

Ventajas e inconvenientes del uso de fármacos hipoglucemiantes: eficacia frente a seguridad

Dídac Mauricio Puente

Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona (Barcelona)

INTRODUCCIÓN

En este capítulo introductorio de la monografía se pretende ofrecer al lector interesado una visión muy general de las características, en términos de eficacia y seguridad, de los diferentes fármacos hipoglucemiantes disponibles en el arsenal terapéutico en nuestro país. Existen aspectos concretos, como el de la seguridad cardiovascular, que ocupa un capítulo ulterior de esta monografía, que no serán abordados aquí para evitar duplicidad en la información.

Nos gustaría destacar que en nuestro país tenemos datos clínicos que demuestran que existe un uso inadecuado de algunos fármacos en términos tanto de eficacia como de seguridad. Por ejemplo, sabemos que una parte no despreciable de la población con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal avanzada (filtrado glomerular menor de 30 ml/min) recibe tratamiento con fármacos que están formalmente contraindicados en esta circunstancia clínica. El 16,2 % de ellos recibe metformina y el 12,1 % una sulfonilurea, según datos del estudio eControl¹.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS DIFERENTES FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES

Existen multitud de fuentes que han revisado en profundidad todos los datos importantes sobre la eficacia y seguridad de los diferentes fármacos hipoglucemiantes. Por ello, aquí no se pretende revisar de manera exhaustiva estas características. A modo de resumen, se incluye la información más básica en relación con las ventajas e inconvenientes de cada uno de los grupos terapéuticos.

Debemos tener siempre presente que la respuesta a cualquier fármaco es individual y no siempre es la esperada, tanto en términos de potencia hipoglucemiante como en términos de efectos favorables y deletéreos adicionales de los fármacos.

Para no repetir las ventajas e inconvenientes de los distintos grupos de fármacos, remitimos al lector a documentos recientes que analizan dichas características de manera pormenorizada²⁻⁵ y a la tabla 1⁶.

CRITERIOS CLÍNICOS UTILIZADOS POR LAS PRINCIPALES GUÍAS Y RECOMENDACIONES DE PRÁCTICA CLÍNICA

No podemos hacer una revisión exhaustiva de las guías y recomendaciones más recientes, aunque sí subrayaremos aquellos aspectos que en todas ellas se destacan como elementos importantes que hay que tener en cuenta en el momento de tomar decisiones. Recomendamos la lectura atenta de los cuatro documentos elegidos entre las guías y recomendaciones más recientes o próximas⁶⁻⁹.

En todas ellas hay elementos diferentes que permiten escoger el tratamiento potencialmente más adecuado a las características clínicas y a las necesidades y preferencias del paciente. Cabe destacar la última versión de la guía de la Canadian Diabetes Association⁸, que ya en su versión anterior, como pionera entre todas ellas, especificaba que se debía elegir el mejor tratamiento no de una manera algorítmica, sino teniendo en cuenta todos los factores que desempeñan algún papel en la decisión. Entre dichos factores destacan:

- a) *Características del paciente*: grado de hiperglucemia, presencia de comorbilidades, preferencias y habilidades del paciente para acceder a determinados tratamientos.
- b) *Propiedades del tratamiento*: efectividad y duración del descenso de la glucemia, riesgo de hipoglucemias, eficacia de la reducción de las complicaciones asociadas a la diabetes, efecto sobre el peso corporal y sobre otros factores asociados a la diabetes (como la HTA o la dislipidemia), efectos secundarios, contraindicaciones y coste.

Tabla 1. Ventajas e inconvenientes de las distintas familias de fármacos antidiabéticos

Familia	Ventajas	Inconvenientes
Biguanidas	<ul style="list-style-type: none"> - Amplia experiencia - Sin hipoglucemia - Posible ↓ (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sin aumento de peso - Efectos secundarios gastrointestinales - Riesgo de acidosis láctica - Deficiencia de vitamina B12 - Múltiples contraindicaciones: ERC, acidosis, hipoxia, deshidratación, etc.
Sulfonilureas	<ul style="list-style-type: none"> - Amplia experiencia - ↓ (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Aumento de peso - Bloquea el condicionamiento isquémico del miocardio? - Duración baja
Meglitinidas	<ul style="list-style-type: none"> - ↓ Oscilaciones glucemia posprandial - Flexibilidad de la administración 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Aumento de peso - Bloquea el condicionamiento isquémico del miocardio? - Régimen de dosis frecuentes
Tiazolidinedionas	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hipoglucemia - Duración - ↑ cHDL - ↓ Triglicéridos - ↓ Episodios cardiovasculares (ProACTIVE, pioglitazona)? 	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de peso - Edemas/insuficiencia cardíaca - Fracturas óseas - ↑ cLDL (rosiglitazona) - ↑ IAM? (metaanálisis, rosiglitazona) - ↑ Cáncer de vejiga? (pioglitazona)
Inhibidores α-glucosidasa	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hipoglucemias - ↓ Oscilaciones de la glucemia posprandial - ↓ Episodios cardiovasculares? (STOP-NIDDM) - No sistémico 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia generalmente moderada para la HbA1c - Efectos secundarios gastrointestinales - Régimen de dosis frecuente
Inhibidores DPP4	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hipoglucemias - Buena tolerancia 	<ul style="list-style-type: none"> - Eficacia generalmente moderada para la HbA1c - Urticaria/angioedema - Pancreatitis?
Agonistas GLP1	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hipoglucemias - Reducción del peso - Potencial para mejorar la masa/función de las células β? - Acciones protectoras cardiovasculares? 	<ul style="list-style-type: none"> - Efectos secundarios gastrointestinales - Pancreatitis aguda? - Hiperplasia de células C/tumores medulares del tiroides en animales - Inyectable - Requisitos de capacitación
Inhibidores SGLT2	<ul style="list-style-type: none"> - Sin hipoglucemias - Reducción del peso - Reducción de la presión arterial 	<ul style="list-style-type: none"> - Infecciones urinarias y genitales - Eficacia ligada a la función renal
Insulinas	<ul style="list-style-type: none"> - Universalmente eficaz - Eficacia teóricamente ilimitada - ↓ (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipoglucemia - Aumento de peso - Efectos mitógenos? - Inyectable - Requisitos de capacitación - «Estigma» (para los pacientes)

cHDL: colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad; DPP4: dipeptidil peptidasa 4; ERC: enfermedad renal crónica; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IAM: infarto agudo de miocardio; SGLT2: transportador sodio-glucosa tipo 2; UKPDS: UK Prospective Diabetes Study.
 Extraída de Inzucchi SE. Diabetes Care 2012;35:1364-79.

Todo esto debe modular la actitud del profesional sanitario responsable de seleccionar el mejor tratamiento para cada paciente en cada momento de la evolución de la enfermedad.

El tema de las comorbilidades, tan a menudo presentes en la persona con diabetes, ha sido revisado recientemente por Tschöpe et al.¹⁰ y se han establecido unas recomendaciones muy claras que ayudan a tomar decisiones ante la presencia de comorbilidades como la insuficiencia cardíaca, renal o hepática, la presencia de diferentes manifestaciones de la enfermedad cardiovascular o microvascular, el riesgo de hipoglucemias, la obesidad, etc. En la tabla 2 se muestra un resumen de estas recomendaciones.

CONCLUSIONES

La opinión de los expertos ocupa el último lugar en la categorización de la evidencia científica. No es menos cierto que la aplicación de la evidencia requiere, por definición, la

utilización del juicio clínico del profesional que toma las decisiones, y es importante que estas decisiones estén adecuadamente informadas. Por ello, los clínicos deben conocer la literatura disponible sobre cada uno de los elementos de decisión de un determinado tratamiento y han de tener en cuenta toda la información sobre el contexto clínico de cada paciente para tomar la decisión más adecuada en cada caso.

En el último de los capítulos de esta monografía se aborda un aspecto de especial interés actual y futuro. Se trata de la implicación del paciente en la toma de decisiones. En los próximos años, el perfil sociocultural de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 va a sufrir una transformación. Esto se debe acompañar de una mayor implicación de los pacientes en la toma de decisiones, que ha de conllevar necesariamente la asimilación de toda la información necesaria para que estas decisiones sean las adecuadas. Por tanto, esta información deberá ser adaptada a los mismos.

Otro punto de reflexión importante, que lamentablemente suele ser ignorado, es el de la minimización que se

Tabla 2. Uso de antidiabéticos según comorbilidad

Comorbilidad	Metformina	aGLP1	iDPP4	Insulina	Acarbosa	Glitazonas	SU	Glinidas
Obesidad (IMC > 30 kg/m ²)	A	A	A	C	A	C	C	C
Albuminuria (> 20 mg/g)	C	C	C	C	C	C	C	C
Insuficiencia renal (FG < 60 ml/min)	F	D ¹	D ¹	A	D ¹	A	D ¹	A
Retinopatía	C	C	C	C	C	C	C	C
Enfermedad cardiovascular	B ²	B ³	B ³	B ²	A	B ³	C	C
AVC	B ⁴	B ³	B ³	B ²	A	B ³	C ³	C
Insuficiencia cardíaca (FE < 50 %; NYHA ≥ II)	B ⁵	E ⁶	B ³	B ³	D ²	A	F	C
Insuficiencia hepática	B ⁷	E ⁸	C	C	C	C	F	F
Hipoglucemia grave	A	B ³	B ³	C	A	A	C	C
Hospitalización	C ⁹	C	C	A	C	C	C ⁹	C
Edad > 65 años	A	B ³	B ³	B ²	C	C	C	C

A: muy recomendado; B: recomendado; C: neutral; D: neutral menos; E: contraindicado; F: muy contraindicado.

1. Contraindicado con FG reducido (ml/min): acarbosa (< 25), iDPP4 (< 50), exenatida (< 30), liraglutida (< 60), SU (< 30).

2. Solo en los que no tienen hipoglucemias.

3. No hay suficiente consenso.

4. Metformina contraindicada las 2 semanas siguientes al ACV.

5. Metformina indicada en la insuficiencia cardíaca clase I-II de la NYHA.

6. Metformina contraindicada en la insuficiencia cardíaca clase III-IV de la NYHA.

7. Metformina indicada en la hepatopatía sin insuficiencia hepática.

8. Metformina contraindicada en la insuficiencia hepática.

9. Metformina y SU deben suspenderse en períodos de ayuno o con uso de contrastes radiológicos.

ACV: accidente cerebrovascular; FE: fracción de eyección; FG: filtrado glomerular; GLP1: péptido similar al glucagón tipo 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; NYHA: New York Heart Association; SU: sulfonilureas.

Extraída de Tschöpe D. Cardiovascular Diabetology 2013;12:62.

hace de las ventajas o inconvenientes de un determinado fármaco debido al sesgo inherente que se introduce por diferentes circunstancias. Dicho sesgo debería ser sustituido por las preferencias, necesidades y prioridades del propio paciente. A modo de ejemplo ilustrativo, es habitual, sobre todo por parte de los endocrinólogos, que se intente infravalorar los inconvenientes del tratamiento con insulina. Este hecho se puede explicar por el tipo de paciente que acude con la necesidad de dicho tratamiento. Sin embargo, existe la alternativa de no dar ese paso en diversas circunstancias clínicas, en las que una decisión informada del paciente debería ser la que guíase el tratamiento, como por ejemplo la posibilidad de utilizar un tercer fármaco en combinación como alternativa a la insulinización en determinados contextos clínicos.

Como conclusión final, destacamos que en la práctica real es importante tener siempre presentes las ventajas e inconvenientes de todos y cada uno de los fármacos que potencialmente podemos utilizar, en función de las circunstancias, necesidades y preferencias del paciente. Este es un auténtico desiderátum que por desgracia no siempre se produce, probablemente por la dificultad que entraña la individualización del tratamiento de una enfermedad crónica tan compleja como la diabetes mellitus tipo 2.

CONFLICTO DE INTERESES

Dídac Mauricio ha recibido honorarios por ponencias y asesoría científica de Abbott, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, GSK, Lilly, Novartis, Novonordisk y Sanofi.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vinagre I, Mata M, Hermosilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35:774-9.
2. Ismail-Beigi F. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2012;366:1319-27.
3. Tahrani AA, Bailey CJ, Del Prato S, Barnett AH. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. *Lancet* 2011;378:182-97.
4. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, et al. The A1c and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. *Diabetes Metab Res Rev* 2010;26:239-44.
5. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
7. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus treatment. *Endocr Pract* 2013;19:536-57.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee of the Canadian Diabetes Advisory Board. Canadian Diabetes Association 2013 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-S212.
9. Menéndez-Torre E, Lafita-Tejedor L, Artola-Menéndez S, Millán-Núñez-Cortés J, Alonso-García A, Puig-Domingo M. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. *Av Diabetol* 2010;26:331-8.
10. Tschöpe D, Hanefeld M, Meier JJ, Gitt AK, Halle M, Bramlage P, et al. The role of co-morbidity in the selection of antidiabetic pharmacotherapy in type-2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology* 2013;12:62.