

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO EN DIABETES MELLITUS 2

Dra. Graciela Fajardo Astudillo

Diabetóloga

Hospital Regional de Rancagua

Diciembre 2016



TEMARIO

1. Introducción
2. Objetivos de tratamiento
3. Factores a considerar en el tratamiento
4. Clasificación de fármacos hipoglicemiantes
5. Características de fármacos hipoglicemiantes
6. Fármacos en insuficiencia renal
7. Conclusiones

INTRODUCCION

- ▶ La Diabetes Mellitus (DM) es un problema de salud debido a su alta prevalencia, por el desarrollo de **patología vascular crónica** y por su **elevada mortalidad**.
- ▶ El enfoque terapéutico es mas fisiopatológico y mas personalizado, ajustado a las características y riesgos individuales de cada paciente, privilegiando el control glicémico y la seguridad terapéutica.
- ▶ Por mas de 60 años se dispuso de solo tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la DM: insulina, metformina y sulfonilureas.
- ▶ En los últimos años, como consecuencia de los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM, se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción y con diferentes perfiles de seguridad.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN DM 2

- ✓ Asegurarle al paciente una buena calidad de vida
- ✓ Disminuir el riesgo de complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía, neuropatía.
- ✓ Disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares
- ✓ Disminuir la mortalidad

El control de la glicemia es la herramienta mas eficaz para reducir el riesgo de desarrollar y/o progresar a enfermedad microvascular.

El mejor control metabólico se asocia a la disminución de eventos cardiovasculares.

DIETA



EJERCICIO



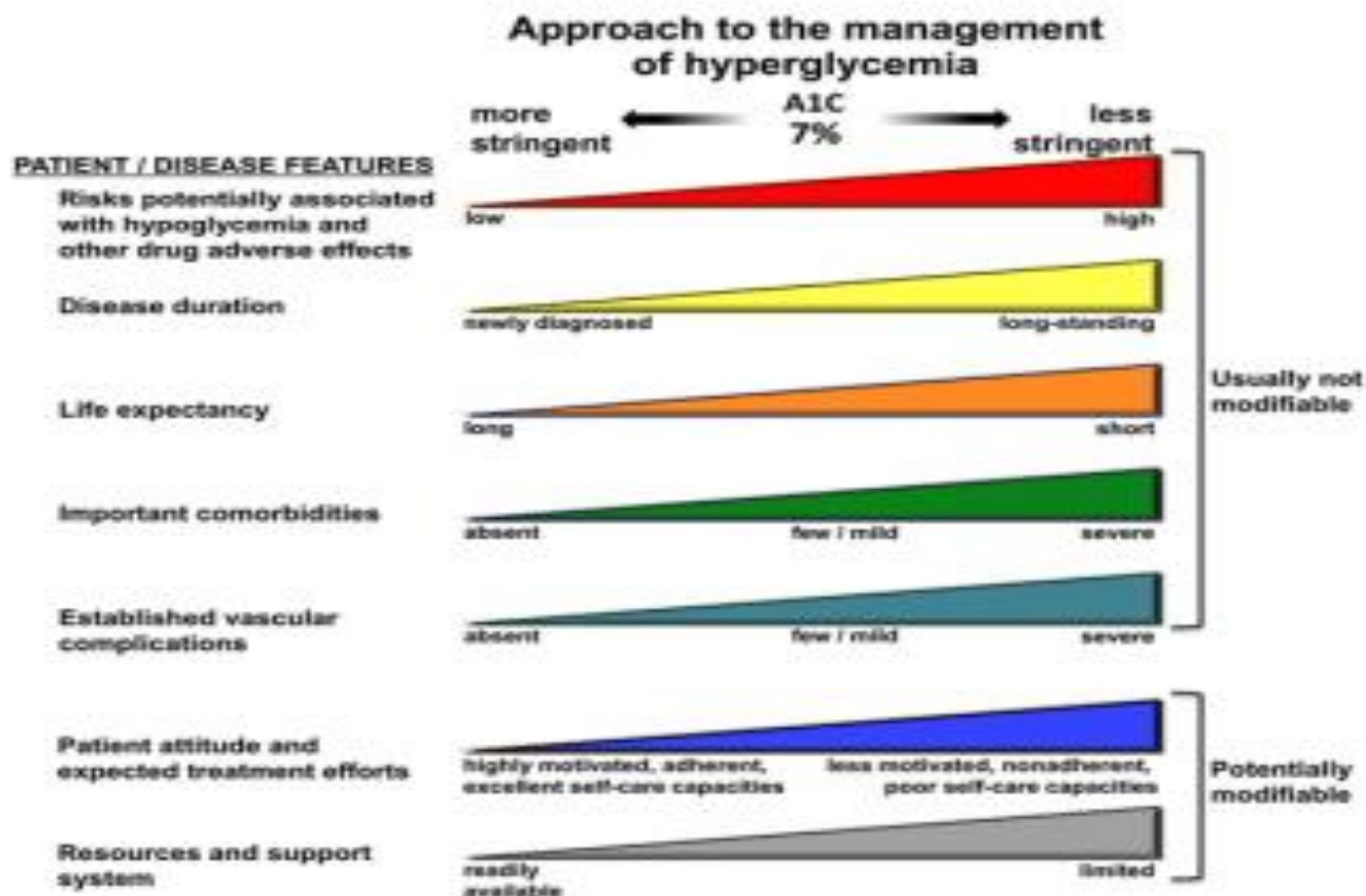
INSULINA



METAS EN DIABETES TIPO 2

HbA1c	< 7 %
Glicemia pre prandial	80 - 130 mg/dl
Glicemia 2 horas post prandial	< a 180 mg/dl

Factores ligados al paciente o a patologías utilizados para determinar el objetivo de Hb A1C



American Diabetes Association Dia Care 2016;39:S39-S46

Mono-therapy
Efficacy[†]
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs[‡]

↓

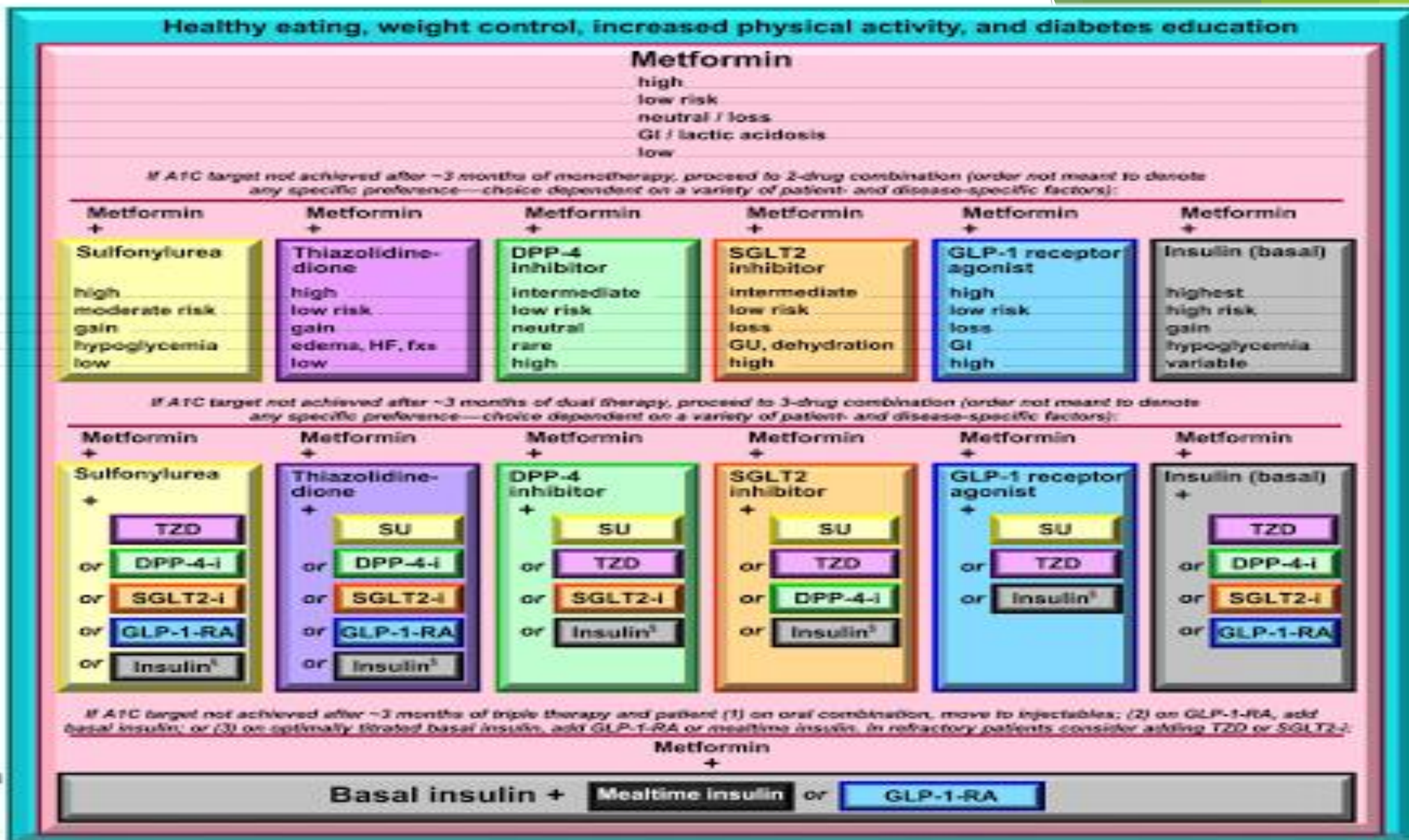
Dual therapy[†]
Efficacy[†]
Hypo risk
Weight
Side effects
Costs[‡]

↓

Triple therapy

↓

Combination injectable therapy[†]

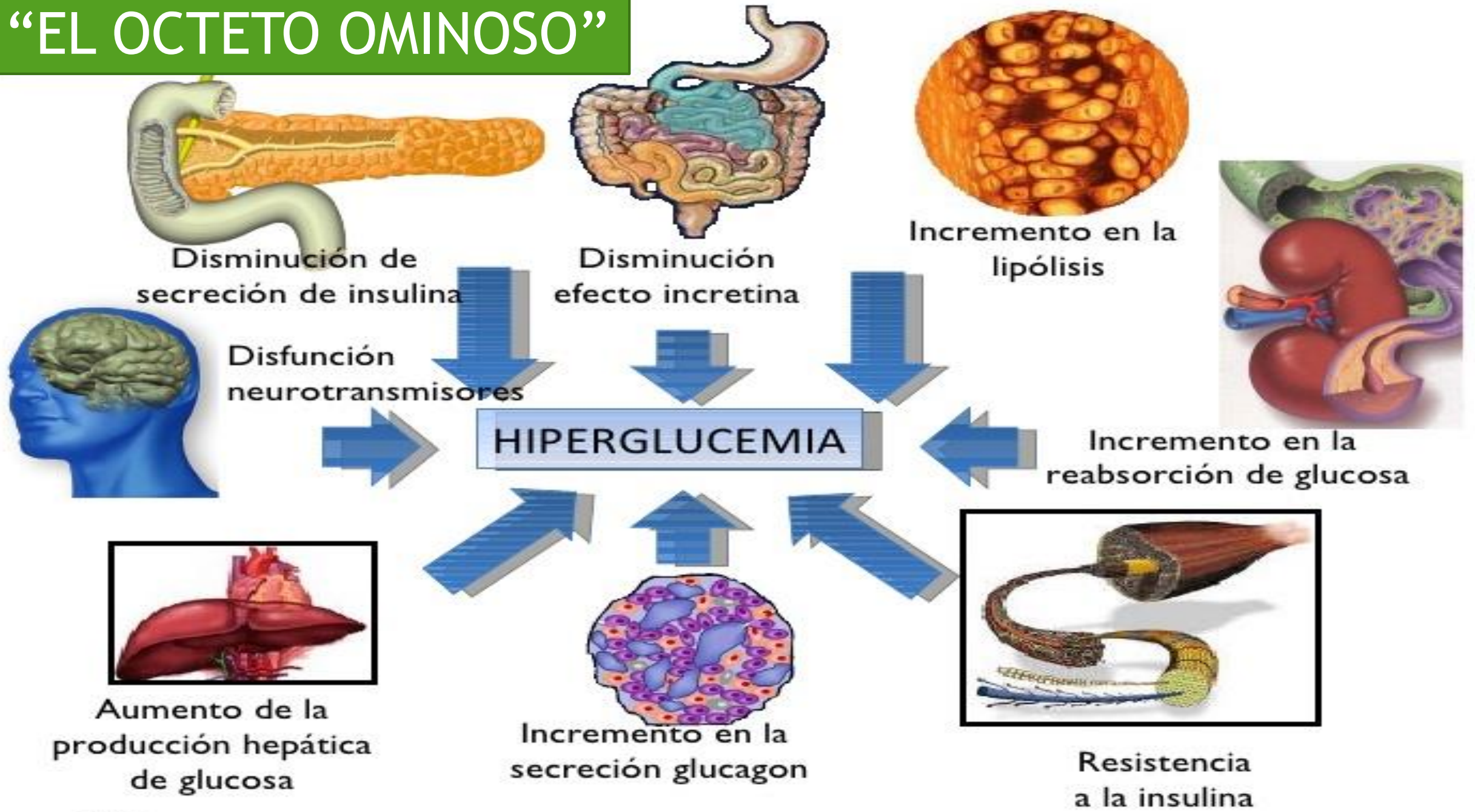


TRATAMIENTO: FACTORES A CONSIDERAR

La indicación debe ser individualizada, discutida y acordada con el paciente

- ▶ Edad
- ▶ Tiempo de evolución de la enfermedad
- ▶ Factor etiológico predominante
- ▶ Magnitud de la hiperglicemia y su perfil glicémico
- ▶ Riesgo de hipoglicemia
- ▶ Riesgo cardiovascular
- ▶ Presencia de complicaciones específicas y enfermedades concomitantes
- ▶ Contraindicaciones
- ▶ Efectos colaterales del fármaco
- ▶ Factibilidad de adherencia al tratamiento
- ▶ Costo

“EL OCTETO OMINOSO”



HIPOGLICEMIANTE: CLASIFICACION

INSULINOSENSIBILIZADORES	Aumentan la sensibilidad a la insulina a nivel hepático.
SECRETAGOGOS	Favorecen a secreción de insulina a nivel de la célula beta pancreática.
INHIBIDORES DE LA ABSORCION DE GLUCOSA	Inhiben la enzima alfa gluco-oxidasa y disminuyen la absorción de HC a nivel intestinal.
FARMACOS CON EFECTO INCRETINA	Estimulan la liberación de insulina dependiente de la glucosa.
INHIBIDORES DE LOS CO-TRANSPORTADORES SODIO-GLUCOSA TIPO SGLT2	Aumentan la excreción renal de glucosa

INSULINOSENSIBILIZADORES: METFORMINA

Indicaciones	<ul style="list-style-type: none">• Aprobada por la FDA en 1955, es la primera opción en el tratamiento de la DM 2 al momento del diagnóstico
Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none">• Actúa a nivel hepático inhibiendo la neoglucogénesis, reduciendo la producción hepática de glucosa con disminución de la glicemia de ayunas.• Aumenta la utilización de la glucosa en músculo e hígado.• Aumenta la expresión de los transportadores de glucosa GLUT4.• Estimula el metabolismo de la glucosa a nivel mitocondrial.
Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Reduce la HbA1c 1.5 a 2 % a expensas de bajar la glicemia de ayunas.
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• Leve baja de peso, bajo riesgo de hipoglicemia.• Puede asociarse a otros fármacos orales e insulina.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">• Reacciones adversas gastrointestinales de inicio precoz o tardío (30%), diarrea, náuseas, dolor abdominal, meteorismo. (Dar en dosis progresiva y después de comidas)• Baja disponibilidad de vit B12 por alteración de la absorción en íleon distal, con poca trascendencia clínica

INSULINOSENSIBILIZADORES: METFORMINA

Contra Indicaciones

- Insuficiencia renal con creatinina >1.5 en hombres y >1.4 en mujeres o VFG < 60 ml/min.
- Con VFG entre 30 y 60 ml/min mejor no indicarla, pero si la esta usando bajar 50% la dosis con monitoreo de función renal cada tres meses.
- En situaciones de hipoxia tisular: shock, sepsis, ICC, insuficiencia respiratoria severa, insuficiencia hepática, alcoholismo, desnutrición, en riesgo de acidosis láctica.

Precauciones

- Suspender 48 horas previas a exámenes con medio de contraste yodado y a procedimientos quirúrgicos.

SECRETAGOGOS: SULFONILUREAS

▶ SU de primera generación:

- Clorpropamida
- Tolbutamida

▶ SU de segunda generación:

- Glibenclamida
- Glizipide
- Gliclazida
- Glimepiride

SULFONILUREAS

Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none">• Estimula la secreción de insulina en la célula beta pancreática logrando reducir la glicemia de ayunas y post-prandial.
Indicaciones	<ul style="list-style-type: none">• En pacientes DM 2 que no logran objetivos glicémicos con dieta y metformina.• En pacientes con DM 2 con intolerancia o contraindicación de uso de metformina.
Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Reducen la HbA1c en 1.5% - 2%
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• Acción rápida y efectiva, bajo costo, efecto neutro en presión arterial y lípidos.
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">• Hipoglicemias (más severas en ancianos), aumento ponderal, reacciones alérgicas cutáneas (0.5-1.5 %), efecto deletéreo a nivel cardiovascular, aumenta la disfunción de la célula beta , acelera la pérdida de capacidad secretora de insulina.
Contraindicaciones	<ul style="list-style-type: none">• Insuficiencia renal con creatinina >1.5 ; insuficiencia hepática, reacciones alérgicas, DM tipo 1, embarazo y lactancia.

SULFONILUREAS	Dosis habitual (mg)	Dosis máxima (mg)	Duración efecto (horas)	Vía de eliminación
PRIMERA GENERACIÓN				
Tolbutamida 500 mg	1.000	2.000	14 a 16	renal
Clorpropamida 250 mg	250 a 500	500	24 a 72	renal
SEGUNDA GENERACIÓN				
Glibenclamida 5 mg o glyburide	5 a 15	20	20 a 24	renal, biliar
Gliclazida 80 mg	160	240	24	Renal, biliar
Glipizida 5 mg	5 a 15	20	14 a 16	Renal, biliar
Glimepirida 2 y 4 mg	2 a 4	8	24	Renal, biliar

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE GLUCOSA: ACARBOSA

Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none">• Es un inhibidor intestinal de enzima alfa gluco-oxidasa• Enlentece la absorción de HC a nivel intestinal• Disminuye las excursiones post-prandiales de glucosa
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• No provoca hipoglicemia• Disminuye las excursiones post-prandiales de glucosa
Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Leve efecto en la HbA1c
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">• Provoca reacciones adversas gastrointestinales

DROGAS CON EFECTO INCRETINA

INCRETINAS

- ▶ Péptidos que se secretan en el intestino y regulan la glicemia.
- ▶ Estimulan la liberación de insulina dependiente de la glucosa.
- ▶ Disminuyen la secreción de Glucagon dependiente de glucosa

Fármacos con efecto incretina:

- **Análogos GLP-1** (glucagón like peptide 1)
- **Inhibidores de la DPP4**

FARMACOS CON EFECTO INCRETINA: INHIBIDORES DPP4

Mecanismo de acción

- Inhiben la acción de la enzima dipeptilpeptidasa 4, aumentando los niveles de incretinas activas.
- Es una inhibición específica y reversible aumentando los niveles de GLP-1.
- Favorecen la secreción de insulina.
- Inhiben la secreción de glucagón.
- Aseguran mayor disponibilidad de GLP-1 potenciando el efecto incretina.

Indicaciones

- En combinación con metformina cuando no se logran objetivos glicémicos de control con la monoterapia.
- Como monoterapia inicial cuando existe contraindicación o intolerancia a la metformina
- Se pueden asociar a: SU, metformina, ISGLT2, insulina. En estos casos se aumenta el riesgo de hipoglicemia por efecto sumatorio de terapia combinada.
- En poblaciones frágiles: adultos mayores, en insuficiencia renal, en mayor riesgo de hipoglicemia.

FARMACOS CON EFECTO INCRETINA

INHIBIDORES DPP4

Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Disminuyen la HbA1c 0.5 a 1 %
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">• Administración vía oral 1 vez día, excepto vildagliptina 2 veces/día.• Efecto neutro en el peso.• No provocan hipoglicemia• Buena tolerancia digestiva• Perfil cardiovascular seguro
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">• Escasas reacciones adversas: cefalea, mareos, aumento de infecciones respiratorias y urinarias, urticaria.• Aumento de ICC en pacientes hospitalizados

FARMACOS INHIBIDORES DPP4

INHIBIDOR DPP4	DOSIS DIARIA RECOMENDADA	DOSIS INS.RENAL VFG 49-30 ML/MIN	DOSIS INS. RENAL VFG < 30 ML/MIN	USO EN INSUFICIENCIA HEPATICA LEVE A MODERADA
SITAGLIPTINA	100 mg 1 vez al día	Ajustar dosis 50mg/día	Ajustar dosis 25mg/día	si
VILDAGLIPTINA	50 mg 2 veces al día	Ajustar dosis 50 mg/día	Ajustar dosis 50 mg/día	no
SAXAGLIPTINA	5 mg 1 vez al día	Ajustar dosis 2.5 mg/día	Ajustar dosis 2.5 mg/día	si
LINAGLIPTINA	5 mg 1 vez al día	No requiere ajuste de dosis	No requiere ajuste de dosis	si
ALOGLIPTINA	25 mg 1 vez al día	Ajustar dosis 12.5 mg/día	Ajustar dosis 6.25 mg/día	si

GLP-1

- ▶ Descrito en humanos en 1987.
- ▶ Sintetizado por células L intestinales, íleon distal y colon.
- ▶ Vida media de 2 minutos, es inactivado por la enzima DPP4.
- ▶ Se secretan a la circulación con la ingesta de alimentos.
- ▶ Mejora la respuesta de la célula beta al aumentar la secreción de insulina dependiente de glucosa.
- ▶ Reduce la secreción postprandial de glucagón.
- ▶ Enlentece el vaciamiento gástrico.
- ▶ Disminuye el apetito por efecto a nivel de SNC.
- ▶ En animales incrementa la masa de células beta e inhibe la apoptosis.

FARMACOS CON EFECTO INCRETINA

AGONISTAS GLP-1

Mecanismo de acción

- Es la versión sintética del GLP-1 endógeno.
- Es resistente a la inactivación de la enzima DPP4.
- Se une al receptor de GLP-1 en los islotes pancreáticos y aumentan la secreción de insulina dependiente de glucosa.

Indicaciones

- En pacientes con DM 2 con sobrepeso u obesidad que no responden a tratamientos habituales con 1 o 2 HGO. Pueden asociarse a insulina o bien usarse como monoterapia.

Eficacia

- Bajan la HbA1c en alrededor 1 %.

FARMACOS CON EFECTO INCRETINA

AGONISTAS GLP-1

Ventajas

- Baja incidencia de hipoglicemias.
- Baja de peso 1.5 a 4 kg en un año al retardar el vaciamiento gástrico y aumentar la saciedad.

Desventajas

- Nauseas, vómitos, diarrea. Administración paulatina, hipoglicemia cuando se asocia a otros HGO, administración subcutánea, costo elevado.

Contraindicaciones

- Gastroparesia, Insuficiencia renal con VFG < a 30 ml/min,
- Uso con precaución con VFG entre 30 y 60 ml/min

CARACTERISTICAS DE LOS AGONISTAS GLP-1

AGONISTA GLP1	DURACION ACCION	EFECTO GLICEMICO PREDOMINANTE	DOSIS	ADMINISTRACION
EXENATIDA (byetta)	Corta	prandial	5ug 2/v dia inicial, al mes aumentar a 10ug/2v dia maximo	2 veces al dia 1 hora antes de las comidas
LIXISENATIDA (lyxumia 10 y 20 mcg)	Corta	prandial	10 ug inicial, después de 15 días se aumenta a 20 ug maximo	1 vez al dia una hora antes de la comida principal,
LIRAGLUTIDA (Vyctoza)	Intermedia	ayunas	0.6 mg inicial 1.8 mg maximo	1 vez al dia sin relación con las comidas
EXENATIDA LAR	prolongada	ayunas	2 mg semanal No requiere titulación	1 vez por semana sin relación con las comidas
ALBIGLUTIDA	Prolongada	ayunas	30 mg inicial 50 mg maximo	1 vez por semana sin relación con las comidas
DULAGLUTIDA	Prolongada	ayunas	0.75 mg 1.5 mg máximo	1 vez por semana sin relación con las comidas

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 o SGLT2

Mecanismo de acción	<ul style="list-style-type: none">• SGLT2 es un cotransportador sodio-glucosa que se expresa en el túbulo proximal de la nefrona encargado de reabsorber el 90% de la glucosa filtrada.• Su inhibición promueve la excreción renal de glucosa produciendo un beneficio en el control glicémico disminuyendo la glicemia y aumentando la glucosuria.• Al corregir la hiperglicemia y la glucotoxicidad se ha descrito mejoría en la función de la célula beta y en la sensibilidad a la insulina
Indicación	<ul style="list-style-type: none">• En monoterapia o en asociación con otros HGO e insulina
Eficacia	<ul style="list-style-type: none">• Disminuye la HbA1c 0.5 a 0.7 %

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 o SGLT2

Ventajas

- Se administran vía oral una vez al día, buena tolerancia
- En insuficiencia hepática leve a moderada no requieren de ajuste de dosis
- Disminuye la presión arterial entre 1 a 7 mmHg por diuresis osmótica y a la pérdida de peso
- Reducción del peso de 2 a 3,4 kg por pérdida de calorías
- Baja incidencia de hipoglicemia
- Modesto aumento de HDL (5%)
- Asociado a bajo riesgo cardiovascular y mortalidad (Empa-reg outcome)

Desventajas

- Infecciones genitourinarias, urosepsis, pielonefritis, mayor riesgo en mujeres y en etapas tempranas
- Balanitis micótica en hombres no circuncidados
- Poliuria
- Depleción de volumen, hipotensión, mareos, uso cuidadoso en adultos mayores que usan diuréticos de asa o IECA
- Aumento de LDL-C
- Aumento transitorio de creatinina
- Requieren de función renal conservada con VFG > a 60 ml/min

INHIBIDORES DEL TRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 o SGLT2

Fármaco	Dosis inicial/máxima	Uso según función renal	Precauciones de uso
Dapaglifozina (forxiga 10 mg)	5 a 10 mg Sin relación con los alimentos	No recomendada con VFG menor a 60 ml/min	Adultos mayores Uso concomitante con IECA o ARA II, diuréticos
Canaglifozina (Invokana 100 mg)	100 a 300 mg Antes del desayuno	Ajustar dosis a 100 mg con VFG entre 45 y 60 ml/min. Contraindicada con VFG < a 45 ml/min.	Insuficiencia renal moderada No usar en insuficiencia hepática severa
Empaglifozina (jardiance 10 y 25 mg)	10 a 25 mg Sin relación con los alimentos	Ajustar dosis a 10 mg con VFG entre 45 y 60 ml/min. Contraindicada con VFG menor a 45 ml/min.	Educación para prevenir infecciones micóticas

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 o SGLT2

ISGLT2 y cetoacidosis diabética

- ▶ No está aprobado en DM 1
- ▶ La presentación de CAD en DM 2 puede ser atípica, con euglicemia, en forma concomitante con patología aguda o reducción de dosis de insulina.
- ▶ La incidencia de CAD es poco frecuente y el riesgo beneficio/favorece el uso de ISGLT2.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR SODIO-GLUCOSA TIPO 2 o SGLT2

- ▶ La co-existencia de insuficiencia cardíaca y diabetes es muy alta.
- ▶ La tasa de complicaciones cardiovasculares es mayor en los diabéticos con IC que en los diabéticos que no presentan esta complicación.
- ▶ La mayoría de los estudios han mostrado un efecto neutro de la metformina e insulina y discreto aumento de riesgo con las SU y muy aumentado con las glitazonas.
- ▶ Desde 2008 la FDA y otras agencias regulatorias exigieron que todos los fármacos antidiabéticos debían realizar estudios de seguridad cardiovascular.

- ▶ **Estudio de seguridad CV EMPA-REG-OUTCOME:** se comparo Empaglifozina v/s placebo en DM 2 de alto riesgo CV. Hubo una reducción significativa del:
 - ▶ 38 % de riesgo relativo de muerte por causa CV
 - ▶ 32 % en todas las causas de mortalidad
 - ▶ 35 % de hospitalización por ICC
- ▶ Es el primer estudio que ha demostrado impacto favorable en pacientes de alto riesgo cardiovascular (diuresis osmótica) además de mejorar el control glicémico
- ▶ No disminuyo las tasas de IAM o ACV no fatal (no tendría efecto sobre la enfermedad aterosclerótica)

Recomendaciones uso fármacos en insuficiencia renal moderada a severa

Clase	Droga	Etapa 3 a5	Dialisis	Complicacion
SU 1° gen	Clorpropamida Tolbutamida	Contraindicada Evitar	Contraindicada Evitar	Hipoglicemia
SU 2° gen	Glibenclamida Glipizide Glimepiride	Evitar No requiere ajuste de dosis Bajar dosis a 1 mg/dia	Contraindicada No requiere de ajuste de dosis Evitar	Hipoglicemia
Biguanidas	Metformina	Contraindicada si: Hombre creat >1.5 Mujer creat > 1.4	Contraindicada	Acidosis lactica

Recomendaciones uso fármacos en insuficiencia renal moderada a severa

Clase	Droga	Etapa 3 a5	Dialisis	Complicacion
Inhibidores DPP4	Sitagliptina	VFG 30 a 50: reducir 50 % de la dosis VFG < 30: reducir 25 % de la dosis	50 % de la dosis	Hipoglicemia
	Vildagliptina	Ajuste de dosis a 50 mg/dia	Evitar	
	Linagliptina	No requiere ajuste de dosis	No requiere de ajuste de dosis	
Inhibidores SGLT2				
Análogos GLP1	Exenatide	No requiere ajuste de dosis	evitar	

Recomendaciones para evitar hipoglicemia y acidosis láctica

VFG menor a 60 ml/min	No usar metformina
VFG menor a 50 ml/min	Evitar glibenclamida y tolbutamida Preferir glipizida
VFG menor a 30 y dialisis	La mejor opción es la insulina

CONCLUSIONES

- ▶ La DM 2 es una enfermedad progresiva que habitualmente requiere de dos o mas fármacos para lograr un adecuado control.
- ▶ Existe consenso en usar la metformina como terapia inicial, a menos que este contraindicada.
- ▶ Si no se logra adecuado control esta indicada la terapia dual.
- ▶ La elección de un segundo o tercer fármaco debe ser centrada en el paciente, considerando comorbilidades, bajo riesgo de hipoglicemia, eficacia, costo, seguridad cardiovascular.

Guía de Referencia y Contrareferencia

DERIVAR	COMO DERIVAR	ANTECEDENTES RELEVANTES	EXAMENES a ADJUNTAR
Pacientes con DM 2 descompensados a pesar de estar usando NPH 1 ud por kilo de peso	IC vía Fonendo con antecedentes de fármacos y resultado de exámenes	Antes de derivar controlar por: nutricionista enfermera evaluar adherencia a fármacos Estar en actividad física supervisada	HbA1c Glicemia creatinina/VFG RAC Perfil lipídico Ex. Orina Urocultivo (mujer) Registro de glicemias capilares
Diabetes 1	IC via fonendo	Control nutricional	Exámenes completos+TSH
Embarazadas	IC via fonendo	Control nutricional	Exámenes completos+TSH

Contrareferencia

- ▶ A partir año 2017 en coordinación con la DSS y APS, se iniciara de manera progresiva y programada Contrareferencia de pacientes diabéticos que usan mezclas de insulinas que ya están estabilizados.
- ▶ Jornada de capacitación para el equipo de salud de toda la región entre Marzo-Abril.
- ▶ Pasantía en HLBO para médicos de APS en manejo de mezclas.
- ▶ Inicio de entrega de Insulina Cristalina a APS, glucómetros y cintas para estos pacientes que usan esquemas mas complejos.
- ▶ Generar red de apoyo para hospitalizar a pacientes con dosis altas de insulinas que se mantiene descompensados en otros hospitales, con el objetivo de ajustar dosis.