

## DOCUMENTOS SEMFYC

# Proyecto COMBO

## Criterios y pautas de terapia combinada en la diabetes tipo 2. Documento de consenso (I)

**Coordinadores del Proyecto COMBO:** A. Goday Arno y J. Franch Nadal

**Redactores del manuscrito:** A. Goday Arno y M. Mata Cases

**Revisores de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria:** F. Álvarez Guisasola, J. Díez Espino, I. Fernández Fernández y D. Tórtola Graner

**Revisores de la Sociedad Española de Diabetes:** D. Acosta Delgado, M. Aguilar Diosdado, J.L. Herrera Pombo y L. Felipe Pallardo

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades con mayor impacto social y sanitario, dada su elevada prevalencia, sus complicaciones crónicas y la alta mortalidad que conlleva<sup>1</sup>. Los pacientes con DM2 presentan un incremento de tres-cuatro veces en la morbilidad cardiovascular, constituyendo la principal causa de muerte. Las repercusiones de las complicaciones microvasculares (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y del pie diabético afectan notablemente a la calidad de vida de estos pacientes y comportan un elevado coste para el sistema sanitario. El control de la DM ha demostrado ser capaz de reducir la incidencia de las complicaciones microvasculares en los diabéticos tipo 1<sup>2</sup> y tipo 2<sup>3-6</sup>. En cuanto a la prevención de las complicaciones macrovasculares, aún se discute la influencia del control estricto de la glucemia sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular pese a los recientes estudios del UKPDS, por lo que el tratamiento de la hiperglu-

cemia se contempla como parte del abordaje integral del conjunto de factores de riesgo que presentan estos pacientes, como, por ejemplo, hipertensión arterial, tabaquismo o dislipemia. Así, el estudio UKPDS también ha demostrado los beneficios del estricto control de la presión arterial tanto sobre la morbilidad por complicaciones micro y macrovasculares como sobre mortalidad en la DM2<sup>7</sup>.

### Objetivos del tratamiento de la DM2

Los objetivos del tratamiento de los pacientes afectados de DM2 van más allá de la simple normalización de la glucemia e incluyen:

1. Desaparición de los síntomas derivados de la hiperglucemia.
2. Evitar las descompensaciones agudas de la enfermedad.
3. Evitar o retrasar la presentación o progresión de las complicaciones crónicas:
  - Microangiopáticas: retinopatía diabética, nefropatía diabética y neuropatía diabética.
  - Macroangiopáticas: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y arteriopatía periférica.
4. Disminuir la tasa de mortalidad.
5. Mantener una buena calidad de vida.

Los objetivos terapéuticos deben ser más estrictos en los pacientes de menos edad, ya que tienen más posibilidades de desarrollar cualquiera de las complicaciones diabéticas. En pacientes ancianos (mayores de 75 años) o con una esperanza de vida muy limitada no es necesario, o incluso puede ser peligroso, un control glucémico estricto, por lo que debe evitarse el sobretratamiento. En el modelo teórico propuesto por Vijan los beneficios del control glucémico acerca de las complicaciones microvasculares se limitan a los pacientes que inician la diabetes antes de los 50 años y a aquellos con control metabólico deficiente<sup>6</sup>. También se observa que el beneficio es mayor cuando se cambia de un control deficiente a moderado que cuando se hace de un control moderado a uno de casi normoglucemia<sup>6</sup>. Estas observaciones ponen en evidencia la necesidad de priorizar las intervenciones en los pacientes más jóvenes y en aquellos con peor control metabólico<sup>8-12</sup>.

## Criterios de control en la DM2

La hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ) constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la presentación de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-4 meses previos. En estudios epidemiológicos, se ha observado que a partir de valores superiores al 8% aumentan las complicaciones micro y macrovasculares<sup>1</sup>. En estudios de intervención como el DCCT<sup>2</sup>, el UKPDS<sup>4</sup> y el de Kumamoto<sup>3</sup> los beneficios en los grupos de terapia intensiva se obtuvieron con valores de  $\text{HbA}_{1c}$  medios próximos al 7%. A la luz de dichos estudios, tanto el Consenso Europeo para el tratamiento de la DM2 como las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) proponen unos criterios de  $\text{HbA}_{1c}$  basados en el intervalo de normalidad utilizado en el estudio DCCT (4-6%; media, 5%, y DE, 0,5). Sin embargo, mientras que el Consenso Europeo considera buen control una  $\text{HbA}_{1c} < 6,5\%$  y aceptable  $\text{HbA}_{1c} < 7,5\%$ <sup>10</sup>, la ADA considera como objetivo terapéutico una  $\text{HbA}_{1c} < 7\%$  y propone intensificar las medidas terapéuticas si la  $\text{HbA}_{1c} > 8\%$ <sup>8</sup>. En nuestro país la Guía del GEDAPS recomienda utilizar la propuesta de la ADA y propone como indicador de resultados intermedios el porcentaje de pacientes con  $\text{HbA}_{1c} < 8\%$  (media  $\pm 6$  DE)<sup>11</sup> (tabla 1).

En el manejo terapéutico son también de gran utilidad las cifras de glucemia, tanto en sangre venosa en ayunas (determinación del laboratorio) como las efectuadas en sangre capilar en ayunas o en período posprandial, ya que permiten seleccionar tanto el fármaco más adecuado como valorar cambios en dosis o pautas.

Actualmente se concede tanta importancia a la normalización de los parámetros glucémicos como a

TABLA 1. Criterios de control en la diabetes tipo 2

	Objetivo de control	Intensificar intervenciones
$\text{HbA}_{1c} (\%)^*$	< 7	> 8
Glucemia basal y preprandial (mg/dl)	80-110	> 125
Glucemia posprandial	100-140	> 140
Glucemia al acostarse	100-140	> 160
Colesterol total		
mg/dl	< 185	> 230
mmol/l	< 4,8	> 6
LDL		
mg/dl	< 100	> 130
mmol/l	< 2,6	> 3,35
HDL		
mg/dl	> 40	< 35
mmol/l	> 1,1	< 0,9
Triglicéridos		
mg/dl	< 150	> 200
mmol/l	< 1,7	> 2,3
Presión arterial (mmHg)	$\leq 130/85$	> 140/90
Consumo de tabaco	No	Sí

Adaptada del Consejo Europeo para el Tratamiento de la DM2 y de la Guía de Tratamiento de la Diabetes Tipo 2 GEDAPS 2000 (basada en las recomendaciones de la ADA).

\*El objetivo de control del 7% equivale a 4 DE por encima de la media. El punto del 8% (intensificar intervenciones) equivale a 6 DE por encima de la media.

la del resto de factores de riesgo cardiovascular: presión arterial, lípidos, índice de masa corporal y abandono del hábito tabáquico<sup>8-13</sup>. El hecho de ser diabético comporta un riesgo cardiovascular equiparable al de un paciente que ya presenta cardiopatía isquémica (CI)<sup>14</sup>, por lo que los objetivos terapéuticos tensionales y de lípidos propuestos actualmente para las personas con diabetes son mucho más estrictos que en la población general, y son equivalentes a los propuestos para pacientes con enfermedad coronaria establecida. Pequeñas mejoras en el conjunto de ellos seguramente son más beneficiosas que un control muy estricto en uno junto con una actitud poco intervencionista en el resto.

## Bases para el tratamiento de la DM2

Tras la ingesta alimentaria, los valores de glucemia se mantienen en los límites normales por

3 mecanismos que se realizan de forma coordinada: el estímulo de la secreción de insulina, la supresión de la producción hepática de glucosa por la insulina (y en menor grado por la hiperglucemia) y la estimulación de la captación de glucosa por los tejidos periféricos (fundamentalmente el muscular). En los pacientes con DM2 e hiperglucemia en ayunas, la producción hepática de glucosa es excesiva, pese a las altas concentraciones de insulina circulantes. Por tanto, existe una resistencia hepática a la acción de la insulina. A mayor producción hepática de glucosa, mayor hiperglucemia basal. Esta alteración queda reflejada en la práctica clínica en pacientes afectados de DM2 a los que se realiza un perfil glucémico. Con cierta frecuencia, los valores máximos de glucemia se obtienen en ayunas. En general, se considera que la hiperglucemia basal es el mayor determinante de la glucemia media durante todo el día y de la

HbA<sub>1c</sub>, y los fármacos que actúan disminuyendo la producción hepática de glucosa son especialmente efectivos mejorando el control glucémico. No obstante, algunos estudios recalcan la importancia de la hiperglucemia posprandial sobre la HbA<sub>1c</sub>. La resistencia a la acción de la insulina se manifiesta asimismo en el tejido muscular. Tras la ingesta, la captación muscular de glucosa inducida por la secreción de insulina está disminuida. La hiperglucemia posprandial está producida tanto por una disminución de la captación muscular como por un incremento de la producción hepática de glucosa. Por tanto, los fármacos que mejoran la sensibilidad muscular a la insulina serán efectivos disminuyendo la hiperglucemia posprandial. La importancia que desempeña la hiperglucemia posprandial en el control metabólico global es un tema de debate. Se ha cuantificado en un 22% de la hiperglucemia global de 24 horas.

El deterioro de la secreción de insulina también desempeña un papel en la alteración de la homeostasis de la glucosa en la DM2, aunque este es un tema controvertido. Es evidente que, en términos de concentraciones eficaces, en la DM2 existe un déficit de secreción de insulina. Este efecto puede ser cualitativo o cuantitativo, relativo o, más raramente, absoluto (en fases avanzadas de la enfermedad). Cuando existe hiperglucemia basal moderada (glucemia inferior a 140 mg/dl, 7,8 mmol/l), la insulinemia tras la ingesta se encuentra elevada en términos absolutos, aunque sea insuficiente para conseguir el efecto deseado. Cuando existe hiperglucemia basal más intensa (glucemia superior a 180-200 mg/dl, 10-11,1 mmol/l), existe ya un déficit de secreción insulínica. Por tanto, en esta situación clínica serán efectivos los fármacos que aumentan la secreción de insulina.

A partir de todo lo anterior, en la fisiopatología de la DM2 intervienen varias alteraciones que contribuyen en mayor o menor grado, en función de las características del paciente y estadio de la enfermedad, a la disfunción metabólica que provoca la hiperglucemia. La DM2 es una enfermedad evolutiva, de forma que la alteración fisiopatológica dominante variará desde diferentes grados de resistencia insulínica al déficit absoluto de esta hormona. Los distintos tratamientos farmacológicos inciden más o menos específicamente en algunas de estas alteraciones. Aunque no son absolutamente independientes unas de otras, pueden desglosarse en las siguientes causas:

1. Resistencia a la insulina: defec-  
tos en la sensibilidad del tejido  
muscular y del hígado a la insu-  
lina.
  2. Defectos de secreción de insuli-  
na: falta del pico de secreción pre-  
coz y déficit de secreción global de  
insulina.

Los principales efectos son: la hiperglucemia en ayunas (por aumento de producción hepática de glucosa) y la hiperglucemia tras las comidas (por defecto de secreción posprandial de insulina).

Si los diferentes fármacos disponibles para el tratamiento de la DM2 inciden en la corrección de alteraciones distintas, parece lógico y plausible pensar que la combinación de ellos puede ser eficaz. Así, si un paciente presenta un déficit de insulina a la vez que una resistencia, combinar insulina con un fármaco que mejore la sensibilidad a ésta parece teóricamente beneficioso. En otra situación, si coexiste hiperglucemia intensa en ayunas y moderada durante el día, una dosis de insulina nocturna que actúe en las primeras horas del día sobre la hiperglucemia basal, junto con un hipoglucemiano oral que mejore la hiperglucemia moderada del resto, pa-

recería una combinación razonable. En definitiva, si en la DM2 intervienen varias alteraciones, actuar farmacológicamente e independientemente sobre cada una de ellas tiene una buena base teórica.

## Abordaje terapéutico de la DM2

A diferencia de lo que ocurre en la DM1, que se basa universalmente en la combinación del tratamiento con insulina, dieta y ejercicio físico, el tratamiento de la DM2 es muy variable en función de las características del paciente y de la evolución de la enfermedad. Los fármacos indicados en un paciente afectado de DM2 variarán desde la abstención de aquéllos (tratamiento únicamente dietético) a la utilización de los diferentes tipos de fármacos orales o bien la administración de insulina, todos ellos solos o en diferentes combinaciones. Por tanto, es fundamental reconsiderar periódicamente la efectividad del tratamiento. Los cambios vendrán motivados por diversos aspectos de la evolución de la enfermedad, como son el estado ponderal (obesidad o normopeso), grado de resistencia a la insulina, grado de déficit de secreción de insulina, predominio de la hiperglucemia en ayunas o en estadio posprandial, así como de la existencia de las distintas complicaciones crónicas. El esquema terapéutico propuesto por las diferentes guías terapéuticas<sup>9-13</sup> es básicamente el siguiente:

1. El tratamiento inicial ante un paciente al que se diagnostica la enfermedad, y que no presenta criterios de insulínización inmediata, consiste en una dieta adecuada a su estado ponderal (hipocalórica en caso de sobrepeso y normocalórica en caso de normopeso) y una pauta de ejercicio físico adecuada.
  2. Cuando a pesar de estas medidas no se consigue un control adecuado, se debe prescribir un fár-

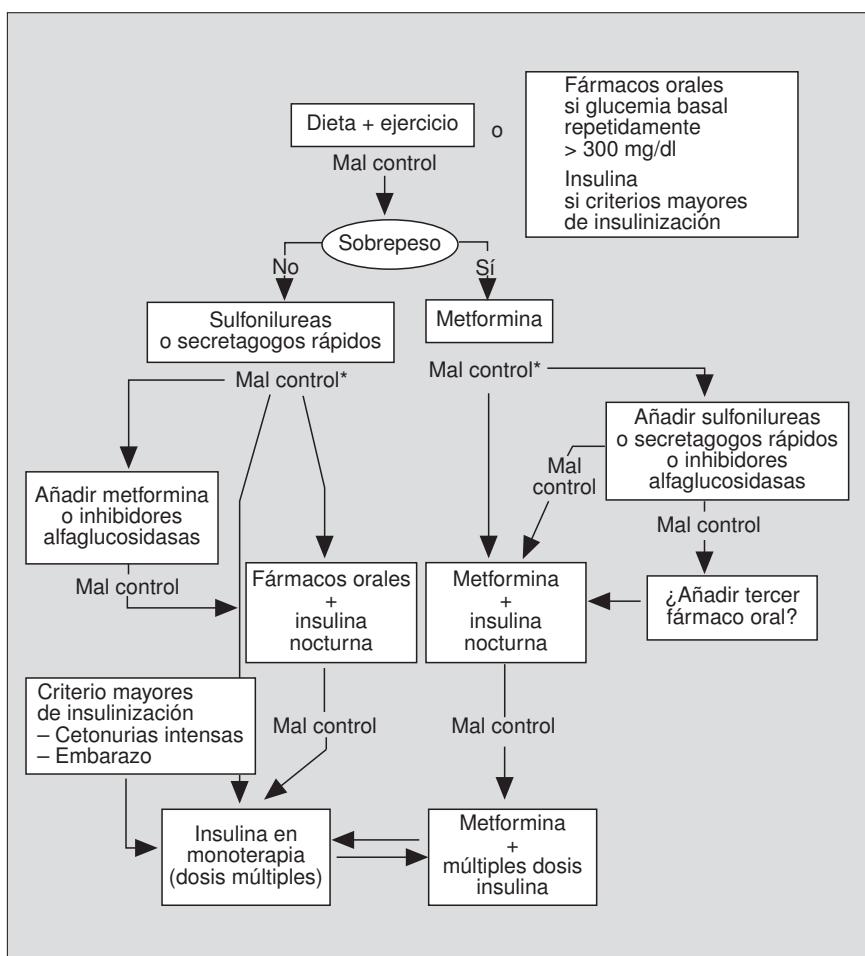


Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes tipo 2.

maco hipoglucemiante oral. Si el paciente presenta sobrepeso u obesidad, es de elección la metformina, ya que posee claras ventajas sobre el resto de fármacos orales al mejorar la sensibilidad a la insulina y no comportar aumento de peso. Si el control no es adecuado, puede asociarse una sulfonilurea, un secretagogo de acción rápida o un inhibidor de las alfaglucosidasas. En el paciente con normopeso, si el tratamiento dietético fracasa, se recomienda instaurar un fármaco que estimule la secreción de insulina (secretagogos). En este caso son de elección las sulfonilureas por su mayor experiencia de uso, pero también cabe considerar los secretagogos de acción rápida. Si el control no es

adecuado, puede asociarse a la sulfonilurea otro fármaco como los inhibidores de la alfaglucosidasa o la metformina.

3. Por último, si fracasa el tratamiento con fármacos hipoglucemiantes, solos o combinados, debe pasarse al tratamiento con insulina sola o asociada a fármacos orales.

En la figura 1 se presenta el algoritmo de tratamiento.

### Tratamiento con fármacos orales en monoterapia

El tratamiento inicial en la DM2 consiste en establecer un plan de alimentación y actividad física adecuadas que permitan controlar las cifras de glucemia. Estas

medidas son insuficientes en la mayoría de pacientes, por lo que, tras aproximadamente 3 meses sin conseguir un control metabólico aceptable y en ausencia de criterios de insulinización, se debe instaurar tratamiento con un fármaco oral<sup>8-13,15,16</sup>. De acuerdo con el Consenso Europeo, se considera control metabólico aceptable en general  $HbA_{1c} < 6,5\%$  o glucemia basal < 110 mg/dl. En personas sin factores de riesgo o con cortas expectativas de vida,  $HbA_{1c} < 7,5\%$  o glucemia basal < 125 mg/dl. Los cambios en el tratamiento deben ser precoces para prevenir las complicaciones o retrasar su progresión si ya están presentes<sup>13</sup>.

Debe considerarse siempre la necesidad de insulinización cuando el paciente presenta sintomatología hiperglucémica severa junto con una glucemia basal > 300 mg/dl<sup>12,13</sup>. Con cierta frecuencia, tras un tiempo prudencial y una vez conseguido un control aceptable, se puede suspender la administración de insulina y reemplazarla por un fármaco oral<sup>10,11</sup>, ya que al mejorar el control se reduce la glucotoxicidad de la hiperglucemia y mejora la sensibilidad a la insulina. Se considera necesaria una insulinización transitoria cuando se presentan enfermedades intercurrentes graves (infecciones), cirugía mayor, en la fase aguda de un IAM y durante el embarazo y la lactancia<sup>9-13</sup>. En la tabla 2 se relacionan los fármacos orales disponibles en nuestro país. En primer lugar revisaremos las características principales de cada uno de los grupos de fármacos orales disponibles y sus indicaciones en monoterapia (tabla 3).

### Sulfonilureas

Su principal mecanismo de acción es la estimulación de la liberación de insulina por las células beta pancreáticas, motivo por el que requieren de cierta reserva insu-

**TABLA 2. Fármacos orales para el tratamiento de la diabetes disponibles en España (septiembre de 2000)**

	Nombre comercial	Presentación	Dosis diaria (mg)	Duración de la acción
<b>Sulfonilureas</b>				
Tolbutamida	Rastinón	500 mg, env. 40/20	500-1.500	6-12 h
Clorpropamida*	Diabinese	250 mg, env. 30	125-500	60 h
Glibenclamida	Daonil	5 mg, env. 30/100	2,5-15	16-24 h
	Euglucon-5	5 mg, env. 30/100		
	Glucolon	5 mg, env. 30/100		
	Norglicem-5	5 mg, env. 100		
Gliclacida	Diamicron	80 mg, env. 20/60	40-160	16-24 h
Glipentida	Staticum	5 mg, env. 30/100	2,5-15	16-24 h
Glipicida	Glibenese	5 mg, env. 30/100	2,5-15	12-24 h
	Minodiab	5 mg, env. 30/100		
Gliquidona	Glurenor	30 mg, env. 20/60	15-90	12-24 h
Glimepirida	Amaryl	2 mg, env. 30/120	1-6	16-24 h
		4 mg, env. 30/120		
	Roname	2 mg, env. 30/120		
		4 mg, env. 30/120		
<b>Secretagogos de acción rápida</b>				
Replaglinida	Novonorm	0,5 mg, env. 90	1,5-12	4-6 h
		1 mg, env. 90		
		2 mg, env. 90		
<b>Biguanidas</b>				
Metformina	Dianben	850 mg, env. 50	850-2.550	3-4 h
<b>Inhibidores de las alfa glucosidases</b>				
Acarbosa	Glucobay 50	50 mg, env. 30/90	25-300	4 h
	Glucobay 100	100 mg, env. 30/90		
	Glumida 50	50 mg, env. 30/100		
	Glumida 100	100 mg, env. 30/100		
Miglitol	Diastabol	50 mg, env. 30/90	25-300	4 h
		100 mg, env. 30/90		
	Plumarol	50 mg, env. 30/90		
		100 mg, env. 30/90		

\*No aconsejada por el riesgo elevado de efectos secundarios graves o infrecuentes.

línica. Se han descrito otros beneficios extrapancreáticos, como la reducción de la producción hepática de glucosa o la mejora de la resistencia insulínica en tejidos periféricos, aunque su relevancia clínica no está bien establecida<sup>15</sup>. Son fármacos muy eficaces (reducción de la HbA<sub>1c</sub> de 1,5 a 2 puntos) y han demostrado en el estudio UKPDS reducciones de las complicaciones crónicas similares a las obtenidas con la insulina<sup>4</sup>. Este mismo estudio ha descartado la relación entre mortalidad por infarto de miocardio y

tratamiento con sulfonilureas, sugerida en la década de los años cincuenta por el estudio UGDP. En un período de 10 años se consiguió una reducción de 0,7 puntos en la HbA<sub>1c</sub> en los pacientes tratados con glibenclamida frente al tratamiento convencional (7,2 frente a 7,9) con sólo un incremento de peso de 1,7 kg respecto al otro grupo y con un 0,6% de hipoglucemias graves. La sulfonilurea más utilizada en nuestro medio es la glibenclamida. Salvo el caso de la tolbutamida, que tiene una acción más dé-

bil, todas las sulfonilureas son prácticamente equipotentes. Sin embargo, sus diferentes características farmacológicas permiten individualizar su indicación: tolbutamida y glimepirida se han recomendado para los ancianos por el menor riesgo de hipoglucemias graves; tolbutamida en casos de insuficiencia hepática por su escasa eliminación biliar, y gliquidona cuando existe insuficiencia renal moderada por su eliminación biliar<sup>11</sup>. Los alimentos interfieren su absorción (excepto en el caso de gli-

**TABLA 3. Principales efectos de los fármacos orales en monoterapia**

	Sulfonilureas	Secretagogos de acción rápida	Biguanidas (metformina)	Inhibidores alfaglucosidásicas (acarbose y miglitol)	Glitazonas*
Mecanismo de acción	Aumento de la secreción de insulina	Aumento de la secreción de insulina posprandial inmediata	Reducción de la producción hepática de glucosa	Reducción de la absorción de hidratos de carbono complejos	Aumento de la captación de glucosa en la célula muscular
Descenso de glucemia	Preferentemente basal, 60-70 mg/dl	Preferentemente posprandial, 60-70 mg/dl	Preferentemente basal, 60-80 mg/dl	Preferentemente posprandial, 50-60 mg/dl	Preferentemente basal, 35-40 mg/dl
Descenso de HbA <sub>1c</sub>	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 1,5-2%	↓ 0,5-1%	↓ 0,5-1,9%
Posología	30 minutos antes de las comidas (excepto glimepirida)	Al principio de las comidas	Con las comidas	Al principio de las comidas	Con las comidas
Hipoglucemias	Frecuentes (menor frecuencia con tolbutamida y glimepirida)	Poco frecuentes (menos que glibenclamida)	No produce	No producen	No producen
Cambios en el peso	Aumento de peso	Discreto aumento de peso (menor que glibenclamida)	Sin aumento de peso o ligera reducción	Sin aumento de peso	Aumento de peso
Insulinemia	Incremento	Incremento menor que glibenclamida	Descenso	Sin cambios	Descenso
Efecto en los lípidos	No modifican	No modifican	↓ Triglicéridos, colesterol total y LDL, ↑ HDL	↓ Tg	↓ Tg, ↑ colesterol total, LDL y HDL
Otros efectos secundarios			Diarrea (30%), acidosis láctica si insuficiencia renal o hipoxia asociadas	Flatulencia (30%)	Hepatotoxicidad, anemia dilucional, edemas

\*Rosiglitazona y pioglitazona: no disponibles todavía en España. Troglitazona: retirada del mercado internacional por hepatotoxicidad grave.

mepirida), por lo que el fármaco se administrará al menos 30 minutos antes de iniciar la ingesta. Las dosis se aumentarán cada 1-2 semanas hasta conseguir corregir las glucemias basales.

El principal efecto secundario de las sulfonilureas es la hipoglucemia grave, que puede ser prolongada y recidivante y que es más frecuente con las de vida media prolongada, como la glibenclamida. El riesgo de hipoglucemia grave con glibenclamida (1,66 por 100 personas-año) es el mismo que con clorpropamida y casi el doble que con glipicida o gliclaciда<sup>15</sup>. La glimepirida oscila en 0,9-1,7 por 100 personas-año, y la menor incidencia se ha observado con tolbutamida (0,35 por 100 personas-año). En este punto cabe recordar que los pacientes tratados con insulina presentan una mayor incidencia de hipoglucemias (2,76 por 100 personas-año)<sup>15</sup>. Los factores predisponen-

tes más frecuentes son edad > 60 años, disminución de la ingesta, insuficiencia renal y, en menor grado, consumo de alcohol y fármacos que interfieren en su metabolismo y eliminación<sup>15</sup>. La frecuencia de hipoglucemias (graves y no graves) en pacientes tratados con sulfonilureas en el estudio UKPDS fue la mitad que en los tratados con insulina (17% frente a 37%, respectivamente)<sup>16</sup>. Clorpropamida, una sulfonilurea de primera generación, puede producir mayores interacciones farmacológicas, inhibición de ADH y flushing por efecto antabús, por lo que actualmente no se recomienda su uso<sup>11</sup>.

En los últimos años ha habido un fuerte debate sobre el posible incremento del riesgo de infarto en pacientes tratados con sulfonilureas, especialmente con glibenclamida<sup>15</sup>. Las sulfonilureas actuarían sobre los canales K<sub>ATP</sub> de la célula pancreática pero también,

aunque en menor medida, sobre los canales K<sub>ATP</sub> cardiovasculares (especialmente del miocardio), lo que podría incrementar el riesgo de isquemia aguda y fibrilación ventricular al interferir la activación de dichos canales *in vitro* e *in vivo*<sup>15</sup>. Sin embargo, el estudio UKPDS no ha demostrado que el tratamiento con clorpropamida o glibenclamida tenga una repercusión negativa en la morbilidad cardiovascular<sup>4</sup> y, por tanto, queda en el terreno de la especulación el posible beneficio de utilizar fármacos más selectivos de los canales K<sub>ATP</sub> pancreáticos<sup>15</sup>. En cuanto a la dosificación de las sulfonilureas, diferentes estudios han demostrado que la mayor parte de ellas llegan al máximo de su efecto hipoglucemiantre con dosis menores a las utilizadas habitualmente. Así, por ejemplo, con 10 mg de glibenclamida, 15 mg de glipicida o 4 mg de glimepirida se controlan más de un 75% de los

pacientes<sup>15</sup>. En contra de lo que cabría esperar, cuando se superan estas dosis, en bastantes pacientes se observa una menor secreción de insulina y un empeoramiento del control glucémico. Esto se debe a una desensibilización de la liberación de insulina inducida por las sulfonilureas y se relaciona muy probablemente con una reducción del cierre del canal  $K_{ATP}$  secundario a la regulación a la baja del receptor de sulfonilureas o a un efecto inhibidor directo sobre el propio canal  $K_{ATP}$ <sup>15</sup>. Las contraindicaciones de las sulfonilureas son alergia a las sulfamidas; DM tipo 1 y DM secundaria a alteración pancreática; insuficiencia hepática grave e insuficiencia renal por la menor eliminación del fármaco y consiguiente aumento del riesgo de hipoglucemia. Finalmente, también están contraindicadas en el embarazo y la lactancia por el riesgo de hipoglucemia en el recién nacido. La glimepirida es la sulfonilurea de introducción más reciente, y su efectividad es similar a la de otras sulfonilureas de segunda generación (reducción de la  $HbA_{1c}$  de 1,2-1,9 puntos). Presenta algunas ventajas sobre el resto, como una menor incidencia de hipoglucemias (especialmente en la fase de ajuste de dosis), su absorción es independiente de las ingestas y se puede administrar en dosis única<sup>17-20</sup>, lo que es un factor importante a considerar en pacientes polimedicados. La dosis de inicio es de 1 mg, pudiéndose aumentar semanalmente hasta 6 mg, aunque la dosis de 4 mg es la más habitual. Se metaboliza en el hígado y se elimina en un 60% a través de la orina. Ha sido utilizada en pacientes con insuficiencia renal crónica sin que se haya observado acumulación del fármaco ni incremento de las hipoglucemias, hecho que se atribuye a un mayor aclaramiento del fármaco al aumentar el volumen de distribución por una menor ligadura a proteínas plasmáticas<sup>15</sup>.

Finalmente, se ha observado que induce menos hiperinsulinemia y menos episodios de hipoglucemia que glibenclamida, por lo que podría ser una sulfonilurea más indicada en ancianos (como lo es la tolbutamida) y en obesos<sup>18</sup>.

### *Biguanidas*

La metformina es la única biguanida recomendada actualmente, ya que la fenformina y la buformina tienen un riesgo elevado de acidosis láctica<sup>9-13,15,21</sup>. El riesgo de acidosis láctica ha sido el principal freno a la utilización de metformina, a pesar de estar disponible en el mercado desde 1957 y tener numerosas ventajas respecto a las sulfonilureas.

El mecanismo de acción principal de metformina es la reducción de la producción hepática de glucosa mediante la disminución de la neoglucogénesis hepática, aunque también aumenta la captación de glucosa en la célula muscular<sup>21</sup>. Su efectividad es similar a la de las sulfonilureas (reducciones de  $HbA_{1c}$  del 1,5-2%), pero sin producir aumento de peso ni hipoglucemias, y se asocia a una reducción de las cifras de presión arterial, triglicéridos y LDL<sup>21-23</sup>. En algunos estudios también se ha observado una disminución de peso<sup>24</sup>. Además es el único fármaco que ha demostrado reducción de las complicaciones macrovasculares en el grupo de pacientes con sobrepeso en el estudio UKPDS<sup>4</sup>. Por todo ello, se recomienda como fármaco de primera elección en pacientes con sobrepeso<sup>9-13</sup>.

Se debe empezar con un comprimido al día (850 mg) en la comida principal, para mitigar los frecuentes efectos adversos gastrointestinales. Las dosis deberían incrementarse cada 2 semanas hasta un máximo de 2 o 3 comprimidos, según la respuesta clínica<sup>11</sup>. Un 85% de los pacientes consigue la máxima reducción de  $HbA_{1c}$  (2%) con dosis de 2.000 mg, sin obtener disminuciones adicionales

cuando se llega a 2.500 mg<sup>23</sup>. No se metaboliza en el hígado y su eliminación es renal. El efecto secundario más frecuente es diarrea (30%), que es dependiente de la dosis, autolimitada y transitoria, y que suele remitir al reducir la dosis del fármaco. Un 5% no tolera ni la dosis mínima<sup>24</sup>. El efecto secundario más grave, aunque muy poco frecuente, es la acidosis láctica, con una incidencia de 0,01-0,067 casos por 1.000 pacientes-año y una mortalidad del 50%. La mayoría de casos se ha presentado en individuos con insuficiencia renal o respiratoria, en los que estaba claramente contraindicada<sup>21,25</sup>. Recientemente se ha cuestionado el papel de la metformina en la acidosis láctica, llegándose a sugerir que podría tratarse de una asociación no causal en pacientes con una enfermedad grave y una alteración previa del metabolismo del lactato<sup>25</sup>. El riesgo de morir por una acidosis láctica por metformina no es superior al de hacerlo por una hipoglucemia grave producida por una sulfonilurea<sup>21</sup>. El déficit de absorción de vitamina B<sub>12</sub>, observado en un 30% de pacientes, raramente provoca anemia perniciosa.

Son contraindicaciones la insuficiencia renal por el riesgo de acumulación, la insuficiencia respiratoria o cardíaca crónicas, la cirrosis con insuficiencia hepática, el embarazo y la lactancia, el consumo crónico de alcohol y los déficit de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico. Puede prescribirse en pacientes ancianos, aunque a partir de los 80 años siempre debe garantizarse que el aclaramiento de creatinina sea superior<sup>12,13,21</sup> a 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ya que los valores de creatinina sérica no son una medida fiable de la función renal en las personas de edad avanzada.

Debe suspenderse el tratamiento y proceder a la insulinización transitoria en caso de cirugía mayor, infarto agudo de miocardio, infección

nes graves y cualquier otra situación que predisponga a insuficiencia renal aguda o acidosis. En caso de exploraciones radiológicas con contrastes yodados, debe suspenderse hasta 24-48 horas después de su realización por el riesgo de insuficiencia renal aguda.

### *Inhibidores de las alfaglucosidasas*

Este grupo está constituido por miglitol y acarbosa. Inhiben de forma competitiva y reversible las alfaglucosidasas de la microvellosidades intestinales retrasando la absorción de los hidratos de carbono complejos y disminuyendo el pico glucémico posprandial<sup>12,13</sup>. En monoterapia no producen incremento de peso ni hipoglucemia. Sin embargo, cuando se utilizan asociados a una sulfonilurea o insulina, es necesario recordar que en caso de hipoglucemia debe utilizarse glucosa pura, ya que la sacarosa (azúcar común) es un disacárido. Algunos estudios han mostrado un modesto descenso de los triglicéridos sin cambios en el colesterol LDL ni en el HDL<sup>26</sup>. El efecto de los inhibidores de las alfaglucosidasas sobre la HbA<sub>1c</sub> es inferior al observado con sulfonilureas y metformina (0,5-1 punto)<sup>12,13,27-31</sup>. Su efectividad es menor en pacientes con dietas pobres en hidratos de carbono<sup>13</sup>. En el estudio UKPDS se utilizó frente a placebo en 1.946 pacientes, independientemente del tratamiento que estuvieran recibiendo: dieta, sulfonilureas, metformina, insulina sola o combinada con sulfonilurea o metformina. Globalmente, en los pacientes que todavía tomaban el tratamiento al cabo de los 3 años, se observó una reducción de la HbA<sub>1c</sub> del 0,5%<sup>30</sup>. Se recomienda su uso como primer fármaco en pacientes con valores elevados de HbA<sub>1c</sub> y glucemias basales aceptables en los que predominan las hiperglucemias posprandiales, así como en los casos en que existen contraindica-

ciones o riesgo de efectos adversos graves con sulfonilureas o metformina<sup>13</sup>. La dosis inicial aconsejada es de 25 mg (1/2 comprimido) al iniciar las comidas y sin masticar. La dosis debe ser aumentada semanalmente para minimizar los efectos secundarios, hasta llegar a la dosis de 300 mg/día, que es la habitual. Con dosis superiores de acarbosa (200 o 300 mg 3 veces al día) se produce un descenso algo mayor de la HbA<sub>1c</sub> (1,1 puntos) pero empeorando los efectos secundarios. Su acción máxima se observa a los 3 meses<sup>27</sup>. El efecto secundario más importante de acarbosa y miglitol es la flatulencia, que se observa con una frecuencia similar (30%) y que puede verse acentuada por dietas ricas en hidratos de carbono complejos, legumbres y hortalizas. Los efectos gastrointestinales debidos a la acarbosa, flatulencia en un 30% y diarrea en el 16%, son frecuentes y comportaron una importante tasa de abandonos en el estudio UKPDS (58% frente al 39% con placebo) que debe ser tenida en cuenta<sup>30</sup>. Se han descrito algunos casos de elevación de transaminasas con dosis elevadas de acarbosa y que desaparece al suspender el fármaco, por lo que podría ser aconsejable su determinación a los 3 meses de iniciar el tratamiento.

Las contraindicaciones de los inhibidores de las alfaglucosidasas son las enfermedades intestinales crónicas, el embarazo y la lactancia, la cirrosis hepática y la insuficiencia renal con niveles de creatinina plasmática > 2 mg/dl, ya que puede aumentar las concentraciones plasmáticas de acarbosa y no se dispone de estudios sobre las posibles consecuencias de este fenómeno<sup>13</sup>.

### *Nuevos secretagogos de acción rápida (repaglinida y nateglinida)*

La repaglinida, comercializada recientemente, es un secretagogo

que actúa en el ámbito pancreático facilitando la liberación posprandial de insulina mediante la activación de un receptor diferente al de las sulfonilureas y con un menor incremento de la insulinenia basal<sup>15</sup>. Se trata de un derivado del ácido benzoico (familia de las meglitinidas) que se absorbe rápidamente, con una vida media corta y que se elimina por vía biliar, por lo que tiene menos riesgo de hipoglucemia y podría ser ventajosa para controlar las hiperglucemias posprandiales y en pacientes con insuficiencia renal o riesgo de hipoglucemia. La reducción de HbA<sub>1c</sub> es semejante a la descrita para sulfonilureas y metformina (1,5-2 puntos), pero con unos valores de glucemia 2 horas postingesta significativamente inferiores<sup>32</sup>.

En un estudio comparativo a 12 meses con repaglinida y glibenclamida, no se observaron grandes diferencias en cuanto a eficacia (reducción de HbA<sub>1c</sub> de 1,3), ni frecuencia de hipoglucemias (19% y 15%, respectivamente). Sólo se observó una ligera ganancia de peso, que fue menor en los pacientes tratados con repaglinida (2,45 y 3,64 kg, respectivamente). Los valores de insulinemia basal y péptido C también fueron inferiores en el grupo tratado con repaglinida<sup>33</sup>.

Las indicaciones de repaglinida son prácticamente las mismas que las de las sulfonilureas, con especial énfasis en el control de las hiperglucemias posprandiales<sup>10,11,13,15</sup> y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal. Dado que se trata de un fármaco de reciente introducción, el nivel de evidencia científica que soporta su utilización como fármaco de primera elección es menor que el de las sulfonilureas.

Otra familia dentro de los secretagogos de acción rápida está constituida por los derivados de la D-fenilalanina (nateglinida), actualmente en fase de investigación.

## Glitazonas

Este grupo, también conocido como tiazolidinedionas o agonistas ppar-gamma, está formado por pioglitazona, rosiglitazona y troglitazona. Las dos primeras están comercializadas en Estados Unidos, mientras que la troglitazona ha sido retirada debido al elevado riesgo de toxicidad hepática grave. Actualmente no están disponibles en nuestro país.

Su principal mecanismo de acción es en el músculo y tejido graso, aumentando la captación y uso de la glucosa en los tejidos, básicamente en músculo y tejido graso. También disminuyen, aunque en menor medida, la neoglucogénesis y la síntesis de ácidos grasos a nivel hepático. Todo ello hace que, además de mejorar los niveles de glucosa en plasma, aumente la sensibilidad a la insulina sin hacerlo su secreción<sup>15</sup>. Por este motivo, no producen hipoglucemias. Se metabolizan en hígado y se excretan por heces. Sus indicaciones son básicamente situaciones de predominio de resistencia a la insulina, en especial cuando existe intolerancia o contraindicación para el uso de metformina.

La mayor parte de la información sobre la efectividad de este grupo se debe a troglitazona, el fármaco con más experiencia clínica. Su efectividad es inferior a la de las sulfonilureas y la metformina (0,5-1 punto de descenso de la HbA<sub>1c</sub>)<sup>34,35</sup>, por lo que para muchos autores sería preferible usarlos como fármacos coadyuvantes para pacientes con obesidad y resistencia a la insulina en los que fracasa la monoterapia<sup>10,13</sup>. No obstante, se ha registrado un discreto incremento de peso de trascendencia clínica incierta.

La troglitazona se asocia con daño hepatocelular en un 2% de pacientes, en la mayoría de casos leve, excepto en un pequeño número de pacientes que desarrollaron necrosis hepática grave<sup>36</sup>, lo cual

ha provocado recientemente su retirada definitiva del mercado en Estados Unidos. Estos efectos parecen ser debidos a una reacción idiosincrásica de algunos pacientes sin relación con edad, sexo, dosis ni asociaciones con otros fármacos. Los aumentos de transaminasas se dieron entre el tercero y séptimo mes, y en algunos pacientes en los que se continuó la terapia las cifras se normalizaron posteriormente. Por todo ello se recomienda un control periódico y estricto de la función hepática<sup>36</sup>, recomendación que parece razonable mantener para el resto de los fármacos del grupo. Además de estas alteraciones se han comunicado otros efectos adversos: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, edema que desaparece al retirar el fármaco, aumento del volumen plasmático con disminución de las cifras de hemoglobina y cardiomegalia sin hipertrofia del ventrículo izquierdo. La troglitazona y la rosiglitazona provocan un aumento del colesterol total sin modificar el índice LDL/HDL, mientras que la pioglitazona se asocia a una discreta mejoría del perfil lipídico<sup>35</sup>.

## Bibliografía

### General

1. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 258-268.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
3. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6 years study. *Diabetes Res Clin Frac* 1995; 28: 103-117.
4. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-852.
5. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-864.
6. Vlijan S, Hofer TP, Hayward RA. Estimated benefits of glycemic control in microvascular complications in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 1997; 127: 788-195.
7. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38). *BMJ* 1998; 317: 703-713.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus. Clinical practice recommendations. *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 1): 32-42.
9. Canadian Diabetes Association. 1998 clinical guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998; 159 (Supl 8): 1-29.
10. European Diabetes Policy Group 1998-1999. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 1999; 16: 716-730.
11. Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (GE-DAPS). Guía para el tratamiento de la diabetes tipo 2 en la atención primaria (3.<sup>a</sup> ed.). Madrid: Harcourt Brace, 2000.
12. Lebovitz HE. Therapy for diabetes mellitus and related disorders (3.<sup>a</sup> ed.). Alexandria: American Diabetes Association, 1998.
13. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1999; 131: 281-303.
14. Haffner S, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakson M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
15. Monoterapia
16. Lebovitz HE. Insulin secretagogues: old and new. *Diabetes Rev* 1999; 7: 139-153.

16. Turner R, Cull C, Holman R. UK Prospective Diabetes Study 17: a nine-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-145.
17. Rosenstock J, Samols E, Muchmore DB, Schneider J. The Glymepiride Study Group. Glymepiride, a new once-daily sulfonylurea: a double-blind placebo-controlled study of NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 1194-1200.
18. Draeger KE, Wernicke-Panten K, Lomp HJ, Schuler E, Rosskamp R. Long-term treatment of type 2 diabetic patients with the new oral anti-diabetic agent glymepiride (Amaryl): a double-blind comparison with glibenclamide. *Horm Metab Res* 1996; 28: 419-425.
19. Goldberg RB, Holvey SM, Schnelder. A dose-response study of glymepiride in patients with NIDDM who have previously received sulfonylurea agents. *Diabetes Care* 1996; 19: 849-856.
20. Sonnenberg GE, Garg DC, Weidler DJ, Dixon RM, Jaber LA, Bowen AJ et al. Short-term comparison of once-versus twice-daily administration of glymepiride in patients with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 671-676.
21. Cusi K, De Fronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998; 6: 89-131.
22. Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Meta-analysis. *Diabetes Care* 1999; 22: 33-37.
23. Garber AJ, Duncan TG, Goodman AM, Mills DJ, Rohif JL. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med* 1997; 102: 491-497.
24. Defronzo R, Goodman A et al. Efficacy of metformin in patients with NIDDM. *N Engl J Med* 1995; 333: 541-549.
25. Stacpoole PW. Metformin and lactic acidosis. Guilt by association? *Diabetes Care* 1998; 21: 1587-1588.
26. Bayraktar M, Adalar N, Van Thiel DH. A comparison of acarbose versus metformin as an adjunct therapy in sulfonylurea-treated NIDDM patients. *Diabetes Care* 1996; 19: 252-259.
27. Scheen AJ. Clinical efficacy of acarbose in diabetes mellitus: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metabolism* 1998; 24: 311-320.
28. Coniff R, Shapiro JA, Robbins D, Kleinfield R, Seaton T, Beisswenger P et al. Reduction of glycosylated hemoglobin and postprandial hyperglycemia by acarbose in patients with NIDDM. A placebo-controlled dose-comparison study. *Diabetes Care* 1995; 18: 817-824.
29. Hoffman J, Spengler M. Efficacy of 24-week monotherapy with acarbose, glibenclamide or placebo in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 561-566.
30. Holman RR, Turner RC, Cull CA, on behalf of the UKPDS Study Group. A randomized double-blind trial of Acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-964.
31. Segal P, Felg PU, Scherntbaner G, Ratzmann KP, Rybka J, Petzinna D et al. The efficacy and safety of miglitol therapy compared with glibenclamide in patients with NIDDM inadequately controlled by diet alone. *Diabetes Care* 1997; 20: 687-691.
32. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15 (Supl 4): 28-36.
33. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-166.
34. Iwamoto Y, Kosaka k, Kuzuya T, Akaa Y. Effects of Troglitazone. A new hypoglycemic agent in patients with NIDDM poorly controlled by diet. *Diabetes Care* 1996; 19: 151-155.
35. Plosker GL, Faulds D. Troglitazone: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1999; 57 (3): 409-438.
36. Watkins P, Whitcomb R. Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N Engl J Med* 1998; 338: 916-917.