



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO DE FIN DE GRADO

TÍTULO: RECURSOS TECNOLÓGICOS
UTILIZADOS EN LA ADMINISTRACIÓN DE
ANTIDIABÉTICOS ORALES.

Autor: Ángela Recuenco Sánchez

Tutor: Santiago Torrado Durán

Convocatoria: Junio 2018

ÍNDICE

I. RESUMEN	2
II. INTRODUCCIÓN	2
III. OBJETIVOS	4
IV. METODOLOGÍA	4
V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
A. Principales antidiabéticos orales	4
1. Biguanidas	4
2. Sulfonilureas	5
3. Inhibidores de la α -glucosidasa	7
4. Tiazolidindionas.....	7
5. Inhibidores de la dipeptidil peptidasa (DPP-4).....	8
6. Otros antidiabéticos orales.....	9
6.1 Agonistas de receptores del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1).....	9
6.2 Meglitinidas	10
6.3 Inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT2).....	11
B. Tratamiento	11
1. Tratamiento general	11
2. Selección de antidiabéticos atendiendo a la función renal	13
C. Casos prácticos	14
1. Varón adulto (50-60 años) con función renal normal.....	14
2. Varón de 70 años con nefropatía	15
3. Anciano mayor de 70 años, polimedicado, obeso	16
VI. CONCLUSIONES	17
VII. BIBLIOGRAFÍA	18

I. RESUMEN

La **diabetes mellitus** es una enfermedad crónica que afecta a un gran número de personas, representando un problema tanto a nivel personal como a nivel de salud pública. La diabetes mellitus requiere un cuidado continuo y una correcta educación para prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo. La diabetes mellitus tipo II (DMII) es una enfermedad en la que constantemente se están produciendo avances, tanto en el diagnóstico como en el manejo y el tratamiento, debido también a la comercialización de nuevos fármacos.

En esta revisión bibliográfica se exponen las diferentes opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II mediante **antidiabéticos orales**, y orientadas especialmente a **pacientes ancianos y/o con insuficiencia renal**.

El estudio resalta las principales ventajas e inconvenientes de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de esta enfermedad, especialmente en el grupo de pacientes anteriormente mencionado.

II. INTRODUCCIÓN

La **diabetes mellitus tipo II** es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en la actualidad. Su incidencia se ha multiplicado en los últimos años, cuadruplicándose desde 1990, llegando incluso a ser considerada una epidemia, ya que, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el número de personas con diabetes ha aumentado de 108 millones en 1980 a 422 millones en 2014, y aproximadamente la mitad de las muertes atribuibles a la hiperglucemia tienen lugar antes de los 70 años de edad. Según proyecciones de la OMS, la diabetes será la séptima causa de mortalidad en 2030^{1,2}. Se estima que cerca de 4 millones de muertes al año están relacionadas directamente con esta afección debido a los cambios en los estilos de vida de la población, asociados al sedentarismo, la obesidad, la hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovasculares. A día de hoy, la diabetes se diagnostica en el 85-95% de las personas que la padecen, siendo su incidencia más elevada en las regiones menos desarrolladas. Globalmente, se estima que 1 de cada 14 adultos tendrá diabetes en la población mundial.

La **diabetes mellitus tipo II** se caracteriza por la resistencia de los tejidos a la acción de la insulina, en combinación con una deficiencia de la secreción de insulina. Una persona con esta enfermedad puede mostrar mayor resistencia a la insulina, o mayor deficiencia de células β -pancreáticas, y sus anomalías pueden ser leves o graves. En estos pacientes, la insulina que se produce en las células β no es suficiente para superar la resistencia a ella y, de este modo, se da un aumento de la glucemia³. La menor acción insulínica también afecta al metabolismo de las grasas, por lo que aumenta el flujo de ácidos grasos libres y las concentraciones de triglicéridos, a la vez que disminuyen los HDL.

Uno de los principales tratamientos de la diabetes es el uso de **antidiabéticos orales**, que son un grupo de fármacos que reducen los niveles de glucosa en sangre a través de diferentes mecanismos. Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida.

Fue en 1922 cuando se sintetizó por primera vez la insulina, y también en ese año se llevó a cabo la síntesis del primer fármaco, la dimetil-biguanida, por *Werner y Bell*⁴. A partir de entonces, se empezaron a realizar ensayos e investigaciones sobre fármacos para tratar la diabetes. Pero no es hasta 1972, con la aparición de la metformina, que empiezan a desarrollarse nuevos y eficaces fármacos para tratar esta enfermedad. En 1978, *Sonken y Tattersall* desarrollan el primer sistema domiciliario para la monitorización de la glucemia. El autocontrol supone un importante cambio en el tratamiento de la diabetes. En 1986, *Goldstein* muestra la metodología y la aplicación clínica de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), la cual mide el nivel promedio de glucosa en sangre durante los tres últimos meses. A partir de entonces, y en el siglo XXI, la síntesis de nuevos fármacos hipoglucemiantes es exponencial.

Para la prescripción de antidiabéticos orales, es necesario tener en cuenta diversos factores, como posibles efectos adversos y el estado del paciente. Entre las complicaciones más frecuentes están las reacciones hipoglucémicas, que suelen ser consecuencia del consumo inadecuado de hidratos de carbono, ejercicio físico no adecuado o dosis excesivas de antidiabéticos. Por otro lado, en los pacientes de edad avanzada que requieren tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina, se deberá tener en cuenta que ciertos cambios fisiológicos asociados con el envejecimiento pueden tener efectos potenciales sobre su metabolismo y su acción (disminución del metabolismo oxidativo en el hígado, disminución de la excreción renal,...).

III. OBJETIVOS

Analizar la eficacia y posibles inconvenientes de los distintos antidiabéticos orales utilizados actualmente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II, especialmente en aquellas personas que pueden presentar más problemas a la hora de su administración, como son pacientes con problemas renales y la población anciana.

IV. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en distintas bases de datos con artículos científicos y libros, en español e inglés: PubMed, ScienceDirect, Google Académico, Scielo. Así mismo, también se consultaron páginas web de diferentes organismos oficiales, como CIMA (Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS).

V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A. PRINCIPALES ANTIDIABÉTICOS ORALES

Actualmente, existen varios grupos de antidiabéticos orales para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II⁵, diferenciándose por su mecanismo de acción. Para su valoración, es de especial importancia tener en cuenta si producen o no una de las principales reacciones adversas, la hipoglucemia, así como si están o no indicados según el nivel de funcionalidad renal del paciente.

1. BIGUANIDAS

El representante de este grupo, comercializado en España, es **metformina**.

Todavía no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de las biguanidas, pero su principal efecto consiste en activar las proteínas quinasas activadas por AMP (AMPK) y reducir la producción de glucosa hepática, mediante la inhibición de la glucogenolisis y gluconeogénesis. Los pacientes con diabetes de tipo II tienen una hiperglucemia menor en ayuno, así como menor hiperglucemia postprandial después de la administración de biguanidas. Sin embargo, es **poco común la hipoglucemia** durante el tratamiento con biguanidas; debido a esto, estos fármacos suelen denominarse “euglucémicos”. También contribuye a su efecto su acción a nivel muscular, ya que incrementa la captación y utilización

de glucosa por el músculo. Por otra parte, también retrasa y disminuye la absorción intestinal de glucosa.

La metformina no se une a proteínas plasmáticas, no se metaboliza y se excreta a través de los riñones en forma de compuesto activo. Además, como consecuencia de la inhibición de la gluconeogénesis por parte de la metformina, el fármaco puede afectar al metabolismo hepático del ácido láctico.

Las biguanidas se han recomendado como tratamiento de primera línea para la diabetes tipo II, teniendo las ventajas de que se trata de un ahorrador de insulina, no incrementa el peso y **no produce hipoglucemia**. También están indicadas para utilizarse en combinación con secretagogos de insulina o con tiazolidindionas en la diabetes tipo II, cuando ya no es adecuado un solo antidiabético oral.

En pacientes con insuficiencia renal **se acumulan biguanidas** y, por tanto, se incrementa el riesgo de acidosis láctica, la cual parece ser una complicación relacionada con la dosis. Así pues, algunos de los criterios de exclusión del tratamiento con biguanidas serían antecedentes de acidosis láctica⁶ e **insuficiencia renal** (se aconseja usar solo con valores de creatinina plasmática <1,5 mg/dl en hombres, y <1,4 mg/dl en mujeres con “clearance” de creatinina >30 ml/min).

Las reacciones adversas más frecuentes de las biguanidas son: acidosis láctica, así como problemas gastrointestinales (náuseas, **diarrea**, molestias abdominales...), que pueden minimizarse tomando la metformina con las comidas y comenzando a bajas dosis, con incrementos de forma pausada.

La forma farmacéutica en que se consume la metformina son comprimidos, normalmente recubiertos con película.

2. SULFONILUREAS

La principal acción de las sulfonilureas es incrementar la liberación de insulina por parte del páncreas. Estos fármacos se unen a un receptor de sulfonilurea de gran afinidad, que se asocia con el conducto de potasio rectificado sensible a ATP en la célula β del páncreas. Esta unión inhibe la salida de iones potasio a través del conducto y provoca una despolarización, la cual abre los conductos de calcio dependientes de voltaje, lo que ocasiona la entrada de calcio al interior de la célula y la liberación de insulina preformada.

Las sulfonilureas se dividen en *primera y segunda generación*, pero apenas se diferencian. Tienen los mismos efectos, pero las de segunda generación tienen más afinidad por sus receptores y son más potentes, lo que implica dosis menores, por lo que las dosis más bajas correspondientes y las concentraciones plasmáticas de las de segunda generación disminuyen el riesgo de interacciones farmacológicas basadas en la competencia por los sitios de unión. Por tanto, a la hora de elegir una sulfonilurea, se tendrá en cuenta la duración de acción y la vía metabólica principal (farmacocinética). Respecto a la duración de la acción, cuánto más larga sea menos dosis hay que administrar al día y más cómoda es la administración para el paciente. Pero si se produce un **episodio hipoglucémico**, éste será más prolongado. Por ello, pese a la comodidad de la dosis única diaria, a veces es mejor recurrir a sulfonilureas de acción corta, especialmente en pacientes ancianos y/o con hábitos dietéticos irregulares.

Respecto a la vía metabólica, varias sulfonilureas se eliminan intactas por vía renal, lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes con **insuficiencia renal** ya que podría producirse un efecto acumulativo. Así pues, la insuficiencia renal prolonga la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas. Gliclazida (“clearance” aprox. 50 ml/min y vida media de 12-20 h) y glimepirida (“clearance” aprox. 48 ml/min y vida media de 5-8 h) tienen menos riesgo de hipoglucemia y se administran en una sola toma diaria; su uso debería limitarse a pacientes con tasa de filtración glomerular (TFG) superior a 45 ml/min.

En el caso de las sulfonilureas que se eliminan por vía renal, debe evitarse su utilización en pacientes con insuficiencia renal en estadios 3, 4 y 5 (moderada, grave y terminal).

Los estudios clínicos realizados en pacientes con menor grado de deterioro de la función renal son escasos. Debido a esto y a la predisposición de los pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) a la hipoglucemia, las sulfonilureas se deben usar con precaución en la ERC estadio 3 (TFG=30-59 ml/min); en estos casos han de ser de elección la gliquidona, la glipizida y la gliclazida.

Todas las sulfonilureas tienen riesgo de **hipoglucemia**⁷, en ocasiones muy grave (sulfonilureas de elevada semivida plasmática, como clorpropamida), por lo que es mejor limitar o incluso evitar su uso en ancianos. También pueden producir otras reacciones adversas como alteraciones hematológicas (aplasia medular, anemia hemolítica y trombocitopenia), alteraciones cutáneas (prurito, fotosensibilidad,...), alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, colestasis), alteraciones tiroideas e hiponatremia (clorpropamida) entre otros efectos.

En la población geriátrica, las sulfonilureas sugeridas como principales opciones de tratamiento son la glimepirida (la cual es eliminada principalmente mediante la bilis) o la glipizida (ya que sus metabolitos son inactivos), iniciando con la mitad de la dosis, y aumentándola de manera lenta. En ancianos, la clorpropamida está contraindicada.

La forma farmacéutica autorizada suele ser comprimidos de liberación modificada (gliclazida) o comprimidos (glimepirida).

3. INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA

Estos fármacos inhiben de forma competitiva las enzimas α -glucosidasas intestinales y reducen las elevaciones postprandiales de glucosa al retrasar la digestión y absorción de los almidones y disacáridos. Pretenden controlar la glucemia actuando sobre el proceso de absorción de hidratos de carbono de la dieta.

En este grupo, podemos destacar la acarbosa y miglitol, los cuales inhiben la glucoamilasa, la amilasa- α y la sacarasa. La acarbosa tiene una masa y estructura molecular de tetrasacárido, por lo que se absorbe poco, a diferencia del miglitol, que tiene una estructura similar a la glucosa y se absorbe.

Aunque no existe un problema con la monoterapia o con el tratamiento combinado con biguanidas, puede producirse **hipoglucemia** si se utilizan de manera simultánea con sulfonilureas.

El fármaco no se metaboliza y se elimina por vía renal, por lo que no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal (evitar acarbosa con creatinina >2 mg/dl, en ERC 4-5, uso contraindicado si "clearance" renal <25 ml/min).

Entre sus reacciones adversas, encontramos problemas gastrointestinales (flatulencia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, vómitos), los cuales derivan de que los hidratos de carbono no absorbidos son objeto de fermentación bacteriana en el colon.

Sus efectos a la hora de aplanar la curva de la glucemia son leves, por lo que no está del todo bien definido el papel de estos fármacos en la terapia antidiabética.

Sus formas farmacéuticas autorizadas son comprimidos.

4. TIAZOLIDINDIONAS

Este grupo de fármacos actúa uniéndose selectivamente al receptor hormonal nuclear PPAR γ (receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas), la activación de estos receptores

regula la transcripción de los genes responsables de las acciones celulares de la insulina, especialmente aquellos implicados en el control de la producción, el transporte y la utilización de glucosa. El receptor PPAR γ se expresa predominantemente en el tejido adiposo, uno de los principales objetivos fisiológicos de la insulina, aunque también puede encontrarse en músculo e hígado (macrófagos, células musculares lisas vasculares, células endoteliales y algunas líneas de células cancerosas).

La activación de este receptor por parte de las tiazolidindionas incrementa la sensibilidad de las células a la insulina, pero también modula la producción de citosinas proinflamatorias por los macrófagos, así como la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares, y el crecimiento o diferenciación de las células neoplásicas. Pueden exacerbar o precipitar la insuficiencia cardíaca.

Las tiazolidindionas son capaces de reducir la glucemia tanto en monoterapia como en asociación con sulfonilureas o biguanidas. Además, la **combinación** de una tiazolidindiona con metformina tiene la ventaja de **no producir hipoglucemia**.

En este grupo podemos destacar la rosiglitazona y la **pioglitazona**, que si bien aún no se ha demostrado que causen lesión hepática, no se recomienda el uso de estos fármacos en pacientes con hepatopatía activa, por lo que deben realizarse pruebas de **función hepática** antes del inicio del tratamiento y de forma periódica a partir de ese momento.

La **pioglitazona** se metaboliza en el hígado y se excreta por las heces, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC. Se asocia con un aumento de peso debido a la retención hídrica, y no al aumento de grasa corporal. Está contraindicada en caso de insuficiencia cardíaca o hepática, pero está indicada como monoterapia oral en pacientes con DMII⁸, especialmente en pacientes con sobrepeso, controlados inadecuadamente por la dieta y el ejercicio, para los que la metformina no es apropiada por contraindicaciones o intolerancia.

Sus reacciones adversas son: retención de líquidos, cefalea y dolor de espalda, empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Otro efecto adverso es el aumento de peso, en especial cuando se combina con sulfonilureas o insulina; parte del aumento de peso corresponde a la retención de líquidos, pero también hay incremento de la masa adiposa total.

Sus formas farmacéuticas autorizadas son comprimidos o comprimidos recubiertos con película.

5. INHIBIDORES DE LA DIPEPTIDIL PEPTIDASA 4 (DPP-4)

Las incretinas son una familia de hormonas que son liberadas en el intestino de forma continua a lo largo del día, siendo incrementados sus niveles en respuesta a la presencia de comida. Entre ellas, cabe destacar GLP-1 (péptido similar al glucagón 1) o GIP (péptido insulínico dependiente de insulina).

La actividad de estas incretinas está limitada por la enzima DPP-4, dado que las hidroliza. Por eso, si se inhibe la DPP-4, se produce un aumento de los niveles y de la duración de la actividad de las incretinas, incrementando la liberación de insulina y reduciendo los niveles de glucagón. Entre los inhibidores selectivos de DPP-4 podemos encontrar la saxagliptina, sitagliptina, linagliptina y vildagliptina. Se pueden usar en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos orales. Pero no deben utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática y deben realizarse pruebas de **función hepática** antes del inicio del tratamiento.

En el caso de la sitagliptina⁹, puede ocurrir **hipoglucemia** cuando el fármaco se combina con secretagogos de insulina o con insulina. La linagliptina se excreta principalmente por bilis, así que *no* es necesario el *ajuste de la dosis en paciente con insuficiencia renal*.

En insuficiencia renal moderada o grave se recomienda reducir la dosis en todas, excepto en la linagliptina. Sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina precisan ajuste de dosis, dado que su eliminación es fundamentalmente renal; normalmente vildagliptina y saxagliptina se reducen a la mitad y sitagliptina a 25 mg una vez al día, en pacientes con filtrados glomerulares <30 ml/min.

Los estudios recientes con linagliptina muestran que su eliminación es hepatobiliar y su vida media apenas se prolonga, incluso en la ERC avanzada, no superando el máximo de 14 a 18 horas por lo que no precisa ajuste de dosis, habiendo sido incluso utilizada en pacientes diabéticos en hemodiálisis.

Entre sus reacciones adversas pueden encontrarse dolor de cabeza, diarrea, erupciones cutáneas, urticaria, pancreatitis y reacciones de hipersensibilidad.

Su forma farmacéutica autorizada son comprimidos recubiertos con película.

6. OTROS ANTIDIABÉTICOS ORALES

6.1 Agonistas de los receptores de péptido 1 similar al glucagón (GLP-1)

La exenatida actúa mimetizando las acciones fisiológicas del GLP-1 ya que presenta una importante homogeneidad estructural con GLP-1, solapándose la secuencia de aminoácidos

de ambas cadenas en un 53%. Esto hace que la semivida de eliminación en condiciones fisiológicas pase de minutos a horas para la **exenatida**, al hacerse mucho más resistente a la hidrólisis por las peptidasas fisiológicas (como DPP-4). También produce una pérdida de peso que ayuda a tener un mejor control de la glucemia.

Cuando se añade exenatida a un tratamiento preexistente con sulfonilureas, la dosificación de hipoglucemiantes orales puede necesitar una reducción para evitar **hipoglucemia**. La exenatida sufre **filtración glomerular** por lo que este fármaco no se ha aprobado para su uso en pacientes con TFG <30 ml/min.

Su uso está comúnmente asociado a reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómitos y diarrea, y su forma farmacéutica autorizada es polvo y disolvente para suspensión inyectable.

6.2 Meglitinidas

Las meglitinidas presentan un perfil similar al de las sulfonilureas, si bien son capaces de controlar algo mejor la hiperglucemia postprandial, aunque necesitan una dosificación repartida a lo largo del día (en las comidas). Su acción está muy ligada a las concentraciones de glucosa, lo que motiva que el riesgo de hipoglucemia en ayunas o cuando se omite una comida sea menor.

La **repaglinida** y nateglinida pueden producir **hipoglucemia**, que es su reacción adversa más frecuente (y que se evita mediante la ingestión de hidratos de carbono), si bien un aspecto importante a considerar es el bajo riesgo de desarrollo de esta hipoglucemia, lo cual es debido al tiempo de duración tanto en plasma como en sangre (menor vida media) y por el hecho de que *su cinética no se ve alterada por la edad*. También se ha de tener en cuenta que la afectación hepática puede reducir su aclaramiento. Sin embargo, la insuficiencia renal leve o moderada no afecta su eliminación, por lo que pueden ser una **buena opción en pacientes con insuficiencia renal grave** y en personas de edad avanzada. Su administración está condicionada por la comida y se tiene que administrar 15-30 minutos antes de cada comida, aunque pueden producir aumento de peso. Su ajuste en cuanto a la función renal no es necesario; sin embargo, no se recomiendan cuando la depuración de *creatinina* <5 ml/min.

Son una opción para ser administrados inmediatamente antes de comer y suspendidos si el paciente no puede hacerlo. Son una adecuada opción en los ancianos que no siguen un patrón de alimentación continuo.

La eliminación de repaglinida es principalmente biliar, por lo que su *uso está aceptado en cualquier grado de ERC* y en pacientes en diálisis. La nateglinida, pese a tener metabolismo hepático, forma numerosos metabolitos activos que se depuran a nivel renal, por lo que no se recomienda en la ERC.

La forma farmacéutica es en comprimidos (repaglinida) y comprimidos recubiertos (nateglinida).

6.3 Inhibidores del cotransportador 2 de sodio y glucosa (SGLT-2)

La glucosa se filtra libremente en el glomérulo renal y se reabsorbe en los túbulos proximales por acción de los transportadores de sodio-glucosa (SGLT). El transportador 2 (SGLT-2) representa el 90% de la reabsorción de glucosa, y por consiguiente, su inhibición causa glucosuria y reduce las concentraciones de glucosa en pacientes con diabetes tipo II¹⁰. Están aprobados canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina.

Estos fármacos **no provocan hipoglucemias**, inducen pérdida de peso y una ligera reducción de la uricemia y de la presión arterial.

La eficacia de los inhibidores de SGLT-2 se reduce en pacientes con **enfermedad renal crónica**. La canagliflozina y la empagliflozina están contraindicadas en pacientes con TFG <60 ml/min. Sin embargo, en el caso de la canagliflozina, con TFG entre 45 y 60 ml/min, la dosis debe ser de 100 mg/día, y si la TFG se reduce por debajo de 45 ml/min debe ser interrumpida¹¹. En el caso de la empagliflozina, con TFG entre 45 y 60 ml/min, la dosis debe ser de 10 mg/día, y si la TFG se reduce por debajo de 45 ml/min, debe ser interrumpida. Además, pueden causar un leve incremento en las concentraciones de colesterol-LDL. No se recomienda la administración de dapagliflozina en pacientes con TFG <60 ml/min.

Forma farmacéutica: Comprimidos recubiertos con película.

B. TRATAMIENTO

1. TRATAMIENTO GENERAL

A no ser que existan contraindicaciones, se iniciará el tratamiento con **metformina (monoterapia)**. Se recomienda **siempre** iniciar tratamiento con metformina en dosis bajas, administrándola durante o después de las comidas para mejorar la tolerancia digestiva al fármaco. Si el paciente tiene contraindicaciones o intolerancia a la metformina o la monoterapia con metformina falla, se debe optar por un **segundo fármaco**. Se recomienda

iniciar con sulfonilureas (no glibenclamida), y meglitinidas, Si el paciente presenta hipoglucemias con sulfonilureas o meglitinidas, se podrá pasar a inhibidores de la DPP-4 (gliptinas) o inhibidores de SGLT2.

A la hora de elegir un **segundo fármaco**, se debe tener en cuenta su eficacia, el riesgo de hipoglucemia, sus efectos en el peso corporal, efectos secundarios y coste.

-En pacientes con hiperglucemia después de una dieta rica en hidratos de carbono, se administraría un *secretagogo de acción corta* antes de la comida para controlar los niveles de glucosa, como la repaglinida (meglitinida).

-A los pacientes con resistencia grave a la insulina se les administraría *pioglitazona* (tiazolidindiona).

-Los pacientes con preocupación por el aumento de peso corporal podrían beneficiarse del uso de agonistas de los receptores GLP-1, inhibidores de DPP-4 o inhibidores de SGLT2.

Si dos fármacos son ineficaces, se añade un **tercer fármaco**, aunque existen datos limitados sobre la eficacia de dichos tratamientos combinados. Y cuando falla la combinación de hipoglucemiantes orales y de agonistas de receptores de GLP-1 inyectables para lograr un control adecuado de la glucemia, debe iniciarse el tratamiento con insulina.

Monoterapia: Está indicada para metformina, sulfonilureas, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, repaglinida, acarbosa y miglitol. Pero no está autorizada para vildagliptina, nateglinida y exenatida.

Terapia dual:

-**Metformina:** Se puede combinar con sulfonilureas, pioglitazona, sitagliptina, linagliptina, vildagliptina, nateglinida, repaglinida, exenatida y acarbosa, pero no con miglitol, debido a que la biodisponibilidad de metformina se reduce ligeramente cuando se administra con **miglitol**, aunque se desconoce el alcance de este hallazgo.

-**Sulfonilureas:** Se puede combinar con metformina, pioglitazona, sitagliptina, vildagliptina, exenatida, acarbosa y miglitol. No se combina con **nateglinida y repaglinida** porque también son secretagogos como las sulfonilureas (se diferencian en la rapidez de acción) y en principio no hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química.

-Pioglitazona: Se combina con metformina, sulfonilureas, sitagliptina y exenatida. No se combina con vildagliptina porque se da aumento de peso y edema periférico; no está indicada tampoco con nateglinida y repaglinida. No se combina con acarbosa o miglitol.

-Sitagliptina o vildagliptina: Se combina con metformina, sulfonilureas y vildagliptina. No se combina con nateglinida o repaglinida porque también son secretagogos de insulina. Tampoco con exenatida, porque ésta es un análogo de la incretina, y sitagliptina inhibe el metabolismo de la incretina, lo cual supone un riesgo por su posible acumulación, y puede estar relacionado con pancreatitis y/o cáncer de páncreas. No está aprobada su indicación con acarbosa y miglitol.

Terapia triple: Prácticamente la única indicación en la actualidad para dar tres fármacos orales a la vez es la negativa del paciente a ponerse insulina. No obstante, los efectos secundarios son mayores y hay más abandonos. A pesar de todo y dada la aparición de asociaciones en un mismo fármaco, cada día tenemos más evidencias de su eficacia. Las posibles combinaciones son:

- 1) Metformina + Sulfonilurea + Tiazolidindiona.
- 2) Metformina + Sulfonilurea + Inhibidor DPP-4.
- 3) Metformina + Tiazolidindiona + Inhibidor DPP-4.
- 4) Sulfonilurea + Tiazolidindiona + Inhibidor DPP-4.
- 5) Metformina + Sulfonilurea + Inhibidor α -glucosidasa (si es tolerado).
- 6) Sulfonilurea + Tiazolidindiona + Inhibidor α -glucosidasas.
- 7) Metformina + Inhibidor DPP-4 + Inhibidor α -glucosidasas (si es tolerado).
- 8) Sulfonilurea + Inhibidor DPP-4 + Inhibidor α -glucosidasas.
- 9) Tiazolidindiona + Inhibidor DPP-4 + Inhibidor α -glucosidasas.

2. SELECCIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ATENDIENDO A LA FUNCIÓN RENAL

Dependiendo de la función renal del paciente, se pueden realizar diversos tratamientos con antidiabéticos orales, los cuales se resumen en el siguiente organigrama (figura 1).

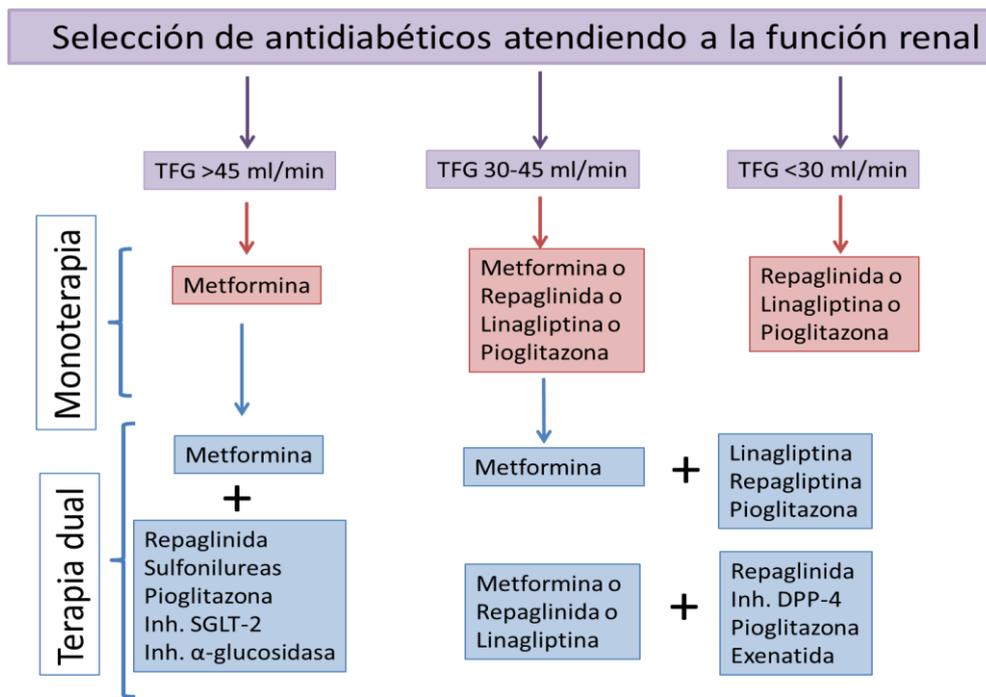


Figura 1: Selección de antidiabéticos orales atendiendo a la función renal.

La elección del fármaco está determinada por la edad del paciente, función renal y función hepática. En general, el tratamiento farmacológico en Atención Primaria debe basarse en el uso de medicamentos **seguros, efectivos y eficaces** y que se haya demostrado en estudios que disminuye la mortalidad y las complicaciones propias de la diabetes.

C. CASOS PRÁCTICOS

1. VARÓN ADULTO (50-60 AÑOS) CON FUNCIÓN RENAL NORMAL

1. Metformina (Biguanida)

Generalmente, la metformina es el medicamento de primera elección que se receta para la diabetes tipo II. Este tratamiento está *contraindicado en pacientes con insuficiencia renal* (creatinina sérica superior a 1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres).

2. Sulfonilureas

Las sulfonilureas están indicadas en el tratamiento de la DMII, y su empleo es especialmente efectivo en aquella diabetes con un comienzo después de los 30 años, pacientes con peso normal o discreta obesidad, o aceptable función pancreática, entre otros¹².

3. Repaglinida (Meglitinida)

Repaglinida está indicada en pacientes con DMII cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio.

2. VARÓN DE 70 AÑOS CON NEFROPATÍA

En casos de **insuficiencia renal**, si bien está contraindicado el uso de sulfonilureas, en casos leves puede utilizarse la gliquidona, glicazida o glimepirida. La metformina puede utilizarse hasta que el filtrado glomerular no baje de 30-40 ml/min. Asimismo, mientras no sean fases avanzadas, puede utilizarse la repaglinida o nateglinida.

1. Metformina (Biguanida)

Estaría contraindicada si la TFG del paciente es <30 ml/min. Habría que ajustar la dosis y estar alerta ante factores de riesgo de acidosis láctica, una de sus reacciones adversas, así como problemas gastrointestinales (náuseas, *diarrea*, molestias gastrointestinales...), aunque suelen ser moderados y transitorios. Existen más de 17000 referencias en distintas bases de datos bibliográficas, con más de 1800 estudios en 2017 sobre la metformina.

2. Linagliptina (Inh. DPP-4)

No requiere ajustes en pacientes con insuficiencia renal, aunque se ha de tener cuidado con las reacciones de hipersensibilidad. Es de desarrollo más reciente (primer ensayo en 2007), y en 2017 se llevaron a cabo 83 ensayos, existiendo 534 referencias en bases de datos bibliográficos.

También podría usarse *pioglitazona*, la cual, al metabolizarse en el hígado podría utilizarse en pacientes con problemas renales aunque está contraindicada en insuficiencia cardíaca y hepática, enfermedades comunes en pacientes de edad avanzada.

3. Repaglinida (Meglitinida)

Buena opción dado que su excreción no está afectada por la disfunción renal, aunque su reacción adversa más frecuente es la hipoglucemia. Se cuenta con estudios desde 1991, con un ensayo, y 40 ensayos en 2017, existiendo 740 referencias en bases de datos.

3. ANCIANO MAYOR DE 70 AÑOS, POLIMEDICADO, OBESO

La población anciana con DMII tiene un riesgo elevado de asociarse o desarrollar un gran número de comorbilidades, lo que les confiere un mayor riesgo de muerte prematura y dependencia funcional. Es más común que los ancianos diabéticos tengan coexistencia de

otras enfermedades como dislipemia, hipertensión, cardiopatía isquémica y eventos vasculares cerebrales.

En **ancianos** se recomiendan sulfonilureas de vida media corta y potencia moderada (como puede ser la glipicida o la gliclazida), y la glimepirida o la glicazida retard, que aunque sean de vida media larga, han demostrado su eficacia y bajos efectos secundarios con una menor tasa de hipoglucemias, o bien la repaglinida. Hay que tener cuidado con los fármacos que puedan producir una hipoglucemia¹³.

Los tratamientos empleados en ancianos se resumen en la siguiente tabla (Tabla 1), algunos de los cuales, que se podrían utilizar en este caso, se describen a continuación de la tabla.

Tabla 1: Tratamiento de DMII en el paciente anciano (Iglesias et al, 2018)¹⁴.

	Anciano	Enfermedad renal crónica
Metformina	Puede ser utilizada tanto en monoterapia como asociada a otros ADO	Puede utilizarse en dosis plenas si FG > 45 ml/min
	No produce hipoglucemia	Reducir dosis si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min
	Evitar si procesos intercurrentes (hipoperfusión tisular)	Contraindicada si Cr ≥ 1,5 mg/dl en varones o ≥ 1,4 mg/dl en mujeres
Sulfonilureas	Evitar por riesgo de hipoglucemia	Glipizida y gliclazida no necesitan ajuste de dosis
Meglitinidas	Preferibles como secretagogo de insulina	Preferiblemente repaglinida
Inhibidores de las α-glucosidasas	Eficaces y seguros	Evitar si FG < 25 ml/min o Cr > 2 mg/dl
	Efectos adversos gastrointestinales	No utilizar en diálisis
Pioglitazona	No provoca hipoglucemia	No necesita ajuste de dosis
	Efectos adversos potencialmente desfavorables	Efectos adversos potencialmente desfavorables
Inhibidores de la DPP-4	Eficaces en monoterapia y tratamiento combinado	Linagliptina no necesita ajuste de dosis
	No hipoglucemia, buena tolerancia y administración vía oral	Reducción de dosis en el resto
Agonistas del receptor del GLP-1	Efectos adversos potencialmente desfavorables	Contraindicados si FG < 30 ml/min
Inhibidores del SGLT2	Efectos adversos potencialmente desfavorables	No se recomiendan si FG < 45-60 ml/min
Insulina	Menor riesgo de hipoglucemia asociada a análogos de insulina	Menor riesgo de hipoglucemia asociada a análogos de insulina

1. Metformina (Biguanida)

Puede ser utilizada tanto en monoterapia como en combinación con otros antidiabéticos orales. No produce hipoglucemia. Tendría que evitarse en caso de procesos concomitantes, como hipoperfusión tisular.

Diversos estudios han mostrado que la metformina en población anciana se asocia a un pronóstico más favorable, incluyendo una disminución de la mortalidad. Una de sus principales limitaciones es que se elimina fundamentalmente por vía renal y, por tanto, se acumula en la insuficiencia renal, con el consiguiente riesgo de acidosis láctica¹⁵. En caso de que el paciente también tome cimetidina (tratamiento de úlcera gastroduodenal), ésta puede

competir con la metformina en la eliminación renal, lo que incrementaría los niveles de metformina¹⁶.

2. Repaglinida (Meglitinida)

Preferible como secretagogo de insulina. Al ser un paciente polimedicado, hay que tener en cuenta que puede aumentar el efecto de gemfibrozilo¹⁷ (disminuye triglicéridos en sangre), sobre todo si también se trata de un paciente obeso o con dislipemia. Además, reduce el riesgo de hipoglucemias comparado con las sulfonilureas, especialmente en ancianos que tengan patrones erráticos de comidas. Su cinética no se ve afectada por la edad.

3. Acarbosa (Inh. α -glucosidasa)

Son fármacos eficaces para el control de la glucemia postprandial, sobre todo en dietas ricas en carbohidratos. Aunque no inducen hipoglucemia y podrían ser potencialmente útiles en algunos pacientes ancianos con diabetes, su uso se ve limitado por su baja eficacia y la elevada frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales (flatulencia, diarrea), tanto en monoterapia como, especialmente, si se emplean junto con metformina. En este caso, podría sustituirse por algún *inhibidor de DPP-4*, ya que también son eficaces y seguros, y además tienen buena tolerancia. Otra opción podría ser pioglitazona, pero dado que puede precipitar la insuficiencia cardíaca y/o hepatopatía, enfermedades que suelen presentarse en la población anciana, quizás no sea la mejor opción; además, otro posible efecto adverso es el aumento de peso.

Al tratarse de un paciente polimedicado, hay que tener en cuenta que el efecto de la acarbosa puede ser disminuido al consumirse también antiácidos (colestiramina). También se ha de tener en cuenta que la acarbosa podría incrementar el efecto de la warfarina¹⁶ (anticoagulante ampliamente utilizado en población >70 años).

Hay más de 2300 referencias de la acarbosa en bases de datos, desde que se hicieron 4 ensayos en 1979, pasando a ser 207 en 2017.

VI. CONCLUSIONES

-El estudio de revisión realizado permite deducir las principales ventajas e inconvenientes de los distintos fármacos empleados para el tratamiento de esta enfermedad, especialmente en insuficiencia renal y en pacientes ancianos.

-Si después de 3-6 meses de tratamiento con medidas no farmacológicas no se consiguen las cifras objetivo, se recomienda iniciar un tratamiento farmacológico. Los tratamientos hipoglucemiantes deberían prescribirse con un periodo de prueba y supervisar su respuesta, utilizando como medida la hemoglobina glicosilada (HbA1c).

-Monoterapia: La **metformina** es el fármaco de primera elección en monoterapia, aunque está *contraindicada en pacientes con insuficiencia renal* (con valores de creatinina sérica >1,5 mg/dl en hombres y 1,4 mg/dl en mujeres).

-Terapias duales: La primera elección es la combinación de **metformina + repaglinida o nateglinida**. Estas terapias son especialmente eficaces en pacientes con modelos de comida no rutinarios (comidas no regulares u omitidas).

-En insuficiencia renal se puede utilizar la **repaglinida y nateglinida**, o también **pioglitazona o linagliptina**, aunque no esté indicada su combinación.

VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Mathers C, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. PLoS Med. 2006 (11):e442.
2. Dodds S. The How-To for Type 2. Nursing Clinics of North America. 2017;52(4):513-522.
3. Katzung B, Trevor A. Farmacología básica y clínica (13a. ed.). McGraw-Hill Interamericana; 2016.
4. Historia del tratamiento de la diabetes - Asociación Diabetes Madrid [Internet]. Asociación Diabetes Madrid. 2018 [cited 7 February 2018]. Available from: <https://diabetesmadrid.org/historia-del-tratamiento-de-la-diabetes/>
5. Upadhyay J, Polyzos S, Perakakis N, Thakkar B, Paschou S, Katsiki N et al. Pharmacotherapy of type 2 diabetes: An update. Metabolism. 2018;78:13-42.
6. Lalau J, Arnouts P, Sharif A, De Broe M. Metformin and other antidiabetic agents in renal failure patients. Kidney International. 2015;87(2):308-322.
7. Yu O, Azoulay L, Yin H, Filion K, Suissa S. Sulfonylureas as Initial Treatment for Type 2 Diabetes and the Risk of Severe Hypoglycemia. The American Journal of Medicine. 2018;131(3):317.e11-317.e22. Doi: 10.1007/s00380-018-1143-3. [Epub ahead of Print].

8. Tanaka A, Komukai S, Shibata Y, Yokoi H, Iwasaki Y, Kawasaki T et al. Effect of pioglitazone on cardiometabolic profiles and safety in patients with type 2 diabetes undergoing percutaneous coronary artery intervention: a prospective, multicenter, randomized trial. *Heart and Vessels*. 2018.
9. Plosker G. Sitagliptin: A Review of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*. 2014;74(2):223-242.
10. Singh M, Kumar A. Risks associated with SGLT2 Inhibitors: An Overview. *Current Drug Safety*. 2018;13. Doi: 10.2174/1574886313666180226103408. [Epub ahead of print].
11. Seidu S, Kunutsor S, Cos X, Gillani S, Khunti K. SGLT2 inhibitors and renal outcomes in type 2 diabetes with or without renal impairment: A systematic review and meta-analysis. *Primary Care Diabetes*. 2018. Doi: 10.1016/j.pcd.2018.02.001. [Epub ahead of print].
12. Pallardo Sánchez L. Sulfonilureas en el tratamiento del paciente con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. 2008;55:17-25.
13. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo J et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2018;53(2):89-99.
14. Iglesias P, Heras M, Díez J. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano [Internet]. *Scielo.isciii.es*. 2018 [cited 8 February 2018]. Available from: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952014000300003
15. Diabetes mellitus y enfermedad renal en el anciano [Internet]. *Revistanefrologia.com*. 2018 [cited 9 February 2018]. Available from: <http://www.revistanefrologia.com/es-publicacion-nefrologia-articulo-diabetes-mellitus-enfermedad-renal-el-anciano-X0211699514054064>
16. Triplitt C. Drug Interactions of Medications Commonly Used in Diabetes. *Diabetes Spectrum*. 2006;19(4):202-211.
17. May M, Schindler C. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2016;7(2):69-83.