

Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Tipo 2

Se cuenta en la actualidad con numerosos fármacos para el tratamiento de los pacientes con hiperglucemia. Se propone un algoritmo de tratamiento progresivo, en el que participan una estrategia no farmacológica y la administración de hipoglucemiantes orales, insulina o ambos.

Fuente: Global Guidelines for Type 2 Diabetes 55-62, 2012
Autor: International Diabetes Federation
Institución: International Diabetes Federation, Bruselas, Bélgica

Introducción

Los cambios en el estilo de vida sólo permiten controlar la glucemia en una proporción reducida de los pacientes diabéticos durante un lapso limitado a partir del diagnóstico de la enfermedad. Por consiguiente, se indica tratamiento farmacológico, el cual consiste en la monoterapia o la combinación de hipoglucemiantes orales, insulina o agonistas del péptido tipo 1 similar al glucagón (GLP-1).

La historia natural de la diabetes tipo 2 involucra la progresión de la disfunción de las células beta. De este modo, la insulina se considera el único fármaco con actividad hipoglucemiante que permite mantener el control de la glucemia a pesar de la progresión de la enfermedad.

Información actual

Aunque se cuenta en la actualidad con numerosos fármacos para el tratamiento de los pacientes con hiperglucemia, la disponibilidad y accesibilidad de estos productos puede resultar limitada en aquellos países de bajos recursos. Los algoritmos de tratamiento de la diabetes tipo 2 en cada nación se fundamentan en los datos disponibles, en la disponibilidad local de estos productos y en las normativas de regulación. El algoritmo ofrecido en las presentes recomendaciones se considera una estrategia general que requiere adaptación para el uso específico en cada país.

Los cambios en el estilo de vida (modificación de la dieta, incremento de la actividad física, reducción ponderal en caso de sobrepeso, abandono del tabaquismo) se consideran componentes fundamentales en el tratamiento de la diabetes tipo 2. Los pasos subsecuentes en la definición del tratamiento se basan en el eventual fracaso para alcanzar las metas de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) en períodos de 3 meses. Se requiere la verificación de la respuesta a cada terapia indicada o incremento de la dosis; en este contexto, se interrumpen aquellos tratamientos no eficaces.

En una revisión reciente en la cual se comparó la eficacia y seguridad de diversos tratamientos de la diabetes tipo 2, se señaló que la mayor parte de estas estrategias se asocian con un descenso de la HbA_{1c} de 1% (11 mmol/mol) cuando se emplean como monoterapia, con algunas excepciones. En ese análisis, se advirtió que la metformina es el tratamiento más eficaz en términos de la reducción del peso, mientras que las sulfonilureas y las glinidas incrementan el riesgo de hipoglucemia leve a moderada. Por otra parte, las tiazolidindionas se vincularon con mayor riesgo de retención hídrica, insuficiencia cardíaca y fracturas óseas. De todos modos, no

se dispuso de información suficiente para definir la eficacia comparada entre los distintos hipoglucemiantes en términos de la mortalidad por todas las causas, la morbimortalidad de causa cardiovascular y las complicaciones microvasculares.

Tratamiento

La metformina se considera en general como el tratamiento de primera elección por vía oral, con la excepción de los pacientes en los cuales el fármaco está contraindicado. Esta recomendación se fundamenta en los efectos favorables de la metformina sobre el peso corporal, así como en relación con su bajo costo y el reducido riesgo de hipoglucemia. Entre las limitaciones se citan los efectos adversos gastrointestinales y la necesidad de vigilancia de la función renal.

Entre las alternativas globales a la metformina como estrategias de primera línea se mencionan las sulfonilureas y los inhibidores de la alfa glucosidasa (IAG). Si bien las sulfonilureas representan un tratamiento eficaz, se vinculan con incremento ponderal y mayor riesgo de hipoglucemia. En estudios como el UKPDS y el ADVANCE, se ha informado que esta estrategia terapéutica se relaciona con buen pronóstico a largo plazo. En relación con los IAG, se señala que, a pesar de sus frecuentes efectos adversos gastrointestinales, estos fármacos han sido asociados con menor riesgo cardiovascular en un metanálisis de 7 estudios aleatorizados de al menos 52 semanas de duración.

En aquellos individuos en los cuales la monoterapia no resulta eficaz, se requiere el agregado de un segundo fármaco, como la incorporación de una sulfonilurea al tratamiento con metformina. Las alternativas incluyen el agregado de un IAG, un inhibidor de la dipeptil peptidasa-4 (DPP-4) o una tiazolidindiona. La elección depende de la disponibilidad, los costos y los efectos no deseados; en este sentido, la asociación de metformina y sulfonilureas se considera la terapia combinada más indicada en todo el mundo.

Los inhibidores de la DPP-4 actúan mediante el incremento de los niveles de las incretinas endógenas. Estos fármacos se asocian con reducción de la HbA_{1c} y no provocan cambios en el peso corporal; asimismo, se ha demostrado su eficacia cuando se indican en asociación con metformina, sulfonilureas o ambas. Sin embargo, no se dispone de estudios relacionados con su eficacia y seguridad a largo plazo, al tiempo que estos productos resultan relativamente costosos en muchos países.

Las tiazolidindionas son hipoglucemiantes eficaces que se indican como monoterapia o en esquemas combinados. No

obstante, su indicación se limita como consecuencia de los efectos adversos y las crecientes advertencias sobre su seguridad. Entre las reacciones no deseadas se destacan el edema periférico, la retención hídrica, el aumento de peso, la insuficiencia cardíaca congestiva y el probable incremento del riesgo de fracturas. Si bien las tiazolidindionas forman parte del algoritmo sugerido para el tratamiento, se prefieren otras alternativas.

Las alternativas de tercera línea comprenden la incorporación de un fármaco adicional por vía oral (IAG, inhibidores de la DPP-4, tiazolidindionas) o el comienzo de la administración de insulina. En este sentido, en una revisión *Cochrane* se informó que la insulina regular y los análogos se asociaban con niveles muy similares de eficacia en términos del control de la glucemia a largo plazo, con tasas similares de hipoglucemia; no se lograron conclusiones en relación con las complicaciones tardías. Las alternativas de tratamiento insulínico incluyen la administración de una dosis diaria de insulina basal o la aplicación de dos dosis diarias de premezclas. Se dispone, además, de información que permite fundamentar el uso combinado de insulina con otros hipoglucemiantes.

Se admite que los agonistas del GLP-1 constituyen una opción alternativa de tratamiento en función de su disponibilidad y costo. Estos fármacos se vinculan con reducción de la HbA_{1c}, disminución moderada del peso corporal y bajo ries-

go de hipoglucemia, aunque se han relacionado con efectos adversos gastrointestinales y un presunto incremento de la predisposición a la pancreatitis.

Como estrategia de cuarta línea se ha propuesto el uso de insulina en pacientes con resultados inadecuados de la combinación de tres hipoglucemiantes orales o, bien, la intensificación del tratamiento insulínico con aplicaciones basales y prandiales. La información disponible para el uso de bombas de insulina en los pacientes con diabetes tipo 2 se considera aún insuficiente.

Información adicional

Se dispone de formulaciones genéricas de metformina y sulfonilureas de bajo costo. En cambio, los tratamientos más recientes son en general más onerosos. Cuando los costos elevados constituyen un factor limitante, la insulina NPH y la insulina humana pueden considerarse aún alternativas útiles y eficaces.

En aquellas etapas en las cuales se realizan cambios sistemáticos en el consumo de alimentos, como el Ramadán, se requiere el ajuste de los tratamientos hipoglucemiantes, con especial énfasis en la insulina. Se propone la reducción de la dosis de insulina ante la disminución del aporte calórico total, mientras que, en otros casos, se recomienda la redistribución de la dosificación sin disminución asociada.