



## ANTIDIABÉTICOS ORALES

### INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es un conjunto de enfermedades metabólicas de etiología y clínica heterogénea, caracterizadas 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 en los ojos, riñón, sistema nervioso y corazón.

La diabetes de tipo 2 (producción insuficiente o resistencia a la insulina) 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. Cada día es mayor la evidencia acumulada de que la resistencia a la insulina o la hiperinsulinemia resultante está estrechamente relacionada no sólo con la diabetes de tipo 2, sino con el denominado síndrome X o síndrome de resistencia a la insulina, que incluyen hipertensión, dislipemia e hipercoagulación.

Aunque la diabetes tipo 2 es la forma más común de diabetes mellitus, a menudo es calificada como diabetes "leve" e históricamente ha sido tratada de una forma mucho menos agresiva que la DM tipo 1. La comunidad médica se ha dado cuenta de que la diabetes tipo 2 es una condición seria que debe ser manejada en el contexto de un síndrome metabólico. En el momento del diagnóstico, muchas personas con diabetes tipo 2 ya tienen evidencia de enfermedad macrovascular y microvascular. Un mejor control de la glucemia reduciría el comienzo y la progresión de las complicaciones microvasculares y el control de la presión sanguínea también reduciría las complicaciones macrovasculares.

La dieta, el ejercicio y otros cambios en el estilo de vida son claves en el tratamiento de la DM tipo 2 pero, desafortunadamente estas medidas solas, por lo general, no son suficientes para alcanzar el control en la mayoría de los pacientes y es necesario recurrir a los fármacos.

Hasta 1995, sólo las sulfonilureas y la insulina estaban disponibles para tratar la DM tipo 2. Desde entonces han sido aprobados otros fármacos por la FDA (tiazolidindionas, inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas, metformina, meglitimidas) y muchos otros agentes con diferentes mecanismos de acción están en desarrollo (continúa la investigación en nuevas rutas de liberación de insulina y podría proporcionar preparaciones de insulina oral o inhalada en un futuro).

Estos agentes dan a los médicos y pacientes más opciones, pero hay una confusión considerable sobre cuál de ellos usar inicialmente como monoterapia y cómo deberían ser utilizados en combinación con otros o con insulina. El objetivo debería ser el regimen más simple y seguro que proporcione al paciente el mejor control glucémico posible.

### TRATAMIENTO CON ANTIDIABÉTICOS ORALES

Los antidiabéticos orales son un grupo heterogéneo de fármacos, tanto desde el punto de vista químico como de su mecanismo de acción. Están indicados en el tratamiento de la DM tipo 2 cuando, después de utilizar medidas higiénico-dietéticas durante 3-6 meses, el control glucémico no es adecuado.

En la actualidad se dispone de 5 grupos de antidiabéticos orales que pueden utilizarse solos, asociados y, en ocasiones, junto a insulina:

1. Sulfonilureas
2. Meglitimidas (derivados del ácido carbamoil metilbenzoico)
3. Biguanidas
4. Tiazolidindionas (glitazonas)
5. Inhibidores de las  $\alpha$ -glucosidasas

El criterio para la selección de un fármaco está condicionado por:

- Las características del paciente: estado de la enfermedad, peso, edad, función renal, etc.
- Las propiedades farmacológicas de los antidiabéticos disponibles: mecanismo de acción, efectos adversos, perfil de seguridad, etc.

### SULFONILUREAS

Actúan en primer lugar estimulando la secreción de insulina, pero existe evidencia de que las sulfonilureas tienen una segunda acción a largo plazo aumentando la respuesta metabólica a la insulina circulante.

Las sulfonilureas se suelen dividir en dos grupos, las de Primera generación como Clorpropamida, y las de Segunda generación como Glibenclamida, Gliclazida, Glimeprida, Glipizida, Gliquidona, Glisentida.

Las sulfonilureas más modernas son más potentes que las de la primera generación, pero ello se traduce simplemente en la administración de dosis menores. Es importante reconocer que todas las sulfonilureas son igual de efectivas para disminuir la glucosa sanguínea cuando se administran dosis equipotentes. Los efectos secundarios de todas ellas son también los mismos.

Las sulfonilureas de primera generación se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas, lo que supone interacciones

medicamentosas, ya que pueden ser desplazados de la unión a proteínas plasmáticas por fármacos como la warfarina, salicilatos y otros agentes, dando lugar a cuadros hipoglucémicos. La unión a proteínas plasmáticas de muchas sulfonilureas de segunda generación es de tipo no iónico y, por tanto, son menos susceptibles a este tipo de interacciones.

La característica diferencial más importante es la farmacocinética, especialmente la duración de acción y la vía metabólica principal.

#### Mecanismo de acción

- **Efectos pancreáticos:** Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina desde las células pancreáticas y aumentan la sensibilidad de las células a la glucosa. Ha sido identificado un receptor específico de sulfonilureas acoplado al canal de potasio dependiente de ATP en la célula, se cree que las sulfonilureas inhiben este canal. Como resultado se produce un bloqueo del flujo de K<sup>+</sup>, el potencial de membrana disminuye provocando una despolarización prolongada de la membrana. Entonces los canales de calcio voltaje-dependientes se abren, incrementando la concentración de calcio intracelular. El aumento del calcio citosólico hace que los gránulos de insulina se desplacen hacia la superficie celular, donde su contenido es liberado por exocitosis hacia el torrente circulatorio.

- **Efectos extrapancreáticos:** Las sulfonilureas pueden normalizar la producción hepática de glucosa y revertir parcialmente la resistencia a la insulina en tejidos periféricos en pacientes con diabetes tipo 2.

En los primeros meses de tratamiento con sulfonilureas se produce un aumento de la concentración de insulina plasmática en ayuno, pero conforme avanza el tratamiento los niveles plasmáticos de insulina pueden ir descendiendo, aunque la tolerancia a la glucosa mejora. De ahí que se piense que la acción mantenida de las sulfonilureas se deba no sólo a la acción secretora de insulina, sino también a un mejor aprovechamiento de la acción de la hormona en los tejidos. Las sulfonilureas pueden aumentar la acción hipoglucemiante de la insulina exógena, se atribuye a una acción sobre el receptor insulínico o a algún proceso posterior a su activación.

#### Farmacocinética

Por lo general se absorben bien por vía oral. Los alimentos no entorpecen la absorción del fármaco pero pueden retrasar el tiempo para conseguir niveles pico de algunos agentes. La absorción disminuye en situación de hiperglucemia.

Presentan una fuerte unión a proteínas plasmáticas (88-99%), principalmente a albúmina, pudiendo sufrir interacciones medicamentosas con numerosos fármacos por desplazamiento. Las características de unión varían entre las diferentes sulfonilureas.

Las sulfonilureas atraviesan la barrera placentaria y pasan a la leche materna.

La mayor parte es metabolizada en el hígado, dando lugar a metabolitos activos o inactivos, excepto clorpropamida que se excreta en cantidades importantes en orina. Se excretan por vía renal normalmente, excepto glicliquidona, que se excreta en bilis en un 95%. Las sulfonilureas que presenten metabolitos activos o se excreten por vía renal requerirán ajuste de dosis o uso con precaución en pacientes con insuficiencia renal ya que en estos casos se prolongaría la acción hipoglucemiante de estos fármacos. Debe tenerse especial precaución en pacientes ancianos (debido a que la función renal disminuye con la edad), en insuficiencia renal o en enfermedad hepática avanzada, en estos casos deberían administrarse agentes de acción corta para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Las sulfonilureas de acción prolongada permiten administrar menos dosis al día, pero si se produce un episodio hipoglucémico, éste será más prolongado. Por ello, a pesar de la comodidad de la dosis única diaria, a veces es más prudente recurrir a sulfonilureas de acción corta.

Si no existen circunstancias especiales, algunos expertos aconsejan empezar con glibenclamida, por su duración de acción adecuada, margen de dosis amplio y mínima posibilidad de interacción. La clorpropamida es un medicamento tradicional que sigue siendo muy utilizado, pero debido a su larga semivida hay que tener precaución en ancianos y en pacientes con insuficiencia renal.

Las características farmacocinéticas de las diferentes sulfonilureas figuran en la siguiente tabla:

| MEDICAMENTO   | ELIMINACIÓN      | DURACIÓN DE ACCIÓN (h) | DOSIS DIARIA (mg/día)     |
|---------------|------------------|------------------------|---------------------------|
| Clorpropamida | Hepática y renal | 24-72                  | 100-500 (una vez al día)  |
| Glibenclamida | Hepática         | 12-16                  | 2,5-20 (1-2 veces al día) |
| Glimepirida   | Hepática y renal | 24                     | 1-4 (una vez al día)      |
| Gliclazida    | Hepática         | 12-18                  | 40-320 (una vez al día)   |
| Glipizida     | Hepática         | 6-10                   | 2,5-30 (1-2 veces al día) |
| Glicliquidona | Hepática         | 2-4                    | 45-280 (1-3 veces al día) |

#### Efectos adversos

En general el tipo, incidencia y severidad de los efectos adversos descritos son similares para todas las sulfonilureas. Los principales efectos adversos de las sulfonilureas son los siguientes:

- **Hipoglucemia:** Es el efecto adverso más común de las sulfonilureas. Se asocia principalmente con las de acción prolongada, con el consumo de alcohol, dieta hipocalórica y/o fármacos que potencien su acción.
- **Aumento de peso:** Pueden contribuir a este aumento de peso los efectos anabólicos derivados de los niveles más altos de insulina, con reducción de la pérdida urinaria de glucosa.

Otras reacciones adversas menos comunes son: rash cutáneo, anemia hemolítica, síntomas gastrointestinales (que pueden aliviarse si se toman con alimentos), hepatotoxicidad e hipotiroidismo.

Una excepción importante es clorpropamida que tiene efectos adversos únicos dentro del grupo:

- **Hiponatremia:** Se produce en, al menos, el 5% de los pacientes tratados. Se debe a un incremento en la liberación de la hormona antidiurética, provocando retención de agua e hiponatremia. Como factores de riesgo se incluyen: edad > 65 años, sexo femenino y uso concomitante de diuréticos tiazídicos.

- *Reacción de tipo disulfiram*: Se produce tras la ingesta de alcohol. Aparece aproximadamente en un tercio de los pacientes tratados con clorpropamida.

#### Interacciones

A nivel farmacodinámico, se producen interacciones con fármacos que alteran la tolerancia intrínseca a la glucosa a través de sus efectos sobre la secreción de insulina, producción de glucosa y utilización periférica de glucosa.

A nivel farmacocinético se producen con fármacos que alteran la absorción, metabolismo, eliminación o unión a proteínas plasmáticas de las sulfonilureas.

| FÁRMACOS QUE INTERFIEREN CON LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA   |   | FÁRMACOS QUE ALTERAN LA ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE DE LAS SULFONILUREAS   |  |
|---|---|---|--|
| Aumentan Glucosa  | Disminuyen Glucosa  | Potencian   | Disminuyen   |
| Anticonceptivos orales<br>Antipsicóticos atípicos<br>β-bloqueantes<br>Ciclosporina<br>Diuréticos tiazídicos<br>Fenitoína<br>Inhibidores de la proteasa<br>Pentamidina | β-bloqueantes<br>Etanol<br>Insulina<br>Pentamidina<br>Salicilatos | Alcohol<br>Anticoagulantes orales<br>Clofibrato<br>Esteroides anabólicos<br>Fenilbutazona<br>IMAO<br>Metotrexato<br>Salicilatos<br>Sulfonamidas | Anticonceptivos orales<br>Barbitúricos<br>Cloranfenicol<br>Corticoides<br>Furosemida<br>Propranolol<br>Rifampicina<br>Tiazidas |

#### Fracaso terapéutico de las sulfonilureas

Alrededor de un 20% de los pacientes que inician tratamiento farmacológico con una sulfonilurea no consiguen un buen control de la glucemia (fracaso primario). Las razones de este fracaso se desconocen. Parece que los pacientes con cifras altas de glucosa en ayunas y con obesidad severa tienen una respuesta menos satisfactoria.

De los pacientes que tienen una buena respuesta inicial, aproximadamente un 10% cada año van a fracasar en el control de la glucemia. Entre las principales causas se incluyen: incumplimiento de la dieta, ejercicio físico inadecuado, dosis inadecuadas, problemas de tolerancia, enfermedades intercurrentes (infecciones, infarto de miocardio, cirugía...), utilización de fármacos diabetogénicos (glucocorticoides, tiazidas, β-bloqueantes...), agotamiento de la célula pancreática.

A menudo los fracasos secundarios pueden resolverse cambiando a otra sulfonilurea. En casos extremos se añade una biguanida o se ensaya con acarbosa, pero muchos de los pacientes que precisan terapia combinada acaban necesitando insulina.

#### Indicaciones

Las sulfonilureas se consideran fármacos de elección en pacientes con DM tipo 2 que no requieren insulina, que no sean obesos y que no respondan adecuadamente al tratamiento dietético.

Como monoterapia, las sulfonilureas son muy efectivas y relativamente seguras, sin embargo, algunos médicos prefieren metformina como terapia inicial, ya que no produce hipoglucemia ni aumento de peso.

#### Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad documentada a sulfonilureas.
- Insuficiencia renal y hepática.
- Enfermedades agudas: Coma cetoacidótico, coma hiperosmolar, infarto de miocardio, infección, traumatismo, intervención quirúrgica...

Por lo general en estas situaciones se requiere insulina.

#### **MEGLITIMIDAS (Secretagogos de acción rápida)**

Actúan estimulando la secreción de insulina de la célula pancreática. En este grupo se incluyen dos nuevos hipoglucemiantes: **nateglinida** y **repaglinida**.

En comparación con las sulfonilureas de acción prolongada, producen una liberación de insulina más fisiológica tras las comidas y un mejor descenso de la glucemia postprandial.

#### Mecanismo de acción

Como las sulfonilureas, su acción requiere la presencia de células funcionantes. Se unen a un receptor acoplado al canal de potasio dependiente de ATP, pero en un sitio diferente al de las sulfonilureas. El efecto es semejante, la unión provoca el cierre de los canales de potasio, cambia el potencial de membrana y se abren los canales de calcio, finalmente, la entrada de calcio a la célula estimula la secreción de insulina.

A diferencia de las sulfonilureas, la liberación de insulina con repaglinida y nateglinida es dependiente de glucosa y disminuye a bajas concentraciones de glucosa sanguínea.

#### Farmacocinética

Su efecto principal y característico se debe a que ambas son rápidamente absorbidas tras su administración por vía oral, alcanzando concentraciones máximas en sangre en aproximadamente 1 hora. También presentan una eliminación muy

rápida, su vida media es corta, de unos 60 minutos. Debido a estas características, la estimulación de la liberación de insulina se produce de una manera muy rápida, permitiendo controlar el pico de glucemia que tienen lugar después de la ingesta.

Presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas, aproximadamente del 98% para repaglinida y superior al 98% para nateglinida. Nateglinida es metabolizada a compuestos menos potentes, alrededor de un 75% son excretados en orina y un 10% en heces. El 16% de la nateglinida se excreta inalterada en orina.

Repaglinida es completamente metabolizada en el hígado a productos inactivos. Se elimina prácticamente en su totalidad por la bilis a las heces. Por tanto, este nuevo fármaco, a diferencia de los que presentan excreción predominantemente urinaria, no está contraindicado en pacientes con afectación de la función renal.

#### Efectos adversos

Aunque la liberación de insulina disminuye a bajas concentraciones de glucosa en sangre, la hipoglucemia sigue siendo el efecto adverso más común de estos fármacos. Algunos pacientes pueden presentar hipoglucemias, sin embargo, estos episodios son raros si los comprimidos se ingieren con las comidas.

Presentan la ventaja de poder adaptar la administración del fármaco al horario de las comidas. Se debe advertir a los pacientes que omitan la dosis si se saltan una comida, debido a que producen una liberación rápida de insulina y de corta duración, por lo que podría desencadenarse una hipoglucemia.

La frecuencia de trastornos gastrointestinales es baja, comparable a la de las sulfonilureas. También pueden producir un ligero aumento de peso.

#### Interacciones

Aunque no se han realizado estudios, parece razonable asumir que producirán interacciones:

- Los inductores (rifampicina, fenitoína, barbitúricos, carbamazepina, ...) e inhibidores (eritromicina, claritromicina, azoles, fluoxetina, ...) del citocromo P450, ya que afectarán a su metabolismo.
- AINEs y otros fármacos que presenten una unión elevada a proteínas plasmáticas.
- Fármacos que potencien el efecto hipoglucemiante de los hipoglucemiantes orales (salicilatos, sulfonamidas, warfarina,  $\beta$ -bloqueantes,...)

#### Indicaciones

Puede ser considerado como fármaco de elección en monoterapia para el comienzo del tratamiento de la diabetes tipo 2 tras el fracaso de la dieta y el ejercicio. Puede combinarse con insulina, pero no con sulfonilureas.

Pueden ser útiles en pacientes con un horario y distribución de comidas irregular y pueden ser utilizadas en pacientes ancianos y con insuficiencia renal leve-moderada.

#### Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1 o secundaria a enfermedad pancreática.
- Embarazo y lactancia.
- Hipersensibilidad.
- Insuficiencia hepática severa.
- Insuficiencia renal avanzada.

### **BIGUANIDAS**

Son compuestos derivados de la guanidina. Varios fármacos de este grupo se introdujeron para el tratamiento de la DM tipo 2 en los años 50 y 60. Algunos como la fenformina (y en algunos países también la buformina) han sido retirados del mercado por una incidencia significativa de acidosis láctica.

La metformina continúa siendo utilizada en todo el mundo debido a su eficacia y buen perfil de seguridad. En España se encuentran comercializadas la **metformina** (la más utilizada) y la **buformina**.

Metformina es el único antidiabético oral que demostró una reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo.

Pueden asociarse a sulfonilureas, presentan un perfil farmacológico diferente y complementario, lo que permite reducir las dosis de cada uno de ellos y la incidencia de efectos adversos.

#### Mecanismo de acción

Se describen más apropiadamente como agentes antihiper glucémicos, aunque reducen la concentración de glucosa en sangre en pacientes con diabetes tipo 2, no producen hipoglucemia en individuos no diabéticos.

A diferencia de las sulfonilureas, no estimulan la liberación de insulina del páncreas, pero necesitan de ella para disminuir los niveles de glucosa.

Disminuyen la glucosa sanguínea principalmente por inhibición de la producción hepática de glucosa. Parece que mejoran la sensibilidad periférica a la insulina y aumentan la utilización de glucosa por los tejidos periféricos.

Metformina también reduce o retrasa la absorción intestinal de glucosa. Se les atribuye también cierta acción anorexígena.

Efectos sobre el metabolismo lipídico (reducción de triglicéridos, LDL y colesterol total), factores de coagulación, función plaquetar y función vascular han generado interés sobre los efectos potencialmente favorables de metformina en las enfermedades cardiovasculares.

#### Farmacocinética

Son absorbidas rápidamente por vía oral, presentan escasa unión a proteínas plasmáticas y se excretan en forma inalterada por el riñón, no sufren biotransformación hepática. Su semivida de eliminación es de unas 6 horas, por lo que debe administrarse dos o tres veces al día.

## Efectos adversos

- **Gastrointestinales:** Son los efectos adversos más frecuentes. Incluyen náuseas, vómitos, diarrea, pesadez de estómago, sabor metálico y anorexia. Son dosis dependiente. Son más severos al principio del tratamiento y disminuyen con el uso continuado. Pueden minimizarse tomando el fármaco con comida y aumentando la dosis poco a poco.
- **Acidosis láctica:** Es el efecto adverso más grave. Es un efecto raro pero con una alta mortalidad. Producen acidosis láctica debido a que forman lactato por glucólisis anaeróbica en el intestino.

El factor que más predispone es la insuficiencia renal. Otros factores de riesgo son: insuficiencia hepática, enfermedad cardíaca aguda (infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca), enfermedad pulmonar, pancreatitis, consumo excesivo de alcohol, tetraciclinas, edad avanzada y otras causas de hipoxia con acumulación de lactato (trauma, infección severa, dietas reductoras de peso, intervención quirúrgica).

Síntomas de acidosis láctica: debilidad, malestar, mialgias, dolor y pesadez abdominal, respiración fatigosa.

## Interacciones

Debido a que no se unen a proteínas plasmáticas, las biguanidas se asocian con interacciones medicamentosas poco significativas. Sin embargo debemos tener en cuenta algunas de ellas:

- Alcohol: Potencia el efecto de metformina sobre el metabolismo del lactato.
- Cimetidina: Compite por la secreción tubular renal de metformina, provocando un incremento en las concentraciones plasmáticas y aumentando el riesgo de acidosis láctica.

Otros fármacos que pueden actuar de manera similar son: procainamida, digoxina, quinidina, trimetoprim, ranitidina y vancomicina.

- Contrastes yodados: Pueden provocar fallo renal agudo y acidosis láctica inducida por metformina.

También se recomienda precaución al administrar fármacos que antagonizan la secreción de insulina o su acción ( $\beta$ -bloqueantes, corticoides, diuréticos, antagonistas del calcio).

## Indicaciones

Dada su capacidad para reducir la glucemia sin producir incremento de peso y su acción beneficiosa sobre los lípidos plasmáticos, la metformina es el hipoglucemiante de elección en pacientes obesos con diabetes tipo 2 que no responden a la dieta, aunque también resulta igualmente eficaz en pacientes no obesos.

Los fracasos primarios con metformina se sitúan alrededor de un 10%, mientras que el fracaso secundario es del 5-10% cada año. Las causas de este fracaso pueden ser un mal cumplimiento de la dieta y de la dosificación.

## Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1 o deficiencia severa de insulina.
- Insuficiencia renal: No se recomienda en pacientes con tasa de filtración glomerular disminuida ( $< 60$  mL/min) o niveles de creatinina elevados (mujeres 1.4 mg/dL, hombres 1.5 mg/dL).
- Insuficiencia hepática.
- Insuficiencia respiratoria.
- Embarazo y lactancia.
- Alcoholismo.
- Sepsis.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Acidosis metabólica aguda o crónica.
- Historia previa de acidosis láctica.

Es importante advertir al paciente que debe suprimir la toma de biguanidas 24-48 horas antes de una intervención quirúrgica y del empleo de pruebas con contraste yodado.

## **TIAZOLIDINDIONAS (GLITAZONAS)**

Las Tiazolidindionas son una de las últimas clases de antidiabéticos orales disponibles. Su mecanismo de acción difiere del de los restantes agentes, produciendo un aumento de la sensibilidad a la insulina de las células del hígado, del tejido adiposo y del músculo esquelético, aumentando el transporte de glucosa al interior de las células de estos tejidos y disminuyendo la producción hepática de glucosa. Debido a que aumentan el efecto de la insulina, sólo son efectivas en presencia de niveles adecuados de insulina.

En nuestro país se encuentran comercializados dos agentes: **rosiglitazona** y **pioglitazona**. Inicialmente fueron autorizados para el tratamiento en combinación junto a metformina o una sulfonilurea. Recientemente han sido autorizados para el tratamiento en monoterapia como alternativa a la metformina.

Algunas evidencias muestran que las glitazonas ejercerían un efecto beneficioso sobre ciertas alteraciones lipídicas, función endotelial, hemostasis e inflamación. Diversos estudios ponen de manifiesto su utilidad para mejorar el patrón de dislipemia asociado a la resistencia a la insulina. Pioglitazona parece actuar más favorablemente sobre el perfil lipídico que rosiglitazona. Ambas tienen un efecto mínimo o no afectan los niveles de colesterol-HDL y de triglicéridos.

Ninguna de las glitazonas ha puesto de manifiesto su efecto para prevenir el desarrollo de las complicaciones asociadas a la DM, a diferencia de metformina que reduce las complicaciones y la mortalidad en pacientes con DM tipo 2 con sobrepeso y de glibenclamida o insulina que tienen un efecto preventivo sobre el desarrollo de las complicaciones microvasculares.

## Mecanismo de acción

Se unen selectivamente y activan el receptor nuclear PPAR (receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas). La principal consecuencia de esta activación es el incremento de la transcripción de 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, son genes de enzimas que normalmente son inducidos por la insulina e intervienen en el metabolismo de carbohidratos y lípidos.

Dado que las glitazonas actúan en gran parte mediante una activación de la transcripción génica, sus efectos metabólicos máximos no se observan hasta que transcurren 3-6 semanas de tratamiento.

#### Farmacocinética

Rosiglitazona es completamente absorbida, mientras que pioglitazona presenta una biodisponibilidad del 83%. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en aproximadamente 1 hora. Los alimentos no alteran su absorción.

Debido a que su acción está relacionada con la transcripción de genes y la producción de proteínas, el comienzo y duración de acción no se relacionan con su semivida.

Presentan una elevada unión a proteínas plasmáticas.

Son principalmente excretadas por vía biliar en las heces, con pequeñas cantidades excretadas como metabolitos en orina.

#### Efectos adversos

- *Hepatotoxicidad:* Troglitazona se asoció con lesiones hepatocelulares idiosincrásicas graves, asociadas al tratamiento, tanto de corta como de larga duración, por ello, fue retirada del mercado. Sin embargo, rosiglitazona y pioglitazona no han mostrado evidencia de hepatotoxicidad.

Se recomienda monitorizar la función hepática, cada 1-2 meses durante el primer año de tratamiento y después periódicamente.

- *Aumento moderado de peso:* Tanto en monoterapia como en combinación con sulfonilureas o insulina. Es un efecto relacionado con la dosis y probablemente se debe a la retención de líquidos y acumulación de grasas.
- *Efectos vasculares y cardiovasculares:* Incrementos en el volumen plasmático y edema periférico, posiblemente causados por un aumento de la permeabilidad de las células endoteliales. La incidencia de edema periférico aumenta notablemente cuando se usan en combinación con insulina. Producen retención de líquidos que puede dar lugar a anemia dilucional, descompensación de insuficiencia cardíaca o edemas.

#### Interacciones

Debe tenerse en cuenta que pioglitazona es inductor de enzimas hepáticas (CYP 3A4) por lo que pueden aparecer interacciones.

- Reducción de efectividad de fármacos que se metabolizan por esta enzima, tales como ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas).
- Anticonceptivos orales: Troglitazona redujo las concentraciones plasmáticas de anticonceptivos orales. No se ha evaluado la combinación de pioglitazona con anticonceptivos orales, pero debido a una posible pérdida de eficacia deben considerarse métodos adicionales o alternativos.
- Sulfonilureas: Pioglitazona no produce hipoglucemia por sí misma, pero podría aparecer si se combina con sulfonilureas.
- Insulina: La combinación de insulina con pioglitazona puede dar lugar a insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes ancianos, tratados con dosis de pioglitazona superiores a 8 mg/día o con diabetes antigua. No se recomienda la combinación con insulina.

Rosiglitazona no parece inhibir ninguna de las enzimas principales, por lo que parece no interactuar con fármacos que se metabolizan por esta vía.

#### Indicaciones

Tratamiento de la DM tipo 2, especialmente en pacientes con sobrepeso, en los que la dieta y el ejercicio resulten insuficientes.

Pueden utilizarse en monoterapia en pacientes en los que no sea aconsejable utilizar metformina por existir contraindicaciones o intolerancia, o en combinación con metformina (especialmente en obesos) o con sulfonilureas (cuando metformina esté contraindicada o haya intolerancia).

#### Contraindicaciones

- Diabetes tipo 1.
- Embarazo o lactancia: No se conocen los efectos sobre el desarrollo fetal.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia hepática.
- Tratamiento combinado con insulina.

No están contraindicadas en pacientes con disfunción renal.

Se recomienda monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y cada 2 meses el primer año.

### **INHIBIDORES DE LAS $\alpha$ -GLUCOSIDASAS**

Las  $\alpha$ -glucosidasas son 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. Estos fármacos se han desarrollado con el objetivo de retardar la digestión y la consiguiente absorción de la sacarosa y de hidratos de carbono complejos, con el fin de mejorar la hiperglucemia postprandial en los pacientes diabéticos. Se incluyen en este grupo **acarbosa** y **miglitol**. La acarbosa es el más utilizado.

#### Mecanismo de acción

Actúan localmente en el tubo digestivo, uniéndose a las  $\alpha$ -glucosidasas intestinales: glucoamilasa, sacarasa y maltasa, inhibiendo su acción de forma reversible. Se reduce la rapidez de digestión de la sacarosa, el almidón, la maltosa y los

hidratos de carbono complejos. La consecuencia es un retraso en la absorción intestinal de monosacáridos y por tanto una reducción en la glucemia postprandial. Esta reducción se produce únicamente cuando se toman con comidas que contengan carbohidratos complejos.

### Farmacocinética

Acarbosa es un inhibidor competitivo que se absorbe muy poco (< 2%). Debe tomarse con cada una de las tres comidas principales para conseguir la máxima eficacia. Su mayor eficacia se obtiene si se mastica y se ingiere en los primeros 15 minutos, cuando se empieza a comer.

Es metabolizada por amilasas gastrointestinales a metabolitos inactivos. Miglitol se absorbe casi por completo, al tratarse de una molécula pequeña relacionada estructuralmente con la glucosa.

Es excretado inalterado en orina.

### Efectos adversos

Producen alteraciones gastrointestinales, flatulencia, diarrea, pesadez abdominal, debido al efecto osmótico y de fermentación bacteriana de los carbohidratos no digeridos.

Son más frecuentes al inicio del tratamiento, muchos de estos efectos son dosis dependiente y transitorios. Para disminuir los síntomas la dosis debe incrementarse lentamente.

La monoterapia no se asocia a hipoglucemia ni aumento de peso.

Puede producirse una elevación de las enzimas hepáticas, pero es raro que se produzca a dosis < 300 mg/día.

### Interacciones

Estos fármacos retrasan el paso de carbohidratos por el intestino, ello podría influenciar la absorción de otros fármacos que se administren de manera concomitante.

En caso de combinación con insulina o sulfonilureas puede aparecer hipoglucemia. Si aparece hipoglucemia, no puede tratarse con disacáridos (lactosa de la leche, sacarosa del azúcar) sino que debe utilizarse glucosa pura, ya que las enzimas están inhibidas.

Los adsorbentes intestinales (carbón activo) reducirían el acceso de estos fármacos a los centros activos de las enzimas, provocando una reducción del efecto farmacológico.

Reducen el efecto de la acarbosa: antiácidos, resinolectiramina y enzimas digestivos.

Miglitol puede reducir la biodisponibilidad de digoxina, se desconoce el mecanismo pero se cree que la digoxina puede adsorberse sobre la superficie del miglitol. Se recomienda distanciar la administración de ambos fármacos, monitorizar los niveles de digoxina y reajustar la posología si fuera necesario.

Miglitol reduce la biodisponibilidad de ranitidina y propranolol, se han descrito reducciones de hasta un 60% y 40% respectivamente.

### Indicaciones

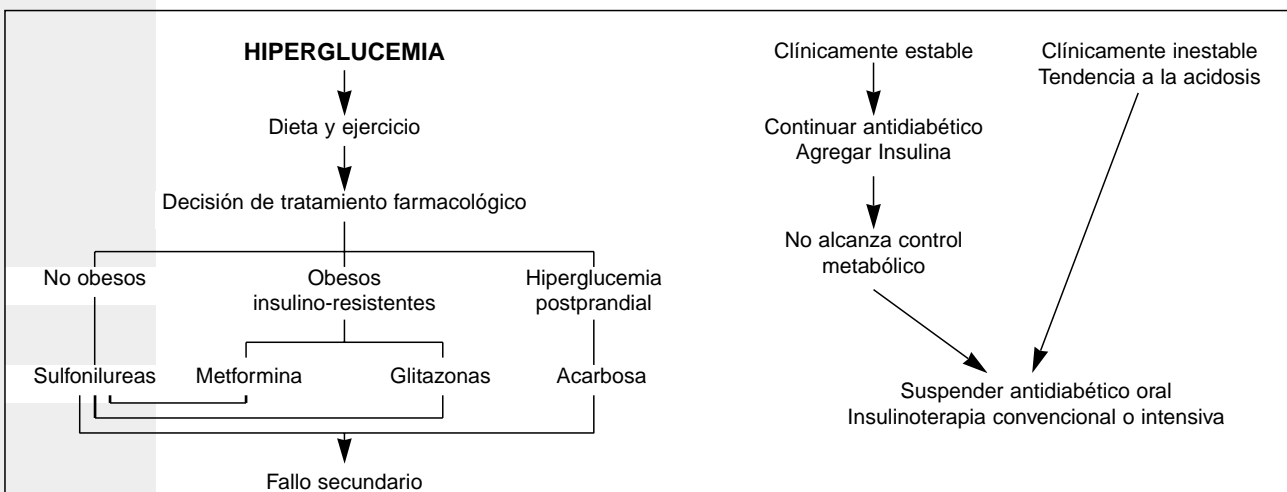
La máxima eficacia se consigue en monoterapia en los pacientes diabéticos tipo 2 con una hiperglucemia predominantemente postprandial.

Tienen interés terapéutico (solos o asociados a otros antidiabéticos) en los casos recientemente diagnosticados de diabetes no insulino-dependiente, así como en aquellos otros casos de pacientes mal controlados con otros tratamientos o incluso como una alternativa a los otros antidiabéticos orales convencionales en pacientes bien controlados pero con riesgos elevados de hipoglucemia (sulfonilureas) o de acidosis láctica (biguanidas).

### Contraindicaciones

- Pacientes con trastornos gastrointestinales importantes (malabsorción, enfermedad inflamatoria intestinal, obstrucción intestinal).
- Embarazo y lactancia.
- Insuficiencia renal grave: no se ha evaluado la seguridad y eficacia en estos pacientes por lo que no se recomienda su uso.

## TRATAMIENTO ESCALONADO DE LA DIABETES TIPO 2



## FÁRMACOS ORALES PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES DISPONIBLES EN ESPAÑA

|  | Nombre comercial                              | Presentación (comp)           | Dosis diaria (mg) | Dosis máxima recomendada (mg/día) | Vida media |
|--|---|-------------------------------|-------------------|-----------------------------------|------------|
| <b>SULFONILUREAS</b>                                       |   |                               |                   |                                   |            |
| Clorpropamida  | Diabinese                                     | 250 mg (30)                   | 100-500           | 500                               | 34 h       |
| Glibenclamida  | Daonil<br>Euglucon<br>Glucolon<br>Norglicem 5 | 5 mg (30 y 100)               | 2,5-20            | 15                                | 10 h       |
| Gliclazida   | Diamicron<br>Uni diamicron                    | 80 mg (20 y 60)<br>30 mg (60) | 40-320<br>30-120  | 320<br>120                        | 12-20 h    |
| Glimepirida  | Amaryl<br>Roname                              | 1-2-4 mg (30 y 120)           | 1-4               | 8                                 | 5-8 h      |
| Glipizida  | Glibenese<br>Minodiab                         | 5 mg (30 y 100)               | 2,5-30            | 20                                | 2-4 h      |
| Gliquidona   | Glurenor                                      | 30 mg (20 y 60)               | 45-280            | 120                               | 1,5 h      |
| Glisentida   | Staticum                                      | 5 mg (30 y 100)               | 2,5-20            | 20                                |            |
| <b>MEGLITIMIDAS</b>  |   |                               |                   |                                   |            |
| Repaglinida  | Novonorm<br>Prandin                           | 0,5-1-2 mg (90)               | 0,5-16            | 16                                | 1 h        |
| Nateglinida  | Starlix                                       | 60-120-180 mg (84)            | 180-360           | 540                               | 1,5 h      |
| <b>BIGUANIDAS</b>  |   |                               |                   |                                   |            |
| Buformina  | Silubin retard                                | 100 mg (30 y 100)             | 200               | 300                               |            |
| Metformina   | Dianben<br>Metformina géminis<br>EFG          | 850 mg (50)                   | 1700-2550         | 3000                              | 6,5 h      |
| <b>TIAZOLIDINDIONAS</b>                                    |   |                               |                   |                                   |            |
| Pioglitazona   | Actos   | 15-30 mg (28 y 56)            | 15-30             |                                   | 5-6 h      |
| Rosiglitazona  | Avandia                                       | 4-8 mg (28 y 56)              | 4-8               |                                   |            |
| <b>INHIBIDORES DE LAS <math>\alpha</math>-GLUCOSIDASAS</b> |   |                               |                   |                                   |            |
| Acarbosa   | Glucobay<br>Glumida                           | 50-100 mg (30 y 100)          | 150-300           | 600                               | 2,8 h      |
| Miglitol   | Diastabol<br>Plumarol                         | 50-100 mg (30 y 90)           | 150-300           |                                   | 2-3 h      |

### BIBLIOGRAFÍA

1. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas 2004.
2. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Avances en farmacología y farmacoterapia. Módulo IV. Avances en endocrinología. Plan nacional de formación continuada, 2003; 57-82
3. CADIME. Escuela Andaluza de Salud Pública. Papel de las tiazolidindionas (rosiglitazona y pioglitazona) en el tratamiento de la DM2: puesta al día. Boletín Terapéutico Andaluz, 2004; vol.20 n°4
4. Dipiro, J; Talbert, R; Yee, G; Matzke, G; Wells, B; Posey, L.M. Pharmacotherapy, a pathophysiologic approach. 5th edition; McGraw-Hill; USA 2002; 1335-1356.
5. Koda-Kimble, M.A; Young, L.Y; Kradjan, W.A; Guglielmo, B.J. Applied Therapeutics: The clinical use of drugs. 8th edition. Lippincott Williams & Wilkins; Baltimore, 2005; 50.47-50.82.
6. American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy self-assessment program. 3th edition. Module 6. Book A: Respiratory, Endocrinology, 1999; 152-162
7. Grupo de Diabetes de la AGAMFEC. Guías clínicas 2003. (www.fisterra.com)
8. Grupo Diabetes SAMFyC: Fármacos orales en diabetes. Antidiabéticos orales, 2000 (www.fisterra.com)



DICAFA, S.L.

#### Comité de Redacción de "The Pharmaceutical Letter":

Miquel Aguiló (FCC) • Gloria Alba (FCH) • Joan Altmiras (FCH) • Manel Ballester (Cardiólogo) • Josep Barrio (Infectólogo) • Salvador Benito (Intensivista) • Xavier Bonafont (FCH) • Joaquim Bonal (FCH) • Patricia Bravo (FCH) • Daniel Cardona (FCH) • Federico Castillo (FCH) • Isabel Castro (FCH) • Anna Clopés (FCH) • Alfonso Domínguez-Gil (Catedrático Universidad de Salamanca) • José Ángel Expósito (FCH) • Rosa Farré (FCH) • M.ª José Faus (Prof. Titular Universidad de Granada) • Benet Fité (FCC) • Jordi Foncuberta (Hematólogo) • Miquel Franco (Internista) • Pilar Gascón (FCC) • M.ª Rosa Güell (Neumólogo) • Gemma Guinovart (Pediatra) • Sara Herrero (Farmacéutica y Podóloga) • Eduard Hidalgo (FCH) • Cristina de Irala Indart (FCH) • Francesc Jané (Farmacólogo Clínico) • Rosa Jordana (FCC) • Fernando Fernández Llimós (FCC) • Milagros García (FCH) • M.ª Antonia Mangues (FCH) • Francisco Martínez (FCC) • Indro Mattei (FCC) • Lluís Mendarte (FCH) • Josep Monerde (FCH) • Rita Moreira (FCH) • M.ª Estela Moreno Martínez (FCH) • Margarita Ramoneda (FCC) • Gema Rodríguez Trigo (Neumóloga) • M.ª Luisa Sala (FCH) • Joaquim Sanchís (Neumólogo) • Amparo Santamaría (Hematóloga) • Ángel Sanz Ganda (Consultor de Farmacoeconomía) • Pablo Torredadella (Medicina y Cirugía) • Laura Tuneu (FCH) • Guillermo Vázquez (Internista e Intensivista) • (FCH) = Farmacéutico Clínico Hospitalario – (FCC) = Farmacéutico Clínico Comunitario

#### Información y suscripciones:

DICAFA, S.L. – C/. Martí, 44 – 08024 BARCELONA

Tel. 93 211 30 93 - Fax 93 212 38 11 – E-mail: dicaf@dicaf.es – WEB: http://www.dicaf.es

Edita: The Pharmaceutical Letter - DICAFA, S.L.  
C/. Martí, 44 - 08024 BARCELONA  
ISSN: 1575-3611 – N.I.F.: B-61640439  
Imprime: Gráficas Gispert, S.A. - Depósito Legal: GI-557/1999