

---

**Novedades farmacológicas disponibles en  
Costa Rica para el manejo terapéutico de la  
Diabetes Mellitus tipo 2 y recomendadas por  
las Guías internacionales de la Práctica Clínica.  
Artículo de revisión**

**Pharmacological novelties available in  
Costa Rica for the therapeutic management of  
Type 2 Diabetes Mellitus and recommended by  
the international Guidelines for Clinical Practice  
Review article**

*Dr. Arturo Arellano-Moya\**  
*Marco Antonio Quirós-Torres\*\**

---

---

**Resumen:**

Las diferentes alternativas terapéuticas disponibles en los países de Centroamérica, como Costa Rica, para el manejo farmacoterapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2, no siempre están actualizadas ni coinciden necesariamente con las recomendaciones de las Guías Internacionales de la Práctica Clínica. Como punto de partida, se toma como referencia las Guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos / Colegio Americano

- 
- \* Médico Cirujano, Universidad Central de Venezuela, Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica, Magister Scientiarum in Health and Care Management. Caribbean International University, Magister Scientiarum en Farmacología Sanitaria. Universidad Nacional Experimental "Francisco de Miranda" Venezuela, Especialista en Farmacología, Diplomado de Docencia en Educación Superior, Docente de la asignatura de Farmacología II y III UACA, Docente de la Maestría Profesional en Farmacología y Gerencia de Medicamentos Universidad de Costa Rica y Gerente Médico Centroamérica y Caribe de Abbott Laboratorios.  
Correo electrónico: arellanomedicine@gmail.com
- \* Estudiante de Licenciatura de Medicina de la Universidad Autónoma de Centroamérica.  
Correo electrónico: marco.q9956@gmail.com
-

de Endocrinología y las Guías de la Asociación Americana de Diabetes, fuentes actualizadas y mayormente utilizadas por los médicos para orientar su decisión terapéutica en el manejo de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2. Adicionalmente, se revisó el Manual de Productos Farmacéuticos y la lista oficial de medicamentos de la Caja Costarricense del Seguro Social de Costa Rica junto a algunas publicaciones relacionadas con los principios activos registrados en el país.

**Palabras clave:** DIABETES MELLITUS TIPO 2 - MERCADO FARMACÉUTICO - MANUAL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS - CAJA COSTARRICENSE DEL SEGURO SOCIAL, COSTA RICA - MANUALES INTERNACIONALES

**Abstract:**

The different therapeutic alternatives available in Central American countries, such as Costa Rica, for the pharmacotherapeutic management of Diabetes Mellitus type 2, are not always up to date or necessarily coincide with the recommendations of the International Guidelines for Clinical Practice. For this study, the guidelines of the American Association of Clinical and the American Diabetes Guidelines were taken as a reference, which are the most up-to-date and mostly used by physicians to guide their therapeutic decision in patient management with Diabetes Mellitus. Additionally, the Pharmaceutical Products Manual and the official list of medicines of the Costa Rican Social Security Fund were reviewed, along with some publications related to the active ingredients registered in the country.

**Key words:** DIABETES MELLITUS TYPE 2 - PHARMACEUTICAL MARKET - MANUAL OF PHARMACEUTICAL PRODUCTS - COSTA RICAN SOCIAL SECURITY BOX - COSTA RICA - INTERNATIONAL MANUALS

Recibido: 22 de setiembre 2020

Aceptado: 30 de octubre 2020

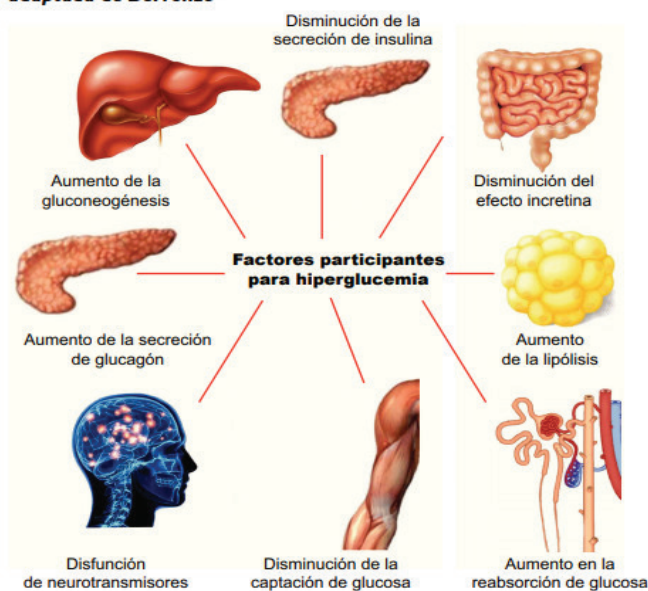
## Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad endocrino metabólica crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce. El efecto de la diabetes no controlada es la hiperglucemia (Caja Costarricense de Seguro Social [CCSS], 2020).

La fisiopatología de la DM está relacionada con insuficiencia de las células beta del páncreas, aumento en la secreción de glucagón, mayor gluconeogénesis, incremento del lipólisis, resistencia a la insulina, disminución del efecto incretina, disminución de la captura de glucosa a nivel periférico, mayor reabsorción de glucosa a nivel renal y alteraciones de los neurotransmisores (Figura 1). (Yap-Campus K, 2017).

Figura 1.  
Fisiopatología de la DM2

**Figura 1. Representación esquemática del octeto ominoso adaptada de DeFronzo<sup>7</sup>**



Fuente: Yap-Campus K, 2017

La diabetes de tipo 1 (anteriormente denominada diabetes insulino dependiente o juvenil) se caracteriza por la ausencia de síntesis de insulina por destrucción de las células beta del páncreas.

La diabetes de tipo 2 (llamada anteriormente diabetes no insulino dependiente o del adulto) tiene su origen por la pérdida progresiva de la secreción de insulina, además de la incapacidad del cuerpo para utilizarla eficazmente (resistencia a la insulina), lo que a menudo es consecuencia del exceso de peso o la inactividad física.

La diabetes gestacional corresponde a una hiperglicemia que se detecta por primera vez durante el embarazo (segundo o tercer trimestre).

Diabetes por otras causas (por ejemplo: MODY, fibrosis quística, pancreatitis, diabetes inducida por medicamentos). (OMS, 2020. ADA,2020).

La Diabetes Mellitus (DM) ha llegado a ser uno de los principales problemas de salud debido a su creciente prevalencia, su contribución al desarrollo de patologías vasculares crónicas y a su elevada mortalidad (Danei, 2011; IDF,2013).

Es una de las enfermedades crónicas más graves y prevalentes a la fecha, y constituye una causa muy importante de morbilidad y mortalidad en el mundo. A pesar del gran número de fármacos que existen para el control de la diabetes muchas personas con esta afección no logran un buen control de las cifras de glucosa. La hiperglucemia es el blanco terapéutico primordial en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y se han desarrollado múltiples familias de fármacos para lograr el control glucémico que evite complicaciones a corto y largo plazo (López, 2017).

El tratamiento de la DM tiene como objetivos, además de tratar la hiperglicemia, asegurar al paciente una buena calidad de vida, disminuir el riesgo de complicaciones específicas (retinopatía, nefropatía, neuropatía) y de eventos cardiovasculares (CV) que son su principal causa de mortalidad. Hay consenso que, para lograrlo, se requiere un manejo terapéutico multifactorial con control de la hiperglicemia, y de otros factores de riesgo CV, habitualmente presentes en las personas con DM. Sin embargo, la

clave del manejo de la DM es el control glicémico. Es la herramienta terapéutica más eficaz para reducir el riesgo de desarrollo y/o progresión de la enfermedad microvascular, y, si bien el impacto en las complicaciones macrovasculares sigue siendo un tema de debate, un metaanálisis de varios ensayos clínicos prospectivos y controlados muestra que el mejor control metabólico per sé se asocia con la reducción de la incidencia de eventos CV (Aylwin, 2016).

Durante más de 60 años se dispuso solo de tres grupos farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2): la insulina, la metformina y las sulfonilureas. Sin embargo, en los últimos años y como consecuencia de los avances en el conocimiento de la patogenia de la DM2 se han desarrollado nuevos fármacos con novedosos mecanismos de acción y con diferentes perfiles de seguridad, entre ellos los compuestos con efecto incretina y los glucosúricos que actúan en los trastornos a nivel intestinal y renal presentes en la DM2, entre otros. La disponibilidad de múltiples opciones terapéuticas está produciendo profundos cambios en la terapia farmacológica de la DM2. Se logran enfoques terapéuticos más fisiopatológicos, pero sobre todo permiten un manejo más personalizado y ajustado a las características y riesgos individuales de los pacientes, privilegiando junto al control glicémico, la seguridad terapéutica (Aylwin, 2016).

Múltiples organizaciones regionales y mundiales como la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) y la Asociación Americana de Diabetes (ADA) reúnen expertos clínicos e investigadores para generar directrices y guías de manejo farmacoterapéutico del paciente diabético, en base a la evidencia médico científica y publicaciones relacionadas.

Esta revisión bibliográfica cita las Guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC, 2020), las Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA 2020) y algunas publicaciones recientes de los principios activos novedosos y disponibles en el mercado costarricense para el manejo farmacoterapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2 como son: fármacos con efecto incretina como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (RA-GLP1), los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPPI-4), y los inhibidores de los cotransportadores sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que aumentan la excreción renal de glucosa.

Guías de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos y Colegio Americano de Endocrinología (AAACE/ACE. 2020).

Este grupo de expertos recomienda tener en cuenta las propiedades de cada medicamento al seleccionar una terapia para pacientes con diabetes tipo 2 y la información de prescripción de la Food and Drug Administration (FDA) para cada agente.

- Se considera a la metformina como la primera línea de tratamiento, no solo por su eficacia hipoglicémica en dosis de 1 a 2 g/día, sino también por tener un riesgo bajo de hipoglucemia, y promover una modesta pérdida de peso. Sus efectos son bastante duraderos en comparación con las sulfonilureas (SU), y también tiene una sólida seguridad cardiovascular. La FDA cambió recientemente la etiqueta de uso para la metformina en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), levantando la contraindicación previa en hombres con creatinina sérica > 1,5 mg / dl y mujeres con creatinina sérica > 1,4 mg / dl. Las pautas más recientes de ERC se basan en la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR), no en la creatinina sérica. La metformina se puede utilizar en pacientes con tasa de filtración glomerular estable (TFGe estable) > 30 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>; sin embargo, no debe iniciarse en pacientes con eGFR <45 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>.

Hasta en un 16% de los usuarios, la metformina es responsable de la malabsorción de vitamina B12 y/o deficiencia, un factor causal en el desarrollo de anemia y neuropatía periférica.

- Los Agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (RA GLP1) tienen robustas propiedades reductoras de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), asociados con la pérdida de peso y la reducción de lípidos y presión arterial (PA), y están disponibles en varias formulaciones. En el estudio LEADER (efecto y acción de liraglutida en Diabetes: Evaluación del resultado cardiovascular), liraglutida redujo significativamente el riesgo de nefropatía y de muerte por determinadas causas cardiovasculares. Liraglutide ha recibido la aprobación por parte de la FDA en reducción del riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal en adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida. Los datos del ensayo SUSTAIN-6 con semaglutida y los resultados de los ensayos REWIND y HARMONY con dulaglutida y albiglutida,

respectivamente, sugieren que otros agonistas del receptor GLP1 también tienen beneficios para las enfermedades cardiovasculares

Los agonistas del receptor de GLP1 basados en exenadina, han demostrado ser seguros en enfermedades cardiovasculares, pero no se ha demostrado que confieran beneficios cardiovasculares. El riesgo de hipoglucemia con GLP1 es bajo y reducen las fluctuaciones en los niveles de glucosa en ayunas y posprandiales, estimulando la secreción de insulina glucosa dependiente y suprimir la secreción de glucagón. Los agonistas de los receptores de GLP1 no deben usarse en pacientes con antecedentes personales o historia familiar de carcinoma medular de tiroides. No se debe utilizar exenatida si la creatinina es  $<30$  ml / min. No se requiere ajuste de dosis para liraglutida, semaglutida y dulaglutida en la ERC, aunque debe monitorizarse la función renal en pacientes que notifican efectos adversos gastrointestinales graves. Ningún estudio ha confirmado que los agentes con efecto incretina causen pancreatitis; sin embargo, los agonistas del receptor GLP1 deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis y suspenderse si se desarrolla pancreatitis. Algunos agonistas de los receptores de GLP1 pueden retrasar el vaciamiento gástrico, especialmente con su uso inicial. Por tanto, utilizar en pacientes con gastroparesia o la enfermedad por reflujo gastroesofágico grave requiere seguimiento cuidadoso y ajuste de dosis.

- Los inhibidores del Cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT2) tienen un efecto glucosúrico que resulta en la disminución de HbA1c, peso y presión arterial sistólica.

La empagliflozina se asoció significativamente con tasas más bajas de muerte cardiovascular por cualquier causa y menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca en el ensayo EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin, Resultados cardiovasculares y mortalidad por Diabetes tipo 2). Tratamiento con canagliflozina redujo significativamente el riesgo de la combinación de resultados cardiovasculares de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal, así como la hospitalización por insuficiencia cardíaca, pero aumento del riesgo de amputación en el estudio CANVAS (Estudio de evaluación cardiovascular con canagliflozina. En el estudio DECLARE-TIMI (efecto dapagliflozina sobre eventos cardiovasculares: trombólisis en Infarto de miocardio), dapagliflozina redujo la combinación

de muerte cardiovascular y hospitalizaciones por falla cardíaca, pero no redujo significativamente el riesgo combinado de muerte cardiovascular e infarto de miocardio y accidente cerebrovascular no fatal. En adultos con DM2 y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) establecida, empagliflozina tiene la indicación aprobada por la FDA para reducir la mortalidad cardíaca y canagliflozina está indicada para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares mayores. En sus respectivos ensayos de resultados cardiovasculares, canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina redujeron la progresión de la enfermedad renal.

En el estudio CREDENCE (Canagliflozina y Resultados Renales en diabetes tipo 2 y nefropatía), se evaluó específicamente los beneficios renales en pacientes con ERC estadio 3 y albuminuria; canagliflozina redujo significativamente el riesgo compuesto de enfermedad renal en etapa terminal (diálisis, trasplante, o una TFGe sostenida de  $<15$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>), duplicación de la creatinina sérica, o muerte por causas renales o cardiovasculares en un 30%. El riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca también se redujo en un 39% (215). En el ensayo clínico DAPA-HF (dapagliflozina y prevención de efectos adversos y resultados en insuficiencia cardíaca), un estudio que involucró pacientes que tenían insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida (58% de los cuales no tenían diabetes), dapagliflozina se asoció con una reducción del 26% en riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardíaca o muerte cardiovascular. Los inhibidores de SGLT2 están asociados con mayor riesgo de infecciones genitales micóticas y niveles de LDL-C ligeramente aumentados, y por su mecanismo de acción, tienen una eficacia limitada en pacientes con una TFGe  $<45$  ml / min /  $1,73$  m<sup>2</sup>. La deshidratación debida al aumento de la diuresis puede provocar insuficiencia renal inicial, hipotensión, síncope y caídas.

En una revisión reciente de 2.500 casos de cetoacidosis diabética (CAD) asociada al inhibidor de SGLT2, 5% de los pacientes con diabetes Tipo 1 tratados con inhibidores de SGLT2 desarrollaron CAD y el 10% desarrolló cetosis. En los DM2, la tasa de incidencia osciló entre 0,16 y 0,76 eventos por 1000 pacientes-año. Se recomienda suspender los inhibidores de SGLT2 24 a 48 horas antes de las cirugías programadas y actividades anticipadas metabólicamente estresantes (por ejemplo, deportes extremos) y que los pacientes que toman inhibidores de SGLT2 con insulina, deben evitar planes de alimentación muy bajos en carbohidratos y



el consumo excesivo de alcohol. También se han asociado con un mayor riesgo de fasciitis necrotizante del perineo (enfermedad de Fournier por gangrena), una infección genital rara pero grave.

- Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) ejercen efectos antihiper glucémicos al inhibir la DPP4 y por lo tanto mejorar los niveles de GLP1 y otras hormonas incretinas. Esta acción estimula síntesis y secreción de la insulina dependiente de glucosa y suprime la secreción de glucagón. Los inhibidores de DPP4 tienen propiedades moderadas en la disminución de A1C; son neutrales en el peso; y están disponibles en tabletas combinadas con metformina, inhibidores de SGLT2 y una tiazolidinediona (TZD). El riesgo de hipoglucemia con los inhibidores de DPP4 son bajos. Los inhibidores de la DPP4, excepto la linagliptina, se excretan por los riñones; por lo tanto, se recomiendan ajustes de dosis para los pacientes con disfunción renal. Estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de pancreatitis, aunque no se ha establecido una asociación causal. Se ha demostrado que los inhibidores de DPP4 tienen efectos neutrales sobre resultados cardiovasculares. Un posible riesgo ligeramente mayor de insuficiencia cardíaca con saxagliptina y alogliptina se encontró en los resultados de los ensayos clínicos, y se incluye una advertencia en las etiquetas de los productos de estos agentes.
- Las TZD, los únicos agentes antihiper glucémicos para reducir directamente la resistencia a la insulina, tiene propiedades reductoras relativamente potentes sobre la HbA1c, bajo riesgo de hipoglucemia y efectos glucémicos duraderos.

La pioglitazona puede conferir beneficios en ASCVD, mientras que la rosiglitazona tiene un efecto neutro sobre el riesgo ASCVD. Entre los efectos secundarios que limitan el uso de las TZD se incluye aumento de peso, mayor riesgo de fractura ósea en mujeres posmenopáusicas y hombres ancianos, y riesgo elevado de edema crónico o insuficiencia cardíaca. Estos efectos secundarios pueden mitigarse utilizando una dosis moderada (por ejemplo,  $\leq 30$  mg) de pioglitazona, o en el caso de retención de líquidos, combinando el TZD con un inhibidor de SGLT2.

- En general, los inhibidores de la alfa glucosidasa (AGI) tienen efectos reductores de HbA1c moderados y bajo riesgo de hipoglucemia. Los ensayos clínicos han sugerido beneficios

en ASCVD en pacientes con intolerancia a la glucosa y diabetes. Los efectos secundarios (por ejemplo, inflamación, flatulencia, diarrea) han limitado su uso en los Estados Unidos; la titulación lenta de las dosis antes de las comidas puede mitigar los efectos secundarios y facilitar la tolerancia. Este agente debe usarse con precaución en pacientes con ERC.

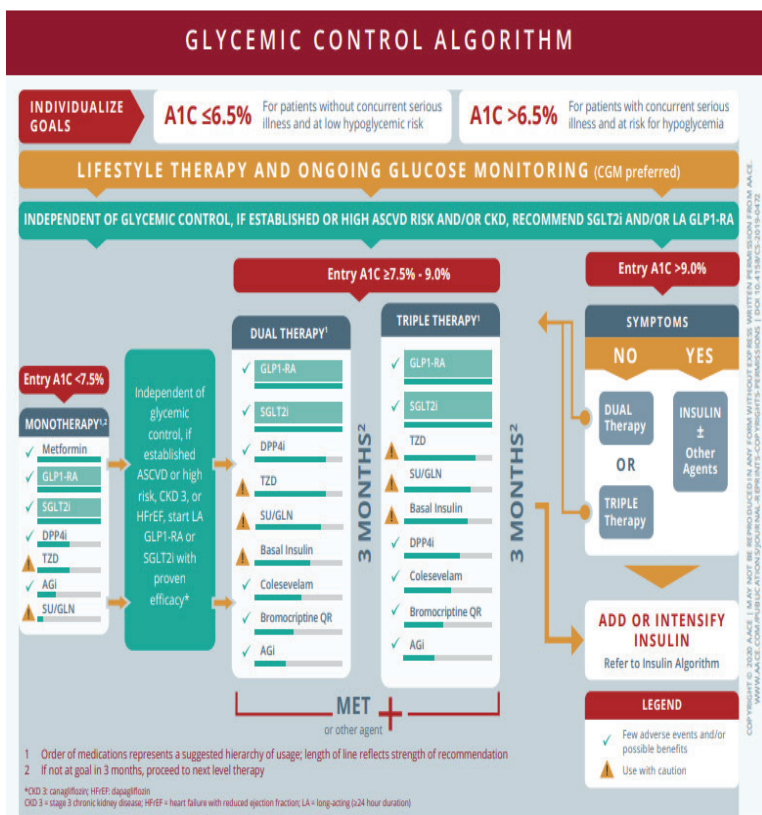
- Los secretagogos de insulina sulfonilureas (SUs) tienen efectos reductores relativamente potentes de la HbA1c, pero carecen de durabilidad y se asocian con aumento de peso e hipoglucemia. Las SU tienen el mayor riesgo de hipoglucemia grave que cualquier otra terapia no insulínica, y los análisis de grandes conjuntos de datos han planteado preocupaciones con respecto a la seguridad de esta clase cuando el comparador es metformina, la cual puede tener propiedades cardioprotectoras. Las glinidas secretagogas tienen efectos reductores de HbA1c más bajos y una vida media más corta y, por lo tanto, conlleva un menor riesgo de hipoglucemia prolongada en relación con las SU.
- Colesevelam, un agente secuestrador de ácidos biliares (BAS), reduce moderadamente la glucosa, no causa hipoglucemia y disminuye el cLDL. Una eficacia modesta es percibida tanto para HbA1c como para disminución de LDL-C. La intolerancia gastrointestinal (estreñimiento y dispepsia, que ocurre en el 10% de usuarios) pueden contribuir a un uso limitado. Además, colesevelam puede aumentar los niveles de triglicéridos en personas con elevaciones de triglicéridos preexistentes, pero esto es algo prevenible mediante el uso concomitante de estatinas.
- El agonista del receptor de dopamina simpaticolítico de liberación rápida mesilato de bromocriptina tiene propiedades moderadas de disminución de glucosilación y no causa hipoglucemia. Puede causar náuseas y ortostatismo, que puede mitigarse limitando el uso a menos de la dosis máxima recomendadas y no debe usarse en pacientes tomando medicamentos antipsicóticos. Mesilato de bromocriptina puede estar asociado con un reducido evento cardiovascular.

Para pacientes con DM2 de aparición reciente o hiperglucemia leve (HbA1c <7,5% [58 mmol/mol]), es recomendado los cambios de estilo de vida más la monoterapia antihiper glucémica (preferiblemente con metformina). Los agonistas del receptor de

GLP1 e inhibidores de SGLT2 con los beneficios de ASCVD y / o CKD pueden preferirse en los pacientes con esas complicaciones. Otras alternativas aceptables a metformina como terapia inicial incluyen inhibidores de DPP4 y TZD. Los AGI, SU y glinidas también pueden ser apropiados como monoterapia para pacientes seleccionados. En pacientes que no alcanzan su objetivo glucémico en monoterapia con metformina, la metformina debe continuarse en combinación con otros agentes, incluida la insulina.

Figura 2.

Algoritmo de tratamiento para el control glicémico



Fuente: AACE/ACE. 2020

Los pacientes que presentan una HbA1c > 7,5% (ya sea diagnosticados o no) y quienes aún no están tomando ningún agente antihiper glucémico deben comenzar inicialmente con metformina más otro agente además de los cambios de estilo de vida.

En pacientes intolerantes a la metformina, se deben considerar dos fármacos con mecanismos de acción complementarios de otras clases.

Combinaciones de dosis fija (tableta única) de agentes orales que incluyen metformina y /o inhibidores de SGLT2, inhibidores de DPP4, TZD y SU están disponibles para el tratamiento de la diabetes tipo 2. También están disponibles combinaciones fijas de agonistas del receptor GLP1 e insulina basal.

Puede ser necesario agregar un tercer agente para mejorar la eficacia del tratamiento, aunque es probable que cualquier agente de tercera línea tenga algo menos eficacia que cuando se usa el mismo medicamento como terapia de primera o segunda línea. Pacientes con HbA1c > 9,0% (75 mmol / mol) que son sintomáticos (que presentan poliuria, polidipsia o polifagia) probablemente obtendrían mayor beneficio de la adición de insulina, pero si se presentan sin síntomas significativos, estos pacientes pueden iniciar terapia con dosis máximas de otros dos o tres medicamentos. La intensificación de la terapia debe incluir intensificación de la terapia de estilo de vida saludables y tratamiento contra la obesidad (cuando esté indicado), no solo medicamentos antihiper glucémicos.

Ciertas poblaciones de pacientes tienen un mayor riesgo de resultados adversos relacionados con el tratamiento, lo que resalta la necesidad de la terapia individualizada. Aunque varias clases de fármacos antihiper glucémicos conllevan un riesgo bajo de hipoglucemia (p. Ej., metformina, agonistas del receptor de GLP1, inhibidores de SGLT2, Inhibidores de DPP4 y TZD), la hipoglucemia significativa puede ocurrir todavía cuando estos agentes se usan en combinación con un secretagogo de insulina o insulina exógena. Cuando se utilizan combinaciones, uno debe considerar reducir la dosis del secretagogo de insulina o insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia.

Muchos agentes antihiper glucémicos (p. Ej., metformina, agonistas del receptor de GLP1, inhibidores de SGLT2, algunos inhibidores de DPP4, AGI y SU) tienen limitaciones en pacientes con insuficiencia renal y pueden requerir ajustes de dosis o precauciones especiales.

En general, la terapia para la diabetes no requiere modificación para enfermedad hepática leve a moderada, pero el riesgo de hipoglucemia aumenta en casos graves.

Guías de la Asociación Americana de Diabetes (ADA. 2020).

Para el tratamiento farmacológico de la DM2, la guía de la Asociación Americana de Diabetes 2020 establece que metformina es el agente farmacológico de elección para iniciar el tratamiento si no está contraindicada y es bien tolerada (nivel de recomendación tipo A). Si no se alcanzan los objetivos terapéuticos luego de tres meses de monoterapia, se recomienda terapia dual que incluye metformina en asociación con: sulfonilureas, glitazonas, inhibidores de la DPP4, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (SGLT2) o insulina.

Sin embargo, se destacan algunas consideraciones relacionadas al paciente antes de cualquier decisión farmacoterapéutica:

- 1) Comorbilidades importantes como la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) e indicadores de alto riesgo de ASCVD, enfermedad renal crónica (ERC) e insuficiencia cardíaca (HF).
- 2) Riesgo de hipoglucemia
- 3) Efectos en el peso
- 4) Efectos secundarios
- 5) Costo
- 6) Preferencias del paciente. Modificaciones del estilo de vida que mejoran la salud.

### **Terapia inicial**

La metformina debe iniciarse en el momento que se diagnostica diabetes tipo 2 a menos que haya contraindicaciones; para muchos pacientes esto será monoterapia en combinación

con modificaciones de estilo de vida. La metformina es eficaz y segura, económicamente accesible y puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y muerte. La metformina está disponible en una forma de liberación inmediata para dosificación dos veces al día o como liberación prolongada de forma que se puede administrar una vez al día. En comparación con las sulfonilureas, la metformina como terapia de primera línea tiene efectos beneficiosos sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c), peso y mortalidad cardiovascular. Los efectos secundarios de la metformina son intolerancia gastrointestinal debido a hinchazón, malestar abdominal y diarrea; esta puede mitigarse mediante una titulación gradual de la dosis. El fármaco se elimina por filtración renal y niveles circulantes muy altos (p. ej., como resultado de una sobredosis o insuficiencia renal aguda) se han asociado con acidosis láctica. La metformina se puede utilizar con seguridad en pacientes con tasas de filtración glomerular estimadas reducidas (eGFR). Un ensayo aleatorizado reciente confirmó observaciones previas que el uso de metformina está asociado con la deficiencia de vitamina B12 y empeoramiento de los síntomas de la neuropatía. En pacientes con contraindicaciones o intolerancia a la metformina, la terapia inicial debe basarse en factores del paciente y considerar un fármaco de otra clase. Cuando la HbA1c es > 1.5% (12,5 mmol / mol) por encima del índice glucémico objetivo, muchos pacientes requerirán una terapia de combinación dual para alcanzar su nivel de HbA1c deseado.

La insulina tiene la ventaja de ser eficaz donde otros agentes no lo son y deberían ser considerada como parte de cualquier régimen en combinación cuando la hiperglucemia es grave, especialmente si las características catabólicas (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis) están presentes. Es una práctica común iniciar terapia con insulina para pacientes que presentan niveles de glucosa en sangre > 300 mg / dL (16.7 mmol / L) o A1C > 10% (86 mmol / mol) o si el paciente tiene síntomas de hiperglucemia (es decir, poliuria o polidipsia) o evidencia de catabolismo (pérdida de peso). Hay evidencia de que los pacientes con hiperglucemia no controlada asociada con la diabetes tipo 2 también puede ser eficaz el tratamiento con una sulfonilurea.

## Terapia de combinación

Teniendo en cuenta que la diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva en muchos pacientes, el mantenimiento de objetivos glucémicos con monoterapia es a menudo posible durante unos pocos años, después de qué terapia de combinación se haga necesaria. Las recomendaciones actuales han sido usar la adición gradual de medicamentos a metformina para mantener la HbA1c en objetivo. Esto permite una evaluación más clara y certera de los efectos positivos y negativos de nuevos fármacos y reduce el riesgo y el gasto del paciente. Sin embargo, hay datos para respaldar la terapia de combinación inicial para un logro más rápido de las metas de glucemia.

En el ensayo VERIFY, los participantes que recibieron la combinación inicial de metformina y el inhibidor de la dipeptidil peptidasa (DPP4) vildagliptina, tuvo un efecto más lento en la disminución del control glucémico en comparación con metformina sola y vildagliptina añadido secuencialmente a la metformina. Estos los resultados no se han generalizado a fármacos de uso oral distintos de la vildagliptina, pero sugieren que un tratamiento temprano más intensivo tiene algunos beneficios y debe ser considerado a través de un proceso de toma de decisiones compartido con los pacientes, según corresponda.

Además, dado que la efectividad absoluta de la mayoría de los medicamentos orales rara vez excede el 1%, la terapia de combinación inicial debe ser considerado en pacientes que presentan niveles de HbA1c 1,5–2,0% por encima del objetivo. La elección de la medicación que se agregará a la metformina se basa en las características clínicas del paciente y sus preferencias. Las características clínicas importantes deben incluir la presencia de ASCVD establecidos o indicadores de alto riesgo de ASCVD, otras comorbilidades y riesgo de los efectos adversos a los medicamentos, así como la seguridad, tolerabilidad y costo. A pesar de que hay numerosos ensayos que comparan la terapia dual con metformina sola, hay poca evidencia para apoyar una combinación sobre otra. Un metaanálisis de efectividad comparativa sugiere que cada

nueva clase de fármacos no insulínicos añadidos a la terapia inicial con metformina generalmente reduce la A1C aproximadamente 0,7-1,0%. Si el objetivo de la A1C no se alcanza después de aproximadamente 3 meses, la metformina se puede combinar con cualquiera de las seis opciones de tratamiento: sulfonilurea, tiazolidindiona, inhibidor de DPP4, inhibidor de SGLT2, agonista del receptor GLP-1 o insulina basal; la elección de qué agente agregar se basa en los efectos específicos del fármaco y factores del paciente. (Ver figura 3).

Para pacientes con ASCVD establecido o indicadores de alto riesgo de ASCVD (como pacientes >55 años de edad con estenosis del 50 % de la arteria carótida, coronaria, de las arterias de las extremidades inferiores o hipertrofia ventricular izquierda), enfermedad renal establecida o falla cardíaca, un inhibidor de SGLT-2 o un agonista del receptor GLP-1 han demostrado beneficios en la enfermedad cardiovascular (ECV) como parte del régimen para reducir la glucosa independiente de la HbA1c.

En pacientes sin ASCVD establecida, indicadores de alto riesgo de ASCVD, IC o ERC, la elección de un segundo agente para agregar a la metformina aún no está guiada por evidencia empírica. Más bien, la elección del fármaco se basa en evitar efectos secundarios, en particular hipoglucemia y aumento de peso, costo y preferencias del paciente. Se aplican consideraciones similares en pacientes que requieren un tercer agente para lograr los objetivos glucémicos; ahí hay muy poca evidencia basada en ensayos para guiar esta elección.

En algunos casos, los pacientes requieren reducción o interrupción de la medicación. Las razones comunes para esto incluyen ineficacia, efectos secundarios intolerables, gastos o un cambio en los objetivos glucémicos (por ejemplo, en respuesta al desarrollo de comorbilidades o cambios en los objetivos del tratamiento) tienen una discusión completa de las consideraciones de tratamiento en adultos mayores, un entorno donde los cambios de los objetivos glucémicos y la disminución de la terapia es común.



Figura 3.

Medicación hipoglucemiante en pacientes con Diabetes tipo 2

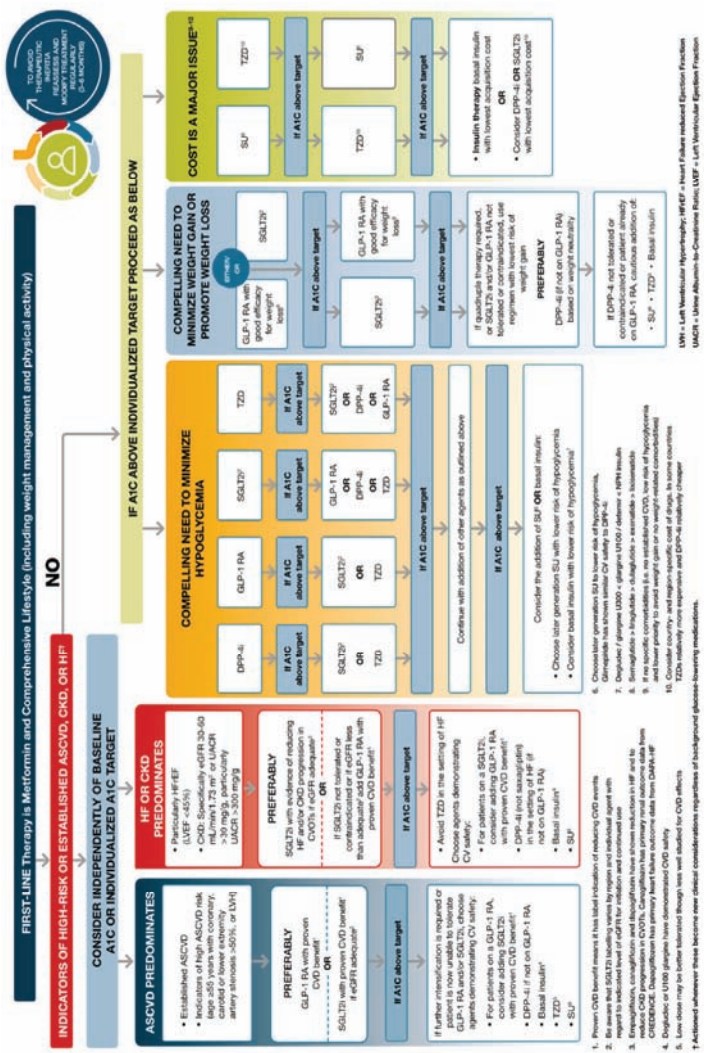


Figure 9.1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. For appropriate context, see Fig. 4.1. ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; CKD, chronic kidney disease; CV, cardiovascular; CVD, cardiovascular disease; CVOTs, cardiovascular outcomes trials; DPP-4i, dipeptidyl peptidase 4 inhibitor; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GLP-1 RA, glucagon-like peptide 1 receptor agonist; HF, heart failure; SGLT2i, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor; SU, sulfonylurea; TZD, thiazolidinedione. Adapted from Davies and colleagues [35,34].

Fuente: ADA. 2020

Aunque la mayoría de los pacientes prefieren la administración oral a los medicamentos que deben ser inyectados, se hace eventual la necesidad de la mayor potencia de los medicamentos inyectables, particularmente en personas con una mayor duración de la diabetes. La adición de insulina basal, ya sea humana NPH o una de las insulinas de acción prolongada a los regímenes de agentes orales es un enfoque bien establecido que es eficaz para muchos pacientes. Además, la evidencia reciente apoya la utilidad de los agonistas de los receptores GLP-1 (RA GLP-1) en pacientes que no alcanzan los objetivos glucémicos con el uso de un agente oral que no es RA GLP-1. Aunque la mayoría de los productos RA GLP-1 son inyectables, una formulación oral de la semaglutida ya está disponible comercialmente. En los ensayos que comparan la adición de un RA GLP-1 inyectable o insulina en pacientes que necesitan una mayor reducción de la glucosa, la eficacia de los dos los tratamientos fueron similares. Sin embargo, los RA GLP-1 en estos ensayos tuvieron un menor riesgo de hipoglucemia y efectos beneficiosos sobre el peso corporal en comparación con insulina, aunque con mayores efectos secundarios gastrointestinales. Por lo tanto, los resultados del ensayo admitir RA GLP-1 inyectables como la opción preferida para los pacientes que requieren la potencia de una terapia inyectable para control de glucosa. Sin embargo, los altos costos y los problemas de tolerabilidad son barreras importantes para el uso de los RA GLP-1.

El costo de los medicamentos para la diabetes ha aumentado drásticamente en los últimos dos décadas, y una proporción creciente es ahora transmitido a los pacientes y sus familias. Los costos de los medicamentos pueden ser una fuente importante de estrés para pacientes con diabetes y contribuir a peor adherencia a la medicación. Las estrategias de reducción de costos pueden mejorar la adherencia en algunos casos.

### **Resultados de ensayos cardiovasculares**

Ahora hay varios ensayos controlados que informan estadísticamente reducciones significativas en eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con un inhibidor de SGLT2 (empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina) o RA GLP-1 (liraglutida, semaglutida, dulaglutida).

Los sujetos inscritos en los ensayos de resultados cardiovasculares que utilizaron empagliflozina, canagliflozina, liraglutida y semaglutida tenía HbA1c > 7%, y más del 70% estaban tomando metformina al inicio del estudio. Por tanto, una extensión práctica de estos resultados a la práctica clínica es utilizar estos fármacos preferentemente en pacientes con diabetes tipo 2 y ASCVD establecido o que presentan indicadores de alto riesgo de ASCVD. Para estos pacientes, incorporar uno de los inhibidores de SGLT2 o RA GLP-1 que han demostrado tener beneficio en la enfermedad cardiovascular es recomendado. Resultados de ensayos con empagliflozina, canagliflozina, dapagliflozina, liraglutida, semaglutida y dulaglutida tuvieron efectos beneficiosos sobre los índices de ERC.

En resumen, las recomendaciones de las guías clínicas se basan en los resultados de los estudios clínicos que han de mostrado que mejoran los parámetros glicémicos más importantes (Glicemia en ayunas y postprandial, hemoglobina glicosilada HbA1c), aunque el grupo de los SGLT 2 tiene fuerte evidencia en pacientes diabéticos con enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular (> 55 años, hipertrofia ventricular izquierda, estenosis coronaria o carotídea, arteriopatía periférica), y además mejoran el peso, la presión arterial (principalmente la sistólica) y disminuyen de la microalbuminuria

También han demostrado disminución de la progresión de la enfermedad renal crónica, complicación común de los pacientes diabéticos de larga data. La evidencia de los DPP 4 en estos pacientes diabéticos de alto riesgo cardiovascular no es tan contundente.

Del grupo de principios activos incluidos en las guías clínicas, la Dapagliflozina y Empagliflozina son los que tienen mayor evidencia y recomendación por las guías internacionales, siendo la Empagliflozina la que es un poco más reciente, mayor afinidad por el cotransportador sodio-glucosa (> 2000 veces) y se asoció con tasas significativamente más bajas de muerte por todas las causas y muerte cardiovascular; y menor riesgo de hospitalización por insuficiencia cardíaca.

En el grupo de los DPP 4, la Linagliptina es la que tiene mejor perfil y recomendación, probablemente porque no requiere ajuste de dosis en pacientes con disfunción renal.

El resto de los principios activos son de desarrollo más reciente (> 2015) aprobados en principio en Japón y Korea como Teneligliptina, Trelagliptina, Ipragliflozina, Luseogliflozina, Remogliflozina. En consecuencia, se dispone de menos evidencia científica. Sin embargo, se puede observar en la revisión que la Trelagliptina ofrece una ventaja adicional al resto, ya que es una de las moléculas más nuevas altamente potentes y con una dosificación una vez al día, lo cual puede ser diferenciador

Opciones farmacológicas disponibles en mercado privado y en la Caja Costarricense del Seguro Social para el manejo de la Diabetes tipo 2.

En términos generales, la mayoría de los principios activos novedosos propuestos en las guías de ADA 2020 y AACE 2020 se han desarrolla en los últimos 10 años para el manejo farmacoterapéutico de la diabetes mellitus tipo 2, como una alternativa a la terapia tradicional con biguanidas (Metformina), sulfonilureas (Glibenclamida, etc) y Glitazonas (pioglitazonas, etc), entre otras.

Las opciones propuestas por las guías internacionales de manejo clínico y que se encuentran disponibles en los últimos años en el mercado privado costarricense, pertenecen a dos de los grupos terapéuticos de desarrollo recientes, con mecanismos de acción, combinaciones y evidencia científica diferente (Quesada, 2017):

- Fármacos agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón - glucagon like peptide- 1 (GLP 1)
- Exenatida (Byetta)
- Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) solos o en combinación
- Sitagliptina (Januvia)
- Vildagliptina (Galvus)
- Linagliptina (Trayenta)
- Linagliptina + Metformina (2.5/500 mg) ---Trayenta Duo
- Sitagliptina + Metformina (50/500-1000 mg) --- Janumet
- Vildagliptina + Metformina (50/500,850,1000 mg) --- Galvus Met
- Saxagliptina + Metformina (2.5-5/1000 mg) --- Kombli glyze XR

Adicionalmente, se dispone de alternativas terapéuticas de principios activos tradicionales bien conocidos en monoterapia o combinados:

- Biguanidas
- Metformina (500, 850 y 1000 mg)----- Glisulin
- Sulfonilurea
- Glibenclamida (5 mg)----- Glibenclamida
- Glicazida (60 mg)-----Diamicron MR
- Glimepirida (2 y 4 mg) -----Amaryl
- Combinaciones
- Metformina + Glibenclamida (500/2.5-5 mg)-----Glicazet
- Metformina + Glimepirida (1000/2-4 mg)-----Diamenil G

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) ofrece solo dos (2) alternativas interesantes, eficaces y seguras, pero tradicionales en el tratamiento de la Diabetes tipo 2:

- Metformina 500 mg
- Glibenclamida 5 mg
- Glicazida 80 mg

A continuación, se describe un resumen de la ficha técnica de los nuevos principios activos recomendados por las guías internacionales de la práctica clínica para el manejo de la DM2 que se encuentran registrados y aprobados en Costa Rica:

- Sitagliptina

Es un Inhibidor de dipeptidil dipeptidasa-4 (IDPP-4) de marca Januvia®, está aprobado en el tratamiento de DM2 en más de 130 países (Scott, 2017). En Costa Rica es usado como monoterapia o en combinación con metformina principalmente.

### Farmacocinética y Farmacodinamia

Según Scott (2017), el perfil farmacocinético es bastante parecido tanto en voluntarios sanos y en pacientes con DM2. Factores del paciente como el peso, la edad, género, etnicidad o índice de masa corporal (IMC) no poseen relevancia clínica importante sobre el medicamento. Posee una biodisponibilidad del 87%, un pico en plasma de 14 h postdosis, una unión a proteínas

del 38%, y una vida media entre 10 y 12 horas, y su absorción oral no es afectada por la ingesta de alimento (Scott LJ, 2017) (Pinilla Roa, 2015). El metabolismo juega un rol mínimo en su eliminación y es descartado en un 80% por la orina, no posee interacciones con muchos medicamentos, y por su poco metabolismo hepático, la insuficiencia hepática severa no tiene efecto significativo sobre su farmacocinética (Scott LJ, 2017).

Para casos de insuficiencia renal se requiere un ajuste de dosis en base a la Tasa de Filtración Glomerular (TFG). TFG de 30-50 mL/min se disminuye 50% la dosis, TFG <30 mL/min se debe reducir a un 25% de la dosis.(Scott LJ, 2017) (Pinilla Roa, 2015).

La Sitagliptina no es un inhibidor o inductor del citocromo P 450 (CYP 450), no obstante, factores externos pueden afectar dicho metabolismo. La insuficiencia renal moderada o severa aumenta el uso de isoenzimas del CYP, específicamente CYP3A4 y CYP2C8, lo cual aumenta sus interacciones medicamentosas. Inhibidores potentes del CYP3A4 (ritonavir, ketoconazol, claritromicina) podrían afectar su farmacocinética, mas no existen estudios clínicos concluyentes.(Scott LJ, 2017).

### **Efectividad clínica**

La eficacia de Sitagliptina, como monoterapia o en combinación tanto como tratamiento inicial o en combinación para el tratamiento de la glicemia ha sido evaluado en numerosas ocasiones. Contra placebo ha demostrado una disminución estadísticamente significativa de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), glicemia en ayunas (GPA) y glicemia postprandial (GPP) a partir de las 12 semanas de uso del tratamiento. El uso de sitagliptina en pacientes con HbA1c 9% < poseen un beneficio mayor del tratamiento (Scott LJ, 2017) (Pinilla Roa, 2015).

Comparado como monoterapia con metformina, no demostró ser inferior al mejorar los porcentajes HbA1c en sangre a partir de las 24 semanas de uso del tratamiento (Scott LJ, 2017). Un metanálisis demostró que, al comparar la metformina vs la sitagliptina, esta última demostró ser superior en la sensibilidad celular a la insulina, además tiene un efecto análogo en el control de la HbA1c, en la regulación del peso del paciente, y la función de la

célula  $\beta$  pancreática (Du Q, et al., 2013). Un estudio doble ciego de insulina + sitagliptina vs insulina + placebo ( $\pm$  metformina) definió mejores parámetros de glicemia en ayunas a las 24 semanas de uso (Scott, 2017). Por último, la sitagliptina ha sido comparada con vildagliptina y ciertos estudios sugieren inferioridad de sitagliptina para controlar los desenlaces glucémicos circadianos (Pinilla, 2015).

## Interacciones y seguridad del medicamento

Sitagliptina como monoterapia, terapia de combinación inicial o terapia añadida ha sido bien tolerado en pacientes con DM2. En un estudio como monoterapia contra placebo, 5% de la población estudiada presentaron efectos adversos leves y moderados tales como infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis y cefaleas (Scott, 2017). Otros efectos adversos pueden presentarse como lo son: lumbalgia, osteoartritis, dolores en extremidades, aumento del conteo leucocitario y del ácido úrico, además de una leve disminución de la fosfatasa alcalina (Pinilla, 2015).

Hay que definir de manera importante el uso del medicamento en pacientes con insuficiencia renal crónica, descrito anteriormente, el cual requiere ajuste de dosis. De igual manera, tomar en cuenta el efecto que tienen ciertos medicamentos inhibidores del CYP y la toma de sitagliptina, ya que intervienen con su metabolismo.

### Sitagliptina + Metformina (50/500-1000 mg).

El nombre de marca en Costa Rica es Janumet®. Tanto sitagliptina en terapia combinada con metformina vs. metformina como monoterapia, disminuyen los valores de HbA1c, glucosa plasmática en ayunas (GPA) y glucosa postprandial (GPP) (Pinilla Roa, 2015); sin embargo, el efecto fue significativamente mayor en los pacientes que recibían terapia combinada. La monoterapia de sitagliptina: HbA1c -0.60%, la GPA -19.8mg/dL y la GPP -46.8mg/dL. La terapia combinada de Sitagliptina + Metformina: HbA1c -1.57%, la GPA -52.9mg/dL, y la GPP -92.8mg/dL ( Garg, K., Tripathi, C. D., & Kumar, 2013). Los valores son significativamente diferentes y a favor de la combinación. Representa una terapia mucho más potente, especialmente para pacientes con comorbilidades adicionales como la obesidad.

Vildagliptina.

Vildagliptina, es un iDPP-4 utilizado como monoterapia (Galvus®) y como terapia combinada (Galvus Met®).

### **Farmacocinética y Farmacodinamia**

Posee una biodisponibilidad de un 85%, tiene un volumen de distribución aproximado de 71L y unión a proteínas baja, de 9.3% (Pinilla, 2015) (Keating, 2014).

Tiene una absorción bastante rápida que permite un pico en plasma, luego de la toma de la dosis (50mg) de 1.5h en voluntarios sanos, no es un medicamento que posea acumulación significativa (Keating, 2014).

Vildagliptina se une por medio de un enlace covalente de manera reversible al sitio catalítico de DPP-4. Es un potente y selectivo iDPP-4. Dicha inhibición previene la degradación endógena de GLP-1 y GIP, por ende, aumentando sus formas activas en el plasma. Este aumento de GLP-1 mejora la sensibilidad de la célula  $\beta$  pancreática, mejorando la secreción de insulina dependiente de glucosa de la misma. (Keating, 2014).

Se ha observado que el mejoramiento de la secreción de insulina dependiente de glucosa de la célula  $\beta$  pancreática podría disminuir el deterioro de la función de dicha célula, lo cual es un factor determinante de progreso de enfermedad en DM2. No obstante, la disminución de deterioro de las células  $\beta$  pancreáticas no continua luego de la suspensión del tratamiento con vildagliptina, lo cual indica que no es un medicamento modificador de enfermedad (Keating, 2014).

El aumento de GLP-1 gracias al fármaco, mejora la sensibilidad a la glucosa de la célula pancreática, esto suprime la secreción de glucagón postprandial, dando mayor efecto hipoglucémico. No obstante, la respuesta a la hipoglicemia de la célula pancreática no es del todo inhibida. La GPP y la GPA son también disminuidas (Keating, 2014).



La vildagliptina es metabolizada a través de hidrólisis, el CYP-450 tiene poca actividad metabólica, lo cual es ideal para pacientes con polifarmacia, no presenta interacción con antidiabéticos ni antihipertensivos o medicamentos con un metabolismo determinado como la warfarina o la digoxina. Se excreta principalmente por vía renal (Pinilla,2015).

La forma activa de vildagliptina no daña la función renal. Posterior a la hidrólisis, la vildagliptina es metabolizada en su forma inactiva LAY 151; se ha expuesto que esta forma aumenta el daño renal. De manera general, no se debe realizar ajustes de dosis, pero en pacientes que presenten una TFG <50mL/min se recomienda una sola dosis diaria de 50 mg (Pinilla Roa, 2015) (Keating, 2014).

No hay datos claros del efecto de la vildagliptina sobre la función hepática, y no se ha expuesto ninguna contribución al daño en ninguna etapa de insuficiencia hepática. Empero, vildagliptina y su combinación con metformina no deben ser utilizadas en pacientes con alguna afección hepática, ya que se han reportado casos aislados de disfunción hepática en pacientes que utilizan vildagliptina (Pinilla, 2015) (Keating, 2014).

### **Efectividad clínica**

Un metanálisis que recolectó 3431 reportes de casos por un lapso de más de 10 años, demostró que de manera general el uso de vildagliptina vs placebo reduce la HbA1c un 0.69%. El uso de vildagliptina como monoterapia no mostró ser tan efectivo sobre la HbA1c como otras opciones monoterapéuticas (Bekiari E, *et al.*, 2016).

Por medio de un estudio doble ciego con metformina se aspiró probar la no inferioridad de vildagliptina, mas no se lograron definir datos concluyentes. (Keating,2014) (Bekiari E, *et al.*, 2016).

Fue comparada su reducción de HbA1c con gllicazida (sulfonilurea), el cual demostró inferioridad en su acción terapéutica. Por último fue comparado con voglibose (inhibidor de alfa glucosidasa) y arrojó superioridad en el efecto diminutivo sobre HbA1c (Pinilla Roa, 2015) (Keating, 2014).

## Interacciones y seguridad del medicamento

No hay reportes de efectos adversos graves, lo cual lo hace un medicamento bastante seguro. El principal riesgo de vildagliptina es la hipoglicemia. Se han reportado casos de angioedema, principalmente en pacientes que consumen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), sin anafilaxia total. Vildagliptina es un medicamento sin efecto significativo en el peso general, y solo se pueden observar cambios mínimos en el mismo (Pinilla Roa, 2015) (Keating, 2014).

No hay datos significativos de efectos adversos cardiovasculares ni efectos pancreáticos (Keating GM, 2014) (Bekiari *et al.*, 2016).

Un estudio observacional realizado en Chile en el 2015 probando su seguridad, constató que un efecto adverso puede ser el meteorismo, más es raro (Godoy J G., Gutiérrez V., Montecinos M., & Yenes A. 2015). La asociación con insuficiencia hepática y renal han sido anteriormente descritas.

De manera general, es un medicamento muy útil en pacientes con polifarmacia y en IRC. Su uso en insuficiencia hepática está contraindicado y se debe monitorizar la glicemia del paciente que utiliza inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), más se puede usar sin problema.

Vildagliptina + Metformina (50/500,850,1000 mg).

### Terapia combinada de marca Galvus Met®

Estudios han demostrado que el uso de la terapia combinada de vildagliptina con metformina en comparación con metformina como monoterapia permite un mejor acercamiento a la meta de HbA1c: <7%. De manera habitual los cambios en: HbA1c, GPP, GPA son mayores en el uso de terapia dual en comparación con monoterapia de vildagliptina y monoterapia de metformina (Keating, 2014) (Bekiari E, *et al.*, 2016).

Un grupo de 4 estudios clínicos acreditaron que el uso de terapia dual de vildagliptina y metformina reducen HbA1c, GPP y GPA sin importancia del grado de resistencia a la insulina del paciente, su índice de masa corporal, el tiempo de padecimiento de DM2 o la fecha de comienzo de monoterapia con metformina (Keating GM, 2014).

## **Linagliptina**

Es el más reciente de los IDPP-4, y recibe el nombre de marca Trayenta®(Mckeage K, 2014). Posee una presentación con metformina en Costa Rica cuyo nombre de marca es Trayenta Duo®.

## **Farmacocinética y Farmacodinamia**

Es un inhibidor altamente selectivo, competitivo, y reversible del DPP-4. Inhibe hasta el 80% la enzima, lo que lo convierte en un iDPP-4 muy selectivo (Pinilla, 2015).

Posee una biodisponibilidad del 30%, con una vida media de 131 horas, a causa de su unión a proteínas plasmáticas de un 80%-90% (Mckeage K, 2014). Es excretado principalmente por vía hepática (85%) y por vía renal (5%). Una de las grandes ventajas clínicas es que no requiere ajuste de dosis de linagliptina en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal (incluso avanzada) por su poca excreción renal (Boehringer Ingelheim, 2016), a diferencia de la sitagliptina.

Con respecto a la insuficiencia hepática, de acuerdo con la clasificación de Child-Pugh, en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y severa, los valores medios del área bajo la curva (ABC) y la C<sub>máx</sub> de linagliptina fueron semejantes a los de controles pareados de voluntarios sanos después de la administración de dosis repetidas de 5 mg de linagliptina. No se requiere ajuste de la dosis de linagliptina en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Boehringer Ingelheim, 2016).

## Efectividad clínica

Se realizó un estudio doble ciego, controlado con placebo, de 24 semanas de duración, en el que se examinó la eficacia y seguridad de la monoterapia con linagliptina, una vez al día, en dosis de 5 mg, mostrando una disminución significativa de la HbA1c, -0.69% en comparación con el placebo. También demostró disminuciones significativas de la GPA, de la GPP a las 2 horas, y un mayor porcentaje de pacientes alcanzaron una HbA1c meta de < 7.0 %, en comparación con el placebo. (Boehringer Ingelheim, 2016).

Asimismo, el tratamiento mejoró significativamente los marcadores indirectos de la función de las células  $\beta$ , la relación proinsulina/insulina y las de respuesta de las células  $\beta$  a pruebas de tolerancia a la glucosa. No arrojó datos importantes de hipoglicemia en comparación con placebo. (Boehringer Ingelheim, 2016).

## Interacciones y seguridad del medicamento

Es un medicamento bastante seguro con bajo riesgo de hipoglicemia. Los efectos adversos más comunes son: cefalea, nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio superior (Pinilla Roa, 2015) (Gomes *et al.*, 2018).

Un meta-análisis prospectivo, para definir el riesgo cardiovascular, de 19 estudios clínicos (de entre 18 semanas y 24 meses de duración) en los que participaron 9,459 pacientes con DM2 definió que el tratamiento con linagliptina no estuvo asociado con un aumento del riesgo cardiovascular (Boehringer Ingelheim, 2016).

Cabe destacar que, aunque no hay datos evidentes de pancreatitis a causa del medicamento, existen reportes de pacientes que padecen de pancreatitis aguda mientras hacen uso de linagliptina. Las guías de uso del medicamento distribuidas por la casa farmacéutica indican suspender el tratamiento inmediatamente en presencia de pancreatitis (Boehringer Ingelheim, 2016).

Linagliptina + Metformina (2.5/500 mg).

Dicha combinación es comercializada con la marca Trayenta Duo®.

Se realizó y un estudio doble ciego comparando ambas monoterapias, 2.5 mg dos veces por día, en combinación con metformina. Esta última produjo mayor disminución en los parámetros de la glucemia en comparación con cualquiera de las dos monoterapias (HbA1c media basal 8.65%) (Boehringer Ingelheim, 2016). Esta combinación es bastante utilizada y arroja mejores resultados al tratamiento sin mayores efectos adversos, es un esquema muy efectivo en pacientes con diferentes comorbilidades, principalmente el sobrepeso y la obesidad (Mcgill, 2012).

La incidencia de hipoglucemia observada en los pacientes tratados con linagliptina fue similar a la del placebo. El peso corporal no difirió significativamente entre los grupos. (Boehringer Ingelheim, 2016).

## **Exenatide**

Exenatide es un agonista de los receptores GLP-1 utilizado en tratamiento para la DM2; se administra de forma subcutánea. En Costa Rica se comercializa con la marca Byetta®.

## **Farmacocinética y Farmacodinamia**

Posterior a la administración subcutánea de exenatide, logra un pico en plasma en aproximadamente 2.1h. Su absorción es similar cuando es inyectada en abdomen, muslo o brazo. (Astra Zeneca, 2018).

Posee una vida media de 2.4h. Su metabolismo es mediado por degradación proteolítica luego de su filtración glomerular, y se excreta en la orina esencialmente; su aclaramiento renal no es dosis dependiente. (Astra Zeneca, 2018)

Su actividad insulínica es mediada por la unión a GLP-1 en la célula  $\beta$  pancreática. Compuesto por una cadena de 39 aminoácidos sintéticos, es un medicamento que posee un 53% de homología con el GLP-1 humano, más tiene la peculiaridad de que no se degrada por la DPP-4, ya que es resistente al metabolismo de la misma, y por ende ostenta una vida media en plasma extendida. (Syed & McCormack, 2015).

Exenatide ha demostrado *in vivo* tener una potencia farmacodinámica de hasta 3000 veces más en comparación con la activación de GLP-1 de manera fisiológica basal. Los efectos inmediatos incluyen un mejoramiento en la secreción de insulina mediada por glucosa, una inhibición de la secreción de glucagón aberrante y disminución en el vaciado gástrico (Syed & McCormack, 2015), todo esto mejorando el perfil glucémico del paciente.

### **Efectividad clínica**

Aumenta la función de la célula  $\beta$  pancreática, la síntesis de insulina dependiente de glucosa, su secreción y la respuesta aguda de la célula  $\beta$  a la glicemia (primera fase de secreción rápida). Además, inhibe la secreción excesiva (aberrante) de glucagón postprandial en pacientes con DM2, asimismo no afecta la respuesta fisiológica del glucagón a la hipoglicemia (Astra Zeneca, 2018).

La disminución del vaciado gástrico permite una reducción de la tasa de absorción de la GPP, disminuye la ingesta de alimento, lo cual se asocia con pérdida de peso (Astra Zeneca, 2018). Esto es bastante beneficioso para el paciente con obesidad.

Los estudios DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight, and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly) son una serie de estudios dedicados a la investigación de la eficacia y seguridad de exenatide subcutáneo en contraparte con controles activos (insulina, metformina, pioglitazona, sitagliptina). Estos demostraron que el uso de exenatide subcutáneo resulta en una disminución de HbA1c de entre 1.3%-1.9% durante un periodo de entre 24-30 semanas (Knop, F. K., Brønden, A., & Vilsbøll, T. 2017).

Estos mismos estudios demostraron una reducción de la GPA de entre 1.8-2.3 mmol/L, y una pérdida de peso de entre 2.0-3.7 kg. Esta pérdida de peso es mejor que la lograda con monoterapia de metformina, y aumenta si se somete el paciente a un cambio del estilo de vida hipercalórico (Knop, F. K., Brønden, A., & Vilsbøll, T. 2017).

### **Interacciones y seguridad del medicamento**

Es un medicamento sin gran cantidad de efectos adversos. El riesgo de hipoglicemia es bajo, y está asociado principalmente al uso concomitante de exenatide con otros hipoglucemiantes como sulfonilureas o insulina (Heimbürger, S. M *et al.*, 2019).

Efectos gastrointestinales, incluyendo náuseas, vómito, y diarrea son los más comunes; estas complicaciones ocurren generalmente en el primer mes de tratamiento y tienden a disminuir su intensidad en las semanas siguientes de uso del medicamento. (Heimbürger, S. M *et al.*, 2019) (Syed Y.Y & McCormack PL, 2015).

Exenatide subcutáneo puede causar inflamación local de los tejidos dérmicos como respuesta a la inyección del medicamento. Además, se ha observado que la terapia con péptidos puede desencadenar la producción de anticuerpos. Los pacientes con presencia de anticuerpos no parecen tener afectación del efecto sobre HbA1c con el tratamiento, sin embargo, la presencia de anticuerpos puede desencadenar mayores reacciones sobre el sitio de inyección, aumentando el daño sobre los tejidos dérmicos. (Heimbürger, S. M *et al.*, 2019).

### **Saxagliptina**

El medicamento antidiabético oral saxagliptina se comercializa en Costa Rica en combinación con metformina bajo el nombre comercial de Kombiglyze XR.

## Farmacocinética y farmacodinamia

La saxagliptina es un iDPP-4 altamente potente, selectivo y reversible. La inhibición de DPP-4 aumenta las concentraciones plasmáticas de GLP-1 y polipéptido insulino-trópico glucosa dependiente (GIP), aumentando la secreción de insulina dependiente glucosa dependiente.

Se absorbe por vía oral y puede administrarse con o sin alimentos. La vida media de saxagliptina 5 mg es 27 h, lo que apoya un régimen de dosificación una vez al día. La saxagliptina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4/5 a un metabolito activo, 5-hidroxi saxagliptina.

Se debe limitar la dosis a 2,5 mg una vez al día cuando la saxagliptina se coadministra con inhibidores potentes del CYP y en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, debido a una mayor exposición a la saxagliptina (Boulton, 2016).

### Efectividad clínica

Saxagliptina, comparada con placebo, produjo una reducción significativa de HbA1c tanto en monoterapia como en terapia combinada, origina una reducción similar en la HbA1c comparada con metformina (monoterapia). De manera general, el control de la glicemia con saxagliptina es similar al logrado con sitagliptina y vildagliptina, y fue inferior al conseguido con medicamentos como liraglutida o dapagliflozina.

Comparado con sulfonilureas, saxagliptina posee un mejor control en la glicemia y afecta en menor medida la ganancia de peso. (Men, Li, Tang & Zhai, 2018).

Produce una disminución en la glicemia postprandial (GPP) y aumenta la respuesta de la célula  $\beta$  pancreática. Todo esto aumentando los niveles de insulina (Boulton, 2016).



## Interacciones y seguridad del medicamento

Es un medicamento el cual no posee una gran cantidad de efectos adversos. El principal efecto adverso es la hipoglicemia, y contrastado con placebo mostró un riesgo mayor de hipoglicemia, siendo este riesgo leve. Sin embargo, comparado con otros hipoglucemiantes como las sulfonilureas, saxagliptina reduce de manera significativa el riesgo de hipoglicemia (Men, Li, Tang & Zhai, 2018).

Con respecto al peso del paciente, en comparación con placebo, el tratamiento de saxagliptina fue asociado con un incremento leve del peso. Fue inferior en comparación a liraglutida y a dapagliflozina. No obstante, en comparación con sulfonilureas, la ganancia de peso es menor (Men, Li, Tang & Zhai, 2018).

Las incidencias de pancreatitis, falla cardiaca o artralgia no difirieron con placebo y tampoco demostró inferioridad en comparación con sulfonilureas. El tratamiento con saxagliptina no ha sido asociado a riesgo de infección del tracto respiratorio superior, infección del tracto urinario, o nasofaringitis; comparado tanto con placebo como compuestos con principios activos (Men, Li, Tang & Zhai, 2018).

### Saxagliptina + Metformina.

El uso de ambos ha demostrado un mayor alcance de pacientes a la meta de HbA1c < 7 %. Cuando es combinado con metformina, la reducción de la glicemia post ayuno (GPA) es mayor, en comparación con sulfonilureas.

Un estudio de 24 semanas demostró una reducción del 2.5% de HbA1c, lo cual es mayor a la monoterapia de ambos. (Pinilla *et al.*, 2015).

## Conclusiones

Los noveles principios activos que pertenecen a grupos terapéuticos relativamente recientes para el manejo de los pacientes con Diabetes tipo 2, ofrecen ventajas clínicas por evidencia y recomendación de las Guías internacionales de la práctica clínica consultadas como ADA 2020 y AAEC 2020, además de aprobaciones por la FDA. Sin embargo, hay que tomar en consideración que las guías mantienen como recomendación inicial a un hipoglicemiante oral tradicional y ampliamente conocido como lo es la metformina, y el resto de los grupos terapéuticos se recomienda como terapia adyuvante en combinación. Como parte de las recomendaciones, incluyen las combinaciones en pacientes refractarios a la metformina o pacientes diabéticos de reciente diagnóstico y con factores de riesgo cardiovascular.

Dichas recomendaciones se basan en los resultados de los estudios clínicos que han de mostrado que mejoran los parámetros glicémicos más importantes (Glicemia en ayunas y postprandial, hemoglobina glicosilada HbA1c), además de parámetros cardiovasculares y renales que disminuyen el riesgo cardiovascular

Podemos observar que el mercado farmacéutico costarricense dispone de algunas alternativas terapéuticas eficaces y seguras, relativamente novedosas como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4), que aumentan la secreción de insulina y disminuye la de glucagon y un agonista del receptor del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1) que incrementa, de forma glicemia dependiente, la secreción de insulina. En la seguridad social no se cuenta con ninguna de estas alternativas terapéuticas recientes, estando solo disponibles la metformina de 500 mg, la glibenclamida de 5 mg y gliclazida 80 mg para el manejo de los pacientes con Diabetes tipo 2.

## Referencias

- American Association of Clinical Endocrinologists. (2020). Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes management algorithm. Diabetes Management Algorithm, *Endocr Pract.* 26(1):107-139.
- American Diabetes Association. (2020). Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S98–S110.
- Astra Zeneca. (2018). Byetta Prescribing Information. <https://www.azpicentral.com/byetta/byetta.pdf#page=1>
- Aylwin, CG. (2016). Nuevos fármacos en Diabetes Mellitus. *Rev. Med. Clin. Condes.* 27(2) 235-256
- Bekiari, E., Rizava, C., Athanasiadou, E., Papatheodorou, K., Liakos, A., Karagiannis, T., Tsapas, A. (2016). Systematic review and meta-analysis of vildagliptin for treatment of type 2 diabetes. *Endocrine*, 52(3), 458–480. <https://doi.org/10.1007/s12020-015-0841-1>
- Boehringer Ingelheim. (2016). Información para prescribir amplia Trayenta®. Estados Unidos. [https://www.boehringeringelheim.mx/sites/mx/files/ipp/mx/ippa\\_trayenta\\_mx.pdf](https://www.boehringeringelheim.mx/sites/mx/files/ipp/mx/ippa_trayenta_mx.pdf)
- Boulton DW. (2016). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Saxagliptin, a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor. *Clin Pharmacokinet.* DOI 10.1007/s40262-016-0421-4
- Caja Costarricense de Seguro Social [CCSS]. (2020). *Guía para la atención de la persona con Diabetes Mellitus tipo 2.* (3ª. Ed.) San José, Costa Rica: CCSS.

- Danaei G., Finucane M, Lu, Y., Singh, G. Cowan, M., Parciorek, C., Lin, J., Farzadfar, F., Khang, Y., Stevens, G., Rao, M., Ali, M., Riley, L., Robinson, C. & Ezzati, M. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *The Lancet* 2011; 378: 31-40.
- Du Q., Wu B., Wang Y. J., Yang S., Zhao Y. Y., & Liang, Y. Y. (2013). Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis. *Current Medical Research and Opinion*, 29(11), 1487–1494. <https://doi.org/10.1185/03007995.2013.833090>
- Garg, K., Tripathi, C. D., & Kumar, S. (2013). Clinical review of sitagliptin: A DPP-4 inhibitor. *Journal of Association of Physicians of India*, 61(9), 645–649.
- Godoy J, G., Gutiérrez, V., Montecinos, M., & Yenes, A. (2015). Evaluación del perfil de eficacia y seguridad de vildagliptina en vida real de pacientes chilenos con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Médica de Chile*, 143(1), 63–68. <https://doi.org/10.4067/s0034-98872015000100008>
- Gomes, G. K. A., de Camargos Ramos, A. I., de Sousa, C. T., Sanches, C., Pereira, M. L., & Baldoni, A. O. (2018). Linagliptin safety profile: A systematic review. *Primary Care Diabetes*, 12(6), 477–490. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.04.006>
- Heimbürger, S. M., Brønden, A., Johansen, N. J., Dejgaard, T. F., Vilsbøll, T., & Knop, F. K. (2019). The efficacy and safety of exenatide once weekly in patients with type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 20(5), 501–510. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1571040>
- International Diabetes Federation. (2012). *Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes*. <https://www.>

iapb.org/wp-content/uploads/Global-Guideline-for-Type-2-Diabetes-IDF-2012.pdf

Keating, G. M. (2014). Vildagliptin: A review of its Use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 74(5), 587–610. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0199-3>

Knop, F. K., Brønden, A., & Vilsbøll, T. (2017). Exenatide: pharmacokinetics, clinical use, and future directions. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 18(6), 555–571. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1282463>

López-Hernández MA. (2017). Inhibidores del cotransportador de sodio y glucosa tipo 2 (SGLT2), el riñón como objetivo en el control glucémico de la diabetes mellitus tipo 2. *Med Int Méx*, 33(3):363-371.

McGill, J. B. (2012). Linagliptin for type 2 diabetes mellitus: A review of the pivotal clinical trials. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3(4), 113–124. <https://doi.org/10.1177/2042018812449406>

Mckeage, K. (2014). *Linagliptin: An Update of Its Use in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus*. 1927–1946. <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0308-3>

Men P, Li XT, Tang HL, Zhai SD. Efficacy and safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 May 22;13(5):e0197321. doi: 10.1371/journal.pone.0197321.

Pinilla Roa, A. E. (2015). Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa 4 de la teoría a la práctica. Artículo de revisión. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(2), 259–270. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48820>

Pinilla, A. E., Agudelo, Y., Burgos, Á. J., & Díaz, Á. J. (2015). Inhibidores de dipeptidil dipeptidasa 4 de la teoría a la práctica.

Artículo de revisión. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(2), 259–270. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v63n2.48820>

Quesada, S. (2017). *Manual de productos farmacéuticos*. MPF. Vademecum Latino. 2° Ed. San José. Costa Rica

Scott, L. J. (2017). Sitagliptin: A Review in Type 2 Diabetes. *Drugs*, 77(2), 209–224. <https://doi.org/10.1007/s40265-016-0686-9>

Syed, Y. Y., & McCormack, P. L. (2015). Exenatide Extended-Release: An Updated Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. *Drugs*, 75(10), 1141–1152. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0420-z>

Yap-Campos, K, Sánchez-Gálvez, X, Rivero-López, CA. (2017). El papel de los inhibidores de la DPP4: un enfoque actual en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2. *Aten Fam*. 24(3):136-139.