



Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Guía de tratamiento

Raúl Ariza Andraca,* Teresa Álvarez Cisneros**

RESUMEN

Se presenta una propuesta de tratamiento inicial para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. El documento contiene un algoritmo que se basó en una recomendación de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. La propuesta terapéutica se validó y ajustó de acuerdo con la opinión de un grupo de médicos mexicanos y de personal de salud interesado en diabetes. Contiene cuadros en los que se señalan las dosis y se destacan las características terapéuticas de los medicamentos. Además, tiene información de estudios clínicos con alto nivel de evidencia.

Palabras clave: tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento con agentes orales de la diabetes mellitus tipo 2, guías de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, tratamiento de la diabetes con hipoglucemiantes orales.

ABSTRACT

We introduce an initial treatment proposal of type 2 diabetes. This paper includes an algorithm based on an American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes recommendations. The therapeutic proposal was validated and adjusted through the opinions of a group of Mexican physicians and health professionals with special interest in diabetes. We included information of pharmacological features of the drugs and data of clinical trials with high evidence level.

Key words: Therapy in type 2 diabetes, treatment with oral agents of diabetes mellitus type 2, therapy guide of type 2 diabetes.

Los agentes por vía oral constituyen el principal tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Durante varios decenios sólo se contó con dos tipos de medicamentos, pero en los últimos años aparecieron nuevos fármacos y las posibilidades actuales que el médico tiene para prescribir tratamientos con agentes orales a los pacientes con diabetes mellitus 2 incluyen seis grupos de medicamentos (cuadro 1). El impacto sobre la glucemia de los diferentes agentes orales, evaluado mediante hemoglobina glucosilada, revela cambios entre 1 y 2%, lo que se relaciona con

su potencia hipoglucemiante o antihiperoglucemiante; tienen, además, otras diferencias como: sus efectos en los lípidos séricos, en el peso corporal, en el riesgo de hipoglucemia y de insuficiencia cardíaca, en reacciones gastrointestinales secundarias y en su costo, esto último de mucha importancia sobre todo si se toma en cuenta que su prescripción, en general, es por tiempo prolongado. Recientemente la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos sugirió que, de acuerdo con las características del paciente, el tratamiento de la diabetes mellitus 2 podría iniciarse con cualquier agente oral; sin embargo, la propuesta es muy general, incluye al tratamiento con insulina y para algunos casos faltaría demostrarse con ensayos clínicos.¹

Todo lo anterior, aunado a una avasalladora promoción comercial de la industria farmacéutica, ha dificultado el tratamiento de la diabetes mellitus 2 con agentes orales y creado la necesidad de sistematizar el tratamiento y generar guías terapéuticas.

Las guías clínicas se han definido como las propuestas desarrolladas sistemáticamente para ayudar al médico en la toma de decisiones durante su práctica

* Comité académico de medicina interna, Facultad de Medicina, UNAM.

** Departamento de medicina interna, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Correspondencia: Dr. Raúl Ariza Andraca. Periférico Sur 3697-827, colonia Héroes de Padierna, CP 10700, México, DF. E-mail: craulariza@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre, 2007. Aceptado: diciembre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.actualizacionmedica.com.mx

Cuadro 1. Características principales de los agentes orales

<i>Grupo</i>	<i>Principal mecanismo de acción</i>	<i>Principal indicación</i>	<i>No se recomienda su prescripción en</i>	<i>Efecto en Hb_{A1c}</i>	<i>Efecto en el peso</i>
Sulfonilureas	Incremento de secreción pancreática de insulina	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes sin sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Aumento
Biguanidas	Disminución de producción hepática de glucosa	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes con sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, acidemia, infección grave	Disminución de 1 a 2%	Disminución
Glinidas	Incremento de secreción pancreática de insulina	Hiper glucemia posprandial, hiper glucemia en insuficiencia renal	Embarazo, insuficiencia cardíaca, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Incremento
Tiazolidinedionas	Incremento de la captación de glucosa en el músculo estriado	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas	Embarazo, retención hídrica, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, anemia, DM-1	Disminución de 0.9 a 1.5%	Incremento
Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal	Disminución de la absorción intestinal de glucosa	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas, hiper glucemia posprandial	Absorción intestinal deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática	Disminución de 0.5 a 1%	Neutro
Incretinas y análogos de la amilina	Incremento de la secreción de insulina, disminución de la producción hepática de glucosa, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución del apetito	Falla a biguanidas, hiper glucemia posprandial. Por definirse otras indicaciones	Embarazo, insuficiencia renal o hepática, DM-1	Disminución de 0.5 a 1%	Disminución o neutro

DM-2: diabetes mellitus tipo 2; DM-1: diabetes mellitus tipo 1.

clínica. Sus propósitos fundamentales son disminuir la variabilidad de las conductas médicas y facilitar la prescripción, para una mejor calidad de la atención.^{2,3}

La presente guía pretende orientar al médico en el tratamiento inicial de la diabetes mellitus 2 con agentes orales. El instrumento está validado por médicos mexicanos y la propuesta está sustentada en el Consenso de la Asociación Americana de Diabetes y de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.⁴ Sin embargo, como toda guía, tiene vigencia temporal, no contempla todas las variables que un paciente particular puede manifestar y sólo aborda el tratamiento con agentes orales.

Para la mejor aplicación de las guías se recomienda efectuar planteamientos o consideraciones generales, así como referirse a información que pueda servir de apoyo en la toma de decisiones, tal y como se propone en esta guía.^{2,3}

CONSIDERACIONES GENERALES DEL TRATAMIENTO

- La diabetes es una enfermedad progresiva y el tratamiento con hipoglucemiantes requiere ajustes permanentes.
- La falla secundaria al tratamiento con hipoglucemiantes orales y el cambio o la combinación

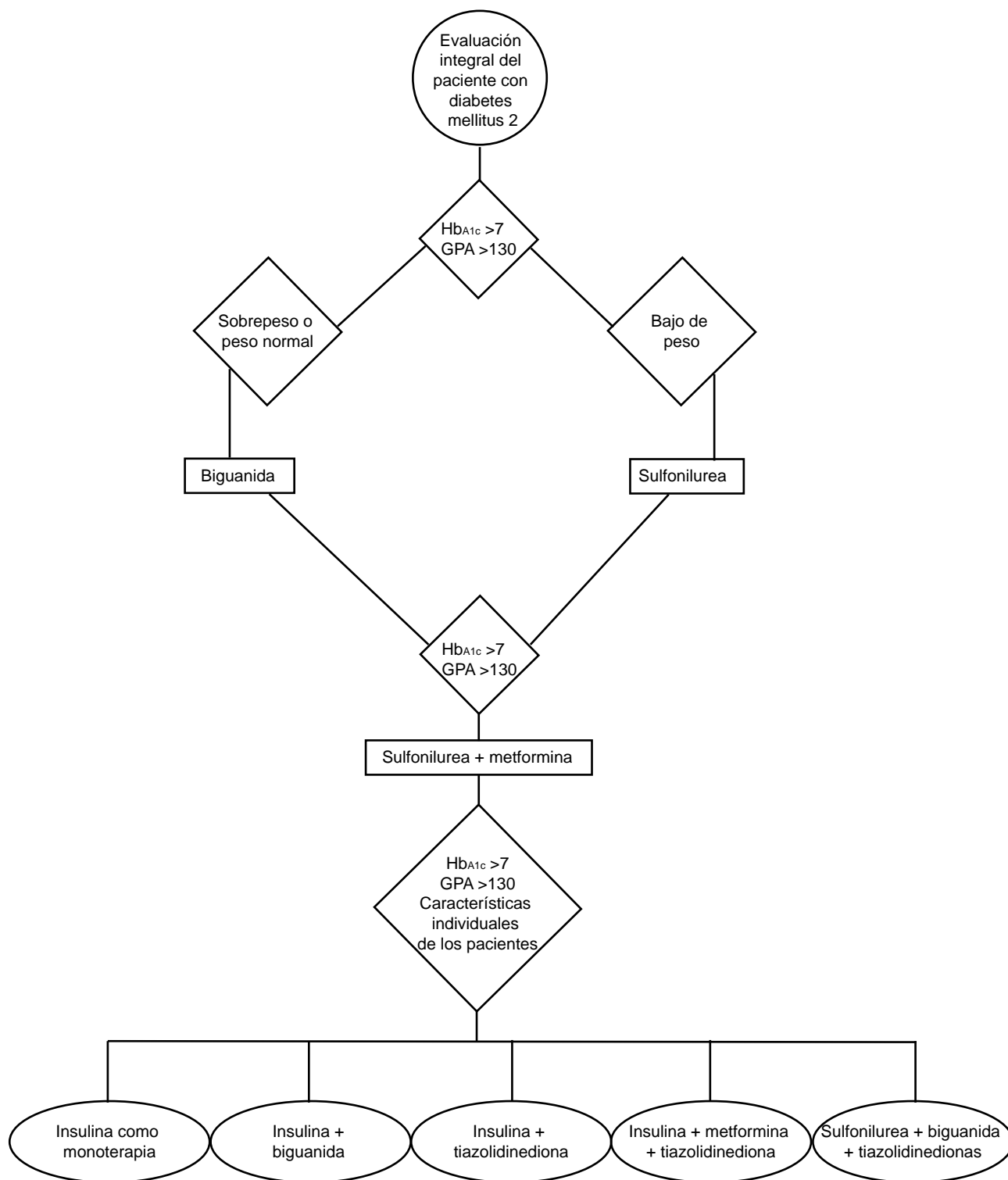


Figura 1. Algoritmo para la toma de decisiones en el uso de agentes orales para pacientes con diabetes mellitus 2 (Hb_{A1c}: hemoglobina glucosilada; GPA: glucosa plasmática en ayuno).

de medicamentos o esquemas terapéuticos son habituales.

- La toma de decisiones para iniciar el tratamiento requiere una valoración integral del paciente, es fundamental investigar las medidas antropométricas (índice de masa corporal, índice cintura-cadera, perímetro abdominal), comorbilidades y el nivel socioeconómico.
- El inicio de un hipoglucemiante oral no sustituye ni limita las modificaciones en el estilo de vida (dieta y ejercicio).
- Si el paciente manifiesta descontrol, el ajuste del medicamento debe realizarse lo antes posible.

ELABORACIÓN Y VALIDACIÓN DE LA GUÍA

Primero se estableció el grupo de participantes, que se constituyó por 40 profesionales de la salud, de los cuales participaron: 11 médicos generales, 10 médicos internistas, cuatro médicos endocrinólogos, un bioquímico clínico, un geriatra y un educador en diabetes. Se les comentaron los objetivos del estudio y se les proporcionó: el documento original propuesto por la Asociación Americana de Diabetes y por la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, un algoritmo simplificado e información bibliográfica general acerca del tratamiento de la diabetes mellitus 2 con agentes

Cuadro 2. Dosis y principales efectos secundarios

<i>Agente</i>	<i>Dosis inicial (mg)</i>	<i>Dosis máxima (mg)</i>	<i>Efectos secundarios más comunes o importantes</i>
Biguanidas			
Metformina	500-850	2,550	Distensión abdominal, diarrea, acidosis láctica
Sulfonilureas			
Glibenclamida	5	20	Hipoglucemia
Glipizida	5	20	Hipoglucemia
Clorpropamida	100	500	Hipoglucemia, retención hídrica e hiponatremia
Glicazida	60	120	Hipoglucemia
Glinidas			
Repaglinida	0.5 con cada alimento	4 con cada alimento	Hipoglucemia
Nateglinida	60 con cada alimento	120 con cada alimento	Hipoglucemia
Tiazolidinedionas			
Rosiglitazona	4	8	Retención hídrica, hepatotoxicidad
Pioglitazona	15	45	Retención hídrica, hepatotoxicidad
Inhibidores de la α-glucosidasa			
Acarbosa	20	100 tres veces al día	Distensión abdominal, diarrea. El uso conjunto con antiácidos disminuye su efecto
Incretinas			
Sitagliptina (inhibidor de DPP-4)	100	100	Dolor abdominal, diarrea, náusea
Vildagliptina (inhibidor de DPP-4)	50-100	100	Dolor abdominal, diarrea, náusea
Exenatide* (agonista de GLP-1**)	5 μ SC c/12 h	10 μ SC c/12 h	Dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito
Pramlintide (análogo de la amilina)	15 μ g SC antes de cada alimento	120 μ g antes de cada alimento	Náusea, vómito, hipoglucemia

DPP-4: dipeptidil peptidasa 4. * Se utiliza en Estados Unidos desde hace dos años. No se ha autorizado su uso en México. ** Péptido tipo 1 semejante al glucagón.

Cuadro 3. Principales combinaciones de agentes orales con insulina

1. *Metformina-glitazona*. Ambas tienen efecto sobre la resistencia a la insulina. La metformina sobre la resistencia central (aumento en la producción hepática de glucosa) y las glitazonas sobre la resistencia periférica (en el músculo). Esta combinación genera poco aumento de peso y es de gran utilidad en pacientes con obesidad o sobrepeso.
2. *Metformina-glinida*. Podría ser alternativa de la asociación de elección (metformina-sulfonilurea) en pacientes que tienen riesgo de hipoglucemia (ancianos, desnutridos, comidas irregulares) o en aquellos con hiperglucemia posprandial.
3. *Metformina-inhibidor de DDP-4*. Se utilizaría en pacientes con obesidad-sobrepeso y que tengan falla con el tratamiento con metformina. Esta combinación tiene la ventaja de que mejora la secreción de insulina y disminuye la producción de glucagón. Es posible que a largo plazo se proteja la función de la célula β .
4. *Sulfonilurea-inhibidor de α -glucosidasa intestinal*. Se recomienda en pacientes que reciben sulfonilurea, que tienen intolerancia o contraindicación para metformina y que tienen hiperglucemia posprandial.
5. *Sulfonilurea-glitazona*. Se indica en pacientes con obesidad y sobrepeso, y en los que no toleran o se contraindica la metformina. Con esta asociación suele haber incremento de peso y de colesterol.
6. *Glinida-glitazona*. Se ha investigado poco y no existen estudios que apoyen su prescripción, pero podría utilizarse en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.
7. *Metformina-sulfonilurea-glitazona*. Es la combinación que más se utiliza y una alternativa para uso temporal en pacientes que no aceptan el tratamiento con insulina.
8. *Metformina-insulina*. Es la de primera elección en pacientes que no se controlan con monoterapia ni con combinación de agentes orales. Esta combinación mantiene estabilidad en el peso, a diferencia del aumento observado en los que reciben sólo insulina.
9. *Glitazona-insulina*. Es útil en pacientes con obesidad o sobrepeso en los que la metformina no se tolera o está contraindicada.
10. *Sulfonilurea-insulina*. Permite disminuir la dosis de insulina y se obtiene mejor control que con la insulina sola. Su efecto benéfico es temporal, ya que a largo plazo (más de un año) generalmente hay falla terapéutica.
11. *Inhibidor de α -glucosidasa-insulina*. Podría utilizarse en pacientes con hiperglucemia posprandial y que no aceptan la aplicación preprandial de insulina (insulina de acción rápida o análogos de insulina).
12. *Insulina-glinida*. Tiene efecto semejante al de sulfonilurea-insulina. Es poco prescrita, sería útil en pacientes que reciben dosis altas de insulina, que cursan con hiperglucemia y que no aceptan la insulina preprandial.

orales. Posteriormente se formaron mesas de discusión y se contestó individualmente un cuestionario de 23 preguntas, dividido en tres partes: la primera exploró la importancia del algoritmo, el planteamiento de las preguntas y su comprensión; la segunda fue sobre el contenido del algoritmo, y la tercera abordó aspectos que no se contemplan pero que debieran agregarse al algoritmo. Las opciones de respuesta se calificaron en escala de Likert con cuatro opciones: 1) totalmente en desacuerdo, 2) en desacuerdo, 3) de acuerdo y 4) totalmente de acuerdo. La puntuación máxima esperada era de 458 y la mínima de 112 puntos.

RESULTADOS

La puntuación total del grupo fue de 384 puntos. Sólo hubo dos respuestas de *en desacuerdo* y 110 respuestas correspondieron a *de acuerdo* y *totalmente de acuerdo*. Se propuso agregar, en la parte inicial del tratamiento, las modificaciones al estilo de vida. Hubo propuestas aisladas para incluir la comorbilidad en el algoritmo,

particularmente insuficiencia cardiaca e insuficiencia renal, así como para incorporar los medicamentos con efecto incretina y a los inhibidores de la α -glucosidasa intestinal.

Algoritmo validado (figura 1)**Agentes orales, dosis y efectos adversos (cuadros 1 y 2)****Asociaciones entre agentes orales e insulina**

La terapia combinada se sustenta en que la diabetes mellitus 2 cursa con varias alteraciones fisiopatológicas que, al menos en teoría, no podrían corregirse con un solo fármaco. Otras razones son: su efecto sinérgico sobre las concentraciones de glucemia y que pueden utilizarse dosis bajas de los fármacos.

La selección de una combinación dependerá de las características individuales del paciente (parte final del algoritmo); en el cuadro 3 se listan las principales asociaciones (se incluyen combinaciones con insulina de acción intermedia).

CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS CON NIVEL DE EVIDENCIA*

En el algoritmo se agregaron los cambios al estilo de vida, y en los cuadros las propuestas de inclusión de medicamentos y de comorbilidad. Ténganse en cuenta las siguientes recomendaciones:

- El impacto de las sulfonilureas de segunda generación y de la metformina sobre la glucemia es muy semejante al de los nuevos medicamentos (tiazolidinedionas, glinidas, inhibidores de α -glucosidasa intestinal e incretinas).⁵
- Antes de iniciar el tratamiento con agentes orales debe evaluarse la función renal.
- En caso de haber insuficiencia renal, el único grupo de agentes orales que puede utilizarse con cierta confianza es el de las glinidas preprandiales.
- Las tiazolidinedionas, como monoterapia, requieren dosis altas, lo cual resulta costoso. Se indicarían en casos de hiperglucemia leve a moderada. No se recomienda su administración en casos de edema y se contraindican en insuficiencia cardíaca.
- Los inhibidores de la DPP-4 podrían agregarse a metformina en caso de falla, y como monoterapia podrían ser alternativa a la metformina si hay intolerancia a las biguanidas. La desventaja es su costo y que tienen relativamente poco tiempo de uso.
- No se analizó la hiperglucemia posprandial como problema terapéutico, aunque en los cuadros se comenta respecto de este problema y su tratamiento con agentes orales como glinidas y acarbose.
- El tratamiento con varios agentes orales tiene sustento fisiopatológico y ha demostrado su utilidad en algunos estudios clínicos, el problema en la práctica clínica es el riesgo de efectos secundarios y su alto costo.
- Hay combinaciones poco recomendables como: acarbose-metformina, por sus efectos gastrointes-

tinales secundarios, e insulina-tiazolidinedionas, por la retención hídrica.

- En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el tratamiento con metformina reduce 1 a 2% la hemoglobina glucosilada (nivel de evidencia 1A).^{6,7}
- En pacientes con sobrepeso, el control estricto de la glucosa con metformina se asocia con menor ganancia ponderal e hipoglucemia que el tratamiento con sulfonilureas e insulina (nivel de evidencia 1A).⁸
- Las sulfonilureas disminuyen la Hb_{A1c} entre 1 y 2% (nivel de evidencia 1A).⁹
- Las sulfonilureas disponibles para su uso clínico tienen efecto hipoglucemiante semejante (nivel de evidencia 1A).¹⁰
- Los pacientes delgados con respuesta insulínica disminuida por una carga oral de glucosa, o con anticuerpos antidescarboxilasa del ácido glutámico al momento del diagnóstico, casi nunca responden a las sulfonilureas (nivel de evidencia 1A).¹¹
- Los pacientes en tratamiento con tiazolidinedionas reducen la hemoglobina glucosilada entre 0.9 y 1.5% (nivel de evidencia 1A).^{12,13}
- Los pacientes en tratamiento con repaglinida reducen la hemoglobina glucosilada entre 1 y 2% (nivel de evidencia 1A).¹⁴
- Los pacientes que reciben repaglinida tienen el mismo riesgo de hipoglucemia que los que reciben sulfonilureas (nivel de evidencia 1A).¹⁵

Este trabajo pretende ser de utilidad para orientar al médico general en la toma de decisiones cuando trata a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. No es sólo un diagrama de flujo, sino que incluye cuadros con información farmacológica adicional, tiene varios esquemas terapéuticos calificados con nivel de evidencia y es una guía sencilla.

Metanálisis recientes cuestionan la seguridad cardiovascular de la rosiglitazona^{16,17} y hay informes del riesgo de fracturas con la administración de pioglitazona y rosiglitazona.¹⁸ Los autores que elaboraron la guía base para este documento recientemente se pronunciaron al respecto y se optó por no modificar la propuesta original.¹⁹

* Se consideró nivel de evidencia 1A para los ensayos clínicos controlados y que estudiaron a un número suficiente de pacientes.

REFERENCIAS

1. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology. The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Management of Diabetes Mellitus. May/June 2007. <http://www.aace.com/pub/pdf/guidelines/DMGuidelines2007.pdf> Consultado en julio de 2007.
2. The AGREE Collaboration. Agree Instrument Spanish version. <http://www.agreecollaboration.org>
3. Battista RN, Hodge MJ. Clinical practice guidelines: between science and art. *J Can Med Assoc* 1993;148(3):385-8.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation an adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;49(11):1963-72.
5. Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147(6):386-99.
6. Herman LS, Scherstén B, Bitzén PO, et al. Therapeutic comparison of metformin and sulfonilurea, alone and in various combinations. A double-blind controlled study. *Diabetes Care* 1994;17(10):1100-9.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 13. Relative efficacy of randomly allocated diet, sulfonylureas, insulin or metformin in patients with newly diagnosed non-insulin dependent diabetes followed for three years. *BMJ* 1995;310(6972):83-89.
8. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 34. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998;352(9131):854-65.
9. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, et al. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutic system on glycemic control and insulin secretion in NIDDM. Results of two multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials. The Glipizide Gastrointestinal Therapeutic System Study Group. *Diabetes Care* 1997;20(4):597-606.
10. Sönksen PH, Lowy C, Perkins JR, Lim HS. Non-insulin-dependent diabetes: 10-year outcome in relation to initial response to diet and subsequent sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1984;7 (Suppl 1):59-66.
11. Turner R, Stratton I, Horton V, et al. UKPDS 25: Autoantibodies to islet-cell cytoplasm and glutamic acid decarboxylase for prediction of insulin requirement in type 2 diabetes. UK Prospective Diabetes Study Group. *Lancet* 1997;350(9087):1288-93.
12. Maggs DG, Buchanan TA, Burant CF, et al. Metabolic effects of troglitazone monotherapy in type 2 diabetes mellitus. A randomized double-blind placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1998;128(3):176-85.
13. Patel J, Anderson R, Rappaport EB. Rosiglitazone monotherapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a twelve-week, randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab* 1999;1(3):165-72.
14. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21(11):1897-903.
15. Wolffenbuttel B, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22(3):463-7.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356(24):2457-71.
17. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298(10):1189-95.
18. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E, et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(9):3349-54.
19. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: update regarding thiazolidinediones: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(1):173-5.