

Terapéutica farmacológica

Abordaje farmacológico en el paciente con Diabetes Mellitus 2 con énfasis en la insulinización oportuna

Pharmacological Approach in the Diabetes Mellitus Type 2 Patient with Emphasis on Timely Insulinization
Abordagem farmacológica em doentes com diabetes mellitus tipo 2, com ênfase na insulinização oportuna

Abundiz Solís Joel,¹ Guzmán Pantoja Jaime Eduardo,² Gutiérrez Jaramillo Jairo Abel,³ Sandoval Magaña Mónica Araceli,⁴ Yáñez Ortega Alejandra⁵

Fármaco	Insulina Acción Corta (IAC)	Insulina Acción Rápida (IAR)			Insulina Acción Intermedia (IAI)	Insulina Acción Prolongada (IAP)	
Nombre genérico	Regular	Lispro	Aspart	Glulisina	NPH	Glargina	Detemir
Nombre comercial	Humulin R, GLINUX-R	Humalog	Novolog	Shorant	Humulin N, Novolin N	Lantus	Levemir
Mecanismo de acción	Inhibe la producción hepática de glucosa (glucogenólisis y gluconeogénesis), estimula la captación y el metabolismo de la glucosa por el músculo y el tejido adiposo.						
Indicaciones	Iniciar el tratamiento con insulina cuando el tratamiento optimizado, mediante antihipertensivos orales e intervenciones sobre el estilo de vida, no consiga mantener las glucemias dentro de valores-meta. Pacientes con HbA1c mayor de 8% acompañada de hiperglucemia sintomática y en pacientes con niveles de glucosa en ayuno elevados o en excursiones postprandiales exageradas sin importar niveles de HbA1c				(grado A). Nivel de HbA1c mayor de 10%; (grado A). Contraindicaciones a euglucemiantes orales. Complicaciones agudas de <i>Diabetes Mellitus</i> . Situación de estrés agudo.		
Contraindicaciones	Hipoglucemia. Hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los componentes de la fórmula. Retinopatía. Edades extremas.				Historial de hipoglucemias graves. Alcohologismo. Falta de interés. Pacientes que viven solos o con trastornos mentales.		
Interacciones	Las siguientes sustancias pueden aumentar el efecto hipoglucemiantes de la insulina: hipoglucemiantes orales, inhibidores de la MAO, alcohol, agentes beta bloqueadores no selectivos, inhibidores de la ECA, salicilatos, sulfonamidas y ocreotida. Las siguientes sustancias pueden disminuir el efecto hipoglucemiantes de la insulina: anticonceptivos orales, tiазidas, corticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, danazol.				Los agentes beta bloqueadores pueden hacer confusos o enmascarar los síntomas de la hipoglucemia. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de la insulina.		
Ajustes por daño renal	Depuración de creatinina 50-10ml/min (estadios 3 y 4): 75% de la dosis;				<10ml/min (estadio 5): 50% de la dosis.		
Uso en embarazo	Riesgo en el 1er. trimestre B; 2do. y 3er. trimestre C.				No hay suficiente evidencia para considerar a los IAP seguros durante el embarazo, por lo que deben ser evitados.		
Efectos adversos	La hipoglucemia es el efecto adverso más importante. Reacciones como lipodistrofia, resistencia o hipersensibilidad, están asociadas principalmente a la insulina de origen no humano. La insulina humana recombinante				es capaz de reducir al mínimo tales reacciones que, sin embargo, han sido reportadas en raras ocasiones.		
Vida media excreción	3-6hs. Hepática (H)	2-5hs.(H)	3-5hs. (H)	5hs. (H)	10-16hs. (H)	24hs. (H)	5.7-23.2hs. (H)
Vía de administración dosis	SC, I.M. o I.V. 0.1UI/kg dosis, 20-30 minutos antes de alimentos, 1-3 dosis al día. Fórmula para inicio de IAR: (Glucosa posprandial/18)/2 = unidades de IAR.	SC, IV 0.1UI/Kg dosis, inmediatamente antes de cada alimento, 1-3 dosis al día. Fórmula para inicio: (Glucosa posprandial/18)/2 = unidades de IAR.			Insulinización plena: SC, 0.2 a .5 UI/kg 1-2 dosis al día. En terapia combinada con euglucemiantes orales: SC, .1 a .2 UI/kg 1-2 dosis al día.	SC, (0.2- .5 UI x Kg peso) 1 dosis al día. En terapia combinada con euglucemiantes orales: SC, .1 a .2 UI/kg 1 dosis al día. Dosis estándar de inicio: 10 unidades.	SC, 0.2-0.5 UI x kg 1-2 dosis al día. En terapia combinada con euglucemiantes orales: SC, .1 a .2 UI/kg
% Reducción de glucosa y HbA1c	Mayor a 1.8%					1.5% a 1.8%	1.5% a 1.8%
Combinaciones posibles con otros fármacos hipoglucemiantes	IAI e IAP, Metformina, sulfonilureas (o glinidas), tiazolidinedionas, inhibidor alfa-glucosidasa.				IAC, IAR, cualquier agente oral (preferentemente metformina).		

¹Médico especialista en medicina interna, adscrito al Hospital General de Zona (HGZ) no. 26 del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) delegación estatal en Jalisco.

²Médico especialista en medicina familiar, Director del Centro de Investigación Educativa. Coordinador de talleres de insulización oportuna. Investigador de *Diabetes Mellitus* en atención primaria. IMSS, delegación estatal en Jalisco.

³Médico cirujano partero, responsable de implementación de talleres de insulización oportuna, IMSS, delegación estatal en Jalisco.

⁴Médico especialista en medicina familiar, encargada de la jefatura de educación e investigación

de la Unidad de Medicina Familiar (UMF) no. 51, IMSS, delegación estatal en Jalisco.

⁵Médico especialista en medicina familiar, profesora titular del curso de especialización en medicina familiar de la UMF no. 171, IMSS. Coordinadora de talleres de insulización oportuna, IMSS, delegación estatal en Jalisco.

Correspondencia:
 Guzmán Pantoja Jaime Eduardo
 jaimeeduardoguzman@gmail.com
 Aten Fam 2010;17(4):107-109,116-117.

Diabetes mellitus tipo 2

ATEN FAM 2010;17(4)

Fármaco	Biguanidas(BG)	Sulfonilureas(SL)	Glinidas(GL)	Tiazolidinedionas(TZ)	Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal(IAG)	Incretinas (IN) y análogos de la amilina (AA)
Nombre genérico	1. Metformina	1. Glibenclamida 2. Glipizida 3. Clorpropamida 4. Gliclazida 5. Glimepirida	1. Repaglinida 2. Nateglinida	1. Rosiglitazona 2. Pioglitazona	1. Acarbosa 2. Miglitol	1. Sitagliptina 2. Vildagliptina 3. Exenatide 4. Pramlintide
Nombre comercial	1. Glucophage, aglumet, dabex, dimefor	1. Euglucon, daonil 2. Singloben 3. Insogen 4. Diamicron MR 5. Amaryl	1. Novonorm, Prandin 2. Starlix	1. Avandia 2. Zactos	1. Glucobay 2. Diastabol	1. Januvia 2. Galvus
Mecanismo de acción	Disminución de producción hepática de glucosa	Incremento de secreción pancreática de insulina	Incremento de secreción pancreática de insulina	Incremento de la captación de glucosa en el músculo estriado	Disminución de la absorción intestinal de glucosa	Incremento de la secreción de insulina, disminución de la producción hepática de glucosa, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución del apetito
Indicaciones	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes con sobrepeso	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes sin sobrepeso	Hiper glucemia posprandial, hiperglucemia en insuficiencia renal	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas, hiperglucemia posprandial	Falla a biguanidas, hiperglucemia posprandial
Contraindicaciones	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, acidemia, infección grave	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, DM-1	Embarazo, insuficiencia cardíaca, DM-1	Embarazo, retención hídrica, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, anemia, DM-1	Absorción intestinal deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática	Embarazo, insuficiencia renal o hepática, DM-1
Interacciones	Furosemida y nifedipino: incrementan la concentración máxima plasmática	Acción aumentada por: insulina y otros antidiabéticos orales, IECA	Metabolismo y aclaramiento alterado por: inductores/inhibidores citocromo P-450	Posible concentración plasmática reducida por: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital	Afecta biodisponibilidad de: digoxina	1. Aumenta concentración de digoxina
Ajustes por daño renal	DepCr>60 (estadios 1 y 2)= 50% Evitar en depuración menor de 60 (estadio 3). Uso en estadio 4 es aun controvertido	DepCr>60(estadios 1 y 2)= 50% Evitar en depuración menor de 60ml/min (estadios 3,4 y 5)	Precaución, pacientes con I.R. grave son más sensibles al efecto hipoglucemiante Nateglinida contraindicada en estadios 3, 4 y 5 Repaglinida no se contraindica en IRC	No contraindicados en IRC. Precaución con I.R. grave (estadio 5), ya que hay mayor riesgo de edema e insuf. cardíaca	Contraindicada en I.R. (estadios 3, 4 y 5)	1,2: no requiere ajuste. Evitar en depuración menor de 15 (estadio 5)
Uso en embarazo	No se recomienda su uso					
	B	C	C	C	B	C
Efectos adversos	Distensión abdominal, diarrea, acidosis láctica	Hipoglucemia	Hipoglucemia	Retención hídrica, hepatotoxicidad	Distensión abdominal, diarrea	Dolor abdominal, anorexia, náusea, vómito
Vida media hs. (excreción)	(R) 1-5	(H) 1:10 2:7 3:36 4:16 5:5-9	(H) 1	(H) 1: 3-4 2:3-7	(I,R) 2	(R)1:12 2:9
Vía de administración dosis	vo 500-2.550mg	vo 1,2: 5-20mg 3: 100-500mg 4: 60-120mg 5: 1-8mg	vo 1: .5-4mg con cada alimento 2: 60-120mg con cada alimento	vo 1: 4-8mg 2:15-45mg	vo 1,2:50-100mg preprandial	vo 1:100mg 2:50-100mg sc 3:5-10 μ c/12hs 4: 15-120 μ g preprandial
% Reducción de glucosa y HbA1c	Disminución de 1 a 2%	Disminución de 1 a 2%	Disminución de 1 a 2%	Disminución de 0.9 a 1.5%	Disminución de 0.5 a 1%	Disminución de 0.5 a 1%
Combinaciones posibles con otros fármacos hipoglucemiantes	Insulina, SL, GL	Insulina, BG, GL, TZ, IAG, IN, AA	Insulina, BG, SL, TZ, IAG, IN, AA	Insulina, BG, SL, IAG, GL, IN, AA	Insulina, BG, SL, TZ, GL, IN, AA	Insulina, BG, SL, TZ, GL, IAG

Cuadro 1. Uso de euglucemiantes en pacientes con insuficiencia renal crónica

Grupo	Fármaco	Excreción	Dosis máx	Dosis recomendada	Uso en insuficiencia renal
Sulfonilureas	Glibenclamida	Renal 50%, biliar 50%	20mg	15mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
	Glimepirida	Renal 40%, biliar 60%	8mg	1-4mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
	Glipizida	Renal 80%, biliar 20%	20mg	10-15mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
	Gliclazida	Renal 70%, biliar	320mg	60mg	
	Gliquidona	Renal 5%, biliar 95%	120mg	45-60mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
Biguanidas	Metformina	Renal 90%	2550mg	1700mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
Meglitinidas	Repaglinida	Biliar	16mg	12mg	No contraindicada en IRC
	Nateglinida	Renal 16-83%	360mg	180mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
Tiazolidinedionas	Rosiglitazona	Renal 65%, biliar 35%	8mg	4-8mg	No contraindicada en IRC
	Pioglitazona	Renal de 15-30%	45mg	30 mg	
Inhibidores de la α glucosidasas intestinal	Acarbosa	Renal menos de 2%	300mg	150mg	Contraindicada en estadios 3, 4 y 5
Análogos de incretinas	Exenatide	Renal 80%	10mcg	5mcg	Contraindicada en estadio 5
Inhibidor de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4)	Sitagliptina	Renal 87%	200mg	100mg	Contraindicada en estadio 5
	Vildagliptina	Renal 85%	200 mg	100mg	

Guías ALAD 2007

Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holmann RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetes Care 2008; 31: 1-11.

Journal of clinical and Applied Research and education vol10. Diabetes Care, diciembre 2008.

Cuadro 2. Efecto de euglucemiantes sobre HbA1c y reducción de peso

Grupo	Principal mecanismo de acción	Principal indicación	Contraindicaciones	Efecto de HbA1c	Efecto en el peso
Sulfonilureas	Incremento de secreción pancreática de insulina	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes sin sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Aumento
Biguanidas	Disminución de producción hepática de glucosa	DM-2 de reciente diagnóstico, pacientes con sobrepeso	Embarazo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca, acidemia, infección grave	Disminución de 1 a 2%	Disminución
Glinidas	Incremento de secreción pancreática de insulina	Hiper glucemia posprandial, hiper glucemia en insuficiencia renal	Embarazo, insuficiencia cardíaca, DM-1	Disminución de 1 a 2%	Incremento
Tiazolidinedionas	Incremento de la captación de glucosa en el músculo estriado	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas	Embarazo, retención hídrica, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, anemia, DM-1	Disminución de 0.9 a 1.5%	Incremento
Inhibidores de la α -glucosidasa intestinal	Disminución de la absorción intestinal de glucosa	DM-2 con falla a sulfonilureas y biguanidas, hiper glucemia posprandial	Absorción intestinal deficiente, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática	Disminución de 0.5 a 1%	Neutro
Incretinas y análogos de la amilina	Incremento de la secreción de insulina, disminución de la producción hepática de glucosa, retardo en el vaciamiento gástrico, disminución del apetito	Falla a biguanidas, hiper glucemia posprandial. Por definirse otras indicaciones	Embarazo, insuficiencia renal o hepática, DM-1	Disminución de 0.5 a 1%	Disminución o neutro

Villareal RE, Paredes CA, Martínez GL, Galicia RL, Vargas DE, Garza E. Control de los pacientes con diabetes tratados solo con esquema farmacológico. Rev Med IMSS 2006; 44 (4): 303-308.

continúa pág. 116

Cuadro 3.
Efecto de la terapia combinada sobre descenso de HbA1c

Tratamiento combinado	Descenso de la HbA1c
Insulina + Glibenclamida	1-2%
Insulina + Metformina	1-2%
Insulina + Inhibidores α -glucosidasas	0.5-1%
Insulina + Glitazonas	1-1.5%
Glibenclamida + Metformina	1.7%
Glibenclamida + Rosiglitazona	1.4%
Glibenclamida + Pioglitazona	1.2%
Repaglinida + Metformina	1.4%
Glibenclamida + Acarbosa	1.3%
Pioglitazona + Metformina	.7%
Rosiglitazona + Metformina	.8%

UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)

Cuadro 5.
Disminución de complicaciones crónicas por cada 1% de HbA1c

Efecto	Reducción
Muertes relacionadas a DM	21%
Complicaciones microvasculares	37%
Riesgo cardiovascular	14%

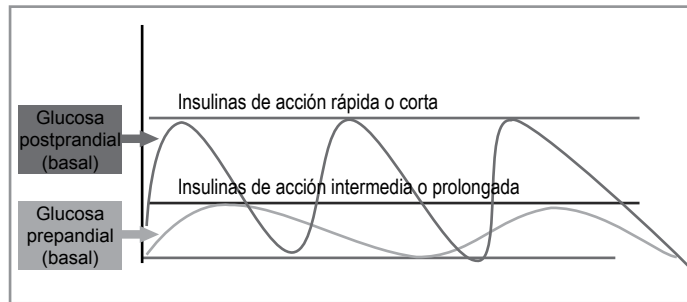
Stratton IM, Association of glycemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): Prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-412.

Cuadro 6.
Relación de HbA1c con glucosa venosa

A1C (%)	Glucosa plasmática	
	mg/dl	mmol/l
6	126	7.0
7	154	8.6
8	183	10.2
9	212	11.8
10	240	13.4
11	269	14.9
12	298	16.5

Peyrot M. Standards of Medical Care in D. Diabetes care. 2009; 32 (Supp 1).

Figura 1. Perfil de acción de insulinas



Cuadro 4. Perfiles de acción de las insulinas

Insulina	Acción		Final de acción	Marca comercial
	INICIO	PICO		
Insulinas análogas de acción ultrarápida (aspart, lispro)	10-15 min	30-90 min	5 hs	NovoRapid [®] , Humalog [®]
Insulina humana de acción rápida	30-60 min	2-4 hs	5-8 hs	Actrapid [®] , Humulina Regular [®]
Insulina humana de acción intermedia (isófanas, NPH)	2-4 hs	4-8 hs	10-16 hs	Insulatard [®] , Humulina NPH [®]
Mezclas	30-60 min	Doble	16-20 hs	Mixtard 30 [®] , Humulina30:70 [®]
Mezcla de análogos rápidos + insulina intermedia	10-15 min	Doble	16-20 hs	Novomix 30 [®] , Humalog Mix 25 y 50 [®]
Insulinas análogas de acción prolongada (glargina, detemir)	2 hs	Sin pico	24-26 hs	Lantus [®]
	2 hs	Sin pico	16-20 hs	Levemir [®]

Cuadro 7. Ajustes en los esquemas de insulinas

Si la glucemia está fuera del objetivo:	Comprobar la cobertura proporcionada por:
Después del desayuno/antes de la comida	Insulina rápida/corta previa al desayuno
Después de la comida/antes de la cena	Insulina rápida/corta previa al almuerzo y/o insulina NPH matinal
Después de la cena/al acostarse	Insulina rápida/corta previa a la cena
A media tarde	Insulina NPH o insulina de acción prolongada matinal
A primera hora de la mañana	Insulina NPH o insulina de acción prolongada de la tarde

Yki-Jarvinen H, Ryysy L, Nikkilö K, Tulokas T, Vanamo R, Heikkilö M. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 Diabetes Mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999. 130; 389-396.

Cuadro 8. Recomendaciones de cambio de insulina humana por análoga y viceversa

(Si se utilizan más de 30 UI de insulina basal al día)
De NPH a Glargina.....Disminuir 20% del total de insulina basal
De Glargina a NPH.....Aumentar 20% del total de insulina basal
Regular a ultrarápida.....Sólo se modifica el tiempo de aplicación
Regular de 20 a 30 minutos antes de los alimentos
Ultrarápida 5 minutos antes de los alimentos

Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de DM2 2007.

Cuadro 9. Metas de control glucémico en diabéticos tipo 2

Medida	Normal	ADA	IDF	ACE
HbA1c%	<6	<7	≤ 6.5	≤ 6.5
Glucosa plasmática				
Preprandial	<100mg/dl	70-130 mg/dl	<100	<110
Posprandial	<140mg/dl	180mg/dl	<135	<140

ADA (Asociación de Diabetes Americana), IDF (International Diabetes Federation), ACE (Conferece Diabetes Mellitus) *Diabetes care* 2009; 32 (Supl. 1)
 Disponible en: <http://www.idf.org/node/563>

Cuadro 10. Fundamentación de esquemas terapéuticos con medicina basada en evidencias

Prescripción	Grado de recomendación
Glibenclamida en personas sin sobrepeso	A
Metformina en personas con sobrepeso	A
Insulinización plena en DM2	A
Insulina + ADOS	A
Glinidas en pacientes con actividad física regular	B
Glitazonas no deben utilizarse como primera línea	B
Metformina como primera línea en pacientes sin sobrepeso	B
La metformina debe agregarse a glibenclamida cuando el control no sea óptimo	A
Glitazonas son fármacos de segunda elección en terapia oral combinada y se prefiere pioglitazona por su perfil de seguridad	B
La triple terapia oral es recomendable en aquellos pacientes en los que se contraindique el uso de insulina	B
En caso de inadecuado control, con doble terapia oral, se recomienda el uso de insulina	A
Cuando se inicia un tratamiento con insulina en DM2, se recomienda mantener terapia con glibenclamida y metformina	A
Se recomienda el uso de análogos de acción prolongada en pacientes que tienen riesgo de presentar hipoglucemias nocturnas	A

Referencias:

1. INNSZ Manual de terapéutica médica. 5ª ed. México: Mcgraw Hill; 2006.
2. Standards of Medical Care in D, *Diabetes Care* 2009; 32 (Suppl. 1).
3. Asian-Pacific Type 2 Diabetes Policy Group, International Diabetes Federation 2005. Type 2 Diabetes Practical Targets and Treatments. 4ª ed. Melbourne, Australia.
4. Bolen S, Wilson L, Vassy J, Feldman L, Yeh J, Marinopoulos S. et al. Comparative Effectiveness and Safety of Oral Diabetes Medications for Adults With Type 2 Diabetes. Comparative Effectiveness Review No. 8. (Prepared by Johns Hopkins Evidence-based Practice Center) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, 2007.
5. Rodbard H, Blonde L, Braithwait S, Brett E, Cobin R, Handelsman Y, et al. Guidelines, *Endocr Pract*. 2007;13 (Suppl 1): 3-68.
6. Ariza Andraza R., Álvarez Cisneros T. Prescripción de agentes orales a pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Guía de tratamiento Médico. Int Mex* 2008;24(1):52-58.
7. Jeff Unger. Diagnosis and Management of Type 2 Diabetes and Prediabetes *Prim Care Clin Office Pract* 34,731-759.
8. Jeff Unger. Current Strategies for Evaluating, Monitoring, and Treating Type 2 Diabetes Mellitus *The American Journal of Medicine*, 2008; 121 (6A): 20-29.
9. Ezzo D, Ambizas E. Exenatide Injection (Byetta): Adjunctive Therapy for Glycemic Control *Am Aca Fam Phys*, 2009; 73(12): 2213-2214.
10. Tibaldi J. Initiating and Intensifying Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 2008; 121 (6A): 20-29.
11. Whitley HP. Sitagliptin (Januvia) for the Treatment of Patients with Type 2 Diabetes *Am Fam Phys*, 2007; 76(6): 859-860.
12. Fonseca VA, Kulkarni KD., Review Management of Type 2 Diabetes: Oral Agents, Insulin, and Injectables. *Journal of the Am Diet Assoc* 2008; 108 (Suppl. 1): 29-33.
13. Chee W, Egan JM. Incretin-Based Therapies in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008;93(10):3703-3716
14. Rosenstein E. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, Insulina Glulisina, [Internet]; [citado 2009 noviembre 21]. Disponible en: www.thompsonplm.com