

## 9. Tratamiento farmacológico de la DM2

*Dr. William Kattah Calderón  
Médico Internista. Endocrinólogo. Expresidente y  
Miembro Honorario de la Asociación Colombiana de  
Endocrinología. Bogotá.*

Desde el diagnóstico de la enfermedad se debe ofrecer al paciente, de manera inmediata, asesoría en el manejo no farmacológico, en el cual la educación es prioritaria y es base fundamental del tratamiento. Todas las personas diagnosticadas con DM2 deben ser remitidas de inmediato a un programa estructurado de educación como parte del tratamiento de la enfermedad. En el abordaje inicial es indispensable plantear el tratamiento en dirección hacia CTEV, lo cual incluye tres aspectos básicos: nutrición, actividad física y cesación del tabaquismo<sup>(99,100)</sup>, tal como se revisó en el capítulo anterior.

El tratamiento farmacológico en el paciente con DM2 es una aproximación terapéutica complementaria a los CTEV cuando no se obtienen las metas de HbA1c que constituyen en la actualidad el patrón de oro en el control del tratamiento del paciente con DM.

### Cifras objetivo de HbA1c

La incidencia de complicaciones clínicas de la diabetes está relacionada con los niveles basales de HbA1c. El estudio UKPDS demostró reducción de 12 % en el riesgo del desenlace conjunto que incluía muerte relacionada con diabetes, complicaciones microvasculares y macrovasculares cuando comparaban los pacientes del grupo de tratamiento intensivo que obtuvieron niveles de HbA1c de 7% con el grupo control que mostraron HbA1c de 7,9 %<sup>(101)</sup>.

El estudio UKPDS 35 valoró el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares en función de los niveles de HbA1c a lo largo del tiempo, ajustando por potenciales factores de confusión<sup>(109)</sup>. Cada reducción de 1% en la HbA1c se asoció con disminuciones del riesgo de 21% para cualquier problema relacionado con la diabetes, de 21% para muertes relacionadas con la diabetes, de 14% para infarto agudo de miocardio (IAM), y de 37% para complicaciones microvasculares. El riesgo más bajo lo presentaron los pacientes con HbA1c menor de 6%. Tan solo el 50% de los pacientes del UKPDS obtuvieron las metas de control inicialmente pero con el tiempo este control se fue deteriorando hasta llegar tan solo al 25% al finalizar el estudio. La hipoglucemia surgió desde ese

entonces como la mayor complicación relacionada con la disminución de los niveles de HbA1c, lo cual hacía pensar que niveles de HbA1c de 7% era una cifra objetivo razonable para muchos pacientes pero no para todos.

Ante los hallazgos de UKPDS, se diseñaron estudios que tuviesen metas de HbA1c menores a las obtenidas en el UKPDS con el fin de observar si había una disminución adicional de las complicaciones microvasculares y macrovasculares a las obtenidas con éste. Los estudios ACCORD<sup>(103)</sup>, VADT<sup>(104)</sup> (meta HbA1c < 6% ) y ADVANCE<sup>(105)</sup> (meta <6,5%) fueron los más importantes. El estudio ADVANCE evidenció disminución de eventos micro y macrovasculares<sup>(105)</sup>. El VADT no mostró diferencias significativas<sup>(104)</sup> y el ACCORD encontró aumento de la mortalidad por todas las causas cuando se obtenían niveles de HbA1c <6.5%<sup>(103)</sup>; sin embargo, la razón no fue explicada cuando se consideraban puntos primarios como infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o muerte por enfermedad cardiovascular. Por esta razón, el estudio fue suspendido prematuramente. Análisis posteriores sugirieron que la mortalidad estaría explicada por un aumento en el número de episodios de hipoglucemia asintomática no detectada, arritmias cardíacas y neuropatía autonómica simpática severa<sup>(106)</sup>, así como por el grado de descompensación con el cual partía el paciente, la rapidez con la cual se intentaba obtener la meta fijada mediante el uso de un mayor número de medicamentos y la dosis de éstos.

Estos hallazgos sugieren que cifras de HbA1c de 6% serían las más adecuadas en el mayor número de pacientes con DM2 y que niveles entre 7 y 8% estarían indicados en aquellos pacientes ancianos, frágiles o vulnerables, con múltiples enfermedades asociadas y corta expectativa de vida. Por otra parte, la obtención de las metas en pacientes con niveles muy altos de HbA1c al inicio debe ser gradual y debe tomar mayor tiempo que en pacientes con elevaciones leves y moderadas.

## **Etapa 1: tratamiento inicial**

La DM2 es una enfermedad heterogénea, razón por la cual los regímenes de tratamiento y las metas terapéuticas deben ser individualizados. Los niveles de glucemia deberán estar oscilando en rangos cercanos a lo normal en todos aquellos pacientes en quienes la terapia instaurada tenga un alto grado de seguridad. Es importante tener en cuenta que, como factores etiológicos de la diabetes, la resistencia a la insulina y la falla de la célula  $\beta$  son las dos alteraciones fundamentales y que, con el tiempo, la resistencia no se modifica o si lo hace es poco significativo. Por el contrario, el daño de la célula  $\beta$  se incrementa y da como resultado un mayor grado de dificultad en el control de la hiperglucemia, haciendo el tratamiento cada día más complejo, pasando de

CTEV y monoterapia a dos medicaciones y en ocasiones a polifarmacia asociada o no a insulino terapia.

El tratamiento se debe elegir teniendo en cuenta el grado de hiperglucemia, el riesgo para desarrollo de hipoglucemia, los efectos secundarios de los fármacos, los medicamentos concomitantes, el costo, la facilidad para mantener la adherencia, la disponibilidad de los medicamentos en el país y las preferencias de los pacientes. Se hace énfasis en que los CTEV se deberán continuar simultáneamente con la terapia farmacológica.

No hay duda de que la aproximación inicial al tratamiento son CTEV esperando 3 a 6 meses antes iniciar un medicamento en caso de no lograr las metas, momento en el cual la metformina es el medicamento de elección.

Sin embargo, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD)<sup>(107)</sup> recomiendan el inicio de metformina de manera concomitante con los CTEV, en razón a la dificultad en la obtención y mantenimiento de las metas de control como consecuencia de la escasa adherencia a los CTEV, por la poca disminución y/o mantenimiento del peso perdido y la poca disposición para el incremento de la actividad física en muchos de los pacientes<sup>(107)</sup>. Por otra parte, se debe considerar el deterioro en el control metabólico habitual que sucede durante el curso natural de la enfermedad como consecuencia de la glucotoxicidad de la combinación de estos factores.

El uso de la metformina se recomienda por su efecto antihiperglucemiante, ausencia de incremento en el peso, bajo índice de hipoglucemia, pocos efectos secundarios, bajo costo, y por la necesidad de la obtención de un rápido control metabólico que evite los efectos corporales desfavorables de un ambiente hiperglucémico prolongado<sup>(107)</sup>.

La dosis de metformina debe ser incrementada progresivamente, de acuerdo con la respuesta clínica del paciente entre el primero y segundo meses hasta llegar a la máxima dosis recomendada. En el caso de no obtener las metas de control, con persistencia de los síntomas de hiperglucemia, debe considerarse la adición de un segundo medicamento.

Recientemente surgieron los inhibidores de la DPP-4 como fármacos de primera línea: sitagliptina<sup>(108)</sup>, vildagliptina<sup>(109)</sup>, saxagliptina<sup>(110)</sup> y linagliptina, entre otros. Esta alternativa es razonable como monoterapia por su eficacia y seguridad y por la posible preservación de las células  $\beta$ , la cual se ha evidenciado *in vitro*. Cuando la metformina está contraindicada, o no es tolerada por sus efectos secundarios, no hay ninguna duda en iniciar algún medicamento perteneciente a este grupo terapéutico.

El uso de la combinación gliptina más metformina como terapia inicial concomitante con los CTEV en pacientes con diagnóstico reciente de DM2 fue estudiado por Reasner<sup>(111)</sup> en una población de 1.250 pacientes sin tratamiento medicamentoso previo, a quienes se administró una dosis inicial de 50/500 mg de sitagliptina más metformina y se comparó con placebo más metformina 500 mg, dosis que se incrementaron un mes después a 50/1.000 y 1.000 mg, respectivamente. A la semana 18, los niveles de HbA1c disminuyeron -2,4% en el grupo de terapia combinada, frente a -1,8% en el grupo metformina más placebo, con una reducción favorable de -0,6% para la combinación. El 49% de los pacientes tratados con la combinación obtuvieron la meta de HbA1c < 7% frente a 34% en el grupo placebo. La máxima disminución se presentó en el grupo de pacientes que tenían niveles de HbA1c mayores de 11% al inicio, quienes con la combinación bajaron -3,6% frente a -2,7%. Los efectos secundarios no mostraron diferencias significativas. Concluye el autor que la combinación de sitagliptina con metformina fue más eficaz que la monoterapia con metformina, en pacientes con diagnóstico reciente de DM2<sup>(111)</sup>. Estos resultados podrían ser aplicados a otras gliptinas combinadas con metformina.

## Etapa 2: terapia combinada tras el fracaso de la terapia inicial

En caso de que el tratamiento con CTEV y monoterapia basada en metformina falle seis meses después de iniciado, se deberá prescribir un segundo fármaco de la clase de las gliptinas o las sulfonilureas. Las meteglinidas, tiazolidinedionas (pioglitazona) o análogos del GLP-1 también podrían ser una alternativa (**tabla 3**).

La combinación metformina y sulfonilurea es la asociación de antidiabéticos orales con la que más experiencia se tiene y es la más ampliamente aceptada; sin embargo, no está claro si el efecto de esta asociación sobre la mortalidad cardiovascular y la mortalidad total es distinto del que tienen metformina o las sulfonilureas como monoterapia, ya que no existen estudios clínicos alteatorizados sobre este tema.

En cuanto al control glucémico, el estudio UKPDS 28 demostró una mayor disminución de las cifras de glucemia al combinar sulfonilureas con metformina, comparado con dosis altas de sulfonilureas. Hallazgos similares se han encontrado cuando se utilizan diversas combinaciones, evidenciando un efecto aditivo en la disminución de HbA1c, cuantificado en 1%; sin embargo, la incidencia y gravedad de los efectos adversos también aumenta, en especial en lo referente a la hipoglucemia, a no ser que los antidiabéticos se utilicen en dosis bajas.

**TABLA 3. COMBINACIONES DE ANTIDIABÉTICOS ORALES EN PACIENTES CON DM2 QUE HAYAN FRACASADO CON MONOTERAPIA INICIAL.**

HbA1c oscilando entre 7 y 8% Meta: 6 – 6,5 %	
Primer fármaco: monoterapia con metformina	
Segundo fármaco en caso de fracaso de monoterapia	Tercer fármaco en caso de fracaso de terapia con dos medicamentos
1. Inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, alogliptina, linagliptina) o 2. Sulfonilureas (1- gliclazida, 2 glibemiprida o 3- glibenclamida) Las meteglinidas, tiazolidinedionas y los análogos de GLP-1 podrían ser una alternativa como segundo medicamento.	1. Tiazolidinedionas (pioglitazona). 2. Secretagogos de insulina, inhibidor de secreción de glucagón, análogos de GLP-1 (exenatida – liraglutida). 3. Meteglinidas (repaglinida o nateglinida). 4. Acarbosa (inhibidor de alfa glucosidasas). 5. Sulfonilureas (glibemiprida, gliclazida o glibenclamida). 6. Inhibidores de DPP-4 (sitagliptina, vildagliptina). 7. Insulina NPH nocturna, análogo de insulina con acción prolongada.
En caso de no obtener las metas, se podría agregar un tercer antidiabético oral o iniciar tratamiento con insulina. La mezcla de secretagogos de insulina con diferentes mecanismos de acción puede ser utilizada. Si es elegida una sulfonilurea, se hará preferencialmente en el orden en que se encuentran numeradas buscando la máxima seguridad del paciente.	

Tiazolidinedionas como la pioglitazona y la rosiglitazona, en combinación con la metformina, han sido estudiadas en varios ensayos clínicos, encontrando episodios de hipoglucemia leve similares cuando se comparan con la monoterapia basada en metformina, pero significativamente menos episodios de hipoglucemia grave. Sin embargo, por sus efectos secundarios cardiovasculares y óseos, la rosiglitazona fue retirada del mercado en Colombia por el Invima en el mes de octubre de 2010. La pioglitazona es aceptada porque no se han demostrado los efectos cardiovasculares desfavorables de la rosiglitazona, pero por ser de la misma familia es aconsejable una actitud prudente con su uso tanto en monoterapia como en terapia combinada<sup>(112)</sup>.

La familia de las gliptinas o inhibidores de la DPP-4 son una nueva alternativa como terapia combinada con metformina. La sitagliptina, la vildagliptina y la saxagliptina han demostrado reducciones adicionales de hasta -0,8% en la HbA1c al combinarse con metformina, frente al uso de metformina más placebo<sup>(113)</sup>.

La combinación de sulfonilureas con gliptinas, a pesar de que ambos son secretagogos de insulina, es posible, ya que los medicamentos actúan estimulando su secreción en diferentes receptores, logrando potencializar el efecto antidiabético. Sin embargo, por el momento no hay estudios que respalden esta combinación y si se utiliza debe hacerse con extrema prudencia.

En la **tabla 3** se resumen las diversas posibilidades de combinación de dos medicamentos antidiabéticos en el manejo del paciente con DM2 y las alternativas para la adición de un tercer fármaco en caso de falla de esta combinación.

### **Etapas 3: tratamiento farmacológico tras el fracaso con terapia combinada con dos medicamentos**

La utilización de un tercer antidiabético, ante el fracaso en la obtención de un buen control del paciente con el tratamiento combinado de dos medicamentos antidiabéticos orales, es una alternativa luego de 6 a 12 meses de haber iniciado la terapia, **tabla 3**<sup>(113-115)</sup>.

En algunos ensayos clínicos con terapia antidiabética triple se evidencia mayor eficacia, en comparación con la terapia con dos antidiabéticos, aunque con un claro incremento en la frecuencia e intensidad de los efectos secundarios. Se reporta cerca de 1% de disminución adicional en los niveles de HbA1c mediante esta aproximación. La hipoglucemia, el aumento de peso y el edema son los efectos adversos más frecuentes<sup>(114)</sup>.

Si luego de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento con tres antidiabéticos orales el paciente no obtiene las metas de control glucémico, se debe modificar el manejo, suspender alguno de los antidiabéticos orales y agregar insulino terapia basal. Dentro de los esquemas recomendados están el uso de insulina de acción intermedia como la NPH nocturna o análogos de insulina de acción prolongada como la insulina glargina o la insulina detemir.

La dosis de insulina de acción intermedia oscila entre 8 y 15 UI por día (0,1 a 0,2 UI x kilogramo de peso), aplicándola preferiblemente a las 22:00 horas. En caso de utilizar insulina detemir o glargina, éstas se administrarán a cualquier hora del día ya que su farmacocinética permite

un aporte permanente de insulina durante las 24 horas sin mayor variabilidad. La dosis inicial puede ser hasta un 80% de la dosis calculada en NPH y para iniciar rara vez excede de 12 UI. Se debe ir titulando la dosis progresivamente dos veces por semana después de analizar los resultados de glucometrías, hasta alcanzar las metas propuestas de glucemia en ayunas y de HbA1C, tres meses después de iniciado el tratamiento.

## Etapa 4: insulino terapia plena

Si después de tres meses de iniciada la insulino terapia más monoterapia en pacientes con dos antidiabéticos orales no se logran las metas propuestas se deberán realizar ajustes en dosis o intentar otro esquema durante otro período similar. Nuevamente, si no se cumple con las metas, se pensará en la posibilidad de dar un tratamiento con insulino terapia plena. El esquema basal-bolo es una modalidad de este tratamiento en el cual se recomienda el uso de insulina basal (detemir, glargina o NPH) y bolos de insulina de acción rápida o ultra-rápida preprandiales, esquema que exige alto nivel de educación diabetológica, realización de automonitoreo y conocimiento sobre conteo de carbohidratos. En la **tabla 4** se observan las diversas presentaciones de insulina que se pueden utilizar en los pacientes con DM2.

En cuanto al desarrollo de hipoglucemias en los pacientes con DM2 e insulino terapia, se evidencia un menor porcentaje de episodios en pacientes con metformina más una dosis de insulina NPH al compararla con dos dosis de insulina NPH. Por otra parte, entre más se intensifique el tratamiento son más frecuentes los episodios de hipoglucemia. El aumento de peso es menor cuando se utiliza dosis única nocturna<sup>(117,118)</sup>.

Al comparar las insulinas análogas con la insulina cristalina humana, dos revisiones sistemáticas que han estudiado este tema no demuestran diferencias significativas en cuanto al control glucémico evaluado mediante HbA1c cuando se incluyen la insulina lispro, aspart y glulisina; tampoco se encontraron diferencias en los episodios de hipoglucemias globales, aunque la evaluación es difícil debido a las diversas definiciones de hipoglucemia en los diferentes estudios<sup>(118)</sup>.

Por otra parte, no existen diferencias en el control glucémico entre insulina glargina o detemir frente a insulina NPH. Tampoco existen diferencias entre el número de hipoglucemias graves pero sí en el total de hipoglucemias, sobre todo a expensas de las hipoglucemias nocturnas, las cuales fueron menos frecuentes con los análogos<sup>(119,120)</sup>. Desde el punto de vista costo/efectividad no se ha demostrado mayor costo/efectividad al comparar la insulina humana con el uso de análogos en pacientes con DM2<sup>(121)</sup>.

**TABLA 4. CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS DE LAS PRINCIPALES INSULINAS.**

<b>Insulinas prandiales</b>				
<b>Tipo de Insulina</b>	<b>Inicio de acción</b>	<b>Pico de acción</b>	<b>Duración acción</b>	<b>Control de glucemia</b>
Lispro	10-15 minutos	1-1,5 horas	4-5 horas	Postprandial
Aspart	10-15 minutos	1-2 horas	4-6 horas	Postprandial
Glulisina	10-15 minutos	1-2 horas	4-6 horas	Postprandial
Regular	15-60 minutos	2-4 horas	5-8 horas	Postprandial
<b>Insulinas de uso basal</b>				
NPH	2,5-3 horas	7-12 horas	13-16 horas	Control en ayunas cuando se coloca en la noche, 10 pm
Glargina	2-3 horas	No pico	Hasta 30 horas	Similar a la NPH
Determir	2-3 horas	No pico	Hasta 24 horas	Similar a la NPH
<b>Insulinas premezcladas</b>				
Regular + NPH 30-70	15-60 minutos R 2,5 horas NPH	2-4 horas 7-12 horas	2-6 horas 7-12 horas	Ayunas y postprandial
Insulina MIX 30	10-15 minutos® 2,5-3 (I)	1,5 horas 7-12 horas	4-5 horas 13-16 horas	Ayunas y postprandial