

PLM[®]
EDICIÓN 1
2013
COLOMBIA

Guía de la Diabetes Mellitus Tipo 2



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**





Guía de la Diabetes Mellitus Tipo 2

Realizado por:

CLAUDIA MILENA GÓMEZ GIRALDO, M.D.

Médica Cirujana, Universidad de Caldas (Manizales).

Especialista en Medicina Interna,
Universidad del Valle (Cali).

Especialista en Endocrinología, Pontificia Universidad
Javeriana (Bogotá).

Endocrinóloga, Hospital Universitario San Ignacio
(Bogotá) y Grupo ColSanitas Internacional (Bogotá).

Guía de la Diabetes Mellitus Tipo 2 es una publicación de PLM COLOMBIA, S.A. © 2013. Todos los derechos reservados. Se prohíbe la reproducción parcial o total por cualquier medio conocido o por conocerse. Todos los derechos reservados para su contenido, diagramas, ilustraciones, fotos y sumarios, incluyendo la traducción, para todos los países signatarios de la Convención Panamericana y de la Convención Internacional de Derechos de Autor. Los conceptos expresados en los artículos son responsabilidad de los autores y pueden no representar la opinión de la editorial o de las compañías patrocinadoras.

GUÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Director General PLM

Lic. Antonio Carrasco Ruiz

Directora Comercial Colombia

Constanza Riaño Rodríguez

Gerente Unidad de Negocios

Aura Victoria Quiñones M.

Médico Editor

Claudia Milena Gómez Giraldo, M.D.

Coordinador de Operaciones

Alfredo Rodríguez Vásquez

Diseño y Diagramación

Gina Tovar Q.

Clara Elena Rodríguez

Felipe Bonilla

Andrés F. Cuenca

Jeisson Andrés Arévalo G.

Cristian Morales

Diego Rojas



Guía de la Diabetes Mellitus
Tipo 2

Primera Edición 2013

Impreso en Colombia

Printed in Colombia

PLM COLOMBIA, S. A.

Calle 106 No. 54-81

PBX: 613-1111

Fax: 624-2335

Línea gratuita: 018000 912068

Bogotá, D. C., Colombia

© Derechos reservados.

Queda expresamente prohibida la transcripción, reproducción o transmisión total o parcial de esta obra por métodos electrónicos, mecánicos o fotocopias sin permiso previo y por escrito de PLM, S. A.

© All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or stored in a retrieval systems, electronics, mechanicals, photocopying or otherwise, without prior permission in writing from PLM COLOMBIA, S. A.

NOTAS PRELIMINARES

Los avisos insertos en esta publicación fueron ordenados y revisados por los interesados, razón por la cual asumen la responsabilidad que de los mismos se derive por su forma y contenido. Los editores reúnen, clasifican, imprimen y distribuyen la información acopiada y los avisos ordenados.

ISBN:

MÉXICO

PLM, S. A. de C.V.

Av. Barranca del

Muerto- Núm. 8

Col. Crédito Constructor

Delegación Benito Juárez

03940 México, D. F.

Tel.: 52 (55) 5480-7800

Fax: 52 (55) 5662-8746

Juan Carlos Betancourt

juan.betancourt@plmlatina.com

PLM COLOMBIA S. A.

Calle 106 No. 54-81

Bogotá, D. C., Colombia

PBX: (571) 613-1111

Fax: 624-2335

Línea gratuita:

018000 912068

Apartado Aéreo 52998

Constanza Riaño Rodríguez

constanza.riano@plmlatina.com

PLM ECUADOR

Calle Gonzalo Noriega

No. 39-18 y Portete

Quito

Tels.: (5932) 27 1403/1418

Fax: (5932) 27 1373

Andrés Villota

andres.villota@plmlatina.com

PLM PERÚ

(Perú), S. A.

Av. Javier Prado Este 1504

Urb. Corpac, San Isidro

Lima - Perú

Telefax: 224-1567, 223-2711

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

REGIÓN CENTROAMÉRICA Y

VENEZUELA

PLM VENEZUELA

Avda. Principal de La Urbina

Edificio Boulevard,

Caracas, Venezuela:

Local 2B

Tels.: (58) 212 243-6525,

243-8562, 241-0346

Bogotá, D. C., Colombia:

PBX: (571) 613-1111

Fax: 624-2335

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

REGIÓN CENTROAMÉRICA

PANAMÁ, NICARAGUA

Y COSTA RICA

Contacto en Colombia

PBX: (571) 613-1111

Fax: (571) 624-2335

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@plmlatina.com

GUATEMALA, EL SALVADOR Y HONDURAS

Avenida Reforma 7-62,

Zona 9,

Edificio Aristos Reforma, 6to.

Nivel, Oficina. 604

Guatemala, Guatemala

Tels. (502) 2385-0683 / 84

Fax: (502) 2385-1700

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@

plmlatina.com

OTROS PAÍSES

Av. Barranca del Muerto

Núm. 8

Col. Crédito Constructor,

México, D.F. 03940

Tel.: 52 (55) 5480-7800

Fax: 52 (55) 5662-8746

Hernando Fonseca Sierra

hernando.fonseca@

plmlatina.com

CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	9
TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2	14
Tratamiento no farmacológico.....	14
Recomendaciones nutricionales ²	15
Terapia médica nutricional ²	16
Recomendaciones de actividad física ²	17
Tratamiento farmacológico.....	19
Agentes antihiper glucémicos.....	19
Agentes orales e inyectables no insulínicos	19
Insulina	27
Implementación de estrategias de tratamiento	28
CONCLUSIONES.....	43
REFERENCIAS.....	44

GUÍA DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO 2

Guía de la Diabetes Mellitus Tipo 2

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que requiere tratamiento médico continuo, educación del paciente para que realice autocuidado y apoyo permanente del personal de salud, con el fin de prevenir las complicaciones agudas de la enfermedad y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

La diabetes es la epidemia del siglo XXI. En 2006, la asamblea general de la Organización de Naciones Unidas (ONU) concedió a esta patología la tipificación de epidemia global: por primera vez, los gobiernos reconocieron que una enfermedad no infecciosa representa una amenaza para la salud del mundo, tan seria como la de enfermedades infecciosas como VIH/SIDA, TBC y malaria.

La diabetes es una enfermedad común, creciente y altamente costosa. Solo en Estados Unidos, 25,8 millones de personas la padecen, lo que representa el 8,3% de la población. Es la primera causa de insuficiencia renal crónica, ceguera y amputaciones no traumáticas en el mundo.¹ Las personas con diabetes mellitus tipo 2 tienen 2 a 4 veces mayor riesgo de desarrollar un evento cardiovascular y su probabilidad de tener un evento coronario en los siguientes 10 años suele sobrepasar el 20%.

De los tipos existentes de esta enfermedad, más del 80% de los casos son clasificados como diabetes tipo 2 (véase tabla 1).² En este sentido, esta guía

se centra en el tratamiento no farmacológico y farmacológico de ese tipo de diabetes, resultante de un defecto progresivo en la secreción de insulina sobre un fondo de resistencia a la misma.

Tabla 1.
Clasificación de la diabetes.

Diabetes tipo 1	Dstrucción de la célula Beta, lo que usualmente lleva a deficiencia absoluta de insulina.
Diabetes tipo 2	Defecto progresivo en la secreción de insulina sobre un fondo de resistencia a la misma.
Otros tipos de diabetes	Defectos genéticos en la función de la célula Beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino y diabetes inducida por medicamentos.
Diabetes gestacional	Diabetes diagnosticada durante el embarazo, que claramente no es una diabetes pre-existente.

Por décadas, el diagnóstico de esta enfermedad se basó en tres criterios:

- Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dL
- Glucemia 2 horas después de una carga de glucosa de 75 gramos ≥ 200 mg/dL
- Glucemia aleatorizada en un paciente con síntomas de hiperglucemia ≥ 200 mg/dL.

En 2009, un comité internacional de expertos, que incluyó representantes de la Asociación Ameri-

cana de Diabetes (ADA), la Federación Internacional de Diabetes (IDF) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes (EASD), recomendó el uso de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) como prueba para el diagnóstico de la diabetes, con un umbral de 6,5%; este criterio diagnóstico fue adoptado por la ADA en 2010.³

Un resultado de una prueba en rango de diabetes debe confirmarse para descartar errores de laboratorio, a menos que el paciente tenga síntomas claros de hiperglucemia y una glucemia aleatorizada en plasma sea mayor o igual a 200 mg/dL. Preferiblemente se debe repetir la prueba utilizada, ya que la probabilidad de concordancia será mayor. Los criterios diagnósticos actuales de diabetes se resumen en la siguiente tabla.²

Tabla 2: Criterios diagnósticos de diabetes mellitus.

HbA1c \geq 6,5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por NGSP (National Glycohemoglobin Standardization Program) y estandarizada para el estudio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial).*

Glucemia en ayunas (i.e. ausencia de ingesta de calorías en 8 horas, cuando menos) \geq 126 mg/dL.*

Glucemia 2 horas después de una carga de glucosa de 75 gramos \geq 200 mg/dL.*

Glucemia aleatorizada en un paciente con síntomas de hiperglucemia \geq 200 mg/dL.

* En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por pruebas repetidas.

Reducir la HbA1c alrededor o a menos de 7% disminuye las complicaciones microvasculares de la enfermedad, si esto se alcanza tempranamente después del diagnóstico; se asocia con reducción a largo plazo de enfermedad macrovascular. Por lo tanto, un objetivo de HbA1c razonable para adultos no embarazados es 7%. En ciertos casos se puede sugerir metas de HbA1c más estrictas (e.g. 6,5%) para pacientes seleccionados individualmente, en caso de que se puedan conseguir sin aumentar el riesgo de hipoglucemia u otros efectos adversos del tratamiento. Los pacientes apropiados para buscar las metas nombradas podrían incluir aquellos con corta duración de la diabetes, esperanza de vida larga y sin enfermedad cardiovascular significativa.

Las metas de HbA1c menos estrictas, por su parte, (e.g. 8%) pueden ser apropiadas para pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, con esperanza de vida limitada, con complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, con comorbilidades extensas y con diabetes de larga data, en las cuales el objetivo general es difícil de alcanzar a pesar de un manejo adecuado.²

Los estudios Kumamoto⁴ y UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)^{5,6} confirmaron que el control glucémico intensivo se asoció con una disminución significativa en la incidencia de complicaciones microvasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En la cohorte de seguimiento a largo plazo del UKPDS, se observó persistencia del efecto del control glucémico temprano en la mayoría de las complicaciones microvasculares⁷. Posteriormente, se diseñaron estudios en pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración para evaluar, principalmente, el efecto del control glucémico intensivo en resultados cardiovasculares (estudios VADT,

ADVANCE y ACCORD): estos confirmaron el beneficio del control glucémico intensivo en los desenlaces microvasculares.⁸⁻¹²

En cuanto a las complicaciones macrovasculares, existe evidencia de que el tratamiento intensivo en los pacientes diabéticos tipo 2 recién diagnosticados puede reducir las tasas de eventos cardiovasculares a largo plazo. Durante el estudio UKPDS hubo una reducción del 16% en los eventos cardiovasculares (desenlace combinado de infarto de miocardio fatal o no fatal y muerte súbita) en el grupo de control intensivo frente al grupo de control estándar, aunque no alcanzó significancia estadística ($P = 0,052$). Sin embargo, después de 10 años de seguimiento, los pacientes originalmente asignados a un control glucémico intensivo tuvieron reducciones a largo plazo significativas en infarto de miocardio (15% con sulfonilurea o insulina como terapia inicial y 33% con metformina como tratamiento inicial) y en todas las causas de muerte (13% y 27%, respectivamente).⁷ Los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT incluyeron participantes que tenían diabetes tipo 2 más avanzada (duración media 8 a 11 años), quienes tenían enfermedad cardiovascular o múltiples factores de riesgo cardiovasculares. Estos estudios no encontraron reducción significativa en los desenlaces cardiovasculares con la terapia intensiva en comparación con la convencional.¹³

Adicionalmente, los hallazgos referentes a mortalidad en el estudio ACCORD y en análisis de subgrupos del estudio VADT sugieren que los riesgos potenciales de control intensivo de la glucemia pueden ser mayores que sus beneficios en ciertos pacientes, como aquellos con larga duración de la diabetes, historia conocida de hipoglucemia grave, arteriosclerosis avanzada y edad o fragilidad avan-

zadas. En este sentido, los prestadores de la salud deben estar atentos para prevenir la hipoglucemia grave en pacientes con esas características y no deben realizar intentos agresivos que busquen normalizar la HbA1c en quienes no se pueden alcanzar las metas de manera segura.

Las metas de control glucémico recomendadas para pacientes adultos hombres y mujeres no embarazadas se muestran en la tabla 3.²

Tabla 3. Metas de control glucémico recomendadas para pacientes adultos hombres y mujeres no embarazadas.

HbA1c	< 7%
Glucosa plasmática capilar preprandial	70-130 mg/dL
Glucosa plasmática capilar posprandial (1-2 horas después del inicio de comer)	< 180 mg/dL

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las intervenciones en el cambio de estilo de vida, tales como la dieta y la actividad física, son una parte fundamental del manejo de la diabetes. Por lo tanto, todos los pacientes deberían recibir educación con énfasis en recomendaciones nutricionales

y de actividad física al momento del diagnóstico de la enfermedad, idealmente enmarcadas en un programa integrado de manejo con sesiones de consejería periódicas.

A continuación se exponen las recomendaciones básicas que al respecto se deben dar a los pacientes con diabetes tipo 2, teniendo en cuenta que la obesidad hace parte fundamental de la patogenia de esta enfermedad y que la reducción de peso puede llevar a un mejor control.

Recomendaciones nutricionales²

- La mezcla de carbohidratos, proteínas y grasas se debe ajustar para conseguir las metas metabólicas y tratar de satisfacer, hasta donde sea posible, las preferencias del paciente con diabetes.
- Una estrategia clave para alcanzar las metas de control glucémico es la realización de conteo de carbohidratos y la elección de alimentos con bajo índice glucémico.
- La ingestión de grasas saturadas debe ser inferior al 7% del total de calorías diarias.
- Se debe reducir la ingesta de grasas trans al mínimo para disminuir el colesterol LDL e incrementar el colesterol HDL.
- La ingesta de alcohol debe limitarse a una bebida o menos para mujeres y a dos bebidas o menos para hombres, tomando precauciones extras en la prevención de hipoglucemia.
- La suplementación rutinaria con antioxidantes como vitaminas E y C y carotenos no se recomienda, debido a la falta de evidencia en su efi-

caja y preocupación acerca de su seguridad a largo plazo.

Terapia médica nutricional²

La terapia médica nutricional es un tratamiento basado en la nutrición, donde se comprueba el estado nutricional de una persona y se dan los alimentos o nutrientes apropiados para tratar la afección que lo aflige. Constituye un componente integral de la prevención, el manejo y el autocuidado de la diabetes.

A este respecto, resultados de estudios clínicos han reportado disminuciones de la HbA1c desde 0,25 a 2,9% en 3 a 6 meses de tratamiento, y el mayor impacto se ha alcanzado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de corta duración. Cuando se registran visitas al nutricionista periódicamente, mensuales o por lo menos 3 sesiones al año, múltiples estudios han demostrado que esta mejoría en la HbA1c se sostiene por 12 meses o más.² Asimismo, estudios en pacientes no diabéticos sugieren que la terapia médica nutricional reduce el colesterol LDL en 15 a 25 mg/dL o hasta el 16%,¹⁴ y confirman su beneficio en el manejo de la hipertensión arterial.^{14,15}

Tanto las dietas bajas en carbohidratos, como las bajas en grasa y las dietas mediterráneas, han mostrado acarrear una pérdida de peso similar después de 1 a 2 años de seguimiento.¹⁶⁻¹⁹ En un metanálisis se encontró que 6 meses después de iniciar el manejo, la dieta baja en carbohidratos se asoció con mejor control de los niveles de triglicéridos y del colesterol HDL que la dieta baja en grasas, pero el colesterol LDL fue significativamente más alto.²⁰

En pacientes con diabetes tipo 2, una pérdida de peso moderada (reducción de 5% del peso corporal) se asocia con disminución de la resistencia a la insulina y mejoría en el control de la glucemia y el nivel de lípidos, al igual que con una reducción de la presión arterial.²¹ El estudio Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) fue diseñado para determinar si la pérdida de peso a largo plazo mejora la glucemia y previene los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los resultados a un año mostraron que la intervención intensiva en los cambios del estilo de vida llevó a una pérdida de peso en promedio de 8,5%, lo cual se asoció con una reducción significativa de la HbA1c, reducción en algunos factores de riesgo cardiovascular y beneficios sostenidos por 4 años.^{22,23}

Recomendaciones de actividad física²

- Los adultos con diabetes debe realizar al menos 150 minutos semanales de actividad física aeróbica de moderada intensidad (50 a 70% de la frecuencia cardiaca máxima), distribuidos en al menos 3 días a la semana, con no más de dos días consecutivos sin realizar ejercicio.
- En ausencia de contraindicaciones, los adultos con diabetes tipo 2 deberían ser estimulados para que realicen ejercicios de resistencia por lo menos dos veces a la semana.

El ejercicio es una parte esencial del manejo de la diabetes. La actividad física realizada de manera regular ha mostrado mejoría en el control de la glucosa, reducción de factores de riesgo cardiovasculares, contribución a la pérdida de peso y mejoría en el bienestar. Las intervenciones de ejercicio estructurado de al menos 8 semanas de duración, reducen

la HbA1c en promedio en 0,66% en pacientes con diabetes tipo 2, aún sin cambios significativos en el índice de masa corporal.²⁴ Los ejercicios con niveles de intensidad más altos se asocian con mayor reducción en la HbA1c.²⁵ Los ejercicios de resistencia progresiva mejoran la sensibilidad a la insulina en pacientes hombres mayores con diabetes tipo 2, tanto o más que los ejercicios aeróbicos,²⁶ por lo que se recomienda adicionar este tipo de actividad física en el plan de cambios de estilo de vida en los pacientes diabéticos cuando no existan contraindicaciones.

Antes de iniciar cualquier tipo de actividad física, los profesionales de la salud deben evaluar a los pacientes para descartar la presencia de condiciones que contraindiquen ciertos tipos de ejercicio o predispongan a la aparición de lesiones como la hipertensión arterial no controlada, la neuropatía autonómica severa, la neuropatía periférica severa o antecedentes de lesiones en los pies, y la retinopatía proliferativa inestable; de acuerdo a esta valoración se darán las recomendaciones más apropiadas para cada paciente.

Una declaración reciente de la Asociación Americana de Diabetes, no recomienda el tamizaje para enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos asintomáticos, a la hora de iniciar un programa de actividad física. Los pacientes que usan insulina o secretagogos de insulina, por su parte, corren riesgo de tener hipoglucemia con la actividad física. Para las personas en estas terapias se recomienda la ingestión de carbohidratos extras, si los niveles de glucosa antes del ejercicio son inferiores a 100 mg/dL.²

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los objetivos generales del tratamiento farmacológico de la hiperglucemia son evitar los síntomas agudos osmóticos de la misma, evitar la inestabilidad de la glucosa sanguínea con el tiempo y prevenir o retrasar el desarrollo de las complicaciones crónicas de la diabetes, sin afectar la calidad de vida del paciente. A continuación se hará una revisión de los agentes antihiperoglucémicos disponibles en nuestro medio para buscar estos fines y, posteriormente, se expondrán las estrategias de tratamiento que las guías de manejo reciente desean implementar.

Agentes antihiperoglucémicos

La diabetes tipo 2 es una enfermedad heterogénea en cuanto a su patogénesis. Por tanto, los medicamentos antihiperoglucémicos que se utilizan para su manejo actúan sobre uno o más de los defectos fisiopatológicos que llevan a la aparición de esta enfermedad o modifican los procesos fisiológicos relacionados con el apetito, con la absorción de nutrientes o la excreción de los mismos. A continuación se hará una reseña de los agentes disponibles.

Agentes orales e inyectables no insulínicos

- **Metformina**

La metformina, medicamento de bajo costo, es una biguanida que sigue siendo el fármaco de primera línea más utilizado para tratar la diabetes tipo 2. Su mecanismo de acción implica la activación de la AMP quinasa, con reducción de la producción hepática de glucosa. Por lo general, es neutra en el peso con el uso crónico y no

aumenta el riesgo de hipoglucemia. Los efectos secundarios son principalmente gastrointestinales. Una complicación muy rara es la aparición de acidosis láctica, por lo tanto se debe tener precaución para evitar su uso en pacientes con alto riesgo de padecerla (por ejemplo, insuficiencia renal crónica avanzada, alcoholismo, hipoxemia crónica, deshidratación). Se cree que puede haber algunos beneficios cardiovasculares con el uso de este fármaco, pero los datos de los estudios clínicos no son abundantes.²⁷

- Dosificación de tabletas de metformina de liberación inmediata o solución para adultos: iniciar con 500 mg dos veces al día u 850 mg una vez al día, titular los incrementos en 500 mg por semana u 850 mg cada dos semanas. Si se requiere una dosis > 2.000 mg al día, se tolera mejor cuando se da en 3 dosis. La dosis máxima recomendada es de 2.550 mg al día.
- Dosificación de comprimido de liberación prolongada de metformina: iniciar con 500-1.000 mg una vez al día, la dosis se puede aumentar en 500 mg a la semana. La dosis máxima es de 2.000 a 2.500 mg una vez al día, según la marca.

- **Sulfonilureas**

Las sulfonilureas son la clase de agentes orales más antiguos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Actualmente se cuenta con las sulfonilureas de segunda generación, dentro de las que están la glibenclamida, la gliclazida, el glimepiride y la glipizida (véase dosificación de las sulfonilureas disponibles en Colombia en la tabla 4). Estos medicamentos son secretagogos de insulina que actúan cerrando los canales de potasio sensibles al ATP en las células beta del páncreas,

estimulando la liberación de insulina. Entre sus ventajas se cuentan las siguientes:

- Su uso está avalado por una amplia experiencia.
- Disminuyen complicaciones microvasculares de la diabetes, hecho evidenciado en el estudio UKPDS.
- Son efectivos en controlar rápidamente los niveles de glucosa.
- Su costo es bajo.

Sus desventajas, a su turno, son las siguientes:

- Su uso se asocia con modesto aumento de peso y riesgo de hipoglucemia.
- Estudios clínicos han demostrado tasas de falla secundaria más altas que con otros medicamentos.²⁷

Tabla 4.
Dosificación de sulfonilureas

Glibenclamida	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 2,5-5 mg/día, administrados con el desayuno o con la primera comida principal del día. En los pacientes más sensibles a los fármacos hipoglucemiantes, comenzar con 1,25 mg/día. • Aumentar la dosis en incrementos de no más de 2,5 mg/día a intervalos semanales, con base en la respuesta de la glucosa en sangre. • Mantenimiento de 1,25 a 20 mg/día, administrados en dosis únicas o divididas. Algunos pacientes (especialmente aquellos que reciben más de 10 mg/día) pueden tener una respuesta más satisfactoria con la dosificación dos veces al día. Dosis máxima: 20 mg/día. • Mantenimiento de 1,25 a 20 mg/día, administrados en dosis únicas o divididas. Algunos pacientes (especialmente aquellos que reciben más de 10 mg/día) pueden tener una respuesta más satisfactoria con la dosificación dos veces al día. Dosis máxima: 20 mg/día.
Gliclazida de liberación prolongada	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 30 mg una vez al día. • Aumentar la dosis en incrementos de 30 mg cada 2 semanas basado en los niveles de glucosa en la sangre del paciente. • Dosis máxima: 120 mg una vez al día.
Glimepirida	<ul style="list-style-type: none"> • Iniciar con 1-2 mg una vez al día, administrados con el desayuno o la primera comida principal del día. • Aumentar la dosis en incrementos de 1-2 mg cada 1-2 semanas basado en los niveles de glucosa en la sangre del paciente. • Dosis máxima de 8 mg al día.

- **Glinidas**

La Repaglinida y la Nateglinida son secretagogos de acción más corta, que estimulan la liberación de insulina a través de mecanismos similares a las sulfonilureas, pero se asocian con menos hipoglucemia. Disminuyen las excursiones posprandiales de glucosa. Como desventajas, se asocian con ganancia de peso, se requieren dosis más frecuentes y su costo es alto.²⁷

- **Tiazolidinedionas**

Las tiazolidinedionas son agonistas PPAR γ . Estos hipoglicemiantes son ligandos selectivos de una de las isoformas del receptor PPAR (receptor activado por proliferadores peroxisomales) que regulan el metabolismo de carbohidratos y lípidos, los cuales mejoran la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y reducen la producción hepática de glucosa. Como ventajas, no aumentan el riesgo de hipoglucemia y pueden ser más duraderas en su eficacia que las sulfonilureas y la metformina. Además, la pioglitazona (dosificación: 15 a 30 mg una vez al día) parece tener un modesto beneficio en reducción de eventos cardiovasculares. Por otro lado, otro agente de esta clase, la rosiglitazona, ya no está ampliamente disponible en el mercado debido a la preocupación de aumento del riesgo de infarto de miocardio. La pioglitazona, a su vez, recientemente se ha asociado con un posible riesgo de cáncer de vejiga.

Los efectos secundarios reconocidos de las tiazolidinedionas incluyen aumento de peso, retención de líquidos que conduce a la aparición de edemas e insuficiencia cardiaca en individuos

predispuestos y un mayor riesgo de fracturas óseas. Asimismo, su costo es alto.²⁷

- **Inhibidores de DPP-4**

Los inhibidores orales de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4) aumentan las concentraciones circulantes posprandiales de GLP-1 y GIP. Actualmente se cuenta con los siguientes en nuestro medio: sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina y linagliptina (véase dosificación de los inhibidores de DPP-4 disponibles en Colombia en la tabla 5). Su mayor efecto parece ser el aumento en la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón. Son neutros en el peso y por lo general son bien toleradas y no causan hipoglucemia; y tienen eficacia modesta sobre la reducción de HbA1c y pueden causar urticaria y angioedema. Se interroga su potencial efecto causal en pancreatitis. Sumado a lo anterior, su costo es alto.²⁷

Tabla 5. Dosificación de inhibidores de DPP-4.

Sitagliptina	• Dosis de 100 mg/día en una sola dosis.
	• Ajuste en falla renal:
	▶ Depuración de creatinina ≥ 50 mL/minuto: no requiere ajuste.
	▶ Depuración de creatinina ≥ 30 pero < 50 mL/minuto: 50 mg una vez al día.
	▶ Depuración de creatinina < 30 mL/minuto: 25 mg una vez al día.
	▶ Pacientes en diálisis: 25 mg una vez al día.
Vildagliptina	• Dosis de 100 mg, administrada como una dosis de 50 mg en la mañana y una dosis de 50 mg en la noche.
	• Ajuste en falla renal:
	▶ Depuración de creatinina ≥ 50 mL/minuto: No requiere ajuste.
	▶ Depuración de creatinina ≤ 50 mL/minuto: 50 mg una vez al día.
	▶ Pacientes en diálisis: 50 mg una vez al día.
Saxagliptina	• Dosis de 2,5-5 mg/día en una sola dosis.
	• Ajuste en falla renal:
	▶ Depuración de creatinina ≥ 50 mL/minuto: no requiere ajuste.
	▶ Depuración de creatinina ≤ 50 mL/minuto: 2,5 mg una vez al día.
	▶ Pacientes en diálisis: 2,5 mg una vez al día.
Linagliptina	• 5 mg una vez al día.
	• No requiere ajustes en falla renal.

- **Análogos de GLP-1**

Los agonistas inyectables del receptor de GLP-1 imitan los efectos del GLP-1 endógeno, estimulando la secreción pancreática de insulina de una manera dependiente de la glucosa, suprimiendo la producción de glucagón pancreático, entorpeciendo el vaciado gástrico y disminuyendo el apetito. En nuestro medio, actualmente se cuenta con exenatide de liberación inmediata. Su ventaja principal es la pérdida de peso, que es modesta en la mayoría de los pacientes, pero puede ser significativa en algunos. Además, estos fármacos no causan hipoglucemia.

Los efectos secundarios limitantes para su uso son las náuseas y los vómitos, que aparecen especialmente temprano en el curso del tratamiento. Las preocupaciones sobre un mayor riesgo de pancreatitis siguen sin resolverse. Asimismo, su costo es elevado.²⁷

Dosificación de exenatide de liberación inmediata: iniciar con 5 mcg dos veces al día, aplicada 60 minutos antes de una comida. Después de 1 mes, se puede aumentar la dosis a 10 mcg dos veces al día.

- **Inhibidores de la alfa glucosidasa**

Estos medicamentos retardan la absorción de carbohidratos a nivel intestinal. Disminuyen las excursiones posprandiales de glucosa, pero son raramente utilizados en nuestro medio por sus efectos secundarios gastrointestinales (principalmente flatulencias y diarrea), y su efecto modesto en la reducción de la HbA1c ⁽²⁷⁾.

Insulina

Debido a que la diabetes mellitus tipo 2 se caracteriza por presentar una disfunción progresiva de las células Beta del páncreas, la terapia de reemplazo con insulina es necesaria frecuentemente. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes puede mantener cierta secreción endógena de insulina, incluso en las etapas tardías de la enfermedad. En consecuencia, las estrategias más complejas de manejo intensivo que se utilizan en la diabetes tipo 1 no son típicamente necesarias.²⁷

Al inicio de la terapia, a menos que el paciente esté marcadamente hiperglucémico o sintomático, se añade solo una insulina "basal". Esta última proporciona una cobertura relativamente uniforme de insulina durante todo el día y la noche, principalmente para controlar la glucosa en sangre, suprimiendo la producción hepática de glucosa entre las comidas y durante el sueño. Para este fin, puede ser utilizada una insulina de acción intermedia (NPH) o una insulina análoga de acción prolongada (insulina glargina o insulina detemir); las dos últimas están asociadas con menor riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina NPH. Es posible que la insulina detemir se asocie con menor ganancia de peso. Las insulinas glargina y detemir tienen un costo mayor que la insulina NPH. Es de destacar que las dosis de las insulinas análogas pueden ser diferentes: el promedio de dosis con insulina detemir es más alto en los estudios comparativos.²⁷

Aunque la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 que requieren terapia con insulina pueden ser tratados con éxito con insulina basal sola, algunos, a causa de la progresiva disminución de la capacidad secretora de insulina del páncreas, requerirán

tratamiento con insulina prandial con análogos de acción corta (insulina lispro, insulina aspart o la insulina glulisina), las cuales se aplican justo antes de las comidas. Estas insulinas análogas dan lugar a un mejor control de la glucosa postprandial que la menos costosa insulina regular humana (insulina cristalina), cuyo perfil farmacocinético hace menos atractivo su uso en este contexto.²⁷

Implementación de estrategias de tratamiento

Para guiar a los médicos que tratan esta patología, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) convocaron a un grupo de trabajo conjunto para examinar las pruebas y elaborar recomendaciones para el tratamiento antidiabético en adultos hombres y mujeres no embarazadas con diabetes tipo 2, las cuales se exponen a continuación.²⁷

Terapia farmacológica inicial²⁷

- El medicamento recomendado como terapia inicial para tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2 es la metformina, mientras no exista contraindicación para el uso de la misma y sea bien tolerada. Debido a que los efectos gastrointestinales pueden ser frecuentes, este medicamento se debe iniciar a una dosis baja y realizar titulación gradual de la misma.
- Al momento del diagnóstico, los pacientes muy motivados, con HbA1c cercana a la meta (por ejemplo, <7,5%) podrían tener la oportunidad de realizar cambios en el estilo de vida durante

un periodo de 3 a 6 meses antes de iniciar medicamentos (generalmente, metformina). Las personas con hiperglucemia moderada o en quienes se prevé que los cambios del estilo de vida no van a ser exitosos, deben iniciarse rápidamente con un agente antidiabético (también metformina) al momento del diagnóstico, que luego puede ser modificado o posiblemente suspendido si los cambios de estilo de vida son exitosos.

- En pacientes con diabetes tipo 2 recién diagnosticada y HbA1c muy alta ($\geq 9\%$) tienen poca probabilidad de alcanzar las metas con monoterapia. En estos pacientes se justifica iniciar de entrada con combinación de dos agentes no insulínicos o con insulina en ciertas circunstancias, por ejemplo si el paciente presenta síntomas de hiperglucemia o si tiene la glucemia marcadamente elevada (glucosa $> 300\text{--}350$ mg/dL) o HbA1c $\geq 10\text{--}12\%$. La terapia con insulina es obligatoria en pacientes que exhiban características catabólicas, o que tengan cetonuria. En cuanto los síntomas de glucotoxicidad hayan resuelto y el estado metabólico se estabilice, se puede intentar disminuir o retirar la insulina y cambiar el manejo a agentes antihiper-glucémicos no insulínicos.
- Si la metformina no puede utilizarse, deben elegirse en su lugar medicamentos como sulfonilureas, glinidas, pioglitazona o un inhibidor de DPP-4. En caso de que la pérdida de peso sea un aspecto esencial de la terapia, se puede iniciar manejo con un agonista del receptor de GLP-1.

Terapia médica combinada doble

- Si el paciente está en monoterapia (preferiblemente, metformina) a la máxima dosis tolerada y la meta de HbA1c no se ha alcanzado en aproximadamente 3 meses, se debe adicionar un segundo agente oral, un agonista del receptor de GLP-1 o insulina.
- Para la elección del segundo agente de manejo se debe utilizar un enfoque centrado en el paciente. Las consideraciones a tener en cuenta incluyen la eficacia, el costo, los efectos secundarios, el efecto en el peso, las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y las preferencias del paciente, ya que los estudios clínicos a largo plazo que comparan la metformina en combinación con otros agentes son escasos y, por lo tanto, no existe suficiente evidencia para declarar que un medicamento sea mejor que otro en lo referido a la combinación con metformina.
- En un metanálisis de estudios controlados con placebo, se evaluaron diferentes fármacos (sulfonilureas, tiazolidinedionas, inhibidores de la alfa-glucosidasa) como tratamiento adicional a metformina. Las reducciones en HbA1c con las diferentes clases medicamentos fueron las siguientes: sulfonilureas, 0,85 (IC 95% 0,78-0,94); inhibidores de la alfa-glucosidasa, 0,61 (IC 95% 0,55-0,67); y tiazolidinedionas, 0,42 (IC 95% 0,40-0,44). En comparación directa, las sulfonilureas inducen una reducción mayor en la HbA1c que las tiazolidinedionas, con efectos similares a la insulina.²⁸

Combinación de metformina con sulfonilureas

La metformina tiene un efecto glucémico aditivo cuando se administra en combinación con una sulfonilurea.

Combinación de metformina con glibenclamida

- Mecanismo de acción fisiopatológico²⁹
 - Esta combinación aborda de forma simultánea dos mecanismos de acción diferentes, aunque complementarios, para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.
 - ❖ La glibenclamida es una sulfonilurea de segunda generación que aumenta la secreción de insulina. Estimula la liberación de insulina por las células beta del páncreas, por inhibición de los canales de potasio sensibles a ATP; ello resulta en la despolarización de la membrana celular, con la consiguiente apertura de los canales de calcio. A medida que aumenta el calcio intracelular, se estimula la liberación de insulina. Se ha sugerido que la glibenclamida activa la glucógeno fosforilasa alfa y aumenta los niveles celulares de fructosa 2,6-bifosfato, lo que resulta en reducción de la gluconeogénesis y la potenciación de la glucólisis en el hígado.
 - ❖ La metformina es una biguanida. Se cree que el principal mecanismo de acción por el cual se disminuyen los niveles de glucosa es una reducción de la gluconeogénesis hepática. La fosforilación de las proteínas CREB da lugar a disminución en la expresión de genes

para la gluconeogénesis y una reducción de los ácidos grasos libres, lo que resulta en que haya menos sustrato para la gluconeogénesis. Además, la metformina aumenta la captación de glucosa en los tejidos periféricos mediada por insulina. Datos recientes sugieren que este fármaco puede estimular el GLP-1 por aumento de la expresión de genes que codifican para receptores de GLP-1 y GIP (polipéptido insulínico dependiente de la glucosa), aumentando de este modo los efectos de GIP y GLP-1 sobre la secreción de insulina.

- Considerar su uso en:²⁹ pacientes con diabetes tipo 2 no controlados en monoterapia, sin falla renal o sin enfermedad cardiovascular.
- Eficacia clínica
 - ❖ Mejoría de la glucosa plasmática en ayunas, reducción de la HbA1c y mejoría de la glucosa posprandial.²⁹
 - ❖ Mayor probabilidad de alcanzar meta de HbA1c < 7%.²⁹
 - ❖ Eficacia de metformina sola: la eficacia de la metformina se demostró en un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado, que comparó metformina versus placebo.³⁰ La disminución de la concentración de glucosa plasmática en ayunas fue de 52 ± 5 mg/dL a 189 ± 5 mg/dL en el grupo de metformina mientras que aquellos en el grupo placebo experimentaron un aumento de la glucosa plasmática en ayunas 6 ± 5 mg/dL a 244 ± 6 mg/dL ($p < 0,001$). La HbA1c se redujo en $1,4 \pm 0,1\%$ en el grupo de metformina,

mientras que aumentó en un $0,4 \pm 0,1\%$ en el grupo de placebo ($p < 0,001$).

❖ Eficacia de metformina más glibenclamida (combinación libre)

El estudio anterior³⁰ también evaluó a las personas que no pudieron llegar a las metas en un mínimo de cuatro semanas de tratamiento dietético más 20 mg/día de glibenclamida. Estos pacientes fueron asignados a recibir metformina, glibenclamida, o una combinación libre de metformina y glibenclamida. Quienes recibieron los dos medicamentos combinados tuvieron menor concentración de glucosa plasmática en ayunas frente a aquellos que recibieron glibenclamida sola (187 ± 4 mg/dL frente a 261 ± 4 mg/dL, $p < 0,001$) y de HbA1c ($7,1 \pm 0,1\%$ frente a $8,7 \pm 0,1\%$, $p < 0,001$). Los que tomaron metformina experimentaron eficacia similar a la del grupo tratado con glibenclamida.

❖ Eficacia de metformina más glibenclamida (combinación de dosis fijas):

Otro estudio, aleatorizado y doble ciego, evaluó la eficacia de la combinación de dosis fijas de metformina más glibenclamida en 411 pacientes con diabetes tipo 2 no controlados adecuadamente con metformina sola.³¹ Los participantes fueron asignados a recibir 500 mg de metformina o glibenclamida 5 mg en monoterapia, glibenclamida-metformina 2,5 mg/500 mg o glibenclamida-metformina 5 mg/500 mg. Los que recibieron glibenclamida-metformina 2,5 mg/500 mg tuvieron la mayor reducción media de HbA1c de 1,2% en comparación con una reducción del 0,9%

en el grupo de combinación 5 mg/500 mg, 0,2% en el grupo de metformina y 0,3% en el grupo de glibenclamida. Hubo una diferencia significativa entre los grupos de tratamiento combinado y los grupos de monoterapia ($p < 0,05$), pero no hubo diferencia significativa entre los grupos de combinación en cuanto a reducción de HbA1c. Setenta y cinco por ciento y 64% de los pacientes que recibieron glibenclamida-metformina 2,5/500 mg y 5/500 mg, respectivamente, alcanzaron una HbA1c $< 7\%$, en comparación con 42% en el grupo de glibenclamida sola y 38% para el grupo de metformina sola ($p = 0,001$). Los pacientes que estuvieron en los grupos de glibenclamida-metformina requirieron menor toma de tabletas diarias. También requirieron menor dosis media final de glibenclamida y metformina. Con glibenclamida-metformina 2,5/500 mg requirieron 6,1/1.225 mg, con glibenclamida-metformina 5 mg/500 mg requirieron 11,7/1.170 mg, con glibenclamida sola requirieron 13,4 mg y con metformina sola requirieron 1.660 mg.

Un estudio similar se llevó a cabo para probar la eficacia de glibenclamida-metformina en los pacientes que no alcanzaron el control glucémico con glibenclamida más dieta y ejercicio.³² Los grupos de combinación fija de glibenclamida-metformina 2,5/500 mg y 5/500 mg, redujeron igualmente la HbA1c media en un 1,7% más, comparado con glibenclamida sola ($p < 0,001$) y en un 1,9% más, comparados con metformina sola ($p < 0,001$).

La combinación de glibenclamida-metformina también se estudió en pacientes adultos con diabetes tipo 2 inadecuadamente controlada con dieta

y ejercicio.³³ Los sujetos fueron asignados al azar a la terapia, ya sea con glibenclamida-metformina 1,25/250 mg, 500 mg de metformina o 2,5 mg de glibenclamida. Después de 16 semanas de tratamiento, los del grupo de glibenclamida-metformina experimentaron una reducción media de HbA1c del 2,3% respecto al valor basal ($8,8 \pm 1,5\%$), mientras que los del grupo de metformina y glibenclamida experimentaron reducciones de 1,5 y 1,9% comparados con el valor inicial ($8,5\% \pm 1,4$ y $8,7 \pm 1,4\%$), respectivamente ($p = 0,003$).

- Presentación, dosis y administración²⁹
 - ❖ Glibenclamida-metformina viene en tabletas que contienen 1,25 mg de glibenclamida con 250 mg de metformina, 2,5 mg de glibenclamida con 500 mg de metformina y 5 mg de glibenclamida con 500 mg de metformina.
 - ❖ La dosis debe ser individualizada; se debe iniciar con dosis bajas y titular de forma gradual hasta alcanzar la meta deseada.

Dosificación en adultos sin tratamiento previo con sulfonilurea o metformina: iniciar con 1,25 mg/250 mg una vez al día con una comida. Los pacientes con HbA1c > 9% o glucosa plasmática en ayunas > 200 mg/dL pueden comenzar con 1,25 mg/250 mg dos veces al día con las comidas. La dosificación puede aumentar en 1,25 mg/250 mg, en intervalos no inferiores a 2 semanas. La dosis diaria máxima es de 10 mg/2.000 mg. Las dosis de 5 mg/500 mg no deben utilizarse como tratamiento inicial, debido al riesgo de hipoglucemia.

Dosificación en adultos previamente tratados con una sulfonilurea o metformina solas: iniciar con 2,5 mg/500 mg o 5 mg/500 mg dos veces al día con

las comidas. La dosificación puede aumentar en no más de 5 mg/500 mg a intervalos de no menos de 2 semanas. Dosis diaria máxima: 20 mg/2.000 mg.

- ❖ La combinación glibenclamida-metformina debe administrarse con los alimentos, aprovechando el aumento de la absorción temprana de glibenclamida visto en combinación con metformina y que resulta en una disminución de la glucosa posprandial. Esto ha dado lugar a un esquema de dosificación de dos veces al día para el comprimido de combinación.

- **Ventajas²⁹**

- ❖ La carga de tabletas se reduce, a la vez que se trata una enfermedad multifactorial a través de dos mecanismos de acción diferentes.
- ❖ Simplicidad en la administración de los medicamentos.
- ❖ Décadas de experiencia clínica con los dos medicamentos, ya sea solos o juntos.
- ❖ Menor costo de la medicación.

- **Desventajas²⁹**

- ❖ Los efectos secundarios potenciales del tratamiento de glibenclamida-metformina son los mismos que los de cada fármaco individual.
 - ❖ Existe riesgo de aumento de peso modesto e hipoglucemia por glibenclamida.
 - ❖ Existe riesgo de alteración del precondicionamiento isquémico cardiaco con el uso de glibenclamida, una adaptación protectora a isquemia previa; por esto, se recomienda tener precaución de uso en pacientes con enfermedad cardiovascular.
-

- ❖ Los hipoglucemiantes orales (sulfonilureas) pueden estar asociadas con un aumento de la mortalidad cardiovascular en comparación con tratamiento con dieta sola o dieta más insulina, pero hay que tener en cuenta que los datos para justificar esta asociación son limitados y varios estudios, entre los que se incluye uno prospectivo de gran tamaño (UKPDS), no han apoyado esta asociación. La metformina no parece compartir este riesgo.
- ❖ Las reacciones adversas más comunes con el uso de metformina son gastrointestinales (i.e. diarrea, náuseas, emesis y dolor abdominal), especialmente con uso inicial. También existe la rara posibilidad de acidosis láctica, especialmente en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática, hipoxemia y deshidratación (véase tabla 6).²⁹

Tabla 6. Ventajas y desventajas de la combinación glibenclamida-metformina

Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> ❖ La combinación aborda simultáneamente dos mecanismos de acción diferentes pero complementarios. ❖ Fácil administración. ❖ Mejoría en la adherencia al tratamiento. ❖ Mejoría en los índices glicémicos HbA1c, glucosa plasmática en ayunas y glucosa posprandial, en comparación con placebo. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Mejoría en los índices glicémicos en comparación con metformina o glibenclamida solas. ❖ Aumento en el riesgo de hipoglucemia. ❖ Aumento de peso. ❖ Aparición de efectos secundarios gastrointestinales: diarrea, náuseas, emesis y dolor abdominal. ❖ Riesgo potencial de acidosis láctica. ❖ Riesgo potencial de perjudicar el preacondicionamiento isquémico.

La combinación de metformina con sulfonilureas de acción más corta como la glipizida, tiene menos probabilidad de causar hipoglucemia que la combinación de metformina con glibenclamida; por lo tanto, se la prefiere en pacientes de edad avanzada.

Combinación de metformina con inhibidores de DPP-4 y análogos del receptor de GLP-1

Los inhibidores de DPP-4 combinados con metformina tienen adecuada eficacia, menor tasa de hipoglucemias y se asocian con pérdida de peso

cuando se comparan con la combinación sulfonilurea-metformina.³⁴⁻³⁶

En un estudio de 52 semanas se comparó la sitagliptina (100 mg/día) con glipizida (hasta 20 mg/día) en pacientes inadecuadamente controlados con metformina sola (HbA1c basal 7,5%). La HbA1c disminuyó 0,7% en ambos grupos. Las tasas de hipoglucemia fueron significativamente más altas en el grupo tratado con glipizida (32%) frente al tratado con sitagliptina (5%) ($p < 0,001$).³⁴ El tratamiento con sitagliptina se asoció a pérdida de 1,5 kg de peso desde el basal, comparado con ganancia de 1,1 kg de peso con glipizida ($p < 0,001$, diferencia entre ambos grupos). En el seguimiento a 2 años, la eficacia glucémica y la pérdida de peso se mantuvieron en el grupo de sitagliptina, con menor incidencia de hipoglucemia en comparación el grupo de glipizida.³⁵ El mayor beneficio de la combinación de un inhibidor de DPP-4 con metformina sobre la combinación glibenclamida-metformina se da en los pacientes con alto riesgo de hipoglucemia, así como en los que se benefician de la reducción de peso.

Un metanálisis publicado en el año 2012³⁷ tuvo como objetivo comparar la mejoría en el control glucémico, los cambios en el peso corporal y la tasa de eventos adversos en estudios comparables que utilizaban terapias basadas en incretinas adicionadas a metformina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se incluyeron estudios con una duración de 16 a 30 semanas: 21 de ellos cumplieron los criterios de inclusión, 7 utilizaron un agonista del receptor de GLP-1 de acción corta (exenatide dos veces al día), 7 utilizaron un agonista del receptor de GLP-1 de acción prolongada (liraglutide o exenatide LAR), mientras que 14 estudios examinaron los inhibi-

dores de DPP-4. En todos los estudios, la terapia basada en la incretina redujo las concentraciones de HbA1c. La reducción de la HbA1c fue significativamente mayor en los grupos de estudio con agonistas del receptor de GLP-1 de acción prolongada que con los otros dos grupos (ambos $p < 0,001$), mientras que no hubo diferencias entre exenatide de acción corta y los inhibidores de la DPP-4. En todos los grupos de estudio, hubo una correlación lineal negativa entre la HbA1c basal y el cambio en la HbA1c ($r = -0,70$, $p < 0,001$). La glucosa en ayunas también disminuyó significativamente más en los grupos de estudio con agonistas del receptor de GLP-1 de acción prolongada (liraglutide o exenatide LAR) que en los que recibieron exenatide de acción corta dos veces al día, o inhibidores de DPP-4 (ambos $p < 0,001$). Por otra parte, el peso corporal se redujo de manera similar en los dos grupos con agonistas del receptor de GLP-1 y no se alteró significativamente en los grupos con los inhibidores de la DPP-4. Los eventos adversos fueron raros, aparte de aumento de la incidencia de náuseas y vómitos con los agonistas del receptor de GLP-1.

Combinación de metformina con tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas disminuyen los niveles de glucemia mucho más cuando son combinadas con metformina. En un estudio de pacientes con inadecuado control glucémico en monoterapia con metformina, la adición de pioglitazona (30 mg al día) resultó en una mejoría significativa en los niveles de HbA1C, en los valores de glucosa en sangre en ayunas y en las medidas de sensibilidad a la insulina en comparación con placebo³⁸. Los valores medios de HbA1c disminuyeron en 0,6% en los pacientes que recibieron metformina más pioglitazona y au-

mentaron en 0,2% en los pacientes que recibieron metformina más placebo.

Combinación de metformina con glinidas

Las meglitinidas también se pueden administrar en combinación con metformina, lo que resulta en un control glucémico superior que con cualquiera de los dos agentes utilizado en monoterapia. Un estudio aleatorio a dos años de tratamiento inicial de pacientes con diabetes tipo 2, comparó nateglinida-metformina versus glibenclamida-metformina y concluyó que ambos regímenes de manejo tenían una eficacia similar en la reducción de la HbA1C, pero los episodios de hipoglucemia fueron más comunes en pacientes tratados con la segunda combinación que con la primera.³⁹

Terapia médica combinada triple

- Algunos estudios han mostrado ventajas al añadir un tercer agente no insulínico a pacientes en terapia combinada dual que aún no estén en metas de control glucémico.
- Cuando la HbA1c es igual o mayor que 8,5%, es improbable que otro agente oral permita alcanzar las metas; en ese caso, se debe considerar el uso de insulina.
- Si se opta por la combinación triple excluyendo el uso de insulina, el paciente debe ser monitoreado de forma cercana, a la vez que debe reconsiderarse el uso de insulina en caso de que esta terapia no sea exitosa.
- Se debe tener en cuenta que utilizar la terapia combinada triple de medicamentos no insulínicos aumentan los riesgos de interacciones medicamentosas y reacciones adversas medica-

mentos, y el costo de la terapia, a la vez que disminuye la adherencia al tratamiento.

Transición a insulina y titulación de insulina

- Dada la naturaleza progresiva de la diabetes mellitus tipo 2, la terapia con insulina eventualmente se indica para muchos de los pacientes con esta enfermedad.
- Típicamente se inicia insulina basal en una sola aplicación diaria, a dosis bajas (0,1-0,2 U/kg/día), aunque en hiperglucemias severas se pueden necesitar dosis tan altas como 0,3-0,4 U/kg/día.
- Es preciso educar al paciente para que realice autotitulación de la dosis de insulina. El automonitoreo diario de los niveles de glucosa es indispensable para que el autoajuste se pueda llevar a cabo.
- Se debe considerar la adición de una insulina prandial a la hora de comer cuando los niveles posprandiales de glucosa estén muy elevados (> 180 mg/dL). Esta estrategia se sugiere, principalmente, cuando la glucosa en ayunas está en metas, pero la HbA1c sigue por fuera de los objetivos deseados. Inicialmente se debe adicionar la insulina prandial antes de la comida con la excursión más alta de glucosa. En caso de ser necesario, se debe adicionar una segunda inyección sobre la siguiente comida con la excursión más alta y luego sobre la comida con menor excursión, en caso de que no se consigan las metas.
- La metformina frecuentemente se continúa cuando se adiciona insulina, ya que los estudios han mostrado menor ganancia de peso cuando se usan en combinación. Los secretagogos de insulina pueden utilizarse en adición a la insu-

lina basal, pero deberían suspenderse en caso de que se adicione insulina prandial por el alto riesgo de hipoglucemia. Las tiazolidinedionas deberían suspenderse en pacientes a los que se agregue insulina en la mayoría de ocasiones, ya que aumentan la aparición de edemas y la ganancia de peso; empero, pueden ser de utilidad en pacientes que usan altas dosis de insulina, ya que actúan como sensibilizadores de la misma y pueden ayudar a reducir la HbA1c. En cuanto a los inhibidores de DPP-4 y a los agonistas de los receptores de GLP-1, existen datos que muestran los beneficios de estas terapias combinadas con insulina, aunque el costo del tratamiento se eleva.

CONCLUSIONES

- Los objetivos de control glucémico para los pacientes y la escogencia de la terapia antihiper glucémica a utilizarse deberían ser individualizados.
- La educación sobre la enfermedad, la dieta y la actividad física son fundamentales en el manejo de la diabetes tipo 2.
- A menos de que existan contraindicaciones, la metformina es la terapia inicial de primera línea.
- Después del uso de metformina es plausible adicionar 1 o 2 agentes antihiper glucémicos no insulínicos, tratando en lo posible de minimizar los efectos adversos de los medicamentos.
- En el curso de la enfermedad, muchos pacientes requieren uso de insulina para buscar un control metabólico adecuado, ya sea sola o en combi-

nación con otros agentes para el manejo de la diabetes.

- Todas las decisiones del tratamiento deben hacerse en conjunto con el paciente mientras sea posible, poniendo especial cuidado a las preferencias y a las necesidades del mismo.
- La reducción del riesgo cardiovascular debe ser un objetivo primordial de la terapia.

REFERENCIAS

1. National diabetes factsheet: National estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011 [Internet]. 2011. Disponible en: <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013. *Diabetes Care*. 2013 Jan;36 Suppl 1:S11-66.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 (Suppl.1):S62– S69.
4. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, 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-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28: 103–117.
5. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352: 854–865.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
 7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–89.
 8. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–39.
 9. Moritz T, Duckworth W, Abraira C. Veterans Affairs Diabetes Trial corrections. *N Engl J Med* 2009;361:1024–5.
 10. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–72.
 11. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD Trial Group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–30.
 12. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363: 233–44.
 13. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycemic 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;32:187–92.
 14. Van Horn L, McCoin M, Kris-Etherton PM, et al. The evidence for dietary prevention and treatment of cardiovascular disease. *J Am Diet Assoc* 2008;108:287–331.
-

15. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al.; DASH Collaborative Research Group. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997;336:1117–24.
 16. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med* 2003;348: 2082–90.
 17. Stern L, Iqbal N, Seshadri P, et al. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2004; 140:778–85.
 18. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO, et al. Weight and metabolic outcomes after 2 years on a low-carbohydrate versus low-fat diet: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:147–57.
 19. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008;359:229–41.
 20. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006;166:285–93.
 21. Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X, et al.; American Diabetes Association; North American Association for the Study of Obesity; American Society for Clinical Nutrition. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies. A statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067–73.
 22. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2007; 30:1374–83.
-

23. Wing RR; Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1566–75.
24. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–27.
25. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardio-respiratory fitness in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071–81.
26. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Strasser B, et al. The relative benefits of endurance and strength training on the metabolic factors and muscle function of people with type 2 diabetes mellitus. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:1527–33.
27. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al.; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364–79.
28. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Comparison of different drugs as add-on treatments to metformin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 79:196.
29. Lamos EM, Stein SA, Davis SN. Combination of glibenclamide-metformin HCl for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2012 Dec;13(17):2545-54.
30. De Fronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The multicenter metformin study group. *N Engl J Med* 1995;333(9):541-9.
31. Marre M, Howlett H, Lehert P, Allavoine T. Improved glycaemic control with metformin-glibenclamide combined tablet therapy (glucovance) in type 2 diabetic patients inadequately controlled on metformin. *Diabet Med* 2002;19(8):673-80.

32. Blonde L, Rosenstock J, Mooradian AD, et al. Glyburide/metformin combination product is safe and efficacious in patients with type 2 diabetes failing sulphonylurea therapy. *Diabetes Obes Metab* 2002;4(6):368-75.
 33. Garber AJ, Donovan DS Jr, Dandona P, et al. Efficacy of glyburide/metformin tablets compared with initial monotherapy in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3598-604
 34. Nauck MA, Meininger G, Sheng D, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: A randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
 35. Seck T, Nauck M, Sheng D, et al. Safety and efficacy of treatment with sitagliptinorglipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study. *Int J Clin Pract* 2010;64(5):562-76.
 36. Goke B, Gallwitz B, Eriksson J, D1680C00001 Investigators. Saxagliptinis non-inferior toglipizide in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: a 52-week randomized controlled trial. *Int J Clin Pract* 2010;64(12):1619-31
 37. Deacon CF, Mannucci E, Ahrén B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes—a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012 Aug;14(8):762-7. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01603.x. Epub 2012Apr 24.
 38. Einhorn D, Rendell M, Rosenzweig J, et al. Pioglitazone hydrochloride in combination with metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled study. The Pioglitazone 027 Study Group. *Clin Ther* 2000; 22:1395.
 39. Gerich J, Raskin P, Jean-Louis L, et al. PRESERVE-beta: two-year efficacy and safety of initial combination therapy with nateglinide or glyburide plus metformin. *Diabetes Care* 2005; 28:2093.
-

Guía de la Diabetes Mellitus Tipo 2



**MEDICAMENTOS
TOTALMENTE CONFIABLES**