetes*; 2000, Jerusalem, Israel. Septiembre 2000.
11. Donovan D, Rosenstock J, Henry D et al. Response by Dose level with metformin/glyburide tablets as first-line treatment in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2000; 50 (Supp 1): S50.
12. Fanghanel G, Sanchez RL, Trujillo C, Ríos JJ, Vargas L, Zúñiga S, Quibrera R, Cota J. La combinación de metformina y glibenclamida en diabéticos tipo 2 con falla a la monoterapia. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 1995; 3 (2): 3-7.
13. Garber AJ, Larsen J, Schneider SH, et al. Simultaneous glyburide/metformin therapy is superior to component monotherapy as an initial pharmacological treatment for type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity & Metabolims. A Journal of pharmacology and therapeutics* 2002; 4(3): 201-208.
14. Hermann L, Schersten B, Bitzen P, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonylurea, alone and in various combinations. *Diabetes Care* 1994; 17(10): 1100-1109.
15. Hermann L. Biguanides and sulfonylureas as combination therapy in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13 (Supp 3): 37-41.
16. Labrousse F, Cazals L, Tauber JP, Hanaire-Broutin H, et al. The association of external pump, metformin and sulfonylureas improves metabolic control at 6 and 12 months in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Paractice* 2000; 50 (Supp 1): S53.
17. Marena S, Tagliaferro V, Montegrosso A, Pagano L, Scaglione L, Pagano G. Metabolic effects of metformin addition to chronic glibenclamide treatment in type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolims* 1994; 20: 15-19.
18. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabetes UK* 2002; 19: 673-680.
19. Mattael S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring H. Fisiopatología y tratamiento farmacológico de la resistencia insulínica. *Endocrine Reviews* 2000; 21(6): 585-618.
20. Ovalle F, Bell D, FACE, FACP. Triple oral antidiabetic Therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Practice* 1998; 4(3): 146-200.
21. Porte F, Garber A, Howlett H, Maitre M, Davidson J, et al. *Managing of total glycaemic burden in type 2 diabetes with metformin/glibenclamide combination therapy. Proceeding of The 37th European Association for the Study of Diabetes*; 2001, Glasgow, England. Septiembre 2001.
22. Roze S, Palmer J, Comte S, Cabrieres L, Foos V, Luraty FM. Cost-effectiveness of switching patients to combined glyburide and metformin when poorly controlled with metformin monotherapy: a french analysis. *Diabetología* 2002; 45 (Supp 1): A300.
23. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352(9131): 854-865.
24. White J, Campbell K. Recent developments in the pharmacological reduction of blood glucose in patients with type 2 Diabetes. *Clinical Diabetes* 2001; 19(4): 153-159.