

Farmacia Comunitaria

Curso básico sobre diabetes

Tema 4 Antidiabéticos orales

La principal forma de manejar la diabetes mellitus tipo 2 es a través del control del peso corporal, con una dieta saludable y la realización de actividad física. Cuando estas medidas no funcionan, es necesario recurrir a los antidiabéticos orales para conseguir un adecuado control glucémico.

ESTHER GANADO, ITXASO GARAY, LORENA VEGA

Farmacéuticas comunitarias en Bizkaia
Miembros del grupo Serantes del COFBI

Introducción

El tratamiento inicial para la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es controlar el peso corporal, evitando el sobrepeso, mediante una alimentación saludable y la realización de ejercicio físico de forma moderada. Con frecuencia, estas medidas son insuficientes para conseguir un buen control glucémico y es necesario utilizar un tratamiento farmacológico con los conocidos antidiabéticos orales, que se pueden administrar tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos, o con insulina para lograr el máximo beneficio terapéutico.

Según el mecanismo de acción, los antidiabéticos orales se clasifican, según su acción, en:

✓ Incrementan la sensibilidad a la insulina endógena:

- Biguanidas: actúan principalmente a nivel hepático, reduciendo la glucosa producida por el hígado. También presentan una acción a nivel muscular, aumentando la utilización y la captación de glucosa,



- Glitazonas (tiazolidindionas): actúan en el músculo esquelético y en el tejido adiposo, disminuyendo la resistencia a la insulina.
- ✓ Aumentan la secreción/liberación de insulina endógena a nivel pancreático:
 - Sulfonilureas.
 - Secretagogos de acción rápida (glinidas).
 - Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP)-4 (gliptinas).
- ✓ Disminuyen la absorción de glucosa en el tracto digestivo:
 - Inhibidores de alfa-glucosidasas.
 - Análogos del GLP-1: son fármacos de administración subcutánea, por lo que en realidad no forman parte de los antidiabéticos orales.
- ✓ Aumentan la eliminación de glucosa:
 - Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2 o gliflozinas): actúan a nivel renal, disminuyendo la reabsorción de glucosa.

¿Qué debe saber el farmacéutico?

¿Para quién es?

Ante la solicitud de un antidiabético oral (ADO), el farmacéutico debe conocer si el tratamiento es para el propio solicitante o para otra persona, con el fin de asegurar una correcta administración y confirmar que no existen situaciones de riesgo que impidan la dispensación del medicamento.

– Embarazo

El tratamiento de elección de la diabetes en las mujeres gestantes es la insulina. De hecho, en las fichas técnicas de todos estos medicamentos se especifica que no hay suficientes datos sobre su utilización en embarazo. No obstante, algunos antidiabéticos orales están autorizados:

- Metformina: categoría B de la Food and Drug Administration (FDA). Uso autorizado en embarazo. Existen datos escasos sobre su utilización durante la gestación, sin embargo, no parece aumentar la frecuencia de anomalías congénitas. Se recomienda realizar controles analíticos de glucosa para evitar alteraciones importantes de los niveles séricos.
- Acarbosa: categoría B de la FDA. Uso autorizado en embarazo. Se dispone de pocos datos al respecto, pero dada su escasa absorción gastrointestinal, es un fármaco que podría ser especialmente útil en la diabetes gestacional.

- Miglitol: categoría B de la FDA. No hay estudios adecuados, por lo que se prefiere la utilización de otros tratamientos.
- Sitagliptina: categoría B de la FDA. No se dispone de suficientes datos concluyentes.
- Glibenclamida: categoría C de la FDA. Recientemente se ha publicado un estudio clínico de eficacia y seguridad que avala su uso durante el embarazo.
- Además, también se encuentran dentro de la categoría C de la FDA: sulfonilureas (gliclazida, glimepirida, glipizida), glinidas, glitazonas, gliptinas, gliflozinas, exenatida y los análogos del GLP-1. Por lo tanto, no están recomendados durante el período de gestación.

– Lactancia

Del mismo modo que sucede con el embarazo, se dispone de pocos estudios clínicos que avalen el uso de ADO durante la lactancia.

- Metformina: a pesar de que se excreta en leche materna, no se han descrito efectos adversos en el recién nacido. Se considera moderadamente seguro.
- También se consideran moderadamente seguros la acarbosa, el miglitol y la glipizina.

– Niños

En la mayoría de los casos, no se ha establecido la eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales en la población pediátrica.

La metformina puede administrarse en niños mayores de 10 años, tanto en monoterapia como en combinación con insulina. Se recomienda ajustar la dosis pasados 10-15 días de tratamiento, según los niveles de glucemia en sangre.

Se dispone de un ensayo clínico sobre la utilización de glimepirida en pacientes entre 8 y 17 años, pero de escasa relevancia.

No se recomienda la utilización de glinidas, glitazonas y gliflozinas en niños y adolescentes, puesto que no hay estudios sobre su administración en menores de 18 años.

– Ancianos

La glimepirida es el medicamento de elección en ancianos, porque su vida media es larga, y permite la administración en dosis única, ya que se trata de pacientes, generalmente, polimedicados.

Además, este principio activo presenta un menor riesgo de hipoglucemia.

En general, se utilizan las mismas dosis que en personas de mediana edad. No se recomienda iniciar tratamientos con gliflozinas en mayores de 75 años, debido a un aumento significativo de las reacciones adversas.

La experiencia clínica es limitada en el caso de las glinidas y los análogos de la GLP-1, por lo que se desaconseja su administración.

Se recomienda evitar el uso de sulfonilureas de acción prolongada (glibenclamida), por un aumento del riesgo de hipoglucemia en pacientes de avanzada edad.

¿Existe alguna contraindicación?

En el momento de la dispensación se deben tener en cuenta las circunstancias individuales de cada paciente: alergias o intolerancias conocidas, hábitos, enfermedades que padece, etc. Toda esta información asegurará el correcto uso del medicamento y minimizará las complicaciones.

– ¿Es alérgico?

En la tabla 1 están incluidos los excipientes de declaración obligatoria de los antidiabéticos orales comercializados en España, en el momento de realizar esta revisión.

En el caso de las sulfonilureas, pueden aparecer reacciones de alergia cruzada con las sulfamidas, debido a la similitud estructural, por lo que no se recomienda su administración en pacientes con hipersensibilidad a estos antimicrobianos.

– ¿Presenta otros problemas de salud?

Las sulfonilureas no deben administrarse en caso de padecer:

- Diabetes tipo I.
- Cetoacidosis, coma o precoma diabético.
- Pacientes con hipersensibilidad a sulfamidas.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.

La metformina está contraindicada en caso de:

- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia cardíaca o infarto de miocardio reciente.
- Insuficiencia respiratoria.
- Insuficiencia hepática.
- Cetoacidosis y precoma diabético.
- Alcoholismo o intoxicación alcohólica aguda.

Tabla 1. Excipientes de declaración obligatoria de los antidiabéticos orales comercializados en España.

Excipiente	Nombre del medicamento
Lactosa	• Glibenclamida: Daonil® 5 mg, Glucolon® 5 mg • Glipizida: Minodiab® 5 mg • Gliclazida: Diamicron® 60 mg; G. KRKA® 30 mg y 60 mg; G. Mylan® 30 mg; G. Sandoz® 30 mg; G. Teva® 30 mg; G. Uxa® 30 mg; G. Zentiva® 30 mg; Gulrike® 60 mg • Glimepirida: Amaryl® 2 mg y 4 mg; G. Actavis® 2 mg y 4 mg; G. Alter® 2 mg y 4 mg; G. Apotex® 2 mg y 4 mg; G. Aurobindo® 2 mg y 4 mg; G. Bexal® 2 mg y 4 mg; G. Cinfa® 2 mg y 4 mg; G. Combix® 2 mg y 4 mg; G. Kern® 2 mg y 4 mg; G. Mabro® 2 mg y 4 mg; G. Mylan® 2 mg y 4 mg; G. Normon® 2 mg y 4 mg; G. Pensa® 2 mg y 4 mg; G. Sandoz® 2 mg y 4 mg; G. Stada® 2 mg y 4 mg; G. Teva® 2 mg y 4 mg; G. Zentiva® 2 mg y 4 mg; Roname® 2 mg y 4 mg • Nateglinida: Starlix® 60 mg, 120 mg y 180 mg • Canagliflozina: Invokana® 100 mg y 300 mg • Dapagliflozina: Forxiga® 10 mg • Empagliflozina: Jardiance® 10 mg y 25 mg • Pioglitazona: Actos® 15 mg y 30 mg; Glustin® 15 mg y 30 mg; P. Aurobindo® 15 mg y 30 mg; P. Cinfa® 15 mg y 30 mg; P. Edigen® 15 mg y 30 mg; P. Normon® 15 mg y 30 mg; P. Stada® 15 mg y 30 mg; P. Tecnigen® 15 mg y 30 mg • Pioglitazona+Glimepirida: Tandemact 30/2 mg y 30/4 mg • Pioglitazona+Alogliptina: Incresync® 12,5/30 mg y 25/30 mg • Vildagliptina: Galvus® 50 mg, Jalra® 50 mg, Xiliarx® 50 mg • Saxagliptina: Onglyza® 2,5 mg y 5 mg
Almidón de trigo	• Glibenclamida: Glucolon® 5 mg
Almidón de maíz	• Gliclazida: G. Uxa® 30 mg • Metformina: Dianben® 850 mg y 1000 mg sobres, M. Apotex® 850 mg; M. Kern 1000 mg • Acarbosa: A. Farmalider® 50 mg y 100 mg; A. Mylan 50 mg y 100 mg; A. Qualigen® 50 mg y 100 mg; A. Tarbis® 50 mg y 100 mg; A. Tecnigen® 50 mg y 100 mg; Glucobay® 50 mg y 100 mg • Miglitol: Diastabol® 50 mg y 100 mg; Plumarol® 50 mg y 100 mg • Repaglinida: Novonorm® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; Prandin® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Actavis® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Actavis® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Alter® 1 mg y 2 mg; R. Apotex® 2 mg; R. Aurobindo® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Cinfa® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Combix® 1 mg y 2 mg; R. Kern® 1 mg y 2 mg; R. Mylan® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Normon® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Pensa® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Ratiopharm® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Sandoz® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Tarbis® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg; R. Teva® 0,5 mg; 1 mg y 2 mg • Lingliptina: Trajenta 5 mg • Linagliptina+Metformina: Jentadueto® 2,5/850 mg y 2,5/1000 mg
Almidón de patata	• Glimepirida: G. Actabis® 2 mg y 4 mg
Almidón	• Glimepirida: Amaryl® 2 mg y 4 mg; G. Alter® 2 mg y 4 mg; G. Apotex® 2 mg y 4 mg; G. Bexal® 2 mg y 4 mg; G. Combix® 2 mg y 4 mg; G. Mabro® 2 mg y 4 mg; G. Normon® 2 mg y 4 mg; G. Pensa® 2 mg y 4 mg; G. Sandoz® 2 mg y 4 mg; G. Stada® 2 mg y 4 mg; G. Teva® 2 mg y 4 mg; G. Zentiva® 2 mg y 4 mg; Roname® 2 mg y 4 mg • Vildagliptina: Galvus® 50 mg; Jalra® 50 mg; Xiliarx® 50 mg
Carboximetilalmidón patata	• Glimepirida: G. Aurobindo® 2 mg y 4 mg; G. Cinfa 2 mg y 4 mg; G. Kern 2 mg y 4 mg; G. Mylan 2 mg y 4 mg • Metformina: M. Almus® 850 mg; M. Apotex® 850 mg; M. Kern 1000 mg; M. Sandoz® 850 mg
Carboximetilalmidón	• Repaglinida: R. Cinfa® 0,5 mg, 1 mg y 2 mg • Dapagliflozina+Metformina: Xigduo® 5/850 mg y 5/1000 mg
Amarillo naranja (E-110)	• Glimepirida: G. Actabis® 2 mg y 4 mg; G. Normon® 2 mg
Tartrazina (E-102)	• Glimepirida: G. Actabis® 2 mg y 4 mg; G. Stada® 2 mg y 4 mg
Aspartamo (E-951)	• Metformina: Dianben® 850 mg y 1000 mg sobres

• Exploraciones radiológicas con contrastes yodados. Se debe suspender el tratamiento hasta 24-48 horas después. Existe riesgo de insuficiencia renal aguda.

Los inhibidores de la alfa-glicosidasa no deben emplearse en:

- Alteraciones intestinales crónicas asociadas con trastornos de digestión y absorción.
- Patologías que empeoran con la acumulación de gases en el intestino: hernia, úlceras, etc.
- Insuficiencia renal grave.
- Insuficiencia hepática grave.

Las glitazonas están contraindicadas cuando el paciente presenta:

- Cetoacidosis diabética.
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia cardíaca.
- Tumor de vejiga activo o antecedentes de tumor de vejiga.

Las glinidas no deben utilizarse en caso de:

- Diabetes tipo I.
- Insuficiencia hepática.
- Cetoacidosis diabética.

Las gliptinas no deben administrarse en pacientes con:

- Diabetes tipo I.
- Cetoacidosis diabética.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Pancreatitis o antecedentes de pancreatitis.
- Insuficiencia cardíaca (saxagliptina).

Las gliflozinas están contraindicadas en:

- Diabetes tipo I.
- Cetoacidosis diabética.
- Insuficiencia renal.
- Tumor de vejiga activo o antecedentes de tumor de vejiga (dapagliflozida).

Tanto las gliptinas como las gliflozinas, son terapias antidiabéticas relativamente nuevas y su seguridad a largo plazo es desconocida.

El uso de los análogos de la GLP-1 se ha asociado con riesgo de desarrollar pancreatitis aguda, por lo que deben emplearse con especial precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis. Asimismo, no se recomienda su utilización en casos de insuficiencia renal grave o enfermedad renal en fase terminal.

¿Toma otros medicamentos?

Las sulfonilureas muestran una unión elevada a las proteínas plasmáticas. Su administración conjunta con ácido acetilsalicílico (AAS), anticoagulantes orales, cloranfenicol, fluconazol, enzima convertidora de

la angiotensina (IECA), inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) y miconazol oral aumenta el riesgo de sufrir hipoglucemia. Los diuréticos tiazídicos, el bicarbonato, los estrógenos, el carbón activado, la indapamida y la clortalidona pueden elevar el nivel de glucosa en sangre, por una disminución en la eficacia de las sulfonilureas.

La administración de metformina con cimetidina puede aumentar el riesgo de sufrir acidosis láctica. También pueden aumentar la glucemia los corticoides, los anticonceptivos orales, la fenotiazida y los bloqueadores de los canales de calcio.

Los inhibidores de la alfa-glicosidasa disminuyen la concentración plasmática de digoxina, principalmente con la acarbose. Su administración con neomicina aumenta las molestias gastrointestinales. Además, pueden dificultar la absorción de bloqueadores beta, tiroxina y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).

Las glinidas presentan interacciones con varios principios activos por inhibición o inducción enzimática y por inhibición del metabolismo de primer paso hepático. Así, aumenta el riesgo de hipoglucemia con trimetoprim, gemfibrozilo, itraconazol, ketoconazol, macrólidos, ciclosporina, IMAO, IECA, AINEs y bloqueadores beta. En cambio, aumenta el riesgo de hiperglucemia con anticonceptivos orales, rifampicina, carbamazepina, tiazidas, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

Existe riesgo de hipoglucemia por la administración conjunta de pioglitazona y gembifrozilo, y de hiperglucemia por su administración con rifampicina. Debido a que, tanto la pioglitazona como los AINEs se asocian a un incremento de

la retención de líquidos, es conveniente extremar la precaución de su uso en insuficiencia cardíaca.

El riesgo de interacciones clínicamente significativas por la administración de gliptinas junto con otros medicamentos es bajo. Únicamente se conocen interacciones con la digoxina y la ciclosporina, produciendo un ligero aumento de sus concentraciones plasmáticas.

El efecto diurético de las tiazidas y diuréticos de asa puede verse aumentado al administrarlos con gliptinas. Por lo tanto, aumentará el riesgo de deshidratación e hipotensión. Se aconseja vigilar a los pacientes tratados con digoxina y otros glucósidos cardíacos.

Respecto a los análogos de la GLP-1, no se han descrito interacciones significativas, excepto en los siguientes casos:

- La albiglutida puede provocar obstrucción intestinal si se administra conjuntamente con acarbose.
- Existe riesgo de hipoglucemia por la administración de dulaglutida con sitagliptina.
- Se debe evaluar regularmente el perfil lipídico de los pacientes tratados con estatinas y exenatida conjuntamente.
- Se recomienda un control de la INR más frecuente en los pacientes tratados con warfarina y derivados de las cumarinas y liraglutida.

Además, también hay que tener en cuenta que determinados principios activos modifican los valores de glucosa en sangre (ver tabla 2).

Existen también medicamentos que contienen azúcares en su composición: sacarosa, fructosa, lactosa o incluso, glucosa.

El azúcar que presentan las formas farmacéuticas orales líquidas suele oscilar entre 2 y 3,75 g/5 ml (aproximadamente, el equivalente a un azúcarillo). Se recomienda buscar otra alternativa terapéutica, bien sea jarabes sin estos edulcorantes o bien seleccionar otra forma farmacéutica. Las tabletas y pastillas para chupar contienen entre 1,2 y 4,5 g/unidad. Al tratarse de mono o disacáridos de absorción rápida y de uso limitado, no deberían alterar los niveles de glucemia de forma importante. No obstante, es preferible dispensar un medicamento que no lleve azúcares.

¿Qué debe saber el paciente?

¿Para qué es?

Los antidiabéticos orales están indicados en el tratamiento de la DM tipo 2 cuando las medidas dietéticas y el ejercicio físico no son adecuados para conseguir un control adecuado de la glucemia.

Existen pequeñas diferencias entre ellos en cuanto a su indicación:

– **Biguanidas** (metformina): indicada principalmente en pacientes que presentan sobrepeso. Puede utilizarse en monoterapia o en asociación con otros antidiabéticos orales o insulina en adultos y en niños mayores de 10 años y adolescentes en monoterapia o en combinación con insulina.

– **Sulfonilureas**: indicadas en pacientes con normopeso o sobrepeso ligero y pueden utilizarse solas o combinadas con otros antidiabéticos orales o con insulina.

– **Glinidas**: indicadas en el tratamiento de la DM no insulino dependiente en monoterapia o en asociación con la metformina cuando la dieta, el ejercicio y la disminución de peso son insuficientes como para controlar la hiperglucemia. En el caso de la nateglinida solo se utiliza en combinación con la metformina.

– **Inhibidores alfa-glucosidasas**: la acarbose está indicada en el tratamiento de la diabetes como coadyuvante en asociación con metformina, sulfonilureas o insulina. El miglitol está indicado solo o en asociación con sulfonilureas.

– **Glitazonas** (tiazolidindionas): indicadas en monoterapia cuando existe contraindicación de la metformina o en asociación con metformina o sulfonilurea, o con insulina, o también en triple terapia en combinación con metformi-

Tabla 2. Principios activos que modifican los valores de glucosa en sangre.

Fármacos que disminuyen la glucemia	Fármacos que aumentan la glucemia
AAS Atorvastatina Bisoprolol Bupropion Captopril Cilazapril Ciproheptadina Claritromicina Dexketoprofeno Enalapril Haloperidol IMAO Imidapril Orlistat Propranolol	Acetazolamida Adrenalina Antidepresivos tricíclicos Betaagonistas Carbonato de litio Diuréticos tiazídicos Estrógenos Furosemida Glucagón Glucocorticoides Heparina Indometacina Morfina Nitrofurantoína Tacrolimus Tiazidas

na y una sulfonilurea, especialmente en pacientes con sobrepeso.

– **Inhibidores de la DPP-4:** indicados para mejorar los niveles de glucosa en sangre, tanto en monoterapia como en terapia doble (en asociación con metformina o sulfonilurea o tiazolidindiona) o como en terapia triple (en combinación con sulfonilurea y merformina o tiazolidindiona y metformina) o con insulina.

– **Gliflozinas:** indicadas en adultos mayores de 18 años solas o en combinación con otros antidiabéticos incluida la insulina.

¿Cómo y cuándo tomarlo?

El paciente ha de tener información suficiente sobre pauta posológica y dosis para seguir adecuadamente el tratamiento. Se le debe ofrecer información nece-

saria para que se adhiera al tratamiento e insistirle que nunca debe suspender la administración de su/s medicamento/s sin consulta previa (ver tabla 3).

Factores adicionales a tener en cuenta

✓ Efectos adversos

La hipoglucemia es la complicación más frecuente y más temida del tratamiento far-

Tabla 3. Principios activos, presentaciones y pauta posológica para el tratamiento de la DM tipo 2.

Grupo farmacológico	Principio activo	Dosis inicial (mg/d)	Dosis máx. (mg/d)	Cómo tomar	Tomas diarias
Biguanidas	Metformina 850; 1000 mg <i>Dianben[®], Metformina EFG</i>	850	2.550	Durante o después de las comidas	1 a 3 tomas
Glitazonas (tiazolidindionas)	Pioglitazona 15; 30 mg <i>Actos[®], Glustin[®], Pioglitazona EFG</i>	15	45	En cualquier momento del día	1 toma
Inibidores de alfa-glucosidasas	Acarbosa 50; 100 mg <i>Glucobay[®], Acarbosa EFG</i>	150	600	Al inicio de las comidas	3 tomas
	Miglitol 50; 100 mg <i>Diastabol[®], Plumarol[®]</i>	150	300		
Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas)	Alogliptina 6,25; 12,5; 25 mg <i>Vipidia[®]</i>	25	100	Inmediatamente antes de las comidas principales	1 toma
	Linagliptina 5 mg <i>Trajenta[®]</i>	5	5		1 toma
	Saxagliptina 2,5; 5 mg <i>Onglyza[®]</i>	5	5		1 toma
	Sitagliptina 25; 50; 100 mg <i>Januvia[®], Ristabon[®], Tesavel[®], Xelevia[®]</i>	100	100		1 toma
	Vildagliptina 50 mg <i>Galvus[®], Jalra[®], Xiliarx[®]</i>	50	100		1 a 2 tomas
Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (gliflozinas)	Canagliflozina 100; 300 mg <i>Invokana[®]</i>	100	300	En cualquier momento del día e independientemente de las comidas	1 toma
	Dapagliflozina 10 mg <i>Forxiga[®]</i>	10	10		
	Empagliflozina 10; 25 mg <i>Jardiance[®]</i>	10	25		
Secretagogos de acción rápida (glinidas)	Nateglinida 60 mg <i>Starlix[®]</i>	180	540	30 min antes de las comidas	3 tomas
	Repaglinida 0,5; 1; 2 mg <i>Novonorm[®], Prandin[®], Repaglinida EFG</i>	0.5-1	16	Omitir la dosis si se salta una comida	
Sulfonilureas	Gliclazida 30; 60 mg <i>Diamicon[®], Gliclazida EFG</i>	30	120	30 min antes o durante las comidas	1 toma
	Glibenclamida 5 mg <i>Daonil[®], Glucolon[®]</i>	2.5	15		1 a 2 tomas
	Glimepirida 2; 4 mg <i>Amaryl[®], Roname[®], Glimepirida EFG</i>	1	4		1 toma
	Glipizida 5 mg <i>Minodiab[®]</i>	2.5	20		1 a 2 tomas
	Glisentida 5 mg <i>Staticum[®]</i>	2.5	20		1 a 2 tomas

macológico. Es poco frecuente pero grave, incluso mortal, siendo los ancianos los más susceptibles. Se considera límite el valor de 70 mg/dl. Es importante que tanto el paciente como las personas que conviven con él conozcan los síntomas característicos, como tratarla y qué situaciones pueden predisponer a que se produzca.

– **Biguanidas.** Los más frecuentes se presentan a nivel gastrointestinal, produciendo diarrea y dolor abdominal que suelen desaparecer con el tiempo y que pueden minimizarse si se inicia el tratamiento de forma escalonada y administrándolo con las comidas. También pueden ocasionar náuseas y vómitos, alteraciones del gusto (sabor metálico), pérdida de peso o mala absorción de la vitamina B12, provocando raramente anemia. El más grave, aunque infrecuente, es la acidosis láctica, es más habitual en pacientes con insuficiencia renal o alcoholismo. Debido a su mecanismo de acción es poco probable que produzca hipoglucemia, salvo que se combine con otros antidiabéticos o insulina.

– **Sulfonilureas.** El más importante y más grave es la posibilidad de producir hipoglucemia, aunque la incidencia suele ser menor que con la insulina. Los más frecuentes se producen a nivel gastrointestinal (náuseas, vómitos, hiperacidez...). Normalmente son dosis dependientes y se pueden minimizar dividiendo la dosis en varias tomas y aumentándola paulatinamente. También se han descrito aumento de peso y reacciones dermatológicas (prurito, eritema, urticaria, fotosensibilidad).

– **Secretagogos de acción rápida (gli-nidas).** Las reacciones adversas son similares a las sulfonilureas, produciendo aumento de peso e hipoglucemias con relativa frecuencia, sobre todo si se administra sin ingerir ningún alimento después. También se ha descrito trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia...

– **Inhibidores de las alfa-glucosidasas.** Es frecuente el dolor abdominal, meteorismo y diarrea, pero su incidencia disminuye si se empieza con dosis bajas, y se aumenta de forma paulatina y se sigue estrictamente la dieta recomendada.

– **Glitazonas.** Los más frecuentes son el aumento de peso y la retención de los líquidos, lo cual puede agravar o

desencadenar síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva. Se ha observado una mayor incidencia de fracturas óseas y de cáncer de vejiga. Presentan bajo riesgo de producir hipoglucemia.

– **Inhibidores de la DPP-4 (gliptinas).** En general, son bien tolerados y sus efectos adversos están mayoritariamente relacionados con la posible interferencia en el sistema inmune (la dipeptidil peptidasa es una proteína de la membrana celular de las células inmunes) y el riesgo de producir trastornos del páncreas.

Los más descritos son:

- Reacciones dermatológicas de hipersensibilidad (urticaria, angioedema).
- Trastornos pancreáticos: pancreatitis aguda y posible aumento del riesgo de cáncer de páncreas.
- Otros: trastornos gastrointestinales, cefaleas, infecciones urinarias, infecciones del tracto respiratorio alto.

No suelen producir hipoglucemias y no influyen sobre el peso.

– **Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) (glifozinas).** Los más frecuentes se deben a la diuresis osmótica derivada de su mecanismo de acción:

- Infecciones urinarias e infecciones micóticas genitales.
- Hipotensión postural.
- Aumento de la frecuencia y volumen urinario.
- Aumento de la creatinina sérica.
- Posible aumento del riesgo de cáncer de vejiga.

Presentan bajo riesgo de hipoglucemias y producen una ligera reducción de peso.

Otros aspectos de interés para el seguimiento

En el caso de que un paciente tratado con metformina vaya a someterse a una operación, debe suspender el tratamiento 48 horas antes y no reanudar hasta pasadas 48 horas para prevenir una posible acidosis láctica.

En el caso de las sulfonilureas, hasta un 20% de los pacientes no responden al tratamiento inicial (fracaso primario). De los que responden satisfactoriamente, alrededor de un 5% adicional van a fallar en el control de la glucemia cada año (fracaso secundario). Algunos fracasos

secundarios se resuelven cambiando de sulfonilurea. Se debe tener en cuenta que si se combinan con alcohol puede provocar una reacción de tipo disulfiram.

En caso de olvido de dosis, se recomienda actuar de la siguiente manera:

- En el caso de sulfonilureas, biguanidas, tiazolidindionas, gliptinas, agonistas del GLP-1, glifozinas, se recomienda administrar la dosis tan pronto como se acuerde, siempre que no esté próxima a la siguiente toma, en cuyo caso omitirá la dosis olvidada y continuará con la pauta habitual.
- En el caso de tratamiento con glinidas debe advertirse a los pacientes que omitan la dosis si se saltan una comida, ya que podría desencadenarse una hipoglucemia.
- En el caso de acarbose y miglitol, como su mecanismo de acción es por inhibición de la absorción de glúcidos, se recomienda tomar la dosis olvidada en la siguiente comida.

Puntos clave en la selección del tratamiento

– La elección del tratamiento debe ser personalizada y dependerá de varios factores:

- Características del paciente (obesidad, edad avanzada, insuficiencia renal...).
- Progresión de la enfermedad.
- Sensibilidad a la insulina.
- Riesgo de hipoglucemias.
- Si la hiperglucemia es fundamentalmente posprandial y/o hay alteración de la glucemia basal.

– El tratamiento de la DM2 debe comenzarse con dieta, pérdida de peso y ejercicio.

– La metformina es el medicamento de elección en monoterapia, junto con dieta y ejercicio, (salvo contraindicación o que no se tolere). Se dispone de amplia experiencia de uso y, además, ha demostrado producir pérdida de peso.

– Las sulfonilureas constituyen una segunda opción de tratamiento. La asociación metformina con sulfonilurea es la combinación más estudiada y con mayor experiencia de uso. Los problemas de hipoglucemia limitan en algunos casos su empleo, sobre todo aquellas sulfonilureas con semivida larga.

– Glinidas: controlan muy bien la hiperglucemia posprandial y son una buena alternativa a las sulfonilureas en

pacientes con horarios más irregulares, por su corto período de acción.

– Inhibidores de la DPP-4: no son tratamiento de primera línea, aunque en los últimos años se han convertido en la elección tras el fracaso con metformina, ya que presentan ventajas frente a sulfonilureas y metiglinidas debido a su efecto neutro sobre el peso y a la baja incidencia de hipoglucemias, lo que les convierte en una opción atractiva en el anciano o en pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible. Al ser de reciente comercialización, su perfil de seguridad a medio y largo plazo todavía no es bien conocido.

– Análogos resistentes del GLP-1: también de reciente comercialización, con lo cual la experiencia de uso es limitada. No suelen producir hipoglucemia y tienden a reducir el peso objetivo, de gran interés en caso de obesidad, pero su tolerabilidad y el tener que administrarse por vía subcutánea limita su uso. Son una opción en la triple terapia en lugar de insulina en pacientes obesos o en caso de problemas para la insulinización.

– Tiazolidindionas: requieren 10-12 semanas para conseguir su máxima eficacia. Su perfil de efectos adversos (edemas e insuficiencia cardíaca congestiva) limita su uso.

– Inhibidores de las alfa-glucosidasas: su asociación con metformina es segura, ya que no producen hipoglucemias, pero su eficacia es muy limitada y su limitación principal es la intolerancia digestiva. Por ello no suelen ser una alternativa a un segundo fármaco.

– Glifozinas: al ser de reciente comercialización, no se conocen sus efectos adversos y su toxicidad a largo plazo. No se recomiendan en pacientes mayores de 75 años, más susceptibles a sus efectos secundarios. Son de tercera línea cuando otros tratamientos no son adecuados.

Asociación de antidiabéticos para control de la glucemia

De forma general, la mayoría de guías clínicas proponen la recomendación en el tratamiento escalonado de la diabetes que se muestra en la figura 1. □

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (sede web). Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima>.

Bot Plus 2.0. [sede Web]. Consejo general de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid: 2013 [último acceso 20/05/2016]. Disponible en : <https://botplusweb.portalfarma.com/>
Diabetes. Panorama Actual del Medicamento 2013;38:987-1011.

Diez B, Seisdedos N. Dispensación informada de antidiabéticos orales. Argibideak 2008;18:9-11.
Ferrer García (SED), Fornos Pérez JA (SEFAC), coordinadores. Diabetes en situaciones específicas. En DIFAC, Diabetes en Farmacia Comunitaria [último acceso 20/05/2016].

García Soidán FJ, Malo García F, Modroño Freire MJ, López Álvarez JL, Novo Rodríguez JM, Martínez Vidal A et al. Diabetes Mellitus tipo 2. En: Guías clínicas. Fistera;2014 [último acceso 20/05/16]. Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/diabetes-mellitus-tipo-2/>.

Gottschalk M, Danne T, Vlainic A, Cara José F. Glimetipride versus metforminas monotherapy in pediatric patients with type 2 diabetes. Diabetes Care 2007;30:790-4.

Grupo de Diabetes de SEFAC, Grupo de Guías y Consensos de SED, Grupo Berbés. Guía práctica de Atención Farmacéutica al Paciente Diabético. 2ªed. Barcelona: EDITTEC; 2015. p: 65-70.

Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (IDPP-4) ¿Aportan para desplazar a los clásicos?. Infarma 2014;6:1-2.

Larrañaga B. Manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Sendagaia 2015;28:25-30.

Nuevos antidiabéticos: luces y sombras. Infac 2014;22:30-6.

Perfil de toxicidad de las glifozinas: incertidumbres sobre su seguridad. Boletín de farmacovigilancia de Catalunya 2014;12:17-20.

Sánchez R. Actualización en el tratamiento de la diabetes gestacional. Granada: Servicio de obstetricia y ginecología Hospital universitario; 2011.

Valdés E, Soto-Chacón E, Lahsen R, Barrera C, Candía P. Eficacia de los hipoglucemiantes orales en el control metabólico de pacientes con diabetes mellitus gestacional. Rev Med Chile 2008;136:915-20.

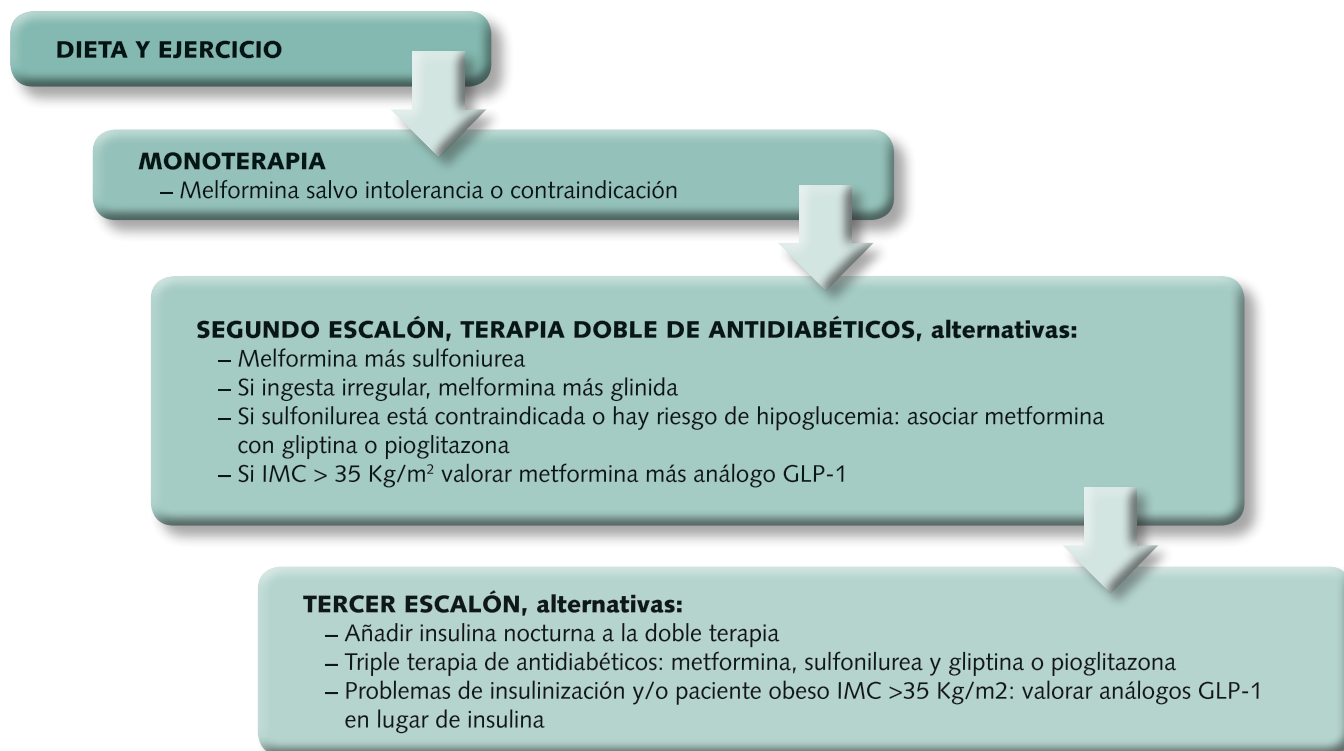


Figura 1. Algoritmo de derivación

Cuestionario de evaluación

Curso básico sobre diabetes

Tema 4. Antidiabéticos orales

1.- ¿Cuál de estos medicamentos pertenece a la categoría B de la FDA?

- a) Glibenclamida
- b) Exenatida
- c) Metformina
- d) Sitagliptina

2.- Señale qué afirmación es cierta con respecto a la metformina:

- a) Su uso se considera moderadamente seguro en madres lactantes
- b) Puede administrarse a niños a partir de los 2 años.
- c) Su uso está contraindicado en pacientes con sensibilidad a sulfamidas
- d) Presenta una interacción clínicamente relevante con los antifúngicos azólicos

3.- ¿Cuál de estos antidiabéticos actúa inhibiendo la absorción de glucosa?

- a) Alogliptina
- b) Miglitol
- c) Nateglinida
- d) Pioglitazona

4.- ¿Qué grupo de antidiabéticos no está contraindicado en insuficiencia renal?

- a) Glifozinas
- b) Glinidas
- c) Gliptinas
- d) Sulfonilureas

5.- ¿Qué grupo de antidiabéticos incrementa el efecto de los diuréticos tiazídicos?

- a) Glifozinas
- b) Gliptinas
- c) Inhibidores de alfa glucosidasa
- d) Sulfonilureas

6.- ¿Qué antidiabético debería usarse siempre asociado?

- a) Acarbosa
- b) Canaglifozina
- c) Nateglinida
- d) Pioglitazona

7.- ¿Cuál de estos grupos de antidiabéticos presenta mayor riesgo de producir hipoglucemias?

- a) Biguanidas
- b) Glifozinas
- c) Glitazonas
- d) Sulfonilureas

8.- ¿Cuál es el antidiabético de primera elección en pacientes diabéticos tipo 2 que no pueden controlar su glucemia con dieta y ejercicio?

- a) Glibenclamida
- b) Gliclazina
- c) Metformina
- d) Pioglitazona

9.- ¿Qué afirmación de las siguientes es cierta?

- a) Las glinidas suelen administrarse antes de las comidas
- b) Los inhibidores de la alfa glucosidasa deben administrarse después de las comidas
- c) Los inhibidores de la DPP-4 deben administrarse por la noche
- d) Las tiazolidinedionas deben administrarse antes de las comidas

10.- ¿Qué medicamento no debería utilizarse en fenilcetonúricos por contener aspartamo?

- a) Daonil
- b) Diamicon
- c) Dianben
- d) Minodiab

Respuestas correctas

1. c) Metformina
 2. a) Su uso se considera moderadamente seguro en madres lactantes
 3. b) Miglitol
 4. b) Glinidas
 5. a) Glifozinas
 6. a) Acarbosa
 7. d) Sulfonilureas
 8. c) Metformina
 9. a) Las glinidas suelen administrarse antes de las comidas
 10. c) Dianben