

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

FACULTAD DE FARMACIA

ÁNGELA JUDIT RODRÍGUEZ TALAVERA

**TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ORALES EN LA  
DIABETES MELLITUS TIPO 2**

**Tutor: Melchor A. Rodríguez Gaspar**

**Co-Tutora: Candelaria Martín González**

**Año académico 2019-2020**

# ÍNDICE

RESUMEN .....	2
ABSTRACT .....	3
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. OBJETIVOS DEL TRABAJO .....	6
3. METODOLOGÍA .....	6
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LA REVISIÓN .....	7
4.1 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.....	7
4.2. TERAPIA DUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	8
4.3. OBESIDAD.....	17
5. CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20

## RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es un problema actual de gran trascendencia dado el progresivo aumento en la población mundial. En España, en el Estudio di@bet.es<sup>1</sup> se apreció que la DM2 se presenta en el 13,8% de la población, de los cuales el 6% estaban sin diagnosticar.

Aunque la DM2 es una enfermedad típica del adulto, cada vez aparece más en poblaciones jóvenes como la adolescencia y la población infantil, relacionado con el incremento progresivo de la obesidad. Por tanto, se deben tomar medidas encaminadas a disminuir su aparición.

El tratamiento de la DM2 se ha basado fundamentalmente en la reducción de la glucemia mediante la dieta, la reducción ponderal, el ejercicio físico y fármacos antidiabéticos orales e insulino terapia. En los últimos años, la aparición de fármacos orales y parenterales ha condicionado un nuevo cambio en la estrategia del tratamiento de la misma dado su mayor eficacia y seguridad clínica.

Este trabajo se centra en estudiar y comparar las diferencias entre las guías de la Sociedad Americana de Diabetes de 2018 y 2019, tanto en el posicionamiento de los nuevos fármacos antidiabéticos, como en su repercusión económica futura y además intentaremos justificar su causa.<sup>2</sup>

---

<sup>1</sup> GOBIERNO DE CANARIAS (2020). “OJO” Con La Diabetes. Islas Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=38fcd0f4-9f3e-11e6-a33b-757951c5b2fa&idCarpeta=cc8a68ff-98de-11e1-9f91-93-f3670883b5#0>

<sup>2</sup> GOBIERNO DE CANARIAS (2020). “OJO” Con La Diabetes. Islas Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?idDocument=38fcd0f4-9f3e-11e6-a33b-757951c5b2fa&idCarpeta=cc8a68ff-98de-11e1-9f91-93-f3670883b5#0>

## **ABSTRACT**

Type 2 diabetes mellitus is a current problem of great significance given the progressive increase in the world's population. In Spain, the Study di@bet.es found that type 2 diabetes occurs in 13.8% of the population, of which 6% were undiagnosed.

Although type 2 diabetes is a typical adult disease, it is increasingly appearing in young populations such as the adolescent and child population, related to the progressive increase in obesity. Therefore, measures should be taken to reduce its occurrence.

Treatment of type 2 MD has been based primarily on reducing blood glucose levels through diet, weight reduction, physical exercise and oral anti-diabetic drugs and insulin therapy. In recent years, the use of oral and parenteral drugs has conditioned a new change in the strategy for treating it, given its greater efficacy and clinical safety.

This paper focuses on studying and comparing the differences between the guidelines of the American Diabetes Society of 2018 and 2019, both in the positioning of new anti-diabetic drugs, and in their future economic impact, and we will also try to justify their cause.

## **1. INTRODUCCIÓN**

El tratamiento de la DM2 tiene como objetivo mantener los niveles de glucosa en sangre dentro de la normalidad para minimizar el riesgo de complicaciones asociadas a la enfermedad.

La obesidad es una enfermedad crónica cada vez más frecuente en la sociedad occidental que favorece el acúmulo de grasa visceral y la disminución de la sensibilidad a la insulina dando lugar por tanto a insulinoresistencia (RI). A su vez la RI y la obesidad son factores de riesgo claramente establecidos para el desarrollo de DM2. Por otro lado, la obesidad predispone a la aparición de otros factores de riesgo vascular -como la hipertensión arterial o la dislipidemia, y de enfermedad cardiovascular establecida, como por ejemplo el infarto agudo de miocardio. Otras entidades relacionadas con la obesidad

son la apnea del sueño, la hiperuricemia y la osteoartritis.<sup>3</sup> En este sentido, la frecuencia de asociación de obesidad y DM2 en la población general es elevada y se ha incrementado en las últimas décadas hasta convertirse en una pandemia sanitaria globalizada secundaria a hábitos de vida poco saludables donde destaca el sedentarismo y la mala alimentación.

El primer eslabón en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la DM2 es la atención sanitaria primaria, pudiendo detectar una “diabetes intermedia o prediabetes” y evitar su avance a diabetes tipo 2. La prediabetes puede desarrollarse a partir de una glucemia basal alterada (GBA), de una intolerancia a la glucosa (ITG) o una asociación de ambas incrementando el riesgo de padecer esta enfermedad. Según la American Diabetes Association (ADA), la GBA y la ITG se diagnostican cuando se detectan valores de glucemia de 100-125 mg /dl y 140-199 mg/dl, respectivamente, a las dos horas del test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) realizado tras la ingesta de 75 g de la misma. Por otra parte, el estudio de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) permite, mediante un sencillo análisis de sangre periférica, conocer el control de los niveles de glucemia en los últimos meses del paciente. De esta forma, la ADA establece como prediabéticos a aquellos pacientes con HbA1c de 5,7-6,4% mientras que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propone el intervalo de 6-6,4%. Sin embargo, el 25 % de los pacientes retroceden de un estado prediabético a la normalidad durante un periodo de 3 a 5 años mientras que el otro 25% progresan a DM2 y el 50% se mantiene en el estado prediabético.<sup>4</sup>

El posicionamiento de las guías de diabetes en el enfoque de esta enfermedad, ha variado en los últimos años, centrándose tanto en aspectos clínicos y terapéuticos como en aquellos relacionados directamente con el propio enfermo.

---

<sup>3</sup> PRADO, B., GAETE, V., CORONA, F., et al. (2012). *Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2*. Revista chilena de pediatría, Chile.

<sup>4</sup> MATA, M. ARTOLA, S. ESCALADA, J., et al. (2015). *Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes*. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes. Atención Primaria, España.

La guía de la ADA de 2018 menciona que hay una serie de determinantes sociales que condicionan el tratamiento farmacológico de la DM2 como son el idioma y la inseguridad alimentaria. Por ello, es importante que se utilice un lenguaje centrado en el paciente, teniendo en cuenta las creencias del paciente, y que evalúe la alfabetización, los conocimientos numéricos y los posibles obstáculos a la atención.

En la guía de la ADA de 2019 se considera que los pilares más importantes para el control de la diabetes son: la terapia nutricional médica (MNT), la actividad física, el cuidado psicosocial y el abandono del hábito tabáquico. Por ello, es necesario enfocarse no sólo en el manejo de las comorbilidades que presente el paciente sino también en el estilo de vida con educación diabetológica a través de una unidad multidisciplinar en la que se encuentra el médico, la enfermera de atención primaria y los endocrinólogos. De esta forma el paciente se convierte en partícipe del tratamiento al conocer en qué consiste su enfermedad y en la importancia del tratamiento, mejorando a su vez la adherencia al mismo.

Existen cuatro situaciones en las que se debe valorar el apoyo para el autocontrol de la diabetes: en el momento del diagnóstico, anualmente, cuando surgen factores complicados y cuando ocurren transiciones en la atención. Por ello, es imprescindible el autocontrol de la diabetes ya que es un factor que influirá en los resultados clínicos, estado de salud, calidad de vida y en los costes sanitarios.

Hay dos técnicas principales para que los profesionales de la salud y los pacientes evalúen la eficacia de un plan de tratamiento contra la glucemia: el autocontrol de la glucosa en sangre del paciente (SMBG) o el A1C que muestra el promedio de azúcar en sangre de los últimos 2 o 3 meses.<sup>5</sup>

La guía de la asociación americana de diabetes (ADA) tiene como finalidad evaluar la calidad del servicio al paciente mediante las recomendación sobre su cuidado, los objetivos y las pautas de tratamiento actuales en la práctica clínica actual.

---

<sup>5</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2018). *Standards of medical care in Diabetes - 2018*. American Diabetes Association, United States of America.

## **2. OBJETIVOS DEL TRABAJO**

El objetivo principal de este estudio es conocer el tratamiento con fármacos orales de la DM2 De manera natural se generan ciertos subobjetivos que serán necesarios para lograr el objetivo principal:

- 1.Importancia epidemiológica de la DM2.
- 2.Comparar las diferencias entre las guías de la Sociedad Americana de Diabetes de 2018 y 2019.
- 3.Datos más relevantes de los fármacos utilizados.
- 4.Explicar las modificaciones en el orden de fármacos entre las dos guías.

## **3. METODOLOGÍA**

Para poder conseguir los objetivos ya citados se utilizarán, una serie de recursos cuantitativos y cualitativos para la observación, comparación y estudio de estadísticas y experimentos ya publicados por terceros, siempre relacionados con el tratamiento de la DM2. Para ello se ha dividido la labor en tres procesos:

- Recolecta de información: artículos científicos y/o divulgativos, guías médicas, libros, publicaciones, investigaciones, trabajos de fin de grado...
- Estudio y análisis de la información recabada: esquemas, comparaciones activas entre guías e investigaciones análogas.
- Conclusiones.

## 4. RESULTADOS

### 4.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO INICIAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

Para llevar a cabo un control del tratamiento de la DM2 es necesario determinar inicialmente la HbA1C en todos los pacientes con diabetes inicialmente, la cual refleja el promedio de glucemia a lo largo de aproximadamente 3 meses. La medición es cada 3 meses permitiendo realizar cambios en el tratamiento cuando sea necesario, teniendo en cuenta si se han alcanzado y/o mantenido los objetivos glucémicos. Para la mayoría de adultos un objetivo razonable de HbA1C (salvo embarazadas) es tener <7 % (53 mmol/mol), siempre individualizado para cada paciente teniendo en cuenta los siguientes factores:

- Factores no modificables: los riesgos asociados con hipoglucemias, los efectos adversos del fármaco, el tiempo de evolución de la diabetes, la expectativa de vida y las comorbilidades.
- Factores modificables: los recursos y las preferencias del paciente (motivación).

La DM2 que no se puede controlar con la dieta, el ejercicio y una apropiada reducción del peso es tratada inicialmente con fármacos orales. La primera recomendación es la modificación del estilo de vida y la metformina, salvo contraindicación para su utilización. Esta elección se debe a su efectividad, seguridad, bajo coste, mortalidad y acción de reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares siempre que no esté contraindicado su uso. En España, se presenta en forma de liberación inmediata y se puede dar una dosis máxima de 850 mg 3 veces al día o 1000 mg dos veces al día.<sup>6</sup>

Según la guía de la ADA de 2018, la metformina puede ser usada como prevención de la diabetes tipo 2 en aquellos pacientes que presentan un IMC de  $35 \text{ kg/m}^2$ , cuya edad sea de 60 años y mujeres con Diabetes Mellitus gestacional previa. Ambas guías hacen referencia al que el tratamiento con metformina a largo plazo se puede asociar con défi-

---

<sup>6</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

cit de vitamina B12. Se debe considerar la evaluación periódica de los niveles de vitamina B12, fundamentalmente en pacientes con anemia o neuropatía periférica y suplementarse en caso de déficit si existiese<sup>7</sup>.

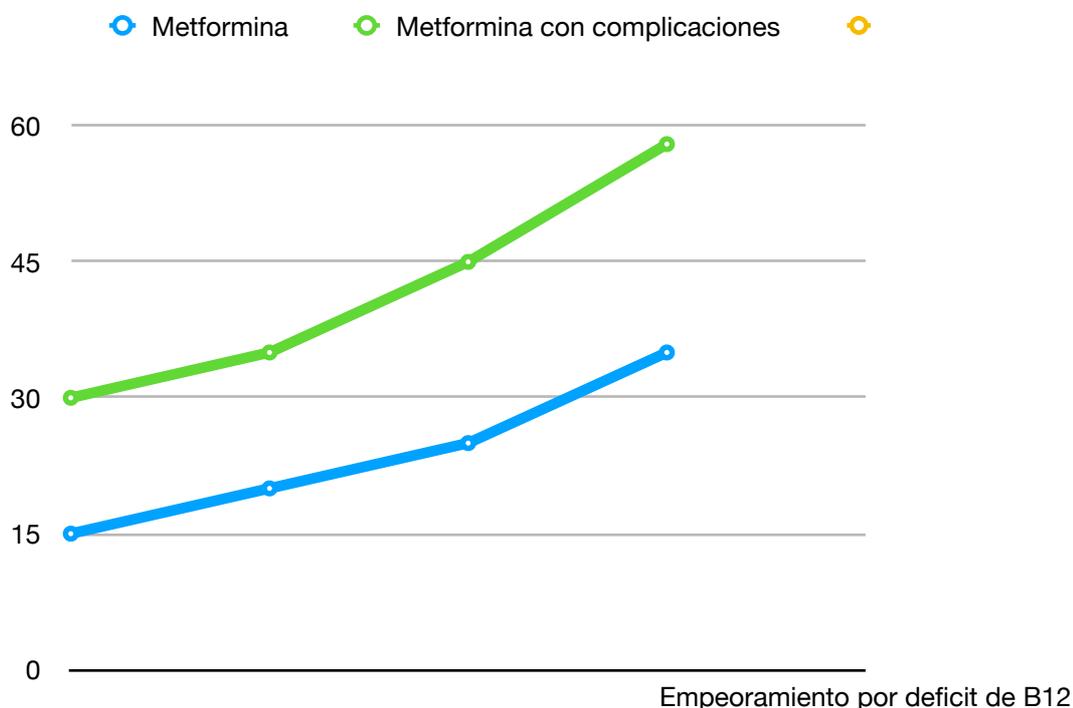


Figura 1. Cuadro descriptivo/cualitativo de la administración de metformina a pacientes sin comorbilidades (azul) y de metformina a pacientes con otras enfermedades (verde). Se observa un mayor agravamiento del paciente con enfermedades subyacentes por déficit de B12.

Elaboración propia.

## 4.2 TERAPIA DUAL DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

A la pregunta de cuándo se debe considerar una terapia dual en pacientes recién diagnosticados de DM2, se considera que cuando la monoterapia no consigue el objetivo de control de la glucemia. En este aspecto las guías ADA difieren en su comienzo, ya que según la guía ADA 2019, los pacientes deben hacerlo cuando el valor del HbA1C es superior a 1.5 % (12.5 mmol/L) de los objetivos fijados, a diferencia de la guía ADA 2018 que recomienda comenzar cuando el valor del HbA1c  $\geq 9\%$  (72 mmol/mol) de su objetivo glucémico<sup>8</sup>.

<sup>7</sup> CURRIÁ, Marina, GÓMEZ, Juliana, BEJERANO, Adriana, et al. (2019). *Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con Diabetes tipo 2 bajo tratamiento con Metformina*. Revista Argentina de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

<sup>8</sup> ÁLVAREZ, F., OROZCO, D., CEBRIÁN, A., et al. (2019). *Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2*. Elsevier, España.

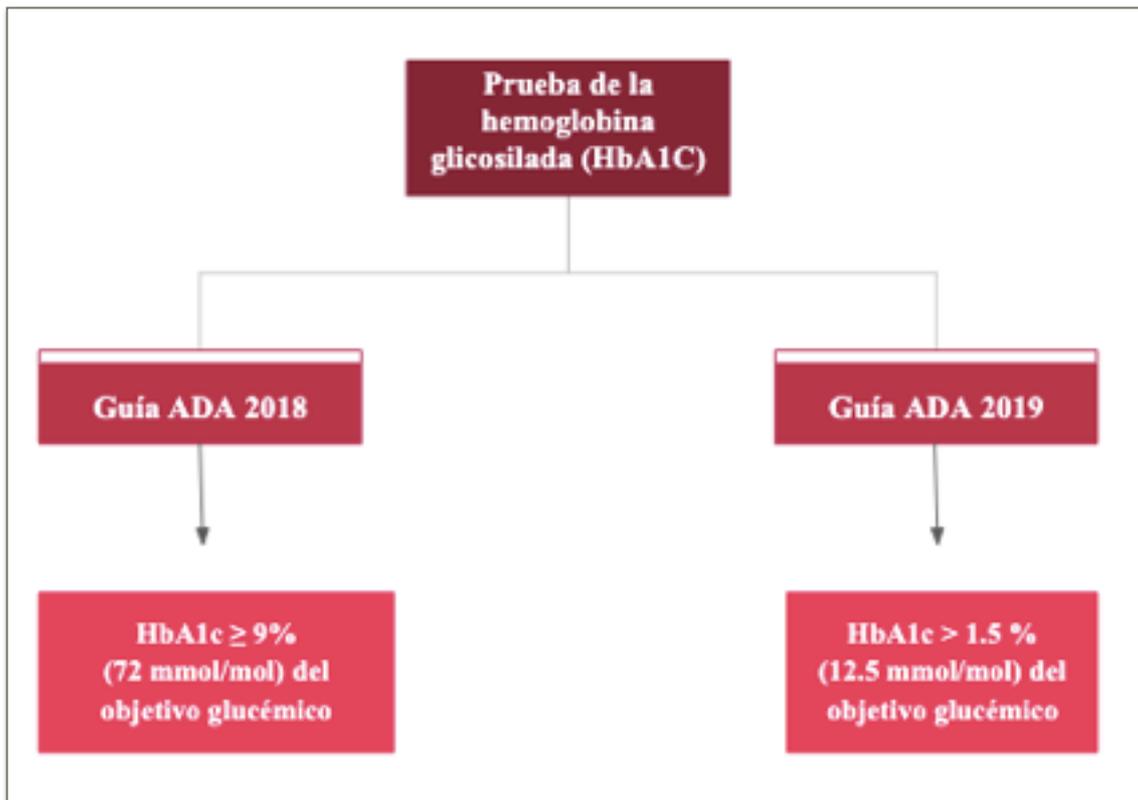


Figura 2. Prueba de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la diferencia del valor usado como referencia para comenzar una terapia dual. Es un examen de sangre para la diabetes tipo 2 y prediabetes.

La elección del medicamento se basa tanto en aspectos concretos del paciente como la comorbilidad (enfermedad cardiovascular aterosclerótica, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica) como el nivel de glucemia, impacto en el peso, costo, riesgo de efectos secundarios y preferencias del paciente.

Debe hacerse una evaluación del tratamiento (cada 3-6 meses según la guía ADA 2019), reajustarse e incluso a veces intensificarse si no se logran los objetivos e incluir la insulina en caso necesario. Por ello, hay que tener en cuenta los efectos secundarios de la metformina que son: la intolerancia gastrointestinal debida a la hinchazón, las molestias abdominales y la diarrea. Según la guía ADA 2018, si se producen náuseas, vómito o deshidratación debe abandonarse el tratamiento. Además, hay que tener cuidado con los efectos de la metformina ya que puede producir acidosis láctica. La acidosis láctica es una complicación metabólica grave, poco frecuente pero con una elevada tasa de mortalidad si no se instaura un tratamiento precoz, que aparece por acumulación de hidrocloreuro de metformina. Estos casos suelen aparecer en pacientes diabéticos con insuficien-

cia renal marcada<sup>9</sup>. La incidencia de acidosis láctica debe reducirse evaluando también otros factores de riesgo asociados como una diabetes mal controlada, cetosis, ayuno prolongado, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia hepática y cualquier trastorno asociado con la hipoxia.

Para la terapia dual disponemos de varios grupos farmacológicos que se pueden asociar con la metformina que se expone en la tabla I.

Respecto a la elección de los medicamentos para el tratamiento óptimo del paciente y sus posibles comorbilidades, es necesario conocer sus características farmacológicas más relevantes.

---

<sup>9</sup> SÁNCHEZ, Jesús S., MONARES, Enrique, MARTÍNEZ, Enrique A., et al. (2017). *Acidosis láctica por metformina: reporte de caso*. Colombian Journal of Anesthesiology, Colombia.

FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS CV	EFFECTOS RENALES	CAMBIO DE PESO
<b>Metformina (MET)</b> (vía oral)	Produce la disminución de la producción hepática de glucosa	Beneficio en enfermedad cardiovascular aterosclerótica	Contraindicada cuando el TFGe < 30 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Descenso moderado del peso
<b>Inhibidores del cotransportador del sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2i)</b> (vía oral)	Bloquean la reabsorción de glucosa por los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2 en el túbulo de la nefrona, produciendo glucosuria	Beneficio en enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en insuficiencia cardíaca congestiva (empaglifozina y canaglifozina)	Beneficio en progresión nefropatía diabética y se debe hacer un ajuste de dosis. Contraindicada si TFGe > 45 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	Pérdida de peso
<b>Agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1 RA)</b> (vía subcutánea)	Se unen a los receptores del GLP-1, estimulando la secreción de insulina en las células β e inhiben la secreción de glucagón en la células alfa pancreáticas	Beneficio en enfermedad cardiovascular aterosclerótica con liraglutida > semaglutida > exenatida de liberación extendida	Beneficio con liraglutida en progresión de la nefropatía diabética.	Pérdida de peso
<b>Inhibidores del dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i)</b> (vía oral)	Producen aumento posprandial de incretinas inhibiendo la enzima que inactiva las incretinas que estimulan la secreción de insulina en la células B e inhiben la secreción de glucagón en la células alfa pancreáticas.	Posible riesgo en insuficiencia cardíaca congestiva con sazagliptina y alogliptina	Efecto neutro en la progresión de la nefropatía diabética.  Ajuste de dosis con sitagliptina, saxagliptina, alogliptina y se pueden administrar con deterioro renal	Neutral
<b>Tiazolidinedionas (TZD)</b> (vía oral)	Incrementan la utilización periférica de glucosa mejorando la sensibilidad de los tejidos a la insulina	Mayor riesgo en insuficiencia cardíaca congestiva	Pioglitazona: Se metaboliza en el hígado y se excreta por las heces, por lo que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC	Aumento de peso

FÁRMACOS	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS CV	EFFECTOS RENALES	CAMBIO DE PESO
<b>Sulfonilureas (SU)</b> <b>(2da generación)</b> (vía oral)	Producen incremento de secreción insulina pancreática.	Efectos cardiovasculares neutros	En nefropatía diabética no se recomienda gliburida ni glimepiride pero si glipizida y glicazida con ajuste de dosis.	Aumento de peso
<b>Insulina humana y análogos</b> (vía subcutánea)	Producen la regulación del metabolismo de la glucosa. Tiene diversas acciones anabólicas y anti-catabólicas sobre una variedad de tejidos.	Beneficio neutro en enfermedad cardiovascular aterosclerótica y en insuficiencia cardiaca congestiva	En nefropatía diabética requiere dosis más bajas de insulina en función de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)	Aumento de peso
<b>Glinidas</b> (Repaglinida)	Secretagogo oral de acción corta.	Desconocido	Se elimina por vía biliar. Muy seguro en ERC. Iniciar a dosis bajas	Aumento de peso

Tabla 1. Características relevantes de los fármacos utilizados en la diabetes Mellitus tipo 2  
Elaboración propia

En caso de que el paciente tenga **enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA)**, utilizamos fármacos con un efecto inmediato y a largo plazo en la estimulación de la secreción de insulina: los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1 (GLP-1 RA)<sup>10</sup> y/o los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2i). El GLP-1 reduce el riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, y por otro lado, la SGLT2i reducen el riesgo de hospitalización por insuficiencia cardiaca (IC). Por ello, son la combinación perfecta en ECVA<sup>11</sup> si la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) es adecuada. Según la ADA 2018, es idóneo un cambio en el estilo de vida en asociación a la metformina y posteriormente añadir un agente que reduzca los problemas cardiovasculares. Además, en caso de no alcanzar el objetivo de A1C en 3 meses,

<sup>10</sup> LÓPEZ, J., DI STEFANO, K., VELÁZQUEZ, E., et al. *¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad cardio-metabólica?*. Elsevier, España.

<sup>11</sup> VADUGANATHAM, Muthiah & JANUZZI, James L. (2019). *Preventing and Treating Heart Failure with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors*. The American Journal of Medicine, United States of America.

se debería incluir al tratamiento un agente antihiper glucémico basado en los factores de la fármaco y del paciente anteriormente nombrados. Si el HbA1C esta por encima del objetivo individualizado, se podrían usar:

- Fármacos del grupo de los anteriores citados con efectos cardiovasculares (CV)<sup>12</sup>:
  - SGLT2i -> Empagliflozina, Canagliflozina, Dapagliflozina
  - GLP-1 RA (inyectables) -> Liraglutida
- Las insulinas basales como Degludec o glargina U100 han demostrado la seguridad de las enfermedades cardiovasculares (ECV).<sup>13</sup>
- Un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4i) por su efectividad en las ECV similar al SGLT2i<sup>14</sup> en caso de que no se pueda usar otro tipo de GLP-1 RA.
- Las sulfonilureas de última generación por su menor riesgo de producir hipoglucemia. Si se usa, se prefieren las sulfonilureas de menor duración, como la glipizida<sup>15</sup> y gli-meprida.<sup>16</sup>

Por otro lado, se recomiendan los SGLT2i en pacientes diagnosticados de **enfermedad renal crónica (ERC)** o progresión de la misma en ensayos de resultados cardiovasculares (CVOTs ) si el eGFR es adecuado. En caso de estar contraindicado o si el eGFR es inadecuado, utilizaremos el GLP-1 RA con beneficios en enfermedades cardiovasculares, especialmente en pacientes con DM2 y obesidad. Además, la ERC produce con frecuencia episodios de hipoglucemia al contrario que estos medicamentos, que no los

---

<sup>12</sup> ABDELGADIR, Elamin, RASHID, Fauzia, BASHIER, Alaaeldin, ALI, Razan (2018). *SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection: Lessons and Gaps in Understanding the Current Outcome Trials and Possible Benefits of Combining SGLT-2 Inhibitors With GLP-1 Agonists*. Journal of Clinical Medicine, Dubai.

<sup>13</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

<sup>14</sup> SINHA, Binayak & GHOSAL, Samit (2019). *Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure*. Elsevier, United States of America.

<sup>15</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

<sup>16</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2018). *Standards of medical care in Diabetes - 2018*. American Diabetes Association, United States of America.

inducen aunque hay que tener en cuenta sus efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea) que se producen en mayor frecuencia en pacientes con ERC<sup>17</sup>:

Por otro lado, la disminución del catabolismo de la insulina en ERC justifica una correcta monitorización de los niveles de glucemia, reduciendo los niveles administrados de insulina basal. En este sentido, las sulfonilureas no son de elección ya que pueden producir hipoglucemias graves en pacientes con ERC . Sabiendo que la glimepirida está contraindicada en estos casos, utilizaríamos <sup>18 19 20</sup>:

- La gliquidona, de primera línea al no requerir ajuste de dosis.
- La gliclazida y glipizida, de segunda línea, por menor riesgo de hipoglucemia.
- La glibenclamida, de tercera línea, por su alto riesgo de hipoglucemia.

---

<sup>17</sup> GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLA, Sara, GÓRRIZE, José Luis (2014). *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. Sociedad Española de Diabetes, España.

<sup>18</sup> GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLA, Sara, GÓRRIZE, José Luis (2014). *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. Sociedad Española de Diabetes, España.

<sup>19</sup> GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLA, Sara, GÓRRIZE, José Luis (2014). *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. Sociedad Española de Diabetes, España.

<sup>20</sup> GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLA, Sara, GÓRRIZE, José Luis (2014). *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. Sociedad Española de Diabetes, España.

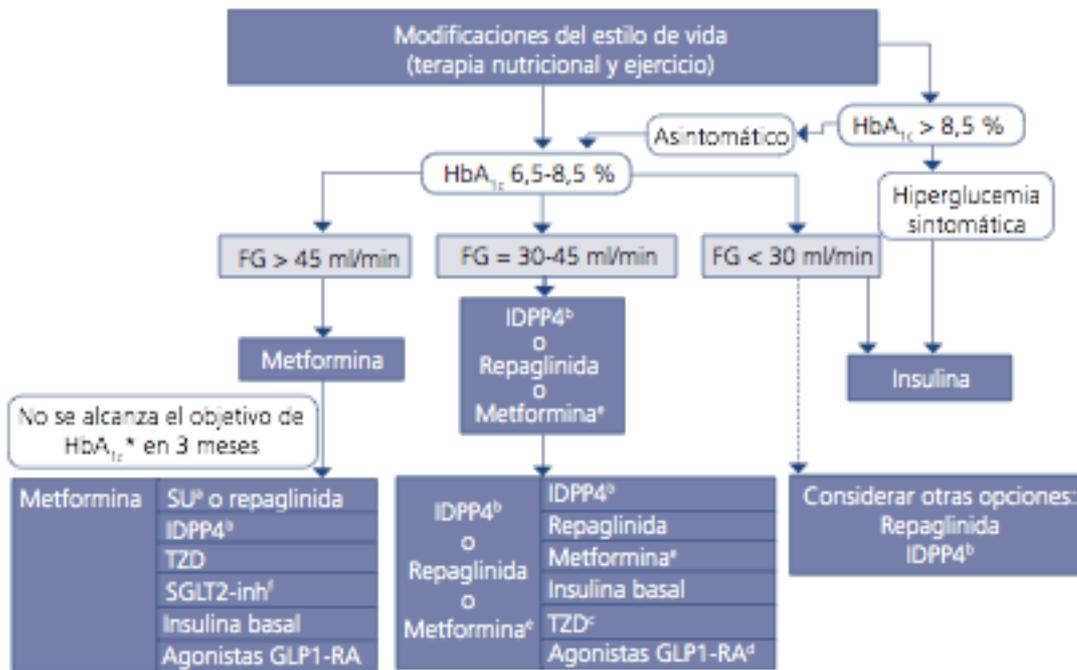


Figura 3. Algoritmo terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad renal crónica  
 FG: filtrado glomerular; GLP1-RA: glucagon-like peptide-1 receptor agonists («agonistas del receptor del péptido-1 similar al glucagón»); HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4; SGLT2 inh: inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2; SU: sulfonilureas; TZD: tiazolidinedionas. <sup>a</sup> Evitar glibenclamida. Usar gliclazida, glipizida o gliquidona. Usar glimepirida solo si el FG es > 60 ml/min. <sup>b</sup> Ajustar dosis, salvo linagliptina. <sup>c</sup> Vigilar retención hidrosalina. <sup>d</sup> Exenatida y lixisenatida: ajustar dosis. <sup>e</sup> Metformina: no recomendable en general; usar solo a mitad de dosis y monitorizando función renal. <sup>f</sup> No recomendados si FG < 60 ml/min.  
 GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLAD, Sara, GÓRRIZE, José Luis (2014). Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica.

En los pacientes diagnosticados de demencia / deterioro cognitivo y de diabetes mellitus se debe intentar disminuir su hiperglucemia reduciendo al mínimo el riesgo de padecer hipoglucemia<sup>21</sup>. Se recomiendan los siguientes fármacos:

- La metformina también se puede utilizar y es segura si no hay insuficiencia renal grave.
- Los DPP-4i.
- Los GLP-1 RA.
- Los SGLT2i.

<sup>21</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2018). *Standards of medical care in Diabetes - 2018*. American Diabetes Association, United States of America.

- Las TZD.

En caso de que la HbA1c este por encima del objetivo glucémico individualizado los DPP4i y los GLP-1 RA pueden ser sustituidos por SGLT2i o las TZD. Mientras que los SGLT2i pueden ser reemplazados por los GLP-1 RA, los DPP-4i o las TZD. Las TZD pueden ser sustituidas por los SGLT2i, los DPP-4i o los GLP-1 RA. Si aún con estas modificaciones la HbA1c está por encima del objetivo, añadimos otro tipo de agente dentro de sus posibles sustituciones. Y si finalmente, sigue sin conseguir el objetivo glucémico, se elige una SU de generación posterior o una insulina basal, ambas con el menor riesgo de hipoglucemia.<sup>22</sup>

En la terapia dual, la introducción de insulina se realiza cuando la A1C es del 10% (86 mmol/mol) y/o los niveles de glucosa en la sangre son de 300 mg/dl (16,7 mmol/L). Según la guía ADA 2019, debe introducirse cuando haya pérdida de peso y un no objetivo terapéutico de HbA1C > 9%. A diferencia de la guía ADA 2018 que aconseja introducir insulina en el momento del diagnóstico (con o sin agentes adicionales) si son sintomáticos y/o tienen A1C  $\geq$ 10% (86 mmol/mol) y/o los niveles de glucosa en la sangre son de 300 mg/dl (16,7 mmol/L).

---

<sup>22</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

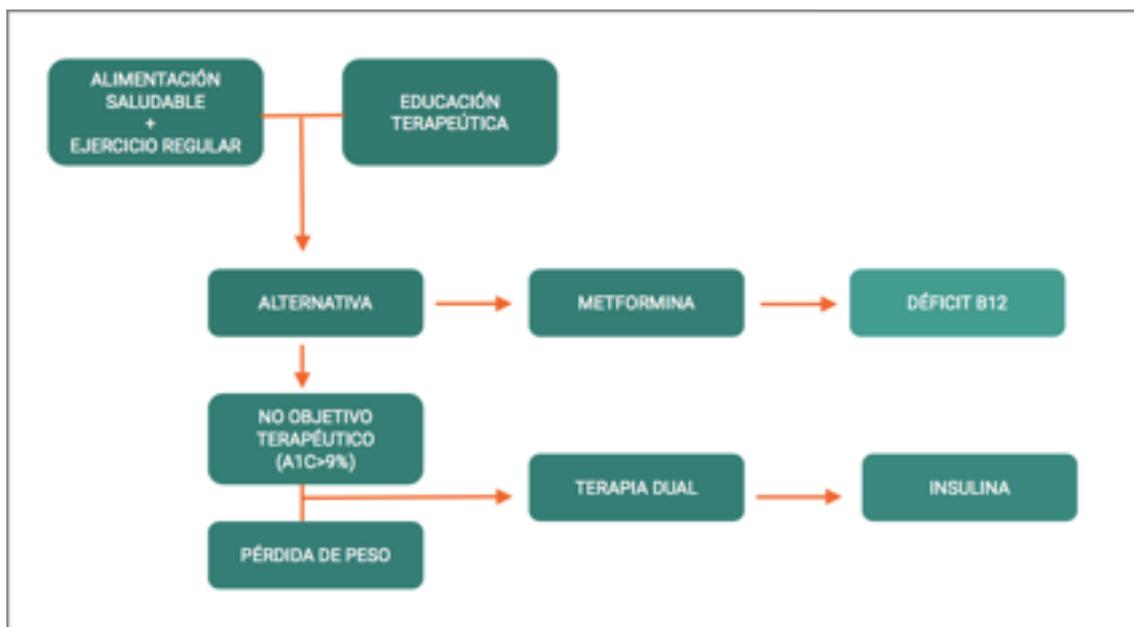


Figura 4. Elaboración propia a partir de la guía ADA (2019).

### 4.3. OBESIDAD

En los pacientes diabéticos que necesiten disminuir su peso, se debe indicar dieta, actividad física y terapia conductual diseñadas para conseguir y mantener una pérdida de peso > 5% a los pacientes con sobrepeso u obesidad con diabetes tipo 2 que están dispuestos a adelgazar.

Los agentes asociados con diversos grados de descenso de peso son la metformina, los inhibidores de la  $\alpha$ -glucosidasa, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2, los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 y los miméticos de la amilina. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 tienen un efecto neutro sobre el peso. Por el contrario, los secretagogos de la insulina, las tiazolidinedionas y la insulina a menudo causan aumento de peso.

El tratamiento de primera línea es la metformina y cambios integrales en los hábitos de vida (como manejo del peso y la actividad física). Si la HbA1C está por encima del objetivo glucémico y no hay enfermedad cardiovascular o enfermedad renal crónica establecida utilizaremos los SGLT2i o los GLP-1 RA con buena eficacia para la pérdida de peso (semaglutida > liraglutida > dulaglutida > ezenatida > lixisenatida). Si aún no se ha

alcanzado el objetivo glucémico individualizado, podría utilizarse ambos grupos de los anteriormente citados o usarse un grupo en vez del otro.<sup>23 24</sup>

Sin embargo, si esta modificación no resulta eficaz y requiere una triple terapia o los SGLT2i o los GLP-1 RA no se toleran, se utilizará otro grupo de fármacos con el menor riesgo posible de aumento de peso. Preferentemente utilizaremos los DPP-4i (si no recibe aún los GLP-1 RA) por su neutral efecto en el peso. Si no se toleran o el paciente ya toma los GLP-1 RA, añadimos además, sulfonilureas a dosis bajas, tiazolidinedionas o insulina basal.<sup>25 26</sup>

## 5. CONCLUSIONES

El farmacéutico, como profesional de la salud y en su continua labor formativa, deberá ser capaz de realizar un seguimiento del tratamiento de la DM2 por su importancia epidemiológica. El seguimiento de la DM2 es complicado para el paciente porque puede suponer cambios muy drásticos en su vida diaria.

El diagnóstico precoz es esencial para una buena calidad de vida del paciente ya que podría suponer menos cambios y una rápida resolución o control de la enfermedad. El fármaco de primera elección siempre será la metformina mientras no esté contraindicada. En caso de que los niveles de HbA1C no sean adecuados o la metformina esté contraindicada, se pueden utilizar combinaciones con otros fármacos realizando una doble o triple terapia si fuese necesario. Esta selección se realiza mediante un algoritmo terapéutico basado en la elección del fármaco ideal teniendo en cuenta las posibles patologías del paciente.

---

<sup>23</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

<sup>24</sup> CHAUDHURY, A., DUVOOR, C., REDDY, V. S., KRALETY, S. (2017). *Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management*. Columbia University, United States of America.

<sup>25</sup> MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

<sup>26</sup> CHAUDHURY, A., DUVOOR, C., REDDY, V. S., KRALETY, S. (2017). *Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management*. Columbia University, United States of America.

Por ello, es imprescindible el continuo seguimiento por parte de los sanitarios, como junto a la motivación del paciente, ya que la falta de adherencia puede suponer un retraso en la mejoría de la enfermedad.

Las diferencias entre las guías de los últimos años en el posicionamiento de los fármacos vienen avalados por la publicación de nuevos estudios en seguridad cardiovascular. Además la implicación del propio paciente en el control de su enfermedad y en la consecución de objetivos es una pieza clave resaltada en las guías. Junto a ello, la coordinación entre los diferentes estamentos sanitarios es de vital importancia para conseguir dicho fin. Los farmacéuticos como eslabón más del sistema sanitario deben participar y fomentar la educación en el control de esta enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

ABDELGADIR, Elamin, RASHID, Fauzia, BASHIER, Alaaeldin, et al. (2018). *SGLT-2 Inhibitors and Cardiovascular Protection: Lessons and Gaps in Understanding the Current Outcome Trials and Possible Benefits of Combining SGLT-2 Inhibitors With GLP-1 Agonists*. Journal of Clinical Medicine, Dubai.

ÁLVAREZ, F., OROZCO, D., CEBRIÁN, A., et al. (2019). *Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2*. Elsevier, España.

CHAUDHURY, A., DUVOOR, C., REDDY, V. S., et al. (2017). *Clinical Review of Antidiabetic Drugs: Implications for Type 2 Diabetes Mellitus Management*. Columbia University, United States of America.

CURRIÁ, Marina, GÓMEZ, Juliana, BEJERANO, Adriana, et al. (2019). *Prevalencia de la deficiencia de vitamina B12 y factores asociados en pacientes con Diabetes tipo 2 bajo tratamiento con Metformina*. Revista Argentina de Medicina, Buenos Aires, Argentina.

ESQUIVEL H, A. (2017). *Nivel de conocimientos sobre la Diabetes Mellitus en un grupo de pacientes diabéticos relacionado con la presencia de complicaciones secundarias* (Trabajo fin de grado). Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

GARCÍA S, David (2016). *Hemoglobina glucosilada en el control de la diabetes mellitus en un centro de atención primaria* (Trabajo fin de grado). Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

GOBIERNO DE CANARIAS (2020). “OJO“ *Con La Diabetes*. Islas Canarias. Disponible en: <https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/contenidoGenerico.jsp?id-D o c u m e n t = 3 8 f c d 0 f 4 - 9 f 3 e - 1 1 e 6 - a33b-757951c5b2fa&idCarpeta=cc8a68ff-98de-11e1-9f91-93f3670883b5#0>

GÓMEZ, Ricardo, MARTÍNEZ, Alberto, ARTOLA, Sara, et al. (2014). *Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica*. Sociedad Española de Diabetes, España.

JUSTE, Ángel. 2015. *Alimentación en España*. Mercasa, Madrid.

LIAO, Michael, FLOOD NICHOLS, S., AHMED, M., et al. (2020). *Effects of Pregnancy on the Pharmacokinetics of Metformin*. University of Washington, United States of America.

LÓPEZ, J., DI STEFANO, K., VELÁZQUEZ, E., et al. *¿Existe un espacio para los análogos de la incretina como terapia para el sobrepeso, la obesidad y la prevención de la enfermedad cardio-metabólica?*. Elsevier, España.

MARICHAL H, Moisés (2017). *Adherencia terapéutica en pacientes diagnosticados de Diabetes tipo II* (Trabajo fin de grado). Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

MARRERO G, Melody (2018). *Evaluación tras 12 meses de las características de una población con diabetes tipo 2 del Área Sur de Tenerife sometidas a tratamiento farmacológico combinado* (Trabajo fin de grado). Universidad de La Laguna, Tenerife, España.

MATA, M. ARTOLA, S. ESCALADA, J, et al. (2015). *Consenso sobre la detección y el manejo de la prediabetes. Grupo de Trabajo de Consensos y Guías Clínicas de la Sociedad Española de Diabetes*. Atención Primaria, España.

MATTHEW C. Riddle, MD. (2018). *Standards of medical care in Diabetes - 2018*. American Diabetes Association, United States of America.

MATTHEW C. Riddle, MD. (2019). *Standards of medical care in Diabetes - 2019*. American Diabetes Association, United States of America.

PRADO, B., GAETE, V., CORONA, F., et al. (2012). *Efecto metabólico de la metformina en adolescentes obesas con riesgo de diabetes mellitus tipo 2*. Revista chilena de pediatría, Chile.

RODRÍGUEZ, Rosa (2020). *Una dieta sana evitaría 8.500 casos de diabetes en Canarias*. Canarias 7, Tenerife, España.

SÁNCHEZ, Jesús S., MONARES, Enrique, MARTÍNEZ, Enrique A., et al. (2017). *Acidosis láctica por metformina: reporte de caso*. Colombian Journal of Anesthesiology, Colombia.

SINHA, Binayak & GHOSAL, Samit (2019). *Meta-analyses of the effects of DPP-4 inhibitors, SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor analogues on cardiovascular death, myocardial infarction, stroke and hospitalization for heart failure*. Elsevier, United States of America.

VADUGANATHAM, Muthiah & JANUZZI, James L. (2019). *Preventing and Treating Heart Failure with Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors*. The American Journal of Medicine, United States of America.