

## TRATAMIENTO

# Fármacos secretagogos clásicos y sensibilizadores a la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

## INFORMACIÓN PARA PACIENTES

**Pedro J. Pinés Corrales.** Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

**Lynda Louhibi Rubio.** Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital General Universitario de Elda. Alicante.

**Rosa P. Quílez Toboso.** Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

### ¿Cuáles son los fármacos secretagogos clásicos y sensibilizadores a la insulina y por qué se utilizan en la diabetes tipo 2?

La diabetes mellitus es una enfermedad que se caracteriza por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre, lo que puede dar lugar al desarrollo de complicaciones agudas (cuando los niveles de glucosa son excepcionalmente altos) y crónicas (debidas a la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre durante largos períodos de tiempo).

La diabetes tipo 2 supone aproximadamente el 90 % de todos los casos de diabetes y en esta los niveles elevados de glucosa en sangre se producen por diferentes efectos, como la resistencia a la insulina a nivel de diferentes tejidos (hepático, adiposo, muscular), el déficit relativo (más que absoluto) en la secreción de insulina, el aumento en la recaptación de la glucosa filtrada a nivel renal y la alteración en la secreción de diferentes hormonas secretadas por el intestino en respuesta a la ingesta de alimentos, entre otros.

La complejidad fisiopatológica de la diabetes tipo 2 permite poder realizar un abordaje farmacológico por diferentes vías y los fármacos secretagogos clásicos y sensibilizadores a la insulina juegan un papel fundamental en su tratamiento.

### ¿Qué debería saber de los secretagogos de insulina?

Estos fármacos constituyen un grupo clásico de fármacos orales para el tratamiento de la diabetes tipo 2. En España podemos encontrar la glibenclamida o gliburida, la glipizida, la gliclazida de liberación modificada, la glisentida, la glimepirida y la repaglinida.

Se trata de fármacos con una alta eficacia demostrada, amplia experiencia de uso y coste directo limitado.

Aunque se trata de fármacos con alta eficacia hipoglucemante, uno de sus principales inconvenientes es la pérdida de eficacia con el paso del tiempo, si se compara con otras opciones farmacológicas.

Tanto las sulfonilureas como la repaglinida basan su mecanismo de acción en un aumento de la secreción de insulina por las células  $\beta$  y, por ello, su principal efecto secundario es la hipoglucemia, que puede ser mayor con glibenclamida (especialmente si hay deterioro de la función renal) y menor con gliclazida de liberación modificada y con repaglinida.

Para reducir el riesgo de hipoglucemia, se recomienda que la dosis se tome poco antes o durante un desayuno abundante o poco antes o durante la primera comida. Para glibenclamida, glipizida y glisentida, si se dividen las dosis, la primera dosis debe administrarse antes de la primera comida abundante (desayuno o comida) y la segunda toma, antes de la cena. Repaglinida tiene una duración de acción más corta, por lo que debe administrarse justo antes de la ingesta (desayuno, comida y/o cena) y su efecto se limitará a la comida en la que se ha administrado.

## ¿Qué debería saber de la metformina?

La metformina se considera el primer tratamiento farmacológico para las personas con diabetes tipo 2, solo o en combinación con otros fármacos dependiendo de las comorbilidades, desde el momento del diagnóstico y acompañando a las modificaciones en los estilos de vida. El tratamiento con metformina no debe retirarse en ninguna fase de la enfermedad si no existe contraindicación o intolerancia.

Es un fármaco con una alta eficacia demostrada, amplia experiencia de uso, coste directo limitado y un probable beneficio a nivel cardiovascular en determinados pacientes.

Reduce los niveles de glucosa en sangre sin estimular la secreción de insulina, por lo que su uso (no asociado a secretagogos o insulina) no se asocia a hipoglucemia.

Su principal inconveniente es la intolerancia digestiva, que puede mejorar si se utiliza correctamente. Para ello, se recomienda su administración durante o después de la comida, iniciando el tratamiento con la mitad de la dosis que podrá aumentarse tras 10-15 días en función del control glucémico.

El uso de metformina durante períodos largos reduce la absorción y los niveles de la vitamina B12, por lo que se recomienda considerar esta etiología en pacientes que presenten un tipo de anemia (con aumento del volumen de los glóbulos rojos) o datos clínicos de neuropatía.

Finalmente, la acidosis láctica es una complicación rara pero grave que puede aparecer por acumulación de metformina en pacientes con insuficiencia renal avanzada. Por este motivo, la metformina precisa un ajuste de dosis dependiente de la función renal y tiene que suspenderse en insuficiencia renal o ante cualquier situación aguda con potencial para alterar la función renal, tales como deshidratación, infección grave, shock; enfermedad aguda o crónica que pueda provocar hipoxia tisular como la insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio reciente, e insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda o alcoholismo.

## ¿Qué debería saber de la pioglitazona?

El tratamiento con pioglitazona mejora el control glucémico sin estimular la secreción de insulina, por lo que su uso (no asociado a sulfonilureas, repaglinida o insulina) no se asocia a hipoglucemia.

La pioglitazona tiene una alta eficacia demostrada y, comparada con las sulfonilureas, ha demostrado mayor capacidad para mantener un adecuado control de la glucosa a largo plazo. Su coste directo es limitado y los estudios realizados demuestran que no existe motivo de preocupación sobre los efectos cardiovasculares a largo plazo relacionados con el uso de pioglitazona.

Una de sus principales limitaciones es que la pioglitazona puede producir retención hídrica y, por este motivo, no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca, y se recomienda comenzar el tratamiento con la dosis disponible más baja y aumentarla gradualmente cuando se traten pacientes que presenten antecedentes de infarto de miocardio previo o enfermedad arterial coronaria sintomática o pacientes de edad avanzada. La pioglitazona también debería evitarse en pacientes que expulsan sangre con la orina y los pacientes han de consultar inmediatamente con el médico si durante el tratamiento expulsan sangre con la orina, presentan dolor al orinar o urgencia urinaria.

## ¿Qué debería saber de la acarbosa?

Se trata de un fármaco con una baja eficacia y amplia experiencia de uso. Su coste directo es limitado.

La acarbosa actúa a través de la inhibición reversible de enzimas intestinales que degradan los hidratos de carbono, dando lugar a un retraso de la digestión en estos hidratos de carbono. De esta forma, la acarbosa retrasa y reduce el aumento de la glucosa después de las ingestas. La acarbosa no estimula la secreción de insulina, por lo que su uso (no asociado a sulfonilureas, repaglinida o insulina) no se asocia a hipoglucemia.

Debido a su modo de acción, puede dar lugar a una mayor proporción de carbohidratos no digeridos que pasan al intestino grueso produciendo un aumento de la formación de gas intestinal. Por este motivo, está contraindicada en pacientes con alteraciones intestinales, como hernias, obstrucción y úlceras intestinales. La sacarosa y los alimentos que contengan sacarosa

pueden causar molestias abdominales o incluso diarrea. Finalmente, en caso de hipoglucemia (cuando se asocia a sulfonilureas, repaglinida o insulina), dado que la acarbosa retrasa la absorción y digestión de la sacarosa (azúcar común), se debería administrar glucosa.

Para mejorar su tolerancia digestiva, los comprimidos se toman enteros con un poco de agua al principio de la comida o se pueden masticar con los primeros alimentos ingeridos. El efecto máximo se obtiene cuando se toma justo al inicio de la comida principal.