

## ■ ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Antidiabéticos orales y su interacción con medicamentos modificadores de enfermedad

#### Oral antidiabetic drugs and their interaction with disease-modifying drugs

<sup>a</sup>Andrés Zuñiga<sup>1</sup>, <sup>b</sup>Víctor Vera Franco<sup>2</sup>, <sup>b</sup>Jorge Bucaram<sup>2</sup>, <sup>b</sup>Jennifer González<sup>2</sup>,  
<sup>b</sup>Lorena Cáceres<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Servicio de Consulta Externa de Reumatología del Hospital Luis Vernaza. Guayaquil-Ecuador.

<sup>2</sup>Universidad de Especialidades Espíritu Santo. Facultad de Medicina. Guayaquil-Ecuador.

#### RESUMEN

Los antidiabéticos orales (ADO) en pacientes con diabetes mellitus 2 y con comorbilidades reumatológicas no han demostrado interacción relevante con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARDs), se debe recordar que la toma de varios medicamentos eleva el riesgo de interacciones o efectos adversos sobre todo si estos tienen un metabolismo en el mismo órgano. El objetivo es dar a conocer que interacciones existen entre los ADO y los DMARDs, mediante la búsqueda de artículos de revisión, guías farmacológicas y estudios. El resultado más sobresaliente fue el hallazgo de un estudio que abarca el uso de un DPP-4 (inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4) específicamente sitagliptina como efecto protector frente a la toxicidad producida por el metotrexato. En pacientes con enfermedades reumatológicas y que padecen de diabetes mellitus 2, el uso de la hidroxicloroquina se ha comprobado que logra disminuir los niveles de lípidos, pero no específicamente como interacción medicamentosa con algún ADO, es una propiedad innata de la hidroxicloroquina. Se encontró evidencia de que existe correlación de hipoglicemia en pacientes que toman fármacos secretagogos y sulfazalacina.

**Palabras claves:** hipoglucemiantes, interacciones de drogas, diabetes mellitus tipo 2, hidroxicloroquina, metotrexate

#### ABSTRACT

Oral antidiabetic drugs (OADs) in patients with diabetes mellitus 2 and with rheumatic comorbidities have not demonstrated relevant interaction with disease-modifying drugs (DMARDs). It should be remembered that taking several medications increases the risk of interactions or adverse effects especially

<sup>a</sup>Médico Especialista en Reumatología.

<sup>b</sup>Residente de Postgrado de Medicina Interna.

#### **Autor correspondiente:**

Dr. Víctor Vera Franco

Teléfono: + 593.990172941

Dirección: Hospital Luis Vernaza. Guayaquil, Ecuador

Correo electrónico: vveraf@uees.edu.ec

ORCID: 0000-0002-5848-6758

**Artículo recibido:** 01 noviembre 2019 **Artículo aceptado:** 16 diciembre 2019

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

if these have their metabolism in the same organ. The objective is to make known what interactions exist between OADs and DMARDs, by searching for review articles, pharmacological guides and studies. The most outstanding result was the finding of a study that covers the use of a DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4 inhibitor), specifically sitagliptin as a protective effect against the toxicity produced by methotrexate. In patients with rheumatic diseases who also suffer from diabetes mellitus 2, the use of hydroxychloroquine has been shown to reduce lipid levels, but not specifically as a drug interaction with any OADs, it is an innate property of hydroxychloroquine. Evidence was found that there is a correlation of hypoglycemia in patients taking secretagogue drugs and sulfasalazine.

**Keywords:** hypoglycemic agents, drug interactions, type 2 diabetes mellitus, hydroxychloroquine, methotrexate

## INTRODUCCIÓN

La interacción farmacológica es el proceso por medio del cual se modifican las propiedades de un fármaco ante la presencia de otro fármaco o sustancia que altere su composición<sup>(1)</sup>. Los procesos en los que puede existir la interacción son dos en específico; el primero es el proceso que actúa a nivel de absorción, excreción y distribución metabólica de un fármaco conocido como interacción farmacocinética. El segundo proceso es en el cual los niveles plasmáticos del fármaco están intactos, pero su eficacia farmacológica es modificada y se conoce como interacción farmacodinámica<sup>(2)</sup>.

La diabetes mellitus tipo 2 al ser una enfermedad crónica y con una elevada prevalencia en los países en vías de desarrollo, suele cursar con diversas entidades reumatológicas que lo llevan tanto a complicaciones macrovasculares o microvasculares. Los antidiabéticos orales están expuestos a ser administrados, con fármacos modificadores de la enfermedad, los cuales pueden interactuar entre sí y quizás disminuir o incrementar su efecto, o llevarlos a nivel de toxicidad. De esta manera estamos frente a pacientes con polifarmacia, es decir con una mayor toma de fármacos que incrementan el riesgo de interacción o efectos adversos de los medicamentos entre sí. En la actualidad la incidencia de interacción entre estos fármacos es desconocida<sup>(2)</sup>.

Realizamos una corta revisión de los hallazgos de las interacciones entre ADO y DMARDs la cual es poco relevante, poco común, con información escasa se logró encontrar un estudio, que intento demostrar la fuerte actividad hepatoprotectora de la sitagliptina frente al daño hepático inducido por metotrexato (MTX)<sup>(3)</sup>. Y un artículo de investigación que evaluó y demostró el efecto positivo de la hidroxycloquina (HCQ) sobre la sensibilidad a la insulina en pacientes con artritis reumatoidea como enfermedad concomitante tratados con 400 mg diarios de HCQ vía oral durante 3 meses<sup>(4)</sup>. La información fue obtenida a través de la plataforma bibliográfica PubMed y Scopus mediante el uso de palabras como "interacciones medicamentosas ADO Y DMARDS", "Antidiabéticos orales usos concomitantes en enfermedades reumáticas", "DMARDs uso concomitante en diabetes mellitus 2" y "agentes hipoglucémicos interacciones medicamentosas". Cabe recalcar que no se identificaron estudios adicionales mediante el uso de verificación de las citas bibliográficas de la lista de referencia de los artículos de investigación nombrados para revisión.

### **Antidiabéticos orales interacción con fármacos modificadores de enfermedad**

La interacción entre dos medicamentos afecta su vía metabólica, dando como resultado incremento o disminución del nivel plasmático de uno o ambos fármacos. Dentro de los mecanismos

de interacción farmacocinética, se encuentra la inhibición o inducción de enzimas hepáticas degradantes, el metabolismo oxidativo mediante el sistema enzimático CYP (es en el que más se basan las interacciones), interacción con el transportador de fármacos P-glicoproteína, unión a la proteína plasmática alterada, la absorción y la excreción.

Normalmente en la diabetes mellitus 2, los pacientes son tratados con varios fármacos, por sus enfermedades concomitantes y factores de riesgo, más si tenemos un paciente con enfermedad reumatológica. Es necesario tener en consideración que para que existan interacciones, no solo ocurren por los mecanismos conocidos (farmacocinéticos y farmacodinámicos) interviene la edad avanzada, que trae mayores complicaciones, en ellos es común la polifarmacia, por lo tanto los efectos adversos son frecuentes; modificaciones en el peso, deterioro cognitivo, fracturas debido a caídas provocadas por vértigos o mareos, entre más medicamentos tome un paciente más interacción medicamentosa se espera<sup>(2)</sup>.

No hay evidencia clara de que algún ADO interactúe con los DMARDs, las interacciones más frecuentes de los ADO se presentan en metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas, no existen reportes de que alguno de estos fármacos presente interacciones relevantes con los DMARDs<sup>(5)</sup>.

La metformina es el tratamiento de primera línea en diabetes mellitus 2, por su buena eficacia clínica y la baja incidencia de eventos adversos, su tasa de eliminación está determinada por la función renal, por lo consiguiente todo aquel fármaco que afecte la función renal va a alterar el aclaramiento de la metformina e incrementar sus efectos adversos, el principal acidosis láctica, es indispensable que todo aquel paciente que se le administre contraste yodado, evitar el uso de este medicamento 48 horas antes y 48 horas después para evitar la acidosis láctica<sup>(2)</sup>.

La glibenclamida es una sulfonilurea y al administrarse junto con estatinas, incrementa su concentración plasmática hasta en un 20%, esto se debe a que ambos fármacos son metabolizados por el CYP344<sup>(6)</sup>. Hay que tener precaución cuando se administra glibenclamida con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), debido a que estos fármacos tienen la capacidad de elevar la sensibilidad tisular a la insulina y de esta forma provocar vasodilatación que va a incrementar el riesgo de hipoglucemia<sup>(2)</sup>.

Las tiazolidinedionas su efecto adverso más conocido es la retención de líquido y sal, se incrementa al administrarse con una sulfonilurea en el tratamiento dual de la diabetes mellitus 2 o con un antiinflamatorio no esteroideo. Los inhibidores de la DPP-4 y los análogos del péptido-1 similar al glucagón su interacción más frecuente es con las sulfonilureas que incrementa el riesgo de hipoglucemia, incluso se recomienda que durante la toma concomitante de GLP-1 con glibenclamida esta última reduzca su dosis a la mitad<sup>(7)</sup>. Los inhibidores de cotransporter-2 de sodio-glucosa (SGLT-2) la última clase de fármacos en el uso de diabetes mellitus 2 no se ha demostrado interacciones clínicamente relevantes, con ninguna clase de fármacos<sup>(2)</sup>.

Se ha demostrado que los diuréticos tiazídicos son los fármacos que más interactúan con los ADO disminuyendo su eficacia, al incrementar la resistencia a la insulina y elevar los valores plasmáticos de glicemia, todo esto ocurre por disminución de potasio<sup>(5)</sup>. El uso de glucocorticoides que es común en pacientes con enfermedades reumáticas, tiene efecto negativo en el metabolismo de la glucosa, produce incremento de peso en el paciente, deben ser administrados con precaución<sup>(6)</sup>. En ningún estudio de interacción medicamentosa de los ADO se ha mencionado interacciones importantes con los DMARDs<sup>(2)</sup>.

En un estudio experimental realizado en ratas se encontró que la sitagliptina (DPP-4) tiene un efecto hepatoprotector frente al metotrexato. El metotrexato (MTX) utilizado en múltiples

enfermedades de tipo inflamatorio como artritis reumatoide, esclerosis múltiple, dermatomiositis, tumores malignos, etc. El metotrexato posee un efecto citotóxico capaz de destruir, tanto a células de tipo cancerosas, como normales y su uso prolongado va a llevar al paciente a diversos patrones de toxicidad en el organismo y esto continúa siendo una de las restricciones significativas para su uso en las dosis deseadas<sup>(3)</sup>. La sitagliptina un ADO de la familia de los DPP-4 con actividades pleiotrópicas, cuya importancia radica, que al ser un DPP-4 va a terminar actuando sobre las respuestas inmunes, ya que inhibe a la dipeptidil dipeptidasa-4 que es una enzima que interviene en la regulación de péptidos, quimiocinas e interfiere con las vías de señalización<sup>(7)</sup>. Ya se tenía conocimiento, que la sitagliptina posee actividad hepatoprotectora en la esteatohepatitis, ese beneficio aún no ha sido analizado de manera completa, por lo que el estudio reciente trato de acondicionar un panorama benevolente, ante el posible efecto protector de la sitagliptina, frente a la hepatotoxicidad inducida por MTX<sup>(3)</sup>.

El estudio experimental fue realizado en Arabia Saudita en la Universidad King con 40 ratones albinos suizos machos, que fueron divididos de manera aleatoria en 4 grupos: Grupo 1: grupo de control que recibieron solución salina normal hasta la finalización del experimento. Grupo 2: grupo MTX, recibió una inyección única de MTX (20 mg / kg, ip) en el 6to día. Grupos 3, 4: grupos Sita + MTX, recibieron sitagliptina en dos dosis diferentes (10, 20 mg / kg) una vez al día durante 5 días consecutivos e inyección única de MTX (20 mg / kg, ip) en el sexto día. Como conclusión los datos demostraron que la sitagliptina provee protección frente a la hepatotoxicidad inducida por el MTX y esto se debe a la modulación de las vías de señalización de Nrf2 y NF-κB<sup>(3)</sup>.

En la búsqueda de interacciones entre ADO y DMARDs nos encontramos con un panorama diferente en el uso de hidroxiclороquina (HCQ) en artritis reumatoide, no necesariamente una interacción<sup>(8)</sup>. Se ha demostrado que casi el 50% de pacientes con artritis reumatoidea presentan disminución de la sensibilidad a la insulina (SI) asociada a inflamación crónica<sup>(9)</sup>. La hidroxiclороquina (HCQ) es un antimalárico, de buena tolerancia, se ha comprobado que además de su papel antiinflamatorio e inmunomodulador, la HCQ posee mecanismos directos sobre el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, llevando a descenso en el colesterol total, los triglicéridos, elevación del HDL, que llevarían a los pacientes a un mejor control glucémico y a disminuir el riesgo de padecer diabetes mellitus 2<sup>(10)</sup>. La duda nace a partir de que en los estudios se ha dado dosis elevadas de HCQ, en comparación a la dosis habitual y como se sabe los efectos adversos a dosis elevadas son frecuentes<sup>(4)</sup>. Se tiene conocimiento que la cloroquina y la hidroxiclороquina junto con la toma de hipoglicemiantes orales potencian el efecto de estos últimos ocasionando hipoglicemias que son de difícil control, sobre todo en los pacientes diabéticos con alteración renal de reciente aparición<sup>(11)</sup>.

En conclusión, dentro de la revisión de la literatura de este tema, no hemos encontrado relaciones directas que nos indiquen una interacción farmacológica importante o de relevancia para nuestra práctica clínica diaria entre los ADO y los DMARDs. Sin embargo, se debe hacer énfasis en que los efectos adversos de ciertos DMARDs pueden verse potenciados por los efectos adversos de los ADO, al final de la revisión encontramos un estudio experimental que aún no es validado, que demostró que la sitagliptina puede tener un efecto hepatoprotector frente al metotrexato pero que no está al momento en fases de investigación clínica por lo tanto su aporte no es válido para la evidencia médica. El uso de HCQ en artritis reumatoidea es frecuente y en ensayos clínicos pequeños a demostrado que mejora significativamente la sensibilidad a la insulina, y disminuye valores de lípidos e incrementa el HDL, nos brinda una posibilidad de realizar nuevas evaluaciones y futuros estudios para determinar si a dosis correctas el uso de HCQ sirve como prevención en enfermedades metabólicas.

**Conflictos de interés:** los autores no declaran conflictos de interés comercial

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lacerda Jacomini LC, Da Silva NA. Drug interactions: a contribution to the rational use of synthetic and biological immunosuppressants. *Rev Bras Reumatol*. 2011; 51(2): 161-174.
2. May M, Schindler Ch. Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2016 Apr; 7(2): 69-83.
3. Abo Haded HM, Elkablawy MA, Al-Johani Z, Ahmadi A, El-Agamy DS. Hepatoprotective effect of sitagliptin against methotrexate induced liver toxicity. *PLoS One*. 2017 Mar; 12(3): e0174295.
4. Araiza Casillas R, Díaz Molina R, González Ortiz M, Robinson Navarro OM. Efecto de la hidroxycloroquina sobre la sensibilidad a la insulina y el perfil de lípidos en pacientes con artritis reumatoide. *Rev méd Chilena*. 2013; 141(8): 1019-25.
5. Laudo Pardos C, Puigdevall Gallego V. ¿Qué aportan los nuevos antidiabéticos orales? *Aten Primaria*. 2016; 48(5): 279-80.
6. Zarate A, Islas S, Saucedo R. Eficacia y efectos adversos de los antidiabéticos orales. *Gac Méd Méx*. 2014; 150(1): 5-7.
7. Álvares Guisasola F. Actualización sobre la última familia de fármacos orales comercializados para el tratamiento de diabetes tipo 2, los inhibidores DPP-4. Aportaciones respecto a las otras familias de antidiabéticos orales. *Aten Primaria*. 2010; 42(Supl 1): 33-40.
8. Sheikhabaie F, Amini M, Gharipour M, Ananoroaya A, Taheri N. The effect of hydroxychloroquine on glucose control and insulin resistance in the prediabetes condition. *Adv Biomed Res*. 2016; 5: 145.
9. Masui Y, Yanaj H, Hiraga K, Tsuda N, Kano T. Effects of anti-malarial drug, hydroxychloroquine on glucose and lipid metabolism in Japanese population. *J Endocrinol Metab*. 2019; 9(5): 159-64.
10. Li D, Li J, Li H, Wu Q, Li QX. Antioxidant properties of repaglinide and its protections against cyclosporine A-induced renal tubular injury. *Iran J Basic Med Sci*. 2016; 19(7): 749-54.
11. Rekedal LR, Massarotti E, Garg R, Bhatia R, Gleeson T, Lu B, Solomon DH. Changes in glycated hemoglobin after initiation of hydroxychloroquine or methotrexate in diabetic patients with rheumatologic diseases. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(12): 3569-73.