

Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2

RESUMEN

Conforme se evoluciona en el conocimiento de los mecanismos moleculares de la fisiopatología de la diabetes han ido desarrollándose nuevos tratamientos, sin embargo, se debe tener presente que la parte fundamental es el cambio en el estilo de vida del paciente, que incluye la alimentación y la actividad física, además del manejo de los diferentes factores de riesgo. El tratamiento con medicamentos incluye las sulfonilureas y sus derivados, las biguanidas, las tiazolidinedionas, la insulina y sus análogos, y otros dentro de los que se encuentran los inhibidores de la alfaglucosidasa. Los medicamentos antidiabéticos actúan por diferentes mecanismos de acción y un enfoque inicial sería seleccionar el más adecuado a la etapa y, en su caso, la terapia combinada, tratando de reducir al mínimo los efectos adversos.

SUMMARY

As the knowledge in medical science development, new molecular mechanism in the diabetes had led to new drugs and therapeutics, although the change in life style of the patient is essential for controlling the blood levels in diabetic patient glucose. Antidiabetic drugs act through different mechanisms of action, including stimulation of insulin secretion, increasing sensitivity to insulin and the insulin analogues. Other agents are inhibitors of glucose, and finally drugs which imitate intestinal hormones. It is important to emphasize that diabetes is better controlled with more than one single drug, however the cornerstone of the treatment is a correct diet and exercise.

Unidad de Investigación de Enfermedades Endocrinas, Diabetes y Metabolismo, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con:
 Arturo Zárate.
 Tel: (55) 5588 7521;
 5627 6913.
 Correo electrónico:
 zaratre@att.net.mx

Se debe partir del concepto fundamental que reafirma que una alimentación adecuada acompañada de actividad física constituye el cimiento del tratamiento de la diabetes y de su prevención. Sin embargo, esto que parece tan sencillo resulta difícil de conseguir en la clínica; en consecuencia se tiene que recurrir al uso de medicamentos dirigidos a corregir la hiperglucemia. Aunque se acepta de manera general que la primera opción es la metformina, la experiencia ha mostrado que tarde o temprano se requiere agregar otro medicamento; además, se encuentra una enorme variación individual en el efecto terapéutico. También se ha resaltado que el tratamiento de la diabetes consiste no solo en el control de la glucemia sino que es imprescindible corregir la hipertensión arterial y la dislipoproteinemia, que participan en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, responsable de las complicaciones y la muerte.¹ En consecuencia, tanto

el médico familiar como el internista tienen la obligación de estar informados acerca de la guía actual¹⁻³ que indica el uso de los principales agentes antidiabéticos (cuadro I).

Sensibilizadores a la insulina

Biguanidas (metformina)

En la actualidad se acepta que es la primera opción terapéutica porque controla efectivamente la reducción de la producción de glucosa por el hígado y simultáneamente mejora la resistencia a la insulina para normalizar tanto la captación de glucosa como la utilización de las grasas por los tejidos, sin estimular directamente la secreción de insulina por el páncreas.⁴ Este mecanismo evita el aumento de peso y la hipoglucemia, y colateralmente mejora el perfil

Palabras clave
 diabetes
 metformina
 tiazolidinedionas
 insulina

Key words
 diabetes
 metformin
 thiazolidinediones
 insulin

**Zárate A et al.
Farmacoterapia
en diabetes**

del colesterol y los triglicéridos. Se puede combinar con los otros fármacos como sulfonilureas, tiazolidinedionas e incretinas. La metformina es bien tolerada, la dosis se ajusta individualmente y se puede dividir en varias tomas con los alimentos para evitar molestias gastrointestinales; ya se dispone de tabletas de acción prolongada. Se debe evitar el medicamento cuando exista insuficiencia renal.

**Tiazolidinedionas
(pioglitazona y rosiglitazona)**

Estimulan al receptor activado de proliferación de los peroxisomas gamma (PPAR γ), en consecuencia disminuyen la resistencia a la insulina (con el efecto dual sobre la glucosa y las grasas) y decrecen la gluconeogénesis hepática, pero requieren insulina endógena. Es común la presentación comercial de la combinación de la glitazona con metformina y sulfonilurea. Se ha sugerido que existe el riesgo de provocar edema y mayor riesgo de insuficiencia cardiaca, así como daño hepático.^{5,6}

Secretagogos de insulina

Sulfonilureas (tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida)

Representan los más antiguos y populares hipoglucemiantes orales; se acoplan a un receptor específico localizado en las células beta del páncreas y de inmediato cierran los canales de potasio, lo que a su vez genera la apertura de los canales de calcio, resultando en la salida de insulina a la circulación. Su principal indicación es en diabetes de reciente aparición, pero tienen el inconveniente de aumentar el peso corporal y la aparición de episodios de hipoglucemias. Desde hace varias décadas se ha llamado la atención sobre el riesgo de provocar insuficiencia cardiaca y muerte en personas con enfermedad coronaria. Generalmente la sulfonilurea se administra con la metformina, lo cual incrementa la efectividad terapéutica.

Glinidas

Se acoplan con un receptor diferente al de las sulfonilureas, pero también estimulan la secreción de insulina por el páncreas. La estructura del receptor determina que las glinidas posean una acción más rápida y de menor duración, por lo que controlan teóricamente mejor la hiperglucemias posprandial sin afectar al peso ni producir hipoglucemias.⁷

Gliptinas

Las gliptinas generan un efecto metabólico semejante a una hormona intestinal que es secretada con la ingestión de alimento y estimulan al mismo tiempo la secreción de insulina e inhiben la de glucagón. Se conoce como *glucagon-like-peptide 1* (GLP1) y colateralmente retarda el vaciamiento gástrico y parece poseer un efecto regenerativo de las células beta. Por técnicas genéticas se ha obtenido un análogo de GLP1 (exenatida y liraglutida) que se administra por vía subcutánea una o dos veces al día, pero tiene el riesgo de provocar hipoglucemias, pancreatitis e hiperplasia de las células C de las paratiroides. La GLP1 endógena se degrada rápidamente en la circulación por la acción de una enzima (dipeptidil peptidasa-4, DPP4), pero se ha obtenido el bloqueador de dicha enzima en forma sintética (vildagliptina y sitagliptina) y así se puede prolongar el efecto. Por lo general, actualmente se asocia con otro antidiabético y los efectos indeseables son mínimos.^{8,9}

Cuadro I
Antidiabéticos comunes de acuerdo con su mecanismo de acción

Insulina	Secretagogos	Sulfonilureas	Tolbutamida Clorpropamida Glibenclamida Glipizida
		Glinidas	Nateglinida Repaglinida
		Análogos GLP1	Exanetida Liraglutida Albiglutida
		Inhibidor DPP4	Sitagliptina Vildagliptina
Sensibilizadores	Biguanidas		Metformin Buformin Fenformin
		Tiazolidinedionas	Pioglitazona Rosiglitazona
		Agonistas PPAR (dual)	Aleglitazar Muraglitazar
Análogos		Detemir, NPH, glargina, lispro, aspart	
Otros	Inhibidor de alfa-glucosidasa Análogo de amilina Inhibidor de SGLT2	Acarbosa, miglitol Pramlintida Dapagliflozina	

Insulina

Constituye el tratamiento más antiguo y efectivo para controlar los niveles de glucosa; antes era obtenida de extractos animales y ahora es sintética. Las modificaciones en la molécula y en el diluyente cambian la farmacocinética y así se puede regular la velocidad y la duración del efecto.¹⁰

Era una costumbre usar solamente la insulina en etapa avanzada de la diabetes o cuando los anti-diabéticos orales ya eran inefectivos; las últimas recomendaciones indican su uso desde el inicio de la enfermedad, incluso combinada con otros medicamentos.¹¹

Regular y análogos

Se sabe que tan pronto se administra la insulina regular se forman hexámeros que retardan su entrada a la circulación y por ello el efecto se inicia entre 30 y 60 minutos, alcanzando su pico máximo aproximadamente a las dos horas de su administración, después se prolonga seis a ocho horas; de aquí que se aplique media hora antes de las comidas. Los análogos (lispro, aspart, glulisina) aceleran la disociación de los hexámeros y así se consigue un paso rápido a la circulación, aproximadamente en 10 minutos, con máximo efecto a los 30 minutos y se extiende entre cuatro y seis horas. La insulina inhalada se retiró del mercado por escasa aceptación y comercialización.¹⁰

De acción intermedia

La adición de protamina (*NPH, neutra-protamina-Hagedorn*) al disolvente retarda y prolonga el efecto, iniciándose a las dos horas, el máximo entre cuatro y 10 horas y la duración 10 a 16 horas. Se puede mezclar con insulina regular para controlar en forma óptima la hiperglucemia posprandial y cubrir toda la noche. La adición de cinc prolonga más el efecto, pero prácticamente ya no se usa.

Análogo de larga acción (glargina y detemir)

Al realizar algunos cambios en la secuencia de la cadena de aminoácidos de la insulina o agregando algunos ácidos grasos en la cadena se prolonga y retarda el efecto farmacológico de ésta, de tal manera se logra imitar el patrón fisiológico. En estas presentaciones el diluyente es ácido para que la insulina permanezca en el sitio de aplicación tisular por mayor tiempo, y así prolongar el efecto hasta

por 24 horas. La dosis se puede administrar por la mañana o por la noche para lograr un mejor control de la glucosa circulante.¹¹

En términos generales se puede decir que la insulina regular y sus análogos se administran antes de una comida, como “bolo preprandial”, y que la insulina de acción intermedia constituye la dosis basal. Los dos tipos de insulina se pueden proporcionar por separado o en presentación premezclada, utilizando una jeringa o un instrumento mecánico (“pluma”).

Otros medicamentos

Dapagliflozina

El inhibidor selectivo de SGLT2 (*sodium-dependent glucose transporter*) dapagliflozina desencadena una glucosuria y disminuye la producción de glucosa por el hígado, resultando en reducción de la hiperglucemia, pero sin llegar a hipoglucemia. La pérdida adicional de sodio resulta favorable porque coadyuva al control de la hipertensión arterial. No se considera como una monoterapia y por ello se asocia con otro agente.¹²

Amilina (pramlintida)

Es secretada por la célula beta pancreática simultáneamente con la insulina y por ello refleja la capacidad funcional del páncreas; también afecta negativamente la secreción de glucagón y retarda el vaciamiento gástrico. En suma, mejora el control de la hiperglucemia pero puede provocar hipoglucemia grave. Solo se utiliza como un tratamiento coadyuvante para casos de difícil control.¹³

Inhibidor de alfa-glucosidasa (acarbosa, miglitol)

Impide la absorción intestinal de carbohidratos después de una comida y se puede combinar con otro antidiabético. Tiene la ventaja de provocar mínimas molestias gastrointestinales y se ha sugerido su uso en la hiperglucemia posprandial del embarazo.^{14,15}

Medicación antihipertensiva

Se sabe que la hipertensión arterial puede preceder a la aparición de diabetes y que la normalización de la presión arterial también controla la hiperglucemia en el diabético. No se puede ignorar que una tercera parte de los hipertensos tiene diabetes y que los diabéticos mueren principalmente por la enfermedad cardiovascular, condicionada en buena medida por la hipertensión. Se utilizan medicamentos que bloquean algún punto del sistema renina-angiotensina, ya sea mediante la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, el antagonismo con los receptores de angiotensina 2 y los bloqueadores de los canales de calcio y los receptores específicos betaadrenérgicos.¹⁶ Sin embargo, se ha encontrado que existe un riesgo del control estricto de la presión arterial cuando ésta se mantiene en cifras por debajo de los márgenes normales.

Salsalato

Es un derivado del ácido acetilsalicílico que ha mostrado ser útil en el tratamiento de la diabetes por su efecto antiinflamatorio que combate el desarrollo

de los trastornos metabólicos que acompañan a la obesidad y a la aterosclerosis. Se acepta que el proceso inflamatorio es la primera etapa del daño pancreático, de la anormalidad del hepatocito y de la resistencia a la insulina, que genera la alteración en la glucosa y las grasas.¹⁷

Conclusiones

El tratamiento de la diabetes no significa solo corregir la hiperglucemia, ya que se debe atender con el mismo cuidado las complicaciones que contribuyen al desarrollo de la enfermedad cardiovascular, que finalmente provoca incapacidad y muerte. Solo en etapas tempranas de la diabetes 2 es suficiente la monoterapia, ya que relativamente pronto se requiere agregar otro antidiabético. Ha surgido el interés por el uso temprano de la insulina e incluso como terapia inicial, aunque se trate de diabetes tipo 2.

Parece que el mejor indicador del grado de control de la glucemia es la hemoglobina glicada y que ésta debe mantenerse por debajo de 7 %, pero recientemente se cuestiona el beneficio de un control estricto para todos los casos, ya que puede llegar a ser peligroso mantener cifras bajas de glucemia. Es decir, el uso de medicamentos para mantener cifras estrictas de los indicadores bioquímicos de control presenta cierto riesgo; por ello se insiste en que la parte fundamental en el tratamiento del diabético es el cambio en el estilo de vida que incluya la alimentación y la actividad física. Incluso el simple uso de derivados del ácido acetilsalicílico se recomiendan para impedir el proceso inflamatorio que puede llevar al desarrollo del trastorno metabólico que se manifiesta en la forma de diabetes y aterosclerosis.

Agradecimientos

Los autores reciben apoyo económico por el Conacyt y el Instituto Mexicano del Seguro Social.

Referencias

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1):S11-S61.
2. Cherian B, Meka N, Katragadda S, Arora R. Therapeutic implications of diabetes in cardiovascular disease. *Am J Ther* 2009;16:e51-e59.
3. Hemmingsen B, Lund SS, Wetterslev J, Vaag A. Oral hypoglycaemic agents, insulin resistance and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2009;161:1-9.
4. Lilly M, Godwin M. Treating prediabetes with metformin: systematic review and meta-analysis. *Can Fam Physician* 2009;55:363-369.
5. Kendall DM. Thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2006;29:154-157
6. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-2471.
7. Mahler RJ, Adler ML. Type 2 diabetes mellitus: update on diagnosis, pathophysiology, and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;84:1165-1171.
8. Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33:428-433.
9. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin. *Diabetes control and potential adverse events. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009;23:487-498.
10. Zárate A, Hernández M, Saucedo R. Insulina para tratamiento de la diabetes. *Acta Med* 2008;6:91-92.
11. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-183.
12. Nair S, Wilding JP. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors as a new treatment for diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:34-42.
13. Edelman S, Maier H, Wilhelm K. Pramlintide in the treatment of diabetes mellitus. *BioDrugs* 2008; 22:375-386.
14. Zárate A, Ochoa R, Hernández M, Basurto L. Eficacia de la acarbose para controlar el deterioro de la tolerancia a la glucosa durante la gestación. *Ginecol Obstet Mex* 2000;68:42-45.
15. Rosak C, Mertes G. Effects of acarbose on pro-insulin and insulin secretion and their potential significance for the intermediary metabolism and cardiovascular system. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5:157-164.
16. Braga MF, Leiter LA. Role of renin-angiotensin system blockade in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009;104:835-839.
17. Fleischman A, Shoelson SE, Bernier R, Goldfine AB. Salsalate improves glycemia and inflammatory parameters in obese young adults. *Diabetes Care* 2008;31:289-294.