



ANTIDIABÉTICOS NO INSULÍNICOS (ADNIS). FÁRMACOS DISPONIBLES Y MECANISMO DE ACCIÓN

Luis Avila Lachica

Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
UGC Vélez Norte, Centro de Salud Almáchar. Almáchar. Málaga.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN
 2. GRUPOS DE ANTIDIABÉTICOS
- BIBLIOGRAFÍA

1. Introducción

En los últimos años hemos asistido a la comercialización de nuevos fármacos antidiabéticos que incluyen moléculas de diferentes familias, y que aportan ciertas ventajas con respecto a los antiguos.

La antigua denominación de ADOs (antidiabéticos orales), para referirnos a ellos de forma general y diferenciarlos de la insulina, se ha cambiado por el término ADNI, (antidiabéticos no insulínicos), dado que ya no todos son orales porque los agonistas GLP-1 son todos inyectados menos uno.

2. Grupos de antidiabéticos

Los grupos de antidiabéticos de los que disponemos hoy en día son:

Biguanidas: son fármacos cuyo mecanismo de acción no es conocido del todo, pero que por la experiencia acumulada y coste suponen los fármacos de primera elección en el tratamiento de la diabetes y que deben mantenerse incluso cuando estemos tratando con insulina, pues ayudan a disminuir las unidades necesarias para el control, producen menos hipoglucemias y disminuyen la ganancia ponderal producida por la insulina.

- » La única molécula recomendada de este grupo es la METFORMINA que actúa disminuyendo la secreción de glucagón y aumentando la captación periférica de glucosa.
- » Es el tratamiento de elección en todos los pacientes con diabetes tipo 2 y están indicadas en todos los estadios del tratamiento, tanto en doble, como triple terapia, como asociadas a insulina.
- » Dosis: La dosis máxima recomendada es de 2000 mg al día y su presentación es en comprimidos de 850 mg y de 1000 mg ranurado. Se recomienda iniciar con 500 mg (medio comprimido de 1000 mg) por la noche para minimizar los efectos secundarios durante siete días. Posteriormente, si es bien tolerada, se subirá a 500 mg por la mañana con el desayuno y 500 mg por la noche con la cena. A la semana siguiente se aumentará la dosis a 500 mg por la mañana y 1000 mg por la noche durante otros 7 días y posteriormente subir a la dosis definitiva de 1000 mg por la mañana y 1000 mg por la noche. Si en algún momento se produce intolerancia al subir la dosis, volveremos a la anterior que fue bien tolerada durante un tiempo y posteriormente volveremos a intentar subir la dosis. Si no la tolera, lo dejaremos con la máxima dosis bien tolerada.
- » Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales: dispepsia y diarrea. La acidosis metabólica es excepcional si se utiliza de forma adecuada. Las hipoglucemias con metformina son muy raras por no decir que inexistentes.
- » Tienen un efecto neutro sobre el peso y han demostrado disminuir las complicaciones microvasculares y la morbimortalidad en pacientes obesos.
- » En pacientes con filtrado glomerular inferior a 45 ml/min, habría que reducir la dosis a la mitad y en pacientes con filtrado glomerular inferior a 30, la metformina debe suspenderse.

Sulfonilureas: actúan aumentando la secreción pancreática de insulina por lo que pueden producir hipoglucemias.

- » La única molécula que podemos utilizar dentro de este grupo es gliclazida y en todo caso también glicmepirida, estando totalmente contraindicada la utilización de glibenclamida, por ser la molécula que más hipoglucemias produce y más graves.
- » Serían el grupo terapéutico de elección en aquellos pacientes delgados tras iniciar el tratamiento con metformina. También están indicados en triple terapia.
- » Dosis: la dosis de la sulfonilurea debe ser incrementada de forma paulatina para evitar las hipoglucemias, adaptándonos a los niveles de glucosa capilar. La dosis más habitual de inicio es de 30 mg de gliclazida al día, aumentándola progresivamente hasta llegar a la dosis máxima de 120 mg. La gliclazida se presenta en comprimidos de liberación modificada de 30 y 60 mg. Si utilizamos glicmepirida, la dosis inicial debe ser 1 mg (medio comprimido de 2 mg), siendo la dosis máxima de 4 mg. Las presentaciones que tenemos comercializadas de glicmepirida son comprimidos ranurados de 2 y 4 mg.
- » Los efectos secundarios más frecuentes incluyen las hipoglucemias y la ganancia de peso, existiendo otros efectos secundarios, aunque bastante más raros.
- » En pacientes con insuficiencia renal no es necesario suspender el tratamiento, pero deberemos estar atentos para ajustar la dosis.
- » Las sulfonilureas están contraindicadas en pacientes que precisen tratamiento con miconazol.

Inhibidores de la alfa glucosidasa: estos fármacos actúan inhibiendo la absorción intestinal de glucosa.

- » Dentro de este grupo tenemos comercializada solo la acarbosa. Se retiró la comercialización de miglitol.
- » Hoy en día no tenemos una indicación clara para este grupo terapéutico por su alto coste y limitada eficacia, hasta tal punto que la mayoría de las guías ni las recogen.
- » La dosis habitual que vamos a utilizar es de 50 a 100 miligramos antes de cada comida.
- » Los efectos secundarios más frecuentes son la flatulencia y la diarrea, que junto con la escasa eficacia hipoglucemiente que presentan estas moléculas y un precio relativamente elevado, hacen que su utilización

no está recomendada en este momento, salvo en casos muy excepcionales.

» Está contraindicada su utilización en pacientes con filtrado glomerular inferiores a 25 ml/min y en aquellos que presenten alteraciones a nivel intestinal como una enfermedad inflamatoria o colon irritable.

Glinidas: este grupo actúa igual que las sulfonilureas incrementando la secreción de insulina pancreática, pero se diferencian en que tienen una vida media corta, por lo que su administración es tres veces al día, antes de cada comida.

- » La única molécula comercializada es la repaglinida.
- » La indicación para utilizar repaglinida es exactamente la misma que para la sulfonilurea, pero en aquellos pacientes que tenga mayor riesgo de hipoglucemia.
- » La dosis de inicio al igual que ocurre con la sulfonilurea debe ser baja para evitar las hipoglucemias. Comenzaremos por la dosis de 0,5 mg antes de cada comida, que iremos aumentando hasta alcanzar la dosis máxima recomendada que es la de 4 mg tomada con las comidas principales. Nunca deberíamos exceder la dosis de 16 mg al día.
- » Los efectos secundarios más frecuentes asociados al uso de repaglinida son las hipoglucemias especialmente si la utilizamos asociada a otros fármacos. También es frecuente el dolor abdominal y la diarrea. Debemos tener precaución en los pacientes coronarios, pues el uso de esta molécula puede asociarse a un aumento del síndrome coronario agudo.
- » La repaglinida no debe asociarse nunca a gemfibrozilo, puesto que pueden interactuar y aumentar el número de hipoglucemias.
- » La repaglinida se puede utilizar en la insuficiencia renal, pues su vía de metabolización es hepática.

Tiazolidinadionas (glitazonas): son el único grupo que actúan aumentando la sensibilidad periférica a la insulina.

- » Aunque inicialmente teníamos las moléculas rosiglitazona y pioglitazona actualmente solo está comercializada en nuestro país la segunda.
- » Estarían especialmente indicadas en aquellos pacientes con alto riesgo cardiovascular o con esteatohepatitis no alcohólica.
- » La dosis de inicio de estas moléculas es de 15 o 30 mg una sola vez al día y se puede incrementar hasta los 45 mg.
- » Entre sus inconvenientes destaca la ganancia de peso y retención de líquidos, por lo que tendremos que tener cuidado en aquellas situaciones en las que dicha retención pueda suponer un problema, como por ejemplo en la insuficiencia cardíaca, en la que están contraindicadas. También están contraindicadas en la insuficiencia hepática y en la hematuria no filiada o el cáncer de vejiga. También se han relacionado con fracturas de muñeca en mujeres
- » Entre sus ventajas destaca que es el único fármaco que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica además de beneficios cardiovasculares.
- » Pueden utilizarse en insuficiencia renal independientemente del grado que el paciente presente.

Inhibidores DPP-4: este grupo farmacológico actúa inhibiendo la enzima dipeptidil peptidasa 4 a nivel intestinal y de esta forma se aumentan los niveles endógenos de incretina como el GLP 1 y el GIP, cuya vida media es de unos pocos minutos y que mediante este grupo de fármacos se consigue prolongar.

- » Las moléculas incluidas en los inhibidores DPP-4 incluyen sitagliptina, vildagliptina, linagliptina, saxagliptina y alogliptina.
- » Están indicados en doble terapia tras el tratamiento con metformina, en monoterapia en aquellos pacientes que no la toleren y en triple terapia, especialmente en pacientes frágiles, ancianos o en los que la pérdida de peso pueda suponer un problema.
- » La dosis habitual de estas moléculas es un comprimido al día de diferente dosis dependiendo de la molécula. Existen presentaciones asociadas a metformina en las que la dosis se divide por la mitad para adaptarlo a la dosis de metformina.
- » Su efecto sobre el peso es neutro y no producen hipoglucemias.
- » En pacientes con insuficiencia renal podremos utilizar linagliptina sin necesidad de ajustar dosis, y en el resto de las moléculas deberemos reducir la dosis a la mitad cuando el filtrado glomerular baje de 45 ml/min y deberemos reducir la dosis a la cuarta parte cuando el filtrado glomerular baje de 30.
- » Este grupo terapéutico está formado por unas moléculas caracterizadas por una muy buena tolerancia y unos efectos secundarios muy escasos. Por su menor coste y alta evidencia, sitagliptina podría ser una buena alternativa y también hemos de tener en cuenta que, en caso de riesgo de insuficiencia cardíaca, no deberemos utilizar saxagliptina.
- » Su efecto a nivel cardiovascular es neutro, al igual que sobre el peso.
- » No deben utilizarse asociados a agonistas del GLP 1.

Antagonistas SGLT2: este grupo terapéutico actúa inhibiendo la reabsorción renal de glucosa por el bloqueo de los receptores encargados de esta función que son los SGLT2 localizados en el túbulo contorneado proximal.

- » Las moléculas que componen este grupo que son dapagliflozina, empagliflozina, canagliflozina y ertugliflozina.
- » Están indicados en doble terapia tras el tratamiento con metformina, en triple terapia asociados a otros grupos antidiabéticos y en monoterapia en aquellos pacientes que no toleren el tratamiento con metformina.
- » La dosis habitual es de 10 mg al día de dapagliflozina, 25 mg de empagliflozina y 100 mg de canagliflozina, todos ellos en dosis única diaria, aunque existen presentaciones asociadas a metformina en la cual la dosis se divide por la mitad para ser aplicada cada 12 horas.
- » Estas moléculas pierden el efecto hipoglucemiante cuando el filtrado glomerular es inferior a 30 ml/min, y solo podremos iniciar tratamiento con ellas cuando el filtrado glomerular sea superior a 45, excepto empagliflozina y dapagliflozina que tienen también la indicación del tratamiento de insuficiencia renal y enfermedad renal diabética, pudiéndose administrar con filtrados glomerulares superiores a 20 ml/min en el caso de empagliflozina y superior a 25 en el caso de dapagliflozina.
- » Entre sus ventajas destacan que producen una pérdida ponderal de entre 0,43 y 1,8 kg, no producen hipoglucemias y han demostrado beneficios sobre la morbimortalidad cardiovascular. Hoy en día también están indicados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, independientemente de la fracción de eyección y en el tratamiento de la enfermedad renal hasta filtrados de 25 mililitros/minuto/1,73 m².
- » Sus principales efectos secundarios son las infecciones genitales y menos frecuentemente las urinarias. Debemos tener cuidado si utilizamos canagliflozina que se ha asociado con amputaciones del primer dedo del pie. Actualmente están sujetas a un visado para utilizar en caso de enfermedad renal crónica estando financiadas solo dapagliflozina cuando la relación albumina/creatinina es mayor de 200 mg/gr.

Agonistas GLP1: este grupo terapéutico actúa mediante el aumento de los niveles de GLP 1, que es un péptido intestinal que actúa aumentando la secreción de insulina y frenando la secreción de glucagón de forma glucosa dependiente, por lo que son raras las hipoglucemias. Todos son inyectables subcutáneos menos uno (semaglutida) que puede administrarse también por vía oral.

- » Tenemos diversas moléculas que componen este grupo, la primera que apareció fue exenatida que, por su vida media corta, tiene que utilizarse dos veces al día. Posteriormente aparecieron lixisenatida y liraglutida que se utilizan una sola vez al día. Mas tarde aparecieron los GLP 1 que se utilizan una vez en semana: exenatida lar, albiglutida (no está comercializada en España), dulaglutida y semaglutida. Recientemente se ha comercializado la forma oral de semaglutida, es de administración diaria y debe tomarse en ayunas con menos de medio vaso de agua (120 ml) manteniendo el ayuno por lo menos media hora tras su toma.
- » Están indicados asociados a metformina y a otros antidiabéticos incluyendo insulina en terapia combinada, excepto junto a los iDPP-4 por redundancia del mecanismo de acción.
- » Solo están financiados en aquellos pacientes que presenta un índice de masa corporal mayor de 30. Aunque están indicados en monoterapia, no están financiados en estos casos.
- » La dosis depende de la molécula que utilizemos (*tabla*) pero en todas ellas debemos empezar por una dosis baja para mejorar la tolerancia e ir subiendo de forma progresiva. En el caso de los GLP 1 de administración semanal se mantendrá la dosis mínima durante un mes, e ir subiendo cada cuatro semanas.
- » No precisan ajuste en caso de insuficiencia renal y se puede utilizar hasta valores de filtrado glomerular mayores de 15 mililitros/minuto/1,73 m².
- » La principal ventaja de estas moléculas es que produce una sensación de saciedad por enlentecer el vaciado gástrico. Actúan también a nivel central disminuyendo la sensación de hambre por lo que producen unas pérdidas significativas de peso. Los aGLP-1 de vida media larga, han demostrado ser beneficiosas a nivel cardiovascular disminuyendo de la morbimortalidad y también tienen beneficios a nivel renal.
- » Los principales efectos secundarios son las náuseas y vómitos, que se producen especialmente al inicio del tratamiento y que generalmente son transitorias.

TABLA. Agonistas GLP-1 Indicaciones y dosis indicada								
Acción corta		De acción inmediata		De acción prolongada				
Dos veces al día	Una vez al día		Una vez al día	Una vez a la semana				
Exenatida	Lixisenatida	Liraglutida	Semaglutida oral	Exenatida LAR	Albiglutida	Dulaglutida	Semaglutida	
Más efecto sobre la glucemia posprandial, vaciado gástrico, náuseas			Más efecto sobre glucemia basal Menor efecto sobre vaciado gástrico Mayor efecto en reducción de peso Menor tasa de náuseas					
5 mcg/12h al menos 1 mes	10 mcg/día, 14 días	0.6 mg/día al menos 1 semana	3 mg/día. El primer mes	2 mg/semana		0.75 mg/semana	0.25 mg/semana	Dosis de inicio
10mcg/12h	20 mcg/24h a partir día 15	1.2-1.8 mg/día	7 mg/día a partir de mes. Hasta 14 mg			1.5 mg/semana. > 75 años: 0.75	0.5 mg a partir de la 4ª semana. Hasta 1 mg	Dosis de mantenimiento

Bibliografía

- » ¹ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care* [Internet]. 12 de diciembre de 2022 [citado 11 de enero de 2023];46(Supplement_1):S5-9. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc23-Srev>
- » ²Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria* [Internet]. 1 de agosto de 2019 [citado 16 de diciembre de 2021];51(7):442-51. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-atencion-primaria-27-articulo-manejo-hiperglucemia-con-farmacos-no-S0212656719302197>
- » ³García Soidán FJ, Alemán Sánchez JJ. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la RedGDPS. 2018.
- » ⁴Algoritmo de tratamiento de la DM2, de la redGDPS 2020/2023 [Internet]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
- » ⁵NICE NG28. Type 2 diabetes in adults: management. *Natl Inst Health Care Excell* [Internet]. 2015; 1-86. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28/resources/type-2-diabetes-in-adults-management-1837338615493>
- » ⁶CIMA. Resultados de la búsqueda de medicamentos [Internet]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
- » ⁷Adan Gil FM, Barrot de la Puente J, Cebrián-Cuenca AM, Franch-Nadal J, Pardo Franco JL, Ruiz Quintero MA, et al. Algoritmo de tratamiento de la insuficiencia cardíaca en el paciente con diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Pract* [Internet]. 2020; 11(04):117-62. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/articulo/564>