

HIPOGLICEMIANTE ORALES EN LA PRÁCTICA HABITUAL Y SITUACIONES ESPECIALES

ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS: THE USUAL WAY TO PROCEED AND SPECIAL SITUATIONS

DR. VERNER CODOCEO R. (1)

1. DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA. UNIDAD DE DIABETES. CLÍNICA LAS CONDES. vcodoceo@clinicalascondes.cl

RESUMEN

El incremento de la prevalencia de la Diabetes Mellitus 2, (DM2), lleva consigo un gran costo económico. La historia natural de la enfermedad muestra la aparición de complicaciones derivadas de la propia enfermedad y de otras asociadas, situaciones que pueden evitarse con un buen tratamiento. Las guías clínicas sugieren el uso de hipoglicemiantes orales desde el momento diagnóstico, pero el tratamiento debe ser personalizado, siendo necesario conocer y entender la función de las distintas clases de fármacos a utilizar. En este trabajo se describen los distintos grupos de hipoglicemiantes orales y sus fundamentos fisiopatológicos, junto a esto se analiza la indicación y uso de ellos, se responde a algunas interrogantes habituales en la práctica médica y se refiere al uso de ellos en algunas situaciones especiales como la insuficiencia hepática, cardíaca y renal.

Palabras clave: Diabetes mellitus, hipoglicemiantes orales, antidiabéticos

SUMMARY

The increase in the prevalence of Diabetes Mellitus 2 (DM2), carries a large economic cost. The natural history of the disease suggests the occurrence of complications from the disease itself and other associated situations can be avoided with good treatment. The guidelines suggest the use of oral hypoglycemic agents at the time diagnosis, but treatment must be customized to be a need to know and understand the role of different classes of drugs used. This paper describes the different groups of oral hypoglycemic agents and its pathophysiological basis, with this indication and examines the use of them, answers some common questions in medical practice and covers the use of them in some special situations such as liver failure, cardiac and renal.

Key words: Diabetes Mellitus, oral hypoglycemic, antidiabetic.

ANTECEDENTES GENERALES

La diabetes mellitus 2 se ha convertido en una de las principales amenazas de salud en el mundo entero. El incremento de su prevalencia y la de sus principales factores de riesgo preocupan a las autoridades por las consecuencias en salud y los elevados costos económicos que se sumarán a las altas cifras que actualmente ya se debe disponer.

Un análisis del gasto estimativo en medicamentos para el tratamiento de la diabetes mellitus 2, realizado en Estados Unidos y publicado el año 2006, destaca que en 1995 fue de 3.8 billones de dólares, aumentando aproximadamente a 17.8 billones en el año 2005 y proyectándose a 27.9 billones de dólares para el año 2010 (1).

Con el objeto de organizar el trabajo y uso de recursos se ha intentado normar las acciones e intervenciones, para tal efecto los gobiernos de países desarrollados y en vías de desarrollo, en conjunto con asociaciones científicas de diabetes en los distintos continentes, han propuesto guías clínicas para mejorar la pesquisa, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes tipo 2 (2, 3, 4, 5).

Debemos suponer entonces que el conjunto de especialistas y líderes de opinión convocados para la elaboración de tales guías han pensado por nosotros, de manera que deberíamos poner en práctica esta sugerencia como una receta de cocina. Pero la gran cantidad de variables que encierra nuestro paciente, en el todo que lo constituye, hace necesaria una prescripción racionalmente elaborada y personalizada.

Para tal efecto existen diversas revisiones publicadas, en revistas científicas o en libros, sin ser excluyentes entre ellas, éstas se diferencian en pequeños detalles de acuerdo al criterio de sus autores (6,7,8,9,10).

El presente artículo reúne información que permitirá al lector encontrar una ayuda en la prescripción de la terapia farmacológica oral en el paciente con Diabetes Mellitus 2.

TERAPIA EN DIABETES MELLITUS

Ha transcurrido 30 años en la historia de la Diabetes Mellitus desde que el Dr. M.D. Siperstein, apoyado en el hallazgo del deterioro de las membranas basales de capilares de biopsias de músculos de pacientes pre-diabéticos, atribuía las complicaciones de la Diabetes Mellitus a una condición genética (11), pero resultados posteriores de grandes estudios (DCCT, Steno 2, UKPDS) demostraron la estrecha relación con la calidad del control metabólico y motivaron a los médicos clínicos a alcanzar los mejores resultados en el tratamiento del paciente diabético. Este objetivo requiere educación al paciente para lograr el reconocimiento y entendimiento de su enfermedad, dar cumplimiento a la disciplina alimentaria y orden en su ejercicio físico (5). Al mismo tiempo se debe instruir en el carácter "progresivo" de la enfermedad (12), concepto que debe ser entendido y valorado por el paciente, el propio médico y su equipo de trabajo. El momento diagnóstico de diabetes tipo 2, inserto en la línea de tiempo de la progresividad de la enfermedad, es el resultado de un largo periodo que le antecede, caracterizado por glucotoxicidad y lipotoxicidad. En este periodo se deteriora la respuesta funcional insulínica y se evidencia reducción en el número de células beta del páncreas debiendo considerarse dentro del apoyo terapéutico el uso de fármacos (13). El objetivo de la terapia será evitar o disminuir este deterioro y optimizar la función de las células beta remanentes. La prescripción farmacológica, requiere un proceso que se inicia con asegurar un diagnóstico correcto y continúa con el reconocimiento de la suficiencia orgánica, el entorno social y la posibilidad de control posterior del paciente.

En este proceso, el diagnóstico correcto de Diabetes Mellitus debe reconocer los subtipos de la enfermedad y el estado evolutivo de ella. Como ejemplo, un paciente con diabetes en periodo adulto podría corresponder al tipo autoinmune de lento comienzo, patología que en inicios puede ser tratada con hipoglicemiantes orales, pero posteriormente requerirá insulino terapia. Otro ejemplo es el comportamiento dinámico que puede observarse en un estado transitorio de diabetes secundario a tratamiento esteroide.

El segundo punto será el reconocimiento de la suficiencia orgánica del paciente, o sea su función renal, hepática, cardíaca y pulmonar, información que junto a las propiedades farmacológicas de los distintos medicamentos existentes, permitirá escoger el más adecuado de acuerdo a las restricciones que puedan existir.

Finalmente la información anamnésica obtenida del entorno socio-cultural del paciente orientará la elección considerando horarios, restricciones por jornadas de trabajo, escolares y otras ocupaciones, costo económico (recordando que son fármacos de uso prolongado), dificultad en administración, posibilidad de auto-monitoreo de glicemias y de auto-ajuste de dosis.

Establecida la terapia debemos precisar nuestros objetivos terapéuticos, los que varían periódicamente. Estos cambios serán individuales dependiendo del estado del paciente, como también epidemiológicos según recomendaciones de autoridades y sistemas de salud, que se apoyan en la integración y análisis crítico de grandes estudios clínicos.

BASES FISIOPATOLÓGICAS SOBRE LAS CUALES SE APOYA EL USO DE FÁRMACOS ORALES EN DIABETES MELLITUS

La definición de Diabetes Mellitus involucra el concepto de hiperglicemia, referido entonces al metabolismo de los carbohidratos, en el ser humano se encontrará múltiples causas que conducen a este estado. En el caso específico de la Diabetes Mellitus tipo 2 se ha postulado la existencia alteraciones genéticas (14) (polimorfismo genético), y ambientales. Las primeras están en etapa de reconocimiento y aún no es posible intervenirlas en forma terapéuticas. El tratamiento farmacológico, por lo tanto, será dirigido a evitar la hiperglicemia actuando sobre los diferentes eventos fisiopatológicos influidos por el ambiente, estos son: aporte de carbohidratos a la economía, metabolismo y utilización de estos (alteración en la secreción y resistencia a la acción de insulina).

Aportes de hidratos de carbono. Los hidratos de carbono provienen de afluentes exógenos (la alimentación), o producción endógena, representada principalmente por la gluconeogénesis y glicogenólisis (15). Sobre los aportes exógenos nada sustituye la disciplina alimentaria, pero esta vía se puede intervenir a través de la inhibición competitiva de las enzimas que participan en el proceso de digestión de disacáridos y polisacáridos, acción que graduará y retardará la llegada los carbohidratos provenientes de la ingesta alimentaria. El grupo encargado de este efecto farmacológico es el de las alfa glucosidasas y su principales exponente son la acarbosa y el miglitol (16).

En relación al aporte endógeno, el principal proveedor es la gluconeogénesis, proceso bioquímico que consiste en la producción de glucosa desde precursores no glucídico. La gluconeogénesis se realiza principalmente en el hígado, tiene una compleja regulación enzimática influenciada por hormonas anabólicas y catabólicas como la insulina, glucagón y somatostatina entre otras (25). La pérdida de su regulación puede resultar en hiperglicemia. La intervención con ciertos fármacos sobre este proceso con resultados no hiperglicemiantes será de gran ayuda (cabe destacar el concepto que difiere de los hipoglicemiantes). El grupo de fármacos que actúa en este proceso son las biguanidas, siendo la metformina el único disponible. A éste se le atribuye la acción en el hígado de aumentar la supresión de la gluconeogénesis por insulina y reducir gluconeogénesis estimulada glucagón, aumentar la absorción y oxidación de la glucosa junto a la lipogénesis en el tejido adiposo y sobre el tejido muscular a través de insulina aumenta la absorción de glucosa y formación de glucógeno (17).

Metabolismo y Utilización de la glucosa. En la Diabetes Mellitus tipo 2 se reconoce como principal factor fisiopatológico la alteración en la secreción de insulina junto a una reducción de la masa de células beta de los islotes páncreas por incremento de apoptosis (13) y también la existencia de una resistencia en la acción de la insulina en ciertos tejidos. Así los principales objetivos de intervención farmacológicos serán preservar e incrementar la secreción de insulina en la célula beta con fármacos **secretagogos**, y optimizar la actividad de la insulina en los tejidos efectores con fármacos **sensibilizadores**.

Los **secretagogos** en uso farmacológico son las sulfonilureas y las meglitinidas. Estos grupos de fármacos utilizan diferentes sitios de acoplamiento, sobre la misma proteína de superficie de la célula beta llamada "receptor para sulfonilureas" (SUR) provocando un bloqueo en los canales de K ATP dependientes. Esta acción que normalmente ocurre regulada por la disponibilidad de ATP y modulada por una serie de factores en la célula beta, provocará la depolarización de la membrana celular que será compensada con la apertura de canales de calcio voltaje dependiente permitiendo un incremento de calcio intracelular que se manifestará en el movimiento de gránulos de insulina hacia la membrana celular y posterior vaciamiento desde la célula beta (18).

Entre los moduladores endógenos del proceso de secreción, adopta relevancia la influencia del eje entero tisular, se debe mencionar a **las incretinas** (19, 20, 21), grupo de péptidos secretados por células endocrinas del intestino ante la presencia de alimentos. Su actividad sobre la célula beta será favoreciendo la secreción de insulina es inhibiendo la de glucagón, pero están disminuidas en el paciente con diabetes mellitus 2 e inhibiendo la de glucagón. De las incretinas conocidas el GLP1 (glucagón-like peptide-one), péptido secretado por las células L del intestino delgado y el colon, ejerce un potente efecto modulador positivo, pero rápidamente es degradado en forma fisiológica por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (alrededor de 1,5 minuto), su corta vida media limita su uso farmacológico. La industria farmacéutica ha trabajado en el reemplazo de GLP1 por similares sintéticos: exenatide y liraglutide. Otra posibilidad de intervención es la inhibición farmacológica de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) a través del grupo de fármacos **gliptinas**, de estos se tiene una experiencia de uso favorable, pero de tiempo muy limitado aún (20).

La actividad de la insulina se efectúa a través de receptores para insulina (estructura proteica compuestos de dos subunidades alfa y dos beta) ubicados en las membranas plasmáticas de ciertos tejidos. La unión de la insulina a las subunidades alfa causa autofosforilación de las subunidades beta y posteriormente fosforilación de diversas proteínas intracelulares que generarán las respuestas biológicas. Entre las proteínas intracelulares que han sido identificadas como sustratos de fosforilación, la más estudiada es el sustrato para receptor insulínico 1 or IRS-1, que activará entre otras a la enzima PIK3 (phosphatidylinositol 3-kinase) y que luego de una sucesión de eventos logra la migración hacia la membrana celular de las moléculas transportadoras de glucosa GLUT 4, las que permitirán la entrada de la glucosa a la célula (18, 22).

Cada fase de los procesos descritos es de gran complejidad, y pueden alterarse por diversas causas, modificando la respuesta a la insulina. La intervención terapéutica intentará lograr la presencia de GLUT 4 funcionales en la membrana celular.

Los fármacos sintetizados para este objetivo son conocidos como **sensibilizadores a la insulina** siendo las **tiazolidinendionas** (TZD) (23, 24) los principales exponentes. Estos fármacos activan a un grupo de proteínas nucleares denominadas PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*; o, receptor activado por proliferadores peroxisomales) llamadas así al ser descubiertas por su capacidad proliferativa de

los peroxisomas en el tejido hepático de rata, no en humanos. Se han identificados 3 distintos isotipos de PPAR (a, b, g), todas con diferentes ligandos endógenos específicos. Al ser activados farmacológicamente, estos receptores nucleares se unen con el receptor del ácido 9 cis-retinoico (Retinoid X Receptor, RXR) y cofactores específicos formando heterodímeros que ubicarán secuencias nucleotídicas específicas de ciertos cromosomas para activar o reprimir la expresión de ciertos genes. Los receptores PPAR g son el sustrato de las TZD que modulan la expresión génica de proteínas involucradas en el metabolismo lipídico e hidratos de carbono, destacando la activación para la transcripción del gen que codifica el transportador de glucosa en la membrana celular, el GLUT4 (24).

La metformina también debe ser considerado dentro del grupo de sensibilizadores, atribuyéndole la capacidad de aumentar la translocación de isoformas de transportadores de glucosa de GLUT-1 y GLUT-4 en diferentes tipos de células impidiendo el desarrollo de resistencia a la insulina en cultivos de hepatocitos y adipocitos expuestos por largos períodos de tiempo a altas concentraciones de insulina (17).

INTERROGANTES EN EL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DIABETES TIPO 2

¿Cuándo iniciar el tratamiento farmacológico oral al paciente diabético tipo 2?

La disminución de la respuesta funcional de las células beta cercana a un 80% al momento del diagnóstico (13), una disminución y resistencia al rol estimulador de las incretinas (20, 21) y la conocida existencia de complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares, son el fundamento para que tanto las guías de las asociaciones científicas de diabetes americanas y europeas recomienden la intervención farmacológica desde el momento del diagnóstico. Es consenso la necesidad de protección a los remanentes de células beta, la sensibilización de receptores de insulina en parénquimas reconocidamente resistentes (músculo e hígado) e intento de corrección en la regulación de la gluconeogénesis (5, 7, 12, 13).

¿Qué fármaco utilizar como primera línea en la diabetes tipo 2?

Metformina, única biguanida disponible en el mercado, es el medicamento ampliamente aceptado por sus características farmacológicas que se acomodan a los objetivos descritos (3, 4, 5, 7, 13, 17). La intolerancia digestiva observada en diferentes series cercanas al 20% de las prescripciones, a pesar de dosificación progresiva y la inclusión de formulación de liberación prolongada, o la presencia de insuficiencia renal, cardíaca o pulmonar, requieren considerar medicamentos alternativos. Por otro lado, la propiedad atribuida de disminuir el peso corporal la posterga en el paciente enflaquecido. Las sulfonilureas, son la elección en este tipo de situaciones, recomendadas en las guías clínicas de la ADA, ALAD, IDF (4, 5, 25) y otras. Esta elección considera en gran medida los bajos costos, su gran potencia hipoglucémica y la posibilidad de dosificación amplia utilizando cualquiera de los fármacos de la familia (5). No es concordante con el objetivo de preservar células beta, ya que se les describe un efecto

de incremento de apoptosis en su actividad (13, 25) y como principal efecto no deseado alta frecuencia de hipoglicemias (26).

Otra alternativa sugerida es el inicio de tratamiento con monoterapia de tiazolidinedionas, fármacos sensibilizadores de receptores de insulina, que se ajustan más al objetivo de revertir el proceso fisiopatológicos de resistencia a la acción de la insulina en el desarrollo de diabetes tipo 2 (5, 23), pero los efectos no deseados, tanto de fármacos individuales como del grupo entero, que se han demostrado en el tiempo de su uso agregado a su elevado costo, las han postergado de ser reconocidas como fármacos de uso masivo.

Los fármacos similares de GLP1, exenatide y liraglutide, junto con ser una muy buena alternativa en el control de la glicemia, tienen el destacable efecto de bajar el peso corporal, a través de la disminución del apetito y retardo del vaciamiento gástrico. Pero se administran solamente en forma subcutánea, no están disponibles por vía oral, factor que asociado a su elevado costo aleja la aceptación del paciente a su uso (27, 28, 29). Las gliptinas, recientemente introducidas al mercado son otra alternativa de uso como monoterapia en pacientes intolerantes a metformina, o inhabilitados para su administración. Con un mecanismo de acción reconocida que minimiza los riesgos de hipoglicemia, su efecto neutro sobre el peso corporal, se les describe además un efecto de protección sobre la apoptosis de células beta. Sin embargo, el corto periodo de uso clínico y baja potencia agregado a sus costos aun elevados, la han dejado fuera de las sugerencias en las guías clínicas (30, 31, 32). La percepción acerca de este grupo en la bibliografía es favorable y se espera el término de trabajos de largo plazo para comprobar su efectividad en el tiempo de uso sobre los objetivos terapéuticos, y la ausencia de efectos no deseados.

Las alfa glucosidasas, dirigidas a evitar la excursión de glicemia exagerada e hiperglicemia post prandial, causada por la disminución o ausencia de la primera fase de la secreción de insulina, se debe considerar como alternativa (33, 34) al igual que los secretagogos rápidos y de corta vida media, las meglitinidas (35). Sus principales detractores son en el primer grupo, la gran deserción a tratamiento por los efectos no deseados en intestino, y en relación a las meglitinidas las alejan de su uso masivo el costo y la necesidad de dosificación en múltiples dosis diarias. A estas últimas también se les ha descrito un rol favorecedor de la apoptosis de células beta.

El uso de fármacos dirigidos a reducir el peso corporal, en pacientes con IMC mayor a 27 Kg/m², asociado a un hipoglicemiante o un no hipoglicemiante, puede ser una alternativa con bases en la fisiopatología de la enfermedad. Para tal efecto se dispone de orlistat y sibutramina. Estos fármacos no deben ser considerados como monoterapia para el tratamiento de diabetes mellitus, solo son complementarios.

¿Qué cuidados tener al inicio de un hipoglicemiante oral?

El principal riesgo del tratamiento farmacológico en diabetes mellitus es la hipoglicemia (26). Sobre todo en el periodo de impacto diagnóstico el buen cumplimiento de las indicaciones acerca de la dieta e incentivo al

ejercicio, hace necesario un estrecho control de los fármacos indicados, principalmente con los secretagogos, los que deben ser ajustado para alcanzar los objetivos trazados.

La educación acerca de los efectos del fármaco, utilizando un lenguaje simple, ayudan a identificar los efectos no deseados y lograr una buena adhesión y resultados en la terapia (5). Se considera indispensable en la prescripción establecer los horarios y especificar la relación con los alimentos en la administración de fármacos hipoglicemiantes.

¿Cuándo utilizar combinación de fármacos?

La dificultad en lograr los objetivos de control propuestos y la complejidad en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2, muy bien interrelacionados por el Dr. De Fronzo como "octeto ominoso" (13), dando participación a los músculos, hígado, célula beta, células grasas, tracto gastrointestinal, células alfa, renal y cerebro, apoyan la propuesta del uso de fármacos combinados (36). El efecto sinérgico producido con el uso combinado de distintas clases de fármacos conlleva la disminución de dosis individuales de cada uno de ellos para obtener resultados esperados. Las guías clínicas sugieren el uso de tales combinaciones como parte de segundas líneas de tratamiento, cuando no se ha logrado obtener resultados deseados con monoterapia (3, 4, 5, 6).

¿Cuales fármacos combinar?

El efecto sinérgico se ha logrado con la unión de fármacos que actúan en diferentes eventos dentro de la cadena metabólica. Se encuentran disponibles las siguientes mezclas.

- sulfonilureas (glibenclamida, glimepiride) con metformina, usada cuando se fracasa con la monoterapia de alguna de ellas.
- sulfonilurea (glimepiride) asociado a tiazolidinediona, usada al haber contraindicación de metformina o tenga mala tolerancia. Ambos fármacos aumenta el peso del paciente.
- tiazolidinediona (roxiplitasona) con metformina, resulta una combinación de interés al tener ambos la categoría de sensibilizadores pero en diferentes puntos, además metformina agrega su efecto de inhibir la gluconeogénesis. No hay actividad secretagoga.
- gliptinas (sitagliptina, vildagliptina) con metformina, recientemente aparecidas actúan a través de metformina sobre la sensibilidad de la célula y reduciendo la gluconeogénesis y con las gliptinas modulando la secreción de insulina y protegiendo la célula beta de la actividad apoptótica.

Todas las anteriores ya han sido aprovechadas por las casas farmacéuticas con la elaboración de combinaciones en un solo comprimido a diferentes dosis.

En diabetes tipo 2 se acepta el uso de fármacos orales asociados a insulina:

- sulfonilureas + insulina: paciente con glicemias de ayuno elevadas o sin éxito con monoterapia o asociación metformina + sulfonilureas o meglitinide.
- metformina + insulina: útil en paciente con sobrepeso que no se logra controlar solo con insulina o habiéndose agregado ya sulfonilureas o meglitinide.

- Inhibidores de alfa glucosidasa + insulina: útil en pacientes con insulino-terapia que no logran control adecuado en glicemia post prandial.

SITUACIONES ESPECIALES

Insuficiencia Renal:

Aproximadamente un 30% de los pacientes diabéticos tipo 2 con más de 20 años de evolución presentará algún grado de afección renal luego de un prolongado deterioro progresivo (37). La continuidad o elección de un nuevo fármaco hipoglicemiante en etapa de la enfermedad deberá considerar las diferentes modificaciones ocurridas en la farmacocinéticas de los medicamento en estado de insuficiencia renal.

Los cambios sucedidos en absorción (por edema y retardo de vaciamiento gástrico), volumen de distribución, unión a proteínas (cuantitativamente por hipoalbuminemia y cualitativamente por alteración de la estructura terciaria) y disminución de la excreción de contenidos por la vía renal resultan de máxima relevancia. Cabe destacar que la mayoría de los fármacos utilizados en diabetes tipo 2, incluyendo la insulina, tienen excreción propia o de metabolitos activos por vía renal (38). Se desprende entonces, la necesidad absoluta de conocer la función renal efectiva en nuestro paciente antes de hacer prescripción de un medicamento hipoglicemiante, ya sea por contraindicación o ajuste de dosis ajustándola a la función renal remanente. La hipoglicemia causada por acúmulo de droga activa o algunos de sus metabolitos es el riesgo de complicación más grave en el paciente nefrópata pudiendo llegar a tener consecuencias permanentes o compromiso vital (26, 39); según sea el fármaco causal y su cuantía el tratamiento considera la necesidad de hospitalización y observación prolongada por recidivas tardías.

Los fármacos útiles en esta condición son los de metabolismo hepático y excreción biliar, como la repaglinida, secretagogo del grupo meglitinidas cuya excreción por vía biliar en un 92%, (la nateglinida no tiene igual metabolización) y la sitagliptina, inhibidor de la enzima DPP-4, cuya dosis se debe corregir según el clearance de creatinina (31).

Las sulfonilureas tienen metabolismo hepático con eliminación de sus metabolitos por vía renal por lo que no se aconseja su uso en insuficiencia renal (39). También se contraindican en insuficiencia renal las alfa glucosidasas (34) y las biguanidas (17) (metformina), estas últimas por incrementar el riesgo de acidosis láctica en el entorno urémico.

Las tiazolidinedionas no tienen contraindicación por su vía metabólica (23, 38), pero el riesgo de uso en insuficiencia cardiaca y sus efectos no deseados aumentando la permeabilidad de los tejidos al agua, la convierten en un factor de riesgo en presencia de estados hipervolémicos, como lo es la insuficiencia renal (40, 41).

En general, en estados conocidos de insuficiencia renal se prefiere el uso de pequeñas dosis de insulina de acción prolongada, de ser necesario apoyo extra puede usarse dosis tituladas de repaglinida intentando evitar el uso de insulina de acción rápida como apoyos pre-prandial.

Enfermedades Hepática

Se ha sugerido un riesgo dos veces superior de enfermedad hepática en los pacientes diabéticos (42). La terapia de la diabetes tipo 2 con hipoglicemiantes orales en pacientes con reconocida disfunción hepática se dificulta ya sea por la alteración de metabolización de los hipoglicemiantes orales, como por la posibilidad de toxicidad hepática que poseen algunos de ellos. Se le reconoce capacidad de hepatotoxicidad a algunas sulfonilureas (clorpropamida, gliburida, glipizida, tolbutamida), tiazolidinedionas (roglitazona, pioglitazona), y acarbosa. No se describe hepatotoxicidad en meglitinidas ni en metformina, aun cuando esta última no es recomendada en presencia de daño hepático crónico ni alcoholismo por especial riesgo de acidosis láctica en estos pacientes (17).

Las guías clínicas sugieren como tratamiento hipoglicemiante oral en pacientes hepatópatas, iniciar la terapia con sulfonilurea de vida media corta, pasando rápidamente a insulina al no cumplirse los objetivos de control metabólico.

La metformina y las tiazolidinedionas en su rol de sensibilizadores a la acción de insulina son especialmente útiles en pacientes con esteatosis hepática (17, 43). Respecto a estas últimas, facilitan la diferenciación celular hacia adipocitos maduros en el tejido muscular y grasa, mejorando así el depósito de ácidos grasos libres (AGL) e impidiendo el depósito excesivo de AGL en el hígado, al mismo tiempo que incrementan los niveles de adiponectina. Tanto roglitazona como pioglitazona pueden causar incrementos transitorios de transaminasas. El riesgo de falla hepática aguda es muy inferior y no comparable, con el descrito para troglitazona, medicamento de esta familia que debió ser retirado del mercado por esta causa (23).

Hipoglicemiantes orales en paciente cardíopata

En 1970 el The University Group Diabetes Program (UGDP) dió a conocer los resultados de un estudio epidemiológico que observaba los efectos terapéuticos de ciertos fármacos orales en la evolución y compromisos de la diabetes, este demostraba una mayor mortalidad en los pacientes tratados con tolbutamida (44). Durante un largo periodo se discutió acerca de errores de muestreo, falla de tratamiento y errores estadísticos, hasta que esta afirmación debió ceder ante la evidencia del estudio UKPDS que demostraba la gran utilidad del manejo farmacológico de la diabetes en el intento de normoglicemia 45. Aceptado el rol de la hiperinsulinemia junto a otros factores en la etiopatogenia de la enfermedad macrovascular, los objetivos en el tratamiento de la diabetes mellitus no solo persiguen la reducción de la glicemia sino el intento de disminuir la enfermedad cardiovascular y la mortalidad por esta causa (2, 13). De acuerdo a lo descrito es de gran interés la evaluación de cada fármaco utilizado en torno a su efecto sobre la mortalidad cardiovascular.

En junio del año 2007, el Dr. Steven Nissen de la Cleveland Clinic, Cleveland, da a conocer a la comunidad científica un metaanálisis que revela un aumento de eventos coronarios y mortalidad cardiovascular atribuidos al tratamiento con roglitazona (46). Diversas reacciones han ocurrido desde esa fecha, en el intento de evidenciar lo contrario por la

casa farmacéutica Glaxo, pero la reciente apertura del estudio RECORD (junio 2009), diseñado para comparar rosiglitazona con sulfonilurea y metformina, no logro revertir las evidencias expuestas por Nissen en pacientes que utilizan el fármaco (47). Aún cuando sigue en el mercado, como monoterapia y asociada a metformina o a glibemipiride, las distintas sociedades científicas las mantienen proscrita de sus guías de recomendaciones, aclarando que al momento de referirse a tiazolidinedionas lo hacen apuntando a pioglitazona. Esta última ha mantenido vigencia por el rol protector sobre el riesgo cardiovascular al actuar favorablemente optimizando el perfil lipídico.

El aumento de la permeabilidad capilar atribuido a las tiazolidinedionas contraindican su prescripción en pacientes con insuficiencia cardíaca (47), al mismo tiempo la hipoxia tisular en áreas limítrofes, tanto en

esta condición como en insuficiencia respiratoria predisponen a acidosis láctica, situaciones que contraindican el uso de metformina (17).

El uso de glibenclamida ha sido cuestionado en presencia de cardiopatía coronaria, al postularse la inhibición de los receptores SUR2A que actúan como parte del mecanismo de protección a la isquemia celular en los miocitos miocárdicos (48).

Respecto a los medicamentos similares a incretinas e inhibidores DPP- 4 no se tiene información de largo plazo; se atribuye a las incretinas una actividad natriurética que ayuda favorablemente en la conservación de la volemia y manejo de la hipertensión arterial del paciente diabético tipo 2 (28).

FIGURA 1. ALGORITMO DE LA ASOCIACIÓN AMERICANA DE DIABETES PARA LA INICIACIÓN Y AJUSTE DE TRATAMIENTO EN DIABETES TIPO 2. ADAPTADO DE DIABETES CARE. 2009;32:e59

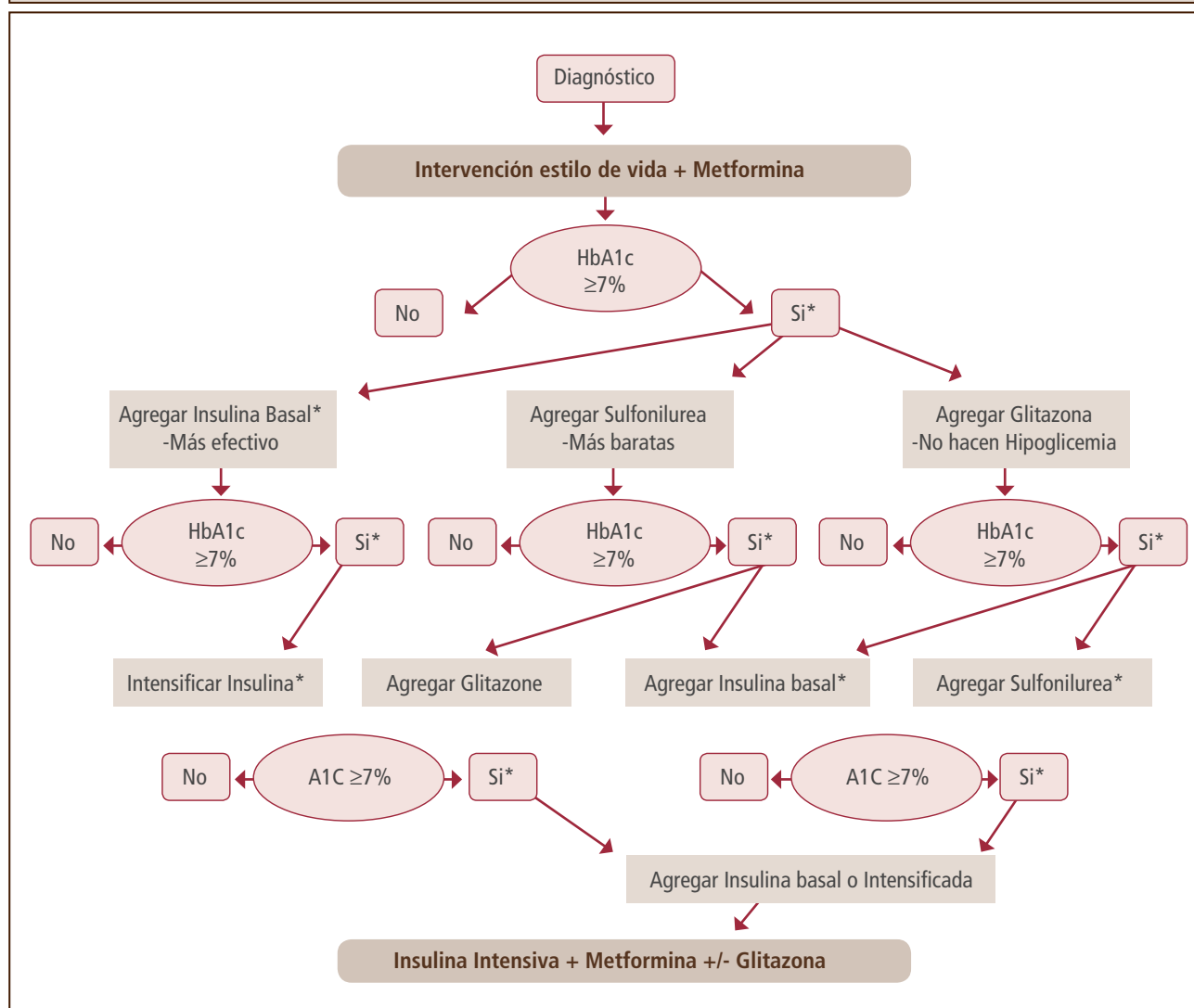


TABLA. EFICACIA EN LA REDUCCIÓN DE HbA1c DE LOS DIFERENTES HIPOGLICEMIANTE ORALES

INTERVENCIÓN	REDUCCIÓN DE HbA1c (%) MONOTERAPIA
Metformina	1,0-2,0
Insulina	1,5-3,5
Sulfonilureas	1,0-2,0
Glitazonas	0,5-1,4
Agonistas GLP-1	0,5-1,0
Inhibidores alfa-glucosidasas	0,5-0,8
Glinidas	0,5-1,5
Inhibidores DPP-4	0,5-0,8

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hauber A, Gale E. The market in diabetes. *Diabetología* 2006;49:247-52.
2. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes 2008 (Position Statement). *Diabetes Care* 2008;31 Supl 1:12-54.
3. European Diabetes Policy Group: A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 1999;16:716-30.
4. IDF Clinical Guidelines Task Force. Directrices mundiales para la diabetes tipo 2: recomendaciones para el tratamiento convencional, integral y mínimo. *Diabet Med* 2006;23:579-93.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
6. Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2007;147:386-99.
7. Bloomgarden Z. Approaches to Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1697-1703.
8. Global Guideline for Type 2 Diabetes. International Diabetes Federation Task Force [serial online] 2005. Disponible en: <http://www.idf.org/webdata/docs/IDF%20GGT2D.pdf>
9. Inzucchi S. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 Diabetes. *JAMA* 2002;287:360-72.
10. Lebovitz H. Oral antidiabetic agents: 2004. *Med Clin North Am* 2004;88:847-63.
11. Siperstein M, Foster D, Knowles H, Levine R, Madison L. Control of blood glucose and diabetic vascular disease. *N Engl J Med* 1977;296(1):1060-63.
12. Grill V, Bjorklund A. Overstimulation and beta-cell function. *Diabetes* 2001;50 Supl 1:122-24.
13. DeFronzo R. From the Triumvirate to the Ominous Octet—A New Paradigm for the Treatment of T2DM. *Diabetes* 2009;58:773-95.
14. Grant R, Moore A, Florez J. Genetic Architecture of Type 2 Diabetes: Recent Progress and Clinical Implications. *Diabetes Care* 2009 Jun;32(6):1107-14.
15. Beuers U, Jungermann K. Relative contribution of glycogenolysis and gluconeogenesis to basal, glucagon- and nerve stimulation-dependent glucose output in the perfused liver from fed and fasted rats. *Biochem Int* 1990;21:405-15.
16. Kelley D, Schimel D, Bidot P, Freedman Z, Haag B, Podlecki D, et al. Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21:2056-61.
17. Bailey C, Path M, Turner R. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-79.
18. Koster J, Permutt M, Nichols C. Diabetes and Insulin Secretion: The ATP-Sensitive K+ Channel (KATP) Connection. *Diabetes* 2005;54(11):3065-72.
19. Doyle M E, Egan J M. Pharmacological agents that directly modulate insulin secretion. *Pharmacol Rev* 2003;55(1):105-31.
20. Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulindependent) diabetes. *Diabetología* 1986;29:46-52.
21. Drucker D. Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibition and the Treatment of Type 2 Diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007;30:1335-43.
22. Saltiel A. New Perspectives into the Review Molecular Pathogenesis and Treatment of Type 2 Diabetes. *Cell* 2001;104:517-29.
23. Yki-Jarvinen H. Drug therapy: Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004;351(11):1106-18.
24. Uauy D, Martínez J, Rojas C. Nutrición molecular, papel del sistema PPAR en el metabolismo lipídico y su importancia en obesidad y diabetes mellitus: regulation of lipid metabolism by peroxisome proliferator activated receptors (PPAR). Their relationship to obesity and diabetes mellitus. *Rev. méd. Chile* 2000;128(4):437-46.

25. Guías 2006 de la Asociación Latinoamericana de Diabetes para el diagnóstico y manejo de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Rev ALAD [serial online] 2006. Disponible en: <http://revistaalad.com.ar/website/guias.asp>
26. Rydberg T, Jönsson A, Roder M. Hypoglycemic Activity of glyburide (Glibenclamida) metabolites in humans. *Diabetes Care* 1994;17:1026-30.
27. Bunck M, Diamant M, Cornér A, Eliasson B, Malloy J, Shaginian R, et al. One-Year Treatment With Exenatide Improves β -Cell Function, Compared With Insulin Glargine, in Metformin-Treated Type 2 Diabetic Patient. *Diabetes Care* 2009 May;32:762-68.
28. Drucker D. The biology of incretin hormones. *Cell Metabolism* 2006;3(3):153-65.
29. Duffy N, Green B, Irwin N, Gault V, McKillop A, O'Harte F, et al. Effects of antidiabetic drugs on dipeptidyl peptidase IV activity: nateglinide is an inhibitor of DPP IV and augments the antidiabetic activity of glucagon-like peptide-1. *European Journal of Pharmacology* 2007;568(1-3):278-86.
30. DeFronzo R, Ratner R, Han J, Kim D, Fineman M, Baron A. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1092-1100.
31. Nauck M, Meininger G, Sheng D, Terranella L, Stein P, Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:194-205.
32. Miller S, St Onge E. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1336-43.
33. Chiasson J, Josse R, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M, et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-77.
34. Balfour J, McTavish D. Acarbose: an update of its pharmacology and therapeutic use in Diabetes Mellitus. *Drugs* 1993;46:1025-54.
35. Furlong N, Hulme S, O'Brien S, Hardy K. Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy. *Diabetes Care* 2002;25:1685-90.
36. Strowig S, Avilés-Santa M, Raskin P. Improved glycemic control without weight gain using triple therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:1577-83.
37. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenti P. Nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2002;346:1145-51.
38. National Kidney Foundation K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39:1-66.
39. Krepinsky J, Ingram A, Clase C. Prolonged sulfonylurea-induced hypoglycemia in diabetic patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000;35:500-5.
40. Budde K, Neumayer H, Fritsche L, Sulowicz W, Stompôr T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:368-74.
41. Kermani A, Garg A. Thiazolidinedione-associated congestive heart failure and pulmonary edema. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1088-91.
42. Tolman K, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan M. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 2007;30:734-43.
43. Belfort R, Harrison S, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2000;343:2297-307.
44. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19 Suppl 2:747-830.
45. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.
46. Nissen S, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007;356:2457-71.
47. Home P, Pocock S, Beck-Nielsen H, Curtis P, Gomis R, Hanefeld M, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009;373:2125-35.
48. Contreras F, Romero B, Suárez N, González M, Fouilloux C, Guevara E, et al. Receptores Sur y Sulfonilureas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. *AVFT* 2002 Jul;21(2):148-55.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.