

Actualización en Diabetes.

Dr. Carlos González Salamea. Enero 2010

Manejo en Prediabetes.

La prevalencia de la prediabetes duplica la presentación de la diabetes. Para el 2025 se esperan unos 418 millones de prediabéticos, estimándose que en Latinoamérica haya un poco más de 50 millones.

La prediabetes eleva el riesgo absoluto de evolucionar a DM2 entre 3 y 10 veces en tres años, Algunos individuos con prediabetes ya tienen cambios microvasculares, antes de convertir.

La identificación precoz de la prediabetes y su tratamiento temprano tienen el potencial de reducir o al menos retardar el progreso a DM2, la enfermedad cardiovascular relacionada y la enfermedad microvascular. En la enfermedad asociada se informa también una mayor prevalencia de prediabetes en pacientes que consultan por eventos cerebrovasculares en urgencia o que han sido derivados a estudios por sospecha de enfermedad coronaria. La tasa de eventos cardiovasculares se duplica en prediabéticos en comparación con individuos normales (AusDiab, Framingham). La conversión de **Hiperglicemia de Ayuno (IFG)**, a Diabetes aumentó dos veces la mortalidad cardiovascular (Estudio Hoorn), El Estudio DECODE encontró un mayor riesgo cardiovascular en **IGT (Glicemia alterada postcarga)**, incluso con niveles normales en ayuno.

La ADA (American Diabetes Association), AACE (American Association of Clinical Endocrinologists), y la OMS, han establecido la prediabetes como entidad nosológica al existir suficientes pruebas epidemiológicas de que su definición representa un estadio temprano de la diabetes, por ser muy prevalente, potencialmente prevenible, por haberse identificado un grupo de factores de riesgo bien definidos y por existir la posibilidad de reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas, mediante intervenciones sobre estos factores.

Definición de prediabetes.

El diagnóstico de prediabetes se realiza ante la presencia de cualquiera de estos tres criterios:

1. **IFG (Glicemia anormal en ayuno)** con niveles de glucosa de 100-125 mg./dL. (5,6-6,9 mmol/L.).
2. **IGT (Glicemia alterada postcarga)** (2 horas postcarga de 75 grs. de glucosa oral) 140-190 mg/dL. (7,8-11 mmol/L.).
3. IFG+IGT.

La glucosa alterada en ayunas (IFG) debería ser determinada después de 8 horas sin comer, sin actividad física, sin exposición a cafeína, ni otras circunstancias que puedan distorsionar el metabolismo de los hidratos de carbono.

La reproductibilidad a corto plazo del Test de Glucosa Oral (TGO), es aceptable: ratifica su diagnóstico en cerca del 80% de los IFG y del 50% de los IGT, pero hasta un 50% de los pacientes pueden cambiar de categoría en un segundo TGO.

Se recomienda TGO (Tolerancia a la Glucosa Oral) anual si hay:

1. Historia familiar de Diabetes.
2. Enfermedad cardiovascular.

3. Sobrepeso y Obesidad.
4. Estilo de vida sedentario.
5. Antepasados de raza negra.
6. IFG, o IGT ya identificados.
7. Hipertensión Arterial.
8. Triglicéridos >150 mg./dL.
9. Colesterol HDL <40 mg/dL. en hombres y < de 50 mg/dL. en mujeres.
10. Síndrome de ovarios poliquísticos.
11. Antipsicóticos para esquizofrenia o enfermedad bipolar severa.

Independientemente de las definiciones operativas basadas en los niveles de glicemia, el síndrome metabólico diagnosticado por el criterio NCEP (National Cholesterol Education Program), debería ser considerado como un cuarto criterio equivalente a prediabetes. Predice una futura diabetes mejor que el IGT. Tres de cinco criterios de síndrome metabólico son suficientes, evidencia reciente sugiere que incluso 2 de 5 podrían bastar. Por otro lado casi la mitad de los pacientes con trastornos de tolerancia a la glucosa tienen criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.

Cuando coinciden IFG+IGT la incidencia acumulada de Diabetes puede llegar a 65% en comparación a un 5% para quienes tienen glucosa normal en ayuno. Hay evidencia de mayor prevalencia e incidencia de retinopatía en IFG e IGT, en un rango de 7.9% hasta 16%.

Aproximadamente 40% de los pacientes que se presentan con neuropatía periférica idiopática, tiene IGT. La IGT debería ser considerada más importante para riesgo que IFG, porque se asocia a mayores tasas de conversión a diabetes y de complicaciones. En el estudio San Antonio sobre el corazón, la IGT aumenta 5 veces el riesgo futuro de diabetes cuando se ha hecho diagnóstico de síndrome metabólico.

Recomendaciones de manejo.

Intervenciones dirigidas a controlar la glucemia indican que es posible reducir la prevalencia de eventos cardiovasculares clínicos en aproximadamente 50% (RR 0,47 en 4 años). Hasta ahora no hay estudios concluyentes que muestran que el bajar los niveles de glucosa en ayuno o de glucosa postprandial reduzca el riesgo cardiovascular en prediabetes.

Metas de tratamiento.

Modificación del estilo de vida para combatir el sedentarismo y lograr balance energético. Debería intentarse con todos los pacientes y en cada contacto con el equipo de salud, reducir el peso al menos en 5-10% como meta a largo plazo, actividad física de moderada intensidad por 30-60 minutos al día, por lo menos 5 días a la semana. Cirugía bariátrica en casos seleccionados.

Estrategias no farmacológicas:

- Autocontrol del paciente.
- Metas realistas, programadas en etapas.
- Control de los estímulos.
- Estrategias cognitivas.
- Apoyo social.
- Refuerzo adecuado.

Estrategias Farmacológicas:

| | |
|--------------|--|
| Hipertensión | IECAs, ARA, Antagonistas del Calcio. |
| Dislipidemia | Estatinas, Fibratos, Ezetimibe, Resinas. |
| Glucemia | Metformina, TZDs, Insulinas. |
| Sobrepeso | Orlistat, Sibutramina |
| Trombosis | Aspirina. |
| Tabaquismo | Varenicilina. |

Farmacoterapia en prediabetes:

No existen terapias aprobadas por la FDA para la prevención de la diabetes, de todas maneras la terapia farmacológica asociada a los cambios en el estilo de vida debería ser considerada en los pacientes con alto riesgo o evidencia de deterioro progresivo de los niveles de glucosa a pesar de los cambios en el estilo de vida. Las intervenciones sobre el estilo de vida retardan el inicio de la diabetes en 11 años con una disminución de la incidencia acumulada de diabetes del 20%. Hay fuerte evidencia en estudios intervencionales que la metformina y la acarbosa reducen el progreso de prediabetes a diabetes. En el DPP se predice que la Metformina logra alrededor de 1/3 de los amplios beneficios de las intervenciones en el estilo de vida. Las TZDs disminuyen la posibilidad de progresar desde prediabetes a diabetes (Estudios DREAM, DPP, y ACT-NOW), su uso sin embargo debe reservarse para aquellos individuos en quienes otras estrategias de riesgo menor han fracasado. En razón de que los defectos a nivel de las células Beta parecen comandar el progreso de a prediabetes a diabetes, las terapias con fármacos potencialmente beneficiosos sobre estas (incretinas inhibidores DPP-4, TZDs) deberían ser eficaces en teoría, sin embargo los estudios a largo plazo sobre este enfoque son todavía insuficientes.

Metabolismo de lípidos y presión arterial:

Las metas en cuanto a los niveles de lípidos deberían ser las mismas que las establecidas en diabetes, por lo que obtener un nivel de colesterol LDL menor o igual a 100 mg/dL. a menos que hubiese existido un evento cardiovascular situación en la que la recomendación será un valor menor o igual a 70 mg/dL. Son adecuados los tratamientos con estatinas, y el uso eventual o adicional de fibratos, ezetimibe, o secuestradores de los ácidos biliares. Las metas en presión arterial coinciden con las establecidas para diabetes o sea PA sistólica <130 y diastólica < 80. Los agentes en primera línea deberían ser IECA o ARA2 y los calcioantagonistas en segunda línea. Tiazidas Betabloqueadores o sus combinaciones con precaución por sus efectos sobre la glucemia.

Terapias antiplaquetarias:

Se recomienda la aspirina en dosis bajas para todas las personas con prediabetes en quienes no se haya identificado riesgo de hemorragias.

Pacientes con alto riesgo:

- Alguna combinación de IFG, IGT y/o Síndrome metabólico menor o igual 3/5.
- Glucemia empeorando.
- Enfermedad cardiovascular.
- Hígado graso no alcohólico.
- Antecedentes de Diabetes gestacional.

Monitoreo de Pacientes con prediabetes:

El control debería ser mas frecuente en los pacientes con mayor riesgo (mas de 1). El control debería incluir:

- Mediciones de glucosa en ayuno.
- A1c
- Test de tolerancia a la Glucosa oral en quienes se sospecha progresión.
- Microalbuminuria.
- Perfil lipídico.
- Presión arterial por lo menos una vez al año.

DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La diabetes constituye uno de los principales problemas de salud pública en la actualidad por su alta y creciente prevalencia, además de su alto riesgo de morbimortalidad cardiovascular. Más del 70% de los diabéticos fallece como consecuencia de una enfermedad cardiovascular especialmente cardiopatía coronaria. La retinopatía diabética sigue siendo la primera causa mundial de ceguera, el daño renal por la diabetes es la principal causa de ingreso a hemodiálisis crónica, y las complicaciones asociadas al pie diabético siguen siendo la principal causa de amputaciones no traumáticas.

Tamizaje:

Toda persona mayor de 45 años debe tener una glicemia anual, Los menores de 45 años requieren el mismo tamizaje si tienen sobrepeso (IMC 25 o más), siempre que tengan además alguna de las siguientes condiciones:

- Parientes de primer grado diabéticos.
- Antecedentes de Diabetes Gestacional o macrosomía de algún hijo.
- Hipertensión.
- HDL bajo o Triglicéridos elevados.

Si el resultado de la glicemia es menor de 100 mg/dL. se debe repetir el examen de pesquisa cada 3 años.

Si el resultado en ayunas de > 100 mg/dL. pero < de 126 mg/dL. se debe realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Diagnóstico:

En las guías GES que fueron publicadas en el 2006, se define como diabético/a a la persona que tiene 2 glicemias de ayuno de 126 mg/dL. o más, medida en sangre. Síntomas clásicos de DM y una glicemia en cualquier momento mayor o igual a 200 mg/dL. También quien presenta un valor de 200 mg/dL. después de dos horas de una carga de 75 gramos de glucosa oral.

El método es la glicemia en ayunas en sangre venosa determinada en el laboratorio. Actualmente se está analizando la validez de la A1c como método diagnóstico.

Diagnóstico de otros estados de intolerancia a la Glucosa o Prediabetes:

Glicemia alterada en Ayunas (IFG): glicemia en ayunas >100 mg/dL. y menor de 126 mg/dL. en 2 días deferentes.

Intolerancia ala glucosa: glicemia a las 2 horas post carga >140 mg/dL. y < 200 mg/dL.

Metas de Tratamiento.

Uno de los principales objetivos terapéuticos es la prevención de la enfermedad cardiovascular. El manejo intensivo y multifactorial disminuye las complicaciones crónicas micro y macrovasculares.

Objetivos:

| | |
|-------------------------|--|
| Estilo de Vida | No fumar, ejercicio, alimentación saludable. |
| A1c | < 7,0% |
| Presión Arterial | < 130/89 mmHg. |
| Colesterol total | < 200 mg/dL. |
| Colesterol HDL | > 40 mg/dL. (Varones) > 50 mg/dL. (Mujeres) |
| Colesterol LDL | < 100 mg/dL. |
| Triglicéridos | < 150 mg/dL. |
| Terapia antiplaquetaria | Aspirina 100 mg/día. |

En la guía GES 2009 se enfatiza el control precoz. El buen control glicémico en etapas tempranas de la DM reduce el riesgo CV a largo plazo (memoria metabólica). Así mismo si el manejo multifactorial se inicia en etapa tardía, no se lograrán los efectos esperados; por tanto la intervención en los primeros años del diagnóstico de la diabetes es determinante en la evolución y pronóstico de la enfermedad.

Actualización del Algoritmo terapéutico:

Etapas 1: Inicio de tratamiento con cambios en el estilo de vida más metformina.

Etapas 2: Si después de 3 meses, y con dosis máximas de Metformina no se logra una A1c < 7% asociar Sulfonilureas o insulina. La elección se define por el nivel de A1c.

- A1c > 9% preferir la asociación de metformina más insulina.
- A1c > 7 %y < 9% asociar Metformina más sulfonilureas como primera elección. Alternativa a las Sulfonilureas: Glinidas, inhibidores de la DPP-4 TZD. Si al cabo de 3 meses no se logran las metas agregar Insulina NPH nocturna.

Etapas 3: Si no se logran las metas en un plazo de 3 a 6 meses, referir para intensificar tratamiento con insulina (en esta guía se incorpora la insulinización desde etapas tempranas en la evolución de la enfermedad si con fármacos orales no se están logrando los objetivos A1c).

Es tarea del médico la formulación de objetivos de corto plazo: Lograr glicemias normales en dos a cuatro meses con medidas de estilo vida, intervenciones farmacológicas, siempre que no haya contraindicaciones, especialmente si una creatinina sérica mayor de 1.4 mg/dL. muestra enfermedad renal crónica contraindicando el uso de sulfonilureas y metformina por ejemplo.

La guía GES establece una serie de controles mínimos que permitan demostrar el logro de los siguientes objetivos:

- Glicemia de ayuno o pre-prandial en cada visita de 90-130 mg/dL.
- Glicemia Postprandial máxima < 180 mg/dL.
- A1c cada 4 meses <7.0%
- Tabaco detención total.
- Presión arterial en cada visita < de 130/80 mmHg.

- Perfil lipídico anual: Colesterol LDL < 100 mg/dL. Colesterol HDL > 40 mg/dL. Triglicéridos <150 mg/dL.
- Reducir al menos 10% del peso inicial si había IMC > 25 al inicio.
- Controles anuales de: creatininemia, proteinuria, orina completa y Electrocardiograma. Si alguno de ellos está alterado se adelanta el control a los 6 meses.
- Fondo de ojo realizado por oftalmólogo anual a menos que esté alterado.
- Ingreso de los pacientes al Qualisoft. Dentro de los 6 meses del Diagnóstico y actualización cada 3 años. (responsabilidad del prestador GES).
- La presencia de niveles tensionales mayores a 130/80 mmHg. indica control activo con farmacoterapia antihipertensiva aditiva.

La guía norma la derivación a especialista según los siguientes criterios:

- Hipertensión refractaria a tratamiento con tres fármacos.
- Nefropatía Diabética cuando la filtración glomerular se estime menor de 60 ml/min. O la creatinina sea mayor de 1.5-2.0 mg/dL. Proteinuria persistente o progresiva, deterioro de la función renal o hiperkalemia.
- Debería ser derivado a cardiólogo toda persona con sintomatología sugerente de enfermedad coronaria (angor o equivalentes), signos de enfermedad oclusiva carotídea o de extremidades inferiores, ECG de reposo con signos sugerentes de isquemia o infarto antiguo, pacientes con otros 2 factores de riesgo coronario, y, aquellos que van a iniciar un programa de ejercicio intenso.
- La ausencia de pulsos arteriales periféricos o síntomas arteriales específicos, como claudicación intermitente, son criterios de referencia a especialista vascular.

Frecuencia óptima de Controles:

Los controles del tratamiento de la Diabetes están orientados a:

- Conocer el grado de control metabólico y orientar hacia la toma de medidas adecuadas para alcanzar las metas de control.
- Evaluar sistemas y órganos que pueden ser afectados por la Diabetes, con los métodos y frecuencias validadas por la evidencia disponible.

1. Control Metabólico:

A1c: Es la regla de oro, solo si es medida con técnicas estandarizadas (según el estudio DCCT), Informa del estado de las glicemias de un período de 6 a 12 semanas previas. En la actualidad se discute incluso su utilidad en el Diagnóstico de la Diabetes. La meta del tratamiento es <7%, con variaciones individualizadas: “Lo más cercano a lo normal, al menor riesgo para el paciente”. La frecuencia recomendada de los controles es cada 3 meses.

Control Glicémico: Glicemias periódicas de laboratorio. Auto monitoreo: controles pre y postprandiales en Diabetes tipo 2 con insulina son útiles para ajuste de tratamiento.

2. Compromiso de órganos blanco.

Retina: No hay discusión sobre el momento y frecuencia del estudio de Fondo de ojos: Al diagnóstico en DM2 y a los 5 años de evolución en DM1. si es normal repetir anualmente, si está alterado la decisión es del especialista.

Riñón: Creatinina plasmática y cálculo de filtración, al diagnóstico en DM 2 y desde el quinto año en DM1. Repetir anualmente si es normal. Proteinuria: La relación albúmina/ creatinina en muestra aleatoria de orina, que es equivalente a la recolección de 24 horas. Un resultado mayor

de 30Ug/dL, debe ser repetido y considerado diagnóstico si 2 de 3 muestras persisten alteradas.

Neuropatía: El examen clínico con examen de los pies y exploración de la sensibilidad táctil, vibratoria, reflejos, pulsos periféricos. Este examen debe ser parte del ingreso; si no existen alteraciones se repetirá anualmente, examinar también presencia de ortostatismo.

3. Detección y prevención de Enfermedad Cardiovascular.

Hipertensión arterial: Alto riesgo de ECV desde pre-hipertensión, mayor daño microvascular. Su tratamiento optimizado reduce ambas complicaciones de la DM. Es fundamental asegurar la detección control y tratamiento de la hipertensión.

Dislipidemia: Las alteraciones lipídicas de por sí con conocido riesgo cardiovascular, son más aterogénicas en la DM. Las LDL son el factor más importante. Por lo que la detección de las alteraciones lipídicas y su tratamiento son parte intrínseca del tratamiento de la Diabetes. La solicitud del examen debe incluirse en la evaluación inicial de DM2, si el resultado es normal el control será anual.

Detección de enfermedad Cardiovascular y Riesgo Cardiovascular en Diabetes: Actualización de los datos.

Cuando iniciar terapia con Insulina.

La diabetes Tipo 2, es una patología crónica, que se caracteriza por la disminución progresiva de la secreción de insulina e hiperglicemia cuyos principales mecanismos patogénicos son la resistencia a la insulina y la alteración de la función de las células beta,.

Ambos trastornos se encuentran presentes por años antes de la aparición clínica de la DM2. La resistencia a la insulina alcanza su máximo al diagnóstico y se mantiene constante durante la evolución de la enfermedad. En tanto que la función de la célula beta puede haberse perdido hasta en un 80% en el momento del diagnóstico, continuando con un deterioro progresivo de aproximadamente un 4% anual, por lo que aproximadamente el 50% requerirán insulina para su control a los 10 años del diagnóstico.

Para efectuar un manejo óptimo de la Diabetes tipo 2 debe considerarse:

- La DM2 tiene una naturaleza progresiva. Lo que determina la necesidad de uso de una farmacoterapia también progresiva.
- Importancia del control precoz: El buen control en etapas tempranas favorece la preservación de la función de las células beta y puede retardar la progresión de la enfermedad, reduciendo o retardando el desarrollo de las complicaciones a mediano y largo plazo.
- Reconocer la falla de la célula beta e insulinización oportuna: La evidencia actual de que la mayoría de pacientes no están logrando las metas de control o lo logran en forma tardía y que las complicaciones crónicas de la DM siguen siendo la principal causa de morbimortalidad, ha llevado a cambios en los algoritmos terapéuticos, recomendándose la insulinización desde etapas tempranas y en forma oportuna si no se está logrando la meta con terapia oral. La recomendación no es esperar a la falla definitiva de las células beta en pacientes con mal control metabólico (A1c >9%) para iniciar insulinización. La respuesta a terapia oral en estos rangos es menor por la efectividad de los fármacos orales y la glucotoxicidad.

Inicio Insulina cuando:

1. Hay evidencia que la insulinoterapia precoz mejora la sensibilidad a la insulina y la función de la célula beta, retardando la evolución de la enfermedad, lo que ha llevado a plantear la insulinoterapia desde etapas tempranas. No existe consenso en esta recomendación. Sin embargo, los pacientes muy sintomáticos al diagnóstico, con baja de peso, y/o tendencia a la cetosis deben iniciar terapia con insulina. La mayoría de estos pacientes después de un período de buen control continúan con HGO.
2. En cualquier etapa de la evolución terapéutica independiente si se está con monoterapia o asociación de fármacos orales, si la A1c es mayor de 8,5% - 9%.
3. Falla de célula Beta: Se considera que un paciente tiene una falla definitiva de la célula beta si con asociación de 2-3 hipoglicemiantes orales en dosis máxima, uno de ellos insulinoscretor, y sin evidencia de otra causa de descompensación, no alcanza o mantiene la meta de control ($A1c \leq 7\%$). Numerosos métodos para evaluar la función de la célula B y la sensibilidad a la insulina han sido usados para evaluar la progresión de la DM2. Las mediciones aisladas de péptido C o insulinemia no son útiles para medir la función. La IR y la secreción de insulina son interdependientes, y es la interacción entre ellas la que resulta en glicemia normal, prediabetes o DM. El método más usado en la actualidad para evaluar la función de la célula beta es el índice secreción de insulina/insulinorresistencia o índice de disposición o de eficiencia de la función de células β , que evalúa ambos parámetros que interactúan: insulinoscreción y sensibilidad insulínica. Si bien es posible objetivar el diagnóstico de falla de célula beta con estos métodos, en la práctica clínica el diagnóstico es fundamentalmente clínico.

Insulinoterapia en DM tipo 2.

La DM2 es la modalidad clínica más frecuente de diabetes. Si bien la insulinemia en estos pacientes puede ser en un comienzo normal o frecuentemente más alta que la normal, para contrarrestar la resistencia, la mayoría llega a un déficit de la secreción de insulina que no responde a los hipoglicemiantes orales, y requerirá de terapia insulínica para su control metabólico. La necesidad de insulina es más frecuente y precoz en los pacientes que inician la diabetes antes de los 40 años, y en sujetos de peso normal o enflaquecido.

Los DM2 siempre conservan una cierta capacidad de producir insulina endógena, lo que facilita su control metabólico. Por tener resistencia a la insulina y ser en su mayoría obesos, tienen, en general, un mayor requerimiento de insulina por Kg. de peso. Como en la población mundial la DM2 es el tipo más frecuente (90%), en la práctica el mayor número de pacientes en terapia insulínica corresponde a este grupo.

La relación entre hiperglicemia y microangiopatía ha sido ampliamente confirmada por el DCCT y el UKPDS, resultados que nos obligan a lograr el óptimo control metabólico posible. Para lograr un control metabólico satisfactorio, el paciente debería llevar un registro diario de sus glicemias, anotar las dosis correspondientes de insulina y las circunstancias de los eventos de hipoglicemia. Este registro, permite al médico y al paciente diabético comparar el comportamiento de las glicemias en relación a las dosis de insulina, y variables tales como ejercicio o cambios dietéticos, y facilita la toma de decisiones terapéuticas que lleven a un mejor control.

El porcentaje de A1c es una medida del control integrado de las glicemias de los tres meses previos y debe ser inferior a 7%.

Opciones posibles para comenzar el tratamiento con insulina.

Esencialmente existen tres opciones fundamentales para cumplir este objetivo: 1) agregar insulina con las comidas mientras se sigue la terapia con 1 o más agentes orales; 2) agregar insulina basal y seguir con drogas orales y 3) interrumpir el tratamiento por vía oral y comenzar con insulina protamina (NPH) dos veces por día e insulina regular (o un análogo de insulina de acción rápida), habitualmente en una fórmula establecida de antemano.

Estudios comparativos

El estudio Treat-to-Target incorporó algunas lecciones observadas en trabajos previos de comparación. En esta investigación se incluyeron 756 pacientes tratados inicialmente con 1 o 2 agentes hipoglucemiantes orales. La edad promedio de los participantes era de 56 años y tenían diabetes desde aproximadamente 9 años antes. No se incorporaron enfermos con A1c de más de 10% o con niveles significativos de anticuerpos anti-GAD (fenómeno sugestivo de diabetes tipo 1 de inicio tardío). La concentración basal promedio de A1c fue de 8,6% y más del 70% recibía sulfonilurea y metformina. El trabajo evaluó la capacidad de insulina NPH o insulina glargina por la noche, en combinación con los otros tratamientos, para reducir el nivel de A1c a 7% o menos después de 6 meses de tratamiento. Dos resultados fueron particularmente importantes: el 91% de los enfermos que completó 24 semanas de terapia con ambas formas de insulina tuvo niveles promedio de A1c de alrededor de 6,9%; además, casi el 60% alcanzó el objetivo esperado con lo cual se confirmó un elevado índice de éxito. Sin embargo, el esquema que incluyó insulina glargina se acompañó de menos episodios de hipoglucemia.

Terapia con Insulina nocturna y agentes orales

Esta combinación se puede plantear en el tratamiento de diabetes desde los dos lados de la terapia:

Los tratamientos con sulfonilureas o terapia combinada, como paso previo a la insulinización definitiva, en pacientes que requerirían 3 inyecciones diarias, o ante el temor de aumentos importantes en el peso. La terapia con insulina puede comenzarse añadiendo una dosis de insulina intermedia (NPH) nocturna al tratamiento oral que se iniciaría con 0,1-0,2 UI/Kg/día.

Por otro lado, el paciente en tratamiento con insulina puede beneficiarse de mejor control asociando un agente oral, en general estaría indicada la metformina en el obeso, y los inhibidores de las α -glucosidasas, para el mejor control de glucemias post-prandiales.

Terapia con insulina

El inicio de tratamiento con insulina en diabetes tipo 2, se establece según las siguientes indicaciones:

- Contraindicaciones para el uso de fármacos orales.
 - Control metabólico deficiente (A1c >8 por ciento) a pesar de dosis plenas de fármacos orales.
 - Pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica, persistencia de síntomas cardinales o cetonuria.
 - Embarazo o lactancia.

- De forma transitoria en casos de descompensación hiperglucémica aguda, enfermedad febril intercurrente, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, infarto agudo de miocardio o traumatismo grave.

El paso a la insulinización plena del diabético tipo 2 es habitualmente una circunstancia vital trascendente en la vida de estos pacientes. La resistencia psicológica de estos, a dar este paso, lo retarda con frecuencia durante un tiempo en el que el mal control de la enfermedad aumenta mucho el riesgo vascular. La mentalización de que la diabetes en sí misma, es una enfermedad silente pero devastadora tiene que ayudarnos en la toma de decisiones.

ESQUEMAS DE INSULINOTERAPIA

Los esquemas que se expondrán a continuación, así como las dosis sugeridas son sólo un marco de referencia. Es importante insistir que aunque la edad, sexo, peso corporal y la dieta sean similares, los requerimientos de insulina son absolutamente individuales y variables, no sólo de un diabético a otro, sino que en el mismo sujeto en el transcurso del tiempo.

1.- Esquema de insulina de acción intermedia.

a. Una dosis de insulina intermedia en la mañana. Es la forma más frecuente al inicio de la terapia insulínica, se inyecta 30 minutos antes del desayuno. La dosis inicial del adulto no obeso es de 0,2 a 0,4 U/Kg. de peso, la que se incrementa en 10 a 20 % mientras persistan hiperglicemias. Las glicemias de después de almuerzo es la que primero mejora, debe lograr glicemia de ayunas aceptable. Una vez que estas glicemias se acercan a las deseables, las modificaciones posteriores se realizan cada 3 días, no incrementando cada vez más de un 10% de la dosis total. Glicemias inferiores a 90 mg/dl. requieren la reducción de la dosis del día siguiente en un 10%.

En algunos diabéticos tipo 2 y en el período de remisión de la DM1, es posible lograr un control aceptable con este esquema, pero en general su uso es restringido por sus resultados insatisfactorios.

b. Una dosis de insulina intermedia precomida nocturna o a las 22-23 horas (Bedtime). Este esquema se utiliza con frecuencia en los diabéticos tipo 2 al inicio de la terapia insulínica, en relación al fracaso del tratamiento con los hipoglicemiantes orales. Destinado a reducir la gluconeogénesis nocturna y lograr una buena glicemia de ayunas, se inicia con una dosis baja de insulina NPH o Lenta, que se incrementa en 2 U cada 3 días, hasta lograr glicemias en ayunas satisfactorias. Es recomendable reducir parcialmente las dosis de hipoglicemiantes secretagogos al iniciar este esquema, manteniendo las dosis de los sensibilizadores. En un período posterior, meses o años, este esquema de inyección única nocturna en DM2 es insuficiente, y se debe recurrir a modalidades más complejas de insulino terapia.

c. Dos dosis de insulina intermedia. Es el esquema más utilizado en nuestro medio, en ambos tipos de diabetes. Se indica cuando el paciente con la dosis matinal de insulina intermedia presenta glicemias normales o bajas durante la tarde e hiperglicemias nocturnas y en ayunas. La dosis de insulina nocturna se adecua a la glicemia de ayunas, incrementándola cada 2 a 3 días si esta es superior a 140 mg/dl. Con glicemias de ayunas inferiores a 90 mg/dl. debe reducirse de inmediato (la misma noche) en un 10%. No es recomendable que la dosis vespertina sea superior o igual a la de la mañana, por el peligro de hipoglicemias nocturnas.

Muchos médicos inician la terapia insulínica con esta modalidad de doble dosis de insulina intermedia (70 a 80% en la mañana y 20 a 30% en la noche), realizando después los ajustes correspondientes.

Los tres esquemas expuestos más arriba, constituyen una substitución aproximada de la insulinemia basal, pero no logran un control satisfactorio de las glicemias post comidas, especialmente en DM1.

2. Doble dosis de insulina intermedia mezclada con insulina rápida o ultra-rápida.

La insulina rápida agregada en la misma jeringa a insulinas intermedias (NPH o Lenta) o lispro, ha sido por muchos años considerado el tratamiento estándar de la DM 1. La insulina NPH o Lenta administrada en la mañana no controla la rápida hiperglicemia post desayuno, incrementada por la resistencia a la insulina de esa hora del día en relación al aumento fisiológico del cortisol. El agregado de insulina rápida en la misma jeringa (10% a 25% de la dosis matutina) corrige esta situación y reduce la hiperglicemia de antes de almuerzo. La dosis de insulina rápida de la mañana debe reajustarse de acuerdo a la glicemia prealmuerzo, la rápida de la noche corrige la glicemia postprandial de la comida. El cambio de insulina rápida a lispro, en la inyección nocturna, previene en parte la posibilidad de hipoglicemia nocturna. Otra posibilidad es inyectar antes de la cena la insulina de acción rápida y la de acción intermedia a las 22 o 23 h.

3. Esquemas de múltiples dosis.

Estos esquemas son utilizados cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de la DM1 y en algunos diabéticos tipo 2. Consiste en proporcionar la insulinemia basal propia del sujeto normal con insulinas intermedias y asegurar el aumento fisiológico postprandial con insulinas de acción rápida o ultra-rápidas. Con ello se logra un control más fisiológico de la glicemia.

El esquema de doble dosis de insulina intermedia mezclada con insulina rápida permite un control adecuado si el almuerzo es liviano y no ingiere onces.

Una modalidad introducida en los últimos tiempos para modificar la dosificación de las insulinas rápidas y lispro es adecuarla no sólo a la glicemia preingesta sino también a la cantidad de hidratos de carbono que serán ingeridos. Por ejemplo, agregar 1 U adicional por cada 50 mg de glicemia, si la medición es superior a 150 mg/dl. y adicionar o disminuir 1 U por variaciones de la ingesta de 10 a 15 gramos de hidratos de carbono.

4. Insulina glargina más insulina rápida o lispro.

Este esquema de insulina glargina está siendo utilizado con éxito en EE.UU. y Europa. Constituye un buen reemplazo de la insulinemia basal. Se ha comprobado que disminuye el riesgo de hipoglicemias nocturnas sin suprimirlas. Su dosis de iniciación en el adulto es un 20 a 30% inferior al total de la insulina intermedia de las 24 horas, que el paciente está utilizando en el momento del cambio. Se inyecta una vez al día entre las 21 y 23 h, según la conveniencia del paciente. La dosis se ajusta según la glicemia de ayuno: se incrementa en 5 a 10% con valores superiores a 140 mg/dl. y se reduce si es inferior a 90 mg/dl. Los pacientes que utilizan glargina requieren insulina rápida o lispro precomidas, la que se ajusta a la glicemia preprandial y a la cantidad de H de C de la ingesta.

5. Tres dosis de insulina intermedia con mezcla de rápida o lispro.

En este esquema, utilizado con frecuencia por la escuela europea, se emplea la insulina intermedia antes del desayuno, almuerzo y comida con agregado de insulina rápida o lispro, según la glicemia y cuantía de la ingesta.

Los pacientes que responden a tratamiento con insulina intermedia sola o asociada a hipoglicemiantes pueden continuar en control en el nivel primario de atención, Fase 4. Aquel que requiere una terapia con esquemas de insulina de múltiples dosis o mezclas de insulina será referido a especialista, Fase 5. (Guía Clínica Diabetes Tipo 2, Ministerio de Salud)

Esquemas

Se debe considerar que los requerimientos de insulina son absolutamente individuales y variables, tanto de un diabético a otro, como en el mismo sujeto en el curso de la evolución.

La experiencia personal del médico, características del paciente o costos relativos deben ser la base en la elección del tipo de insulina y esquema terapéutico, ya que no hay suficiente evidencia en este campo (Evidencia D).

Los pacientes con diabetes tipo 2 que no logran cumplir los objetivos de control metabólico con dosis máxima de terapia hipoglicemiante oral asociada, deberán ser tratados con insulina (Evidencia A).

Al Cambiar de tratamiento desde un terapia combinada con metformina y otro agente hipoglicemiante oral a insulina, continuar con metformina (Evidencia B).

En sujetos obesos y normopeso se debe mantener el tratamiento oral a dosis máxima y agregar insulina de acción intermedia nocturna antes de acostarse (aproximadamente 21-23 horas) en dosis inicial de 0,2-0,3 U/Kg. peso real. Las dosis se ajustan según controles de glicemia en ayunas. En algunas oportunidades será necesario el empleo de doble dosis de insulina intermedia.

En el caso de pacientes enflaquecidos, suspender los hipoglicemiantes orales e iniciar insulino terapia exclusiva, doble dosis (insulina intermedia matinal y nocturna), en dosis inicial de 0,2 U/Kg. peso dividido en dos tercios antes del desayuno y un tercio nocturno.

Los individuos que no logran las metas de control serán referidos a evaluación por especialista quien continuará a cargo del paciente y decidirá el uso de esquemas de insulino terapia más complejos. (Guía Clínica Diabetes Tipo 2, Ministerio de Salud)

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULINICO.

1. Hipoglicemia. Es la complicación más frecuente y temida y es el factor limitante en la optimización de la terapia insulínica.
2. Infecciones en el sitio de la inyección. Las infecciones en el sitio de la inyección de insulina son infrecuentes. Esto se atribuye a la acción bacteriostática de los preparados farmacológicos.
3. Cambios de refracción del cristalino. Las variaciones bruscas e importantes de la glicemia inducen cambios rápidos de la refracción, conocidos como presbiopía.

4. Edema insulínico. Es de escasa frecuencia y se observa en enfermos enflaquecidos con prolongados períodos de hiperglicemia. Se presenta entre 8 a 15 días de corregido el trastorno metabólico con edema de las extremidades inferiores.

5. Lipodistrofia. Existen dos tipos de lipodistrofias, la forma atrófica y la hipertrófica.

6. Alergia a la insulina. Aunque ha disminuido dramáticamente en los últimos años gracias al uso de insulinas humanas purificadas, aún se presenta en el 2 a 3 % de los diabéticos de cualquier edad. El tratamiento son los antihistamínicos y el cambio de tipo y/o de fabricante de la insulina.

7. Resistencia a la insulina. Se considera que un paciente es resistente a la insulina cuando el requerimiento de insulina en 24 horas es superior a 200 unidades. En un paciente diabético de peso normal o enflaquecido, dosis superiores a 2 U/Kg. son sugerentes de resistencia.

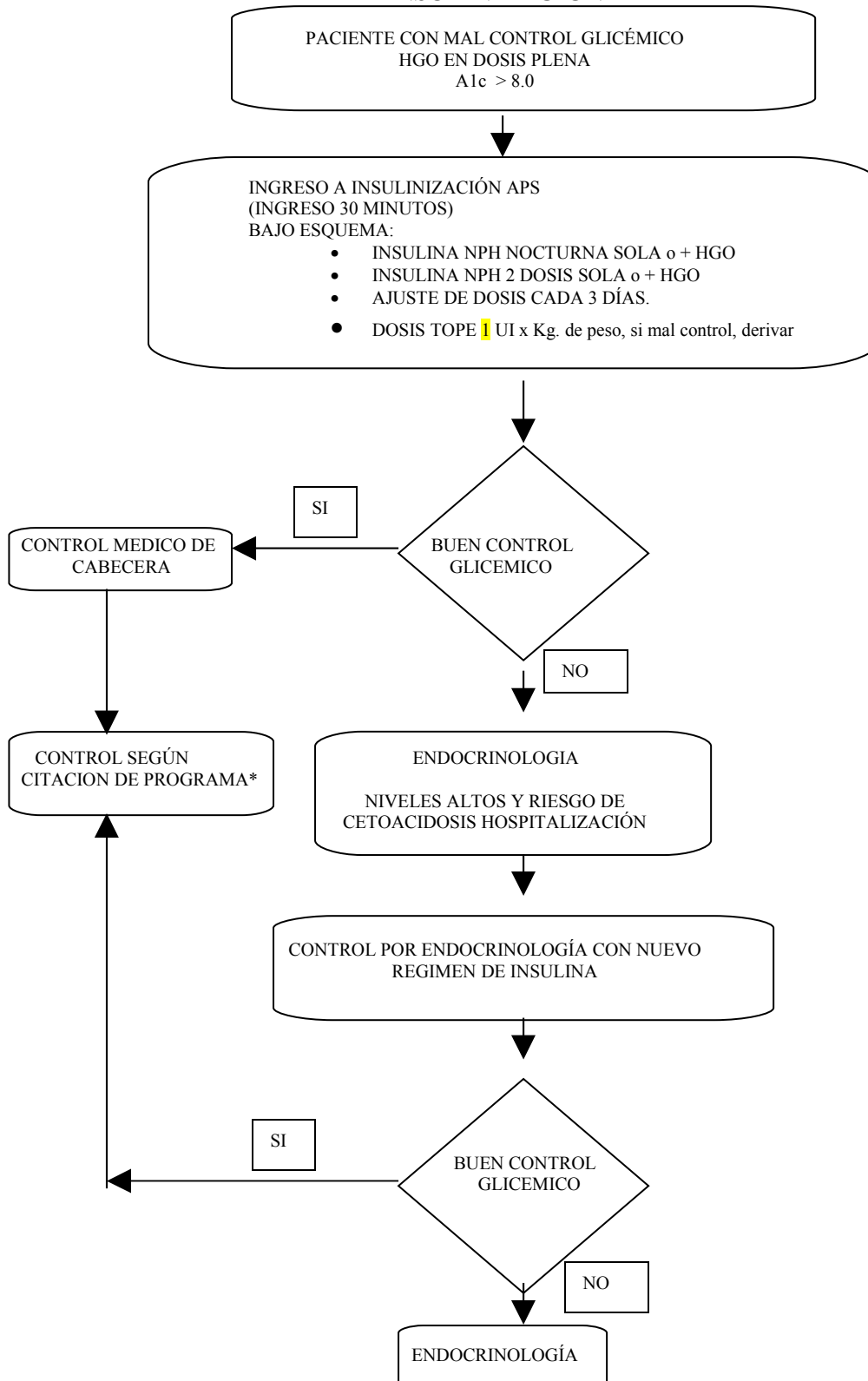
Causas no relacionadas con la insulina:

- Infecciones agudas y crónicas (tuberculosis)
- Endocrinopatías: enfermedad de Cushing, tirotoxicosis, feocromocitoma, acromegalia -
Drogas: corticoides, β agonistas, fenitoínas, etc.
- Neoplasias, en especial cierto tipo de linfomas
- Psicológicas o facticias, estas últimas más frecuentes en mujeres jóvenes.

Causas específicas, relacionadas con la insulina:

- Genéticas. De baja frecuencia.
- Inmunitaria. Esta etiología, común hasta la década de 1980, ha disminuido drásticamente con la introducción de las insulinas humanas de alta pureza.

FLUJOGRAMA DE ATENCIÓN PACIENTE DIABÉTICO QUE REQUIERE INSULINIZACIÓN



* Protocolo de Atención APS sugerido.

Bibliografía.

Guía Clínica en Diabetes tipo 2; Dra. Carmen Gloria Aylwin Diabetóloga, Servicio de Medicina Hospital Dipreca, Universidad de Los Andes; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009.; págs 31-32

RESUMEN DE GUÍAS 2006 AUGE/GES EN DIABETES; Dr. Sergio Brantes G.; Universidad de Chile, División Ciencias Médicas Oriente, Servicio de Medicina Interna, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009. ; págs 33-34.

CONTROL DE GLICEMIA EN HOSPITALIZADOS MÉTODOS Y METAS; Dr. Néstor Soto I.; Unidad de Endocrinología y Diabetes, Hospital San Borja Arriarán.; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009.; págs: 67-68

GUÍAS DE MANEJO EN PREDIABETES; Dr. Sergio Brantes G. Universidad de Chile, División Ciencias Médica Oriente, Servicio de Medicina Interna, Sección Endocrinología, Hospital del Salvador.; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009.; págs: 72-74

DIABETES MELLITUS; FRECUENCIA ÓPTIMA DE CONTROLES: A1C; PROTEINURIA, INTENSIFICADO, OFTALMOLÓGICO, CARDIOVASCULAR; Dra. Gloria López S. Medicina Interna, Diabetología, Hospital Clínico Universidad de Chile.; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009.; págs: 100-101

¿CUÁNDO INICIAR INSULINA?; Dra. Carmen Gloria Aylwin, Diabetóloga, Servicio de Medicina Hospital Dipreca, Universidad de Los Andes.; XXXI CONGRESO CHILENO DE MEDICINA INTERNA; Santiago, Chile; Septiembre 2009.; Págs.: 102-103

Situación de la salud en Chile. Performance report: Health Care in Chile, Ministerio de Salud; 1999: 18-22.

Guía Clínica Diabetes Tipo 2, 2009 MINSAL. En prensa.

Uso Clínico de la Insulina y Autocontrol; Dra. Silvana Muñoz S.; URL: www.med.uchile.cl/apuntes/archivos/2004/medicina/insulina.pdf ; Fecha de acceso: 06/12/2006

Curso de Farmacología Clínica Aplicada; Tema 8: Manejo de los Factores de Riesgo Cardiovascular; Diabetes; URL: <http://www.elmedicointeractivo.com/farmacologia/temas/tema7-8/factores6.htm> ; Fecha de acceso 06/12/2006.

Transición de Terapia Oral a Tratamiento con Insulina; Riddle MC; The American Journal of Medicine; 118(5A):14S-20S, 2005 URL: <http://www.compumedicina.com/cgi-bin/fmbusca.pl> ; Fecha de acceso 06/12/2006.

Insulinas hoy y Mañana; Dr. J Quinteros Barrientos, A. Arteaga Ll.; Octubre 2001; URL: <http://escuela.med.puc.cl/paginas/publicaciones/TemasMedicinaInterna/insulinas.html> ; Fecha de acceso 06/12/2006.

MINISTERIO DE SALUD. *Guía Clínica Diabetes Mellitus Tipo 2*. 1st Ed. Santiago: Minsal, 2005. MINSAL. www.redsalud.gov.cl/archivos/guiasges/diabetesGes.pdf