

Medicamentos para la Diabetes Tipo 2

Lo nuevo y lo tradicional

Académico Dr. Alfredo Jácome Roca*

Al fijar su posición sobre la atención médica de la diabetes según estándares aceptados en 2007, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda tratamientos clásicamente conocidos¹. Como dicha guía fue publicada en medio de la avalancha de nuevos productos para una enfermedad que afecta más de veinte millones de americanos, y la padecerán trescientos treinta millones de personas a nivel mundial en 2025, algún experto declaró que las susodichas guías ya estaban desactualizadas al momento de salir ¿Será esto cierto?

La industria farmacéutica invierte millonarias sumas en investigación de productos para la diabetes y para muchas otras dolencias que a menudo también padecen los diabéticos, que generalmente intentan reproducir la situación fisiológica del control de la glicemia. Así aparecen análogos, inhibidores enzimáticos, hormonas mejoradas, hipoglicemiantes que además reducen el peso del enfermo, etc. Infortunadamente en este campo —como en muchos otros— no es infrecuente que por alguna razón resulte un fiasco, o que algún estudio posterior descubra que no era tan bueno como se decía, o quizás no era superior a genéricos que hace tiempo están incorporados en la práctica médica. Como en nuestro medio tenemos la tendencia a estar en la penúltima moda, no es raro de que para cuando el producto vaya a introducirse en el país, perfectamente podría estar ya desacreditado. Sin embargo es conveniente analizar los nuevos tra-

tamientos farmacológicos para la diabetes (e incluso para la obesidad) en términos objetivos. Es posible que en un número de casos resulten de ayuda en el manejo del complejo síndrome metabólico y de la diabetes mellitus tipo 2 misma.

El manejo integral de la diabetes —e incluso su prevención— considera la educación, el ejercicio físico y la dieta, además de la farmacoterapia². Una enorme cantidad de diabéticos ignora en qué consiste su enfermedad, cómo cuidarla, cuáles son las complicaciones que podría tener y cómo prevenirlas o retardarlas.

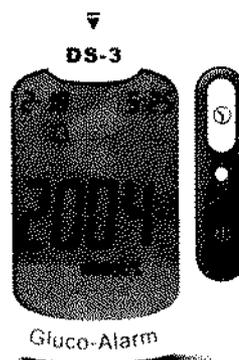


FIGURA 1.

Está claro —por los estudios DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y UKPDS (United Kingdom Prevention Diabetes Study) —que tanto los pacientes con diabetes tipo 1 como los con la tipo 2, tienen un mejor pronóstico^{3,4} si mantienen glicemias normales según el autocontrol con tiras reactivas (Figura 1), o con cifras de hemoglobina glicosilada (que debe medirse cada dos a tres meses) que sea inferior a 7% según la ADA o menor a 6.5% según la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos. Uno de los más importantes estudios fue el UKPDS, básico para

* Internista-endocrinólogo, de la consulta externa de la Asociación Colombiana de Diabetes.

el manejo integral del diabético tipo 2. Las implicaciones más importantes de este estudio tuvieron que ver con las complicaciones micro y macrovasculares.

El primer tipo de complicaciones (predominantemente la necesidad de usar la fotocoagulación con láser debido a retinopatía) se reducen en un 25% cuando la Hb A1c es 7% comparada con 7.9%. Por cada 1% de reducción de Hb A1c existe una disminución del 35% en el riesgo de complicaciones microvasculares. El riesgo macrovascular (coronario, cerebral, miembros inferiores) no parece tener relación con el control de la glicemia (sí el riesgo de neuropatía), sino con factores de riesgo como la hipertensión arterial, hiperlipidemia y tabaquismo. Al contrario de lo que se pudo haber pensado en estudios anteriores, ni la insulina ni los hipoglicemiantes orales incrementan el riesgo macrovascular, y la metformina lo reduce en obesos. Un control vigoroso de la hipertensión reduce los eventos macro y microvasculares. Cumplir la meta de la hemoglobina glicosilada —o la más baja posible que no cause daños indebidos, como eventos hipoglicémicos— debe ser el objetivo del médico tratante. La relación riesgo-beneficio del control agresivo de la glicemia es menor en pacientes de edad avanzada, si tienen una enfermedad asociada de mucho significado clínico o tiene complicaciones diabéticas muy marcadas.

Además del automonitoreo frecuente con **glucometrías** y de la medición bimensual de la concentración de **hemoglobina glicosilada**, otros exámenes que deben hacerse con variable periodicidad son:

- ✓ determinación de microalbuminuria (marcador de nefropatía diabética)
- ✓ perfil lipídico
- ✓ determinación de creatinina
- ✓ toma del peso y de la tensión arterial
- ✓ examen de los miembros inferiores (y en particular los pies)
- ✓ medición del perímetro abdominal
- ✓ determinación del Índice de Masa Corporal
- ✓ examen de la retina por un especialista.

El ejercicio físico no debe ser menor a caminatas rápidas de por lo menos media hora por tres días a la semana o más, teniéndose en cuenta que si la persona se aplica insulina o toma hipoglicemiantes, un ejercicio exagerado (aplica más a los jóvenes), puede resultar en hipoglicemia. La dieta evitará los

azúcares refinados, deberá ser fraccionada, con volúmenes similares para las tres comidas principales (más tres pequeñas meriendas entre las comidas), en las mismas horas del día, evitando omitir alguna comida, o hacer una de ellas muy voluminosa. Se recomiendan frutas (no jugos) y verduras, moderación en harinas y grasas, y una proteína con cada comida principal. Como la mayoría de los diabéticos adultos tienen problema de sobrepeso, es necesario reducir la ingesta total de calorías según el peso ideal y la actividad física. Algo muy importante en el manejo de los diabéticos es la educación sobre la enfermedad, ya que es frecuente que el enfermo niegue su enfermedad y —en vista de que se siente aceptablemente bien— descuide su control, lo que inexorablemente lo llevará a las complicaciones crónicas, a una mala calidad de vida y a la muerte. El éxito del tratamiento depende mucho de la disciplina del paciente.

Hipoglicemiantes orales tradicionales⁵

Biguanidas.

Estos medicamentos disminuyen la producción hepática de glucosa y ayudan en algo a la pérdida de peso y a la reducción de los niveles lipídicos; pueden también mejorar la resistencia a la insulina (mejorando la captación periférica de la glucosa) y disminuir la absorción intestinal de glucosa. La única biguanida presente actualmente en el mercado es la metformina (Glucophage) y se da en dos o tres dosis como monoterapia o terapia combinada con otros hipoglicemiantes como la glibenclamida, las tiazolidinonas (o glitazonas), y la insulina. Se acostumbra darlas con o después de las comidas —para mejorar la tolerancia gástrica— y hay preparaciones de 500 mg tres veces al día, o de larga acción (850 a 1000 mg dos veces al día).

La ADA la recomienda como de **primera elección**, incluso en el momento del diagnóstico (si el paciente no está cetoacidótico) o aún si no es obeso; se puede usar en pacientes con intolerancia a la glucosa y aumento de peso, o en las mujeres con síndrome de poliquistosis ovárica. No se debe usar en los pacientes con falla hepática significativa o renal (en este último caso porque se elimina por el riñón), o en falla cardíaca descompensada, por el riesgo de acidosis láctica. La metformina también ha sido usada en los grandes estudios sobre la diabetes tipo 2. La dosis máxima es de 2550 mg diarios.

Sulfonilureas.

Son secretagogos de la insulina, pues estimulan su liberación de las betacélulas pancreáticas, indicadas en el manejo inicial de diabéticos tipo II. Tienen una serie de interacciones medicamentosas. Pueden potenciar su acción hipoglicemiante las siguientes drogas: AINE, sulfas, cloramfenicol, warfarina, beta-bloqueadores, y miconazol. O disminuir su eficacia hipoglicemiante: tiazidas, fenitoína, anticonceptivos orales, corticoides, fenotiazinas, hormonas tiroideas, estrógenos, ácido nicotínico, calcioantagonistas e isoniazida.

Los medicamentos mencionados son a menudo utilizados en diabéticos, sin que se observen generalmente problemas, lo que indica que son interacciones de poco significado. En casos de trauma, infección severa, cirugía o estrés de cualquier tipo podría requerir el uso transitorio de insulina, al igual que cuando hay severa descompensación o cetoacidosis diabética. Ha sido utilizada en diabetes gestacional, pero sólo en el tercer semestre. Entre nosotros, la sulfonilurea más tradicional es la glibenclamida –o gliburida- cuya marca original es el Euglucón. Agente de segunda generación ampliamente usado, tiene menores efectos secundarios que los de primera generación (tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida). Fue incluido en el estudio UKPDS. Generalmente se utiliza una dosis entre 5 y 10 mg antes de las comidas, aunque en adultos mayores se pueden usar dosis menores, y nunca se debe sobrepasar los 20 mg diarios. La clorpropamida –Diabinese- es de larga acción y es el único de las sulfonilureas de primera generación que todavía se utiliza. La glipizida no se encuentra en nuestro medio y la gliclazida (Diamicrón) no está incluida entre los medicamentos del Plan Obligatorio de Salud colombiano. La glimpirida (Amaryl) es una sulfonilurea de tercera generación que sí está incluida en el POS, y puede liberar la insulina de manera más fisiológica que los medicamentos anteriores y posiblemente es más seguro desde el punto de vista cardiovascular, aunque no está demostrado. Aunque su dosis varía entre 2 y 8 mg diarios, usualmente la de 4 mg es la dosis efectiva más alta. Se administra una vez al día, con el desayuno. La ADA considera que las sulfonilureas (o las meglitinidas, cuando la hiperglicemia es postprandial) son de **segunda elección**, para añadir a metformina, no reemplazarla.

Meglitinidas.

Son secretagogos insulínicos de corta acción, que al administrarse de manera preprandial, tres o cuatro veces al día, logran una liberación más fisiológica de insulina, menos riesgo de hipoglicemia y son especialmente utilizadas en aquellos pacientes con mayor problema de hiperglicemia postprandial. Su eficacia glicémica es posiblemente menor que el de las sulfodrogas. En general, tienen las mismas contraindicaciones y advertencias de las sulfonilureas, aunque además presentan interacciones con los inhibidores de la CYP3A4, como la claritromicina, ketoconazol, miconazol y eritromicina. La replaginida (Novonorm) se da entre dos y cuatro miligramos por dosis, sin sobrepasar los dieciséis miligramos. La nateglinida (Starlix) se da en dosis de 120 mg tres a cuatro veces al día, preprandial.

Tiazolidinedionas (glitazonas).

Estas drogas mejoran la respuesta insulínica en las células blanco –como músculo y grasa- sin aumentar la cantidad de insulina segregada y son inhibidoras del PPAR (receptores nucleares). La troglitazona fue la primera de ellas, pero hizo mutis por el foro debido a complicaciones hepáticas. Actualmente se utilizan la pioglitazona (Actos, Takeda/Lilly y Glucemín) y la rosiglitazona (Avandia, GSK). Estas drogas se han usado como monoterapia o terapia combinada, en el manejo de la diabetes 2 y en sus primeros meses de uso se debe monitorizar la función hepática.

La rosiglitazona.

Conocida entre los diabélogos como Rosi, lucía muy bien⁶⁻⁸. Un nuevo mecanismo que mejoraba la sensibilidad periférica de la insulina, al tiempo que tenía efectos anti-inflamatorios que sugerían disminución de macroangiopatía aterosclerótica. Dos estudios (DREAM Y ADOPT) mostraron la prolongación del periodo de una diabetes tipo II controlada, antes de necesitarse la insulina, y en franca ventaja sobre la gliburida (glibenclamida) y la metformina, con efecto potenciado por las dos últimas, especialmente por la metformina, lo que dio lugar al medicamento de combinación llamado Avandamet, de la misma Glaxo-SK. Pero además, la medicalización de la intolerancia a la glucosa con la Rosi prevenía la aparición de la diabetes. Se reducían los factores inflamatorios, de aumentaba la adiponectina, se reducían los lípidos, aunque con los riesgos de retención de líquidos (au-

mento de peso, predisposición a la falla cardíaca) y aumento de riesgo de fracturas en extremidades superiores de las mujeres. Al parecer servía para prevenir el Alzheimer y para potenciar algún quimioterápico para el cáncer de seno.

Una publicación del New England Journal of Medicine fue el escenario de un meta-análisis de cuarenta y dos estudios realizado por científicos de la Clínica Cleveland, que concluyó que hay un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de infartos, en los pacientes tratados con la rosiglitazona.

En los estudios había unos veintiocho mil pacientes, de los cuales quince mil quinientos sesenta tomaban Avandia. Los investigadores hallaron que el riesgo de ataque cardíaco aumentó en 43% en los que tomaban este antidiabético y hubo un aumento de 64% en el riesgo de muerte por causas cardiovasculares, en comparación con los pacientes que no lo tomaron. Entre los pacientes con Rosi, ochenta y seis tuvieron ataques cardíacos, en comparación con setenta y dos que no tomaban el medicamento. Treinta y nueve de estos pacientes murieron por causas cardiovasculares, comparados con veintidós que no recibían el medicamento. Ante el natural desconcierto que dicha publicación generó entre los pacientes, médicos, autoridades sanitarias y la propia industria, Home y colaboradores resolvieron realizar a toda prisa un análisis interino del estudio RECORD, que salió publicado en la misma revista. Sin embargo, tal vez por el escaso número de pacientes con problemas cardiovasculares que venían recibiendo la medicación, no fue posible ni negar ni afirmar el problema. Aunque este estudio estará terminado en unos pocos años, la casa GSK afirmó que debido a la noticia, muchos pacientes incluidos en RECORD estaban retirándose, lo que haría más difícil llegar a conclusiones. En el Journal han aparecido tres editoriales que denotan preocupación y llaman a la cautela. Sin embargo, el editorial de Narran es bastante radical: ¿qué deben hacer los médicos?: no se debe usar la Rosi en el manejo de la diabetes, pues causa un exceso del 8% de riesgo de enfermedad cardiovascular severa o de muerte por estas causas. Hay que recordar que hay muchas clases de hipoglicemiantes, incluyendo varios medicamentos clásicos, buenos y baratos, cada clase con su grupo específico de efectos colaterales. Aunque la Rosi muestra ventajas sobre la glibenclamida y la metformina, ni estas, ni la pioglitazona hasta ahora, han mostrado los problemas que ahora enfrenta la primera.

Una encuesta que llevó a cabo el visitado portal médico Medscape entre los profesionales de la salud arrojó los siguientes resultados: 32% han instado a sus pacientes para que sigan tomando la rosiglitazona, sobre la base de que consideran que la prensa le da mucha publicidad a los estudios negativos y de que además, los beneficios de tomarla son superiores a los riesgos; un 20% están preocupados y han formulado drogas alternativas, mientras que otro 23% ha hecho lo mismo (formular otro medicamento), aunque están de acuerdo con el primer, el de que la prensa publicite más los resultados negativos.

Finalmente, 7% afirmaron que no habían tenido que aconsejar a sus pacientes sobre el tema y otro 15% no tenían ninguno de sus enfermos en tratamiento con la rosiglitazona. Es decir que del total de médicos que tomaron alguna posición al respecto de la información publicada, las tres cuartas partes decidieron suspender la rosiglitazona y prescribirles otro medicamento.

Las glitazonas serían para uso como una **tercera droga** (o insulina en monodosis nocturna), aunque aún está aprobada como monoterapia en obesos (con resistencia a la insulina), pero con limitaciones, como no usar en coronarios, pacientes a riesgo de osteoporosis, o con insuficiencia cardíaca. El exenatide no está aprobado para uso asociado a glitazonas. La droga que nosotros preferimos como tercera –paso que sería previo a insulinización total- es la insulina (NPH, a las 10:00 p.m., Glargina o detemir, a cualquier hora, aunque preferimos en la noche). Las hiperglicemias –en ayunas especialmente- se deben, o a hipoglicemias nocturnas, o a la hiperglicemia del alba, debida al aumento en la madrugada de hormonas contrarreguladoras de la insulina, como la hormona del crecimiento y el cortisol. La hiperglicemia post-hipoglicemia (o efecto Somogyi), se debe a la acción hiperglicemiante de las hormonas contrarreguladoras.

Inhibidores de la alfa-glucosidasa.

Estas drogas prolongan la absorción de los carbohidratos, pero la inducción de flatulencia –algo parecido a lo que sucede con la colestiramina- limita su uso. Por esto, hay que hacer titulación de su dosis para reducir la intolerancia gastrointestinal. Su efecto sobre la glicemia es modesto y su efecto es primordialmente sobre las hiperglicemias postprandiales. El agente más conocido es la acarbosa (Glucobay). Su

dosis comienza desde 12.5 mg con el primer trago de comida, tres veces al día, y se va aumentando hacia 25-50 mg, e incluso hasta 100 mg. La acarbosa —el primer inhibidor de la alfa-glucosidasa aprobado por la FDA, disminuye la absorción y la biodisponibilidad de la digoxina, del propranolol y de la ranitidina. Algunas drogas reducen su efecto hipoglicemiante, con los diuréticos, corticoides, fenotiazinas, tiroxina, estrógenos y anticonceptivos orales, fenitoína, ácido nicotínico, calcioantagonistas, isoniazida y enzimas digestivas. Si se llegara a producir una reacción hipoglicémica durante la administración de acarbosa asociada con hipoglicemiantes orales o insulina, es necesario administrar glucosa en vez de sucrosa, ya que la acarbosa retarda la hidrólisis de esta última. Otro inhibidor de alfa-glucosidasa es el miglitol (Glyset). Quizá podrían usarse como **tercera droga**.

Preparados de combinación.

Existen en el mercado productos que combinan glibenclamida y metformina (como el Glucovance y el Bi-Euglucón) y otros que lo hacen con la rosiglitazona y la metformina (como el Avandamet). La única ventaja de estas combinaciones es que evitan el consumo de mayor número de tabletas. Se presentan en diferentes concentraciones.

Insulinas tradicionales

La insulina⁹⁻¹¹ está indicada en diabetes tipo 1, en la gestacional y en la diabetes tipo 2, cuando esta última no responde al tratamiento con antidiabéticos orales.

Llamamos insulinas tradicionales a las que tienen una molécula proteica idéntica a la insulina humana, por lo que también se les denomina insulinas humanas. Las insulinas de aparición más reciente son compuestos análogos de insulina humana, es decir, cuya molécula se ha modificado para aumentar la rapidez —y relativa brevedad de acción— o su mayor duración, permitiendo niveles basales prolongados. Actualmente —entre las insulinas tradicionales— sólo se utilizan insulinas producidas por la tecnología del ADN recombinante, que han reemplazado totalmente las insulina bovinas, porcinas y otras. Las usuales son las insulinas cristalinas o R, las NPH o N (Humulín, Novolín, Gansulín) y las combinaciones 70/30 (70 unidades de NPH y 30 de cristalina, por cada mililitro), cuyas marcas son Humulín 70/30 (NPH y R), Humalog mix

(75% NPH, 25% lispro) y Novomix 70/30 (70% NPH, y 30% aspártica). En relación a las mezclas, debemos anotar que el Plan Obligatorio de Salud (POS) en Colombia no las cubre, pero se puede hacer una premezcla manual de NPH y cristalina, extrayendo primero la dosis correspondiente insulina R y luego la N, para aplicar en una sola inyección. Aunque hay algunas diferencias en la técnica de manufactura, en la práctica son moléculas idénticas. Las presentaciones son de cien unidades por ml (U-100), aunque en la China todavía hay presentaciones de Gansulin U-40, que requieren jeringas especiales para esta concentración. En nuestro medio, las jeringas desechables (en las que se puede meter hasta 30, 50 o 100 unidades), están todas hechas para U-100. Es de anotar que estas jeringas pueden utilizarse hasta 10-12 veces, descartándolas una vez la aguja se pone roma. La aplicación subcutánea se hace con la aguja dirigida de frente a la piel, ligeramente inclinada. Es necesario utilizar sitios nuevos cada vez, pues no deben reutilizarse los sitios al menos en un mes, ya que la generación de aprotininas locales reduce la eficacia hipoglicemiante de la insulina. Los sitios de inyección son el abdomen (alrededor del ombligo, a cierta distancia de este), cintura y glúteos, parte posterior de brazos y anterior de muslos.

Para facilitar el uso de la insulina —particularmente en personas con mala visión— o cuando se quiere tener la jeringa ya preparada para su aplicación, existen las plumas de insulina (Humapen, Novopen). El cartucho recambiable contiene 300 unidades o 3 ml. Estas plumas disminuyen los errores en la dosificación de insulina, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Se puede verificar la exactitud de la dosis, no sólo visualmente (aparece un número con la cantidad de unidades que se inyectan), sino también mediante un control auditivo o “clic”.

Otro sistema de administración de la insulina es por medio de una bomba de infusión continua subcutánea de insulina, de uso en diabetes tipo 1. La temperatura recomendada para la conservación de la insulina, ya en uso diario, es de menos de 30° C y más de 2° C, pues dura un mes sin degradarse. La insulina sin abrir debe mantenerse en el refrigerador en una temperatura de entre 2° y 8°, o —si esto no es posible— debe mantenerse en un lugar fresco y oscuro.

La aplicación convencional de la insulina es cada doce horas, iniciando con 10 unidades antes del desayuno y comida, bien NPH o 70/30. Se puede

iniciar administrando 0.3 U/Kg/peso –pasando paulatinamente a una dosis de 0.5/0.6 mg/Kg/peso diarios) y distribuyendo 2/3 de la dosis antes del desayuno, y 1/3 antes de la cena, y una proporción rápida/NPH de 1/3 antes del desayuno y 1/2 antes de la cena. Teniendo en cuenta que para un adulto de 65-70 Kg, la dosis total es usualmente de unas 40 unidades diarias (25 en a.m., 15 en p.m.), de las veinticinco unidades de la mañana podrían ser aproximadamente 20 de NPH y 5 de cristalina, y de las quince de la noche, 10 de NPH y 5 de cristalina. Cuando las glicemias postprandiales están > 180 mg/dL, es conveniente utilizar la mezcla 70/30. Una única dosis de NPH hacia las 10:00 p.m. (entre 6 y 15 unidades) se utiliza en casos en que el control no es bueno con dos hipoglicemiantes orales asociados. Probablemente el paciente en un plazo no muy distante de tiempo, tendrá que pasar a solo insulino-terapia, con suspensión de la terapia oral. Estas dosificaciones son algo empíricas, pues dependen del grado de absorción y de la sensibilidad de los receptores (que tiene que ver con el peso, con medicamentos, etc). Lo importante es cumplir con la meta de obtener hemoglobinas glicosiladas de < 7%, o glicemia en ayunas normales y postprandiales un poco más altas. La insulino-terapia que se aplica en microgoteo (1-2 UI/hora) se utiliza en casos de cetoacidosis diabética

(con la correspondiente hidratación y administración de electrolitos y glucosa), o durante procedimientos quirúrgicos, particularmente en los de una duración mayor a cuatro horas. En la tabla 1 vemos los esquemas de aplicación de la insulina.

Para facilitar el uso de la insulina –particularmente en personas con mala visión- o cuando se quiere tener la jeringa ya preparada para su aplicación, existen las plumas de insulina. El cartucho recambiable contiene 300 unidades o 3 ml. Estas plumas disminuyen los errores en la dosificación de insulina, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Se puede verificar la exactitud de la dosis, no sólo visualmente (aparece un número con la cantidad de unidades que se inyectan), sino también mediante un control auditivo o “clic”. Otro sistema de administración de la insulina es por medio de una bomba de infusión continua subcutánea de insulina, de uso en diabetes tipo 1. En la tabla 2 vemos el inicio y duración de acción de las insulinas humanas y de los nuevos análogos.

Las nuevas insulinas

La secreción fisiológica de insulina tiene un componente basal continuo y otro agudo, desencadenado por la hiperglicemia. Este a su vez es bifásico; cuando

TABLA 1. Esquema simplificado de insulino-terapia

Insulina NPH (o glargina) al acostarse (entre 10 y 15 unidades), más hipoglicemiantes orales, hasta llegar a <120 mg/dL

Para aplicación de insulina cada 12 horas, comenzar con 0.5 U/Kg, 2/3 partes en la mañana y 1/3 en la tarde, 70% NPH, 30% cristalina (70/30).

Para cuatro inyecciones diarias (y el correspondiente monitoreo), dar el 50% de la dosis como glargina o detemir, una vez al día; más insulina de acción rápida, 20% antes del desayuno, 15% antes del almuerzo y otro 15% antes de la comida.

Cuando se hacen dos o más aplicaciones diarias de insulina, y la dosis de esta sobrepasa los 1-2 U/Kg, añadir hasta dos gramos diarios de metformina o hasta 30 mg de pioglitazona.

TABLA 2. Tipos de insulinas (Tiempo aproximado de acción)

Tipo	Comienzo	Pico	Duración
Ultrarrápidas*	6-30 minutos	Media a dos horas	Tres a cuatro horas
Regular (cristalina)	Media hora	Dos horas	Seis horas
NPH (acción intermedia)	Hora y media	Seis horas	Dieciocho horas
Lente **	Media a tres horas	Siete a quince horas	Dieciséis a veinticuatro horas
Ultralente **	Tres a cuatro horas	Nueve a quince horas	Veintidós a veintiocho horas
Larga acción ***	-----	Sin pico	Veinticuatro a treinta y seis horas

* Aspártica (Novolog), lispro (Humalog, Lilly), glulisin (Apidra, Sanofi). ** No disponibles en Colombia.

*** Glargina (Lantus, Sanofi), Detemir (Levemir, Novo)

se logra experimentalmente durante una hora un incremento de dos a tres veces los niveles basales de ayuno en una persona, los niveles de insulina aumentan marcadamente, debido a la liberación de insulina ya formada y almacenada. Después comienza un segundo pico de insulinemia, que corresponde a nueva hormona sintetizada que se va liberando de inmediato, lo que indica que la hiperglicemia postprandial no sólo estimula la liberación de insulina almacenada sino también la transcripción nuclear del gen insulínico y la traducción de su ARN mensajero¹². El ARN mensajero influye sobre los ribosomas para que se produzca una pre-proinsulina, que luego se trastorna en proinsulina, la que por clivaje da lugar a la insulina y al péptido C (Figura 2). La principal sustancia que estimula la secreción de insulina es la glucosa. Las etapas involucradas en este proceso son las siguientes:

- ✓ Un transportador de glucosa –por difusión facilitadora- introduce el monosacárido a la beta célula.
- ✓ Al aumentar la concentración de glucosa dentro de la célula beta, la membrana se despolariza e

ingresa calcio proveniente del espacio extra-celular, lo que induce la exocitosis de los gránulos de insulina.

- ✓ El aumento en la glucosa intra-celular activa también mecanismos calcio-independientes de la secreción de insulina.

En no diabéticos, la comida produce un rápido aumento en la concentración de insulina plasmática hacia la media hora, seguida por una disminución a las cifras basales hacia las dos o tres horas. Para lograr replicar este patrón, se han desarrollado análogos como la glargina o el detemir, que dan un nivel basal continuo, y otras rápidas como la lispro o la aspártica, que se administran antes de cada comida. Estos análogos que poseen diferente rapidez de absorción y de duración, se han logrado gracias al cambio en la secuencia de aminoácidos de la insulina humana. Las rápidas –con menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos- son la lispro o Humalog, que presenta un intercambio entre la prolina de la posición 28 de la cadena B por la lisina de la posición 29 y la aspártica o Apidra, en la que se sustituye la prolina en la posición 28 de la cadena B por ácido aspártico, lo que reduce la tendencia a la agregación de los monómeros.

La insulina glargina (Lantus) es un análogo de insulina de acción larga que se produce al añadir a la insulina humana –por recombinación genética- dos argininas en la región C-terminal de la cadena B, y sustituir la asparagina por glicina en la posición A 21 de la cadena A, lo que da una insulina estable que es soluble en el pH 4 del vial, pero se precipita en microcristales en el pH neutro del lugar de la inyección; al disolverse estos, la insulina pasa a la sangre en forma lenta y sin picos.

La insulina detemir (Levemir) es un análogo soluble que se caracteriza por la unión de la insulina al ácido graso mirístico. El complejo formado se une a receptores de ácidos grasos presentes en la albúmina del paciente, tanto en el tejido celular subcutáneo como en sangre como en líquidos intersticiales, separándose de la proteína para ser luego recaptada. La insulina detemir circulante está unida a la albúmina en más de un 98 % y sólo su fracción libre puede unirse a los receptores de las células blanco.

Una nueva insulina inhalada (Exubera) fue aprobada por la FDA. Sus principales inconvenientes han sido la de necesitar dosis de insulina mayores debido a su penetración limitada al alveólo, lo que la hace

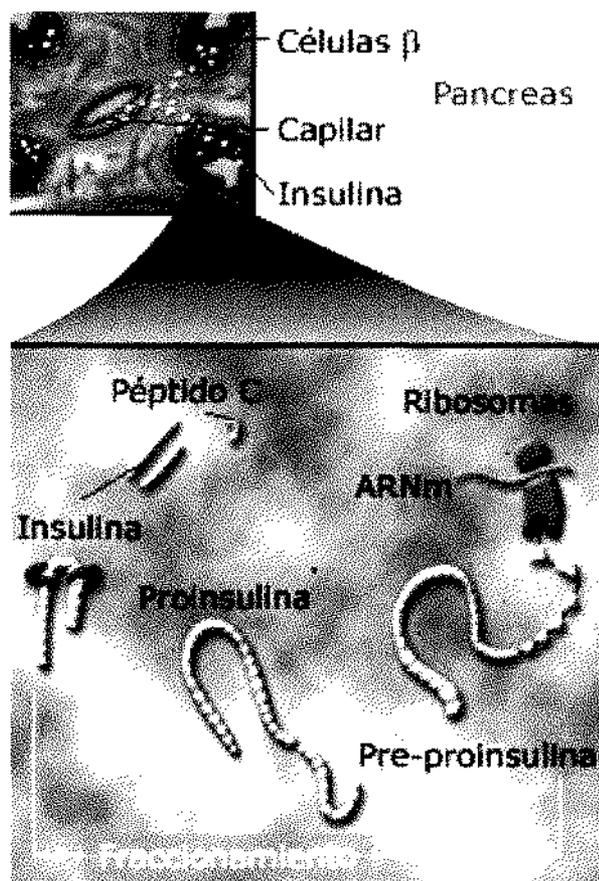


FIGURA 2.

menos eficiente que la insulina subcutánea, pues parte se deposita en el dispositivo inhalador, en la boca o en la garganta, y tiene un costo mayor. Después de comercializada, la casa Pfizer resolvió retirarla del mercado, por poca aceptación por parte de médicos y pacientes, ya que no resultó mejor que la subcutánea, y tenía efectos colaterales a nivel pulmonar, algunos preocupantes como la eventual fibrosis pulmonar. En la figura 3, vemos los niveles que dan la combinación de insulinas de acción larga y las de acción corta, que recuerdan el patrón fisiológico de liberación con la insulina en relación con la ingesta.

PATRONES IDEALES DE GLICEMIA E INSULINEMIA

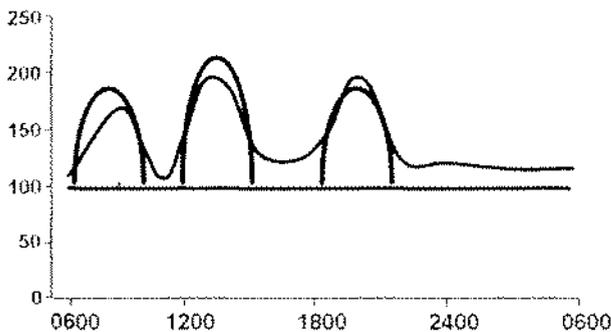


FIGURA 3. La línea recta corresponde a los niveles basales de insulina de larga acción (glargina), los tres picos que se desprenden de la línea basal corresponden a la insulina de acción ultra-rápida, y la línea ondulada a los niveles pre y postprandiales de glicemia. La línea vertical muestra los niveles de glicemia en mg/dL, y la línea horizontal, las horas del día.

Incretinomiméticos y otros medicamentos nuevos, de uso en diabetes y en obesidad

Incretinomiméticos.

Se calcula que el páncreas produce diariamente unas cincuenta unidades de insulina, cuyo principal estímulo secretor es la glucosa. Existen estímulos secundarios: cuando este carbohidrato se administra endovenosamente, los niveles insulínicos suben rápidamente en sangre pero no llegan a ser tan altos como cuando la glucosa se administra por vía yeyunal a través de un catéter. Esto se debe a la secreción —cuando se come— de dos hormonas intestinales insulínótropas llamadas *incretinas*, el péptido tipo glucagón (GLP-1) y el péptido inhibitorio gástrico (GIP), también denominado péptido insulínótropo dependiente de glucosa (inicialmente llamado enterogastrona); estos secretagogos estimulan

la producción de insulina. Además de su acción insulínótropa, el GLP-1 inhibe la secreción de glucagón, baja los niveles de glicemia, promueve la diferenciación de las células progenitoras de los islotes y mejora la función y la duración de la beta-célula. El incretinomimético que se administra por vía oral es la *sitagliptina* (Januvia), un inhibidor de las enzimas DPP-4 o dipeptidil peptidasa 4, que se encarga de la hidrólisis de las incretinas GLP-1 y el péptido insulínótropo glucosa dependiente (GIP). Puede usarse sola, como monoterapia, o en asociación con la metformina y eventualmente las glitazonas. En investigación está otra molécula de la categoría, la *vidagliptina*¹³. Al mantener estas incretinas por un período más largo en el organismo, la sitagliptina —que es neutra en relación con la ganancia o pérdida de peso y no tiene efectos secundarios gastrointestinales, logra mejorar los niveles de hemoglobina glicosilada, gracias a las acciones del péptido tipo glucagón 1 y del GIP. La dosis es de 100 mg diarios, y se espera que prolongue el período que termina cuando el paciente se torna insulínopélico^{14,15,16}.

Otro incretinomimético —este inyectable— es la *exenatida* o Byetta. Hace una mímica de la secreción insulínica glucosa-dependiente, suprime la secreción elevada del glucagón (poniendo especial acción en la hiperglicemia post-prandial), y retarda el vaciamiento gástrico, lo que facilita la pérdida de peso pero genera intolerancia gástrica, como las náuseas. Este polipéptido de 39 aminoácidos tiene una estructura parecida a la del GLP-1. Se puede utilizar en asociación con la metformina o una sulfodroga, en dosis de 5 a 10 mg subcutáneos cada doce horas, antes de las comidas. Se aplica en las mismas áreas donde se inyecta la insulina.

Amilínomiméticos.

La amilina es un péptido neuroendocrino que cuenta con treinta y siete aminoácidos y que se co-segrega fisiológicamente con la insulina en la beta célula; es llamado también precursor de polipéptido amiloide de los islotes o IAPP, subunidad del amiloide que se deposita en el páncreas del diabético tipo 2 y en los insulinomas. Al igual que ocurre con la insulina, en el diabético tipo 1 no se produce y en el tipo 2 hay resistencia a su acción, por lo que su deficiencia —aunque es relativa— favorece la hiperglicemia post-prandial. En las ratas sometidas al beta tóxico estreptozotocina, pocos días después se empieza a observar un incremento relativo de la secreción de la

amilina en comparación con la de insulina. El amiloide que se acumula en los islotes de los diabéticos 2 tiene a la amilina como su mayor componente. Inhibe la secreción de glucagón (que aumenta la producción hepática de glucosa), retarda el vaciamiento gástrico, tiene un efecto moderador sobre la absorción de glucosa y actúa con un estimulante de la saciedad; de manera selectiva inhibe la utilización de glucosa y el depósito muscular de glicógeno estimulado por la insulina, pero no afecta el metabolismo de la glucosa en el adipocito. Como tal no se puede utilizar en el manejo de la diabetes, ya que sus propiedades físico-químicas predisponen su agregación para formar fibras amiloides -citotóxicas para las células beta- aunque análogos sintéticos suyos como el *acetato de pramlintida* o *Symlin* están comenzando a usarse. Esta droga modula centralmente el apetito, retarda el vaciamiento gástrico y suprime la secreción postprandial de glucagón. Se ha utilizado en conjunto con pacientes que reciben insulina (más de cinco mil de ellos), y unos tres centenares, por más de dos años, tanto en diabéticos tipo 1 como tipo 2. Se administra por vía subcutánea, en una dosis entre 60 y 120 mcg. Debe inyectarse separadamente de la insulina¹⁵.

Aunque el *rimonabant* (Acomplia) no es un análogo de la amilina, sino un antagonista del receptor cannabinoide CB1, podemos incluirlo aquí, pues es un anorexiantes anti-obesidad, que reduce la obesidad central y mejora múltiples aspectos del riesgo cardiovascular. Está indicado –en Europa por ahora- para aquellas personas que tienen un índice de masa corporal >30, si tienen factores de riesgo asociado como diabetes tipo 2 o hiperlipidemia. Este medicamento parece servir también para combatir el tabaquismo, reduce el deseo de cocaína y bloquea los efectos de la marihuana. Tiene efectos psiquiátricos importantes como la inducción de depresión y aumento de ideas suicidas, y –como la marihuana es neuroprotectora- se teme que esta droga pudiese inducir enfermedades neurodegenerativas en pacientes susceptibles. Otra droga que está estudiándose ahora –para pacientes con obesidad, sola o asociada con pramlintida y leptina, es la PYY 3-36.

Un reciente estudio muestra que en pacientes diabéticos tipo 2 con factores de riesgo cardiovascular, la intervención intensiva con una combinación de múltiples drogas y con una modificación de los hábitos de vida, hay beneficios sustanciales sostenidos con respecto a las complicaciones vasculares y en

la mortalidad por cualquier causa, incluida la muerte cardiovascular. La intervención multifactorial en diabéticos tipo 2 que presentan microalbuminuria, que lleva a una estricta regulación de la glicemia, y con el uso de ARA II, aspirina para niños y estatinas para bajar los lípidos, produce mejores efectos pronósticos que un tratamiento convencional¹⁷.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes, 2007. *Diabetes Care* 2007; 30: Suppl 1:S4-S41
2. Ligaray KPL. Diabetes Mellitus, Type 2. www.e-medicine.com Nov 2, 2007
3. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
4. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
5. Bolen S, Feldman L et al. Systematic Review: Comparative Effectiveness and Safety of Oral Medications for Type 2 Diabetes Mellitus. *MHS* 2007; 147 (6): 386-399
6. Jácome A. Rosiglitazona, otro grande en la cuerda floja. *Tensiómetro Virtual* <http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/htm>
7. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457-2471
8. Drazen JM et al. (Editorial). Rosiglitazone — Continued Uncertainty about Safety. www.nejm.org June 5, 2007
9. González MY, Muñoz A. Las nuevas insulinas. *FMC* 2003; 10: 59-68
10. Aragón A, Oliván B y col. Las nuevas insulinas:Revisión *Inform Terap Sist Nacion Salud* 2004; 28 (2).
11. Gammeltoft S, Hansen BF, et al. Insulinaspirt: A novel rapid-acting human insulin analogue. *Exp Opin Invest Drugs* 1999; 8:1431-1441.
12. Jácome A. *Fisiología endocrina*, tercera edición. Academia Nacional de Medicina, Bogotá. 2005.
13. Krentz A. Management of type 2 diabetes in the obese patient: current concerns and emerging therapies. *Curr Med Res Opin.* 2007 Dec 20
14. Scott R, Loeys T, Davies MJ, Engel SS. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008 Jan 14; [Epub ahead of print].
15. Schmitz O, Brock B, Rungby J. Amylin agonists: a novel approach in the treatment of diabetes. *Diabetes.* 2004; 53: S233-8.
16. Hollander P. Anti-Diabetes and anti-obesity medications: effects on weight in people with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2007; 20:159-165
17. Gæde P et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358 (6): 580-591.