

## USO DE HIPOGLICEMIANTES EN DIABETES MELLITUS 2

**Autor:** Dra. Carolina Hernández A.: Residente Medicina Familiar UC  
**Editor:** Dra. Isabel Mora M.: Docente Departamento Medicina Familiar UC  
**16 de Marzo 2021**

### Resumen de portada

Actualmente existen múltiples opciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 a través de fármacos hipoglicemiantes. En este artículo revisaremos las distintas familias que hay disponibles en Chile, sus características, y las recomendaciones actuales de la American Diabetes Association respecto al tratamiento en diabetes.

**Palabras claves:** “APS” “Medicina Familiar” “Diabetes mellitus tipo 2” “Hipoglicemiante” “Fármacos”

## USO DE HIPOGLICEMIANTES EN DIABETES MELLITUS 2.

**Autor:** Dra. Carolina Hernández A.: Residente Medicina Familiar PUC  
**Editor:** Dra. Isabel Mora M.: Docente Departamento Medicina Familiar PUC

### Introducción

La Diabetes Mellitus es una enfermedad con una prevalencia del 12.3% en nuestra población, según los datos de la encuesta Nacional de Salud 2016-2017<sup>1</sup>. Está asociada a complicaciones micro y macrovasculares, así como también a alta morbilidad y mortalidad. A pesar de contar con múltiples opciones farmacológicas para su tratamiento, muchos pacientes no logran alcanzar la meta terapéutica de hemoglobina glicosilada (HbA1c). Si bien son múltiples los factores que influyen en esto, uno de ellos es la limitación que existe para acceder a estas nuevas terapias en APS, dado que no están disponibles y su costo es en general elevado.

En este artículo revisaremos las familias de fármacos hipoglicemiantes que existen en Chile (tabla 1), sus características generales, y las recomendaciones internacionales actuales para su indicación y uso en diabetes mellitus 2 (DM2).<sup>2</sup>

Tabla 1: Familias de hipoglicemiantes usadas en Chile y su forma de acción<sup>2</sup>

| Biguanidas  | Sulfonilurea   | Glitazona                              | Inhibidores de las dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4)   | Inhibidores del transportador selectivo de sodio/ glucosa-2 (iSGLT-2)  | Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)  |
|---|--|--|--|--|---|
| Aumenta la sensibilidad a la insulina, reduce la síntesis hepática de glucosa | Actúa aumentando la secreción de insulina en las células beta del páncreas | Aumenta la sensibilidad a la insulina. | Inhiben la acción de esta enzima (que degrada incretinas), favoreciendo la acción de las hormonas incretinas, aumentando la secreción de insulina. | Inhiben el cotransportador sodio glucosa en el riñón, disminuyendo la reabsorción de glucosa, aumentando la concentración en orina . | Aumenta la secreción de insulina en páncreas, suprime la secreción de glucagón, aumenta la masa de células beta, enlentece vaciamiento gástrico, actúa sobre SNC generando saciedad |

### ¿Cómo elegir un hipoglicemiante?

La American Diabetes Association (ADA) sugiere considerar un enfoque centrado en el paciente (nivel de evidencia E), que considere las siguientes características:<sup>3</sup>

1. Vía de administración
2. Eficacia

3. Riesgo de hipoglicemia
4. Impacto en el peso
5. Potenciales efectos adversos
6. Costos
7. Preferencias del paciente
8. Historia de enfermedad CV
9. Efectos en función renal

A continuación, analizaremos cada una de las familias de fármacos hipoglicemiantes disponibles en Chile, en función del enfoque centrado en el paciente que sugiere la ADA:

**1. Vía de administración<sup>3</sup>:** Actualmente todos son orales, excepto los GLP-1, cuya administración es subcutánea.

**2. Eficacia<sup>3,4</sup>:** Es medida según la disminución de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y es dosis dependiente. En la tabla 2 se describe el efecto de cada familia.

Tabla 2: Eficacia de cada familia de hipoglicemiantes en DM2

| Metformina | Sulfonilurea | Glitazona   | iDPP-4      | iSGLT-2     | GLP-1       |
|------------|--------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| 1% - 1.5%  | 0.6% - 1.2%  | 0.7% - 0.9% | 0.5% - 0.7% | 0.5% - 0.7% | 0.6% - 1.4% |

**3. Riesgo de hipoglicemia<sup>3,5,6</sup>:** La principal familia con riesgo de hipoglicemia es el de las sulfonilureas, dado su mecanismo de acción; hasta un 10% de los pacientes que usan una sulfonilurea pueden presentar hipoglicemia, riesgo que es mayor con sulfonilurea de larga acción, como la glibenclamida. Es por esto que las sulfonilureas de acción larga están incluidas en los Criterios de Beers (lista de fármacos potencialmente inadecuados en adultos mayores).

**4. Impacto en el peso<sup>3,4</sup>:** La metformina y los iDPP-4 tienen efecto neutro en el peso del paciente. Las sulfonilureas y glitazonas generan aumento de peso (1 – 3 kilos), mientras que los iSGLT-2 y GLP-1 generan disminución de peso. De hecho, esta última familia es usada en el tratamiento de obesidad.

**5. Potenciales efectos adversos<sup>3,4</sup>:** Cada familia tiene efectos adversos que deben ser considerados al iniciar el tratamiento, y explicados al paciente para que sepa reconocer signos de alarma en caso de ser necesario. En la tabla 3 están descritos los principales efectos adversos de cada familia de fármacos hipoglicemiantes.

Tabla 3: Efectos adversos de fármacos hipoglicemiantes

| Metformina   | Sulfonilurea              | Glitazona   | iDPP-4   | iSGLT-2  | GLP-1   |
|--|---------------------------|---|--|--|---|
| 1. Gastrointestinal es: Diarrea y náusea (más frecuentes, iniciar fármaco de forma progresiva para evitarlos). | 1. Riesgo de hipoglicemia | 1. FDA Black box warning: Insuficiencia cardíaca congestiva (pioglitazona, rosiglitazona) | 1. Pancreatitis: Ha sido reportada en estudios, pero no se ha demostrado causalidad. Suspender si se sospecha. | 1. Cetoacidosis diabética (raro, discontinuar previo a cirugía)    | 1. FDA Black box warning: Riesgo de cáncer de tiroides en células C en ratas; relevancia en humanos no determinada. |
| 2. Déficit potencial de vitamina B12   |                           | 2. Edema, retención de fluidos  | 2. Dolor articular   | 2. Riesgo de: Fractura ósea- amputación (canaglifozina), Infección | 2. Efectos en sitio de inyección  |
| 3. Acidosis láctica: muy rara  |                           | 3. Riesgo de fractura ósea, cáncer de vejiga, (pioglitazona), aumento LDL (Rosiglitazona) |  | genitourinaria, hipotensión, aumento LDL, gangrena de Fournier.    | 3. Efectos GI: Náusea, vómito, diarrea, pancreatitis (reportada, sin causalidad)                                    |

**6. Costos<sup>3</sup>:** Los nuevos hipoglicemiantes son mucho más costosos que los clásicos. Existen variaciones en el mercado y dentro de una misma familia, pero en general en Chile la metformina, sulfonilurea y glitazonas son de bajo costo, mientras que los iDPP4 tienen un precio entre los 20 mil y 40 mil pesos mensual. Por su parte los iSGLT2 tienen un costo entre los 30 mil y 40 mil pesos, mientras que los GLP-1 exceden los 100 mil al mes.

**7. Preferencias del paciente<sup>3</sup>:** Es importante considerar la opinión del paciente, y tomar en conjunto una decisión compartida.

**8. Historia de enfermedad cardiovascular<sup>3,7,8</sup>:** Actualmente, la FDA indica que todos los hipoglicemiantes introducidos desde el 2008 deben contar con estudios que demuestren su seguridad cardiovascular; esto incluye a los iSGLT-2, iDPP-4 y GLP-1. En estos estudios se evaluaron outcomes cardiovasculares, como infarto no fatal, ACV no fatal, y mortalidad, además de outcomes renales. Es importante destacar que todos los estudios fueron realizados en pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, con estos nuevos fármacos agregados a su terapia estándar de base (70% de los pacientes usaban metformina). En la tabla 4 se describen los hallazgos en las nuevas familias de hipoglicemiantes. En resumen, tanto los iSGLT-2 como los GLP-1 tendrían beneficios cardiovasculares demostrados en este grupo específico de pacientes.

**9. Efecto en función renal<sup>3,9</sup>:** Es importante considerar la función renal del paciente al iniciar un fármaco, especialmente considerando la alta prevalencia de nefropatía diabética, la cual puede estar presente desde el diagnóstico. Esto no solamente por los ajustes de dosis que se pueden realizar por la función renal, sino que también porque en los estudios de seguridad cardiovascular mencionados anteriormente, se evaluaron outcomes renales, con posibles beneficios en pacientes con enfermedad renal crónica, descritos en la tabla 4.

Tabla 4: Familias de hipoglicemiantes con estudios de seguridad cardiovascular: outcomes cardiovasculares y renales, estudiados en pacientes con alto riesgo cardiovascular y DM2.

| iSGLT-2   | GLP-1   | iDPP-4   |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los fármacos estudiados de esta familia están disponibles en Chile, e incluyen empagliflozina, canagliflozina y dapagliflozina.</li> <li>• Como familia, iSGLT-2 probablemente reducen la hospitalización por insuficiencia cardíaca.</li> <li>• Empagliflozina es el único que probablemente disminuye la mortalidad por toda causa y cardiovascular.</li> <li>• En cuanto a los beneficios renales, iSGLT2 probablemente enlentecen la progresión de la enfermedad renal.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los fármacos estudiados de esta familia están disponibles en Chile, e incluyen liraglutide, semaglutide y dulaglutide.</li> <li>• En pacientes con DM2 y alto riesgo cardiovascular, hubo reducción en outcomes cardiovasculares con liraglutide (mortalidad CV), semaglutide (IAM no fatal), y dulaglutide (ACV no fatal), comparado con placebo.</li> <li>• A diferencia de los iSGLT2, los GLP-1 probablemente <b>no</b> reducen hospitalización por insuficiencia cardíaca al compararlos con placebo.</li> <li>• GLP-1 probablemente disminuyen la aparición de macroalbumuria, sin impacto en la progresión de la enfermedad renal, eventos renales o mortalidad renal.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Los fármacos estudiados de esta familia están disponibles en Chile, e incluyen vildagliptina, sitagliptina, linagliptina y saxagliptina.</li> <li>• A diferencia de las dos familiar anteriores, ningún iDPP-4 ha demostrado beneficios relativos a placebo respecto a outcomes cardiovasculares ni renales.</li> </ul> |

### ¿Qué dice la ADA sobre el tratamiento en diabetes?<sup>3</sup>

La ADA postula que la metformina sigue siendo el agente farmacológico de primera línea para el tratamiento de DM2 (Nivel de evidencia A), dado que es un fármaco efectivo, seguro, de bajo costo, y que podría reducir el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Además, hay escasa evidencia de otros agentes orales como terapia de primera línea; de hecho, el 70% de los pacientes en los estudios de nuevos hipoglicemiantes usaban metformina. Una vez iniciada, debe ser mantenida siempre que sea tolerada y no tenga contraindicaciones. Otros fármacos, incluida la insulina, deben ser agregados a la terapia con metformina (Nivel de evidencia A).

Respecto a la evidencia de las nuevas familias de hipoglicemiantes, la ADA sugiere que en los pacientes con DM2 con enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVAE) o alto riesgo de esta (pacientes  $\geq$  55 años con estenosis  $>$  50% carotídea, coronaria, EEII, o con hipertrofia ventrículo izquierdo), enfermedad renal crónica, o insuficiencia cardíaca, se recomienda agregar un iSGLT-2 o GLP-1 con efecto benéfico cardiovascular demostrado, independiente de la meta de Hb A1c (Nivel de evidencia A).

Esta recomendación fue introducida por la ADA en el 2019, basada en los hallazgos descritos en la tabla 4 respecto a estas familias de hipoglicemiantes y sus beneficios cardiovasculares y renales, que son independientes de la función hipoglicemiante de estos fármacos.

### Conclusiones:

- La diabetes es una patología que tiene consecuencias importantes para la salud. Muchos pacientes no alcanzan la meta terapéutica, a pesar de las variadas opciones farmacológicas disponibles en el país. Una limitación clara es su costo, y que no están disponibles en APS.
- Actualmente existen en el mercado opciones farmacéuticas de todas las familias de hipoglicemiantes, que debemos conocer bien para, en conjunto con el paciente, elegir el mejor tratamiento.
- La metformina sigue siendo la primera línea de tratamiento para diabetes, y otros fármacos deben ser agregados a la metformina.
- En caso de pacientes con alto riesgo o antecedente de ECVAE, insuficiencia cardíaca, o enfermedad renal crónica, hay que considerar los iSGLT2 y GLP-1 en el tratamiento, independiente de la meta de hemoglobina glicosilada.

### Bibliografía

1. Encuesta Nacional de Salud 2016- 2017. Primeros resultados. Disponible en [http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17\\_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf](http://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf)
2. Deborah J Wexler. Initial management of hyperglycemia in adults with type 2 diabetes mellitus. En: UpToDate, Post, TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2021.
3. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2021, Diabetes Care Volume 44, Supplement 1, January 2021: 1-226
4. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults: 2020 Update. Can J Diabetes. 2020 Oct;44(7):575-591. doi: 10.1016/j.cjcd.2020.08.001
5. Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev. 2014 Jan;30(1):11-22. doi: 10.1002/dmrr.2470. PMID: 24030920.
6. Croke L. Beers Criteria for Inappropriate Medication Use in Older Patients: An Update from the AGS. Am Fam Physician. 2020 Jan 1;101(1):56-57. PMID: 31894929
7. Rangaswami J. et al. Cardiorenal Protection With the Newer Antidiabetic Agents in Patients With Diabetes and Chronic Kidney Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation. 2020 Oct 27;142(17):e265-e286. doi: 10.1161/CIR.0000000000000920.
8. Yin, W. L., Bain, S. C., & Min, T. (2020). The Effect of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders, 11(4), 835–844. doi: 10.1007/s13300-020-00798-x
9. Lo C, Toyama T, Wang Y, Lin J, Hirakawa Y, Jun M, Cass A, Hawley CM, Pilmore H, Badve SV, Perkovic V, Zoungas S. Insulin and glucose-lowering agents for treating people with diabetes and chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 24;9(9):CD011798. doi: 10.1002/14651858.CD011798