

BOLETÍN DE INFORMACIÓN TERAPÉUTICA PARA LA APS
Boletín No. 9 Nov.- Dic. 1998

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS Y PREVENCIÓN DE SUS COMPLICACIONES.

La diabetes es una enfermedad crónica que se debe a un decrecimiento de la concentración de insulina en circulación (deficiencia de insulina) y/o una disminución de la respuesta de los tejidos periféricos a esta sustancia (resistencia a la insulina). Estas disfunciones provocan alteraciones del metabolismo de carbohidratos, lípidos y aminoácidos, pero la característica fundamental son las altas concentraciones sanguíneas de glucosa, que con el decursar del tiempo provoca cambios en órganos y tejidos dando lugar a complicaciones devastadoras. No obstante se ha demostrado que un control meticuloso de la glicemia reduce el riesgo de complicaciones, pero lamentablemente la mayoría de los pacientes no hacen el tratamiento diseñado para alcanzar este fin. Es sobre todo por esto que la diabetes tiene un gran impacto en los pacientes, la familia y la sociedad.

Por tanto evitar las complicaciones de la diabetes es el objetivo esencial del seguimiento y tratamiento de estos pacientes, para lograrlo es fundamental entonces el control minucioso de la glicemia, control meticuloso de la presión arterial, examen oftalmológico sistemático para detectar problemas oculares a tiempo, seguir las tasas de excreción renal de albúmina, hacer examen del sistema nervioso y titulaciones de lípidos.

Los resultados publicados del "Diabetes Control and Complications Trial" (DCCT) en 1993 demostraron que el control intensivo de la glucosa en diabéticos insulino dependientes (tipo I) previene el inicio y retrasa la progresión de complicaciones microvasculares a partir de los 3 o 4 años de tratamiento.

La importancia del control de la glicemia en la diabetes tipo II no está tan bien probado como en el tipo I, pues es más heterogénea y tiene otras anomalías cardiovasculares y metabólicas relacionadas, que dificultan el diseño y la interpretación de los estudios. Sin embargo, la mayoría de los que se han realizado sugieren que el control adecuado de las cifras de glicemia previene y retrasa las complicaciones microvasculares.

En cuanto a las complicaciones macrovasculares (enfermedad cardiovascular aterosclerótica y vascular periférica) existen varios informes que corroboran que hay una relevante correlación entre el grado de control de la glicemia, la aparición y progresión de estas enfermedades para ambos tipos de diabetes.

Tratamiento intensivo de la diabetes tipo I.

Durante los decenios que siguieron al descubrimiento de la insulina (1921), los mayores avances en el tratamiento se debieron a la mejoría de las insulinas sobre todo en lo referente a las impurezas y la adición de diferentes preparados de la hormona que prolongaban la duración de su efecto. Las insulinas de acción prolongada se preparaban para mejorar la conveniencia del paciente ya

que se debían inyectar varias veces al día con los preparados de tipo regular (acción corta) para evitar la hiperglicemia grave y la cetoacidosis, paradójicamente lo que pareció un avance en terapéutica durante mucho tiempo se convirtió finalmente en un retroceso.

Es a principios de la década del 80 con la introducción de varias técnicas novedosas que el tratamiento comienza a tomar forma para lograr su objetivo supremo, *que es evitar la aparición de las complicaciones a largo plazo o reducir al máximo su progreso*, lo que solo se puede alcanzar manteniendo un control adecuado de las cifras de glicemia. Dentro de estas técnicas para mejorar el control se instauró el uso del automonitoreo de la glucosa sanguínea quien reemplazó a la prueba de orina, esto permitió que la dosis de insulina o el consumo de alimentos se ajustarán basándose en las concentraciones de glucosa en sangre. Por esa época aparece la posibilidad de conocer de manera objetiva el control de la diabetes a través de la hemoglobina glicosilada (HbA1c). Todo esto permitió proponer estrategias para realizar una sustitución más fisiológica de la insulina. En la actualidad se prefiere lograr un equilibrio entre dosis de insulina, consumo de alimentos y actividad física, el tratamiento debe ser flexible e individualizado pero se basa en la necesidad de administrar insulina de acción rápida y corta previa a las comidas más importantes, además de insulina de acción prolongada para los requerimientos basales. *La administración de insulina 3 o más veces al día se conoce como tratamiento intensivo.*

Para lograr un cumplimiento adecuado del tratamiento de la diabetes tipo I es importante apoyarse en un equipo multidisciplinario, es decir, un nutriólogo, un psicólogo, un educador para la salud, en algunos casos trabajadores sociales además del médico clínico que sigue el caso.

Farmacología de la insulina.

Existen varios factores que afectan la absorción cutánea de la insulina y que explican gran parte de la glicemia inestable (cuadro 1), pero en general se puede decir que mientras más prolongado es el efecto de la insulina más impredecible es la absorción, entre mayor es la dosis más prolongada es la absorción y esto explica porqué la sobredosis de insulina provoca hipoglicemia prolongada. El sitio de inyección es decisivo para la absorción, pues las variaciones entre las zonas son de suficiente magnitud para que la rotación aleatoria produzca glicemias inesperadas, a tal punto afecta este detalle que en la actualidad se recomienda utilizar una región para las inyecciones o a lo sumo dos, en lugar de la antigua rotación. Estos conocimientos también permiten adecuar estrategias, por ejemplo, usar el abdomen para corregir una hiperglicemia con insulina regular o usar el muslo para insulina NPH si se quiere prolongar la duración del efecto. Otro factor importante es la duración del tiempo entre la administración de insulina previa a las comidas y el consumo de alimentos, lo más común es administrar la insulina regular 20 a 30 min. antes de comer. Cuando se requiere, la insulina se puede administrar por vía IM o IV, pero el tratamiento a largo plazo se fundamenta en la inyección subcutánea. Existen varios tipos de insulina (cuadro 2) que se utilizan o se combinan en dependencia del tipo de paciente, otro aspecto a tener en cuenta

es que las insulinas humanas de acción intermedia (las cuales se producen por medio de tecnología de DNA recombinante) difieren de las porcinas y bovinas en que su inicio de acciones más rápido y la duración de acción más breve.

Cuadro 1. Factores que afectan la biodisponibilidad y la velocidad de absorción de la insulina inyectada por vía subcutánea.

Factor	Efecto
Sitio de inyección	La inyección abdominal es la de más rápida absorción (sobre todo si es arriba del ombligo), le sigue la inyección en el brazo, luego las nalgas y el muslo.
Profundidad de la inyección	Las inyecciones intramusculares se absorben con más rapidez que las subcutáneas.
Concentración de insulina	La U-40 se absorbe más rápido que la U-100
Dosis de insulina	Una dosis mayor tiene duración más prolongada de acción en comparación con una dosis menor.
Mezcla de insulina	La insulina regular conserva la potencia y el perfil de acción en el tiempo cuando se hace con insulina NPH, pero cuando se hace con insulina lenta o ultralenta hace más lenta la absorción y embota la actividad de la insulina regular.
Ejercicio	Ejercitar un grupo muscular antes de la inyección en esa área aumenta la velocidad de absorción de insulina.
Calor local y masaje	Calor y masaje locales después de la inyección aumentan la velocidad de absorción.

Cuadro 2. Parámetros farmacocinéticos aproximados de preparados de insulina disponibles en la actualidad después de la inyección subcutánea de una dosis promedio para el paciente.

Insulina	Inicio del efecto	Máximo del efecto	Duración del efecto
Lispro	5-15 min.	1-2 h	4-5 h
Regular	30-60 min.	2-4 h	6-8 h
NPH	1-3 h	5-7 h	13-18 h
Lenta	1-3 h	4-8 h	13-20 h
Ultralenta	2-4 h	8-14 h	18-30 h

Reacciones adversas a la insulina: La *hipoglicemia* es la más frecuente. Puede depender de una sobredosis, desproporción entre el tiempo de liberación máxima y la ingestión de alimentos o por el aumento de la captación de glucosa independiente de insulina (ejercicio). La hipoglicemia es el principal riesgo que debe sopesarse contra los beneficios del tratamiento intensivo, pues la incidencia es 3 veces más alta con este régimen de tratamiento. En personas con diabetes de largo tiempo de evolución que tienen neuropatía del sistema nervioso autónomo, la incidencia de hipoglicemia grave aumenta. La hipoglicemia grave puede generar pérdida de conciencia, crisis convulsivas y coma. El tratamiento de la hipoglicemia leve a moderada se trata con ingestión de glucosa. Pero cuando es grave se trata con glucosa por vía IV o una inyección de glucagón. Otras reacciones son la *lipoatrofia* y el *lipohipertrofia* en el sitio de inyección poco frecuentes con las preparaciones actuales), *edema por insulina* en pacientes con hiperglicemia o cetoacidosis donde puede aparecer algún grado de edema, meteorismo y visión borrosa.

Diabetes mellitus tipo II (no insulino dependiente).

Los pacientes con diabetes tipo II (DMNID) suelen responder inicialmente al tratamiento con dieta y ejercicios físicos, pero muchos necesitarán de hipoglicemiantes orales y otros de insulina.

La regulación de la dieta es el tratamiento de 1ra línea para controlar la DMNID, una reducción del consumo de calorías (entre un 60 y 80 % de estos diabéticos debutan siendo obesos) proporciona reducción del peso, de los niveles de glicemia y afecta de manera positiva la hiperlipidemia (un 50 % tienen concentraciones plasmáticas elevadas de lípidos y lipoproteínas). Es importante que la dieta sea baja en grasa y colesterol para reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica. Las proporciones deben ser de 10 a 20 % de proteínas, 20 a 30 % de grasas y el resto de carbohidratos y fibra dietética. La dieta será orientada por el médico de asistencia quien se debe apoyar en un dietista o un nutriólogo para un mejor manejo del paciente.

El ejercicio también se considera un pilar dentro del tratamiento de la 1ra línea y se relaciona con mejoría en el control de la glicemia, la resistencia a la insulina, el peso corporal, los perfiles de lípidos y otros factores de riesgo cardiovascular. El programa óptimo de ejercicios debe incluir entrenamiento aeróbico y de resistencia de forma sistemática (al menos 5 veces por semana), además se debe tener en cuenta la edad y otras enfermedades asociadas.

Otros cambios necesarios del estilo de vida del paciente incluyen el abandono del tabaquismo (dobla la mortalidad cardiovascular) y la restricción del alcohol.

Hipoglicemiantes orales

Las *sulfonilureas* actúan estimulando en las células β la liberación de insulina, en nuestro medio tenemos de 1ra generación Tolbutamida y Clorpropamida, y de 2da generación la Glibenclamida esta última mucho más potente. Para seleccionar a los pacientes que con mayor probabilidad responderán bien al tratamiento se puede tener en cuenta las siguientes características: edad mayor de 40 años, diabetes con menos de 5 años de evolución, peso corporal entre 110 y 160 % del peso ideal, sin tratamiento previo con insulina y glucosa en ayunas de menos de 10 mmol/l. La tasa de fracaso primario en estos pacientes suele ser de alrededor de un 10 a un 15 %. Todas se deben indicar 15 a 30 minutos antes de comer.

Cuadro 3. Dosis y duración del efecto de las sulfonilureas

Fármaco	Rango de dosis (mg/día)	Duración del efecto (horas)
Tolbutamida	500-3000	6-10
Clorpropamida	100-750	24-72
Glibenclamida	2,5-20	18-24

El efecto adverso más frecuente es la hipoglicemia sobre todo en los primeros 4 meses del tratamiento, luego declina la incidencia. Con clorpropamida es más prolongada y peligrosa. Los efectos cardiovasculares han sido un tema de controversia pues teóricamente tienen efecto sobre el corazón a largo plazo sin embargo no se dispone de evidencias clínicas concluyentes que justifiquen el no uso de estos medicamentos en pacientes cardíacos con DMNID. Las sulfonilureas deben usarse con cautela en pacientes con disfunción hepática y en pacientes con insuficiencia renal. Las de vida media larga como son la clorpropamida y la glibenclamida deben evitarse, es preferible el uso de tolbutamida (vida media corta). Esta orientación es válida también cuando se trata de pacientes ancianos. La clorpropamida puede inducir a una reacción tipo disulfiran cuando se ingiere alcohol y también a hiponatremia al potenciar los efectos de la hormona antidiurética.

El efecto hipoglicemiante de las sulfonilureas se potencia por desplazamiento de su unión con las proteínas plasmáticas al administrarlas con los AINE, salicilatos, sulfonamidas, cloranfenicol, cumarínicos, probenecid, IMAO,

bloqueadores β -adrenérgicos, heparina, clofibrato y alcohol. Tales productos deben utilizarse con cautela en quienes reciben sulfonilureas y debe vigilarse estrechamente al paciente en búsqueda de síntomas y signos de hipoglicemia. Del mismo modo al suprimir la administración de estos fármacos debe monitoriarse la pérdida del control de la glucosa.

Eficacia del tratamiento combinado de hipoglicemiantes orales e insulina.

No es infrecuente el uso del tratamiento combinado con sulfonilureas e insulina para el tratamiento del paciente diabético tipo II, en los que ha fracasado el tratamiento con dieta e hipoglicemiantes orales, esto se hace más común a medida que avanza la evolución de estos pacientes sobre todo entre los 5 y los 15 años de diagnosticado por lo que se nos plantea conocer que datos de eficacia disponemos para esta combinación y cuáles son las dosis de insulina y antidiabéticos orales utilizadas.

Datos de eficacia.

Desde el año 1957 se ha sugerido la terapia combinada para la DMNID con el objetivo de normalizar los niveles de glicemia en sangre; desde entonces se han realizado varios estudios para valorar dicha eficacia.

Hay publicados tres metaanálisis que incluyen ensayos clínicos realizados antes de los años 90 que comparan el tratamiento de insulina sola con insulina asociada a sulfonilureas. El número de pacientes incluidos en los estudios fue pequeño (entre 9 y 64). Las variables de medidas analizadas son: glicemia en sangre, concentraciones de HbA1c y valores del péptido C. Los pacientes incluidos tenían una media de edad de 50-60 años, con sobrepeso, el tiempo de duración de la diabetes mellitus era de unos 10 años y requerían una dosis de insulina entre 50 y 56 unidades al día. Los resultados de los dos primeros estudios mostraron una discreta mejoría en el control glicémico en los pacientes que recibieron el tratamiento combinado con hipoglicemiantes orales e insulino terapia. Las dosis de insulina fueron menores en los pacientes con tratamiento combinado.

En el último metaanálisis publicado, (año 1996), los autores fueron más estrictos en los criterios de inclusión de los ensayos clínicos: estudios randomizados, con variables bien definidas y población más homogénea. Incluyen estudios cruzados o paralelos; presentan un análisis de la calidad de los estudios y más de la mitad se consideran de calidad media (3-4/6). En este metaanálisis, los resultados muestran que en el grupo de tratamiento combinado con dosis de insulina menores (38 unidades frente a 50 unidades el grupo con insulina sola) se logra una disminución tanto de la glicemia basal como de la HbA1c y no modifica el peso de los pacientes. En estos metaanálisis no queda claro cuáles son las dosis óptimas tanto de hipoglicemiantes orales como de insulina utilizadas, ya que esto varía de unos estudios a otros.

Cuando se analiza el coste, plantean que al comparar ambos tratamientos por separado, el tratamiento combinado es más caro que la monoterapia. Pero si se tienen en cuenta otros factores asociados al uso de la insulina a dosis altas,

tanto con relación a la técnica (mayor número de inyecciones al día), como mayores controles y mayor riesgo de hipoglicemias, *el tratamiento combinado resulta menos costoso que el tratamiento con insulina sola.*

En el UKPDS se compara el control estricto (glicemia < 6 mmol/l) con un control moderado (glicemia 6-15 mmol/l) de la DMNID en relación con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares. El control estricto redujo fundamentalmente las complicaciones microvasculares y el infarto. Los fármacos utilizados en el grupo de mayor control glicémico fueron sulfonilureas, metformina e insulina. Para conseguir este control estricto, algunos pacientes necesitaron de la combinación de varios fármacos. Aunque no disponemos de los resultados de la comparación entre la combinación con sulfonilureas frente a la insulina sola, *el estudio muestra que la reducción de las complicaciones es independiente de los fármacos empleados y se relaciona más con el buen control de la glicemia.*

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico (1998) "Respuesta al tratamiento intensivo en la DMNID con la combinación de insulina y glipizida", donde se analiza el comportamiento de la HbA1c cuando se administra una dosis de insulina al día, insulina con glipizida, dos dosis de insulina al día o múltiples dosis de insulina (64 ± 34 unidades) o con la asociación de insulina (61 ± 36 unidades) y glipizida (2,5-10mg/d) en bajas dosis y esta disminución no era mayor cuando se suministraban múltiples dosis de insulina o dosis altas de glipizida.

Diabetes y embarazo

Consideraciones fetales

En pacientes diabéticas tipo I que deseen embarazarse es vital lograr control riguroso de la glicemia, en varias investigaciones realizadas, los resultados demuestran que el riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas relacionadas con la diabetes (anomalías renales, cardíacas y del S.N.C) se revierte y casi desaparece si el control es óptimo antes, durante y después de la concepción. Hay que tener en cuenta además que en el 2do o 3er trimestre los principales problemas que puede presentar el feto son la macrosomía y la hipoglicemia neonatal, el riesgo es inversamente proporcional al control de la glicemia. En las diabéticas tipo II aunque las cifras de glicemia suelen ser más estables, estas por lo general son inaceptablemente altas y esto es un riesgo de malformaciones congénitas. Por otro lado los hipoglicemiantes orales atraviesan la placenta y en animales se han descrito efectos teratógenos, estas razones hacen más prudente utilizar insulina antes de la concepción y durante el embarazo.

Consideraciones maternas

Los principales problemas que hay que observar son las complicaciones de la propia enfermedad sobre todo en diabéticas tipo I. La retinopatía tiende a progresar durante el embarazo por tanto antes de la concepción se debe realizar un estudio oftalmológico minucioso para determinar el estado basal y

de encontrarse cambios proliferativos, se recomienda tratarlos. Con la nefropatía, la neuropatía y la vasculopatía sucede algo similar en dependencia del daño preexistente, de todas estas la más terrible es la vasculopatía sobre todo en pacientes que hayan hecho un infarto anterior y en diabéticas con más de 20 años de evolución. De cualquier forma el riesgo de progreso de las complicaciones está en dependencia de la intensidad de los daños previos y del control de la glicemia antes, durante y después de la gestación.

Otras situaciones importantes a tener en cuenta son la hipoglicemia inadvertida que hace necesario en algunas pacientes que los límites deseados de glicemia sean más liberales y también hay mayor posibilidad que presenten preeclampsia o hipertensión inducida por el embarazo (21 %) y cesáreas (45 %). En todo caso la embarazada que previamente era diabética en el 1er trimestre debe lograr el control más perfecto posible y tener en cuenta que los requerimientos de insulina a veces disminuyen debiéndose vigilar la hipoglicemia.

En el 2do. trimestre los requerimientos de insulina aumentan un poco hasta las 20 semanas y después se aceleran. En la dieta se deben elevar como promedio 170 Kcal/día y en la práctica se debe ajustar en dependencia del incremento ponderal, para conservar el incremento de peso cerca de lo normal.

En el 3er. trimestre se debe estrechar aún más la vigilancia a partir de las 32 semanas, se requiere monitorear posible preeclampsia con búsqueda de edema, hipertensión y proteinuria. También se ha de conocer si hay o no macrosomía y tener presente para ajustar la dosis de insulina que los requerimientos disminuyen en las 2/3 partes de las pacientes a finales del embarazo.

Diabetes gestacional

Se define como la intolerancia a la glucosa identificada durante el embarazo. El tratamiento consiste en primera instancia en la dieta. Un grupo requiere de hacer caminatas de 15-20 minutos después de las principales comidas. Si continúan con valores altos de glicemia se comienza tratamiento con insulina. Es importante saber que las pacientes que hacen diabetes gestacional casi siempre regresan a la normalidad después del parto, pero tienen una marcada tendencia a padecer diabetes a largo plazo y por tanto deben ser seguidas de cerca y cumplir un estilo de vida lo más sano posible.

Referencias bibliográficas

1. Johnson J, Wolf S, Kubadi U. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II Diabetes. Archives of Internal Medicine. 1996. vol 156; pp 259-64.
2. Peters A L , Davidson MB . Insulin plus a sulfonylurea Agent fort Treating type 2 Diabetes . Annals of Internal Medicine .1991; 115 : pp 259-64.
3. Pugh J A , Wagner ML , Sawyer J, Ramirez G , Tuley M Friedberg S T .Is combination Sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? Metanalysis .Diabetes Care 1993. 15(8):pp 953-9.
4. Quatraro A , D' Rosa N , Acampora R , Giugliano D .Combination therapy in NIDDM. 1993: 16(12); pp1625-6.
5. Slama G. The insulin sparing effect of Metformin in Insulin- treated diabetic patients, Diabetes et Metabolisme ; 17 : pp 241-3.
6. Schade D, William J, Mitchell M. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II Diabetes. JAMA 1987: 257(18) ; pp 2441-5.
7. Clínicas Médicas de Norteamérica. "Prevención y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones". (Ed. Interamericana):(4) 1998.
8. Goodman and Gilman; "Las bases farmacologicas de la terapeutica" 9na. Edición, (r) : 1996 : 1581-1613.
9. Cires, M; Vergara, E; et.al : "Guía Terapéutica para la Atención Primaria de Salud en Cuba". 1994; 1995 : 185-9.
10. Clark, C. Vinicor, F. Introduction: Risks and benefits of intensive management in non-insulin dependent diabetes mellitus. Annals of internal medicine. 1996; 124. Pp. 81-5
11. Zimmerman, B. Glycaemia control in diabetes mellitus. Towards the normal profile? Drugs. 1994; 47 (4). Pp. 611-21.
12. Reichard, P. A risk-benefit assessment of conventional versus intensive insulin therapy. Drug Safety. 1994; 10 (3). Pp. 203-19.
13. Wolffenbuttel BH, Sels JP, Rondas-Colbers GJ, et. al. Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM. Diabetes Care 1996 Dec; 19(12):1326-32
14. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, et. al. Effects of the short-acting insulin analog (Lys 8B28), pro (B29)) on postp radial blood glucose control in IDDM. Diabetes Care 1996 Sept; 19(9):945-52.
15. Zachary T. Bloomgarden, MD. Tratamiento tradicional y nuevo de la glucemia en la DMNID. Diabetes Care. 1996; 19. Pp. 295-301.
16. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Pharmacology. Lippincott's Illustrated. New York, 1997:255-62
17. Martindale. The Extra Pharmacopea. 31 Edition. 1996. Pp. 359-60

En el próximo número, brindaremos información sobre la prevención secundaria del infarto agudo del miocardio.

Coordinador : Dr. Eduardo Vergara Fabián

Comité de redacción : Dra. Broche Villarreal, Lourdes Especialista en MGI.- Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelle, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Pérez Peña Julián Especialista en Administración de Salud.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.

Colaboradores : Lic. Martínez Heredia, Iliana.- Dr. Sansó Soberat, Félix. Especialista en MGI.

Auspicia : Organización Panamericana de la Salud (OPS/OMS)

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Dirección Nacional de Servicios Ambulatorios (MINSAP)

El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar:

Correspondencia a: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF)

Calle 44 No. 502 esq. 5ta. Ave. Playa. CP 10300

Ciudad de la Habana. Cuba.

Correo electrónico a: cenafa@ infomed.sld.cu