

# Nota Farmacológica: Diabetes tipo 2: nuevo algoritmo terapéutico basado en viejas drogas

Type 2 diabetes: new therapeutic algorithm based on old drugs

Marcela Botargues\*

## Resumen

Este artículo resume la evidencia disponible sobre la eficacia de las sulfonilureas, la metformina, las "glitazonas" y la insulina para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 y destaca el nuevo algoritmo consensuado por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes.

Se sugiere que los profesionales que trabajan en el ámbito de la Atención Primaria se familiaricen con el uso de las glitazonas y la insulina.

## Abstract

This article summarizes the evidence available about the efficacy of sulfonylureas, metformin, thiazolidinedione and insulin for the treatment of the patients with type 2 diabetes and stands out the new algorithm stated by the American Association of Diabetes and the European Association for the Study of Diabetes. It is suggested that professional that work in the Primary care setting should learn to use "glitazones" and insulin.

**Palabras clave:** diabetes tipo 2, terapéutica. **Key words:** type 2 diabetes, therapeutics.

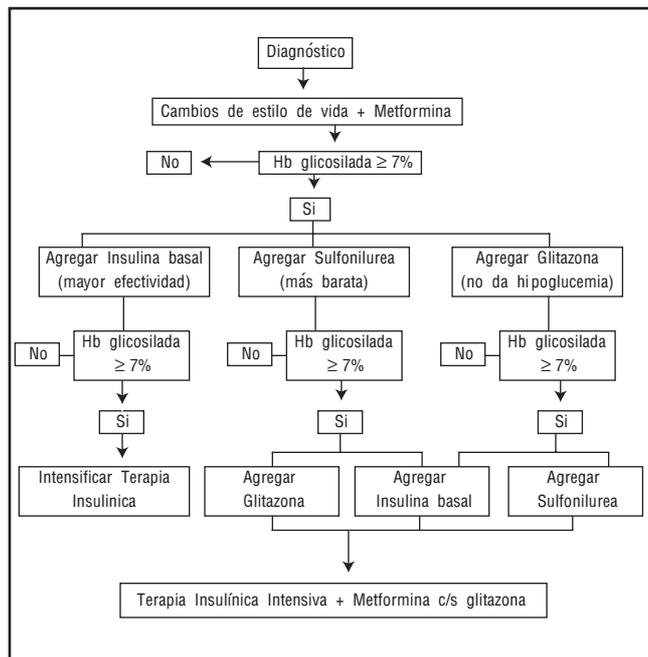
Botargues M. Diabetes tipo 2: nuevo algoritmo terapéutico basado en viejas drogas. Evid. actual. práct. ambul; 10(1):29-30, ene-feb.2007.

## Introducción

A pesar de que está claramente demostrado<sup>1,2,3,4</sup> que los pacientes diabéticos se benefician de un tratamiento capaz de reducir la hemoglobina glicosilada (HbA1C) a menos de 7 g/dL, un porcentaje sustancial de los mismos se encuentra mal controlado. Además, es frecuente que los médicos de familia y de atención primaria sólo estemos familiarizados con el manejo de dos o tres grupos de viejos medicamentos para el tratamiento de esta condición clínica: las sulfodrogas, la metformina y la insulina.

En la última revisión de la Asociación Americana de Diabetes<sup>1</sup> (en inglés ADA) de enero de 2007, se propone el nuevo algoritmo para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2 que se muestra en la figura 1. Este surge de un consenso publicado el año pasado<sup>2</sup> por la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes. Si bien se basan en la evidencia publicada, reconocen como inconveniente la escasez de estudios clínicos controlados aleatorizados de alta calidad que hayan comparado distintos tratamientos y analizado las diferencias en términos de eficacia primaria y secundaria, haciendo difícil la recomendación de una droga sobre la otra.

**Figura 1:** guía para la toma de decisiones farmacológicas en pacientes con diabetes tipo 2



Respecto de lo recomendado hasta la fecha, las modificaciones claves de este nuevo algoritmo son:

- 1- Iniciar la terapia con metformina al mismo tiempo que se inician los cambios del estilo de vida, es decir, sin esperar los tres meses que se recomendaban antes, al tiempo que se van agregando drogas si la meta de HbAc1 menor a 7g/dL no es alcanzada.
- 2- En el segundo nivel del algoritmo se propone agregar sulfodrogas como opción más económica o glitazonas o insulina. La última opción se reconoce como la más efectiva y se indica, sobre todo, en aquellos pacientes con HbAc1 mayor a 8,5g/dL. El inicio temprano del tratamiento con insulina está especialmente indicado en pacientes sintomáticos, con pérdida de peso y/o valores de glucemias entre 250 y 300mg/dL.

La elección de la medicación se basa en ciertos principios generales: eficacia hipoglucemiante, efectos extragluécicos que reducen el riesgo de complicaciones en el largo plazo, tolerabilidad y costo. Sin embargo, ningún tratamiento (monoterapia o terapia combinada) ha mostrado ser superior al resto respecto de la reducción de las complicaciones a largo plazo. Por ejemplo, el ensayo UKPDS<sup>3</sup>, cuyos pacientes, en promedio fueron seguidos durante diez años y redujeron 1g/dL su HbA1c mostró igual beneficio para las sulfodrogas, la metformina y la insulina en reducir las complicaciones microvasculares en el largo plazo. Si bien un análisis de subgrupos sugiere que la metformina se asocia a una menor morbilidad cardiovascular, este hallazgo debería confirmarse<sup>4</sup>.

Existe evidencia de que el diagnóstico precoz de la diabetes se asocia a un beneficio en su control en términos de los niveles de HbA1c y las complicaciones en el largo plazo. Sin embargo, los beneficios del tratamiento no farmacológico con dieta y actividad física son tan conocidos y eficaces, como difíciles de sostener en el tiempo; por lo que la mayoría de los pacientes deben pasar a un nivel de terapia con drogas. Un ejemplo claro de beneficio se ha visto con la cirugía bariátrica, que en muchos pacientes ha erradicado prácticamente la diabetes, con reducciones de peso de alrededor de 20 kg.

Respecto de los tratamientos farmacológicos de la obesidad, si bien en un principio parecían prometedores para el control de la diabetes, todavía no pueden recomendarse ya que sus efectos no son sustentables en el tiempo y los estudios han mostrado una alta tasa de abandono.

## Tratamientos con drogas hipoglucemiantes

### Metformina

Es una droga segura, bastante bien tolerada y de una buena relación costo-eficacia. Logra un descenso de HgA1c de aproximadamente 1,5g/dL. El efecto adverso usualmente temido, la aci-

tratados y los efectos gastrointestinales (GI) como acidez, diarrea o gusto metálico, que pueden limitar su uso, en general se disipan con la dosis continuas y con la forma de dosificación recomendada. Ver tabla 1.

**Tabla 1:** dosificación recomendada de metformina para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2.

- 1- Comenzar con bajas dosis con las comidas (500mg) en una o dos tomas.
- 2- Luego de cinco a siete días y si no han ocurrido efectos adversos GI, aumentar a 850 ó 1000mg antes de las comidas (desayuno o almuerzo y cena).
- 3- Si aparecen efectos GI, volver a la dosis anterior efectiva sin efectos adversos durante mayor tiempo.
- 4- La máxima dosis usualmente efectiva es de 850mg dos veces por día con un aumento marginal de la eficacia con una dosis diaria de hasta 3000mg.
- 5- Las formulaciones de acción retardada podrían indicarse una vez por día.

#### Sulfonilureas ("sulfodrogas")

Son económicas y seguras. Limitan su utilización las hipoglucemias y la ganancia de peso que podría aumentar el riesgo cardiovascular, efecto sugerido en estudios previos, pero no confirmados en el UKPDS<sup>3</sup>.

#### Tiazolinedionas ("glitazonas")

Las "glitazonas" aumentan la sensibilidad a la insulina en el hígado, la grasa y el músculo, a través de la modulación de los receptores de peroxisoma. Cuando se usan solas reducen la HbA1c un 0,5 a un 1,4 g/dL. La ganancia de peso y la retención hidrosalina son sus efectos adversos más conocidos y además, producen una redistribución de la grasa del tejido adiposo visceral con aumento de la grasa subcutánea, pudiéndose observar edemas periféricos o agravamiento de la insuficiencia cardíaca. Tienen un efecto beneficioso o neutral sobre los lípidos, especialmente la pioglitazona<sup>5</sup>.

Recientemente, se ha publicado una advertencia en la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU<sup>6</sup> (en inglés FDA) acerca de los efectos observados en el estudio ADOPT<sup>7</sup>, que había sido diseñado para comparar los efectos de rosiglitazona con los de glibenclamida o gliburida y metformina como monoterapia en pacientes con diabetes tipo 2 recientemente diagnosticada. Evaluaron 4360 pacientes y los siguieron durante cinco años. El punto final primario fue el tiempo al fracaso del tratamiento, definida como glucemia en ayunas mayor a 180 mg/dL, observándose una incidencia acumulativa de 15% para rosiglitazona, 21% para metformina y 34% para glibenclamida ( $p < 0,001$ ).

Si bien, en general el perfil de seguridad fue el esperado, las mujeres del grupo rosiglitazona tuvieron un aumento de la incidencia de fracturas de húmero, mano y pie. Ver tabla 2.

No se observó aumento de las fracturas relacionadas a osteoporosis como vertebrales ni en cadera. Un comité ad hoc para estudiar

este dato confirma los hallazgos, sugiriendo entonces tener precaución en mujeres a quienes se les indicará este tratamiento o pacientes que ya están tomando la medicación

**Tabla 2:** densidad de incidencia (en número de fracturas/pacientes año) en mujeres de acuerdo al hipoglucemiante oral asignado.

	Rosiglitazone	Metformina	Gliburida	p
Número	645	590	605	Menor a 0,01
Pacientes/año (PA)	2187	1948	1630	
Cantidad de fracturas	60	30	21	
Nro de fracturas/PA	2,74	1,54	1,29	

#### Insulina

La insulina es reconocida como el tratamiento más costo-eficaz para la reducción de la glucemia y HbA1c. A diferencia de otras terapias para la diabetes, no existe una dosis máxima más allá de la cual el efecto reductor de la glucemia no ocurra. Debido a la resistencia a la insulina, los pacientes con diabetes tipo 2 suelen requerir dosis más altas (mayores a 1U/kg) que con tipo 1. Tiene claros efectos beneficiosos sobre los triglicéridos y el colesterol HDL pero se asocia con una ganancia de peso de 2 a 4 kg, posiblemente proporcional a la corrección de la glucemia y la glucosuria. Esto podría tener un impacto sobre la enfermedad macrovascular, todavía no bien establecido. En estudios controlados la frecuencia de hipoglucemia mayor (definida como la que requiere que el paciente sea asistido por otra persona) va de uno a tres episodios cada 100 pacientes/año, mucho menor que la asociada al tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1 (61 cada 100 pacientes/año en el ensayo DCCT<sup>8</sup>).

Si bien se ha aprobado recientemente la insulina de administración nasal, todavía no existen resultados provenientes de ensayos clínicos que hayan documentado que esta insulina, sola o en combinación con insulina de acción prolongada, sea capaz de reducir la HbA1c a menos de 7g/dL<sup>9</sup>.

#### Conclusiones

Como resaltamos al comienzo, los médicos de atención primaria estamos familiarizados con el manejo de dos o tres drogas para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2: las sulfodrogas, la metformina y la insulina. Por otro lado, la mayoría de nuestros pacientes sólo está tratado por vía oral. Si bien ese arsenal es noble, eficaz, seguro y relativamente accesible para la mayoría de pacientes, deja a un gran número de individuos con inadecuado control.

El algoritmo que se presenta en esta recomendación está basado en la mejor evidencia disponible y en la opinión de expertos. Si bien puede dar motivo a cierta controversia, sobre todo la que cuestiona el uso de insulina en la segunda línea de tratamiento, quizás sea hora de plantearnos ampliar nuestras herramientas terapéuticas, adquiriendo fundamentalmente habilidad con el tratamiento con insulina y glitazonas.

Ver glosario\*

Recibido el 23/02/07 y aceptado el 04/03/07.

#### Referencias

1. Standards of Medical Care in Diabetes-2007. Diabetes Care; 30: S4-S41
2. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy Diabetes Care 2006; 29: 1963-72.
3. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 352; 837-53, 1998.
4. UK Prospective Diabetes Study Group: Intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34) Lancet 352; 854-65, 1998.
5. Dormandy JA proactive investigators: Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the Proactive (Prospective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomized controlled Trial. Lancet 366: 1279-89, 2005
6. Med Watch 2007 Safety information Alerts.
7. Kahn N. N Eng J Med, 355: 2427-43.
8. Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. N Eng J Med 329:978-986, 1993
9. Graham T. Inhalad insulin for Diabetes Mellitus. N Eng J Med 2007; 356:497-502.