

EVIDENCIAS CIENTÍFICAS DE LOS ANTIDIABÉTICOS ORALES EN DM2

Dra. María José Pérez Sola

FEA Medicina Interna

Hospital La Inmaculada (Huércal-Overa)

INTRODUCCIÓN

- DM tipo 2: Hiperglucemia crónica secundaria a:
 - Resistencia a la acción de la insulina
 - Fallo progresivo en la secreción pancreática de insulina

- Criterios

Diagnósticos (AI):

Table 5 Glucose Testing and Interpretation		
Test	Result	Diagnosis
Fasting plasma glucose, mg/dL	≤99	Normal
	100-125	Impaired fasting glucose
	≥126	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day
Glucose, mg/dL (oral glucose tolerance test, 2 hours after ingestion of 75-g glucose load)	≤139	Normal
	140-199	Impaired glucose tolerance
	≥200	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day
Hemoglobin A _{1c} , % (as a screening test)	≤5.4	Normal
	5.5-6.4	High risk/prediabetes; requires screening by glucose criteria
	≥6.5	Diabetes, confirmed by repeating the test on a different day

OBJETIVOS DE CONTROL

- Buen control metabólico evita o retrasa la aparición de complicaciones micro y macrovasculares, tanto en DM tipo 1 (DCCT/EDIC) como en DM tipo 2 (UKPDS)
- Un control estricto en DM larga evolución con complicaciones avanzadas, no solo NO CONSIGUE mayor prevención cardiovascular (ADVANCE y VADT), sino que PUEDE AUMENTAR la mortalidad (ACCORD)

OBJETIVOS DE CONTROL

- Control estricto ($\text{HbA1c} < 6.5\%$) en primeras fases del tratamiento
- $\text{HbA1c} < 7.5\%$ o el mejor posible en mayores de 70 años, complicaciones avanzadas micro o macrovasculares en el momento del diagnóstico o patología asociada que desaconsejen hipoglucemias
- Ajustar la seguridad del tratamiento, situación del paciente y compatibilidad con los fármacos asociados

CARACTERÍSTICAS DE LOS ADO

Tabla 1. Características principales de los antidiabéticos orales

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Metformina	No	• Sin aumento de peso • Mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular • Disminución de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares en pacientes obesos (UKPDS)	• Efectos adversos digestivos (titular dosis) • Acidosis láctica (muy rara) • Interfiere en la absorción de vitamina B₁₂	• FG <60 mL/min • Insuficiencia cardíaca severa • Insuficiencia hepática • Insuficiencia respiratoria • Alcoholismo • Empleo de contrastes yodados
Sulfonilureas	• Glibenclamida (significativo) • Gliciclada (moderado/mínimo) • Glimepirida (moderado)	• Disminución de las complicaciones microvasculares (UKPDS/ADVANCE)	• Aumento de peso • Duración de la eficacia hipoglucemiante inferior a la de metformina y glitazonas	• Insuficiencia renal grave (FG <30 mL/min) • Insuficiencia hepática grave • Alergia a sulfamidas
Glinidas	• Repaglinida (moderado) • Nateglinida (mínimo)	• No contraindicadas en la insuficiencia renal leve-moderada • Reduce la glucemia posprandial	• Aumento de peso • No asociar repaglinida con gemfibrozilo	• Insuficiencia hepática grave
Tiazolidindionas o glitazonas	No	• No contraindicadas en la insuficiencia renal moderada • Pioglitazona mejora el perfil lipídico y otros marcadores de riesgo cardiovascular • Control glucémico más duradero (frente a metformina o sulfonilureas)	• Aumento de peso • Edemas • Incremento de la incidencia de insuficiencia cardíaca • Aumento de fracturas de extremidades en mujeres • Se necesitan 6-12 semanas para valorar el máximo efecto	• Insuficiencia cardíaca • Insuficiencia hepática • Rosiglitazona: – Cardiopatía isquémica – Enfermedad vascular periférica – Combinada con insulina

CARACTERÍSTICAS DE LOS ADO

	Riesgo de hipoglucemia	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Inhibidores de las α -glucosidasas	No	• Sin aumento de peso • Reducen la glucemia posprandial • Disminución de la mortalidad y de las complicaciones cardiovasculares	• Efectos adversos GI • Baja eficacia si dieta pobre en HC • La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura	• Miglitol – FG <60 mL/min • Acarbosa – FG <30 mL/min • Insuficiencia hepática grave • Enfermedad intestinal crónica
Inhibidores de la DPP-4	No	• Sin aumento de peso • Reducen sobre todo la glucemia posprandial	• Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos • Vildagliptina: no indicada con insulina, monoterapia ni triple terapia	• FG <50 mL/min • Vildagliptina: – Insuficiencia hepática o ALT o AST >3 x LSN
Agonistas del GLP-1	No	• Disminución de peso • Disminución de la PA • Mejora de los lípidos • Reducen sobre todo la glucemia posprandial	• Administración subcutánea • Efectos adversos digestivos (náuseas, vómitos, diarrea) • Se han notificado casos de pancreatitis aguda • Beneficios y seguridad a largo plazo desconocidos • No indicados con insulina, ni en monoterapia ni en triple terapia	• FG <30 mL/min • Enfermedad gastrointestinal grave

FG: filtrado glomerular; GI: gastrointestinales; HC: hidratos de carbono.

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO

- HbA1C 6.5-8.5%



METFORMINA

- Reduce la HbA1c de 1.5 a 2%
- Reduce >30% la mortalidad y las complicaciones, con mejor relación coste-efectividad que SU e insulina (UKPDS)
- La SED no recomienda demorar más de 3 meses el inicio de tratamiento si no se consigue el objetivo de control con las modificaciones en el estilo de vida.
- Alternativas...

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO. ALTERNATIVAS...

- HbA1C 6.5-8.5%
 - Sulfonilureas:
 - Reducen la HbA1c en 1.5-2%
 - Eficacia en la reducción de complicaciones microvasculares similar a insulina (UKPDS)
 - Riesgo importante de hipoglucemias, dependiendo del principio activo:
 - Glicacida de liberación prolongada o glimepídida
 - Evitar glibenclamida o clorpropamina
 - Inducen fallo secundario de célula beta antes que metformina o glitazonas
 - Incremento de 1-3 Kg peso
 - Algunas guías no las recomiendan en este escalón

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO.

ALTERNATIVAS...

- HbA1C 6.5-8.5%
- Inhibidores de la DPP-4:
 - Reducciones de HbA1c comparables a SU
 - Mínimo riesgo de hipoglucemias
 - No impacto en el peso
 - Ausencia de estudios que demuestren su eficacia y seguridad a largo plazo
 - Elevado precio

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO.

ALTERNATIVAS...

- HbA1c 6.5-8.5%
 - Glinidas:
 - Repaglinida: reduce HbA1c 1-2%
 - Nateglinida: debe utilizarse en combinación con metformina; reduce HbA1c 0.5-0.7%
 - Efecto sobre hiperglucemia postprandial
 - Mismas limitaciones que sulfonilureas
 - Útil en pacientes con hiperglucemias postprandiales, riesgo de hipoglucemia alto e imposibilidad de seguir horarios regulares de alimentación y actividad física

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO.

ALTERNATIVAS...

- HbA1C 6.5-8.5%
 - Tiazolidindionas/Glitazonas:
 - Reduce HbA1c de 1 a 1.5%
 - No producen hipoglucemias
 - Máxima eficacia en 10-12 semanas
 - Papel relevante en síndrome metabólico severo y/o esteatosis hepática no alcohólica.
 - Efectos secundarios: aumento del peso, edemas, anemia dilucional, hepatopatía, fracturas no osteoporóticas e insuficiencia cardíaca en algunos tipos de pacientes, por lo que se han limitado sus indicaciones.
 - Metaanálisis de efectos adversos, rosiglitazona mostró un aumento significativo del riesgo de IAM y no significativo de la mortalidad, por lo que no se recomienda en pacientes con cardiopatía isquémica y arteriopatía periférica.
 - No está aclarado si existen diferencias entre rosiglitazona y pioglitazona

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO.

ALTERNATIVAS...

- HbA1C 6.5-8.5%
 - Inhibidores de las disacaridasas:
 - Menos potencia (HbA1c 0.5-0.8%)
 - No se asocian a hipoglucemias
 - Limitación: intolerancia gástrica
 - Su mayor beneficio es que parecen mejorar significativamente el riesgo cardiovascular (STOP-NIDDM)
 - Insulina basal:
 - Reservada para pacientes con contraindicaciones para utilización de fármacos orales

PRIMER ESCALÓN TERAPEÚTICO.

$\text{HbA1c} > 8.5\%$

- Clínica cardinal en el debut:
 - Insulina, sola o asociada a metformina
 - Tras control inicial pueden descender las necesidades de insulina, incluso control con ADO
- Asintomáticos:
 - Metformina con titulación rápida y asociar a corto plazo segundo fármaco

SEGUNDO ESCALÓN TERAPEÚTICO

- En pacientes que no se consiguen objetivos de control o presentan deterioro por la evolución de la enfermedad
- Metformina más un segundo fármaco:
 - Falta de estudios comparativos a largo plazo.
 - Fármacos asociados con diferente mecanismo de acción

METFORMINA + SU

- La combinación más estudiada, demostrada eficacia y seguridad
- Duda sobre el incremento en la mortalidad de algún subgrupo en el UKPDS: pacientes que iniciaban tratamiento con SU y se asociaba en segundo escalón metformina
- Diversos estudios observacionales plantearon esta cuestión, con resultados dispares

METFORMINA + GLINIDAS

- Buena alternativa en pacientes con ingestas más irregulares, por su corto periodo de acción
- En alérgicos a sulfamidas
- En insuficiencia renal moderada: repaglinida

METFORMINA + INHIBIDORES DE DPP-4

- En combinación, descenso de HbA1C 1.2-1.4%
- Ventajas sobre SU y glinidas:
 - Bajo riesgo de hipoglucemias
 - Neutralidad en el peso
- Desconocimiento sobre la seguridad a largo plazo, influencia en la evolución y complicaciones de la diabetes
- Opción preferente en pacientes en los que la hipoglucemia sea inasumible

METFORMINA + AGONISTAS R GLP-1

- Administración parenteral
- Reducen HbA1c 0.5-1%
- Mejoran el control glucémico (postprandial y basal)
- Enlentecen vaciamiento gástrico, producen saciedad y, por tanto, reducción de peso
- Control similar de glucemia que la asociación con SU, con reducción del peso y disminución de la incidencia de hipoglucemia (LEAD).
- Asociada a metformina y IMC > 30 Kg/m²

METFORMINA + INCRETÍN-MIMÉTICOS

- Estudio Pratley: compara eficacia y seguridad del análogo GLP-1 liraglutida con el inhibidor de DPP-4 sitagliptina, ambos añadidos a metformina:
 - Resultados a las 52 semanas: mayor control metabólico y reducción de peso de forma sostenida con liraglutida
 - Mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento con liraglutida
 - Seguridad y tolerabilidad similares

METFORMINA + ...

- Glitazonas:
 - Pacientes con buen control prandial y elevación de la glucemia basal
 - Efectos secundarios y limitaciones
- Disacaridasas:
 - Asociación segura, no hipoglucemias
 - Eficacia muy limitada
 - NO SE RECOMIENDA COMO ALTERNATIVA

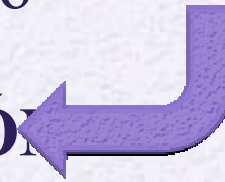
METFORMINA + INSULINA BASAL

- Buena opción, seguridad y eficacia probadas.
- Indicada en pacientes con buen control prandial, pero con HbA1c por encima del objetivo.
- Se incrementa el número de hipoglucemias, pero inferior a multidosis de insulina
- Buena opción para los pacientes con limitaciones al tratamiento con glitazonas

TERCER ESCALÓN

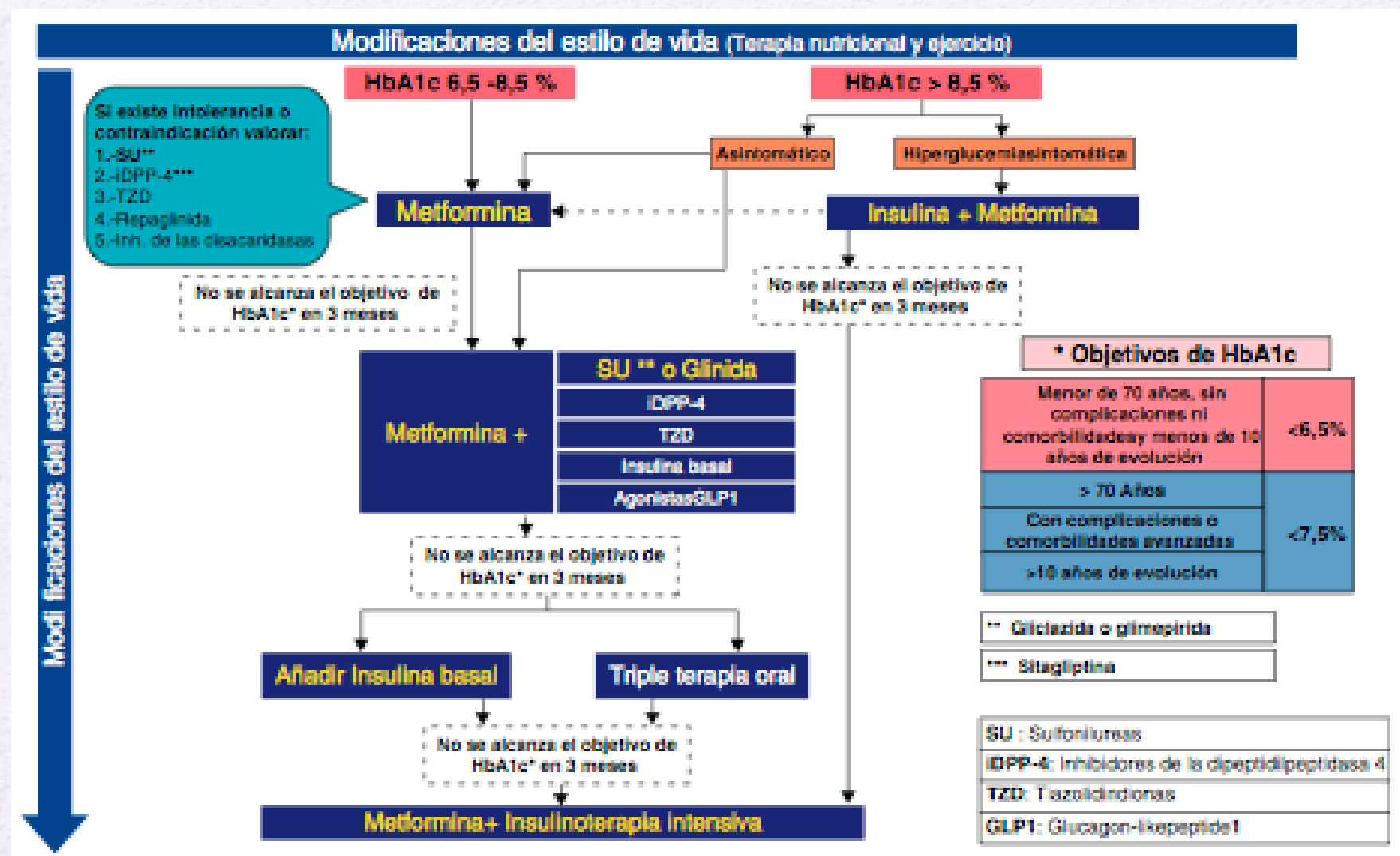
- Dos fármacos con mal control metabólico

INSULINIZACIÓN



- Asociación metformina, SU y glitazona es la más estudiada y utilizada
- En ancianos: metformina, repaglinida y glitazona es más segura
- Alternativas: metformina + SU + inhibidor DPP-4 o metformina + repaglinida + inhibidor DPP-4, pero menos estudiadas

ALGORITMO DE LA SED



BIBLIOGRAFÍA

- Documento de Consenso. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Endocrinol Nutr. 2011;58(3):112-120
- Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care, volume 35, Supplement 1, January 2012.
- American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan. Endocrine Practice Vol 17 (Suppl 2) March/April 2011.