



Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2: uso y regulación en México

Nidia Samara Rodríguez-Rivera,* Patricia Cuautle-Rodríguez,** Juan Arcadio Molina-Guarneros*

RESUMEN

De acuerdo con su mecanismo de acción, existen cinco grupos principales de hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: secretagogos de insulina (sulfonilureas y glinidas), sensibilizadores a la insulina (biguanidas y tiazolidinedionas), inhibidores de α -glucosidasa, agonistas de GLP-1 e inhibidores de DPP-4. En la regulación mexicana, tanto la Norma Mexicana 015-SSA-2010 como la guía clínica contemplan el uso de estos fármacos basadas en las evidencias científicas reportadas. El cuadro básico de uso de medicamentos no concuerda por completo con los medicamentos que citan tanto la norma como las guías. Algunos fármacos que ya han sido retirados en otros países dada su evidencia de efectos adversos siguen siendo utilizados en nuestro país y considerados en el cuadro básico. No existen muchos datos respecto al costo-beneficio de los medicamentos sugeridos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2; hace falta información que fundamente la inclusión o exclusión de algunos fármacos en este esquema. Datos recientes indican que en el país existe una menor disponibilidad de medicamentos para padecimientos crónicos en el sector salud, lo que se traduce en mayor gasto para el paciente y menor control de la enfermedad. Es necesario replantear y unificar las políticas de uso y abastecimiento considerando los datos presentes en la literatura y las necesidades y condiciones de nuestra población.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, hipoglucemiantes orales, regulación mexicana.

ABSTRACT

According to its action mechanism, there are five groups of oral hypoglycemic agents for the treatment of diabetes mellitus type 2: insulin secretagogues (sulphonylureas and glinides), insulin sensitizers (biguanides and thiazolidinediones), α -glucosidase inhibitors, GLP-1 agonists, and DPP-4 inhibitors. Mexican regulation (NOM-015-SSA2010) and clinical guides contemplate the use of these drugs based on reported scientific evidence. The real basic drug-use chart does not completely correspond to this current regulation. Some drugs already retired from the market in other countries due to their side effects are still in use in our country and considered in the basic drug-use chart. There are few data on the cost-benefit of the currently recommended drugs against diabetes mellitus type 2. There is not enough information to justify the addition or exclusion of drugs to the basic medical scheme. Recent data indicate that there is a poor availability of drugs to treat chronic diseases in the public health system. This causes an expense increase for patients as well as a decrease in the control of the disease. It is necessary to reconsider and unify both drug use and supply policies, considering the data present in the available literature and the conditions and needs of our population.

Key words: Diabetes mellitus type 2, oral hypoglycemic agents, Mexican regulation.

www.medigraphic.org.mx INTRODUCCIÓN

En México, la DMT2 se ha convertido en una epidemia creciente que encabeza la lista de mortalidad general en los últimos años, con niveles en aumento de pacientes y defunciones. La tasa de mortalidad por esta enfermedad, con base en las estadísticas oficiales de la Secretaría de Salud, va en alza, de 59.0% en 2004 a 70.8% en 2008,¹ siendo la segunda causa de muerte a nivel nacional.² Su

* Departamento de Farmacología.

** División de Investigación.

Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

Recibido: 20/12/2015. Aceptado para publicación: 28/01/2016.

prevalencia es de 11.8% de acuerdo con la ENSANUT 2012,³ lo que corresponde aproximadamente a 6.4 millones de adultos mexicanos diagnosticados con diabetes (9.17% de la población adulta, versus 7% en la ENSANUT 2006) y un estimado de seis millones de enfermos sin diagnosticar.⁴ Entre el 70 y 75% de los pacientes diagnosticados se encuentran descontrolados.⁵

El tratamiento farmacológico inicial para tratar la DMT2 consiste en el uso de hipoglucemiantes orales. Existen cinco grupos principales de fármacos que se utilizan para el control de la DMT2: sulfonilureas, glinidas, biguanidas, tiazolidinedionas e inhibidores de α -glucosidasa (Cuadro 1).

Sulfonilureas

Las sulfonilureas son secretagogos de insulina, inhiben los canales de potasio sensibles a ATP (K_{ATP}) y promueven la liberación de insulina a largo plazo.⁶ Generalmente, las sulfonilureas se administran en combinación con biguanidas como metformina, lo cual incrementa la efectividad terapéutica.⁷

En las células β -pancreáticas, la glucosa es transportada al citosol por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2), donde se desata la producción de ATP y disminuye el ADP. Los K_{ATP} son bloqueados por ATP de forma fisiológica. El aumento en la glucosa citosólica disminuye entonces la actividad de los K_{ATP} lo que ocasiona que la membrana

se despolarice, desencadena un potencial de acción que activa canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje ($L-Ca^{2+}$) y provoca un influjo de Ca^{2+} que origina la exocitosis de gránulos transportadores de insulina.⁸

Glinidas

Las glinidas o meglitinidas estimulan la secreción de la insulina durante la primera fase de su liberación por un mecanismo similar al de las sulfonilureas, al unirse y bloquear a los K_{ATP} despolarizando la membrana y favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de calcio dependientes de voltaje.

Las glinidas no inducen una liberación prolongada de insulina; es decir, su tiempo de acción es menor al de las sulfonilureas. La concentración máxima se alcanza alrededor de una hora después de su administración,⁹ por lo que deben darse antes de cada comida. Se sabe que su absorción no se ve alterada por la composición de la comida.¹⁰ Se postula que la rápida acción de las glinidas favorece un menor estrés en las células β -pancreáticas, lo que elimina la necesidad de una secreción casi constante de insulina y disminuye también el riesgo de hipoglucemia.

Las más utilizadas son repaglinida y nateglinida. La eficacia de estas en la regulación de la glucosa en ayunas y postprandial durante la fase temprana de secreción de insulina es similar, aunque el efecto de repaglinida en la disminución de la hemoglobina glucosilada es mayor.¹¹

Cuadro 1. Hipoglucemiantes orales de acuerdo con su mecanismo de acción.

Blanco	Mecanismo de acción	Fármaco	Ejemplo	Descripción
Insulina	Secretagogos	Sulfonilureas	Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida	Estimulan secreción de la insulina al unirse y bloquear a los receptores SUR1 que despolarizan la membrana, favoreciendo la liberación de insulina vía la apertura de canales de Ca dependientes de voltaje
	Sensibilizadores	Glinidas Biguanidas Tiazolidinedionas	Nateglinida, repaglinida Metformina, buformina, fenformina Pioglitazona, rosiglitazona	Reducen la producción hepática de insulina
Otros	Inhibidores de α -glucosidasa Agonistas de GLP-1 Inhibidores de DPP-4		Acarbosa, miglitol Exenatida y liraglutida Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina	Reducen la absorción de carbohidratos intestinales Se unen al receptor a GLP-1 Inhiben a la enzima DPP-4, incrementando el tiempo de acción de incretina

* GLP-1 = Péptido parecido al glucagón-1. DPP-4 = Dipeptidil peptidasa-4. Modificado de: [7,46].



Biguanidas

Las biguanidas son sensibilizadoras a la insulina que disminuyen la hiperglucemia sin estimular la producción de insulina. Aunque pueden producir ganancia de peso e hipoglucemia,¹² tienen efectos benéficos en reducir los lípidos circulantes, cuyo incremento está asociado a un mayor riesgo cardiovascular.¹³ El principal efecto adverso que presentan es la acidosis láctica.¹⁴

La metformina es la más popular y utilizada en este grupo; es una dimetilguanida que reduce los niveles elevados de glucosa sanguínea al disminuir la producción hepática de glucosa e incrementar la sensibilidad periférica a insulina,¹⁵ inhibe la absorción intestinal de glucosa¹⁶ e incrementa la recaptura de glucosa por músculo esquelético.¹⁷

Después de su administración oral, la metformina es absorbida en el intestino por el transportador de monoaminas de la membrana plasmática (PMAT)¹⁸ y llevada por la vena portal hepática al hígado por el transportador de iones orgánicos 1 (OCT1);¹⁹ no se conocen interacciones importantes con otros fármacos. Su eliminación vía renal está mediada por OCT2 y se excreta sin ser metabolizada.¹⁴

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas (TZD) o glitazonas, como rosiglitazona y pioglitazona, son sensibilizadoras a la insulina al ser agonistas selectivos del receptor peroxisoma-proliferador-activado gamma (PPAR γ), un receptor de la membrana nuclear que se expresa principalmente en adipositos. Su mecanismo de acción preciso y sus efectos metabólicos aún no son completamente claros. El PPAR γ está involucrado en la diferenciación de adipositos y en la captura y almacenamiento de ácidos grasos.²⁰

Las TZD disminuyen la resistencia a insulina y aumentan la respuesta a insulina endógena. Aumentan la expresión de genes involucrados en la adipogénesis y la oxidación de ácidos grasos e interfieren con la expresión y liberación de mediadores de la resistencia a insulina en el tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), resistina y adiponectina, incrementando la sensibilidad a insulina en músculo e hígado.²¹ Al usarse como monoterapia, las TZD disminuyen los niveles plasmáticos de hemoglobina glucosilada 1Ac (Hb1Ac) en niveles similares a las sulfonilureas, metformina o el tratamiento con insulina, sin causar hipoglucemia.²²⁻²⁴

Los efectos adversos reportados de estos fármacos han limitado su utilidad.²⁵ Se ha observado un riesgo de falla

cardiaca congestiva en 1 a 3% de los pacientes tratados con TZD debido al incremento en el volumen intravascul ar.^{26,27} Otros efectos adversos observados son a nivel óseo. En 2006 un estudio reportó una mayor incidencia de fracturas en pacientes tratados con rosiglitazona;²⁸ otros trabajos describen resultados más heterogéneos en cuanto al riesgo a fracturas en comparación con otros. Es posible que PPAR γ altere la formación y reabsorción ósea e induzca osteoporosis,^{29,30} aunque el mecanismo aún no es claro; se sabe que PPAR γ es un regulador de la diferenciación en las células estromales de la médula ósea, lo que favorece adipogénesis sobre blastogénesis³¹⁻³³ y podría ser la causa de la reabsorción ósea y mayor propensión a fracturas por osteoporosis, aunque la diferencia en cuanto al sexo aún no queda clara.

La activación de PPAR γ con TZD inhibe la proliferación celular y promueve apoptosis en células cancerosas en ratón.³⁴ El tratamiento con TZD ha sido asociado con la reducción en la incidencia de diferentes tipos de cáncer, como hepático, renal, colorrectal, de pulmón, próstata y mama.²⁰ No obstante, también se ha reportado un riesgo mayor en la incidencia de cáncer de vejiga en el tratamiento con TZD a largo plazo.^{35,36}

La FDA ha emitido recomendaciones para el uso de las TZD. En junio de 2011, la FDA advirtió que el uso de rosiglitazona por más de un año podría estar asociado con un aumento del riesgo de cáncer de vejiga. Recomendó que quienes estuvieran recibiendo tratamiento para el cáncer de vejiga no tomaran rosiglitazona y que las personas con antecedentes de cáncer deberían tomarlo con cautela. Aunque esta advertencia también incluía las píldoras combinadas para la diabetes que contienen pioglitazona, ésta aún se encuentra disponible como prescripción en Estados Unidos. A la fecha, sólo rosiglitazona y todas las formulaciones que la contienen han sido retiradas del mercado estadounidense por la FDA debido a riesgo cardiovascular de falla cardiaca y enfermedad coronaria arterial.³⁷ La Agencia Europea de Medicinas (EMA) recomendó el retiro de rosiglitazona del mercado en 2010.³⁸

Inhibidores de α -glucosidasa

Dentro de estos fármacos se incluyen acarbosa, miglitol y voglibosa, que bloquean la degradación enzimática de carbohidratos complejos en el intestino delgado, lo que disminuye la glucosa postprandial y mejora el control glucémico sin riesgo de aumento de peso o hipoglucemia;^{6,39} además, se ha observado que reducen las concentraciones de triglicéridos.⁴⁰ Aunque tienen la ventaja de su relativa seguridad, presentan poca tolerabilidad a

nivel gastrointestinal, lo que aunado a su alto costo, influye enormemente en su uso. Su potencial para disminuir la glucosa postprandial fue reportado por primera vez en los años 70 y fueron aprobados para su uso en el tratamiento de la DMT2 en los 90.⁴¹

Su mecanismo de acción se centra en impedir, mediante inhibición competitiva en los vellos intestinales de los enterocitos del borde dentado, que las α -glucosidasas y α -glucosidasa-hidrolasas (glucoamilasas) degraden disacáridos y oligosacáridos a monosacáridos antes de su absorción, retrasando la absorción de glucosa; es decir, se provoca una reducción en la producción de insulina postprandial mediante la atenuación del incremento de glucosa postprandial. Los inhibidores de α -glucosidasa disminuyen la secreción de polipéptidos inhibitorios gástricos y aumentan la secreción del péptido parecido a glucagón 1 (GLP-1).⁴¹

Debe ser tomada con las comidas, iniciando en dosis bajas (5 mg/día) debido a sus efectos adversos gastrointestinales; es importante que la dieta de un paciente tratado con estos fármacos sea rica en carbohidratos complejos, en lugar de azúcares simples.⁴²

Los inhibidores de α -glucosidasa son menos efectivos en la disminución de la glucemia que la metformina y las sulfonilureas (reducen Hb1Ac entre 0.5 a 1% en monoterapia);⁴³ sin embargo, inducen una disminución significativa de los niveles de glucosa postprandial sin causar incremento en la insulina circulante y sin riesgo de hipoglucemia.⁴⁰

AGONISTAS DE GLP-1 Y ANTAGONISTAS DE DPP-4

Estos fármacos son relativamente nuevos. GLP-1 es una hormona incretina, componente esencial de la homeostasis normal de la glucosa.⁴⁴ Induce la secreción de insulina dependiente de glucosa y regula la liberación de glucagón, reduciendo la hiperglucemia.⁴⁵ Los agonistas de GLP-1, exenatida y liraglutida, son péptidos que mimetizan la acción de incretina uniéndose al receptor para GLP-1 para mejorar el control glucémico, con la ventaja de tener una vida media mucho mayor a la de GLP-1 debido a una modificación química en su estructura: la ausencia de alanina en posición 2, que es el sitio catalítico reconocido por la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4), lo que impide que DPP-4 los degrade,⁴⁶ conservando los mismos efectos glucorregulatorios de GLP-1.⁴⁷

Los agonistas de GLP-1 disminuyen los niveles de Hb1Ac entre 0.5 y 1%, principalmente por la reducción en la glucosa postprandial; también promueven la baja de peso.^{47,48} Se ha propuesto su uso como fármacos de

segunda línea en combinación con metformina o sulfonilureas cuando no se alcancen las metas glucémicas con monoterapia o cuando hay obesidad.⁴⁸ En diversas pruebas clínicas se ha observado, junto con la reducción glucémica, una significativa disminución de peso en comparación con pacientes tratados con placebo.^{47,49}

Un efecto adverso de la exenatida es la alta frecuencia de malestar gastrointestinal: de 30 a 45% de los pacientes tratados pueden sufrir uno o más episodios de vómito, náusea o diarrea.⁴⁶ Liraglutida parece presentar un mejor control glucémico y mayor tolerabilidad que exenatida, lo que permite el uso de mayores dosis a menores tomas.⁵⁰

Por otro lado, los inhibidores de DPP-4, sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina, son moléculas pequeñas que incrementan el efecto de GLP-1 y el péptido insulínico dependiente de glucosa, lo que aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa y suprime la secreción de glucagón.^{51,52}

En pruebas clínicas, los inhibidores de DPP-4 han mostrado una disminución de 0.6 a 0.9% en Hb1Ac; son, en general, bien tolerados y no causan hipoglucemia.⁴⁶

Existe la preocupación de que estos compuestos puedan interferir con la respuesta inmune y se han reportado algunas interacciones con el tracto respiratorio;⁴⁶ sin embargo, aún no existen datos significativos en cuanto a la seguridad y posibles efectos adversos a largo plazo de estos fármacos, y más estudios son necesarios.

USO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN MÉXICO

La Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria, establece que en el tratamiento farmacológico de la DMT2, los medicamentos que pueden utilizarse para su control son sulfonilureas, biguanidas, insulinas o sus combinaciones. Asimismo, se podrán emplear los inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidinedionas y otros que en su momento apruebe la Secretaría de Salud. En pacientes no obesos, las sulfonilureas son los fármacos de primera línea cuando no se logran las metas del tratamiento con manejo no farmacológico. En el caso de pacientes obesos, las biguanidas, esencialmente metformina, son los fármacos de primera línea. Cuando no se alcanzan las metas del tratamiento con la metformina después de llegar a aplicar dosis máximas, se puede combinar con sulfonilureas, o bien, sulfonilureas más inhibidores de la α -glucosidasa.⁵³

El cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud establece los insumos que las instituciones públicas del Sistema Nacional de Salud deberán utilizar;



en su sección de endocrinología y metabolismo menciona para el tratamiento de la DMT2 a los siguientes hipoglucemiantes orales: glibenclamida, tolbutamida, metformina, acarbosa, linagliptina, pioglitazona, rimonabant, rosiglitazona, sitagliptina y vildagliptina (Cuadro 2).⁵⁴

La guía para el tratamiento de la DMT2 publicada por el Sector Salud se basa en evidencia científica para establecer el abordaje a seguir con los pacientes diabéticos, y establece a la metformina como tratamiento farmacológico de primera línea a menos que haya contraindicación a ella, en cuyo caso se sugiere el uso de sulfonilureas. La acarbosa sólo se sugiere en caso de falla con el resto de los hipoglucemiantes; se reconoce la importancia de sus efectos adversos y su alto costo. Se identifica la ventaja de los inhibidores de GLP-1 sobre las sulfonilureas y glinidas por su bajo riesgo de hipoglucemia y aumento de peso, pero se desconoce su seguridad a largo plazo. Se menciona que el tratamiento con TZD reduce la Hb1Ac entre 0.9 y 1.5%, pero que presentan efectos adversos como insuficiencia cardíaca y riesgo relativo de fracturas en mujeres, anemia e infarto al miocardio. No obstante, se recomienda la pioglitazona como fármaco de segunda elección en terapia combinada, al igual que las glinidas.⁵⁵ Se indican las glinidas y los inhibidores de α -glucosidasa en caso de hipoglucemia postprandial.

De acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes (IDF, por sus siglas en inglés) las familias en Latinoamérica pagan entre 40 y 60% del costo del tratamiento para la DMT2 de su propio bolsillo.⁵⁶ Las estimaciones de la IDF del costo anual de la atención a la DMT2 en México son de 707 dólares por persona por año; con base en esta estimación, para 2012 se requirieron 3,872 millones de dólares para el manejo de la diabetes, lo que representa un incremento del 13% con respecto a lo estimado para 2011.⁴ Otro estudio reporta que el costo promedio anual por persona es de US\$196.60, lo que representa bajo estas cifras el 14.3% del ingreso anual por paciente.⁵⁷ Entre 2010 y 2012 hubo un aumento del 33% en el gasto en diabetes a nivel de servicios de salud;⁵⁸ no obstante, aun cuando la cobertura de servicios de salud se ha extendido considerablemente, en nuestro país prevalece la inequidad en el gasto y la utilización de medicamentos, con independencia del sector institucional al que el paciente acuda. De acuerdo con la ENSANUT 2012, existe una menor disponibilidad de medicamentos para padecimientos crónicos (como la DMT2) en las instituciones públicas, lo que se traduce en un mayor gasto para los pacientes,⁵⁹ pero también en un menor control de la enfermedad y detrimento de la calidad de vida, lo

que a la larga puede ocasionar un mayor costo financiero debido a complicaciones asociadas.⁶⁰

Es necesario examinar más detenidamente el costo-beneficio de los diferentes tratamientos orales usados para tratar la DMT2 en México. La industria farmacéutica mexicana reportó un incremento en las ventas de hipoglucemiantes orales de US\$58.4 a US\$140.8 entre 1999 y 2003; los medicamentos más vendidos fueron glimepirida (sulfonilurea), metformina (biguanida) y pioglitazona (tiazolidinediona); no obstante existe una enorme diferencia entre el costo promedio mensual del tratamiento más económico y el más caro, que fue de \$54 para glibenclamida y de \$2,373.86 para pioglitazona.⁶¹

Díaz de León y sus colaboradores realizaron en 2012 un estudio de costo-beneficio en el nivel primario de atención del IMSS donde compararon a la glibenclamida y la metformina, que son los fármacos más utilizados en el primer nivel de atención en nuestro país, y acarbosa como estrategia alternativa; encontraron que glibenclamida era el fármaco con mayor costo-beneficio para el tratamiento de la DMT2 en etapas tempranas, presentando mayor eficacia como monoterapia, mientras que en la terapia combinada de glibenclamida y metformina, la adición de glibenclamida posterior a la falla terapéutica de la metformina resultó más eficaz que la adición de metformina tras la falla con glibenclamida.⁵⁷

Es interesante observar que pese a sus recientes actualizaciones, la normativa mexicana actual presenta ciertas incongruencias. Aunque tanto la norma mexicana como el cuadro básico y catálogo de medicamentos del sector salud y las estrategias mostradas en las guías establecen como fármacos de primera línea a las sulfonilureas y biguanidas (las cuales han demostrado presentar el mayor costo-beneficio en diferentes estudios), el cuadro básico de medicamentos sigue considerando fármacos que han sido descontinuados en otras partes del mundo y que, incluso en la práctica común, no suelen utilizarse en nuestro país, como es el caso de la sulfonilurea de primera generación tolbutamida o la TZD rosiglitazona. Por otro lado, se omiten otros cuya eficacia ha probado ser mayor dentro de los fármacos aprobados, como la sulfonilurea gliclazida.

Dentro de las sulfonilureas, la glibenclamida es la más ampliamente usada en nuestro país; no obstante se ha asociado su monoterapia con un incremento en la cardiotoxicidad.^{62,63} La gliclazida selectivamente inhibe K^+ ATP pancreáticos. Algunos estudios indican que en algunos subgrupos poblacionales, la gliclazida es 3.5 veces más efectiva que la glibenclamida en el control de la Hb1Ac.⁶⁴

Otro aspecto interesante es que, aun cuando la norma oficial y las guías clínicas del sector salud identifican a las

**Cuadro 2.** Cuadro básico y catálogo de medicamentos 2011.

Grupo 5: Endocrinología y metabolismo*

Nombre	Descripción	Indicaciones	Vía de administración y dosis
Glibenclámid (sulfonilurea)	Tableta 5 mg Envase con 50 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 2.5 a 5 mg cada 24 horas, después de los alimentos Dosis máxima: 20 mg/día Dosis mayores de 10 mg se deben administrar cada 12 horas
Metformina (biguanida)	Tableta Clorhidrato de metformina 850 mg Envase con 30 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 850 mg cada 12 horas con los alimentos Dosis máxima: 2,550 mg al día
Tolbutamida (sulfonilurea)	Tableta Tolbutamida 500 mg Envase con 50 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 500 mg cada 8 o 12 horas, con los alimentos Dosis máxima: 3 g/día
Acarbosa (inhibidor de α -glucosidasa)	Tableta Acarbosa 50 mg Envase con 30 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 50 a 100 mg cada 8 horas, al inicio de las tres comidas principales Dosis máxima: 600 mg al día
Linagliptina (Inhibidor de DPP-4)	Tableta Linagliptina 5 mg Envase con 30 tabletas	Tratamiento coadyuvante de diabetes mellitus tipo 2, a falla de metformina y sulfonilureas	Oral. Adultos: 5 mg cada 24 horas Dosis única y fija, como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina, sulfonilureas o tiazolidinedionas
Pioglitazona (Tiazolidinediona)	Tableta Clorhidrato de pioglitazona equivalente a 15 mg de pioglitazona Envase con 7 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 15 a 30 mg cada 24 horas
Rimonabant (Inhibidor del receptor a canabinoides 1 = CB1)	Tableta Rimonabant 20 mg Envase con 28 tabletas	Coadyuvante en diabetes mellitus tipo 2 con obesidad Coadyuvante en diabetes mellitus tipo 2 con dislipidemia	Oral. Adultos y mayores de 18 años: 20 mg cada 24 horas tomado por la mañana antes del desayuno
Rosiglitazona (Tiazolidinediona)	Tableta Maleato de rosiglitazona equivalente a 4 mg de rosiglitazona Envase con 14 tabletas y Envase con 28 tabletas	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 4 mg cada 24 horas, se puede incrementar la dosis a una tableta cada 12 horas
Sitagliptina (Inhibidor de DPP-4)	Comprimido Fosfato de sitagliptina monohidratada equivalente a 50 mg o 100 mg de sitagliptina Envase con 14 comprimidos y envase con 28 comprimidos para cada caso	Diabetes mellitus tipo 2	Oral. Adultos: 50 mg cada 12 horas o 100 mg cada 24 horas como monoterapia o en tratamiento combinado con metformina o glitazonas
Vildagliptina (Inhibidor de DPP-4)	Comprimido Vildagliptina 50 mg Envase con 28 comprimidos	Diabetes mellitus tipo 2 con falla a metformina sola, con o sin obesidad	Oral. Adultos: 50 mg cada 12 horas

*Modificado de: Kershenobich SD. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. México: Diario Oficial de la Nación; 2012. p. 237.



glinidas como fármacos que deben utilizarse en el control de la DMT2, e incluso se reconoce en la evidencia una ventaja sobre las sulfonilureas en cuanto a la generación de hipoglucemia, el cuadro básico y catálogo de medicamentos no las toman en cuenta como insumos para las instituciones públicas, aunque sí consideran, por otro lado, fármacos con un mayor costo económico y mayor grado de reacciones adversas demostradas en la literatura, como las TZD, acarbose o fármacos relativamente nuevos de los que se reconoce que hacen falta estudios a largo plazo para establecer su bioseguridad, como los inhibidores de la DPP-4.

Siguiendo esta misma línea, se advierte una buena disposición para considerar la inclusión de fármacos novedosos en el tratamiento de la DMT2 en la norma oficial cuando establecen: «Asimismo, se podrán utilizar los inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidinedionas y otros que en su momento apruebe la Secretaría de Salud», pero aunque se admite en el cuadro básico el uso de inhibidores de DPP-4, no se menciona el uso de agonistas de GLP-1, por ejemplo. Es posible que no hayan sido considerados debido a sus efectos adversos gastrointestinales; no obstante, otros fármacos sí considerados, como acarbose, presentan los mismos efectos. Considero que a nivel normativo, se debe dejar la puerta abierta al uso de estos, pero es posible que a nivel de atención pública, sea más conveniente dar prioridad a fármacos de los que se conoce mejor su funcionamiento y seguridad.

En la práctica vemos que se respetan en buena medida las guías clínicas en cuanto a los tratamientos iniciales; como evidencia está el mayor uso de sulfonilureas y metformina en el primer nivel de atención y sus volúmenes de ventas a nivel nacional.^{57,61}

En cuanto a la politerapia, las normativas establecen inicialmente combinaciones de metformina con sulfonilureas, continuadas por anexión de insulina en caso de falla. Aunque se menciona que el resto de los fármacos citados pueden ser combinados con los de primera línea, se establece que las combinaciones deben darse a criterio del médico tratante de acuerdo a las características particulares de cada caso.

Existen fuertes evidencias contra el uso de TZD, sobre todo en el caso de rosiglitazona, que son citadas en la evidencia de cada normativa; no obstante, continúan siendo consideradas como medicamentos del cuadro básico, y a pesar de existir recomendaciones, no existe regulación para la limitación de su distribución en nuestro país.

Las observaciones anteriores ponen de manifiesto algunas deficiencias de los esquemas y normativas actuales en cuanto al tratamiento de la DMT2 con hipoglucemiantes

orales en nuestro país. Existe evidencia suficiente en la literatura para reconsiderar la estructura de las mismas y realizar un mejor análisis del costo-beneficio en cada caso para tener un esquema de tratamiento más acorde a la realidad de nuestro país, sobre todo en cuanto a los fármacos de segunda línea. Creo que dada la magnitud de la DMT2 en nuestro país, su hasta ahora tan pobre control y su pronóstico a futuro, es de suma importancia tener un mecanismo de tratamiento en constante revisión y mejoramiento.

Conflicto de intereses

El presente trabajo fue conducido como parte del cumplimiento del programa de Doctorado del Posgrado en Ciencias Biológicas de la UNAM y fue apoyado por el proyecto PAPIIT IN218216 de la Dirección General de Apoyo a Personal Académico.

REFERENCIAS

- Hernández AM. Proyecto de modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes; para quedar como Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-015-SSA2-2007, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus. Secretaría de Gobernación; 2008.
- Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus in Mexico: status of the epidemic. *Salud Pública Mex* 2013; 55(Suppl 2): s129-36.
- Guariguata L, Whiting DR, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw JE, et al. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 103(2): 137-49.
- Ávila HM, Gutiérrez JP. Diabetes mellitus: la urgencia de reforzar la respuesta en políticas públicas para su prevención y control. Secretaría de Salud; 2012. p. 4.
- Jiménez-Corona A, Aguilar-Salinas CA, Rojas-Martínez R, Hernández-Ávila M. Type 2 diabetes and frequency of prevention and control measures. *Salud Pública Mex* 2013; 55(Suppl 2): S137-43.
- Glamočlija U, Jevrić-Čaušević A. Genetic polymorphisms in diabetes: influence on therapy with oral antidiabetics. *Acta Pharm* 2010; 60(4): 387-406.
- Zárate A, Basurto L, Saucedo R, Hernández-Valencia M. Guía para seleccionar el tratamiento farmacológico en diabetes 2. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2010; 3(48): 293-6.
- Gloyn AL, Siddiqui J, Ellard S. Mutations in the genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) in diabetes mellitus and hyperinsulinism. *Hum Mutat* 2006; 27(3): 220-31.
- Gribble FM, Manley SE, Levy JC. Randomized dose ranging study of the reduction of fasting and postprandial glucose in type 2 diabetes by nateglinide (A-4166). *Diabetes Care* 2001; 24(7): 1221-5.
- Karara AH, Dunning BE, McLeod JF. The effect of food on the oral bioavailability and the pharmacodynamic actions of the insulinotropic agent nateglinide in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(2): 172-9.

11. Li J, Tian H, Li Q, Wang N, Wu T, Liu Y, et al. Improvement of insulin sensitivity and beta-cell function by nateglinide and repaglinide in type 2 diabetic patients—a randomized controlled double-blind and double-dummy multicentre clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2007; 9(4): 558-65.
12. Stumvoll M, Nurihan N, Perriello G, Dailey G, Gerich JE, et al. Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1995; 333(9): 550-54.
13. Wu MS, Johnston P, Sheu WH, Hollenbeck CB, Jeng CY, Goldfine ID, Chen YD, et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1990; 13(1): 1-8.
14. Sogame Y, Kitamura A, Yabuki M, Komuro S, Takano M. Transport of biguanides by human organic cation transporter OCT2. *Biomed Pharmacother* 2013; 67(5): 425-30.
15. Hussey EK, Kapur A, O'Connor-Semmes R, Tao W, Rafferty B, Polli JW, et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacodynamics of remogliflozin etabonate, a novel SGLT2 inhibitor, and metformin when co-administered in subjects with type 2 diabetes mellitus. *BMC Pharmacol Toxicol* 2013; 14(1): 25.
16. Ikeda T, Iwata K, Murakami H. Inhibitory effect of metformin on intestinal glucose absorption in the perfused rat intestine. *Biochem Pharmacol* 2000; 59(7): 887-90.
17. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001; 108(8): 1167-74.
18. Zhou M, Xia L, Wang J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos* 2007; 35(10): 1956-62.
19. Sogame Y, Kitamura A, Yabuki M, Komuro S. A comparison of uptake of metformin and phenformin mediated by hOCT1 in human hepatocytes. *Biopharm Drug Dispos* 2009; 30(8): 476-84.
20. Yau H, Rivera K, Lomonaco R, Cusi K. The future of thiazolidinedione therapy in the management of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep* 2013; 13(3): 329-41.
21. Stumvoll M, Haring HU. Glitazones: clinical effects and molecular mechanisms. *Ann Med* 2002; 34(3): 217-24.
22. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, Davidson MH, Kondos GT, D'Agostino RB Sr, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes: a randomized trial. *JAMA* 2006; 296(21): 2572-81.
23. Pavo I, Jermendy G, Varkonyi TT, Kerenyi Z, Gyimesi A, Shoustov S, et al. Effect of pioglitazone compared with metformin on glycemic control and indicators of insulin sensitivity in recently diagnosed patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(4): 1637-45.
24. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004; 116(4): 230-5.
25. Kung J, Henry RR. Thiazolidinedione safety. *Expert Opin Drug Saf* 2012; 11(4): 565-79.
26. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298(10): 1180-8.
27. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, Moheet A. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11(2): 115-28.
28. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427-43.
29. Mieczkowska A, Baslé MF, Chappard D, Mabilieu G. Thiazolidinediones induce osteocyte apoptosis by a G protein-coupled receptor 40-dependent mechanism. *J Biol Chem* 2012; 287(28): 23517-26.
30. Seth A, Sy V, Pareek A, Suwandhi P, Rosenwaks Z, Poretsky L, et al. Thiazolidinediones (TZDs) affect osteoblast viability and biomarkers independently of the TZD effects on aromatase. *Horm Metab Res* 2013; 45(1): 1-8.
31. Lazarenko OP, Rzonca SO, Hogue WR, Swain FL, Suva LJ, Lecka-Czernik B. Rosiglitazone induces decreases in bone mass and strength that are reminiscent of aged bone. *Endocrinology* 2007; 148(6): 2669-80.
32. Ali AA, Weinstein RS, Stewart SA, Parfitt AM, Manolagas SC, Jilka RL. Rosiglitazone causes bone loss in mice by suppressing osteoblast differentiation and bone formation. *Endocrinology* 2005; 146(3): 1226-35.
33. Liu L, Aronson J, Huang S, Lu Y, Czernik P, Rahman S, et al. Rosiglitazone inhibits bone regeneration and causes significant accumulation of fat at sites of new bone formation. *Calcif Tissue Int* 2012; 91(2): 139-48.
34. Li MY, Kong AW, Yuan H, Ma LT, Hsin MK, Wan LY, et al. Pioglitazone prevents smoking carcinogen-induced lung tumor development in mice. *Curr Cancer Drug Targets* 2012; 12(6): 597-606.
35. Neumann A, Weill A, Ricordeau P, Fagot JP, Alla F, Allemand H. Pioglitazone and risk of bladder cancer among diabetic patients in France: a population-based cohort study. *Diabetologia* 2012; 55(7): 1953-62.
36. Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP Jr, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011; 34(4): 916-22.
37. FDA. FDA al 1-888-INFO-FDA (1-888-463-6332). I [Internet] [2011 Mayo 13, 2013]; Disponible en: www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259150.htm
38. EMA. European Medicines Agency recommends suspension of Avandia, Avandamet and Avaglim. 2010 [Consultado el 07 Mayo 2013]; Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2010/09/news_detail_001119.jsp&murl=menus/news_and_events/news_and_events.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1&jsenabled=false.
39. Evans JL, Rushakoff RJ. Oral pharmacological agents for type 2 diabetes: oral agents, incretins and other «non-insulin» pharmacologic interventions for diabetes, In: *The Endocrine Source, Diabetes Manager*, E. Text, Editor; 2010.
40. Krentz AJ, Bailey CJ. Oral antidiabetic agents: current role in type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2005; 65(3): 385-411.
41. Hakamata W, Kurihara M, Okuda H, Nishio T, Oku T. Design and screening strategies for alpha-glucosidase inhibitors based on enzymological information. *Curr Top Med Chem* 2009; 9(1): 3-12.
42. Krentz AJ, Ferner RE, Bailey CJ. Comparative tolerability profiles of oral antidiabetic agents. *Drug Saf* 1994; 11(4): 223-41.



43. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003639.
44. Kreymann B, Williams G, Ghatei MA, Bloom SR. Glucagon-like peptide-1 7-36: a physiological incretin in man. *Lancet* 1987; 2(8571): 1300-4.
45. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(10): 2929-40.
46. Derosa G, Maffioli P. Efficacy and safety profile evaluation of acarbose alone and in association with other antidiabetic drugs: a systematic review. *Clin Ther* 2012; 34(6): 1221-36.
47. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1092-100.
48. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm MJ, Widel MH, Brodows RG, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 559-69.
49. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim DD, Fineman MS, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonyleurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1083-91.
50. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E, Brett JH, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39-47.
51. Raz I, Hanefeld M, Xu L, Caria C, Williams-Herman D, Khatami H; Sitagliptin Study 023 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49(11): 2564-71.
52. Goldstein BJ, Feinglos MN, Lunceford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(8): 1979-87.
53. Hernández AM, Norma Oficial Mexicana, NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes mellitus en la atención primaria. Secretaría de Salud; 2010.
54. Kershenovich SD. Cuadro básico y catálogo de medicamentos. México: Diario Oficial de la Nación; 2012. p. 237.
55. Gil-Velázquez LE, Sil-Acosta MJ, Domínguez-Sánchez ER, Torres-Areola LP, Medina-Chávez JH. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En: *Guía Práctica Clínica GPC*. México: IMSS; 2012.
56. IDF. International Diabetes Federation. 2013 [Consultado el 23 Abril 2013]; Disponible en: <http://www.idf.org>.
57. Díaz de Leon-Castaneda C, Altagracia-Martínez M, Kravzov-Jinich J, Cárdenas-Elizalde M del R, Moreno-Bonett C, Martínez-Núñez JM. Cost-effectiveness study of oral hypoglycemic agents in the treatment of outpatients with type 2 diabetes attending a public primary care clinic in Mexico City. *Clinicoecon Outcomes Res* 2012; 4: 57-65.
58. Arredondo A, Reyes G. Health disparities from economic burden of diabetes in middle-income countries: evidence from Mexico. *PLoS One* 2013; 8(7): e68443.
59. Wirtz VJ, Serván-Mori E, Heredia-Pi I, Dreser A, Ávila-Burgos L. Factor associated with medicines utilization and expenditure in Mexico. *Salud Pública Mex* 2013; 55(Suppl 2): S112-22.
60. Arredondo A, De Icaza E. The cost of diabetes in Latin America: evidence from Mexico. *Value Health* 2011, 14(5 Suppl 1): S85-8.
61. Altagracia MM, Kravzov-Jinich J, Moreno SM, Rubio PC, Skromne KD, Rivas CM, et al. Diabetes mellitus tipo 2: ventas de los hipoglucemiantes orales y costos de los tratamientos farmacológicos en México. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* 2007; 38(1): 23-33.
62. McAlister FA, Eurich DT, Majumdar SR, Johnson JA. The risk of heart failure in patients with type 2 diabetes treated with oral agent monotherapy. *Eur J Heart Fail* 2008; 10(7): 703-8.
63. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49(5): 930-6.
64. Hamming KS, Soliman D, Matemisz LC, Niazi O, Lang Y, Gloyn AL, et al. Coexpression of the type 2 diabetes susceptibility gene variants KCNJ11 E23K and ABCC8 S1369A alter the ATP and sulfonylurea sensitivities of the ATP-sensitive K(+) channel. *Diabetes* 2009; 58(10): 2419-24.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Juan A. Molina Guarneros
 Avenida Universidad Núm. 3000
 Col. Ciudad Universitaria
 Del. Coyoacán, CP 04510, Ciudad de México, México.
 Tel: 56 23 21 64
 Correo electrónico: sorcener@hotmail.com