



## TÍTULO

# ACTUALIZACIÓN Y PUESTA AL DÍA EN DIABETES MELLITUS TIPO II

## AUTORA

**Irene Jiménez Rodríguez**

**Esta edición electrónica ha sido realizada en 2014**

Director	Miguel García del Río
Curso	<i>Curso de Experto Universitario en Urgencias y Emergencias (2013)</i>
ISBN	978-84-7993-587-0
©	Irene Jiménez Rodríguez
©	De esta edición: Universidad Internacional de Andalucía
Fecha documento	2013



## Reconocimiento-No comercial-Sin obras derivadas

### Usted es libre de:

- Copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra.

### Bajo las condiciones siguientes:

- **Reconocimiento.** Debe reconocer los créditos de la obra de la manera especificada por el autor o el licenciadore (pero no de una manera que sugiera que tiene su apoyo o apoyan el uso que hace de su obra).
- **No comercial.** No puede utilizar esta obra para fines comerciales.
- **Sin obras derivadas.** No se puede alterar, transformar o generar una obra derivada a partir de esta obra.
- *Al reutilizar o distribuir la obra, tiene que dejar bien claro los términos de la licencia de esta obra.*
- *Alguna de estas condiciones puede no aplicarse si se obtiene el permiso del titular de los derechos de autor.*
- *Nada en esta licencia menoscaba o restringe los derechos morales del autor.*

# Actualización y puesta al día en Diabetes Mellitus tipo II



Doña Irene Jiménez Rodríguez

Don Manuel García del Río

## **ÍNDICE**

<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Clasificación</b>	<b>3</b>
<b>Clínica</b>	
1. Clínica específica de DM I	3-4
2. Clínica específica de DM II	3-4
3. Complicaciones urgentes:	4
3.1. Hiperglucemia aislada	4-5
3.2. Cetoacidosis diabética, Síndrome hiperglucémico hiperosmolar	5-7
3.3. Hipoglucemia	7-8
4. Complicaciones crónicas:	
4.1. Macrovasculares:	
4.1.1. Arterioesclerosis	9
4.2. Microvasculares:	
4.2.1. Retinopatía	9
4.2.2. Nefropatía	9-10
4.2.3. Neuropatía	10
4.2.4. Pie diabético	10-11
4.2.5. Otras complicaciones	11
<b>Criterios diagnósticos actuales para la DM</b>	<b>11-12</b>
<b>Pruebas diagnósticas para pacientes diabéticos asintomáticos</b>	<b>12</b>
<b>Diabetes Mellitus tipo II</b>	<b>13</b>
<b>Prevención/retraso en DM tipo II</b>	
<b>HB1AC</b>	<b>14</b>
<b>Objetivo-metas glucémicas en adultos</b>	<b>14-15</b>
<b>Tratamiento</b>	
1. Tratamiento médico nutricional	15-16
2. Antidiabéticos orales:	
2.1. Sulfonilureas	17-21
2.2. Biguanidas	21-23
2.3. Inhibidores de la $\alpha$ -glucosidasa intestinal	23-27
2.4. Tiazolidinodionas	27-30
2.5. Meglitinidas	30-33
2.6. Inhibidores de las incretinas	
2.6.1. Agonistas de la GLP 1	33-39
2.6.2. Inhibidores de la DDP-4	39-42
2.7. Agonistas de la amilina: Pramlitide	42
<b>Recomendaciones en el tratamiento de la DM</b>	<b>42-48</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>49</b>
<b>Abreviaturas</b>	<b>49-50</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>51</b>

## DIABETES MELLITUS:

### INTRODUCCIÓN:

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que requiere una continua atención médica y autogestión por parte del paciente para evitar complicaciones agudas y para reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La diabetes es una enfermedad con riesgos multifactoriales complejos y requiere estrategias de reducción del riesgo más allá del control glucémico (1).

### CLASIFICACIÓN:

La clasificación de la diabetes incluye cuatro tipos diferentes de diabetes:

- Diabetes tipo 1, enfermedad autoinmune que produce como resultado la destrucción de las células beta del páncreas, por lo general conduce al déficit absoluto de insulina (en este tipo de diabetes se incluye la diabetes tipo LADA (diabetes autoinmune latente del adulto)) (2).

- Diabetes tipo 2, resultado de un progresivo déficit de secreción de insulina o bien como resultado del desarrollo de una resistencia a la insulina.

- Otros tipos específicos de diabetes debido a otras causas, por ejemplo, defectos genéticos en la función de las células beta, defectos genéticos en la acción de la insulina, las enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, fibrosis quística), y las inducidas por drogas o por productos químicos (tales como en el tratamiento del VIH / SIDA, o después de trasplantes de órganos).

- Diabetes mellitus gestacional (DMG), diabetes diagnosticada durante el embarazo por lo que no es claramente una diabetes.

Algunos pacientes no pueden ser claramente clasificados como tipo 1 o tipo 2. La presentación y la progresión de la enfermedad varían considerablemente entre ambos tipos de diabetes. Ocasionalmente, los pacientes tipo 2 pueden debutar con una cetoacidosis. Del mismo modo, los pacientes tipo 1 de la diabetes puede tener un inicio tardío (pero implacable) y una lenta progresión a pesar de tener características de enfermedad autoinmune. Tales dificultades en el diagnóstico suelen ocurrir en niños, adolescentes y adultos. El verdadero diagnóstico puede llegar a ser más evidente con el tiempo (1).

### CLÍNICA:

Poliuria y polidipsia, polifagia y pérdida de peso, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes, clínica derivada de las complicaciones, en los niños puede producir enuresis secundaria (2).

## 1) CLÍNICA ESPECÍFICA DE LA DIABETES TIPO I

Suele aparecer en menores de 40 años, delgados o, al menos, no obesos y cursa con un inicio repentino. Es típico el debut de la enfermedad en forma de una complicación aguda: Cetoacidosis diabética, que se sigue de Período de “Luna de Miel”.

Tras episodio de Cetoacidosis, hay un Período (que puede durar años) asintomático y en el que las necesidades de insulina son muy bajas (recuperación del Páncreas). Es raro que tras la luna de miel no sea necesario administrar insulina (2).

## 2) CLÍNICA ESPECÍFICA DE LA DIABETES TIPO II

Suele aparecer en mayores de 40 años, con inicio gradual, descubriéndose muchas veces en un análisis de sangre hecho por otra causa. Muchos pacientes son obesos. A veces aparece como una complicación aguda: Coma hiperosmolar. No suele complicarse con cetosis, al parecer por una resistencia hepática al Glucagón (2).

Podemos resumir las principales diferencias entre la DM tipo 1 y la DM tipo 2 en el siguiente cuadro:

	DIABETES MELLITUS TIPO 1	DIABETES MELLITUS TIPO 2
Sexo	Igual en hombres y mujeres	Más frecuente en mujeres
Edad de diagnóstico	Menores de 30 años	Mayores de 40
Forma de presentación	Brusca	Solapada
Peso	No son obesos	80% obesos
Complicación metabólica	Cetosis	Coma hiperosmolar
Herencia	Gemelos idénticos 50%	Gemelos idénticos 90%
Genética	HLA	Polimorfismo
Autoanticuerpos	90%	No
Otras endocrinopatías	Si	No
Insulinemia	Por debajo de lo normal	Variable. Déficit relativo

Imagen 1: Diferencias entre DM tipo 1 y tipo 2 (2).

## 3) COMPLICACIONES URGENTES EN EL DIABÉTICO:

Las complicaciones agudas de la diabetes que nos podemos encontrar en urgencias son (3):

- Hiperglucemia aislada.
- Cetoacidosis diabética (CAD).
- Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH).
- Hipoglucemia.

### 3.1) HIPERGLUCEMIA.

Se entiende por hiperglucemia aislada cifras de glucemia en sangre mayores de 200 mg/dl en un análisis sistemático o en glucemia capilar, sin otros problemas metabólicos agudos asociados.

Causas:

- Si el paciente es diabético conocido hay que descartar la existencia de una complicación aguda (CAD, SHH) e investigar las posibles causas desencadenantes como infecciones, tratamiento con corticoides, abandono del tratamiento, evento cardiovascular (IAM, ACV) etc.
- Si no es diabético, interrogar sobre posibles determinaciones anteriores de glucemia para precisar el diagnóstico, pensando en la DM tipo II si se asocian otros factores de riesgo cardiovascular, edad mayor de 40 años y ausencia de cetosis y en la DM tipo I si no se dan esas condiciones y la presentación es más aguda. En ambos casos también habría que investigar factores desencadenantes (3).

### 3.2) CETOACIDOSIS DIABÉTICA. SÍNDROME HIPERGLUCÉMICO HIPEROSMOLAR.

Son dos entidades clínicas producidas por un déficit absoluto o relativo de insulina y un exceso de hormonas contrarreguladoras (cortisol, catecolaminas, hormona del crecimiento y glucagón).

Presentan una mortalidad de un 5% para la Cetoacidosis diabética (CAD) y un 15% para el Síndrome hiperglucémico hiperosmolar (SHH). La CAD suele aparecer en situaciones con déficit absoluto de insulina (más frecuente en DM tipo I, en jóvenes ya diagnosticados), mientras que el SHH se produce en los pacientes que tienen cierta reserva insulínica, lo cual evita tanto la formación de cuerpos cetónicos por el hígado producida cuando existe déficit total de insulina, como la acidosis secundaria. Por este motivo es más frecuente en DM tipo II (3).

Causas desencadenantes de CAD y SHH	
CAD	SHH
Procesos intercurrentes Infecciones, especialmente respiratorias y/o urinarias Pancreatitis aguda IAM, ACVA, TEP, Traumatismos Tratamiento farmacológico: corticoides, etc.	
Déficit insulínico: - Errores u omisión del tratamiento con ADO ó insulínico	Causas que originen deshidratación: - Diarrea y vómitos - Diuréticos
Debut de DM insulino dependiente Transgresiones dietéticas	Causas que aumenten la osmolaridad: - Nutrición enteral o parenteral - Bebidas azucaradas, etc

Imagen 2: Causas desencadenantes de CAD y SHH (3).

Los síntomas incluyen náuseas, vómitos, sed, poliuria y, menos frecuentemente, calambres en miembros inferiores y dolor abdominal, que puede confundirse con un cuadro de abdomen agudo. En un 10% de casos existe alteración del nivel de conciencia. Su inicio puede ser brusco (horas) o gradual (días o semanas). Se debe investigar la posible causa desencadenante que, en orden de frecuencia, puede ser, infección; uso inadecuado de insulina u omisión de la dosis; diabetes de reciente diagnóstico o como debut; situaciones de estrés (infarto agudo de miocardio, cirugía, traumatismo, accidente cerebrovascular, shock, etc.); y otros como alimentación

inadecuada, fármacos (esteroides, tiazidas, difenilhidantoína), alcohol, hipertiroidismo, embarazo, etc.

Manifestaciones clínicas de CAD y SHH	
CAD	SHH
Clínica cardinal: poliuria, nicturia, polidipsia, con o sin pérdida de peso. Si deshidratación grave: hipotensión, taquicardia, bajo nivel de conciencia/coma	
Inicio agudo y progresivo en horas: Por acidosis metabólica: - Dolor abdominal, náuseas, vómitos - Respiración rápida y profunda (Kussmaul), aliento afrutado	Inicio insidioso. Por hiperosmolaridad: - predomina la clínica neurológica, desde obnubilación, hasta coma
Glucemia > 300 mg/dl	Glucemia > 600 mg/dl
Cetonuria positiva (o $\beta$ -hidroxibutirato en sangre capilar > 3 mmol/l) pH < 7,3 y/o $\text{HCO}_3^- < 15 \text{ mmol/l}$ Anión GAP > 16	Ausencia o presencia débil de cetonuria. Osmolaridad Plasmática > 320 mosm/l Deshidratación grave

Imagen 3: Manifestaciones clínicas de CAD y SHH (3).

La cetoacidosis puede cursar con hiperventilación (respiración de Kussmaul), aliento cetótico, piel caliente, deshidratación, taquicardia, temperatura normal o baja (la presencia de fiebre debe hacer sospechar una posible infección aunque su ausencia no la descarta), estado alterado de conciencia, hipotensión y oliguria. A veces puede existir respiración de Cheyne-Stokes, que indica mal pronóstico.

Datos de laboratorio:

Es imprescindible la rápida determinación (mediante una tira reactiva) de cuerpos cetónicos en orina y glucemia capilar ante cualquier síntoma o signo de sospecha de CAD. Para realizar el diagnóstico definitivo de CAD hay que demostrar:

- 1) glucemia superior a 250 mg/dl;
- 2) presencia de cuerpos cetónicos en orina; y
- 3) acidosis metabólica, con pH menor de 7,25 o bicarbonato menor de 15 mEq/l.

Algunas circunstancias pueden modificar estos hallazgos: la glucosa plasmática puede ser normal en pacientes alcohólicos, la cetonuria puede ser negativa en la uremia o en la intoxicación alcohólica, los niveles de bicarbonato pueden ser normales y la  $\text{pCO}_2$  normal o elevada si coexiste acidosis respiratoria, y el pH puede ser normal si hay alcalosis metabólica crónica debida a toma de diuréticos o excesiva acción mineralcorticoide.

Se suele acompañar de alteraciones hidroelectrolíticas: el sodio plasmático suele ser bajo, el potasio suele estar normal o algo elevado (enmascarando el déficit total del mismo en el organismo), puede existir aumento de osmolaridad, hematocrito, urea y creatinina en plasma, por deshidratación; así como hipofosfatemia y amilasa elevada. Es frecuente la presencia de leucocitosis (hasta 25.000 células) sin desviación izquierda; si existe desviación, hay que sospechar infección subyacente.

	CAD			SHH
	Leve	Moderada	Grave	
Glucosa Plasmática (mg/dl)	>250	>250	>250	>600
Osmolaridad Plasmática(mOsm)	Variable	Variable	Variable	>320
Natremia (mEq/l)	Normal/baja	Normal/baja	Normal/baja	Normal/alta
pH	7.25-7.30	7.00-7.24	<7.00	>7.30
Bicarbonato sérico(mEq/l)	15-18	10-15	<10	>15
Anión GAP	>10	>12	>12	Variable
Cuerpos cetónicos en orina	+++	+++	+++	+ ó -

Imagen 4: Resultados analíticos esperables según gravedad del proceso (3).

Valoración de las complicaciones.

Hay que considerar la posibilidad de:

- 1) shock, que se produce por depleción de volumen y acidosis, debiéndose siempre descartar la existencia de infarto de miocardio o sepsis;
- 2) infección;
- 3) trombosis vasculares (sobre todo de vasos cerebrales), consecuencia de la deshidratación, el bajo gasto cardíaco, el aumento de la viscosidad sanguínea y la frecuente ateromatosis en pacientes diabéticos;
- 4) edema cerebral (complicación rara y grave que ocurre principalmente en niños), que se asocia con alteración de la conciencia, papiledema e hiperpirexia; y
- 5) otras como dilatación gástrica, gastritis erosiva, distrés respiratorio, mucormicosis, etc.

En la valoración del paciente con CAD es básica la monitorización clínica y analítica: Los objetivos son: 1) restablecer la volemia y la perfusión hística; 2) disminuir los cetoácidos en sangre y orina; 3) corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos; 4) disminuir la glucemia a valores normales; y 5) tratar los factores desencadenantes y posibles complicaciones.

Prevención: Todo paciente diabético debe saber evitar la caída en cetoacidosis. En caso de infección o estrés se debe monitorizar la glucemia varias veces al día así como la cetonuria. Bajo ningún concepto se debe suspender la administración de insulina; si existe disminución de la ingesta se debe comenzar a tomar líquidos azucarados (refrescos de cola, zumos de fruta, etc.) para garantizar el aporte de hidratos de carbono y suspender las grasas. Si se produce deterioro del estado general con vómitos persistentes y cetonuria positiva, el paciente debe ser remitido al hospital (3).

### 3.3) HIPOGLUCEMIA

Síndrome clínico que se caracteriza por glucemia plasmática inferior a 50 mg/dl, junto a cortejo sintomático en relación con la misma y desaparición de los síntomas tras la administración de glucosa.

La hipoglucemia es una urgencia metabólica que puede producir, si no se corrige pronto, la muerte, por falta de aporte de glucosa a nivel de SNC y, si existe duda entre hipo e hiperglucemia, actuar como si fuera hipoglucemia.

Frente a ella el organismo reacciona a través de mecanismos hormonales, como la estimulación simpática y la liberación de hormonas contrainsulares.

Irene Jiménez Rodríguez

Es la complicación más frecuente del tratamiento farmacológico de la diabetes.

La causa más frecuente de hipoglucemia por exceso de insulina es la producida por antidiabéticos orales (más frecuente las sulfonilureas) e insulina exógena, seguida de la discutible hipoglucemia reactiva y los casos de hiperinsulinismo endógeno por tumores (insulinoma y tumores extrapancreáticos productores de factores insulinlike).

Clasificación:

- Leve: el paciente percibe los síntomas (normalmente adrenérgicos) y es capaz de tomar medidas.
- Moderada: existe clínica neuroglucopénica, y normalmente el paciente necesita ayuda para el tratamiento, pero se soluciona utilizando la vía oral.
- Grave: el paciente está inconsciente o con bajo nivel de conciencia que impide la utilización de la vía oral por riesgo de broncoaspiración. Precisa siempre de ayuda para su resolución.

CAUSAS	
Paciente diabético	Paciente no diabético
Dosis excesiva de insulina o sulfonilureas	Hiperinsulinismo endógeno. (Fármacos, insulinoma).
Dieta inadecuada (baja ingesta, omisión de tomas). Horario de ingesta alterado.	Comidas poco frecuentes.
Insuficiencia renal, hepática, déficits hormonales.	Abuso de alcohol
Interacciones con otros medicamentos.	Hipoglucemia postprandial: post-cirugía gástrica.
Exceso de ejercicio físico. Estrés	Síndrome autoinmune por insulina (como tiroiditis de Hashimoto y enfermedad de Graves, etc)
Aumento de la vida media de los hipoglucemiantes por I. renal	

Imagen 5: Causas de hipoglucemia (3).

Clínica:

- Síntomas adrenérgicos: Temblor, sudoración profusa, palpitaciones, nerviosismo, taquicardia, sensación de hambre, debilidad, etc. Pueden pasar desapercibidos si existe neuropatía o tratamiento con  $\beta$ -bloqueantes.
- Síntomas neuroglucopénicos (falta de aporte de glucosa al cerebro): síntomas psiquiátricos (confusión, cambios en el comportamiento, labilidad emocional, conversación incoherente), y síntomas neurológicos (parestias peribucles, afasia, disartria, marcha inestable), y en casos más graves pérdida de conciencia, convulsiones y si se prolonga en el tiempo lesiones cerebrales y muerte por arritmias.

Tratamiento urgente:

- Hipoglucemia leve o moderada: Aportar 15-20 g de hidratos de carbono de absorción rápida: 1/2-3/4 de vaso de zumo, un sobre de azúcar, caramelos. Repetir cada 15 minutos si persiste la hipoglucemia. Ajustar dosis de la medicación: reducir la dosis y casi nunca suspender la siguiente dosis de insulina. Es importante insistir porque el diabético insulino dependiente necesita insulina y no es aconsejable privarle la dosis.
- Hipoglucemia grave: Administrar una o dos ampollas de glucosa al 50% intravenosa o glucagón 1 mg subcutáneo o intramuscular (1 ampolla) en ausencia de vía venosa. Repetir cada 15 minutos si persiste la hipoglucemia (3).

## 4) COMPLICACIONES CRÓNICAS

### 4.1) MACROVASCULARES:

#### 4.1.1) ARTERIOSCLEROSIS ACELERADA (MACROANGIOPATÍA)

La patogenia de la aterogénesis en diabéticos: El daño vascular puede favorecerse por el acúmulo de sorbitol y la glicosilación de lipoproteínas (LDL). Es frecuente la hipertrigliceridemia. Hay elevación de LDL o cifras normales pero con LDL anómala (partículas pequeñas y densas). Hay descenso de HDL y aumento del cociente LDL / HDL (2).

Cuadros clínicos:

- El infarto de miocardio es la primera causa de muerte en la Diabetes tipo 2. Es de dos a cuatro veces más frecuente que en la población general. Es muy característico el IAM indoloro y los episodios previos de isquemia silente.
- Una disnea relativamente brusca en un diabético debe hacer investigar una necrosis miocárdica.
  - Accidentes cerebrovasculares.
  - Úlceras, Gangrena, Claudicación intermitente.
  - Impotencia sexual.

### 4.2) MICROVASCULARES:

Se deben, al parecer, a la glicosilación de proteínas en la pared de los pequeños vasos con reducción de su luz.

#### 4.2.1) RETINOPATÍA

Es la causa más frecuente de Ceguera en países desarrollados. El 2% de los diabéticos sufrirán ceguera. A los años de evolución, casi todos tienen algún grado de retinopatía. Si hay Nefropatía es muy frecuente la presencia también de retinopatía, por lo que en los diabéticos se recomienda un examen oftalmológico anual.

Clasificación:

- Retinopatía del Fondo (de Base): podemos encontrar hemorragias puntiformes (intrarretinianas) o en Llama (capa de fibras nerviosas de retina) o exudados duros frecuentes (por fuga de proteínas y lípidos) o exudados algodonosos (microinfartos).
- Maculopatía: Más frecuente en la Tipo II. Causa más frecuente de alteración visual (ceguera) en pacientes con DM tipo II.
- Retinopatía proliferativa. En el 5% de Diabéticos. Más frecuente en la tipo I. Caracterizada por la neovascularización (Rubeosis iris). Hemorragia que puede ser prerretiniana, más frecuente o intravítrea. Desprendimiento de retina o vítreo. Finalmente puede producir Glaucoma por oclusión del ángulo irido-corneal.

Tratamiento:

- Fotocoagulación: indicada si hay neoformación vascular y es útil también si hay microaneurismas, edema de mácula o hemorragia. Como complicación motiva una cierta pérdida de visión periférica casi siempre.

- Buen control glucémico (2).

#### **4.2.2) NEFROPATÍA**

Es 25 veces más frecuente que en la población general.

Es la causa más frecuente de fracaso renal crónico en España. Es la causa más frecuente de muerte en la Diabetes tipo 1.

Evolución: Etapas de la Nefropatía Diabética:

- Aumento del Filtrado Glomerular (con riñones de mayor tamaño).
- Microalbuminuria.
- Macroproteinuria.
- Insuficiencia renal progresiva (en años).

Cribado: MICROALBUMINURIA: Determinación del cociente albúmina / creatinina en orina por la mañana: Si es positiva, confirmar en otra ocasión y si es positiva dos veces de tres: administrar IECAs y mejorar el control glucémico.

El control estricto de la glucemia y tensión arterial (inhibidores del enzima de conversión) durante la fase de microalbuminuria (preclínica) puede impedir que progresen las lesiones.

Los IECAs han demostrado beneficio en ambos tipos de Diabetes, mientras que los antagonistas de los receptores de la angiotensina lo han hecho en la Diabetes tipo II (2).

#### **4.2.3.) NEUROPATÍA**

En su génesis puede intervenir el déficit demioinositol al ser parecido a la glucosa y competir con ella para su transporte. Este déficit conlleva un defecto del fosfatidilinositol necesario para la función de la bomba Na-K ATP-asa.

Clínica:

- La más frecuente: Polineuropatía Periférica Sensitiva: Reducción la sensibilidad vibratoria al principio y después aparecen dolores lancinantes.

- Otras:

Mononeuropatía: Es típica la del III par craneal (no afecta a la pupila).

Afección del Sistema Nervioso Autónomo: vejiga neurógena y/o diarrea nocturna (2).

#### **4.2.4.) PIE DIABÉTICO**

Patogenia: La diabetes es la causa más frecuente de amputación no traumática de parte de las extremidades inferiores. Las úlceras e infecciones del pie son un problema de importancia en los diabéticos (15% de los pacientes).

Las causas que participan en ello son:

- Neuropatía.
- Artropatía.
- Vasculopatía periférica.
- Retraso en la cicatrización es un factor de riesgo de úlceras y amputaciones en diabéticos.

Diagnóstico: Lo principal es descartar la existencia de infección ósea, para lo cual los cultivos no son muy específicos pues pueden ser positivos en cualquier úlcera. Se usan pruebas de imagen (radiografía, gammagrafía, estudio con leucocitos marcados con indio), aunque la más específica es la resonancia magnética o, si se hace desbridamiento, es decir, la biopsia.

Tratamiento: Se recomienda revisión visual de los pies del enfermo cada vez que se le atiende en consulta. Un paciente con úlceras debe ser tratado con curas locales y antibióticos si procede. Hay que evitar por completo el peso sobre la úlcera. Si no hay respuesta a antibióticos de amplio espectro, hay que cubrir estafilococo meticilín resistente y pseudomonas. Las derivaciones vasculares pueden reducir el riesgo de amputación. Si hay osteomielitis se hace desbridamiento y se pautan antibióticos intravenosos (2).

#### **4.2.5.) OTRAS COMPLICACIONES**

##### **INFECCIONES**

- Otitis Externa Maligna por Pseudomonas aeruginosa: afecta VII y VIII par. Puede provocar Encefalitis.
- Mucormicosis por Mucor - Rhizopus – Absidia: comienza como sinusitis que progresa hacia la hendidura esfenoidal produciendo afectación de varios pares craneales: III, IV, V, VI, conocido como Síndrome de Tolosa Hunt.
- Trombosis del Seno Cavernoso.
- Colecistitis y Pielonefritis Enfisematosa: Clostridios y E. Coli.
- Candidiasis: Esofagitis, Muguet, Vaginitis, Cutánea.

##### **MANIFESTACIONES CUTÁNEAS**

- Dermopatía diabética: se caracteriza por la presencia de manchas pigmentadas, placas con úlcera central y posible distribución lineal. Localización predominante: región anterior de la pierna.
- Necrobiosis lipóidica diabetorum: Es una paniculitis, Placa con área central amarillenta de bordes marrones que también aparece en las piernas (pretibial) y su tratamiento: Cura Oclusiva con Corticoides.
- Bullosis diabetorum: ampollas hemorrágicas en miembro inferior.
- Alteración de la cicatrización.
- Escleredema: engrosamiento de la Piel en Hombros y Espalda (2).

##### **OTRAS**

- Cataratas: frecuentes. Por acúmulo de Sorbitol en Cristalino.
- Hiperpotasemia.
- Hipertrigliceridemia: por reducción de la actividad lipoproteinlipasa, aumentando VLDL. Producen Xantomosis Eruptiva (anaranjadas) (2).

#### **CRITERIOS ACTUALES PARA EL DIAGNÓSTICO DE DIABETES:**

- ✓ HbA1C  $\geq 6.5\%$ . La prueba se debe realizar en un laboratorio que utilice un método estandarizado según el National Glycohemoglobin Standardization Program, certificado y estandarizado para el Diabetes Control and Complications trial.
- ✓ Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl (7 mmol/L). El ayuno se define como la no ingesta calórica durante por lo menos 8 horas.
- ✓ Glucemia 2 horas posprandial  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/L) durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa. La prueba debe ser realizada con las indicaciones de la

OMS, con una carga de hidratos de carbono equivalente a 75 g glucosa anhidra disuelta en agua.

- ✓ Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl (11.1 mmol/L) en un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia.
- ✓ En ausencia de hiperglucemia inequívoca, el resultado debe ser confirmado por repetición de la prueba (1).

Categoría diagnóstica		Glucemia basal	Glucemia al azar	Glucemia tras 2h de sobrecarga de glucosa	Hemoglobina glicosilada (HbA1C)
Normal		< 100 mg/dL		< 140 mg/dL	< 5.7 %
Riesgo incrementado de diabetes	Tolerancia alterada a la glucosa			140 – 199 mg/dL	5.7 – 6.5 %
	Glucemia basal alterada	100 - 126 mg/dL			
Diabetes		>126 mg/dL	>200mg/dL con síntomas de hiperglucemia	> 200mg/dL	>6.5%

Imagen 6: Criterios diagnósticos DM (2).

#### PRUEBAS PARA LA DIABETES EN PACIENTES ASINTOMÁTICOS:

- ✓ Considerar realizar pruebas para detectar diabetes tipo 2 y prediabetes en pacientes asintomáticos adultos de cualquier edad con sobrepeso u obesidad (índice de masa corporal  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>) y que tienen 1 o más factores de riesgo adicionales para diabetes. En las personas sin estos factores de riesgo los análisis deben comenzar a hacerse a partir de los 45 años (evidencia B).
- ✓ Si las pruebas son normales, la prueba se repite por lo menos cada 3 años (evidencia E).
- ✓ Para detectar la diabetes o prediabetes son adecuadas la HbA1C, la GA o la PTOG después de la carga de 75g de glucosa (evidencia B).
- ✓ En las personas con prediabetes se deben identificar y, en su caso tratar, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) (evidencia B) (1).

### Criterios para realizar pruebas de diabetes en adultos asintomáticos

- ▶ En todos los adultos con sobrepeso mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> de IMC y factores de riesgo adicionales.
- ▶ Inactividad física
- ▶ Parientes en primer grado con diabetes
- ▶ Alto riesgo por raza
- ▶ Mujeres que han tenido hijos con alto peso o con diagnóstico de diabetes gestacional.
- ▶ Hipertensión arterial o en tratamiento para HTA.
- ▶ Colesterol HDL bajo (<35 mg/dl) o Triglicéridos >250 mg/dl
- ▶ Mujeres con síndrome de ovario poliquístico
- ▶ HbA<sub>1c</sub> >5.7% o intolerancia a la glucosa en ayunas o glucemia en ayunas elevada en pruebas anteriores.
- ▶ Otras condiciones clínicas asociadas con resistencia a la insulina (obesidad severa, acantosis nigricans).
- ▶ Historia de enfermedad cardiovascular

Imagen 7: Criterios pruebas de diabetes en adultos asintomáticos (1).

## DIABETES TIPO 2

La incidencia de la diabetes tipo 2 en adolescentes va en aumento, especialmente en poblaciones étnicas minoritarias. La distinción entre la diabetes tipo 1 y tipo 2 en los niños puede ser difícil, ya que la prevalencia del exceso de peso en los niños sigue aumentando y los autoantígenos y cetosis puede estar presente en un número sustancial de pacientes con características de la diabetes tipo 2 (incluyendo la obesidad y acantosis nigricans). Tal distinción en el momento de diagnóstico es crítica porque los regímenes de tratamiento, enfoques educativos y los consejos alimenticios diferirán notablemente.

La diabetes tipo 2 tiene una incidencia significativa de comorbilidades presentes en el momento del diagnóstico. Se recomienda la medición de la tensión arterial, un perfil lipídico en ayunas, la evaluación de microalbuminuria, y realización de fondo de ojo en el momento del diagnóstico. A partir de aquí tanto las recomendaciones terapéuticas como las directrices para la detección de hipertensión, dislipidemia, microalbuminuria y retinopatía son iguales para la diabetes tipo 2 como para la diabetes tipo 1 en jóvenes. Adicionalmente hay problemas que necesitan ser abordados como: la enfermedad de ovario poliquístico y las diversas comorbilidades asociadas con la obesidad infantil, como la apnea del sueño, esteatosis hepática, complicaciones ortopédicas, y los problemas psicosociales (4).

### PREVENCIÓN/RETRASO DE LA DIABETES TIPO 2:

- ✓ Los pacientes con intolerancia a la glucosa (IG) (evidencia A), intolerancia a la glucosa en ayunas (IGA) (evidencia E) o una HbA<sub>1c</sub> de 5,7 a 6,4% (evidencia E) deben ser remitidos a un programa de apoyo permanente, con el objetivo de perder el 7% del peso corporal y aumentar la actividad física (al menos 150 minuto/semana de actividad moderada, como caminar).
- ✓ El consejo y educación continuada es importante para el éxito (evidencia B).
- ✓ Basado en la relación costo-efectividad, estos programas de prevención de la diabetes deben ser cubiertos por las aseguradoras (terceros pagadores) (evidencia B).

Irene Jiménez Rodríguez

- ✓ Para la prevención de la diabetes tipo 2 en las personas con IG (evidencia A), IGA (evidencia E) o una A1C de 5.7-6.4% (evidencia E) se puede considerar el tratamiento para prevención de diabetes con Metformina, especialmente para los que tienen un IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, menores de 60 años o, DMG previa (evidencia A).
- ✓ En las personas con prediabetes se sugiere hacer un seguimiento con glucosa en ayunas por lo menos anual, para detectar el desarrollo de diabetes (evidencia E).
- ✓ Se sugiere detección y tratamiento de los factores de riesgo modificables para enfermedades cardiovasculares (evidencia B) (1).

Categorías de alto riesgo para diabetes (prediabetes):

- 1** ▶ Glucemia en ayunas alterada o intolerancia a la glucosa en ayunas.  
(IGA) = glucemia en ayunas entre 100 a 125.
- 2** ▶ Tolerancia a la glucosa alterada o intolerancia a la glucosa.  
(IG) = glucemia 2 horas pos-carga de glucosa (75g) de 140 a 199.
- 3** ▶ HbA1C = 5,7 a 6,4%.

Imagen 8: Situaciones prediabéticas (1).

### HEMOGLOBINA A1C (HBA1C):

Realizar la prueba de HbA1C por lo menos 2 veces al año en los pacientes que están cumpliendo con el objetivo terapéutico (o quienes tienen control glucémico estable) (evidencia E).

Realizar la prueba de HbA1C cada 3 meses en los pacientes cuya terapia ha cambiado o que no están cumpliendo los objetivos glucémicos (evidencia E).

El uso de pruebas de HbA1C rápidas o en el sitio de atención del paciente, permite modificar los tratamientos de manera oportuna y rápida (1).

### OBJETIVO - METAS GLUCÉMICAS EN ADULTOS:

Se ha demostrado que la reducción de la HbA1C a cifras cercanas a 7% reduce las complicaciones microvasculares de la diabetes, y si se logra poco después del diagnóstico de diabetes, ese beneficio a largo plazo también reduce las complicaciones macrovasculares. Por lo tanto, una meta razonable para muchos adultos, aunque no en las embarazadas, es una HbA1C de 7% (evidencia B).

Los tratantes podrían perseguir objetivos más estrictos de HbA1C (como 6,5%) para pacientes seleccionados (diabetes de corta duración, expectativa de vida larga, enfermedades cardiovasculares no significativas), siempre que esto se logre sin que presenten hipoglucemias significativas u otros efectos adversos del tratamiento (evidencia C) (1). No obstante, si el control estricto de la glucemia se realiza en pacientes con una diabetes muy evolucionada, con complicaciones avanzadas o con patologías asociadas graves, no sólo no se consigue una mayor prevención cardiovascular, sino que la mortalidad puede aumentar. Por ello, se recomienda

conseguir un control muy estricto en las primeras fases del tratamiento de la diabetes (hemoglobina glicosilada [HbA1c] <6,5%), siempre y cuando el paciente no sea mayor de 70 años, presente complicaciones avanzadas micro o macrovasculares en el momento del diagnóstico o padezca alguna patología asociada que haga aconsejable evitar las hipoglucemias. En este caso, se recomendaría un objetivo de control de HbA1c <7,5%, o el mejor posible primando la seguridad del tratamiento, adaptado a la situación del paciente y a la compatibilidad con los fármacos asociados (4). Es decir, para los pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave, esperanza de vida limitada, enfermedad microvascular avanzada o complicaciones macrovasculares, condiciones comórbidas extensas y personas con diabetes de larga duración, el objetivo de la HbA1C podría ser menos estricto (8%), ya que en ellos es difícil alcanzar el objetivo general a pesar de la educación para el autocontrol de la diabetes, el AMG y las dosis efectivas de múltiples hipoglucemiantes, incluyendo la insulina (evidencia B).

## **TRATAMIENTO DE LA DIABETES TIPO 2:**

### **1. TRATAMIENTO MÉDICO NUTRICIONAL (TMN)**

#### **1.1. Recomendaciones generales:**

Las personas con prediabetes o diabetes deben recibir TMN individualizado preferentemente indicado por un profesional en nutrición, con el fin de lograr los objetivos terapéuticos (evidencia A).

Debido a que el TMN puede ahorrar costos y mejorar los resultados debe estar adecuadamente cubierto por el seguro de salud (terceros pagadores) (evidencia E) (1).

#### **1.2. Balance calórico, sobrepeso y obesidad:**

Para todas las personas con sobrepeso u obesas que tienen o están en riesgo de diabetes se recomienda la pérdida de peso (evidencia A).

Para bajar de peso son efectivas las dietas bajas en carbohidratos, bajas en grasas con restricción de carbohidratos o la dieta mediterránea pueden ser efectivas en el corto plazo (hasta 2 años) (evidencia A).

En los pacientes con dietas bajas en carbohidratos se debe monitorear el perfil lipídico, la función renal y la ingesta de proteínas (en aquellos con nefropatía) y ajustar la terapia hipoglucemiante según sea necesario (evidencia E).

La actividad física y la modificación de hábitos son componentes importantes de los programas para bajar de peso y son más útiles en el mantenimiento de la pérdida de peso (evidencia B) (1).

#### **1.3. Recomendaciones para la prevención primaria de la diabetes:**

En los individuos en riesgo elevado de diabetes tipo 2 se recomiendan los programas estructurados que hacen hincapié en los cambios del estilo de vida y que incluyen la pérdida de peso moderada (7% del peso corporal) y la actividad física regular (150 min/semana), además de dietas hipocalóricas e hipograsas (evidencia A).

A las personas en riesgo de diabetes tipo 2 se les aconseja seguir las recomendaciones del U.S. Department of Agriculture de consumir fibra en la dieta (14

g de fibra/1.000 Kcal) y alimentos con granos integrales (la mitad de la ingesta de granos) (evidencia B).

Las personas en riesgo de diabetes tipo 2 deben limitar el consumo de bebidas azucaradas (evidencia B) (1).

**Macronutrientes en el manejo de la diabetes:**

La proporción de carbohidratos, proteínas y grasas puede ajustarse para cumplir con los objetivos metabólicos y las preferencias de cada paciente (evidencia C).

El monitoreo de la ingesta de carbohidratos, ya sea calculando carbohidratos, preferencias o basado en la experiencia de su estimación, sigue siendo una estrategia clave para alcanzar el control glucémico (evidencia B).

La ingesta de grasas saturadas debe corresponder a <7% del total de las calorías (evidencia B).

La reducción de la ingesta de grasas trans reduce el colesterol LDL y aumenta el colesterol HDL, por lo tanto se debe minimizar la ingesta de grasas trans (evidencia E).

**Otras recomendaciones nutricionales:**

Si los adultos con diabetes optan por consumir alcohol, deben limitar su consumo a una cantidad moderada (1 bebida al día o menos para las mujeres adultas y 2 bebidas al día o menos para los hombres adultos), quienes deben tomar precauciones adicionales para prevenir la hipoglucemia (evidencia E).

No se recomienda el suplemento sistemático de antioxidantes (vitaminas E, C y caroteno) debido a la falta de pruebas de su eficacia y la preocupación de su seguridad a largo plazo (evidencia A).

Se recomienda planificar las comidas incluyendo la optimización de la elección de alimentos para satisfacer la cantidad diaria recomendada de todos los micronutrientes (evidencia E) (1).

#### **1.4. Educación en autocontrol de la diabetes (EACD) y apoyo en autocontrol de la diabetes (AACD)**

Los diabéticos deben recibir EACD y AACD de acuerdo a las normas nacionales, en el momento del diagnóstico de diabetes y luego, cuando sea necesario (evidencia B).

La eficacia del autocontrol y la calidad de vida son los resultados clave de la EACD y AACD y deben ser medidos y controlados como parte de la atención médica (evidencia C).

La EACD y AACD debe abordar los problemas psicosociales ya que en la diabetes el bienestar emocional se asocia con resultados positivos (evidencia C).

Los programas de EACD y AACD son apropiados para los prediabéticos con el fin de recibir educación y apoyo para desarrollar y mantener los comportamientos que pueden prevenir o retrasar la aparición de diabetes (evidencia C).

Debido a que la EACD puede ahorrar costos y mejores resultados B, debe estar debidamente cubierta por las aseguradoras (evidencia E) (1).

#### **1.5. Actividad física:**

Los diabéticos deben realizar al menos 150 min/semana de actividad física aeróbica de intensidad moderada (50-70% de la frecuencia cardíaca máxima), repartidas en al

menos 3 días de la semana con no más de 2 días consecutivos sin ejercicio (evidencia A).

En ausencia de contraindicaciones, estos pacientes deben ser animados a realizar entrenamiento de la resistencia por lo menos 2 veces por semana (evidencia A) (1).

### **1.6. Dejar de fumar:**

Asesorar a todos los pacientes que no fumen (A). Incluye asesoramiento para dejar de fumar y otras formas de tratamiento como rutina del cuidado de la diabetes (B) (1).

## **2. ANTIDIABÉTICOS ORALES (2)**

### **2. 1. SULFONILUREAS**

Son secretagogos (estimulan la secreción de insulina, y por tanto, del péptido C).

Son más efectivos si la DM está poco evolucionada. Su principal efecto adverso es la hipoglucemia, que es muy duradera (hasta 24h). Pueden provocar efecto antabús. Hay que tener cuidado en insuficiencia renal y hepática. Se utilizan la:

Glisentida: staticum ®,

Glipizida: minodiab ®,

Gliburida: daonil 5 mgr. ®, euglucon 5 mgr. ®,

Gliquidona (no metabolismo renal): gliquidona 30 mgr. ®,

Las más utilizadas son:

#### **2.1.1. Gliclazida de liberación prolongada (5):**

Con dos formas de presentación: comprimidos de 30 mgr. O de 60 mgr. Nombres comerciales: Diamicron ®, Diadistane ®, Qulrike®.

- Posología y forma de administración:

La dosis diaria puede variar de 30 a 120 mg por vía oral en una única toma con el desayuno. Se recomienda que el comprimido(s) se trague entero. Si se olvida una dosis, no se debe aumentar la dosis del día siguiente.

Como sucede con todos los fármacos hipoglucemiantes, la dosis se ajustará en función de la respuesta metabólica de cada paciente (glucemia, HbA1C).

- Dosis inicial:

La dosis inicial recomendada es de 30 mg al día.

Si la glucemia está adecuadamente controlada, esta dosis se puede utilizar como tratamiento de mantenimiento.

Si el control de la glucemia no es el adecuado, esta dosis se podrá aumentar a 60, 90 ó 120 mg al día, en pasos sucesivos. El intervalo entre cada incremento de dosis deberá ser de al menos 1 mes, salvo si la glucemia del paciente no se reduce después de dos semanas de tratamiento. En este caso, la dosis puede aumentarse al final de la segunda semana de tratamiento.

La dosis diaria máxima recomendada es de 120 mg.

- Reemplazo de otro antidiabético oral por gliclazida 30 mg:

Se puede utilizar gliclazida 30 mg para sustituir otro antidiabético oral.

Cuando se haga el cambio por gliclazida 30 mg se deberá tener en cuenta la dosis y la vida media del fármaco antidiabético previo.

En general, no es necesario un período de transición. Se utilizará preferentemente una dosis inicial de 30 mg y después se ajustará según se ha descrito anteriormente para adaptarse a la respuesta metabólica de cada paciente.

Si se reemplaza una sulfonilurea hipoglucemiante de vida media prolongada, puede ser necesario un período de varios días sin tratamiento para evitar un efecto aditivo de ambos productos, que podría provocar una hipoglucemia.

Se deberá utilizar el procedimiento descrito anteriormente para cambiar el tratamiento a gliclazida 30 mg: es decir comenzar con una dosis inicial de 30 mg/día y aumentarla paulatinamente según la respuesta metabólica observada.

- Tratamiento combinado con otros fármacos antidiabéticos:

Se puede administrar gliclazida combinado con biguanidas, inhibidores de la alfa glucosidasa o insulina.

En pacientes no controlados adecuadamente, se puede iniciar el tratamiento concomitante con insulina bajo un estrecho control médico.

- Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: se prescribirá siguiendo la misma pauta posológica que la recomendada para pacientes menores de 65 años.

Pacientes con insuficiencia renal: leve a moderada se puede utilizar la misma pauta posológica que en pacientes con función renal normal, monitorizando cuidadosamente al paciente. Estos datos se han confirmado en ensayos clínicos.

- Pacientes con riesgo de hipoglucemia:

- hiponutridos o malnutridos,
- con patologías endocrinas graves o mal compensadas (hipopituitarismo, hipotiroidismo, insuficiencia adrenocorticotropa),
- finalización de un tratamiento con corticosteroides prolongado y/o a dosis elevadas,
- vasculopatía grave (enfermedad coronaria grave, patología carotídea grave, enfermedad vascular difusa);

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a gliclazida o a alguno de los excipientes, o a otras sulfonilureas o a las sulfamidas;
- Diabetes tipo 1;
- Precoma y coma diabético, cetoacidosis diabética,
- Insuficiencia renal o hepática grave: en estos casos, se recomienda utilizar insulina,
- Tratamiento con miconazol,
- Lactancia.

-Reacciones adversas:

- Hipoglucemia
- Reacciones cutáneas y subcutáneas: erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema, eritema, erupción maculopapular, ampollas (como el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).
- Alteraciones hematológicas y linfáticas: Las alteraciones hematológicas son raras. Pueden incluir anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Estas en general revierten con la interrupción del tratamiento.
- Alteraciones hepatobiliares: elevación de las enzimas hepáticas (AST, ALT, fosfatasa alcalina) o hepatitis (casos aislados). Interrumpir el tratamiento si aparece

ictericia colestásica. Estos síntomas suelen desaparecer después de interrumpir el tratamiento.

- Alteraciones oculares: Pueden aparecer molestias visuales transitorias especialmente al inicio del tratamiento, debido a cambios en la glucemia.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Hipoglucemia: Este tratamiento sólo se debe prescribir a pacientes con una ingesta de alimentos regular (incluyendo el desayuno). Es importante que la ingesta de hidratos de carbono sea regular, debido al riesgo aumentado de hipoglucemia si se retrasa una comida, si se consume una cantidad inadecuada de alimentos o si el alimento tiene un contenido bajo de hidratos de carbono. El riesgo de hipoglucemia es mayor en las dietas bajas en calorías, después de un ejercicio prolongado o extenuante, después de la ingesta de alcohol o durante la administración de una asociación de fármacos hipoglucemiantes. La hipoglucemia puede producirse después de la administración de sulfonilureas. Algunos casos pueden ser graves y prolongados. Puede ser necesaria la hospitalización, así como la administración de glucosa durante varios días. Para reducir el riesgo de episodios hipoglucémicos, es necesaria una cuidadosa selección de los pacientes y de la dosis utilizada, así como una información adecuada de los pacientes.

- Insuficiencia renal y hepática: La farmacocinética y/o la farmacodinamia de la gliclazida se pueden alterar en los pacientes con insuficiencia hepática o renal grave. Si se produce un episodio de hipoglucemia en estos pacientes, éste puede ser prolongado, por lo que se debe instaurar un tratamiento adecuado.

- Control deficiente de la glucemia: En pacientes tratados con un antidiabético el control de la glucemia puede estar afectado por alguno de los siguientes factores: fiebre, un traumatismo, infecciones o una intervención quirúrgica. En algunos casos, puede ser necesario administrar insulina.

La eficacia de los fármacos antidiabéticos orales, incluida la gliclazida, para reducir la glucemia disminuye a lo largo del tiempo en muchos pacientes. Esto puede ser debido a la progresión de la severidad de la diabetes o a la disminución de la respuesta al tratamiento. Este fenómeno se conoce como fracaso secundario, que se debe distinguir del fracaso primario que se produce cuando el fármaco es ineficaz como tratamiento de primera línea. Antes de considerar un fracaso secundario, se debe evaluar si el ajuste de la dosis y el cumplimiento de las medidas dietéticas son adecuados.

### 2.2.2. Glimpirida (6):

- Posología y forma de administración:

Hay disponibilidad de comprimidos de 1 mgr., 2 mgr., 3 mgr., 4 mgr. Su nombre comercial: Amaryl®. Administración oral. La dosificación se establece según los resultados de determinaciones de glucosa en sangre y orina. La dosis inicial es de 1 mg de glimepirida al día.

En caso de alcanzar un control satisfactorio, esta misma dosis debe emplearse como tratamiento de mantenimiento. En caso de control no satisfactorio, la dosis debería incrementarse de forma gradual, teniendo en cuenta el control glucémico, con intervalos de 1-2 semanas entre cada aumento hasta 2, 3 ó 4 mg de glimepirida por día. Dosis mayores de 4 mg de glimepirida diarios sólo dan mejores resultados en casos extraordinarios. La dosis máxima recomendada es de 6 mg de glimepirida al día.

En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de metformina, puede iniciarse tratamiento concomitante con glimepirida. Mientras se mantiene la dosis de metformina, el tratamiento de glimepirida comenzará a dosis bajas y se irá incrementando, dependiendo del nivel de control metabólico deseado, hasta la dosis máxima diaria. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica. En pacientes no adecuadamente controlados con la dosis máxima diaria de glimepirida, si es necesario, puede iniciarse tratamiento concomitante con insulina. Mientras la dosis de glimepirida se mantiene, el tratamiento con insulina será iniciado a dosis bajas y se irá incrementando dependiendo del nivel de control metabólico deseado. El tratamiento combinado deberá iniciarse bajo estricta supervisión médica. Normalmente una dosis diaria de glimepirida es suficiente. Se recomienda que esta dosis se tome poco tiempo antes o durante un desayuno abundante, o, en el caso que no se tome éste, poco tiempo antes o durante la primera comida. El olvido de una dosis no debe ser corregido con la toma subsiguiente de una dosis mayor. Los comprimidos deberán ser ingeridos sin masticar, acompañados con un poco de líquido.

Si un paciente tiene una reacción hipoglucémica con la administración de una dosis diaria de 1 mg de glimepirida, significa que puede ser controlado sólo con dieta.

En el curso del tratamiento, los requerimientos de glimepirida pueden descender, dado que la mejora en el control de la diabetes se asocia con una mayor sensibilidad a la insulina. Para evitar la hipoglucemia debe considerarse la reducción de la dosis diaria o la interrupción del tratamiento. Puede ser necesaria una corrección de dosis si hay cambios en el peso del paciente, en su estilo de vida o en otros factores que incrementen el riesgo de hipo- o de hiperglucemia.

- Cambio de otros preparados antidiabéticos orales a glimepirida.

Generalmente es posible el cambio de otro preparado antidiabético oral a glimepirida. Para el cambio a glimepirida, debe tenerse en cuenta la potencia y la vida media del medicamento anterior. En algunos casos, especialmente con antidiabéticos de vida media prolongada (p.ej. clorpropamida), es aconsejable un período de lavado de unos pocos días a fin de minimizar el riesgo de reacciones hipoglucémicas debidas al efecto aditivo.

La dosis recomendada para comenzar es de 1 mg de glimepirida al día. Como ya se ha indicado, la dosificación de glimepirida se puede aumentar de forma gradual, en función del control obtenido.

- Cambio de insulina a glimepirida.

En casos excepcionales, puede estar indicado el cambio a glimepirida en pacientes diabéticos de tipo II regulados con insulina. Este cambio deberá realizarse bajo estricta supervisión médica.

- Glimepirida está contraindicada en pacientes con los siguientes trastornos.

- Hipersensibilidad a la glimepirida, a otras sulfonilureas o sulfonamidas o a cualquiera de los excipientes.
- Diabetes insulino-dependiente.
- Coma diabético.
- Cetoacidosis.
- Alteraciones graves de la función renal o hepática: En caso de desórdenes graves de las funciones renal o hepática se requiere el cambio a insulina.

- Advertencias y precauciones de empleo.

Glimepirida debe ser tomado poco antes o durante una comida. Cuando las comidas se realicen a horas irregulares o se omitan, el tratamiento con glimepirida puede llevar a una hipoglucemia. Los síntomas casi siempre pueden ser rápidamente controlados con la ingesta inmediata de carbohidratos (azúcar). Los edulcorantes artificiales no tienen efecto. Se sabe por otras sulfonilureas, que la hipoglucemia puede ser recurrente a pesar de que las medidas para contrarrestarla sean satisfactorias inicialmente. En caso de hipoglucemia grave o prolongada, controlada sólo de forma transitoria con el uso de las cantidades habituales de azúcar, se requiere tratamiento médico inmediato y, ocasionalmente, hospitalización.

Durante el tratamiento con glimepirida se requiere realizar periódicamente un control hematológico (especialmente leucocitos y trombocitos) y de la función hepática.

En situaciones de estrés (p.ej. accidentes, cirugías, infecciones con fiebre, etc.) puede estar indicado el cambio temporal a insulina.

- Reacciones adversas:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático
- Trastornos del sistema inmunológico
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición
- Trastornos oculares
- Trastornos gastrointestinales
- Trastornos hepatobiliares
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo
- Exploraciones complementarias

### **2.3. BIGUANIDAS: METFORMINA**

Es LA PRIMERA LÍNEA en tratamiento de DM tipo 2. Inhiben la neoglucogénesis hepática, aumentan la utilización de glucosa y reducen la resistencia a insulina. Pérdida de peso (beneficio). Por sí sola no suele provocar hipoglucemia (7).

Hay disponibilidad de comprimidos de 500 mgr., 850 mgr., 1000 mgr. Su nombre comercial es Dianben® (7).

- Posología:

#### Adultos

Monoterapia y combinación con otros antidiabéticos orales: La dosis inicial normal es de 500 mg u 850 mg de metformina 2 ó 3 veces al día, junto con o después de las comidas. Al cabo de 10 ó 15 días, la posología se debe ajustar en función de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal. La dosis máxima diaria recomendada de metformina es de 3 g, repartidos en 3 tomas. Si se pretende cambiar de antidiabético oral, debe dejar de tomarse éste e iniciar el tratamiento con metformina con las dosis indicadas anteriormente.

Combinación con insulina: La metformina y la insulina pueden utilizarse en combinación para lograr un mejor control glucémico. La dosis inicial habitual de 500 mg de hidroclicloruro de metformina o bien 850 mg de hidroclicloruro de metformina se administra 2 ó 3 veces al día, ajustando la dosis de insulina según los niveles de glucosa en sangre.

#### Pacientes de edad avanzada

Dado el potencial deterioro de la función renal en los pacientes de edad avanzada, la dosis de hidrocloreto de metformina debe ajustarse según la función renal. Por ello, es necesario realizar evaluaciones frecuentes de la función renal.

#### Niños y adolescentes

Monoterapia y combinación con insulina: Los comprimidos de Metformina pueden administrarse a niños a partir de 10 años de edad y adolescentes. La dosis inicial habitual es de 500 mg u 850 mg de hidrocloreto de metformina una vez al día, junto con o después de las comidas. Después de 10-15 días de tratamiento, se debe ajustar la dosis en función de los niveles de glucosa en sangre. Un incremento paulatino de la dosis puede mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

La dosis máxima recomendada de hidrocloreto de metformina es de 2 g diarios, repartidos en 2-3 tomas.

#### - Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al hidrocloreto de metformina o a alguno de los excipientes.
- Cetoacidosis diabética, precoma diabético.
- Fallo o insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 60 ml/min).
- Trastornos agudos que puedan alterar la función renal como: deshidratación, infección grave, y/o shock.
- Enfermedad aguda o crónica capaz de provocar una hipoxia tisular, como: insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, shock.
- Insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, alcoholismo.

#### - Advertencias y precauciones especiales de empleo

- Acidosis láctica: La acidosis láctica es una complicación metabólica rara, pero muy grave (con una elevada tasa de mortalidad si no se aplica el tratamiento inmediato) que se puede producir por acumulación de metformina. Los casos de acidosis láctica notificados en pacientes que tomaban metformina, se han producido principalmente en pacientes diabéticos con insuficiencia renal marcada. La incidencia de la acidosis láctica puede y debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con la hipoxia.

- Función renal: Como la metformina se elimina por el riñón, debe determinarse el aclaramiento de creatinina (esto puede estimarse a partir de creatinina sérica utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) antes de iniciarse el tratamiento y durante el mismo: al menos una vez al año en pacientes con función renal normal, al menos de dos a cuatro veces al año en pacientes cuyos niveles de aclaramiento de creatinina estén en el límite inferior del intervalo normal o en pacientes de edad avanzada.

En pacientes de edad avanzada, la insuficiencia renal es frecuente y asintomática. Debe tenerse especial cuidado en situaciones en las que pueda producirse un deterioro de la función renal, por ejemplo, al iniciar una terapia con antihipertensivos, diuréticos o anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs).

- Administración de medios de contraste yodados: Como la administración intravascular de medios de contraste yodados en exploraciones radiológicas puede producir un fallo renal, se debe interrumpir el tratamiento con metformina antes o en el momento de la prueba y no se debe reiniciar hasta 48 horas, y sólo tras haber evaluado la función renal y comprobar que es normal.

- **Cirugía:** La metformina debe suspenderse en las 48 horas antes de la realización de cirugía programada con anestesia general epidural o peridural. No debe reanudarse el tratamiento hasta pasadas 48 horas después de la cirugía o a la instauración de la alimentación oral y solamente en el caso de que se haya normalizado la función renal.

- **Niños y adolescentes:** El diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 debe ser confirmado antes de iniciar el tratamiento con metformina. No se han descrito efectos de metformina sobre el crecimiento o la pubertad en los ensayos clínicos controlados de un año de duración, pero no se dispone de datos a largo plazo al respecto. Por consiguiente, se recomienda realizar un seguimiento riguroso de los parámetros correspondientes en los niños en tratamiento con metformina, especialmente antes de la pubertad.

- **Niños entre 10 y 12 años de edad:** En los ensayos clínicos controlados llevados a cabo en niños y adolescentes, solamente se incluyeron 15 individuos con edades comprendidas entre 10 y 12 años. Aunque la eficacia y seguridad de metformina en estos niños no difiere de la observada en niños mayores de 12 años y adolescentes, se recomienda especial precaución al prescribirla a niños con edades comprendidas entre 10 y 12 años.

- **Otras precauciones:** Todos los pacientes deben continuar con su dieta, con una distribución adecuada de la ingesta de carbohidratos durante el día. Los pacientes con sobrepeso deben continuar con su dieta hipocalórica. Deben realizarse regularmente las pruebas de laboratorio habituales para el control de la diabetes. Metformina en monoterapia no produce hipoglucemia; no obstante, se recomienda tener precaución cuando se administra en asociación con insulina u otros antidiabéticos orales (p.ej. sulfonilureas o meglitinidas).

- Reacciones adversas:

- **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Muy raras: reducción en la absorción y niveles séricos de vitamina B en pacientes tratados con metformina a largo plazo. Se recomienda considerar esta posible etiología en pacientes que presenten anemia megaloblástica. Muy raras: acidosis láctica.

- **Trastornos del sistema nervioso:** frecuentes: alteración del gusto.

- **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y pérdida de apetito. Estos trastornos aparecen con mayor frecuencia durante el inicio del tratamiento y se resuelven espontáneamente en la mayoría de los casos. Para prevenirlos, se recomienda tomar el hidrocloreto de metformina repartido en 2 ó 3 dosis diarias, durante o después de las comidas. Un lento incremento de la dosis puede también mejorar la tolerabilidad gastrointestinal.

- **Trastornos hepato biliares:** Muy raras: casos aislados de alteración en las pruebas de función hepática o bien hepatitis, que se resuelven tras la discontinuación del tratamiento con metformina.

- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Muy raras: reacciones cutáneas tales como eritema, prurito, urticaria.

- **Niños y adolescentes:** En los datos publicados y post-comercialización y en los ensayos clínicos controlados realizados en un número limitado de pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 10-16 años tratados durante un año, las reacciones adversas notificadas fueron similares en naturaleza y gravedad a las notificadas en adultos.

- Contraindicada en: insuficiencia cardíaca descompensada, EPOC, hepatopatías, alcoholismo, shock... No está contraindicada en insuficiencia cardíaca no descompensada (7).

#### **2.4. INHIBIDORES DE ALFA GLUCOSIDASAS INTESTINALES: ACARBOSA Y MIGLITOL**

Impiden la absorción de glucosa tras las comidas reduciendo el pico de glucemia postprandial. No se utilizan en monoterapia. No suelen producir hipoglucemia. Cuidado en Insuficiencia hepática y renal. Provocan diarrea y flatulencia (eliminación de glucosa).

##### **2.4.1. ACARBOSA (8):**

Existen comprimidos de 50 mgr y de 100 mgr. Sus nombres comerciales son: Glucobay®, Glumida®.

- Indicaciones terapéuticas:

Acarbosa está recomendada para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino-dependiente cuando con dieta y ejercicio no se puede controlar la glucemia, y como coadyuvante en el tratamiento de diabetes con metformina, sulfonilurea o insulina.

- Posología y forma de administración:

El médico ajustará la dosis individualmente, ya que la eficacia y la tolerancia difiere de un paciente a otro. Las dosis recomendadas son las siguientes: Dosis inicial: 3 veces al día 50 mg hasta 3 veces al día 100 mg y dosis máxima: 3 veces al día 200 mg. La dosis media es de 300 mg de acarbosa al día.

Se puede aumentar la dosis gradualmente transcurridas 4 - 8 semanas, y siempre que el paciente presente una respuesta clínica inadecuada en el curso más avanzado del tratamiento. Si se presentan síntomas molestos, a pesar del cumplimiento estricto de la dieta, no se debe aumentar más la dosis, sino reducirla si fuera preciso.

Los comprimidos de Acarbosa se pueden ingerir enteros con un poco de agua al principio de la comida, o bien se pueden masticar con los primeros alimentos ingeridos.

- Información adicional para poblaciones especiales:

- Pacientes de edad avanzada: No es necesario ningún ajuste de la dosis en función de la edad del paciente.
- Pacientes con insuficiencia hepática: No es necesario ningún ajuste de la dosis.
- Pacientes con insuficiencia renal: contraindicada en insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina < 25 ml/min).
- Niños y adolescentes (de 12 a 18 años): Acarbosa no está recomendada en niños y adolescentes menores de 18 años.

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a la acarbosa o a alguno de los excipientes.
- Alteraciones intestinales crónicas asociadas con trastornos de la digestión y de la absorción.
- Condiciones que pueden empeorar como resultado de un incremento de la acumulación de gases intestinales (p.ej. síndrome de Roemheld, hernias, obstrucción intestinal y úlceras intestinales).
- Insuficiencia renal grave (aclaración de creatinina < 25 ml/min).
- Insuficiencia hepática grave.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Irene Jiménez Rodríguez

- Se puede producir aumento asintomático de los enzimas hepáticos, en algunos casos con cambios clínicos relevantes (hasta tres veces el valor normal). El incremento de los enzimas hepáticos es generalmente reversible tanto después de la interrupción del tratamiento como con la continuación de éste. Por tanto, se recomienda hacer un control periódico de los enzimas hepáticos en los primeros 6-12 meses de tratamiento.

- Acarbosa disminuye la hiperglucemia. Si se usa en combinación con otro antidiabético oral o con insulina, puede ser necesario un ajuste de la dosis de estos medicamentos por hipoglucemia.

- En caso de que se produzca una hipoglucemia, dado que acarbosa retrasa la absorción y digestión de azúcar, se debe administrar glucosa para alcanzar rápidamente un nivel adecuado glucosa en sangre.

- Si se sospecha de íleo o subíleo, el tratamiento debe interrumpirse.

- Es esencial el cumplimiento estricto de una dieta.

- Dado que no se dispone de suficiente información sobre la eficacia y tolerancia de acarbosa en niños y adolescentes no se debe utilizar en pacientes menores de 18 años.

- En pacientes con resección gástrica la acarbosa puede ser liberada al intestino delgado más rápidamente de lo habitual generando una respuesta farmacológica más rápida. No se han observado mayor incremento de efectos adversos en estos pacientes (8).

- Reacciones adversas:

La diarrea y el dolor abdominal pueden suceder posteriormente a la ingestión de alimentos que contienen sacarosa. La falta de cumplimiento de la dieta prescrita puede dar lugar a una intensificación de las reacciones adversas.

Los síntomas están relacionados tanto con la dosis como con la dieta y pueden disminuir con un tratamiento continuado. En caso de aparecer síntomas graves, a pesar de seguir la dieta prescrita se debe reducir la dosis temporalmente o permanentemente. A menudo la reducción de la dosis es suficiente en una de las comidas principales (comida o cena). Si la diarrea persiste, los pacientes deberán ser controlados minuciosamente y se debe reducir la dosis o suspender el tratamiento, en caso de que sea necesario.

En raras ocasiones se han observado resultados anómalos de la función hepática clínicamente significativos (tres veces por encima del límite superior de los valores normales) en pacientes tratados con la dosis recomendada de 150 mg a 300 mg de acarbosa al día.

Si se sospecha de íleo o subíleo, se debe interrumpir el tratamiento inmediatamente. En Japón se han observado casos individuales de insuficiencia hepática fulminante, aunque el papel de la acarbosa en este caso es poco claro.

- Sobredosis:

Cuando este medicamento se ingiere conjuntamente con bebidas y/o comidas que contienen carbohidratos (polisacáridos, oligosacáridos o disacáridos), la sobredosis puede dar lugar a meteorismo, flatulencia y diarrea. Sin embargo, en el caso de que se haya sido ingerido en sobredosis de forma separada de la comida, no son de esperar excesivos síntomas intestinales.

En caso de sobredosis se evitará la ingesta de bebidas o comidas que contengan carbohidratos durante las 4-6 h siguientes (8).

#### 2.4.2. MIGLITOL (9):

Comprimidos de 50 mgr y de 100 mgr. Sus nombres comerciales son: Diastabol® y Plumarol®.

##### - Indicaciones terapéuticas:

Diastabol está recomendado como un suplemento de la dieta o dieta combinada con sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente en pacientes en los que el tratamiento dietético solo, o combinado con sulfonilureas, resulta insuficiente.

##### - Posología y forma de administración:

Los comprimidos de miglitol se toman por vía oral y deben masticarse con el primer bocado de la comida o bien tragarse enteros con un poco de líquido antes de la comida.

- Adultos: La dosis inicial recomendada es de 50 mg tres veces al día. Se ajustará individualmente ya que la tolerancia puede ser diferente de un paciente a otro, y se irá aumentando hasta la dosis de mantenimiento recomendada de 100 mg tres veces al día después de cuatro a doce semanas de tratamiento.

- Pacientes ancianos: No se requiere modificación alguna de la dosis.
- Insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis.
- Insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosificación en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina >25 ml/min).

##### - Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al miglitol o a cualquiera de los excipientes.
- Miglitol no debe utilizarse en niños, ni en menores de 18 años.
- Mujeres en período de lactancia.
- Miglitol está asimismo contraindicado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera de colon, obstrucción intestinal parcial o en pacientes predispuestos a la obstrucción intestinal. Además, miglitol no debe utilizarse en pacientes con enfermedades intestinales crónicas asociadas con alteraciones importantes de la digestión o de la absorción ni en pacientes con patología que pueda empeorar como resultado de un aumento de la formación de gas intestinal (p.e. hernias importantes).

- Puesto que se ha observado que el aclaramiento de miglitol se encuentra reducido en la insuficiencia renal y sus efectos no han sido completamente evaluados en pacientes con insuficiencia renal grave, su uso está contraindicado en pacientes con aclaramiento de creatinina inferior a 25 ml/min.

##### - Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Hipoglucemia: A pesar de no haberse observado durante los ensayos clínicos, miglitol puede potenciar los efectos hipoglucémicos de las sulfonilureas, y la dosificación de éstas puede requerir un ajuste conveniente. Se registraron episodios hipoglucémicos en ensayos clínicos en combinación con insulina. Los episodios de hipoglucemia que se producen durante la terapia deben ser tratados, en su caso, con administración de glucosa y no de sacarosa. Ello se debe a que miglitol retrasa la absorción de los disacáridos, pero no de los monosacáridos.

##### - Reacciones adversas:

- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: cuando se utiliza en combinación con otros tratamientos antidiabéticos (sulfonilureas e insulina), se ha descrito frecuentemente hipoglucemia.

Irene Jiménez Rodríguez

- Trastornos gastrointestinales: debido a su modo de acción, miglitol puede dar lugar a una mayor proporción de carbohidratos no digeridos que pasan al intestino grueso. Estos carbohidratos pueden ser utilizados también por la flora intestinal, produciendo un aumento de la formación de gas intestinal. Por tanto, la mayoría de pacientes presentan probablemente uno o más síntomas gastrointestinales. Muy frecuentes: flatulencia, diarrea y dolor abdominal. Frecuentes: náuseas, estreñimiento y dispepsia. Los síntomas, tienen relación tanto con la dosis como con el substrato alimenticio y puede que disminuyan con el tratamiento continuado. Los síntomas pueden reducirse siguiendo la dieta para diabéticos prescrita y evitando el consumo de sacarosa o productos alimenticios que contengan azúcar. Si los síntomas son mal tolerados, se recomienda reducir la dosificación. Si la diarrea persiste, los pacientes serán estrechamente monitorizados. La dosis se reducirá y eventualmente, si es necesario, se interrumpirá el tratamiento.

- Trastornos hepato biliares: frecuentes: aumento de las transaminasas y poco frecuentes: función hepática anormal.

- Sobredosis:

No se han descrito casos de sobredosis. No se conocen antídotos específicos de miglitol. En caso de sobredosis, los pacientes presentarán probablemente síntomas gastrointestinales, por ejemplo, flatulencia, diarrea y dolor abdominal. También pueden presentar distensión abdominal, heces más blandas, borborigmos (meteorismo) y sensación de plenitud.

Se evitará la ingesta de comidas y/o bebidas que contengan hidratos de carbono durante las 4-6 horas siguientes. La diarrea se tratará con medidas conservadoras estándar. El tratamiento posterior es de apoyo y sintomático (9).

## **2.5. TIAZOLIDINODIONAS (GLITAZONAS): PIOGLITAZONA**

Se unen a receptor PPAR gamma en hepatocitos. Mejoran la insulino-resistencia lo que las hace muy útiles si hay síndrome metabólico. Aumentan las cifras de HDL, LDL y disminuyen las de triglicéridos. La rosiglitazona ya no se recomienda, por su asociación con infartos de miocardio. Provocan aumento de peso y edemas periféricos. Contraindicadas en Insuficiencia cardíaca y hepatopatía.

### **4.1. Pioglitazona (10):**

Existen comprimidos de 15, 30 y 45 mg. Sus nombres comerciales son: Actos®, Glustin®, Pimarin®, Piosizona®, Tazmeglin®.

Está indicada como tratamiento de segunda o tercera elección de la diabetes mellitus tipo 2, conforme se describe a continuación:

En monoterapia: en pacientes adultos (con sobrepeso), en los que no se logra un control adecuado con dieta y ejercicio y que no pueden recibir metformina por contraindicaciones o intolerancia.

En combinación con insulina para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 en los que el tratamiento con insulina no permite un control glucémico adecuado, y en los que no es apropiado el uso de metformina debido a contraindicaciones o intolerancia.

Una vez iniciado el tratamiento con pioglitazona, se debe controlar a los pacientes entre 3 y 6 meses después para evaluar la respuesta al tratamiento (por ej. reducción

en HbA1C). En los pacientes que no muestren una respuesta adecuada, se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona. Considerando los riesgos potenciales del tratamiento prolongado, los médicos deben confirmar en las subsiguientes revisiones rutinarias que se mantiene el beneficio de pioglitazona.

- Posología y forma de administración:

El tratamiento con pioglitazona puede iniciarse con 15 mg o 30 mg una vez al día. La dosis puede incrementarse hasta 45 mg una vez al día.

En combinación con insulina, se puede continuar con la dosis actual de insulina tras iniciar tratamiento con pioglitazona. Si los pacientes experimentan hipoglucemia, se debe disminuir la dosis de insulina.

- Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: No es necesario hacer ningún ajuste de la dosis. Cuando pioglitazona se utilice en combinación con insulina, los médicos deben comenzar el tratamiento con la dosis más baja disponible y aumentarla gradualmente.

Insuficiencia renal: No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina > 4 ml/min) No se dispone de información sobre el uso de pioglitazona en pacientes dializados; por esta razón no se debe usar en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: No se debe usar.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y la eficacia de pioglitazona en niños y adolescentes de menos de 18 años. No hay datos disponibles.

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes;
- Insuficiencia cardíaca o historial de insuficiencia cardíaca (NYHA, grado I a IV);
- Insuficiencia hepática;
- Cetoacidosis diabética;
- Cáncer de vejiga actualmente activo o antecedentes de cáncer de vejiga;
- Hematuria macroscópica no filiada.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Retención hídrica e insuficiencia cardíaca.

La pioglitazona puede producir retención hídrica; esto puede exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca. Cuando se traten pacientes que presenten al menos un factor de riesgo para desarrollar insuficiencia cardíaca congestiva (por ej. infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada), los médicos deben comenzar con la dosis disponible más baja y aumentar la dosis gradualmente. Se deben controlar los signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, aumento de peso o edema, especialmente en casos con disminución de la reserva cardíaca.

Después de la comercialización se han notificado casos de insuficiencia cardíaca cuando se usó pioglitazona en combinación con insulina o en pacientes con historial de insuficiencia cardíaca. Se debe controlar la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, ganancia de peso y edema en los pacientes cuando se utilice pioglitazona en combinación con insulina. Como ambas, insulina y pioglitazona, están asociadas a la retención hídrica, su administración concomitante puede aumentar el riesgo de edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si se produce cualquier empeoramiento de la función cardíaca.

Pacientes de edad avanzada.

Se debe tener precaución cuando se utiliza en combinación con insulina en los pacientes de edad avanzada debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca grave. Teniendo en cuenta los riesgos relacionados con la edad (especialmente cáncer de vejiga, fracturas e insuficiencia cardiaca), se debe evaluar atentamente el balance de beneficios y riesgos tanto antes como durante el tratamiento de los pacientes de edad avanzada.

#### Cáncer de vejiga.

En un meta-análisis de ensayos clínicos controlados se comunicaron con más frecuencia casos de cáncer de vejiga con pioglitazona que en los grupos control. Los datos epidemiológicos disponibles también sugieren un pequeño aumento del riesgo de cáncer de vejiga en los pacientes diabéticos tratados con pioglitazona, fundamentalmente en los pacientes tratados durante un mayor tiempo y con las dosis acumuladas más altas. No se puede excluir un posible riesgo con el tratamiento a corto plazo.

Antes de iniciar el tratamiento con pioglitazona se deben evaluar los factores de riesgo de cáncer de vejiga (los riesgos incluyen la edad, antecedentes de tabaquismo, exposición a ciertos agentes ocupacionales o quimioterápicos, por ej. ciclofosfamida o radioterapia previa en la zona pélvica). Se debe investigar cualquier hematuria macroscópica antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona.

Se debe advertir a los pacientes de que acudan inmediatamente a su médico si durante el tratamiento se desarrolla hematuria macroscópica o cualquier otro síntoma tales como disuria o urgencia urinaria.

#### Monitorización de la función hepática.

En raras ocasiones, después de la comercialización, se han notificado casos de disfunción hepatocelular. Por esta razón, se recomienda realizar determinaciones periódicas de los enzimas hepáticos a los pacientes tratados con pioglitazona. En todos los pacientes, antes de comenzar el tratamiento con pioglitazona, se deben revisar los enzimas hepáticos. No se debe empezar el tratamiento con pioglitazona en pacientes que presenten elevación de los enzimas hepáticos en su situación basal (ALT 2,5 veces por encima del límite superior de la normalidad) o que presenten evidencia de enfermedad hepática.

Si, durante el tratamiento con pioglitazona, los niveles de ALT aumentan hasta tres veces el límite superior de la normalidad, se debe volver a determinar los niveles de enzimas hepáticos tan pronto como sea posible. Se debe suspender el tratamiento cuando los niveles de ALT permanezcan por encima de tres veces el límite superior de la normalidad. Se deben determinar los enzimas hepáticos cuando el paciente presente síntomas que sugieran disfunción hepática, tales como náuseas inexplicadas, vómitos, dolor abdominal, fatiga, anorexia y/u orina oscura.

Se seguirá un criterio clínico, dependiente de las pruebas de laboratorio, para decidir si un paciente debe continuar con el tratamiento con pioglitazona. Se debe suspender el tratamiento con este medicamento cuando se observen síntomas de ictericia.

#### Aumento de peso.

Durante los ensayos clínicos con pioglitazona se ha observado aumento de peso dosis dependiente, que puede ser debido a una acumulación de grasa y, en algunos casos, asociado a una retención de fluidos. En algunos casos el aumento de peso puede ser un síntoma de insuficiencia cardiaca, por tanto, se debe controlar

cuidadosamente el peso. El control de la dieta forma parte del tratamiento de la diabetes. Se debe aconsejar a los pacientes que sigan un estricto control calórico de la dieta.

#### Hematología.

Se observó una ligera reducción de la hemoglobina media y del hematocrito, relacionada con hemodilución. Se observaron cambios similares con metformina y en menor extensión con sulfonilurea e insulina en pacientes tratados en ensayos controlados y comparativos con pioglitazona.

#### Hipoglucemia.

Como consecuencia de un aumento de la sensibilidad a la insulina, los pacientes que reciban pioglitazona en terapia combinada con insulina pueden tener un riesgo de hipoglucemia dosis-dependiente, pudiendo ser necesaria una reducción de la dosis de insulina.

#### Trastornos oculares.

Se han comunicado en informes postcomercialización la aparición o empeoramiento de edema macular diabético con disminución de la agudeza visual con tiazolidindionas, incluyendo pioglitazona. Muchos de estos pacientes comunicaron edema periférico concurrente. No está claro si existe o no una asociación directa entre pioglitazona y el edema macular, pero los prescriptores deben estar alerta acerca de la posibilidad de edema macular si los pacientes notifican alteraciones de la agudeza visual; debe considerarse la derivación para una revisión oftalmológica apropiada.

#### Otros.

Se ha observado un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres. Como consecuencia de la intensificación de la acción insulínica, el tratamiento con pioglitazona en pacientes con síndrome de ovario poliquístico puede dar lugar al restablecimiento de la ovulación. Estas pacientes corren el riesgo de quedarse embarazadas y se las debe avisar de dicho riesgo. Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa y galactosa no deben tomar este medicamento.

#### - Sobredosis:

En estudios clínicos, algunos pacientes han tomado pioglitazona en una dosis superior a la dosis máxima recomendada de 45 mg al día. La dosis máxima notificada es de 120 mg/día, durante cuatro días y, a continuación, 180 mg/día durante siete días no asociándose con ningún otro síntoma.

En combinación con insulina se puede presentar hipoglucemia. En caso de sobredosis se deben adoptar las medidas sintomáticas y generales correspondientes (10).

## **2.6. MEGLITINIDAS: REPA Y NATEGLINIDA**

Secretagogos de acción rápida y corta (ayudan al pico de glucemia postprandial). Menos hipoglucemias que las sulfonilureas. Pueden utilizarse en Insuficiencia renal y cardíaca (excreción biliar).

REPAGLINIDA (11):

Los comprimidos son de 0,5 mg., 1 mg., 2 mg. Sus nombres comerciales son: Novonorm ®, Enyglid ®, Glorepinad ®, Speraglin ®, Prandin ®, Regespes ®.

- Indicaciones terapéuticas:

Repaglinida está indicada en adultos con diabetes mellitus tipo 2 cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola.

El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas.

- Posología y forma de administración:

Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario).

En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos.

Dosis inicial: La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro medicamento hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg.

Mantenimiento: La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg.

- Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada.

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes mayores de 75 años.

Insuficiencia renal.

Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. El 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastorno renal. Como los pacientes diabéticos con trastorno renal tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes.

Insuficiencia hepática.

No se han realizado ensayos clínicos en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes debilitados o desnutridos.

En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas.

Pacientes que reciben otros medicamentos hipoglucemiantes orales.

Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis

exacta entre repaglinida y otros medicamentos hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales.

Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia.

#### Población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad de repaglinida en niños menores de 18 años.

- Forma de administración:

Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). Las dosis se toman normalmente 15 minutos antes de la comida pudiendo variar desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida (es decir preprandialmente 2, 3 o 4 comidas al día). Los pacientes que se saltan una comida (o hacen una comida extra) deben ser instruidos para saltarse (o añadir) una dosis para esa comida.

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a alguno de los excipientes
- Diabetes mellitus tipo 1, péptido C negativo.
- Cetoacidosis diabética, con o sin coma.
- Trastornos graves de la función hepática.
- Uso concomitante de gemfibrozilo.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso.

Hipoglucemia: Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia.

Combinación con secretagogos de insulina: En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los medicamentos hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario, para distinguirlo del fallo primario, en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario.

Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células  $\beta$ . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han llevado a cabo ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina.

Combinación con insulina Hagdorn Proamina Neutra (NPH) o tiazolidindionas: Se han realizado ensayos clínicos de terapia combinada con insulina NPH o tiazolidindionas. Sin embargo, aún no se ha establecido la relación beneficio riesgo cuando se compara con otras terapias combinadas.

Combinación con metformina: La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier medicamento hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina.

Síndrome coronario agudo: El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia de síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio).

Uso concomitante: Repaglinida debe usarse con precaución o no debe utilizarse en pacientes que están tomando medicamentos que afectan al metabolismo de la repaglinida. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica.

- Descripción de las reacciones adversas:

- Reacciones alérgicas: Hipersensibilidad generalizada (p.ej. reacción anafiláctica) o reacciones inmunológicas como la vasculitis.

- Trastornos de la refracción: Los cambios en los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Estos trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en los ensayos clínicos.

- Función hepática anormal, aumento de las enzimas hepáticas: En casos aislados, se ha notificado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha notificado disfunción hepática grave.

- Hipersensibilidad: Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como eritema, picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia en la estructura química (11).

## 6. INHIBIDORES DE LAS INCRETINAS

### 6.1. AGONISTAS GLP1 (exenatide y liraglutide)

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP 1) favorece la secreción de insulina e inhibe al glucagón, disminuyendo también el tránsito. El mecanismo de acción consiste en suprimir el apetito por lo tanto disminuir mucho el peso (su principal virtud), disminución modesta de HbA1C en comparación con otros secretagogos. Se administra subcutáneamente, por lo que no son considerados como ADOS y sus principales efectos adversos son las molestias gastrointestinales.

EXENATINIDE (12):

Suspensión inyectable de 2 mg., 5 µg., y 10 µg. Sus nombres comerciales son Bydureon® y Byetta®.

- Indicaciones terapéuticas:

Está indicado para el tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 en combinación con:

- metformina

- sulfonilureas
- tiazolidindionas
- metformina y una sulfonilurea
- metformina y una tiazolidinodiona

en adultos que no hayan alcanzado un control glucémico adecuado con las dosis máximas toleradas de estos tratamientos orales. También indicado como tratamiento coadyuvante a insulina basal con o sin metformina y/o pioglitazona en adultos que no hayan alcanzado un adecuado control glucémico con estos medicamentos.

- Posología:

El tratamiento debe ser iniciado con una dosis de 5 µg de exenatida administrada dos veces al día durante al menos un mes con el objeto de mejorar la tolerabilidad. La dosis de exenatida puede luego aumentarse a 10 µg dos veces al día para mejorar de forma adicional el control glucémico. Las dosis superiores a 10 µg dos veces al día no están recomendadas.

Puede ser administrado en cualquier momento dentro de un período de 60 minutos antes del desayuno y cena (o de las dos comidas principales del día, separadas por aproximadamente 6 horas o más). No debe ser administrado después de la comida. Si se olvida una inyección, el tratamiento debe continuar con la siguiente dosis pautada.

Está recomendado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que ya estén recibiendo metformina, una sulfonilurea, pioglitazona y/o una insulina basal. Se puede continuar utilizando cuando se añade al tratamiento una insulina basal. Cuando se añade al tratamiento con metformina y/o pioglitazona, se puede continuar con la dosis de metformina y/o pioglitazona ya que no se prevé un aumento del riesgo de hipoglucemia, comparado con metformina o pioglitazona solas. Cuando se añade al tratamiento con una sulfonilurea, se debe considerar una reducción de la dosis de sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia. Cuando se utiliza en combinación con insulina basal, se debe revisar la dosis de insulina basal. En pacientes con un mayor riesgo de hipoglucemia, se debe considerar una reducción de la dosis de insulina basal.

La dosis de exenatida no necesita ser ajustada diariamente en base al autocontrol de los niveles de glucosa. Sin embargo, el autocontrol de los niveles de glucosa puede ser necesario para ajustar la dosis de sulfonilureas o la dosis de insulina basal.

- Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada.

Debe ser utilizado con precaución en pacientes mayores de 70 años y se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 µg a 10 µg. La experiencia clínica en pacientes mayores de 75 años es muy limitada.

Pacientes con insuficiencia renal.

No es necesario un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina entre 50-80 ml/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30-50 ml/min), se debe proceder cuidadosamente en el escalado de la dosis de 5 µg a 10 µg. Su uso no está recomendado en pacientes con insuficiencia renal terminal o grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min).

Pacientes con insuficiencia hepática.

No es necesario un ajuste de dosis.

Población pediátrica.

No se ha establecido la seguridad y efectividad de exenatida en pacientes menores de 18 años de edad.

- Forma de administración:

Cada dosis debe ser administrada mediante inyección subcutánea en el muslo, abdomen o en la parte superior del brazo.

Exenatinide e insulina basal se deben administrar en dos inyecciones por separado.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Exenatinide no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Exenatinide no debe ser administrado mediante inyección intravenosa o intramuscular.

**Insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal terminal en tratamiento de diálisis, dosis únicas de 5 µg aumentaron la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas gastrointestinales. No está recomendado para el uso en pacientes con insuficiencia renal terminal o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). La experiencia clínica en pacientes con insuficiencia renal moderada es muy limitada. Se han notificado de forma espontánea casos raros de alteración de la función renal, incluyendo aumento de la creatinina sérica, disfunción renal, empeoramiento de la insuficiencia renal crónica e insuficiencia renal aguda, requiriendo algunas veces hemodiálisis. Algunos de estos casos ocurrieron en pacientes que experimentaron acontecimientos que podían afectar la hidratación, incluyendo náuseas, vómitos y/o diarrea y/o estaban recibiendo medicamentos conocidos por afectar a la función renal/estado de hidratación. Los medicamentos concomitantes incluyeron inhibidores de enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de la angiotensina-II, medicamentos antiinflamatorios no esteroideos y diuréticos. Se ha observado reversibilidad de la función renal con tratamiento de apoyo y suspensión de los medicamentos causantes potenciales, incluyendo exenatinide.

Enfermedad gastrointestinal grave: no ha sido estudiado en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave, incluyendo gastroparesia. Su uso está comúnmente asociado con reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea. Por lo tanto, no está recomendado su uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave.

Pancreatitis aguda: Se han notificado de forma espontánea casos raros de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes del síntoma característico de la pancreatitis aguda: dolor abdominal grave y persistente. Se ha observado resolución de la pancreatitis con tratamiento de apoyo pero se han notificado casos muy raros de pancreatitis necrotizante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, exenatinide y otros medicamentos potencialmente sospechosos deben ser discontinuados. No se debe reanudar el tratamiento después de que se haya diagnosticado una pancreatitis.

Medicamentos concomitantes: El efecto de enlentecimiento del vaciado gástrico que produce puede reducir el grado y velocidad de absorción de medicamentos administrados por vía oral. Exenatinide se debe usar con precaución en pacientes que

estén recibiendo medicamentos por vía oral que requieran una rápida absorción gastrointestinal y medicamentos con un estrecho margen terapéutico.

Su administración concomitante con derivados de D-fenilalanina (meglitinidas), inhibidores de la alfa-glucosidasa, inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 u otros agonistas del receptor de GLP-1 no ha sido estudiado, por lo que no se puede recomendar.

Pacientes con IMC  $\leq 25$  La experiencia en pacientes con índice de masa corporal (IMC)  $\leq 25$  es limitada.

Pérdida de peso rápida: Se ha observado una pérdida de peso mayor a 1,5 kg a la semana, en aproximadamente un 5 % de los pacientes de ensayos clínicos tratados con exenatida. Una pérdida de peso tan rápida puede tener consecuencias perjudiciales.

Hipoglucemia: Cuando se utilizó en combinación con una sulfonilurea, aumentó la incidencia de hipoglucemia respecto a la de placebo en combinación con una sulfonilurea. Durante los ensayos clínicos se observó un aumento de la incidencia de hipoglucemia en los pacientes con insuficiencia renal leve que recibían una combinación con sulfonilurea, en comparación con los pacientes con función renal normal. Para reducir el riesgo de hipoglucemia asociada al uso de una sulfonilurea, se debe considerar la reducción de la dosis de sulfonilurea.

- Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:

- Hipoglucemia: En ensayos clínicos de pacientes con exenatide y una sulfonilurea (con o sin metformina), la incidencia de hipoglucemia aumentó en comparación con placebo y pareció ser dosis dependiente. La mayoría de los episodios de hipoglucemia fueron de intensidad leve a moderada y cedieron con la administración oral de carbohidratos.

- Náuseas: La reacción adversa notificada con mayor frecuencia fue la aparición de náuseas. En pacientes tratados con 5  $\mu\text{g}$  o 10  $\mu\text{g}$ , generalmente un 40-50 % comunicó al menos un episodio de náuseas. Muchos de los episodios de náuseas fueron de leve a moderados y ocurrieron de forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y gravedad disminuyó en la mayoría de pacientes que inicialmente presentaron náuseas.

- La incidencia de abandono debido a acontecimientos adversos fue del 8 %. Los acontecimientos adversos más frecuentes que llevaron al abandono fueron náuseas (4 % de los pacientes) y vómitos (1 %).

- Reacciones en el lugar de inyección: Se han notificado aproximadamente un 5,1 % de reacciones en el lugar de inyección en sujetos que recibieron exenatide en ensayos controlados a largo plazo (16 semanas o más). Estas reacciones han sido habitualmente leves y no han dado lugar a la suspensión del tratamiento con Exenatide.

- Inmunogenicidad: De acuerdo con las propiedades potencialmente inmunogénicas de las proteínas y medicamentos peptídicos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos anti-exenatida durante el tratamiento con BYETTA. En la mayoría de los pacientes que desarrollaron anticuerpos, los niveles de anticuerpos disminuyeron a lo largo del tiempo y permanecieron bajos a lo largo de 82 semanas. En conjunto, el porcentaje de pacientes que dieron positivo a anticuerpos fue uniforme en los ensayos clínicos. Los pacientes que desarrollaron anticuerpos a exenatida tendieron a padecer más reacciones en el lugar de inyección (por ejemplo:

enrojecimiento de la piel y picor), pero por lo demás, tuvieron la misma incidencia y tipo de acontecimientos adversos que aquellos sin anticuerpos anti-exenatida (12).

#### LIRAGLUTIDE (13):

Su nombre comercial es Victoza<sup>®</sup> y se presenta en solución inyectable en pluma precargada de 6 mg/ml, es decir, un ml de solución contiene 6 mg de liraglutide. Se trata de un análogo humano del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) producido por tecnología de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae*.

##### - Indicaciones terapéuticas:

Liraglutide está indicado en el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 para alcanzar el control glucémico en combinación con:

- a) Metformina o una sulfonilurea, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de haber recibido la dosis máxima tolerada de metformina o sulfonilurea en monoterapia.
- b) Metformina y una sulfonilurea, o bien metformina y una tiazolidindiona, en pacientes con un control glucémico insuficiente a pesar de la terapia doble.

##### - Posología y forma de administración:

Con el fin de mejorar la tolerancia gastrointestinal, la dosis inicial es de 0,6mg de liraglutida al día. Transcurrida al menos una semana, debe incrementarse la dosis a 1,2mg. Se espera que algunos pacientes se beneficien de un incremento en la dosis de 1,2 mg a 1,8 mg y, en función de la respuesta clínica, al menos una semana después, es posible aumentar la dosis a 1,8 mg para lograr así una nueva mejora del control glucémico. No se recomiendan dosis diarias superiores a 1,8 mg.

Es posible añadir liraglutide a un tratamiento existente con metformina o a una terapia combinada de metformina y una tiazolidindiona. La dosis empleada de los mismos puede mantenerse sin cambios.

Es posible añadir liraglutide a un tratamiento existente con una sulfonilurea o a una terapia combinada de metformina y una sulfonilurea. Cuando se añade liraglutide a una terapia con sulfonilurea, se debe considerar la disminución de la dosis de la sulfonilurea para reducir el riesgo de hipoglucemia.

No es necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de liraglutide.

Sin embargo, al iniciar un tratamiento con liraglutide en combinación con una sulfonilurea, puede que sea necesario llevar a cabo un autocontrol glucémico con el fin de ajustar la dosis de la sulfonilurea.

##### - Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: (> 65 años): no es necesario un ajuste de dosis en función de la edad. La experiencia terapéutica en pacientes  $\geq$  75 años es limitada.

Pacientes con insuficiencia renal: no es necesario un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min). La experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30-59 ml/min) es muy limitada y no existe experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina por debajo de 30 ml/min). Actualmente no se puede recomendar el uso de liraglutide en pacientes con disfunción renal moderada y grave, incluidos los pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

Pacientes con insuficiencia hepática: actualmente la experiencia terapéutica en pacientes con cualquier grado de insuficiencia hepática es demasiado limitada para recomendar el uso en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave.

Población pediátrica: No se ha establecido la seguridad y eficacia de liraglutide en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

- Forma de administración:

Liraglutide no se debe administrar por vía intravenosa o intramuscular.

Liraglutide se administra una vez al día en cualquier momento, con independencia de las comidas, y se puede inyectar de forma subcutánea en el abdomen, en el muslo o en la parte superior del brazo.

Tanto el lugar de inyección como el momento de la administración pueden modificarse sin necesidad de ajustar la dosis. No obstante, es preferible que Victoza se inyecte en torno a la misma hora del día, una vez que se haya elegido la hora del día más conveniente.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Liraglutide no debe ser utilizado en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Liraglutide no es un sustituto de la insulina.

No se ha estudiado la adición de liraglutida al tratamiento de pacientes que ya están utilizando insulina y por lo tanto no se recomienda este uso.

La experiencia en pacientes con insuficiencia Cardíaca congestiva de clase I y II según la New York Heart Association (NYHA) es limitada. No existe experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase III y IV según la NYHA.

La experiencia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y gastroparesia diabética es limitada, por lo tanto no se recomienda el uso de Victoza en estos pacientes.

El uso de liraglutide se asocia a reacciones adversas gastrointestinales transitorias, como náuseas, vómitos y diarrea.

**Pancreatitis:** El uso de análogos de GLP-1 se ha asociado con el riesgo de pancreatitis. Se han notificado pocos casos de pancreatitis aguda. Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal intenso y continuo. Ante la sospecha de pancreatitis, deberá interrumpirse el tratamiento con liraglutide y otros medicamentos que se contemplen como posibles causantes.

**Enfermedad tiroidea:** Se han notificado acontecimientos adversos tiroideos en ensayos clínicos que incluyen aumento de calcitonina en sangre, bocio y neoplasia tiroidea, especialmente en pacientes con enfermedad tiroidea pre-existente.

**Hipoglucemia:** Los pacientes a los que se les administra liraglutide en combinación con una sulfonilurea podrían presentar un riesgo mayor de hipoglucemia. Es posible disminuir el riesgo de hipoglucemia reduciendo la dosis de sulfonilurea.

**Deshidratación:** Se han notificado signos y síntomas de deshidratación que incluyen insuficiencia renal y fallo renal agudo en pacientes en tratamiento con liraglutide. Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con liraglutide de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con los efectos adversos gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

- Reacciones adversas:

La frecuencia de hipoglucemia notificada con liraglutide resultó inferior a la frecuencia notificada por los pacientes tratados con un comparador activo como glimepirida.

Hipoglucemia: La mayoría de los episodios confirmados de hipoglucemia en los ensayos clínicos fueron leves. No se observaron episodios de hipoglucemia grave en el ensayo con liraglutide en monoterapia. Puede producirse con poca frecuencia hipoglucemia grave y se ha observado principalmente cuando liraglutide se combina con una sulfonilurea (0,02 casos/sujeto año). Se observaron muy pocos episodios (0,001 casos/Sujeto año) al administrar liraglutide en combinación con antidiabéticos orales distintos de las sulfonilureas.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron trastornos gastrointestinales e infecciones o infestaciones.

Reacciones adversas gastrointestinales: Al combinar liraglutide con metformina, el 20,7% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 12,6% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. Al combinar liraglutide con una sulfonilurea, el 9,1% de los pacientes notificó al menos un episodio de náuseas y el 7,9% de los pacientes notificó al menos un episodio de diarrea. La mayor parte de los episodios fueron de leves a moderados y se produjeron de una forma dependiente de la dosis. Con el tratamiento continuado, la frecuencia y la gravedad disminuyeron en la mayoría de los pacientes que sufrieron náuseas en un primer momento. Los pacientes mayores de 70 años pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida. Los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina 60-90 ml/min) pueden experimentar más efectos gastrointestinales al ser tratados con liraglutida.

Interrupción del tratamiento: En los ensayos controlados a largo plazo (26 semanas o más) la incidencia de interrupción del tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 7,8% en pacientes tratados con liraglutide y del 3,4% en pacientes tratados con el comparador. Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la interrupción del tratamiento en pacientes tratados con liraglutide fueron náuseas (2,8% de los pacientes) y vómitos (1,5%).

Inmunogenicidad: De acuerdo a las propiedades potencialmente inmunogénicas de los medicamentos que contienen proteínas o péptidos, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antiliraglutida tras el tratamiento con liraglutide. Como promedio, el 8,6% de los pacientes desarrolló anticuerpos. La formación de anticuerpos no se ha asociado con una reducción en la eficacia de liraglutide. Durante todos los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutide, se han notificado pocos casos (0,05%) de angioedema.

Reacciones en el lugar de inyección: Se han notificado reacciones en el lugar de inyección en aproximadamente el 2% de los sujetos que recibieron liraglutide en ensayos controlados a largo plazo, estas reacciones, por lo general, fueron leves.

Pancreatitis: Durante los ensayos clínicos a largo plazo con liraglutide, se han notificado pocos casos (<0,2%) de pancreatitis aguda. También se han notificado casos de pancreatitis durante su comercialización.

Acontecimientos tiroideos: La tasa total de acontecimientos adversos tiroideos en todos los ensayos a intermedio y a largo plazo es de 33,5, 30,0 y 21,7 acontecimientos por 1.000 sujetos/año de exposición para liraglutida total, placebo y comparadores

totales; 5,4, 2,1 y 1,2 acontecimientos implicaron acontecimientos adversos tiroideos graves respectivamente. Los acontecimientos adversos tiroideos más frecuentes fueron neoplasias tiroideas, aumento de calcitonina en sangre y bocio.

Reacciones alérgicas: Durante la comercialización de liraglutide, se han notificado reacciones alérgicas que incluyen urticaria, rash y prurito. Durante la comercialización de Victoza, se han notificado pocos casos de reacciones anafilácticas con síntomas adicionales tales como hipotensión, palpitaciones, disnea o edema (13).

Recientemente se ha comercializado un nuevo agonista GLP-1, cuyo principio activo es: lixisenatide y su nombre comercial Lyxumia®.

## **6.2. INHIBIDORES DPP-4 (dipeptil peptidasa 4) (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina):**

El DPP-4 inhibe la acción del GLP1 por lo que indirectamente tienen la misma función que los anteriores aumentando la secreción de insulina y también similares efectos adversos a los anteriores. Son muy utilizados en combinación con metformina.

Vildagliptina: Comprimidos de 50 mg. Sus nombres comerciales son: Galvus®, Jalra®, Xiliar®.

Saxagliptina: Comprimidos de 2,5 mg. Y 5 mg. Su nombre comercial es Onglyza®.

### **SITAGLIPTINA (14):**

Comprimidos de 25, 50, 100 mg. Sus nombres comerciales son: Januvia®, Ristaben®, Tesavel®, Xelevia®.

Está indicado para mejorar el control glucémico en pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2 como monoterapia:

- En pacientes controlados inadecuadamente con dieta y ejercicio por sí solos y para los que el uso de metformina no es adecuado debido a contraindicaciones o intolerancia.

Como terapia oral doble en combinación con:

- Metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento de metformina sola, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Una sulfonilurea en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con la dosis máxima tolerada de una sulfonilurea sola, no proporcionen un control glucémico adecuado y cuando la metformina no sea adecuada debido a contraindicaciones o intolerancia.

- Un agonista del receptor gamma activado de proliferador de peroxisoma (PPAR $\gamma$ , por ejemplo tiazolidindiona) cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en aquellos casos en los que la dieta y el ejercicio, junto al tratamiento de un agonista PPAR $\gamma$  solo, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Como terapia oral triple en combinación con:

- Una sulfonilurea y metformina en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Un agonista PPAR $\gamma$  y metformina cuando el uso de agonista PPAR $\gamma$  es adecuado y en los casos en los que la dieta y el ejercicio, junto con el tratamiento dual con estos medicamentos, no proporcionen un control glucémico adecuado.

Está además indicado como terapia adicional a insulina (con o sin metformina) en los casos en los que la dieta y el ejercicio más una dosis estable de insulina, no proporcionen un control glucémico adecuado.

- Posología:

La dosis es 100 mg una vez al día.

Cuando sitagliptina se usa en combinación con metformina y un agonista PPAR $\gamma$  debe mantenerse la dosis de metformina y/o del agonista PPAR $\gamma$  y sitagliptina administrarse de forma concomitante.

Cuando sitagliptina se usa en combinación con una sulfonilurea o con insulina, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Si se omite una dosis, debe tomarse en cuanto el paciente se acuerde. No debe tomarse una dosis doble el mismo día.

- Poblaciones especiales:

#### Insuficiencia renal.

Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento anti-diabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

En pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina  $\geq 50$  ml/min), no se requiere un ajuste de dosis. En pacientes con insuficiencia renal moderada (CrCl  $\geq 30$  a  $< 50$  ml/min) la dosis es 50 mg una vez al día. En pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl  $< 30$  ml/min) o con enfermedad renal terminal que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal, la dosis es 25 mg una vez al día. Puede ser administrado sin tener en cuenta el tiempo de diálisis.

Debido a que hay un ajuste de dosis basado en la función renal, se recomienda una evaluación de la función renal antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica.

#### Insuficiencia hepática.

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

#### Pacientes de edad avanzada.

No se precisa un ajuste de dosis en función de la edad. Los datos de seguridad disponibles en pacientes de edad  $\geq 75$  años son limitados y debe actuarse con precaución.

#### Población pediátrica.

No se recomienda utilizar en niños menores de 18 años debido a la falta de datos sobre su seguridad y eficacia.

- Forma de administración:

Puede tomarse con o sin alimentos.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

- Generales: No debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 ni en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

- Pancreatitis: En la experiencia post-comercialización han sido notificadas espontáneamente reacciones adversas de pancreatitis aguda. Los pacientes deben ser informados de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda: dolor abdominal

grave y persistente. Se ha observado la desaparición de la pancreatitis después de la interrupción de la sitagliptina (con o sin tratamiento de apoyo), pero muy raramente han sido notificados casos de pancreatitis necrosante o hemorrágica y/o muerte. Si hay sospecha de pancreatitis, tanto la administración de sitagliptina como la de otros medicamentos potencialmente sospechosos debe ser interrumpida. Hipoglucemia cuando se usa en combinación con otros medicamentos antihiperoglucemiantes.

- Hipoglucemia: los índices de hipoglucemia notificados con sitagliptina fueron similares a los índices de los pacientes tratados con placebo. Cuando se combinó sitagliptina con sulfonilurea o con insulina, la incidencia de hipoglucemia fue superior a la de placebo. Por tanto, puede considerarse dar una dosis más baja de sulfonilurea o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

- Insuficiencia renal: sitagliptina se excreta por vía renal. Para lograr concentraciones en plasma similares a las de los pacientes con función renal normal, se recomiendan dosis menores en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave, así como en pacientes con ERT que requieren hemodiálisis o diálisis peritoneal. Cuando se considera el uso de sitagliptina en combinación con otro medicamento anti-diabético, las condiciones de su uso en pacientes con insuficiencia renal deben ser controladas.

- Reacciones de hipersensibilidad: Se han recogido notificaciones post-comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad. Estas reacciones incluyen anafilaxia, angioedema y enfermedades exfoliativas de la piel, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. La aparición de estas reacciones ocurrió en los tres primeros meses desde el inicio del tratamiento, algunos casos sucedieron después de la primera dosis. Si hay sospecha de una reacción de hipersensibilidad, debe interrumpirse el tratamiento, evaluar otras causas potenciales del acontecimiento y establecer un tratamiento para la diabetes alternativo (14).

## 7. AGONISTAS DE LA AMILINA (PRAMLINTIDE): NUEVO GRUPO FARMACOLÓGICO

Basado fisiopatológicamente en el hecho de suplementar amilina que es una hormona que se produce conjuntamente en el páncreas con la insulina. Reduce la hiperglucemia postprandial e inhiben el glucagón.

Pueden utilizarse en DM tipo 1 con insulina (los únicos ADOs que pueden utilizarse en DM tipo 1).

Administración subcutánea.

No aprobado aún en España.

Según la **ADA 2013**, si no existe contraindicación y es tolerada, **la Metformina, es el tratamiento de elección inicial para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (evidencia A) (1).**

En la diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente, los pacientes con síntomas marcados y/o glucemias o HbA1C elevadas, considerar hacer tratamiento con insulina desde el principio, con o sin agentes adicionales (evidencia D).

Si la monoterapia con un agente no insulínico a las dosis máximas toleradas no alcanza o no mantiene la meta de HbA1C en un tiempo de 3 a 6 meses, añada un segundo agente oral, un agonista del receptor GLP-1 ó insulina (evidencia A).

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

Debido a la naturaleza progresiva de la diabetes tipo 2, la terapia con insulina es la terapia final para muchos pacientes con diabetes tipo 2 (evidencia B) (1).

**Según la Sociedad Española de Diabetes, podemos clasificar el tratamiento de la DM II en (4):**

## **PRIMER ESCALÓN**

### **Pacientes con HbA1c del 6,5 al 8,5%**

En algunos casos, el objetivo de control (HbA1c <6,5%) puede conseguirse con algunas modificaciones del estilo de vida, aunque este planteamiento no siempre es eficaz, ya que depende de las características del paciente y de su grado de adherencia a las recomendaciones. Por este motivo, la SED aconseja desde el inicio asociar metformina de forma concomitante en la mayoría de los pacientes.

En todo caso, no es recomendable demorar más de 3 meses la introducción de metformina si no se ha conseguido el objetivo de control. Para mejorar la tolerancia a este fármaco, se aconseja una titulación progresiva de las dosis; por ejemplo, con medio comprimido de 850-1.000 mg inicialmente, aumentando a medio comprimido cada 12 horas a los 4-5 días si existe una buena tolerancia, y así progresivamente hasta llegar a una dosis de 850 a 1.000 mg cada 12 horas. Si se observa intolerancia, debe reducirse de nuevo a la dosis previa tolerada y reintentar el incremento con un lapso de tiempo mayor.

Como alternativas al tratamiento con metformina, en caso de contraindicación o intolerancia, se proponen las siguientes:

- **Primera alternativa: sulfonilureas.**

Con un objetivo de control de HbA1C <6,5%, como secretagogos potentes inducen un riesgo importante de hipoglucemia, aunque este riesgo es distinto según el principio activo que se utilice.

Por ello, se recomienda plantear una titulación muy cuidadosa de la dosis y utilizar preferentemente gliclazida de liberación prolongada o glimepirida, desaconsejándose la utilización de glibenclamida o clorpropamida. Algunos estudios indican que las sulfonilureas inducen el fallo secundario de la célula beta antes que la metformina o que las glitazonas. Se asocian también a un incremento de 1-3 kg de peso. Algunas guías no las recomiendan en este escalón terapéutico.

- **Segunda alternativa: inhibidores de la DPP-4.**

Presentan claras ventajas para su utilización en este escalón terapéutico como alternativa a la metformina si ésta no se tolera. Comportan un mínimo riesgo de hipoglucemia en monoterapia y no tienen impacto en el peso del paciente. Hoy por hoy, las principales limitaciones para su uso se basan en la ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo, así como en su elevado precio.

Hasta la fecha, sólo se ha aprobado para esta indicación la sitagliptina, aunque otros principios activos de la misma familia están pendientes de autorización.

- **Tercera alternativa: glinidas.**

La opción en este escalón es la repaglinida.

La nateglinida, por sus características farmacodinámicas y potencia, debe utilizarse en combinación. En principio adolece de las mismas limitaciones que las sulfonilureas, si bien, por sus características y forma de administración, puede ser superior en pacientes con irregularidades en la dieta y en la actividad física.

- **Cuarta alternativa: tiazolidindionas o glitazonas.**

Requieren entre 10-12 semanas para conseguir su máxima eficacia, con una potencia, en cuanto a la reducción de la HbA1C, similar a la de metformina y las sulfonilureas. Entre los posibles efectos secundarios destacan el aumento de peso, la aparición de edemas, anemia, fracturas e insuficiencia cardiaca en algunos grupos de pacientes, lo que ha limitado sus indicaciones.

- **Quinta alternativa: inhibidores de las disacaridasas.**

Poseen menos potencia que los citados hasta ahora y, en monoterapia, no se asocian a hipoglucemias. Su mayor limitación es la intolerancia intestinal, que obliga a suspender el tratamiento en un porcentaje elevado de pacientes.

Su mayor beneficio es que parecen mejorar significativamente el riesgo cardiovascular (STOP-NIDDM).

Se han comercializado dos preparados: acarbosa y miglitol.

- **Sexta alternativa: insulina basal.**

Reservada en este escalón para los pacientes que presenten contraindicaciones para la utilización de fármacos orales.

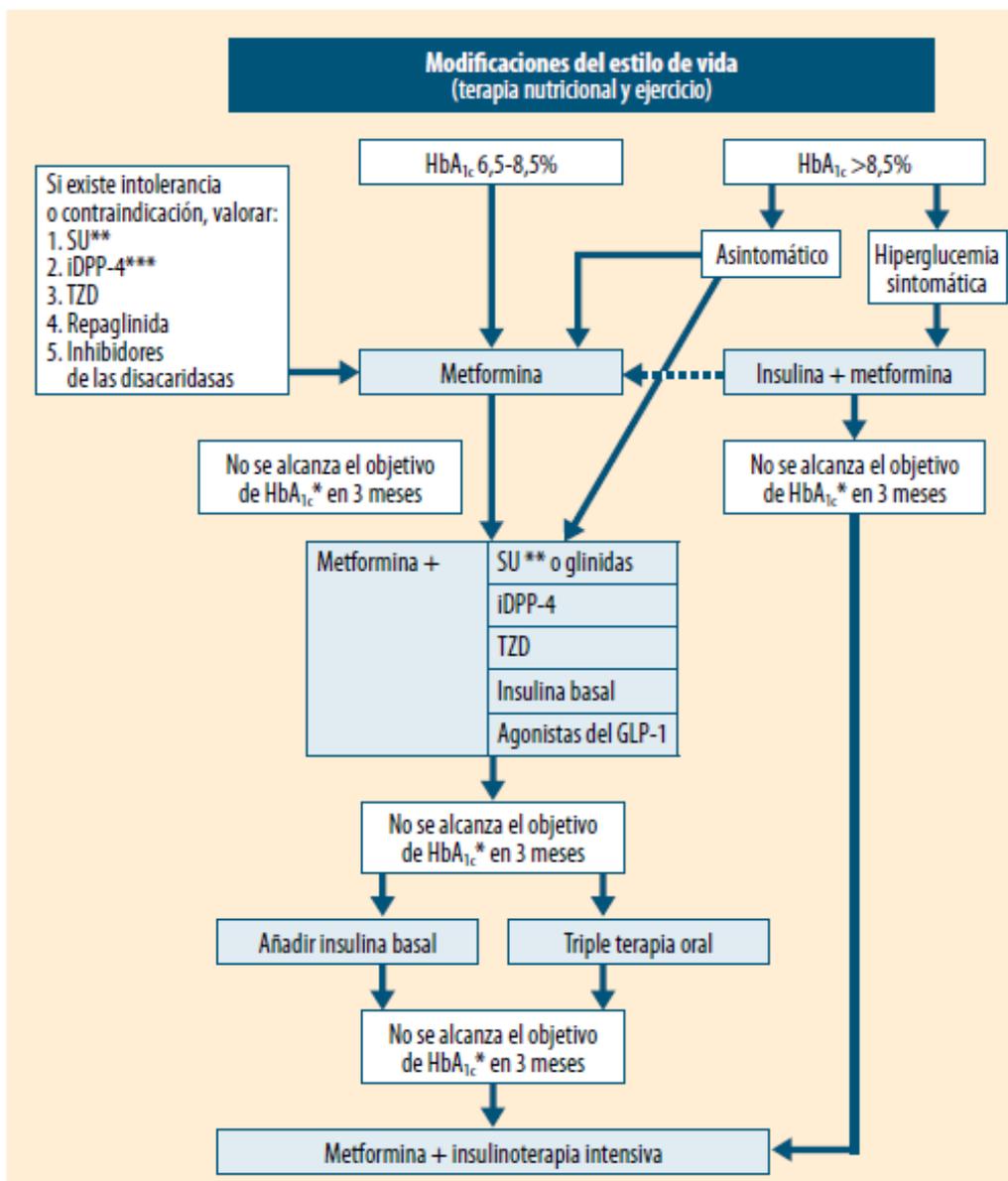


Imagen 9. Algoritmo 2010 de la Sociedad Española de Diabetes sobre el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 (4).

## SEGUNDO ESCALÓN

En aquellos pacientes en los que no se han conseguido los objetivos de control o que, tras un período de buen control, presentan un deterioro por la evolución de su diabetes (sin que se haya asociado otra patología o fármaco que incremente la glucemia), es necesario asociar un segundo fármaco.

La mayoría de las asociaciones de fármacos adolece de falta de estudios comparativos a largo plazo, lo que dificulta la toma de decisiones. En principio, se recomienda que los fármacos asociados tengan un mecanismo de acción diferente y complementario. Según la respuesta, debe incrementarse la dosis hasta la máxima efectiva, algo inferior a la dosis máxima permitida. También debe tenerse presente que las contraindicaciones, las limitaciones de uso y los posibles efectos secundarios son los mismos que los de ambos fármacos por separado.

## **Combinaciones con metformina.**

### • **Sulfonilureas y glinidas.**

La asociación metformina-sulfonilureas es la combinación más estudiada y ha demostrado su eficacia y seguridad, aunque todavía persiste la duda sobre el incremento de la mortalidad en algún subgrupo, apreciado en el UKPDS46, de aquellos pacientes que iniciaban el tratamiento con sulfonilureas y en los que se asociaba en un segundo escalón metformina.

Existen diversos estudios observacionales que plantearon esta cuestión, con algunas discrepancias en sus resultados; resultados que, por otro lado, posiblemente no sean superponibles con los obtenidos con los preparados más recientes. Los riesgos para el objetivo de control (HbA1c <6,5%) son similares a los observados en monoterapia, por lo que se mantienen las mismas recomendaciones.

Las glinidas constituyen una buena alternativa a las sulfonilureas en pacientes con ingestas más irregulares por su corto periodo de acción, así como en pacientes alérgicos a sulfamidas o, en el caso de la repaglinida, en pacientes que presenten insuficiencia renal moderada. En cuanto al riesgo de hipoglucemia e incremento de peso, pueden considerarse superponibles, con una potencia inferior a la de nateglinida y bastante similar a la de repaglinida.

### • **Inhibidores de la DPP-4.**

Junto con los agonistas del receptor de GLP-1, forman un grupo novedoso de secretagogos que actúan tanto sobre la secreción de insulina como sobre la de glucagón. Presentan ventajas evidentes frente a las sulfonilureas y glinidas: el bajo riesgo de hipoglucemias y su neutralidad en el peso. Aun así, se desconoce su seguridad a largo plazo y su influencia en la evolución de la diabetes y sus complicaciones. Su potencia no parece ser inferior a la de las sulfonilureas en cuanto a la reducción de la HbA1C. Podrían ser la opción preferente en aquellos pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible.

### • **Agonistas del receptor de GLP-1.**

Son preparados de administración parenteral que consiguen un efecto sobre los receptores de GLP-1 más intenso y prolongado que el logrado por los inhibidores de la DPP-4. En los estudios publicados, a corto plazo, se ha demostrado que mejoran el control glucémico, sobre todo la glucemia posprandial, y en parte también la glucemia basal. Enlentecen el vaciamiento gástrico, creando sensación de saciedad, con lo que se consigue una reducción de peso sostenida en un apreciable porcentaje de pacientes. Además, consiguen mejorar algunos de los factores de riesgo vascular. En nuestro país se ha comercializado exenatida, liraglutida, y lisenatide.

Pueden ser un grupo de fármacos muy útiles en pacientes en los que la obesidad suponga un problema esencial, pero queda por definir su papel frente a otros fármacos o frente a otras aproximaciones del tratamiento, como la cirugía.

### • **Tiazolidindionas.**

Actúan incrementando la sensibilidad a la insulina por un mecanismo diferente a la metformina, por lo que se utilizan frecuentemente en asociación. En principio, la indicación se centraría en pacientes con un buen control prandial de la glucemia y

elevación de la glucemia basal, que no se corrige totalmente con la metformina. Los efectos secundarios son similares a los de cada fármaco por separado, por lo que se mantienen las mismas limitaciones que en monoterapia.

- **Insulina basal.**

La asociación de insulina basal a la metformina es una buena opción terapéutica, con seguridad y eficacia probadas. Está indicada preferentemente en aquellos pacientes con un buen control prandial, pero con una HbA1C por encima del objetivo. Aunque con esta pauta se incrementa el número de hipoglucemias, éstas son todavía muy inferiores a las observadas en pacientes con multidosis de insulina. Es una buena alternativa para los pacientes con limitaciones para el tratamiento con glitazonas.

- **Inhibidores de las disacaridasas.**

Su asociación con metformina es segura, ya que no se van a producir hipoglucemias, pero su eficacia es muy limitada, con descensos de HbA1C que difícilmente superan el 0,5%. Su limitación principal es la intolerancia digestiva. Por todo ello, no se recomienda como alternativa a un segundo fármaco en este escalón terapéutico.

## **TERCER ESCALÓN**

En pacientes tratados con dos fármacos, con mal control metabólico, el siguiente paso terapéutico es la insulinización. Exceptuando los casos de resistencia a la insulinización, no existen «ventajas» para retrasar la introducción de la insulina en el régimen terapéutico tras el fracaso de una terapia combinada doble. El beneficio a largo plazo y la seguridad de una triple terapia oral frente a la insulinización son inciertos, ya que el seguimiento en los diferentes ensayos clínicos no llega más allá de los 12 meses.

### **Combinaciones sin insulina.**

Dentro de las distintas y válidas asociaciones de agentes orales, la asociación de metformina, sulfonilurea y glitazonas es la más estudiada y la más utilizada en la práctica asistencial. Sería, por tanto, la recomendada en la mayoría de los casos de pacientes con diabetes tipo 2 y mal control con terapia dual. En caso de pacientes ancianos, la asociación de metformina, repaglinida y glitazona puede ser más segura. En aquellos pacientes con limitaciones para el uso de las glitazonas, las alternativas más razonables serían metformina más sulfonilureas más DPP-4 o metformina más repaglinida más DPP-4, con el inconveniente de que están menos estudiadas.

### **Combinaciones con insulina.**

La mayoría de los pacientes habrán recibido tratamiento con combinaciones de metformina con secretagogos. En este caso se procederá a la asociación de una insulina basal. Si el tiempo de evolución es superior a los 10 años, y/o han aparecido complicaciones o patologías intercurrentes, se revisará el objetivo de control a menos del 7,5% o el mejor posible, con seguridad para el paciente. Esta pauta puede conseguir un periodo de buen control, pero no excesivamente prolongado, a juzgar por los resultados del estudio 4T81, por lo que la mayoría de los pacientes en un periodo

de alrededor de 3 años van a requerir una pauta intensificada de insulina. En este caso, se recomienda mantener el tratamiento con metformina asociado a la insulina, y suspender el resto del tratamiento antidiabético oral.

#### **CUARTO ESCALÓN**

En cuanto a la posibilidad de una cuádruple terapia, cuyo abordaje (debido a los diferentes caminos fisiopatológicos desde el punto de vista farmacológico) es factible, consideramos que en el momento actual esta posibilidad entra más en el campo de la investigación que en el de la práctica clínica (4).

**Las formas más habituales de llevar a cabo la insulinoterapia son:**

#### **INSULINOTERAPIA INTENSIVA**

Ha demostrado ser eficaz en prevenir las complicaciones microvasculares de la diabetes (retinopatía, nefropatía, neuropatía...), y en disminuir los eventos cardiovasculares a largo plazo (complicaciones macrovasculares) al conseguir la mejor tasa de mejora de los valores de glucemia (medidos mediante la HbA1C). Es el tratamiento de la diabetes tipo 1 y de aquella diabetes tipo 2 que requiera un control exhaustivo (valores descontrolados, pacientes hospitalizados...).

Se insulina generalmente a dosis de 0.5-1 UI/kg/d repartiendo entre un 55-60% de insulina basal (es insulina de acción lenta, que remeda la secreción basal fisiológica del páncreas: glargina, detemir y en algunos casos NPH) y un 40-45% de bolos de insulina rápida prandiales (un bolo de insulina rápida con cada comida para frenar el pico de hiperglucemia posprandial).

Se puede realizar de la siguiente forma:

- Una dosis diaria de insulina lenta (glargina, detemir) y bolos de insulina rápida preprandiales.
- Una dosis de NPH por la noche siendo necesario a veces otra dosis en el desayuno (2/3 desayuno, 1/3 noche de la NPH si es así) y bolos de insulina rápida preprandiales.
- En bomba de infusión: en pacientes muy motivados y con alto grado de educación diabetológica donde no hayan funcionado las anteriores. En especial puede indicarse en DM tipo I en mujeres que quieren quedarse embarazadas y les falla el tratamiento anterior.
- Como alternativa se pueden poner insulinas premezcladas (30 rápida/70 intermedia, 25/70, 50/50), una dosis en cena y otra en desayuno, más una dosis extra en comida.

#### **INSULINOTERAPIA CONVENCIONAL**

Hace referencia a la insulinización que no se hace de forma intensiva, es decir, utilizando dosis de insulina lenta + bolos prandiales. Ejemplos: dosis basal de insulina + antidiabético oral, dos dosis de insulina NPH,... (2)

## CONCLUSIONES

Una vez instaurados los cambios en el estilo de vida, el objetivo del tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 será conseguir un control metabólico optimizado con la máxima seguridad posible, debiéndose plantear como objetivo una HbA1C <6,5% en las primeras fases de la enfermedad y <7,5% en fases más avanzadas o con riesgo de hipoglucemias.

El tratamiento se divide en tres escalones terapéuticos. En el primero, y si la hiperglucemia no es excesiva (HbA1c: 6,5-8,5%), la metformina es el fármaco de elección. Sólo en casos de intolerancia o contraindicación se usarán otros fármacos alternativos. Si la hiperglucemia es elevada (HbA1c >8,5%), el tratamiento inicial debe realizarse de entrada con varios fármacos orales en combinación o bien iniciarla insulinización. El segundo escalón consiste en la adición de un segundo fármaco de acción sinérgica. Para ello se dispone de diversas opciones, que deben individualizarse en función de las características de cada paciente. Finalmente, el tercer escalón implica la introducción de insulina basal como opción preferente frente a la triple terapia oral, que se reserva sólo para los casos de resistencia a la insulinización (4).

## ABREVIATURAS

AACD: apoyo en autocontrol de la diabetes  
 ACV: Accidente cerebro vascular  
 ADA: American Diabetes Association  
 ADN: Ácido desoxirribonucleico  
 ADO: Antidiabético oral  
 AMG: Automedida de glucemias  
 CAD: Cetoacidosis Diabética  
 CrCl: Aclaramiento de creatinina  
 DM: Diabetes Mellitus  
 DM II: Diabetes Mellitus tipo II  
 DMG: Diabetes Mellitus Gestacional  
 EACD: Educación en autocontrol de la diabetes  
 ECV: Enfermedad Cardiovascular  
 ERT: Enfermedad renal terminal  
 GA: Glucemia en ayunas  
 GP: Glucemia posprandial  
 HB1AC: Hemoglobina glicosilada  
 IAM: Infarto Agudo Miocardio  
 IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina  
 IG: Intolerancia a la glucosa  
 IGA: Intolerancia a la glucosa en ayunas  
 IMC: Índice de masa corporal  
 LADA: Diabetes autoinmune latente del adulto  
 NGSP: National Glycohemoglobin Standarization Program  
 NYHA: New York Heart Association  
 OMS: Organización mundial de la Salud

Irene Jiménez Rodríguez

PTOG: Prueba de tolerancia oral a la glucosa  
SED: Sociedad Española de Diabetología  
SHH: Síndrome hiperglucémico hiperosmolar  
SNC: Sistema Nervioso Central  
TEP: Tromboembolismo pulmonar  
TMN: Tratamiento médico nutricional

## BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (1): 11-66.
2. Alteraciones del metabolismo hidrocarbonado. *Manual Endocrinología Aula MIR* 2012; 5: 161-186.
3. Buforn Galiana A., Gómez Alba A. Emergencias y Urgencias Endocrinológicas. Experto universitario en medicina de urgencias y emergencias.
4. Menéndez Torre E. et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2010; 26: 331-8.
5. Ficha técnica Gliclazida. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Julio 2012.
6. Ficha técnica Glimepirida. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Octubre 2010.
7. Ficha técnica Metformina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Octubre 2010.
8. Ficha técnica Acarbosa. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2012.
9. Ficha técnica Miglitol. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. 2011.
10. Ficha técnica Pioglitazona. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Noviembre 2012.
11. Ficha técnica Repaglinida. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios.
12. Ficha técnica Exenatida. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Noviembre 2011.
13. Ficha técnica Liraglutide. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Junio 2009.
14. Ficha técnica de Sitagliptina. Agencia española de medicamentos y productos sanitarios. Marzo 2012.