



BOLETÍN DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA



Vol. 1, Nº 1/2002

ANTIDIABÉTICOS ORALES

SANCHEZ RODRIGUEZ F.* , MONTESINOS ORTÍ S.**
* Farmacéutico de Atención Primaria de Cartagena. **FIR III. H. "Santa María de Rosell"

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica de etiología y clínica heterogénea, caracterizada por hiperglucemia como resultado de defectos en la secreción de insulina, la acción de la misma o ambas. La hiperglucemia crónica en la diabetes se asocia con lesiones a largo plazo, fundamentalmente ojos, riñón, sistema nervioso y corazón.

Frente a la tradicional clasificación de la diabetes (insulinodependiente y no insulinodependiente) la Asociación Americana de Diabetes recomienda que se considere la siguiente clasificación de la diabetes:

- Diabetes tipo I (etiología autoinmune o idiopática).
- Diabetes tipo II (producción insuficiente o resistencia a la insulina).
- Otros específicos (defectos genéticos que afectan a la función de las células β o a la acción de la insulina, diabetes asociada a endocrinopatías, inducida por fármacos, asociada a infecciones, asociada a síndromes genéticos).
- Diabetes gestacional.

La diabetes tipo II constituye una patología muy prevalente entre las personas maduras. Se estima que el 20% de los mayores de 75 años la padecen en mayor o menor medida. Los factores que contribuyen a la hiperglucemia son:

- Aumento de la resistencia a la insulina (causa principal de la hiperglucemia basal):
 - En tejidos periféricos disminuye la captación de glucosa.

- En el hígado aumenta la liberación hepática de glucosa.

- Disminución de la secreción de insulina por las células β del páncreas, lo que conlleva a la disminución de la captación periférica de glucosa y a la alteración de la supresión de la producción hepática de glucosa (hiperglucemia posprandial).

Los fármacos que se han ido desarrollando tratan de dirigirse hacia alguno de estos efectos.

El tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo II puede resumirse como sigue:

- Aumento de la sensibilidad a la insulina endógena:
 - Biguanidas.
 - Tiazolidindionas.
- Aumento de la secreción / liberación de insulina endógena:
 - Sulfonilureas.
 - Meglitinidas y análogos.
- Reducción de la absorción digestiva de glucosa:
 - Inhibidores de las alfa-glucosidasas.
 - Fibra vegetal y derivados.
- Aporte exógeno de insulina.

CRITERIOS DE UTILIZACIÓN DE ANTIDIABÉTICOS ORALES

La antidiabéticos orales sólo se usan en la diabetes no dependiente de insulina (de madurez o tipo II) estable, no complicada con cetosis. Sulfonilureas y biguanidas tienen una potencia hipoglucémica muy parecida. La mayoría de autores aconsejan intentar corregir la hiperglucemia a base de dieta, ejercicio y pérdida de peso y recurrir a los antidiabéticos orales únicamente en los casos donde

no sean suficientes las medidas dietéticas. Comenzar con sulfonilureas es una práctica usual aunque debe considerarse la metformina en pacientes obesos.

En el caso de fracaso secundario de la sulfonilurea, la asociación con metformina o con acarbosa puede tener efectos aditivos y es posible así prolongar el control. En último caso se recurre a la insulina.

La introducción de las meglitinidas no ha modificado sustancialmente el panorama del tratamiento de la diabetes tipo II, aunque puede mejorar levemente el control de la hiperglucemia postprandial, uno de los problemas típicos de estos pacientes, al estimular más rápidamente la secreción de insulina que las sulfonilureas.

El papel terapéutico de las tiazolidindionas está circunscrito, por el momento, a su uso en combinación con otros antidiabéticos orales en diabetes tipo II con control glucémico insuficiente a pesar de recibir la dosis máxima tolerada en monoterapia con metformina o sulfonilurea. Se utiliza combinada con metformina solo en pacientes obesos o con sulfonilurea solo en pacientes con intolerancia a metformina o en los que la metformina está contraindicada.

SULFONILUREAS

Actúan en primera instancia estimulando la secreción de insulina. Para que sean eficaces debe existir un mínimo de función pancreática. Existe evidencia de que las sulfonilureas tienen una segunda acción a largo plazo aumentando la respuesta metabólica a la insulina circulante, posiblemente al inducir la formación de nuevos receptores celulares de insulina, o bien por aumentar la sensibilidad de los ya existentes. Han demostrado su eficacia en reducir el conjunto de las complicaciones de la diabetes, fundamentalmente las microvasculares.

Se pueden dividir en dos grupos:

- Primera generación: Clorpropamida
Tolbutamida
- Segunda generación: Glibenclamida
Gliclazida
Glimepirida
Glipizida
Gliquidona
Glisentida

Las sulfonilureas más modernas son más potentes que las de primera generación pero eso se traduce simplemente en la administración de dosis menores, la acción hipoglucemiante es la misma y los efectos secundarios también cuando se toman a la máxima dosis efectiva. La única propiedad interesante es que la unión a proteínas plasmáticas de muchas sulfonilureas de segunda generación es de tipo no iónico y por tanto son menos susceptibles a las interacciones medicamentosas que los antidiabéticos más antiguos, los cuales pueden ser desplazados de su unión a proteínas plasmáticas por fármacos como la warfarina o los salicilatos dando lugar a cuadros hipoglucémicos.

En cuanto a la duración de acción, cuanto más larga sea menos dosis hay que administrar al día y más cómoda es la administración. Pero por el contrario, si se produce un episodio hipoglucémico, este será más prolongado.

Por ello, pese a la comodidad de la dosis única diaria, es prudente a veces recurrir a sulfonilureas de acción corta por ejemplo en pacientes ancianos con hábitos dietéticos irregulares.

La mayor parte de las sulfonilureas sufren biotransformación hepática, pero algunas se eliminan intactas por vía renal. Esto debe tenerse en cuenta en pacientes con insuficiencia renal porque podría producirse un efecto acumulativo.

En cualquier caso, la selección de la sulfonilurea depende de la experiencia del clínico más que de cualquier otro factor.

MEDICAMENTO	ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS DIARIA	COSTE DIA TTO €
Clorpropamida	Hepática y renal	24 – 72 h.	125-500 mg / 24h	0,03 – 0,11
Glibenclamida	Hepática	12 – 16 h.	2,5-20mg / 12 - 24h	0,06 – 0,25
Glimepirida	Hepática y renal	24 horas	1-4 mg / 24h	0,18 – 0,72
Gliclazida	Hepática	12 – 18 h.	40-320 mg / 24h	0,07 – 0,56
Glipizida	Hepática	6 – 10 h.	2,5-30 mg / 12 - 24h	0,08 – 0,51
Gliquidona	Hepática	2 – 4 h.	45-280 mg / 8 - 24h	0,59 – 1,24
Glisentida	Hepática	10-14 h.	2,5-20 mg / 12 - 24h	0,09 – 0,38

Varios factores pueden predecir la respuesta a las sulfonilureas. Los pacientes que probablemente van a responder mejor a las sulfonilureas tienen un diagnóstico reciente (<5 años), edad superior a 40 años, peso 110 – 160 % del peso ideal, glucemia basal < 200 mg / dl y nunca han requerido insulina o sus necesidades son inferiores a 40 UI / día.

Si se cumplen estos criterios hay que esperar que hasta un 15% de los pacientes no van a responder al tratamiento inicial (fracaso primario). De los que tienen respuesta satisfactoria, aproximadamente un 10% de pacientes cada año van a fallar en el control de la glucemia (fracaso secundario).

Bastantes fracasos secundarios pueden resolverse cambiando a otra sulfonilurea. En casos extremos se añade una biguanida al régimen de las sulfonilureas o se ensaya la acarbosa, pero muchos de los pacientes que precisan terapia combinada terminan necesitando insulina.

Interacciones: Se ha descrito que potencian su acción facilitando la hipoglucemia: alcohol, cimetidina, cloranfenicol, fenitoina, clofibrato, gemfibrozilo, dicumarínicos, IECA, IMAO, metotrexato, salicilatos, sulfonamidas. Se ha descrito que inhiben su acción potenciando la hiperglucemia: barbitúricos, corticoides, propranolol, estrógenos, furosemida, tiazidas, rifampicina.

BIGUANIDAS

Su modo de acción no es bien conocido. Precisan de la insulina para ser efectivas, pero no estimulan la producción pancreática. Tal vez el mecanismo principal resida en el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático lo que disminuiría la glucogenólisis y la gluconeogénesis, también aumenta la sensibilidad de la insulina en tejido periférico directa e indirectamente. Ejerce otros efectos de mecanismo no bien conocido que también tienen carácter anti-hiperglucemiante como la disminución de la absorción intestinal de glucosa, efecto anorexigénico.

Es el único antidiabético oral que en monoterapia ha demostrado reducir las complicaciones macrovasculares de la diabetes (infarto de miocardio). No producen hiperinsulinemia y no causan hipoglucemia.

MEDICAMENTO	ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS DIARIA	COSTE DIA TTO €
Buformina	Renal	8 - 12h	100-300 mg / 12 - 24h	0,03 – 0,11
Metformina	Renal	8 - 12h	850 mg / 8h	0,15

El efecto adverso más peligroso de este grupo de fármacos es la acidosis láctica y se minimiza siguiendo los criterios de exclusión de tratamiento:

- Antecedentes de acidosis láctica
- Insuficiencia renal (creatinina sérica >1,5 mg/dl en hombres o >1,4 mg/dl en mujeres).
- Enfermedad hepática evidenciada por valores anormales de las pruebas funcionales.
- Alcoholismo con grado suficiente para causar toxicidad hepática.
- Infección grave que puede disminuir la perfusión tisular.
- Enfermedad cardíaca o respiratoria que pueda reducir la perfusión tisular periférica o causar hipoxia central.

INHIBIDORES DE LA α GLUCOSIDASA

Acarbosa y miglitol son inhibidores de las α glucosidasas, un grupo de enzimas presentes en las vellosidades intestinales, que catalizan la formación de glucosa a partir de la sacarosa y de los oligosacáridos que se producen en la hidrólisis digestiva del almidón.

El efecto principal es disminuir el pico posprandial. El descenso de la glucemia posprandial con la acarbosa es del mismo orden que con los antidiabéticos orales. Su influencia en la glucemia en ayunas es muy escasa.

Los efectos adversos derivan de que los carbohidratos no absorbidos, son objeto de fermentación bacteriana en el colon produciendo meteorismo, distensión abdominal, diarrea, etc... Ocurren en un 30% de los pacientes tratados, obligando a interrumpir el tratamiento en un elevado número de pacientes. Son dosis – dependientes (aumentan con la dosis), tiempo – dependientes (disminuyen con el tiempo), dieta – dependientes

(aumentan con los hidratos de carbono).

Estos fármacos consiguen una leve pero significativa disminución de la hemoglobina glicosilada, uno de los principales marcadores biológicos de la diabetes mellitus. Por ello tienen interés terapéutico (solos o asociados a otros antidiabéticos) en los casos recientemente diagnosticados de diabetes de tipo II o "de madurez", así como en aquellos otros casos de pacientes mal controlados con otros tratamientos, o incluso como alternativa a los otros antidiabéticos orales convencionales en pacientes bien controlados pero con riesgos elevados de hipoglucemia (sulfonilureas) o de acidosis láctica (biguanidas). Hay que tener en cuenta que si se administran asociados a insulina o sulfonilureas, en caso de producirse hipoglucemia esta no puede tratarse con disacáridos, sino que deberá utilizarse glucosa pura.

Interacciones: reducen el efecto de la acarbosa, antiácidos, resinolectiramina y preparados de enzimas digestivos.

MEDICAMENTO	ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS DIARIA	COSTE DIA TTO €
Acarbosa	No se absorbe	6 - 8 h	50-200 mg / 8h	0,62 - 2,48
Miglitol	Renal	6 - 8 h	50-100 mg / 8h	0,57 - 1,14

TIAZOLIDINDIONAS

Actúan uniéndose selectivamente al receptor hormonal nuclear PPAR (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas), lo que implica una regulación genética a nivel de la transcripción.

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.

La activación del receptor PPAR por las tiazolidindionas incrementa la sensibilidad de las células a la insulina, pero también modula la

producción de citocinas 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.

El tratamiento combinado con sulfonilurea o metformina da lugar a un efecto aditivo sobre el control glucémico en pacientes tipo II debido a que los mecanismos de acción son diferentes pero complementarios.

Las tiazolidindionas son capaces de reducir la glucemia tanto en monoterapia como en asociación con sulfonilureas, biguanidas o insulina, pero en España se ha autorizado su uso exclusivamente en asociación a biguanidas o, en caso de intolerancia a estas últimas, en asociación a sulfonilureas.

No se ha demostrado aun los beneficios a largo plazo de la terapia con este tipo de fármacos.

Aunque el tratamiento de la diabetes tipo II no parece que vaya a sufrir modificaciones sensibles a corto plazo como consecuencia de la entrada en clínica de las tiazolidindionas, es una buena noticia que permite abrir un poco más el abanico de las opciones terapéuticas en una patología tan importante.

Aun no está claro si añadir una glitazona a metformina o sulfonilurea es una buena alternativa a comenzar con insulina en pacientes mal controlados con metformina + sulfonilurea.

Está contraindicado utilizarlas con insulina porque aumenta el riesgo de fallo cardíaco.

Interacciones: se metabolizan por el citocromo P450 y aunque no se conocen interacciones habría que tener precaución con fármacos que lo inducen (corticoides, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, carbamacepina...) o lo inhiben (antipsicóticos, celecoxib...)

MEDICAMENTO	ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS DIARIA
Rosiglitazona	Hepática / renal	24 h.	4-8mg / 24h
Pioglitazona	Hepática / renal	24 h.	15-30mg / 24h

COMBINACIÓN	Rosiglitazona / Metformina	Glibenclamida / Metformina
DOSIS DIARIA	4mg / 1,7g	5mg / 1,7g
COSTE DIARIO ADULTOS	1,62 €	0,14 €

MEGLITINIDAS

Hipoglucemiantes orales no sulfonilureas, secretagogos de acción corta. Reducen inmediatamente el nivel de glucosa en sangre al estimular la secreción de insulina por las células β de los islotes pancreáticos de forma dosis-dependiente y en función de la glucemia del paciente. En ausencia de glucosa exógena no producen liberación de insulina.

Presentan un perfil farmacológico y toxicológico similar al de las sulfonilureas, si bien parece que son capaces de controlar algo mejor la glucemia posprandial, aunque precisan una dosificación repartida a lo largo del día, coincidiendo con las principales comidas. Teóricamente tienden a producir menos desestabilización de las células del páncreas que las sulfonilureas, no obstante, este efecto, cuya evidencia científica no es muy consistente, puede atribuirse más a la corta duración de los efectos de estos fármacos, que a efectos metabólicos específicos.

Este tipo de fármacos están enfocados especialmente hacia el tratamiento de los pacientes que presentan especiales problemas con el control de la hiperglucemia posprandial y que no estén adecuadamente tratados con metformina. No se disponen de estudios comparativos con otros antidiabéticos orales especialmente indicados en el control de la hiperglucemia posprandial como acarbosa o miglitol, lo que proporcionaría una idea del verdadero nivel innovador de estos fármacos.

La comercialización de este tipo de antidiabéticos orales no modifica sustancialmente el panorama del tratamiento de la diabetes tipo II, aunque constituye una alternativa a considerar para mejorar el control de la hiperglucemia posprandial.

Interacciones: Los efectos hipoglucémicos se pueden potenciar con los IMAO, bloqueantes no selectivos, IECA, salicilatos, AINE, alcohol... Pueden reducir sus efectos los anticonceptivos orales, tiazidas, los corticoides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos.

La comercialización de la nateglinida no implica ninguna mejora farmacológica ni clínica con respecto a la repaglinida.

MEDICAMENTO	ELIMINACIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN	DOSIS DIARIA	COSTE DIA TTO
Repaglinida	Hepática	4 h.	1 mg / 8h	0,69 €
Nateglinida	Hepática	3 - 4 h.	60 mg / 8h	1,37 €

Coste medio diario en adultos para cada grupo de antidiabéticos orales

	REPAGLINIDA	GLIBENCLAMIDA	METFORMINA
DOSIS / DÍA	1 mg / 8h.	5 mg / 8-24 h.	850 mg / 8h.
COSTE / DÍA	0,70 €	0,02 - 0,07 €	0,11 €

	MIGLITOL	ACARBOSA	ROSIGLITAZONA
DOSIS / DÍA	100 mg / 8h.	100 mg / 8h.	4-8 mg / 24 h.
COSTE / DÍA	1,09 €	0,78 €	1,53 €

PAUTAS DE COMBINACIÓN DE FÁRMACOS

Existen estudios que demuestran que la combinación de fármacos proporciona nuevas herramientas para el control de la diabetes. Aunque aun no se han publicado estudios que demuestren los beneficios de la terapia combinada sobre los resultados finales (mortalidad, complicaciones de la diabetes), sí existen estudios que aportan pruebas sobre el efecto de distintas pautas de combinación en resultados intermedios (control metabólico).

- Sulfonilurea + metformina. Existe suficiente evidencia científica a favor de esta combinación, tanto en obesos como en no obesos. La mayoría de los estudios analizan la utilidad de añadir metformina tras el fracaso primario o secundario de sulfonilurea en monoterapia. Se mejora el control glucémico, disminución de hiperinsulinemia, control de la dislipemia y al disminuir las dosis necesarias de ambos fármacos se reducen también los efectos adversos.

•Sulfonilurea + inhibidores de las α glucosidasas. Se observa ligero efecto de mejora del control glucémico tras la adición de acarbosa o miglitol en pacientes no controlados con sulfonilureas.

•Sulfonilurea + glitazona. La adición de bajas dosis de rosiglitazona en pacientes tratados con sulfonilureas mejora el control glucémico.

•Metformina + acarbosa. No parece una combinación adecuada por sumarse los efectos secundarios de ambos y por que la acarbosa puede inhibir la absorción de la metformina. Algunos estudios sugieren su utilidad basándose en los distintos mecanismos de acción, metformina controlaría la glucemia basal y acarbosa la glucemia posprandial. Se ha comprobado un discreto efecto sobre el control glucémico.

•Metformina + repaglinida. Se ha comprobado que la adición de repaglinida en pacientes no controlados con metformina mejora el control glucémico.

•Metformina + glitazonas. Aunque ambos tienen acción sobre la resistencia a la insulina, la metformina actúa preferentemente sobre el hígado y las glitazonas sobre tejidos periféricos por lo que su acción puede potenciarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. Catalogo de especialidades farmacéuticas 2002. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
2. Información terapéutica del Sistema Nacional de Salud. Vol. 25, nº 2. 2001
3. Grupo de diabetes de la Sociedad Andaluza de Medicina de Familia y Comunitaria. Diabetes en medicina de familia: Guía clínica, Granada, 1997.
4. CADIME. Diabetes mellitus tipo 2: tratamiento. Monografía nº 15, 1999.
5. Fernández Fernández I, Costa Mestanza CJ, Villafuerte Fernández I. Terapia combinada en la diabetes mellitus tipo 2. Formación médica continuada en atención primaria 1997; 4: 687 – 695.
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood – glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998, 352: 837 – 853.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood – glucose control with metformine and complications in overweight patients with type 2 diabetes.
8. Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformine as an effective glucose – lowering agent: a metaanalysis. Diabetes Metab. Rev. 1995;11 suppl 1: S 57 – 62.
9. Hermann LS, Schersten B, Bitzen PO, et al. Therapeutic comparison of metformine and sulphonylurea, alone and in various combinations. A double – blind controlled study. Diabetes care 1994; 17: 1100 – 1109.

Comité de redacción: Víctor José Rausell Rausell, Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno.
Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Servicio Murciano de Salud.

El Boletín de Información Farmacoterapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia (farmac@gapmu01.insalud.es), Cartagena (farmac@gapct02.insalud.es) y Lorca (farmac@gaplc03.insalud.es).

A large, stylized cross logo composed of a single continuous line in a light pinkish-red color. The cross has rounded ends and a slightly irregular, hand-drawn appearance.

Servicio Murciano de Salud