



Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica

RESUMEN

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cada vez cuentan con mejores opciones de tratamiento porque surgen nuevos medicamentos y, en ocasiones, de nuevas clases terapéuticas; sin embargo, para los médicos tratantes representa un reto elegir los esquemas más convenientes para los distintos tipos y perfiles de pacientes. De aquí la necesidad de establecer, de acuerdo con muchas variables epidemiológicas (edad, género, tiempo de enfermedad, grado de descontrol, etcétera), cuáles son los mejores medicamentos (combinaciones) que permitirán un mejor tratamiento y evolución de las personas con la enfermedad y qué base empírica-científica debe utilizarse. Esta revisión sistemática contribuye a discernir, de acuerdo con nuestras características poblacionales, cuál es la guía de tratamiento que se ajusta de manera adecuada a nuestras necesidades en Latinoamérica, y más precisamente, en Centroamérica. Se considera que generar más guías de tratamiento en nuestra región, por ejemplo, por país, no es tan útil como revisar las diferentes guías ya existentes y darles un justo valor para nosotros, por su utilidad en la práctica clínica. Las guías de la Asociación Americana de Diabetes en Consenso con la Asociación Europea (EASD por sus siglas en inglés), de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) y la de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en sus últimas versiones publicadas, nos permiten evaluar la eficiencia en la interacción de las combinaciones, establecer una secuenciación terapéutica y considerar importantemente los perfiles de seguridad de los tratamientos para prescripción en Latinoamérica.

Palabras clave: diabetes mellitus, guías de tratamiento, medicamentos.

Review of diabetes mellitus type 2 pharmacological treatment guide and opinion in Central America

ABSTRACT

Patients with type 2 diabetes mellitus is getting better treatment options because there are new medicines and, sometimes, new therapeutic classes; however for treating physicians it is a challenge to choose the most suitable schemes for different types and patient profiles. Hence the need to establish, according to many epidemiological variables (age, gender, time of disease, uncontrolled level, etc.), which are the best drugs (combinations) that allow better treatment and outcomes for people with the disease and what empirical-scientific basis should be used. This systematic review of treatment guidelines in diabetes contrib-

Luis Alberto Ramírez-Roca¹
Julio Palencia-Prado²
María Guadalupe Castro-Martínez³

¹ Endocrinólogo, Guatemala.

² Prevensalud, Guatemala.

³ Especialista en Medicina Interna, integrante de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, México, DF.

Aceptado: 8 de julio 2015

Recibido: 18 de septiembre 2015

Correspondencia

Dr. Luis Alberto Ramírez Roca
diabetesdos@yahoo.com.mx

Este artículo debe citarse como

Ramírez-Roca LA, Palencia-Prado J, Castro-Martínez MG. Revisión de las guías de tratamiento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2 y opinión en Centroamérica. Med Int Méx 2015;31:733-748.

utes to discern according to our population characteristics, what is the proper fit for our needs in Latin America and more precisely in Central America. It is considered here that generate more treatment guidelines in our region, for example by country, is not as useful as review the various existing guidelines and give them a fair value for us, for its usefulness in clinical practice. The guidelines of the American Diabetes Association and the European Association Consensus (EASD), the Latin American Diabetes Association (ALAD) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) in their latest published versions, allow us to evaluate efficiency in the interaction of combinations, to establish a therapeutic sequencing and importantly consider the safety profiles of prescription treatments for Latin America.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment guidelines, drugs.

ANTECEDENTES

Ante la epidemia actual de diabetes mellitus tipo 2 en todo el mundo, surge la necesidad de alcanzar metas de control glucémico específicas, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad, así como mejorar la expectativa y calidad de vida. Estas metas convierten al tratamiento de la hiperglucemia en una prioridad fundamental.¹ Si bien el abordaje de la hiperglucemia históricamente constituye el centro de atención en el tratamiento de la diabetes, los tratamientos dirigidos a otras comorbilidades, como la dislipidemia, la hipertensión arterial, la obesidad y la resistencia a la insulina, también se consideran puntos centrales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.¹ Está demostrado que mantener las concentraciones glucémicas tan cercanas como sea posible al intervalo euglucémico tiene un efecto benéfico importante en las complicaciones microvasculares específicas de la diabetes.^{2,3} Sin embargo, los estudios actuales no logran demostrar un efecto benéfico del tratamiento intensivo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2 (*Veterans Affairs Diabetes Trials, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes, Action in Diabetes and Vascular Disease*),⁴⁻⁶ pero sí los

efectos adversos, como el riesgo de hipoglucemia y el incremento de peso.

El desarrollo de nuevas clases de medicamentos antidiabéticos destinados a completar los tratamientos más antiguos, entre ellos las intervenciones en el estilo de vida, la insulina, las sulfonilureas y metformina, incrementan el número de opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, ya sea que se prescriban solas o en combinación con otras intervenciones destinadas a reducir las concentraciones de glucosa sanguínea. El creciente número de opciones disponibles para los médicos y pacientes acentúa la incertidumbre acerca de los medios más apropiados para atender esta enfermedad tan prevalente.⁷

Aunque en años recientes se publicaron numerosas revisiones acerca del abordaje de la diabetes mellitus tipo 2, es frecuente que los médicos se queden sin una vía terapéutica definida, lo que da lugar a que exista un debate en torno a qué agente antidiabético (incluida la insulina) debe ser prescrito para iniciar el tratamiento y cuáles habría que agregar de manera consecutiva.



Tampoco hay un acuerdo en cuanto a la preferencia de un fármaco sobre otro, en una misma clase, en una determinada situación. Los pacientes sintomáticos con concentraciones elevadas de glucosa y hemoglobina glucosilada A1c (A1c) requieren fármacos que logren reducir la glucemia de manera rápida (por ejemplo, insulina). Sin embargo, cómo lograr las metas puede ser menos importante que el solo hecho de alcanzarlas. Las mejorías en las concentraciones de glucosa y A1c se asocian con mejores resultados, aun cuando no se logren las metas. Cada agente terapéutico tiene ventajas y desventajas, por lo que es necesario comparar el efecto hipoglucemante y el riesgo de hipoglucemia con otros beneficios, riesgos y costos.

Debido a las características de la diabetes mellitus tipo 2, de ser una enfermedad crónica, con deterioro progresivo en la producción de insulina, hace que su tratamiento y control adecuados sean difíciles y de gran complejidad, principalmente al escalar la prescripción de los diferentes fármacos antidiabéticos. Esto se refleja en el gran número de Guías de Práctica Clínica que existen en el mundo actualmente. Algunas sociedades científicas elaboraron consensos con recomendaciones acerca de objetivos o metas de control, escalonamiento de los distintos fármacos y adaptación de ambos a las características del paciente. Entre ellas existen concordancias y discrepancias, producidas en parte por la dificultad que representa la ausencia de ensayos clínicos con distribución al azar y con potencial suficiente que comparen de manera directa las distintas pautas terapéuticas recomendadas.

Las Guías de Práctica Clínica son recomendaciones desarrolladas de manera sistemática para ayudar al profesional y al paciente a tomar decisiones adecuadas cuando el paciente tiene una enfermedad o condición de salud determinada. La ventaja de estas guías para el médico se basa en que las recomendaciones que ofrecen provienen de la mejor evidencia científica existente y para el

paciente, en ganar confianza acerca de que lo que le indica su médico proviene de estudios científicos evaluados y resumidos en forma de guías. El objetivo de este trabajo es establecer el número de Guías de Práctica Clínica que existen en la actualidad, así como describir las diferencias y similitudes en cuanto a parámetros de selección del medicamento, primera, segunda y tercera líneas de tratamiento y las recomendaciones de administración de la insulina.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sistemática de la bibliografía para conocer cuántas guías existen. Con una búsqueda amplia, en la que usaron los términos MeSH “diabetes mellitus type 2”, y restringida por tipo de estudio “guidelines” o “practice guidelines”, se obtuvieron 195 resultados. Se restringió la información para sólo encontrar las Guías de Práctica Clínica relacionadas con fármacos, con el siguiente mecanismo: “diabetes mellitus type 2 (MeSH) and pharmacology treatment”, con el que se encontraron 40 guías.

Para la descripción de la frecuencia con que se utilizan las guías se usó la palabra MeSH de apego a las Guías Clínicas en diabetes mellitus tipo 2, por lo que se realizó la búsqueda: “guideline adherence “MeSH” and diabetes mellitus type 2 (MeSH) and randomized controlled trial (ptyp). Con esta búsqueda se obtuvieron 16 estudios, que evalúan el uso de las diversas Guías de Práctica Clínica en escenarios como la atención primaria y la atención secundaria, y que incluyen las guías de algunos países de Latinoamérica.

Asimismo, se incluyeron las guías de Chile, Costa Rica, el Consenso de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), las guías europeas, la guía del Instituto Mexicano del Seguro Social de México y la guía española; todas se revisaron intencionalmente porque no aparecieron en la búsqueda.

RESULTADOS

Después de la revisión de las diferentes Guías de Práctica Clínica y Consensos se seleccionaron las siguientes guías: de la Asociación Americana de Diabetes/Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, Consenso de ALAD, la Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2 de Chile, de la Asociación Americana del Colegio de Endocrinólogos Clínicos, del Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes y la del IMSS de México, al considerar que son las consultadas con mayor frecuencia y porque incluyen los medicamentos antidiabéticos actualmente disponibles.

GUÍA DE ADA Y EASD⁸

Parámetros para la selección del medicamento

Para la elección del fármaco se recomienda seguir un enfoque centrado en el paciente, considerar la eficacia, costo, efectos adversos, efectos en el peso corporal, comorbilidades, riesgo de hipoglucemia y preferencias del paciente. (E)

Primera línea de tratamiento

La metformina, si no existe contraindicación y es tolerada, es el tratamiento inicial como monotratamiento (A), por su bajo costo, seguridad demostrada, efecto neutral en el peso corporal y posibles beneficios en los resultados cardiovasculares. En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticados, con muchos síntomas de descontrol metabólico o glucemias, o HbA1c muy elevada, debe considerarse iniciar el tratamiento con insulina, con o sin otros fármacos. (E)

Segunda línea de tratamiento

Si el monotratamiento con metformina, a las dosis máximas toleradas, no alcanza o no mantiene el objetivo de A1c en un periodo de tres

meses, hay que añadir un segundo agente oral: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (inhibidor DPP-4) inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2), un agonista del receptor para péptido 1 semejante al glucagón (GLP-1), o insulina. (A)

Tercera línea de tratamiento

Si el tratamiento combinado de dos agentes antidiabéticos, a las dosis máximas toleradas, no alcanza o no mantiene el objetivo de A1c en un periodo de tres meses, hay que añadir un tercer agente oral: sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor DPP-4, inhibidor del SGLT2, un agonista del receptor GLP-1, o insulina. (A)

Recomendación de la administración de insulina

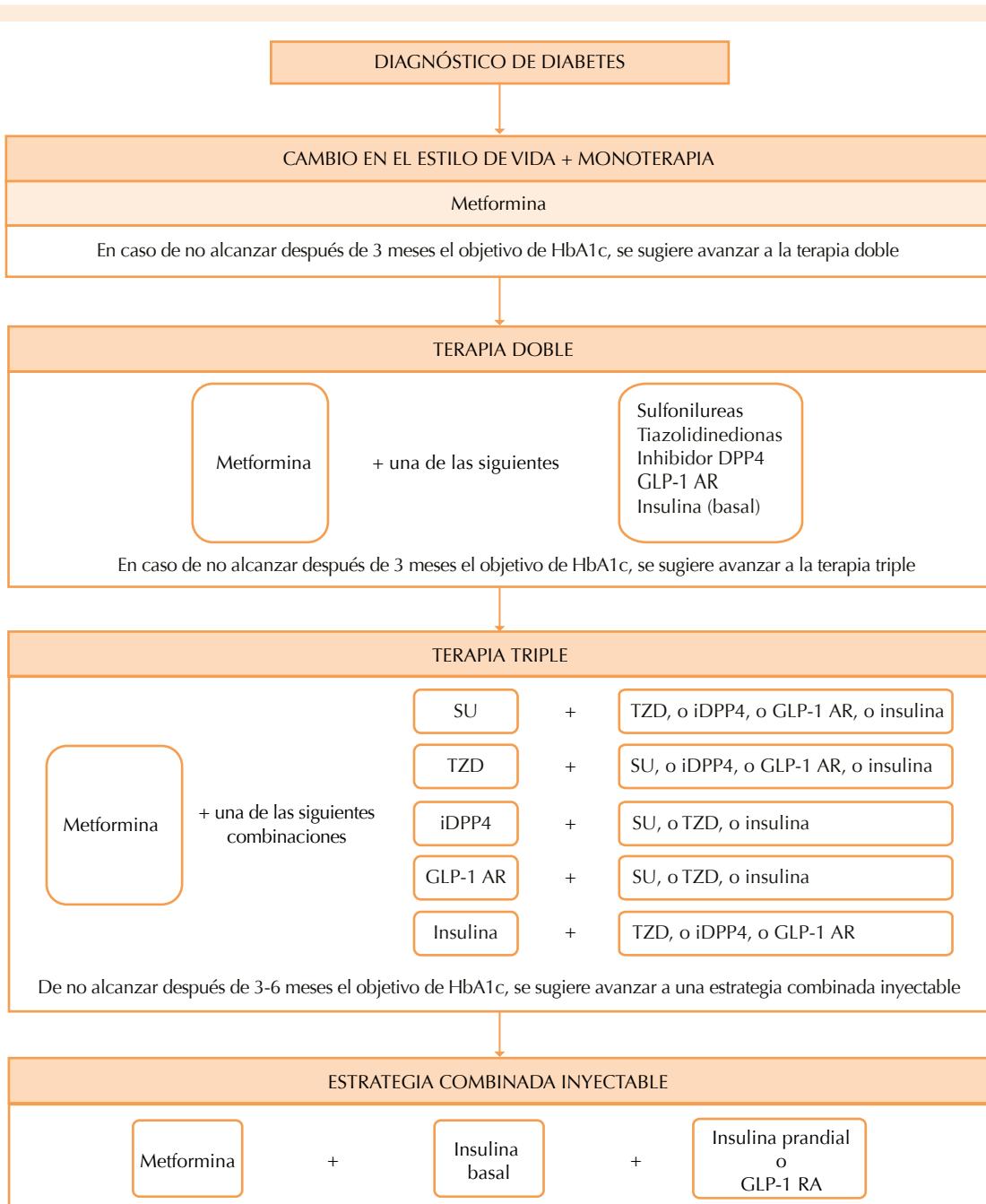
Si el tratamiento combinado, que incluya insulina basal, falla para mantener una A1c deseada después de un periodo de 3 a 6 meses, se deberá iniciar una estrategia más compleja de insulina, generalmente en combinación con uno o dos agentes antidiabéticos orales, y finalmente múltiples dosis de insulina: insulina basal-bolo o insulinas premezcladas (Figura 1). (A)

Guía de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)⁹

Parámetros para la selección del medicamento

Grado de control glucémico, estado clínico del paciente (estable o con descompensación metabólica) e índice de masa corporal (IMC, kg/m²).

En pacientes con descontrol importante (catabólico, sintomático, pérdida de peso) deberá proporcionarse tratamiento especializado que incluya insulina. De acuerdo con esta guía, en los pacientes clínicamente estables, asintomáticos, se tomará inicialmente en cuenta la cifra de A1c si es menor, igual o mayor a 8%.



Adaptada de la referencia 8.

SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidinediona; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; GLP-1 AR: agonista del receptor del polipéptido 1 similar al glucagón.

Figura 1. Guías de ADA y EASD 2015.

Pacientes con A1c <8%

Primera línea de tratamiento

Se debe iniciar monotratamiento con metformina, mientras el paciente no esté inestable (con hiperglucemia extrema, cetosis o pérdida rápida de peso) (A). La metformina de acción extendida (XR) puede mejorar la tolerancia gastrointestinal (C). En caso de que la metformina no se tolerare o esté contraindicada, puede iniciarse el tratamiento con otro antidiabético oral. Un inhibidor de DPP-4 es la mejor alternativa porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemias (B). Los agonistas de GLP-1 son otra opción para reemplazar a la metformina (recomendación del Consenso). Otros fármacos antidiabéticos, como sulfonilureas, glitazonas metiglinidas y acarbosa, pueden prescribirse con precaución.

Segunda línea de tratamiento

Si en un lapso de 3 a 6 meses, el paciente no alcanza la meta de control metabólico (A1c <7%) con monotratamiento, debe pasarse a una combinación de fármacos. La guía menciona como mejor opción para combinar con metformina al inhibidor de DPP-4 (B) y como alternativa, una sulfonilurea de segunda generación u otros fármacos antidiabéticos.

Tercera línea de tratamiento

Si la combinación de dos fármacos orales falla en alcanzar la meta de A1c, se recomienda la adición de una insulina basal y como alternativa, un análogo agonista del GLP-1 (B). En caso de que persista una HbA1c igual o >7%, se debe reconsiderar la meta de A1c, individualizar el tratamiento y canalizar a un tratamiento especializado (recomendación del Consenso).

Pacientes con HbA1C igual o >8%

Cuando la A1c inicial está al menos un punto porcentual por encima de la meta, es probable

que ésta no se pueda alcanzar con monotratamiento y debe considerarse la posibilidad de iniciar el tratamiento combinado de antidiabéticos orales (ADOs). La combinación de metformina con cualquiera de los otros ADOs es igualmente efectiva para bajar la A1c hasta 2 puntos porcentuales; aunque es preferible la combinación de metformina con un inhibidor de DPP-4, porque ofrece el mejor equilibrio riesgo-beneficio (B).

En caso de que persista el descontrol con A1c igual o mayor a 7, se recomienda agregar una insulina basal y como alternativa, un análogo del receptor de GLP-1.

En caso de no alcanzar la meta de A1c, se debe reconsiderar esta meta, individualizar el tratamiento y contar con la asesoría de un médico especialista (recomendación del Consenso).

Recomendación para la prescripción de insulina

Se sugiere prescribir insulina basal (NPH, glargina, detemir o degludec) nocturna en pacientes clínicamente inestables, caracterizados por pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente o cetonuria, o ambas, en cualquier etapa de la enfermedad. Estos pacientes suelen tener una A1c >9%. La insulinoterapia basal puede iniciarse en pacientes con A1c fuera de la meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales (A). Los análogos de acción prolongada ofrecen los mismos beneficios metabólicos que las otras insulinas basales, con menor riesgo de hipoglucemias severa o nocturna. Cualquier insulina basal asociada con fármacos orales debe iniciarse con una sola dosis al día (C).

Esta guía tiene una sección para considerar a un grupo de pacientes con obesidad, que representan un reto terapéutico porque con frecuencia

continúan subiendo de peso y no alcanzan las metas de control metabólico (Figura 2).

Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2, Chile¹⁰

Parámetros para la selección del medicamento

Cifra de hiperglucemia, riesgo de hipoglucemias, efectos colaterales del medicamento, enfermedades concomitantes, capacidad para apegarse al plan terapéutico, preferencias del paciente, costos.

Primera línea de tratamiento

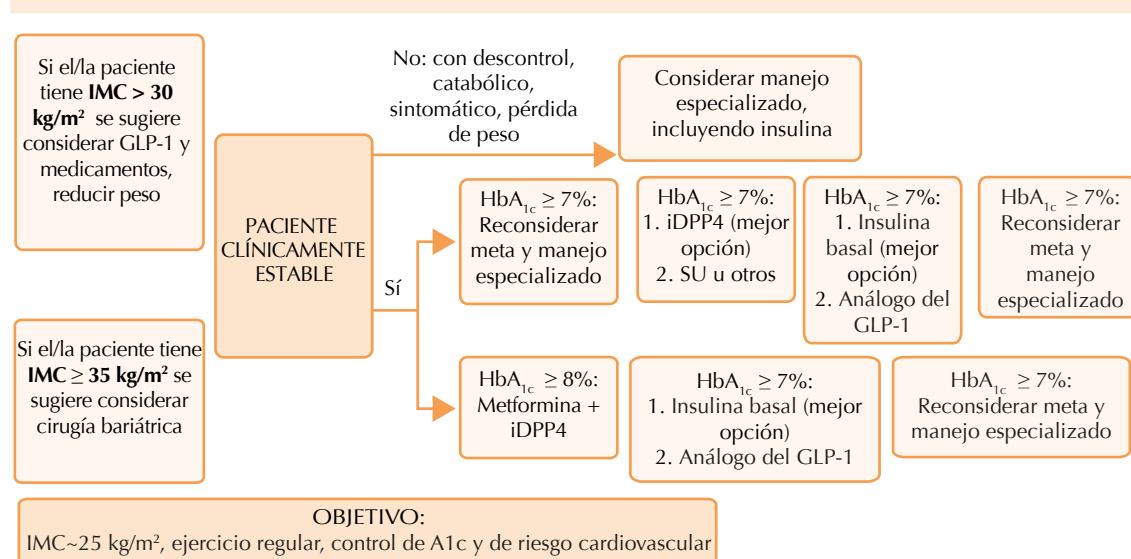
Iniciar con metformina. (A) En caso de contraindicación o intolerancia digestiva a ésta, pueden prescribirse como alternativas, sulfonilureas, inhibidor de DPP-4, o tiazolidinedionas. Las sulfonilureas son los fármacos de primera elección en el reemplazo de la metformina en

esta etapa; en caso de riesgo de hipoglucemias, debe prescribirse un inhibidor de DPP-4 o tiazolidinediona.

Segunda línea de tratamiento

Si después de tres meses de tratamiento inicial con dosis máximas de metformina no se logra el objetivo de tratamiento de la HbA1c, agregar una sulfonilurea, o insulina.

A1c entre 7 y 9%. Asociar una sulfonilurea a la metformina (C) como primera elección. Otras alternativas a las sulfonilureas son: inhibidor de DPP-4, tiazolidinediona, si la A1c está cercana a 7%, e insulina, si la A1c está cercana a 9%. Otras alternativas a sulfonilurea son las meglitinidas (tratamientos menos validados). En caso de no lograr las metas en 3 a 6 meses, se sugiere combinar metformina+ sulfonilurea + insulina NPH.



Adaptada de: Guías ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 con medicina basada en evidencia. Revista de la ALAD 2013:85.

Figura 2. Guía de tratamiento ALAD.

$A1C >9\%$. Preferir la asociación de metformina con insulina, principalmente si el paciente está sintomático (C).

Tercera línea de tratamiento

Si no se logran los objetivos en un plazo de 3 a 6 meses con el tratamiento combinado, tratamiento intensivo con insulina asociada o no con metformina, se debe referir al especialista para intensificar el tratamiento con insulina. En esta situación se debe considerar que hubo una insuficiencia definitiva de las células beta (Figura 3).

American Association of Clinical Endocrinologists Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2015 Consensus Statement¹¹

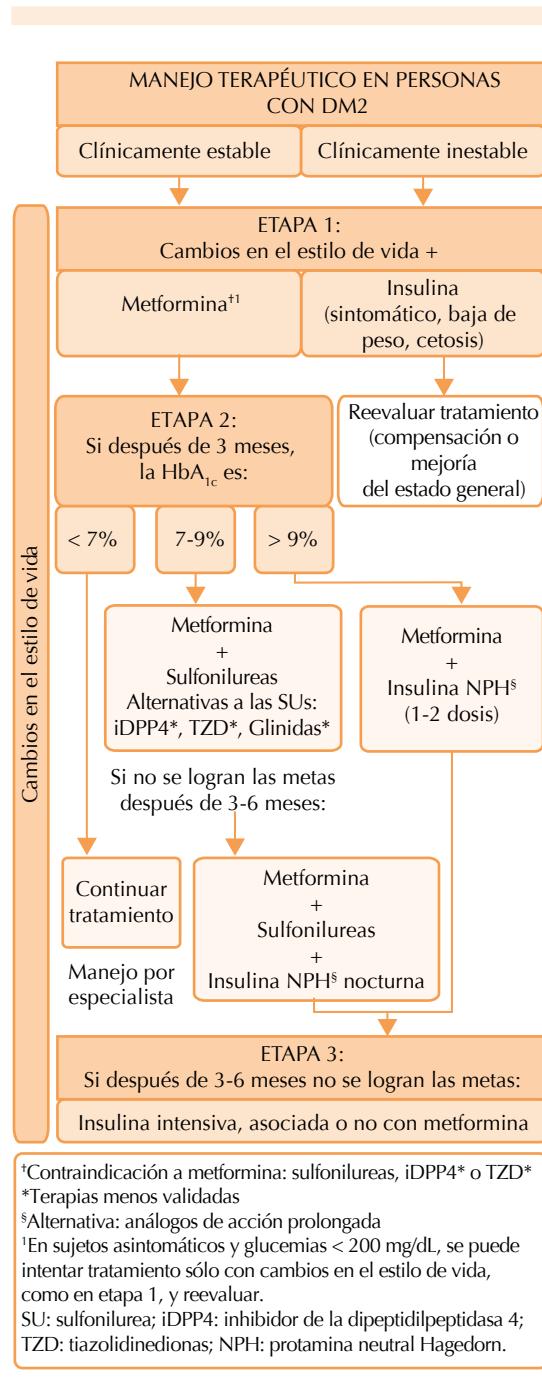
Parámetros para la selección del medicamento

Considera los objetivos del control metabólico, basándose principalmente en el porcentaje de la A1c y los efectos secundarios de los medicamentos, como hipoglucemia, ganancia ponderal, riesgo cardiovascular, edad y comorbilidades asociadas. En este algoritmo realmente no hay líneas de tratamiento y las recomendaciones van en relación con la cifra de A1c.

Pacientes con A1C <7.5%

Primera línea de tratamiento. Monotratamiento

En cuanto a la medicación más deseable y segura en monotratamiento, en orden jerárquico están: metformina, análogos GLP-1, inhibidores del SGLT2, inhibidores de DPP-4 y los inhibidores de las alfa glucosidasas. En cambio, para la prescripción de glitazonas y sulfonilureas deben tomarse precauciones (riesgo de incremento de peso e hipoglucemia). Si después de un periodo de tres meses no se alcanza la meta de HbA1c <7 con monotratamiento, se recomienda tratamiento combinado, como se sugiere en pacientes



Adaptada de: Ministerio de Salud. Guía clínica diabetes mellitus tipo 2. Minsal 2010:5.

Figura 3. Tratamiento en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.



con A1c igual o >7%, mismo que se describe a continuación.

Pacientes con A1C entre 7.5 y 9%

Segunda línea de tratamiento: tratamiento doble

El fármaco más deseable y seguro para combinar es metformina con otro fármaco antidiabético de primera línea; en orden jerárquico: análogos GLP-1, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4, colesevalam, bromocriptina CR, inhibidores de la alfaglucosidasa. Deben prescribirse con cautela: tiazolidinedionas, insulina basal y las sulfonilureas-glinidas.

Tercera línea de tratamiento: tratamiento triple

De igual manera, combinar el fármaco más deseable y seguro de primera línea con el de segunda línea y agregar el tercer fármaco, en orden jerárquico: análogos GLP-1, inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP-4, colesevalam, bromocriptina CR, inhibidores de la alfaglucosidasa. Deben prescribirse con cautela: tiazolidinedionas, insulina basal y las sulfonilureas-glinidas.

Pacientes con HbA1c >9%

De acuerdo con el estado clínico del paciente, puede ser asintomático: tratamiento dual o triple, o sintomático: combinación de insulina basal más otros fármacos antidiabéticos. En caso de no lograr los objetivos de HbA1c, debe realizarse intensificación del tratamiento con insulina.

Recomendación de insulina

Pacientes con dos o más fármacos antidiabéticos orales o análogos de GLP-1 que no lograron alcanzar la meta de A1c y ésta es >8%, se recomienda iniciar con insulina basal combinada con un inhibidor de DPP4 o un análogo del GLP. En pacientes con descontrol metabólico con HbA1c > 9-10%

y sujetos sintomáticos con poliuria y pérdida de peso, tratados con insulina basal o premezclas, se recomienda intensificar la administración de insulina, cambiando al régimen basal-bolo.

Esta guía también considera a los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, obesos, con tratamiento farmacológico con lorcaserina y fentermina-topiramato. Con prediabetes: metformina, acarbosa, así como tiazolidinedionas y agonistas del receptor de GLP-1 (Figura 4).

Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemía en la diabetes tipo 2. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes¹²

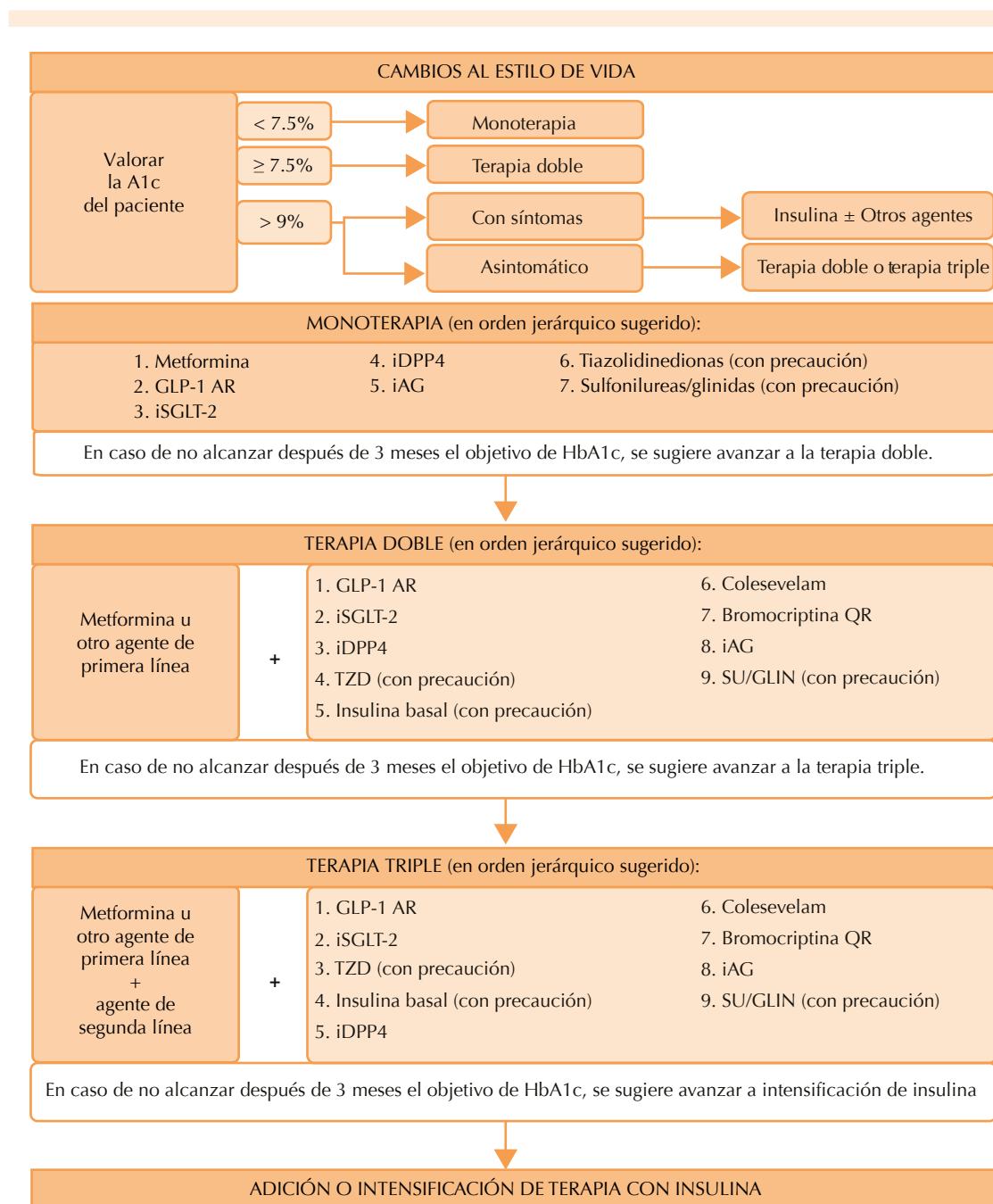
Parámetros para la selección del medicamento

La elección del tratamiento dependerá de la potencia para reducir la A1c, del riesgo de inducir hipoglucemias y del grado de control previo, de la influencia en el peso corporal y de la dislipemia, del efecto preferente en la glucemia basal o prandial, de las complicaciones o enfermedades asociadas que tenga el paciente, del riesgo de los efectos adversos relacionados con el fármaco, de la tolerancia y del costo.

Primera línea de tratamiento

Pacientes con A1c de 6.5 a 8.5%. Iniciar tratamiento con metformina como monotratamiento, y como alternativas, en caso de contraindicación o intolerancia, se propone, en primer lugar, sulfonilurea, en segundo, inhibidores de DPP-4, en tercero, glinidas, en cuarto, tiazolidinedionas, y en quinto lugar, inhibidores de las disacaridasas.

Pacientes con A1c >8.5% y con manifestaciones clínicas de descontrol metabólico. Debe iniciarse tratamiento con insulina sola o combinada con metformina.



GLP-1 AR: agonista del receptor del polipéptido 1 similar al glucagón; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador 2 de sodio-glucosa; SU: sulfonilurea; iDPP4: inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4; TZD: tiazolidinedionas; GLIN: glinidas.
Adaptada de: Garber, et al. AACE/ACE comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract 2015;21:438-47.

Figura 4. Guía de tratamiento AACE/ACE.



Segunda línea de tratamiento

Si después de un periodo de tratamiento de tres meses no se logra el objetivo de control metabólico con A1c, debe agregarse un segundo fármaco; la combinación de metformina + sulfonilurea es la más recomendada. Otras alternativas son: inhibidores del DPP4, tiazolidinedionas, insulina y agonistas del receptor del GLP- pacientes con A1c >8.5%.

Tercera línea de tratamiento

En pacientes tratados con dos fármacos, con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización o triple tratamiento oral. La asociación de metformina, sulfonilurea y glitazona es la más prescrita en la práctica asistencial. En los pacientes con limitaciones para la administración de las tiazolidinedionas, las alternativas más razonables serían metformina más sulfonilureas más DPP-4, o metformina más repaglinida más DPP-4, aunque tienen el inconveniente de que están menos estudiadas. Otra opción es la combinación de insulina con metformina e intensificación de la insulina (Figura 5).

Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Guía de Práctica Clínica 2012, IMSS¹³

Parámetros para la selección del medicamento

El esquema de tratamiento farmacológico elegido debe ser individualizado al considerar: grado de descontrol metabólico, eficacia, efectos secundarios, contraindicaciones, riesgo de hipoglucemia, complicaciones de la diabetes, comorbilidades y preferencias del paciente.

Primera línea de tratamiento

Iniciar con monotratamiento con metformina (D). Las sulfonilureas deben considerarse una alternativa de tratamiento cuando la metformina no se tolere o esté contraindicada (A). Otras opciones son, en orden jerárquico: inhibidor de DPP4, tiazolidinedionas, glinidas e inhibidores de las disacaridasas.

Segunda línea de tratamiento

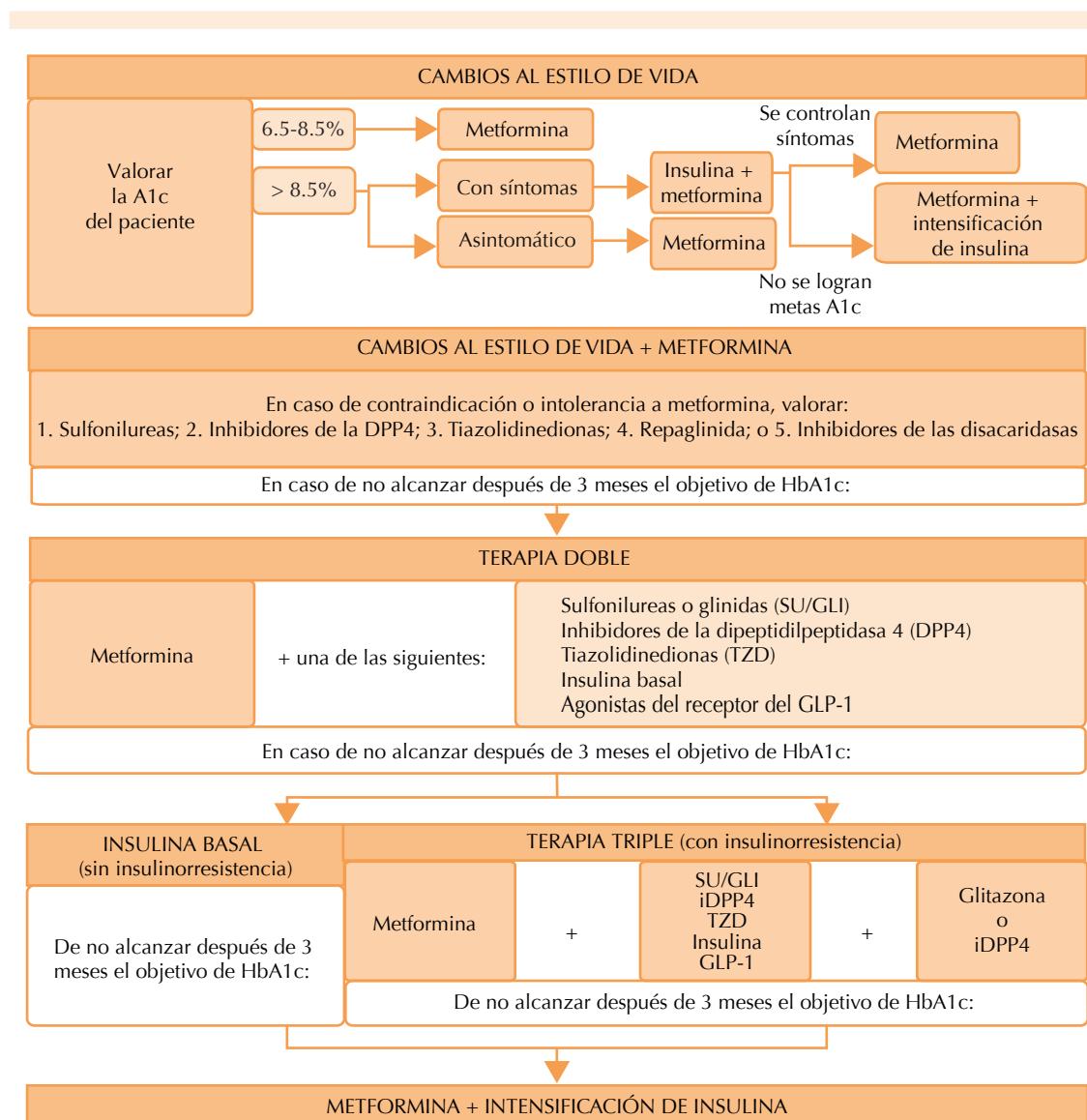
Si con el tratamiento de metformina no se logran las metas terapéuticas, deberá agregarse una sulfonilurea de primera elección (C). La pioglitazona es fármaco de segunda elección en tratamiento combinado (B). Se recomienda individualizar su prescripción. También pueden prescribirse glinidas, inhibidor de DPP-4, insulinas basales y agonistas del receptor del GLP-1.

Tercera línea de tratamiento

En caso de no lograr las metas terapéuticas, agregar insulina NPH nocturna o considerar la asociación de tres fármacos orales (Figura 6). (B)

Comentario de la Guía ADA y EASD

Se trata de un posicionamiento oficial tras la designación de un grupo de trabajo, la revisión sistemática de la bibliografía y múltiples reuniones, antes de llegar al documento final. Se insiste en que la toma de decisiones debe estar centrada en el paciente e introduce la necesidad de evaluar las características del paciente y de la enfermedad para definir los objetivos de control, aunque esto sea varios años después de que otras sociedades científicas lo recomendaran.^{14,15} Se mantiene la recomendación de la prescripción de metformina como primera opción farmacológica universal, siempre que no exista contraindicación. En el segundo escalón están todos los fármacos antidiabéticos asociados con metformina disponibles actualmente, incluidos los inhibidores de SGLT2 y la insulina. La elección del fármaco que debe añadirse a la metformina se realiza en función de las características del paciente y de las de



Adaptada de: Menéndez Torre E, et al. Av Diabetol 2010;26:331-8.

Figura 5. Guía de tratamiento de la Sociedad Española de Diabetes.

cada fármaco, fundamentalmente sus efectos en el peso corporal y las hipoglucemias, porque se reconoce que su efectividad es prácticamente la misma, y disminuye aproximadamente 1% la A1c. Algunas combinaciones, como metformina con sulfonilureas o con insulina, se justifican en

este escalón debido a su menor costo. En el tercer escalón, y tras la asociación de dos fármacos, al menos en la Figura 1 se observa que se ponen en el mismo nivel el tratamiento triple sin insulina y los tratamientos que incluyen la adición de insulina, generalmente insulina basal. Sin em-

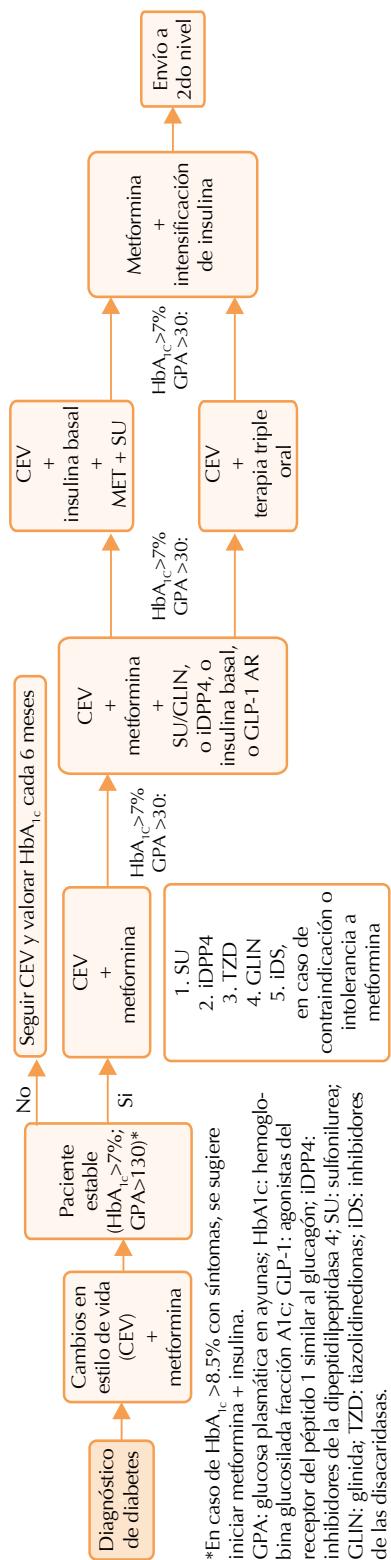


Figura 6. Guía de tratamiento IMSS.

bargo, la escasa potencia de las asociaciones sin insulina, el riesgo de efectos adversos y la falta de apoyo de la evidencia científica en cuanto a su efectividad,¹⁶⁻¹⁸ hacen muy discutible esta recomendación, a pesar de su amplia utilización en la práctica clínica. Sería deseable un apoyo más decidido a la adición de insulina en este escalón, en el que también deben tomarse en cuenta los efectos en el apego al tratamiento de la polifarmacia,¹⁹ así como las implicaciones costo-beneficio. El último paso del tratamiento sería la intensificación del tratamiento con insulina. La importancia en este escalón radica en que son igualmente válidas las pautas basal-bolo y las pautas de insulinas premezcladas en dosis múltiples, que pueden adaptarse mejor a las características de algunos pacientes.²⁰ Además, reconocen las ventajas de los análogos de insulina, sobre todo en términos de menor frecuencia de aparición de hipoglucemias.²¹ El posicionamiento ADA-EASD sigue la línea de las últimas recomendaciones en cuanto a la necesidad de la individualización de los objetivos de control y de la elección de los fármacos en función de las características de cada paciente; insiste en las modificaciones del estilo de vida como la base del tratamiento durante toda la vida del paciente con diabetes y reconoce las ventajas de los análogos de insulina, así como la utilidad de todas las pautas de terapia intensiva con insulina.

Comentarios de la guía ALAD

Se reconoce la importancia de un tratamiento temprano y de aplicar toda la información expresada en esta guía para llegar a las metas de control en el tiempo más corto posible y, sobre todo, mantener al paciente en valores adecuados de glucemia de ayuno, posprandial y en concentraciones de A1c de menos de 7%. Si las condiciones clínicas y particulares del paciente lo permiten, debe buscarse tener $\leq 6.5\%$. Orienta para que el médico pueda estratificar a los pacientes con base en su concentración de A1c, peso corporal, representado como índice

de masa corporal, y grado de estabilidad clínica, que expresaría su reserva pancreática de insulina; de esta manera se podrán tomar mejores decisiones terapéuticas. Insiste en el grupo de pacientes con obesidad, que no logran controlarse y siguen subiendo de peso. Recomienda, desde una etapa temprana del tratamiento, la combinación de fármacos orales; y cuando éstos no logran metas de control a corto plazo, el médico debe adicionar insulina. Se incluyen recomendaciones en cuanto a todas las insulinas y análogos disponibles; no excluye a ningún fármaco porque considera que cada uno tiene sus indicaciones y contraindicaciones propias, y que es responsabilidad de las sociedades médicas, como ALAD, enseñar el prescripción adecuada de cualquier medicamento. Menciona la posibilidad de administrar insulina de liberación prolongada XR en caso de intolerancia a la metformina simple. La diferencia más importante es que el tratamiento se pensó, diseño y avaló exclusivamente por médicos latinoamericanos, líderes y expertos en diabetes.

Comentarios de la guía AACE

La metformina aún es el fármaco de elección para el tratamiento combinado inicial y de base. Los inhibidores de DPP4, y en general las incretinas, ya no constituyen tratamiento de segunda elección, sino de primera, al igual que los inhibidores de SGLT2; cuenta con una gráfica que indica que son los fármacos más seguros. Las sulfonilureas, así como glitazonas y glinidas, aunque aún se mantienen en la jerarquía de primera elección, son desplazadas por otras opciones (específicamente incretinas); de manera que quedan como última opción jerárquica del monotratamiento. El tratamiento inicial no necesariamente debe ser con monotratamiento, también puede ser combinado. Habría que valorar la cifra de A1c en 7.5% como la “concentración de corte” para administrar o no un segundo o tercer fármaco, debido a que una A1c de 7.5% equivale en sangre a casi 170 mg/dL.

En relación con el tratamiento combinado, llama la atención que la prescripción de metformina con sulfonilurea es la última opción jerárquica en tratamiento dual o triple, y básicamente está desplazada por metformina con IDPP4. La combinación de metformina + insulina basal es mejor que combinar metformina con sulfonilurea. Una vez que con el tratamiento dual no se obtiene control, puede tenerse más beneficio hipoglucemiante al agregar insulina basal que al agregar un tercer fármaco oral. ¿Por qué considerar el valor de A1c de 9% como la “concentración de corte” para intensificar la administración de insulina?

En cuanto a la Guía Clínica de Diabetes Mellitus Tipo 2 de Chile, las recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 de la Sociedad Española y la Guía Clínica: Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 y la Guía de Práctica Clínica del IMSS hacen recomendaciones similares. Consideran a la metformina el medicamento de elección como monoterapia y también para el tratamiento combinado con otros antidiabéticos orales e insulina. Las sulfonilureas tienen un lugar importante como monoterapia en caso de contraindicación o intolerancia a la metformina, y en el tratamiento combinado dual con metformina. La Guía de Chile no incluye a los agonistas del receptor del GLP-1 en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

CONCLUSIONES

Las Guías de Práctica Clínica tienen como objetivo tratar de estandarizar y hacer más accesible la información que se genera a partir de las evidencias científicas y las opiniones de expertos. Esta guías para el tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 establecen como base del tratamiento: una alimentación saludable, aumento en la actividad física, control de peso y educación en torno a la enfermedad. En lugar de una estrategia farmacológica igual para todos los pacientes, es necesaria la personalización



(características clínicas, edad, comorbilidades, etc.), eficacia, equilibrio entre los beneficios del control glucémico y sus peligros potenciales, al tomar en cuenta los efectos adversos de los medicamentos, en particular la hipoglucemía, el incremento de peso y el riesgo cardiovascular. La mayor parte de estas guías consideran a la metformina el fármaco de elección como monotratamiento y tratamiento combinado, a menos que exista contraindicación o intolerancia.

Las sulfonilureas, aun cuando tienen un lugar relevante en algunas Guías de Práctica Clínica, tienen como objetivo tratar de estandarizar y hacer más accesible la información que debe tomarse en cuenta, como sus efectos adversos, el incremento del peso corporal y el riesgo de hipoglucemía. Las guías de la ALAD y AACE consideran la administración de los inhibidores DPP-4 y los agonistas de los receptores de GLP-1, en lugar de las sulfonilureas.

En cuanto a la administración de insulina, prácticamente todas las guías están de acuerdo en iniciarla cuando la A1c es mayor a 9%, o bien, con cifras menores en los casos de pacientes sintomáticos de descontrol metabólico (pérdida de peso, poliuria, etcétera).

Asimismo, la mayor parte de las combinaciones de fármacos adolece de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. Sin embargo, se recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Algo que debería analizarse es el tiempo de espera, de 3 a 6 meses, para hacer cambios en el tratamiento farmacológico; quizás sería conveniente realizarlos antes de este tiempo para evitar la inercia clínica que existe en la actualidad.

Con base en esta revisión, se propone la aplicación de las guías de ALAD, AACE y la ADA/EASD en Latinoamérica.

Agradecimientos

Novo Nordisk Farmacéutica Centroamérica y Caribe, por su apoyo irrestricto para esta publicación.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes-2014. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations. Diabetes Care 2014;37:14-80.
2. Diabetes Control and Complications: Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: The Diabetes Control and Complications Trial. N Engl J Med 1993;329:978-986.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Takao M, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetes microvascular complications in Japanese patients with NIDDM: a randomized prospective 6-years study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28:103-117.
4. Skyler JS, Bergenfelz R, Bonow RO, et al. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials: a position statement of the American Diabetes Association and a Scientific Statement of the American College of Cardiology Foundation and The American Heart Association. Diabetes Care 2009;32:187-192.
5. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycaemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. Ann Intern Med 2009;151:854-860.
6. Mathews DR, Tsapas A. Four decades of uncertainty: Landmark trials in glycaemic control and cardiovascular outcome in type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res 2008;5:216-218.
7. Stewart GL, Tambascia M, Rosas J, et al. A multi-center, epidemiologic survey of the current medical practice of general practitioners treating Subjects with type 2 diabetes mellitus in Latin America. DEAL STUDY. Diabetes 2007;56:256.
8. Inzucchi SE, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Position statement of American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38:140-149.
9. Guía ALAD sobre el diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con medicina basada en Evidencia. Rev ALAD 2013.
10. Guía clínica de Diabetes mellitus tipo 2. Serie de guías Clínicas Minsal. Ministerio de Salud, Secretaría de Salud Pública, Chile 2010.
11. AACE. Comprehensive diabetes management algorithm 2015. Endocr Pract 2015;21:3-87.

12. Méndez-Torre E, Lafita-Tejedor J, Artola-Menéndez S, Millán-Nuñez-Cortés J, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Sociedad Española de Diabetes. Av Diabetol 2010;26:331-338.
13. Guía de Práctica Clínica GPC. Diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Evidencias y recomendaciones. Instituto Mexicano del Seguro Social. Catálogo IMSS XXX-XX. Actualización 2012.
14. Canadian Diabetes Association. Guidelines, Clinical Practice of Diabetes. Can J Diabetes 2008;32:53-62.
15. Rodbard H, Jellinger P, Davidson J, Einhorn D, et al. AACE/ACE consensus statement statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycaemic control. Endocr Pract 2009;15:540-559.
16. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. DiabetesCare 2003;26:2238-2243.
17. Lingvay I, Legendre JL, Kaloyanova PF, Zhang S, et al. Insulin based *versus* triple oral therapy for newly diagnosed type 2 diabetes: which is better? Diabetes Care 2009;32:1789-1795.
18. Ortega Millán C, Fornos Pérez JA, García Mayor R, Menéndez Torre E. Diabetología. Tema de actualidad. Triple terapia en diabetes tipo 2: revisión sistemática de la evidencia disponible. Avances en Diabetología 2010;26:276-280.
19. Bailey CJ, Kodack M. Patient adherence to medication requirements for therapy of type 2 diabetes. Int J Clin Pract 2011;65:314-322.
20. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargin plus oral agents: prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) *versus* basal/bolus (glargin/lispro) therapy. Diabetes Care 2008;31:20-5.
21. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The treat-to-target trial: randomized addition of glargin or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080-3086.