

TRAPS

PROGRAMA DE CAPACITACIÓN

6

Fascículo

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Diabetes Mellitus tipo 2: Insulinización

**Medicamentos
Esenciales**



Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Introducción

El presente fascículo es el sexto de la serie Riesgo Cardiovascular Global correspondiente al programa de capacitación “Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud” (TRAPS), implementado por el Ministerio de Salud de la Nación a través de CUS-Medicamentos.

TRAPS se desarrolla a través de cursos y actividades de capacitación semipresenciales y virtuales, destinadas a los profesionales de salud, médicos, que se desempeñan en centros de atención primaria de todo el país. Aborda los problemas de salud más frecuentes en el primer nivel de atención, promoviendo el uso racional de los medicamentos. Los materiales pedagógicos de TRAPS se organizan en fascículos que tratan de manera práctica y accesible toda la información necesaria sobre estos temas. Se incluyen también actividades y casos clínicos que permiten profundizar los contenidos trabajados.

Todas las series comprenden un primer fascículo general el cual desarrolla temas que son transversales a todas las series. Los temas que se incluyen en el fascículo general son:

Medicamentos esenciales.

Historia Clínica Orientada al Problema.

Codificación de los problemas de salud (CEPS-AP y CIR-10).

Farmacovigilancia y seguridad de los medicamentos.

Adherencia terapéutica.

“Riesgo Cardiovascular Global” tiene como objetivo brindar información práctica, actualizada y basada en la evidencia, sobre medidas farmacológicas y no farmacológicas para la prevención y tratamiento de enfermedades cardiovasculares prevalentes en atención primaria de la salud. Esta serie se encuentra conformada por siete fascículos. A continuación se detalla el temario:

Serie: Riesgo Cardiovascular Global

Fascículo 1) Enfermedades crónicas no transmisibles

Fascículo 2) Recomendaciones para la prevención de Enfermedad Cardiovascular Fascículo 3)

Hipertensión arterial

Fascículo 4) Dislipemia

Fascículo 5) Electrocardiograma

Fascículo 6) Diabetes Mellitus tipo 2: insulinización

Fascículo 7) Obesidad

Índice

Diabetes Mellitus tipo 2

	Página
Introducción.....	3
Definición y Clasificación	6
Factores de riesgo	9
Criterios diagnósticos	10
Abordaje y seguimiento del paciente	13
Insulinoterapia	15
Evaluación del control metabólico	28
Complicaciones de la insulinoterapia	31
Para tener en cuenta	33
Conclusiones	34
Casos clínicos	35

Diabetes Mellitus

Introducción

Es una enfermedad prevalente, con complicaciones asociadas a una elevada morbilidad, deterioro en la calidad de vida y alto impacto en el costo sanitario.

La diabetes se ha convertido en una epidemia mundial. Aproximadamente 422 millones de personas en el mundo sufren diabetes, aumentando la prevalencia de manera constante en los tres últimos decenios, en paralelo al incremento de la prevalencia de la obesidad, el sobrepeso, la inactividad física como al crecimiento y envejecimiento de la población a nivel global. La diabetes continúa siendo una de las principales causas de mortalidad en mundo. En el año 2012, fue la causa directa de 1,5 millones de muertes. Ese mismo año, la hiperglucemia provocó otros 2,2 millones de muertes, al incrementar el riesgo de enfermedades cardiovasculares y otras afecciones. Incluso cuando los niveles de glucemia no son lo suficientemente altos para justificar el diagnóstico de la diabetes, el organismo puede sufrir daños. El riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares se incrementa a medida que aumentan los niveles de glucemia, aún dentro del rango normal.

Es una de las principales causas de enfermedad y muerte prematura en la mayoría de los países, sobre todo debido al aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares que conlleva¹. Un 50% de los pacientes con diabetes mueren de enfermedad cardiovascular, principalmente cardiopatía y accidente cerebrovascular (ACV)²; además constituye una de las principales causas de insuficiencia renal³.

La diabetes es la principal afección en cuanto a mortalidad y discapacidad en Estados Unidos y una de las que más presupuesto de salud consume por sus complicaciones discapacitantes (retinopatía, accidentes cardiovasculares, insuficiencia renal, isquemia de miembros inferiores, enfermedad coronaria, neuropatía, etc.). El costo de la diabetes en el presupuesto de salud de ese país fue estimado en US\$ 132 mil millones en 2002⁴.

La incidencia de retinopatía ha sido un marcador duro para tratar de establecer los valores de glucemia de mayor sensibilidad y especificidad en cuanto a mediciones de glucemia en ayunas y de las pruebas de tolerancia a sobrecarga de glucosa. En un estudio longitudinal de Baltimore, se encontró que la mortalidad por todas las causas aumenta significativamente con valores de glucemia en ayunas mayor de 110 mg/dl ⁵.

¹Organización Mundial de la Salud. Tópicos: Diabetes. Noviembre de 2014.

² Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia* 2001, 44 Suppl2:S14–S21.

³Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR. *BMJ*. 2000 Aug 12;321(7258):405-12. PMID:10938048.

⁴Cowie, C. and colls "Prevalence of Diabetes and Impaired Fasting Glucose in Adults in U.S. Population. National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002". *Diabetes Care* Jun, 2006;29(6):1263-8. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20067953. Acceso 28/01/2019

⁵Sorkin, J.D. and colls. The relation of fasting and 2-h post challenge plasma glucose concentrations to mortality: data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 2005; 28: 2626-32. www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16249530. Acceso 28/01/2019

En Argentina la diabetes es causa del 48% de las amputaciones no traumáticas de los miembros inferiores⁶ y del 13% de las insuficiencias renales⁷. También es causante del 15% de los infartos de miocardio⁸ y ocupa un lugar muy importante en relación con el accidente cerebrovascular.

La DMT2 genera un importante impacto económico sobre los presupuestos de salud pública. El costo anual per cápita de las personas con DMT2 es casi 5 veces mayor que los que no la padecen. Es un problema creciente en el mundo que consume altos costos para el paciente, su familia y el sistema de salud. Las hospitalizaciones representan el 50% del costo de atención de las personas con diabetes y la frecuencia de las mismas aumenta con la presencia de complicaciones crónicas⁹.

Es probable que, en algunos países de bajos y medianos recursos, el número de personas con DMT2 no diagnosticadas, exceda a quienes conocen su condición. Esta situación es similar a varias enfermedades no transmisibles, así como otros factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.

¿Cuáles son los factores que favorecen este hecho?

- El carácter silencioso de la enfermedad en algunas de sus etapas.
- La dificultad en el acceso al sistema de salud o cobertura de salud deficiente.

Esto conlleva a que el diagnóstico se realice tardíamente ante la aparición de alguna de sus complicaciones. Al momento del diagnóstico, aproximadamente un 50% de los pacientes presenta algún tipo de complicación: 23% lesión coronaria, 21% neuropatía, 17% retinopatía, 11% nefropatía, 9% enfermedad cerebrovascular, 8% enfermedad vascular periférica¹⁰.

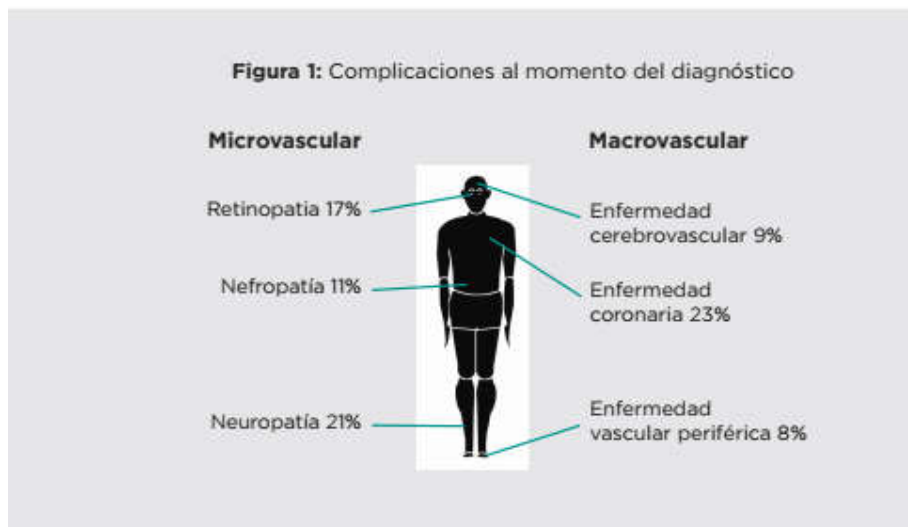
6Gagliardino, J.J., Olivera, E.M. Aspectos socioeconómicos de la diabetes mellitus en la Argentina: diagnóstico epidemiológico, en Epidemiología y atención de la salud en la Argentina.1993. Buenos Aires, OPS.129-44.

7 Olivera, E.M.; Elbert, A.; Lercari, J.M.; Assad, D.; Gagliardino, J.J., en representación del Programa de Pacientes Diabéticos en Hemodiálisis (PRODIHEM) (1996): "Estado actual de los pacientes diabéticos en Hemodiálisis en Buenos Aires, Argentina". Medicina (Buenos Aires) 1996;56:657-65.

8Gagliardino, J.J y cols. Characteristics, clinical course and in-hospital mortality of non-insulin-dependent diabetic and non diabetic patients with acute myocardial infarction in Argentina. Journal of Diabetes and its Complications. 1997;11:163-71.

9Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2, para el Primer Nivel de Atención, del Ministerio de Salud de la Nación. Año 2009

10 WHO. International Diabetes Federation, 1999. Diabetes Care 2001; 24(Suppl 1): S5 DS 20.



Fuente: WHO. International Diabetes Federation, 1999. *Diabetes Care* 2001; 24(Suppl 1): S5-S20

Existen 2 tipos principales de diabetes (en unos párrafos ampliaremos la clasificación), la tipo 1 que se caracteriza por la falta de producción de insulina y la diabetes de tipo 2 que se debe a una utilización ineficaz de la insulina por el organismo. La mayor parte de los casos de diabetes en todo el mundo son de tipo 2. Cuanto mayor es el perímetro de cintura y más alto el índice de masa corporal (IMC), mayor es el riesgo de presentar diabetes de tipo 2.

La diabetes gestacional se caracteriza por la aparición de hiperglucemia durante el embarazo con valores que, pese a ser superiores a los normales, son inferiores a los establecidos para el diagnóstico de la enfermedad en personas no embarazadas. Las mujeres con diabetes gestacional presentan mayor riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo y el parto. Estas mujeres como sus hijos corren mayor riesgo de sufrir diabetes de tipo 2 en el futuro.

En niños y adolescentes la prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) aumentó en todo el mundo en paralelo con una mayor prevalencia de la obesidad en esta población. A principios de la década de 1990, la DM2 representaba alrededor del 3 % de la diabetes pediátrica en los Estados Unidos¹¹. En 2003, la DM2 representaba alrededor del 20 % y, según el lugar, casi la mitad de los casos de diabetes en adolescentes de 15 a 19 años de edad¹².

Las personas con diabetes pueden vivir con una adecuada salud si el diagnóstico se realiza precozmente y reciben un tratamiento adecuado.

Una serie de intervenciones como el control de la glucemia mediante una combinación de alimentación, actividad física y, en caso necesario, medicación, ayudan a las personas con diabetes a manejar su enfermedad. También el control de la presión arterial y los lípidos es de suma importancia para reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares; otras intervenciones como revisiones periódicas que permitan detectar posibles lesiones oculares, renales y en los pies permiten la prevención o el control de las complicaciones de manera precoz.

¹¹Pinhas-Hamiel O, and colls. Increased incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus among adolescents. *J Pediatr.* 1996;128(5 Pt 1):608. Uptodate. www.uptodate.com. Acceso 18/01/2019

¹²Writing Group for the SEARCH for Diabetes in Youth Study Group, Dabelea D, and colls. Incidence of diabetes in youth in the United States. *JAMA.* 2007;297(24):2716.

Uptodate. www.uptodate.com. Acceso 18/01/2019

► Es conocido el efecto de la educación diabetológica como factor decisivo en el éxito de los tratamientos en personas con diabetes¹³, ocupando un rol importante en el empoderamiento a través de la adquisición de conocimiento y, sobre todo, de habilidades específicas para manejar su condición con eficacia

Se estima que la diabetes afecta a más de 3.000.000 de personas en nuestro país y dado que por varios años permanece silenciosa, aproximadamente la mitad de quienes la padecen, desconocen su condición¹³. La prevalencia de diabetes en la población total (18 años y más) es de 9,8%¹⁴.

Definición

Se define a la Diabetes Mellitus como un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de hiperglucemia resultante de un defecto en la secreción de insulina o en la acción insulínica o en ambas.

Clasificación¹⁵

La diabetes se puede clasificar en las siguientes categorías generales:

- **Diabetes tipo 1** (debido a la destrucción autoinmune de las células β , que generalmente conduce a una deficiencia absoluta de insulina).
- **Diabetes tipo 2** (debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de las células β con frecuencia en el fondo de la resistencia a la insulina).
- **Diabetes mellitus gestacional** (GDM, por sus siglas en inglés) diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no fue claramente evidente en la diabetes antes de la gestación.
- **Tipos específicos de diabetes** debido a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez [MODY]), enfermedades del páncreas exocrino (como fibrosis quística y pancreatitis) y diabetes inducida por sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después de un trasplante de órganos).

Valores de glucemia: un recorrido hasta la actualidad

Los valores de corte entre normoglucemia y glucemia elevada han cambiado a través del tiempo. En el informe del Comité de Expertos sobre DM y su clasificación en Estados Unidos en 2004, se recomienda modificar el nivel de corte de los valores de glucemia en ayunas de un valor vigente de 110 mg/dl a 100 mg/dl. Por lo tanto, se considera glucemia en ayunas normal a 100 mg/dl o menos. Los valores de 100 a 125 mg/dl quedan reservados para calificar como estado prediabético, al igual que el rango de glucemia de 140 a 199 mg/dl para las pruebas de tolerancia a la sobrecarga de glucosa medida a las 2 horas. Esta recomendación se fundamenta en la

¹³Dirección Nacional de Promoción de la Salud y Control de Enfermedades no Transmisibles. Ministerio de Salud de la Nación. Acceso 02/01/2019

¹⁴Tercera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades no Transmisibles. Estrategia nacional de prevención y control de enfermedades no transmisibles. componente: Vigilancia. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2015

¹⁵ American Diabetes Association annual clinical practice guidelines now available: Access the Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Acceso 17/01/2019

observación a largo plazo de los pacientes que tienen distintos valores de glucemia en ayunas y su probabilidad de desarrollar DM en el futuro¹⁶.

La evolución de los criterios diagnósticos para la diabetes tipo 2 ha sido cambiante a través de los años y en la medida en que se acumulaba mayor experiencia en estudios de seguimiento¹⁷.

Entre 1979 y 1980 se tenía como criterio de normalidad los valores de glucemia en ayunas (GA) de 140 mg/dl y de glucemia post sobrecarga a las 2 horas de 200 mg/dl. Entre 1997 y 1999 se consideró GA normal hasta 126 mg/dl y post sobrecarga hasta 200 mg/dl. En el año 2003 se tuvo como parámetro de normalidad una GA menor de 125 mg/dl y una post sobrecarga menor de 200 mg/dl¹⁸.

A partir de enero de 2004 la recomendación de la Asociación Americana de Diabetes es considerar normal una glucemia en ayunas menor de 125 mg/dl y una glucemia post sobrecarga de 75 g de glucosa igual o menor de 199 mg a las 2 horas. Pero en febrero de 2004 un nuevo reporte publicado en conjunto por la Asociación Americana del Corazón y el Instituto Nacional del Corazón, Pulmón y Sangre (NHLBI-AHA) indica un nuevo punto de corte de 100 mg/dl para los valores de glucemia en ayunas¹⁹ (Gundy et al., 2004)²⁰.

Al reducirse el nivel aceptado como normal para las cifras de glucemia en ayunas, el impacto de la súbita trepada de la prevalencia fue gigantesco. Tomando como referencia la base de datos de 182 millones de personas de ambos sexos (NHANES) entre 1999- 2000 pasó de una prevalencia de 6,7 % a 24,1%. En el grupo de personas de 20 a 49 años, el aumento de prediabetes se incrementó de un 3,1% a un 17,3%, siendo la realidad que muchas de estas personas no desarrollarían diabetes²¹.

La Organización Mundial de la Salud (2006) mantiene como criterio de diagnóstico de diabetes un valor de glucemia en ayunas mayor de 125 mg/dl o una prueba de tolerancia a la glucosa con valor superior de 200 mg/dl a las 2 horas de la ingesta.

Esto hace que los datos epidemiológicos publicados en ciertas regiones a través del tiempo, no puedan ser comparados ni tomados como referencia de prevalencias para la diabetes, lo cual hace más confuso y difícil el panorama para los epidemiólogos que pretenden investigarla.

Prediabetes

Se define como la elevación de la concentración de glucosa en sangre más allá de los niveles normales, sin alcanzar los valores diagnósticos de diabetes.

Dentro de la historia natural de la enfermedad se ha señalado un estado metabólico previo 2009 que no corresponde a diabetes pero que tampoco se ubica dentro de la normalidad. Se trata^{SEP} de un estado intermedio que se ha redefinido como prediabetes²².

¹⁶ Borrueal M, y cols. Estudio de Carga de Enfermedad. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2010

¹⁷ Borrueal M, y cols. Estudio de Carga de Enfermedad. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2010

¹⁸ Borrueal M, y cols. Estudio de Carga de Enfermedad. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2010

¹⁹ Gundy, A.M. and cols. National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2004;24(2):e13-e18.

²⁰ Borrueal M, y cols. Estudio de Carga de Enfermedad. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2010

²¹ Davidson, M.B. and cols. Lowering the Criterion for Impaired Fasting Glucose Will Not Provide Clinical Benefit. Diabetes Care 2003;26(12):3329-30.

²² Rosas Guzmán J. y cols. Consenso de Prediabetes. Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Vol. XVII-N4 146-158. Año 2009

La ADA (de sus siglas en inglés “American Diabetes Association”) en el año 2003 define a la prediabetes como un estado que precede al diagnóstico de DMT2, identificándose dos situaciones:

- Glucemia alterada en ayuno (GAA): es aquella situación donde el paciente, después de un ayuno de 8 horas, presenta glucosa plasmática entre 100-125 mg/dl, según la Asociación Americana de Diabetes y entre 110-125 mg/dl para la OMS.
- Tolerancia alterada a la glucosa (TAG): el paciente, a las 2 horas de la Prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG), presenta glucosa plasmática entre 140-199 mg/dl.

La GAA como la TAG no deben ser vistas como entidades clínicas por sí mismas, sino como factores de riesgo para diabetes y para enfermedades cardiovasculares (ECV)²³.

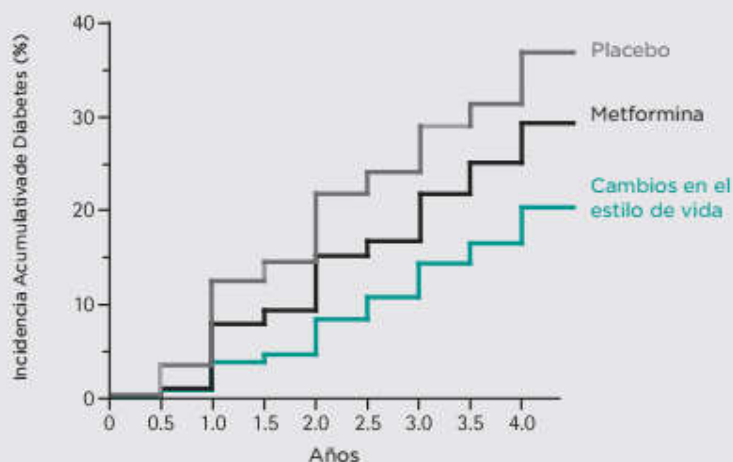
► La presencia de estas alteraciones es un marcador de riesgo de progresión hacia la diabetes mellitus y enfermedad macrovascular.

El Programa de Prevención de Diabetes (DPP)²⁴ demostró que la modificación de los modos de vida reducía un 58% la incidencia de diabetes respecto al placebo, mientras que la metformina disminuía el riesgo un 31%.

²³Standars of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care January 2012; 35(1): S11-S63. Care diabetes journals.org/content/35/ Supplement_1/S11.full

²⁴Diabetes Prevention Program Research Group. “Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style modification or metformin” N Eng J Med 2002; 346: 393-403.

Figura 2: Reducción de la incidencia de DMT2 con cambios en el estilo de vida o metformina



Fuente: Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with life style modification or metformin. N Eng J Med 2002; 346: 393-403

La tolerancia alterada a la glucosa y la glucemia alterada en ayunas son estadios previos a la manifestación clínica de la diabetes, que pueden revertir a la normalidad o progresar hacia la DMT2 ²⁵.

Factores de riesgo

- Familiar de primer grado con DMT2
- Tolerancia alterada a la glucosa y/o glucemia alterada en ayunas
- Obesidad / Sobrepeso
- Enfermedad cardiovascular ^{1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62,63,64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75,76,77,78,79,80,81,82,83,84,85,86,87,88,89,90,91,92,93,94,95,96,97,98,99,100}
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia
- Edad mayor de 35 años.
- Diabetes gestacional previa
- Madres de niños nacidos con peso > a 4500 gramos.

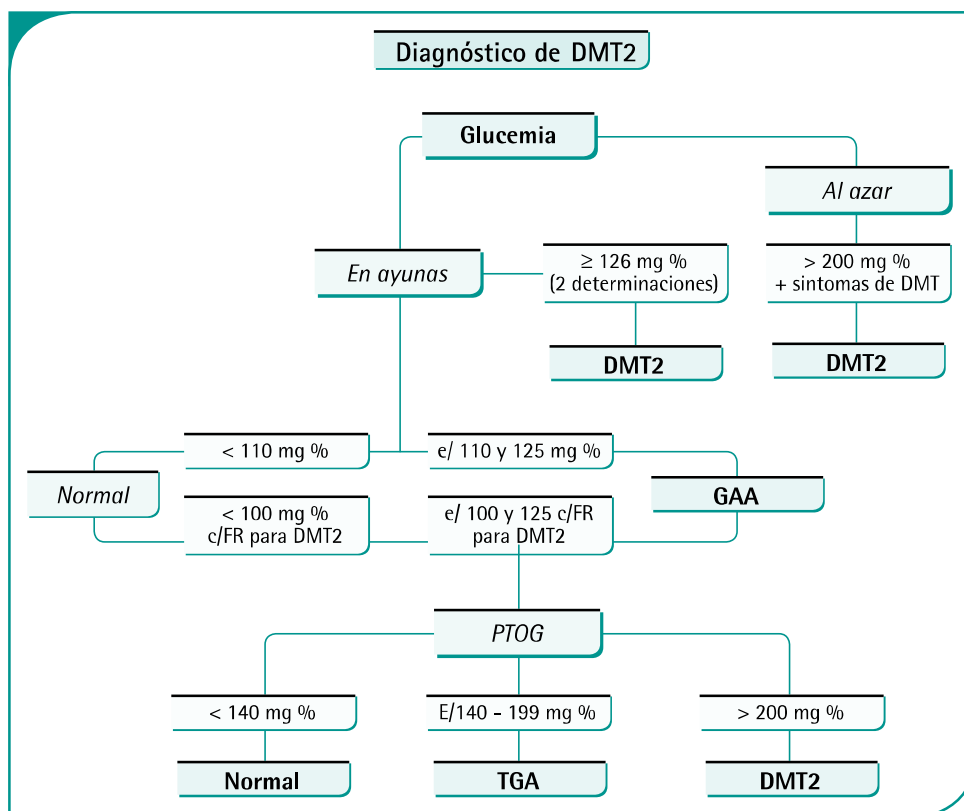
²⁵ Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2009

Criterios diagnósticos

Cualquiera de los siguientes criterios puede establecer el diagnóstico de diabetes:

- Dos glucemias en ayunas realizadas en 2 días distintos, con valores mayores o iguales a 126mg/dl (7mmol/L).
- La presencia de síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia) más una glucemia medida al azar con valores mayores o iguales a 200mg/dl (11mmol/L).
- Glucemia igual o mayor a 200mg/dl dos horas después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Figura N°3: Algoritmo diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2



Fuente: Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación. Versión breve.

En el año 2010, la Asociación Americana de Diabetes -de sus siglas en inglés ADA- publicó las nuevas recomendaciones de la práctica clínica en diabetes. Donde se incorpora como nuevo criterio de diagnóstico de diabetes mediante la HbA1C. Es posible si se realiza en un laboratorio con el método certificado y estandarizado.

Criterios actuales para el diagnóstico de Diabetes Mellitus - ADA 2019

- Hb A1C $\geq 6,5\%$: El análisis deberá realizarse en un laboratorio utilizando un método certificado por el Programa nacional de estandarización de la gluco hemoglobina (NGSP) de los Estados Unidos y estandarizado para el Estudio sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT).
- Glucemia en ayunas en plasma venoso > 126 mg/ dl: el ayuno se define como la ausencia de ingesta calórica durante al menos 8 h.
- Glucemia en plasma venoso a las 2 horas ≥ 200 mg/dl durante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG): la prueba deberá realizarse tal y como lo describe la Organización Mundial de la Salud, es decir, con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua.
- Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o de crisis hipergluémica: glucemia al azar en plasma venoso ≥ 200 mg/dl.

¿Cuál es la prueba diagnóstica más apropiada para determinar la presencia de DMT2?

La glucemia en ayunas debe ser la primera prueba a utilizar para la pesquisa de DMT2, en personas con factores de riesgo para esta enfermedad²⁶.

El diagnóstico de diabetes requiere la medición de la glucemia en dos días separados, excepto que la glucemia sea inequívocamente elevada en presencia de síntomas cardinales de diabetes o descompensación metabólica aguda²⁷.

El resultado de una prueba de diagnóstico para diabetes se debe repetir para descartar un error de laboratorio, a menos que el diagnóstico sea claro en términos clínicos, tales como un paciente con hiperglucemia o síntomas clásicos de la hiperglucemia y una glucosa plasmática al azar ≥ 200 mg / dl. Es preferible que la misma prueba se repita para su confirmación, ya que habrá una mayor probabilidad de concurrencia en este caso. Por ejemplo, si el nivel de A1C es de 7,0% y un resultado de repetición es del 6,8%, el diagnóstico de la diabetes se confirmó. Sin embargo, si dos pruebas diferentes (como HbA1c y glucemia en ayunas) están por encima de los umbrales de diagnóstico, el diagnóstico de la diabetes también se confirma.

Por otro lado, si dos pruebas diferentes se realizan en un individuo y los resultados son discordantes, la prueba cuyo resultado está por encima del punto de corte diagnóstico se debe repetir, y el diagnóstico se hace sobre la base de la prueba que confirmó. Es decir, si un paciente cumple con el criterio de la diabetes de la prueba de HbA1C (dos resultados $\geq 6,5\%$), pero no la glucosa plasmática en ayunas (<126 mg / dL), o viceversa, esa persona se debe considerar que tiene diabetes²⁸.

Para la pesquisa de DMT2, se recomienda medir la glucemia con pruebas de laboratorio y no utilizar métodos rápidos²⁹. Sin embargo, a pesar de la evidencia universal, se acepta por consenso en base a evidencia local que en aquellos lugares en donde no se cuente con prueba de laboratorio se puede emplear el método rápido (glucemia por reflectómetro).

²⁶ Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación.

²⁷ Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación.

²⁸ Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care January 2012; 35(1): S11-S63. http://care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full

²⁹ Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación.

¿Cuándo se debe realizar PTOG?

Se recomienda realizar PTOG en todas las personas que presenten:

- Glucemia en ayunas entre 110mg/dl y 125mg/dl.
- Un factor de riesgo para desarrollar diabetes y que su glucemia en ayunas sea entre 100mg/dl y 109 mg/dl³⁰.

La "Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención" recomienda realizar el rastreo una vez al año.

Abordaje y seguimiento

Hay que recordar que se debe realizar una valoración integral del paciente para estimar el riesgo cardiovascular global.

Recomendaciones³¹

- ✓ Se debe realizar una evaluación médica completa en la visita inicial.
- ✓ Confirmar el diagnóstico y clasificar la diabetes.
- ✓ Detectar complicaciones de la diabetes y posibles condiciones comorbilidades.
- ✓ Revisar el tratamiento previo y el control de los factores de riesgo en pacientes con diabetes establecida.
- ✓ Comenzar con el compromiso del paciente en la formulación de un plan de autocuidado.
- ✓ Desarrollar un plan para continuar la atención.

³⁰Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención. Ministerio de Salud de la Nación.

³¹Standars of Medical Care in Diabetes 2017. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Diabetes Care January Diabetes Care 2017;40(Suppl.1):S25–S32 | DOI: 10.2337/dc17-S006 .

Evaluación ³²

Historia Clínica

Edad y características del inicio de la diabetes (cetoacidosis diabética, hallazgo de laboratorio asintomático).

Patrones de alimentación, estado nutricional, historial de peso, conductas del sueño (patrón y duración) y hábitos de actividad física; historia nutricional necesidades de apoyo educativo y conductual.

Uso de medicina complementaria y alternativa.

Presencia de comorbilidades y enfermedad dental.

Detección de depresión, ansiedad y alimentación desordenada utilizando medidas validadas y apropiadas. **

Detección de la angustia de la diabetes utilizando medidas validadas y apropiadas. **

Detección de problemas psicosociales y otras barreras para el autocontrol de la diabetes, como recursos financieros, logísticos y de apoyo limitados.

Detección de consumo de tabaco, alcohol u otras sustancias.

Educación y autogestión sobre la diabetes, y necesidades de apoyo.

Revisión de regímenes de tratamiento anteriores y respuesta al tratamiento (registros de A1C).

Evaluar las conductas de toma de medicamentos y las barreras a la adherencia a la medicación.

Resultados de los automonitoreos y uso de datos por parte del paciente.

Frecuencia, gravedad y causa de la cetoacidosis diabética.

Episodios de hipoglucemia, conciencia, frecuencia y causas.

Historial de aumento de la presión arterial, dislipemia.

Complicaciones microvasculares: retinopatía, nefropatía y neuropatía (sensorial, incluida la historia de lesiones del pie; autonómica, que incluye disfunción sexual y gastroparesia).

Complicaciones macrovasculares: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.

³²Standars of Medical Care in Diabetes 201. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Diabetes Care January Diabetes Care 2017;40(Suppl. 1):S25–S32 | DOI: 10.2337/dc17-S006 .

En mujeres en edad fértil evaluar la anticoncepción y planificar el embarazo

Exámen físico:

Altura, peso e IMC; crecimiento y desarrollo puberal en niños y adolescentes.

Determinación de la presión arterial, incluidas mediciones ortostáticas cuando están indicadas
Fondo de ojos. ***

Palpación de tiroides.

Exámen de la piel (por ejemplo, detectar acantosis nigricans, evaluar los sitios de inyección de insulina o sitios de inserción del set de infusión).

Exámen integral del pie:

- ▶ Inspección
- ▶ Palpación de los pulsos pedio y pulsos tibiales posteriores
- ▶ Presencia / ausencia de reflejos rotulianos y de Aquiles
- ▶ Determinación de la propiocepción, vibración y sensación de monofilamento.

Evaluación de laboratorio:

A1C, si no se realizó en los últimos 3 meses o en el último año.

Perfil lipídico en ayunas, que incluye colesterol total, LDL y HDL y triglicéridos, según sea necesario.

Pruebas de función hepática.

Proporción de albúmina urinaria/creatinina urinaria.

Creatinina sérica y tasa estimada de filtración glomerular.

La hormona estimulante de la tiroides en pacientes con diabetes tipo 1.

* La evaluación médica integral idealmente sería adecuada en la primera consulta, pero puede realizarse en diferentes visitas.

** Consulte el siguiente link para ampliar la información professional.diabetes.org/sites/professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf. Acceso 22/12/2017.

*** Dependerá de las competencias del médico o se realizará la interconsulta con otro profesional médico.

Tabla N°2: Examen físico y seguimiento de las personas con DMT2			
Procedimiento	Inicial	Cada tres o cuatro meses (1)	Anual
Historia clínica(HC) completa	X		
Medir circunferencia de cintura	X	X	
Examen físico completo	X		X
Talla	X		
Peso e IMC	X	X	X
Tensión arterial (2)	X	X	
Pulsos periféricos	X		X
Inspección del pie	X	X	X
Sensibilidad del pie (monofilamento)	X		X
Reflejo aquileano y patelar	X		X
Fondo de ojos (3)	X		X
Agudeza visual	X		X
Examen odontológico	X		X
Glucemia	X	X	X
HbA1C (4)	X	X	
Orina completa (5)	X		X
Perfil lipídico	X		X
Filtrado glomerular	X		X
Microalbuminuria (6)	X		X
Creatinina	X		X
Electrocardiograma	X		X
Intervenciones educativas	X	X	
Reforzamiento de conocimientos y actitudes. Educación.	Permanente		
Evaluación psicosocial	X		X

Fuente: Gagliardino JJ y cols. Diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. 2005.
 Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DMT2. Para el Primer Nivel de Atención. Versión breve. Adaptación personal.

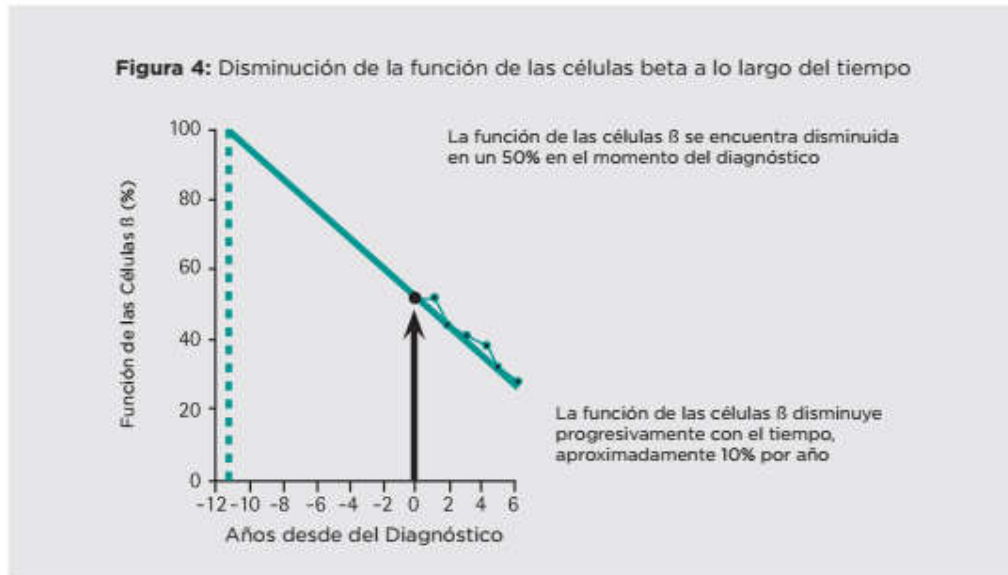
Insulinoterapia

La DMT2 es una enfermedad crónica, de carácter progresivo, caracterizada por un sostenido deterioro de la función beta-pancreática. En el momento del diagnóstico la función de las células beta se encuentra reducida en un 50%, disminuyendo luego aproximadamente un 10% por año.

El tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 incluye educación, evaluación de complicaciones microvasculares y macrovasculares, normalización de la glucemia, minimización de factores cardiovasculares y otros factores de riesgo a largo plazo, y evitar fármacos que pueden agravar las anomalías del metabolismo de la insulina o los lípidos. La reducción de peso, la dieta y la medicación oral se pueden usar para mejorar el control glucémico, aunque la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 no logran mantener los objetivos glucémicos después de una respuesta inicial exitosa a la terapia. Las opciones terapéuticas para tales pacientes incluyen

agregar un segundo o tercer agente oral o un agente inyectable, incluida la insulina, o cambiar a insulina³³.

El agotamiento progresivo del páncreas explica por qué, a lo largo del seguimiento de los pacientes con diabetes tipo 2, muchos de ellos no consiguen con fármacos orales un control glucémico adecuado y requieren utilizar insulina.



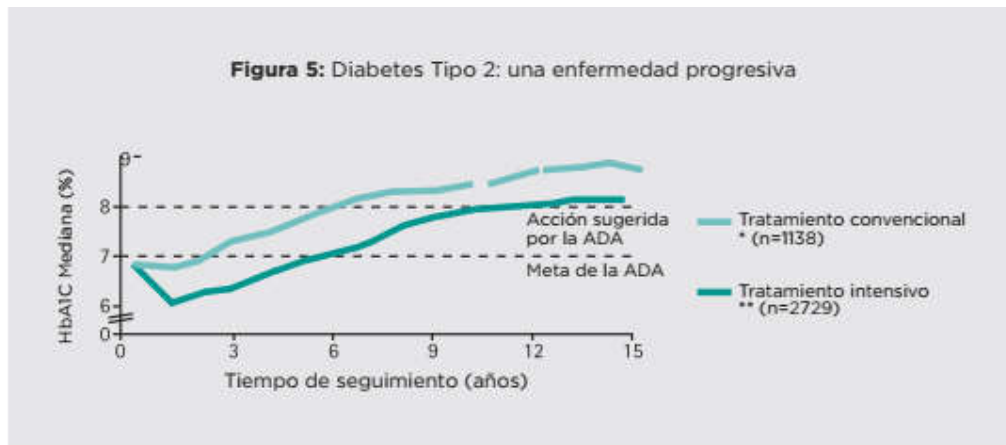
Fuente: Holman RR. Diabetes Res Clin Pract. 1998; 40(1):S21-S25.; UKPDS. Diabetes. 1995;44:1249-1258. Adaptación personal.

En el estudio UKPDS se observó que la función de las células beta continúa disminuyendo aunque se realice una intervención intensiva. A los 9 años de seguimiento sólo el 8% de los pacientes mantenían un nivel adecuado de HBA1C sólo con tratamiento no farmacológico.

En el grupo tratado con sulfonilureas o con metformina se observó que el 45% de los pacientes necesitó combinar dos o más fármacos para controlar su glucemia.

Al inicio del tratamiento el 30% de los pacientes utilizaba insulina, pero a los 5 años el 50% la utilizaba.

³³David K McCulloch, Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 23/01/2019



Fuente: UKPDS, ADA, American Diabetes Association. Lancet. 1998;352:837-853. Adaptación personal.

La insulina se utiliza en el tratamiento de pacientes con diabetes de todo tipo. La necesidad de insulina depende del equilibrio entre la secreción de insulina y la resistencia a la insulina. Todos los pacientes con diabetes tipo 1 necesitan tratamiento con insulina de forma permanente, a menos que reciban un trasplante de páncreas de islote o de órgano completo; muchos pacientes con diabetes tipo 2 necesitarán insulina ya que su función de las células beta disminuye con el tiempo³⁴.

El tratamiento inicial de la diabetes tipo 2 debe comenzar con la dieta, la reducción de peso y el ejercicio, que pueden alcanzar los niveles objetivo de A1C si el cumplimiento es óptimo. La terapia con metformina (en ausencia de contraindicaciones) puede iniciarse, al mismo tiempo que la intervención en el estilo de vida, en el momento del diagnóstico de la diabetes³⁵. Siempre y cuando las condiciones clínicas del paciente no requieran otro tratamiento inicial.

La insulina se secreta de forma pulsátil; los pulsos ocurren en condiciones basales (sin estímulo) y en respuesta a las comidas (con estímulo). La secreción basal de insulina representa aproximadamente el 50 % de la producción de insulina durante las 24 horas, y el resto corresponde a las excursiones prandiales (durante la comida).

El término "terapia intensiva de insulina" se ha utilizado para describir regímenes complejos que separan la administración de insulina basal (administrada de una a dos inyecciones diarias de insulina de acción intermedia o prolongada) con dosis superpuestas de insulinas de acción rápida o corta tres o más veces al día antes de las comidas para limitar las excursiones glucémicas posprandiales. Si bien los regímenes intensivos se utilizaron inicialmente para pacientes con diabetes tipo 1, también se utilizan en determinados pacientes con diabetes tipo 2.

Tipos de insulina

La insulina es una hormona segregada por los islotes del páncreas, fue descubierta en 1921. Luego de unos años se descubrió como prolongar su efecto a través del agregado de protamina y zinc. Posteriormente se fueron mejorando los métodos de extracción de la insulina obteniéndose así insulina de páncreas de animales. Hoy en día se desarrollan otros tipos de insulinas que superaron la de origen animal.

La velocidad de absorción de la insulina dependerá del tipo de insulina, la dosis, la concentración, el volumen inyectado, la técnica de aplicación y el flujo circulatorio. Es importante tener en cuenta que el sitio de aplicación se encuentra relacionado con la absorción. Existen diferencias

³⁴ McCulloch, D. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. /www.uptodate.com. Acceso 8/01/2019

³⁵ McCulloch, D. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

regionales del flujo sanguíneo que modifican la absorción.

Hay 4 zonas de inyección en el cuerpo para aplicar la insulina:

- El abdomen
- Los glúteos
- Los brazos y
- Los muslos de las piernas.

El abdomen es la zona donde la insulina se absorbe más rápidamente. Los brazos son algo menos rápidos, también. En comparación con los glúteos que son lentos de absorción y las piernas son más lentas todavía.

La insulina se debe inyectar en el tejido celular subcutáneo. y no en el músculo, excepto en situaciones de urgencias.

Los sitios de inyección recomendados son:

- Glúteos: Parte superior y externa. Es el lugar más recomendado para las insulinas de acción lenta dado que es el lugar donde la insulina se absorbe más despacio.
- Muslos: Zona anterior y latero-externa. Para insulinas de acción lenta.
- Brazos: Zona externa-superior de los brazos. Insulinas de acción rápida.
- Abdomen: Insulinas de acción rápida. Es el lugar donde la insulina se absorbe más rápidamente.

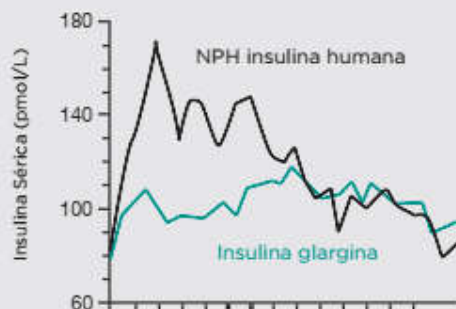
Es importante en el tratamiento crónico, rotar el sitio de aplicación semanalmente, considerando que el día que por ejercicio se utilizará una región con mayor intensidad se aplicará la insulina en otra zona; por ejemplo, si el paciente va a realizar bicicleta o correrá, se deberá aplicar la insulina en abdomen o parte superior de los glúteos.

No aplicar en zonas de cicatrices o heridas, sobre lunares o en el músculo.

Insulina humana versus análogos

El tiempo hasta el pico y la duración de la acción de las preparaciones de insulina humana (NPH e insulina regular) no replican la secreción de insulina endógena basal y postprandial. Por lo tanto, se desarrollaron análogos de insulina (lispro, aspártica, glulisina, glargina, detemir, degludec). Los análogos de acción muy rápida tienen una duración de acción más rápida y corta que la insulina regular para la cobertura previa, mientras que los análogos de acción prolongada tienen un perfil más largo y más plano que la NPH para la cobertura basal, como se observa en la siguiente figura.

Figura 6: Tiempo de acción para insulina NPH y glargina



Fuente: Heinemann L, and colls. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care 2000; 23:644.

En la figura se puede observar que la insulina glargina, luego de aplicar la misma dosis por vía subcutánea en comparación con NPH, no presenta prácticamente picos.

Para producir una preparación de insulina con un inicio más rápido y una duración de acción más corta que la insulina regular, se realizaron modificaciones en la molécula de insulina, para evitar la formación de hexámeros o polímeros que ralentizan la absorción y retrasan la acción^{36,37}. Como ejemplo, la insulina aspártica es idéntica a la insulina regular humana excepto por una sustitución del ácido aspártico por prolina en la posición B28. Esta sustitución da como resultado una reducción en la formación de hexámeros y, en consecuencia, una absorción más rápida, un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta³⁸. Estos análogos de insulina de acción rápida (insulina lispro, aspártica y glulisina) tienen un inicio de acción dentro de 5 a 15 minutos, acción máxima a los 45 a 75 minutos y una duración de acción de dos a cuatro horas (tabla 3).

³⁶Evans M, and colls. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes Obes Metab. 2011;13(8):677. www.uptodate.com. . Acceso 8/01/2019

³⁷Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. Diabetes Obes Metab. 2006;8(6):611

³⁸Owen WE, Roberts WL. Cross-reactivity of three recombinant insulin analogs with five commercial insulin immunoassays. Clin Chem. 2004;50(1):257

Tabla N° 3. Tipos de Insulina

Tipos de Insulina	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración de acción
Lispro, aspártica y glulisina	5 a 15 minutos	45 a 75 minutos	2 a 4 horas
Regular	Alrededor de 30 minutos	2 a 4 horas	5 a 8 horas
NPH	Alrededor de 2 horas	4 a 12 horas	18 a 28 horas
Insulina glargina	Alrededor de 2 horas	Sin pico	20 a más de 24 horas
Insulina detemir	Alrededor de 2 horas	3 a 9 horas	6 a 24 horas*
Insulina degludec	Alrededor de 2 horas	Sin pico	> a 40 horas

* La duración de la acción depende de la dosis. En dosis más altas (≥ 0.8 unidades / kg), la duración media de la acción es más larga y menos variable (22 a 23 horas).

Fuente: McCulloch, D. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus
www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

*La duración de la acción depende de la dosis. En dosis más altas (≥ 0.8 unidades / kg), la duración media de la acción es más larga y menos variable (22 a 23 horas).

La insulina glargina es idéntica a la insulina humana excepto por la sustitución de glicina por asparagina en la posición A21 y por la adición de dos moléculas de arginina en la cadena B de la molécula de insulina. Estas modificaciones dan como resultado un cambio en el pH tal que, después de la administración subcutánea, la glargina precipita en el tejido, formando hexámeros, lo que retrasa la absorción y prolonga la duración de la acción. Glargina no tiene un pico apreciable y presenta una duración de acción que generalmente dura 24 horas; no se puede mezclar (en la misma jeringa) con insulinas de acción rápida ya que la cinética tanto de la glargina como de la insulina de acción rápida se verá alterada.

La insulina detemir es una insulina acilada; la cadena lateral de ácido graso permite la unión de albúmina y da como resultado la prolongación de la acción. Es considerablemente menos potente que la insulina humana y, por lo tanto, está formulado con una relación molar de 4: 1 (es decir, una unidad detemir contiene cuatro veces más moléculas de insulina detemir que una unidad de cualquier otra insulina). Comparado con glargina, tiene un pico notable y rara vez dura 24 horas. Los ensayos clínicos en pacientes con diabetes tipo 1 han sugerido que las inyecciones dos veces al día pueden ser necesarias para lograr una cobertura de frecuencia basal aceptable y un control glucémico óptimo³⁹. En la diabetes tipo 2, donde la secreción endógena de insulina puede enmascarar cualquier deficiencia en la insulina basal, los datos son menos claros⁴⁰. Sin embargo, en nuestra experiencia clínica, detemir también a menudo requiere la administración dos veces al día en pacientes con diabetes tipo 2. Detemir no se puede mezclar con insulinas de acción rápida ya que la cinética tanto de la insulina detemir como de la insulina de acción rápida se verá alterada⁴¹.

La insulina degludec es casi idéntica a la insulina humana, excepto por la eliminación del último aminoácido de la cadena B y la adición de un enlace de glutamil de LysB29 a un ácido graso hexadecanodioico. Esta característica le permite formar multihexámeros solubles en el sitio de inyección, a partir de los cuales los monómeros se separan lentamente y son absorbidos. Esta propiedad confiere una acción de larga duración (> 40 horas) y reduce la variabilidad en la concentración plasmática con una dosis diaria. En contraste con las insulinas glargina y detemir,

³⁹Sanches AC, and colls. Revisiting the efficacy of long-acting insulin analogues on adults with type 1 diabetes using mixed-treatment comparisons. Diabetes Res Clin Pract. 2011 Dec;94(3):333-9. Epub 2011 Oct 11

⁴⁰Swinnen SG, and colls. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus Cochrane Database Syst Rev. 2011

⁴¹Evans M, and colls. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes Obes Metab. 2011;13(8):677. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

degludec puede mezclarse con insulinas de acción rápida sin alterar la cinética de degludec o de la insulina de acción rápida⁴². El estudio Devote concluyó que entre los pacientes con diabetes tipo 2 con alto riesgo de eventos cardiovasculares, la insulina degludec no fue inferior a la glargina con respecto a la incidencia de eventos cardiovasculares mayores y si redujo los episodios de hipoglucemia severa, significativamente.

Indicaciones de insulina⁴³

Una pregunta difícil es cuándo usar la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. Este trastorno se caracteriza por la resistencia a la insulina y la deficiencia relativa de insulina. La terapia debe comenzar con una dieta, reducción de peso y ejercicio, que con frecuencia puede inducir a la normoglucemia si el cumplimiento es óptimo. La metformina, en función de su perfil de seguridad, el efecto neutro con respecto al aumento de peso y la capacidad para disminuir la glucemia, se recomienda al principio del curso de la diabetes tipo 2. Los pacientes con hiperglucemia persistente a menudo comienzan con un segundo fármaco hipoglucemiante oral o un agente inyectable, que posiblemente incluya insulina "basal", que está destinada a complementar la insulina endógena⁴⁴.

1) Hiperglucemia persistente con los agentes orales: los agentes orales se vuelven menos efectivos a medida que disminuye la función de las células beta. Las opciones terapéuticas para los pacientes se encuentran en la terapia inicial con la intervención de estilo de vida y la metformina son agregar un segundo agente oral o inyectable, incluida la insulina, o cambiar a la insulina. No hay consenso sobre qué opción es más efectiva. Sin embargo, la insulina es el medicamento de segunda línea preferido para pacientes con A1C > 8,5 % o con síntomas de hiperglucemia a pesar de la titulación de metformina. Los pacientes deben ser conscientes de que iniciar la insulina no representa un "fracaso" personal y que la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 eventualmente requerirán insulina exógena, debido a la disminución de la producción endógena de insulina⁴⁵.

2) Tratamiento inicial: la insulina, en lugar de los fármacos hipoglucemiantes orales, puede estar indicada para el tratamiento inicial de algunos pacientes con diabetes tipo 2, dependiendo de la gravedad de la alteración metabólica inicial. La insulina se debe considerar especialmente para pacientes que presentan un nivel de A1C > 9.5 %, glucosa en plasma en ayunas > 250 mg / dl, glucosa aleatoria consistentemente > 300 mg / dl, cetonuria, o con pérdida de peso no planificada en asociación con hiperglucemia.

3) Dificultad para distinguir el tipo de diabetes: en pacientes en los que es difícil distinguir el tipo 1 de la diabetes tipo 2 (pacientes que tienen bajo peso, están bajando de peso o tienen cetosis), se requiere un tratamiento inicial con insulina.

La insulino terapia es una opción de tratamiento toda vez que la HbA1C no se pueda sostener menor o igual a 7% con dieta, actividad física y metformina con o sin otros hipoglucemiantes orales en dosis tolerables para el paciente⁴⁶.

La Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención recomienda indicar terapia con insulina a todo paciente con DMT2 que no alcanza metas glucémicas preestablecidas con dosis máxima combinadas de antidiabéticos orales.

⁴² Evans M, and colls. A review of modern insulin analog pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. Diabetes ObesMetab. 2011;13(8):677. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

⁴³ McCulloch, D. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

⁴⁴ McCulloch, D. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

⁴⁵ McCulloch, D. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 08/01/2019

⁴⁶Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud. Detección temprana y seguimiento de Factores de Riesgo Cardiovascular y Enfermedades Oncológicas en el PNA. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2014

Régimen de insulina

Como recomendación es importante familiarizarse con un número limitado de regímenes para facilitar el abordaje de las preferencias del paciente, su estilo de vida y utilizarlos consistentemente para adquirir competencias y enfrentar las barreras por falta de conocimiento.

Las diferencias glucémicas logradas entre los diferentes regímenes de insulina, suponiendo que estén adecuadamente titulados, son modestas. La mayoría de los estudios brindan información sobre la disminución de la glucemia, pero no brindan información sobre los efectos de diversos regímenes de insulina sobre las complicaciones microvasculares o macrovasculares o la mortalidad. Cuando se han encontrado diferencias en los niveles de A1C, a menudo se compensan con los eventos adversos (hipoglucemia, aumento de peso)⁴⁷.

Régimen inicial

El esquema debe ser individual y debe considerar la edad del paciente, comorbilidades, actividades que realiza, expectativa de vida, habilidades en la aplicación de insulina, tendencia a las hipoglucemias graves, embarazo, interurrencias, estado nutricional, educación diabetológica, recursos económicos, entre otros⁴⁸.

Pacientes con hiperglucemia persistente a pesar del tratamiento hipoglucemiante oral se les puede:

- Agregar insulina a la medicación oral.
- o
- Suspender el medicamento oral y comenzar con la insulina.

El fundamento de la combinación de medicamentos orales e insulina es que, al suprimir la producción de glucosa hepática, el paciente puede conservar la conveniencia de los agentes orales al mismo tiempo que minimiza los requerimientos totales de insulina y el aumento de peso⁴⁹. Ante la asociación se puede mantener o disminuir la dosis de medicamentos orales. En general se asocia a insulinosensibilizadores dado que el paciente con DMT2 tiene insulinoresistencia, no se aconseja la suspensión de toda medicación oral.

La metformina a menudo se continúa con la adición de un segundo agente, incluida la insulina. Otros agentes que incluyen sulfonilureas, tiazolidindionas, agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) y co-transportadores de sodio-glucosa 2 (SGLT2) también pueden continuarse cuando la insulina es agregada, aunque las ventajas putativas de hacerlo pueden no merecer el costo incrementado. Las sulfonilureas generalmente se suspenden, especialmente cuando se inicia la insulina preprandial.

Para los pacientes que están iniciando la insulina (además de los agentes orales, en lugar de los agentes orales, o como tratamiento inicial), se puede iniciar con insulina basal en lugar de la prandial. Ya sea insulina NPH o detemir administrada a la hora de acostarse, o insulina glargina o degludec administrada por la mañana o antes de acostarse, es un régimen inicial razonable. La elección de la insulina basal se basa en la disponibilidad, la preferencia del paciente y el costo. Las modificaciones posteriores se pueden hacer de acuerdo con los valores de glucosa en sangre en ayunas y A1C. Aunque la insulina basal y prandial son igualmente efectivas para

⁴⁷David K McCulloch, Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Acceso 23/01/2019

⁴⁸Terapéutica Racional en Atención Primaria de la Salud. Detección temprana y seguimiento de Factores de Riesgo Cardiovascular y Enfermedades Oncológicas en el PNA. Ministerio de Salud de la Nación. Año 2014

⁴⁹Hemmingsen B, and colls. Comparison of metformin and insulin versus insulin alone for type 2 diabetes: systematic review of randomized clinical trials with meta-analyses and trial sequential analyses. BMJ. 2012;344:e1771. Epub 2012 Apr 19.

mejorar la A1C, la insulina basal se asocia con una mayor satisfacción del paciente y menor hipoglucemias^{50 51}. La iniciación de la terapia de insulina con insulina basal tiene la ventaja de la conveniencia y la simplicidad en pacientes que usan insulina por primera vez.

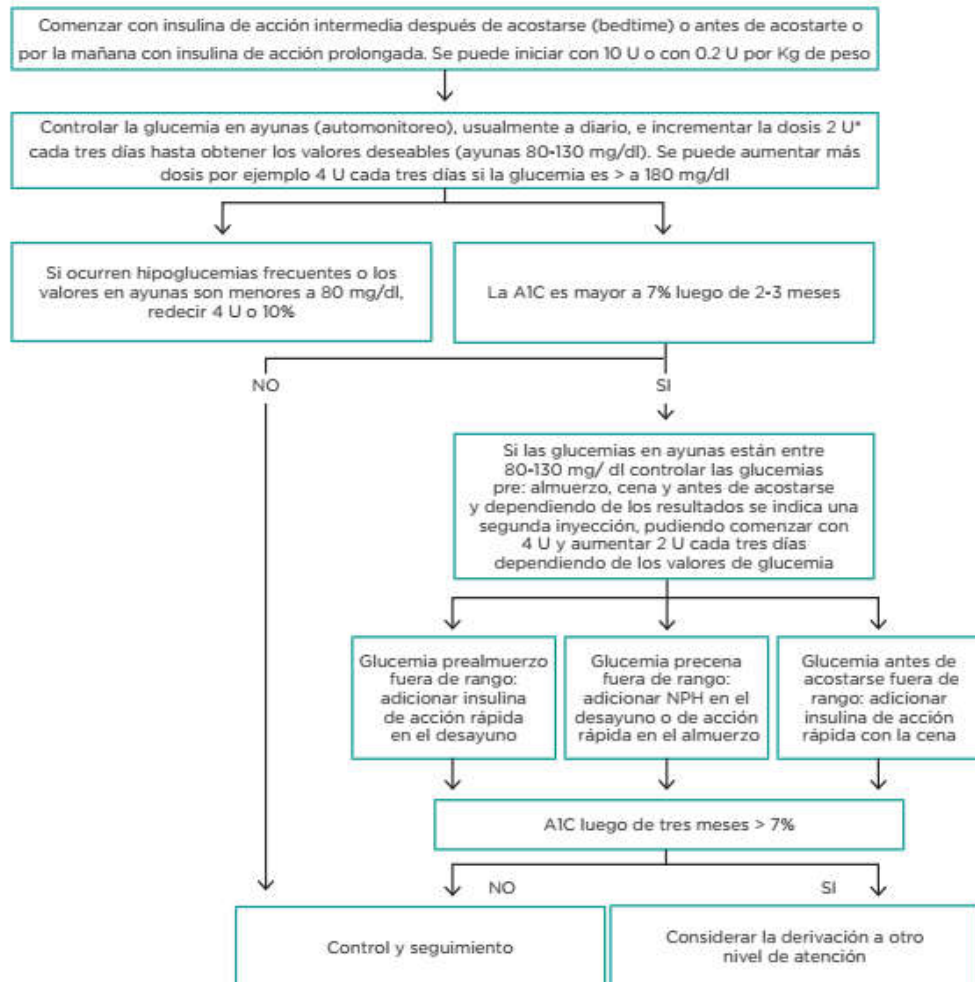
Preferentemente, como régimen inicial, se indica insulina NPH nocturna (bedtime), para disminuir la insulinoresistencia de la madrugada y así disminuir la producción hepática de glucosa matinal.

Ver el siguiente algoritmo de tratamiento para comenzar o continuar con el tratamiento con insulina

⁵⁰Holman RR, and colls. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009;361(18):1736. Epub 2009 Oct 22

⁵¹Bretzel RG, and colls. Once-daily basal insulin glargine versus thrice-daily prandial insulin lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomized controlled. Lancet. 2008;371(9618):1073

Algoritmo: Inicio y ajuste de los regímenes de insulina en la diabetes mellitus tipo 2



* Si se utiliza insulina degludec el aumento de dosis es cada 5-7 días.

Fuente: McCulloch, D. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. www.uptodate.com. Adaptación personal. Acceso 20/01/2019

Elección de la insulina

Insulinas basales

► Dependerá fundamentalmente del conocimiento que posea el médico, del estilo de vida del paciente, de las comorbilidades, de la capacidad de tomar decisiones, si vive solo o acompañado y del costo sanitario.

Glargine o detemir versus NPH: los metanálisis de ensayos en pacientes con diabetes tipo 2 que comparan insulina glargina o detemir una vez al día con insulina NPH una o dos veces al día informan un control glucémico similar entre los grupos^{52,53}. Sin embargo, las tasas de hipoglucemia general y nocturna sintomática, aunque relativamente infrecuentes con insulina basal, fueron menores en los pacientes tratados con insulina glargina o detemir en comparación con NPH^{54,55}. Por lo tanto, aunque la insulina NPH de acción intermedia se ha usado comúnmente antes de acostarse para complementar el tratamiento con medicamentos orales, las insulinas de acción más prolongada, como insulina glargina (una vez al día) y detemir (una o dos veces al día), añadidas a agentes orales son igualmente efectivas para reducir los valores de A1C y puede causar menos hipoglucemia nocturna, aunque a un costo mayor^{56,57,58}.

Glargine versus degludec: otra insulina basal de acción más prolongada, la insulina degludec. Parece tener una eficacia glucémica similar a la de la insulina glargina y, una tasa menor de hipoglucemia^{59,60}.

Insulinas prandiales

Para los pacientes que están iniciando con el tratamiento de insulinización, (además de los agentes orales, en lugar de los agentes orales, o como tratamiento inicial) se recomienda iniciar la insulina basal en lugar de la prandial. Sin embargo, si se prefiere la adición de insulina prandial a los agentes orales, se puede administrar antes de la comida la insulina de acción rápida (regular) o antes, durante o inmediatamente después la de acción ultrarrápida. El objetivo de este esquema es el de controlar la excursión glucémica posprandial (como responsable de mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares). Con este esquema el paciente deberá aplicarse insulina mínimo dos veces al día: prealmuerzo y precena y en algunas situaciones puede dificultar la adherencia al tratamiento.

⁵²Rosenstock J, and colls. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950.

⁵³Singh SR, and colls. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(4):385.

⁵⁴Rosenstock J, and colls. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(4):950.

⁵⁵Singh SR, and colls. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ*. 2009;180(4):385.

⁵⁶Gale EA. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ*. 2012;345:e4611. Epub 2012 Sep 11.

⁵⁷Haak T, and colls. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(1):56.

⁵⁸Philis-Tsimikas A, and colls. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006;28(10):1569.

⁵⁹Marso SP, and colls. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *NEngl J Med*. 2017;377(8):723. Epub 2017 Jun 12.

⁶⁰Ratner RE, and colls. Hypoglycaemia risk with insulin degludec compared with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a pre-planned meta-analysis of phase 3 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(2):175. Epub 2012 Dec 3.

Insulinas premezclas

Para algunos autores las insulinas premezcladas no se usan inicialmente debido a la flexibilidad limitada para ajustar las dosis. Los regímenes de insulina premezclados con combinaciones fijas de insulina de acción rápida o corta con insulina de acción prolongada o intermedia aportan dos picos de actividad de la insulina con una sola inyección, aunque en la práctica los picos de las insulinas de acción rápida e intermedia tienden a fusionarse y formar un pico único de acción de la insulina. Para otros puede ser una buena opción en muchos pacientes con DM2 con el objetivo de mejorar las excursiones posprandiales y al mismo tiempo aportar insulina de acción intermedia para frenar la producción hepática de glucosa posterior.

Ejemplos de tratamientos combinados recomendados para el Primer Nivel de Atención

Metformina + insulina NPH bedtime

Metformina + insulina basal + insulina prandial

Metformina + gliptinas + insulina basal

Metformina + (-) DPPIV + insulina basal.

Metformina + sulfonilureas + insulina basal

Según la formación adquirida otras insulinas podrán emplearse en el PNA.

► La metformina es el fármaco de primera elección siempre que no presente contraindicaciones e intolerancia.

En aquellos pacientes en que la pérdida de peso sea un aspecto esencial de la terapia, el tratamiento con un agonista GLP-1 (liraglutide) dado que está demostrado el descenso de peso con la utilización de los mismos. En estos casos el costo del tratamiento es elevado.

Ajuste y control de dosis

Se hace evaluando los valores de glucemia capilar:

Realizar automonitoreos previo al desayuno: para el control de NPH nocturna.

Realizar automonitoreos previos al almuerzo y merienda: para el control de NPH matinal.

Realizar automonitoreos previos a la cena: para el control de NPH del almuerzo.

Los monitoreos dos horas después de las comidas: para el control de la insulina rápida u ultrarápidas.

Los monitoreos previos al desayuno también se utilizan para el control de las insulinas degludec, detemir y glargina.

Preservación de la insulina

Alejada de la luz solar.

Temperatura de 2 a 8° C.

Se puede conservar a temperatura ambiente la insulina que se encuentra en uso si, la

temperatura es inferior a los 30 C hasta 30 días

Nunca se debe congelar.

Los viales de insulina se conservan en la heladera lejos del congelador, si no fuera posible, mantener a temperatura ambiente lejos de los rayos solares; en los viajes es conveniente transportarla con frío en una conservadora. En el caso de los cartuchos para lapicera no necesitan conservarse en una heladera, se pueden mantener y transportar a temperatura ambiente.

Vías de administración de la insulina

Endovenosa: se utiliza en situaciones de emergencia como cetoacidosis, acidosis química, cirugías.

Subcutánea: se utiliza para el tratamiento crónico.

Intramuscular: se utiliza en situaciones de emergencia como cetoacidosis, acidosis química, cirugías.

Para la aplicación existen jeringas específicas (1cc) para insulina con escala de 40 – 80 o 100 UI/cc o lapiceras con cartuchos descartables o prellenadas. Las insulinas que vienen en frasco tienen un volumen de inyección y concentración de 40, 80 y 100 unidades. Deben coincidir los frascos con las jeringas a utilizar, es decir frasco de 40 U con jeringas de 40.

Recomendaciones para su aplicación

- Higiene adecuada de manos y sitio de aplicación.
- Homogeneizar en el caso de insulina NPH o bifásicas.
- En caso de realizar una mezcla artesanal primero cargar en la jeringa la insulina regular y luego la NPH o lenta. Aplicar la mezcla inmediatamente para evitar que se alteren los tiempos de acción de cada insulina
- La aplicación deberá realizarse en forma perpendicular al plano de la piel, es decir a 90 grados, se puede aplicar a 45 grados en el caso de niños y personas delgadas para evitar administrar en el músculo. La jeringa o lapicera debe permanecer durante 5-10 segundos en el tejido celular subcutáneo, para asegurar el ingreso de la dosis total
- Para evitar el dolor en el sitio de aplicación: administrar la insulina a temperatura ambiente, que no existan burbujas en la jeringa, aguardar que el alcohol tópico se evapore, que el músculo se relaje, que la aplicación sea rápida
- Rotar el sitio de aplicación.
- Cambiar la aguja con cada aplicación.

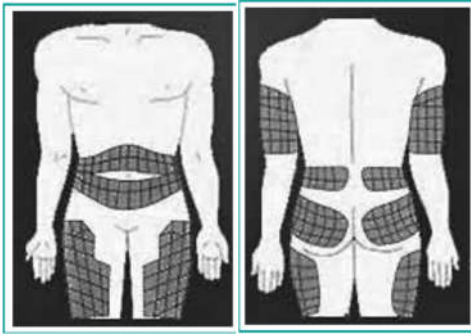
Sitios de aplicación

Zona deltoidea.

Cara anterior de los muslos.

Abdomen: es el área que se absorbe con mayor rapidez

Glúteos.



Horario de comidas y aplicación

Insulina regular: 20 a 30 minutos antes de las comidas.

Insulinas de acción ultrarrápidas (lispro, aspártica, glulisina): 10-15 minutos antes, durante o inmediatamente luego de las comidas.

Insulina NPH: se sugiere aplicarla antes de la cena (si ésta se realiza tarde) o antes de acostarse.

Insulina degludec, glargina y levemir: se pueden aplicar sin relación con las comidas, principalmente degludec, la más estable de los análogos lentos.

Evaluación del control metabólico

Existen dos pruebas principales disponibles para el equipo de salud y los pacientes que permiten evaluar la eficacia del plan de tratamiento sobre el control glucémico:

- El automonitoreo glucémico (AMG)
- La HbA1C: es el método de elección para evaluar el control glucémico (no en embarazadas), dado que permite estimar la glucemia promedio al que está expuesto un individuo a lo largo de las 24 horas, por 90 -120 días. En función del promedio de glucemias diario se puede estimar el valor que tendría la HbA1C. La HbA1C tiene un fuerte valor predictivo de complicaciones.

Tabla N°4: Correlación entre los niveles de HbA1C y los niveles medios de glucosa plasmática	
Porcentaje de HbA1C	Promedio de Glucemia (mg/dl)
4	60
5	90
6	120
7	150
8	180
9	210
10	240
11	270
12	300
13	330

Fuente: Gagliardino JJ y cols. Diabetes y otros factores de riesgo cardiovascular. 2005.

Tanto la glucemia plasmática en ayunas como la glucemia plasmática postprandial tiene relación con los niveles de HbA1C.

La relación entre glucemia postprandial y los niveles de HbA1C ha sido demostrada, resultando evidente que en valores bajos o moderadamente elevados de HbA1C (hasta 8,3%), la glucemia postprandial es responsable de más del 50% de la glicación de la hemoglobina⁶¹.

En las guías de la Asociación Americana de Diabetes se enfatiza la conveniencia de investigar la glucemia postprandial cuando la HbA1C no se encuentra en los valores recomendados, aunque las glucemias en ayunas y preprandiales sean aceptables.

Recomendaciones⁶²

- Realice la prueba A1C al menos dos veces al año en pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento (y que tienen un control glucémico estable).
- Realice la prueba A1C trimestralmente en pacientes cuya terapia haya cambiado o que no cumplan con los objetivos glucémicos.
- Las pruebas en el punto de atención para A1C brindan la oportunidad de cambios de tratamiento más oportunos.

⁶¹Monnier L, Lapinski H, Collette C. Contribution of fasting and posprandial plasma glucose increments of the Overall diurnal hyper- glycemia of type 2 dia- be- tic patients. Diabetes Care2003;3:881-88

⁶² American Diabetes Association annual clinical practice guidelines now available: Access the Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Acceso 17/01/2019

Objetivos de Hb A1C

Recomendaciones⁶³

- Un objetivo A1C razonable para muchos adultos (no embarazadas) es **<7%**.
- Objetivos A1C **más estrictos** (como <6.5%) para pacientes individuales seleccionados si esto se puede lograr sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento (es decir, polifarmacia). Los pacientes apropiados podrían incluir a aquellos con diabetes de corta duración, diabetes tipo 2 tratada solo con estilo de vida o metformina, larga vida útil o sin enfermedad cardiovascular significativa.
- Los objetivos A1C **menos estrictos** (como <8% pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de **hipoglucemia** severa, esperanza de vida limitada, complicaciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, condiciones comórbidas extensas o diabetes de larga duración en quienes el objetivo es difícil de lograr a pesar de la educación para el autocontrol de la diabetes, el control adecuado de la glucosa y las dosis efectivas de múltiples agentes reductores de la glucosa, incluida la insulina.

También debe realizarse el control de otros factores de riesgo que inciden en el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares.

Tabla N°6: Objetivos del control de otros factores de riesgo	
Factores de Riesgo	Objetivos del control
Colesterol total	<185 mg/dl
LDL	<100 mg/dl
HDL	>40 mg/dl Hombre; >50 mg/dl Mujer
Triglicéridos	<150 mg/dl
Presión arterial	<130/80 mmHg <120/70 mmHg en presencia de nefropatía.
Peso (IMC=Kg /m ²)	IMC<25
Cintura	<102 cm Hombre ; <88 cm Mujer
Consumo de tabaco	No

Fuente: García Soidán, F. Diabetes Mellitus tipo 2. Fistera: Atención Primaria de Salud en la Red. Guías Clínicas 2009; 9 (23) http://www.fistera.com/guias2/diabetes_mellitus.asp#algo1. Adaptación personal. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care January 2012; 35(1): S11-S63. care.diabetesjournals.org/content/35/Supplement_1/S11.full

⁶³ American Diabetes Association annual clinical practice guidelines now available: Access the Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Acceso 17/01/2019

Complicaciones de la insulinoterapia

Aumento de peso

Entre las causas se puede mencionar:

- El paciente deja de presentar glucosuria que es una forma de perder calorías.
- Si durante el tratamiento presenta hipoglucemias frecuentes consume calorías extras.
- Si el plan de tratamiento incluye correcciones por comida y no se considera el consumo de grasas, también lleva a un aumento de peso.

La magnitud del aumento de peso depende de la intensidad del régimen (dosis y frecuencia de insulina). Existen ensayos médicos que muestran que las preparaciones premezcladas de acción rápida se asociaron con mayor frecuencia al aumento de peso que la insulina o los agentes orales de acción prolongada⁶⁴.

Para prevenir el aumento de peso realizar un plan de alimentación, evitar las hipoglucemias y como parte de la educación del paciente y su entorno enseñar cómo tratarlas y prescribir actividad física.

Hipoglucemias

Un mayor riesgo de hipoglucemia es una posible complicación de la terapia con insulina. Sin embargo, los pacientes con diabetes tipo 2 experimentan menos hipoglucemia que los pacientes con diabetes tipo 1⁶⁵. La insulina basal se asocia con menos hipoglucemia que la insulina prandial. Entre las preparaciones de insulina basal, la insulina glargina, detemir y degludec pueden tener algunas ventajas clínicas relativamente modestas sobre la NPH (hipoglucemia menos sintomática y nocturna) con la desventaja importante de un alto costo.

La Guía de Práctica Clínica Nacional sobre prevención, diagnóstico, y tratamiento de la DMT2 en el primer nivel de atención recomienda que los profesionales y los pacientes que utilizan insulina conozcan el riesgo de hipoglucemias como también saber prevenirlas, identificar precozmente su aparición y su tratamiento.

⁶⁴Qayyum R, and colls. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2008;149(8):549. Epub 2008 Sep 15.

⁶⁵Donnelly LA, and colls. Frequency and predictors of hypoglycaemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a population-based study. Diabet Med. 2005;22(6):749.

Síntomas de hipoglucemia	Causas
<ul style="list-style-type: none"> ■ diaforesis ■ temblores ■ debilidad y fatiga ■ palidez ■ parestesias ■ hambre ■ ansiedad ■ palpitaciones ■ sed ■ nauseas. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ inadecuada dosis de insulina o hipoglucemiantes orales, especialmente sulfonilureas (SU) o meglitinidas ■ no cumplir con el plan de alimentación: comer poco, no comer hidratos de carbono, no respetar los horarios de las comidas o saltarlas ■ realizar actividad física sin precauciones: sin realizar automonitoreo previo (especialmente en pacientes en tratamiento con insulina) aumentar la duración o la intensidad sin haber realizado cambios en la dosis de insulina o SU, no comer hidratos de carbono (HC) durante la actividad física ■ beber alcohol. El alcohol disminuye los niveles de glucosa y bloquea su liberación desde los depósitos.
<p>Ante un episodio de hipoglucemia siempre identificar la causa. La mejor manera de prevenirla es la educación diabetológica</p>	

Factores predisponentes

- personas de edad avanzada
- insuficiencia renal
- tratamiento con insulina o SU
- largo tiempo de evolución de la enfermedad
- control metabólico excesivamente estricto ($HbA1C < 6\%$)
- falta de educación diabetológica
- ausencia o escasa frecuencia de automonitoreo
- antecedentes de hipoglucemias severas.

Tratamiento

La persona, o quien se encuentre con ella, de ser posible deberá controlar de inmediato su glucemia.

-Si la glucemia es menor de 70 mg/dl, administrar, dependiendo de sus condiciones, un vaso de agua con una cucharada sopera de azúcar (20 gramos), un vaso de jugo de frutas con azúcar o gaseosa no dietética (200 ml).

-Ante síntomas muy intensos, indicar que primero incorpore el azúcar y después controle la glucemia.

-Esperar 10 minutos y realizar un nuevo control si la glucemia persiste < 70 o en caso de no poder controlar, pero la persona continúa con síntomas de hipoglucemia, repetir: agua con azúcar o la gaseosa no dietética.

-Esperar otros 10 minutos.

-Si la persona se siente mejor, (ideal volver a realizar una nueva medición de glucemia) puede adelantar la próxima comida o consumir una colación que además contenga proteínas, por ejemplo, una rebanada de pan con queso.

-Si se corrige la glucemia, No suspender el tratamiento.

▶ Cuando la hipoglucemia es severa, es porque requiere ayuda de terceros y hay pérdida de conciencia, no se debe dar nada por la boca por el riesgo de aspiración. Llamar o llevar de inmediato a la persona a un servicio de emergencia.

Si la persona cuenta con ampollas de glucagón: se aplica 1 mg IM, pero debe tenerse en cuenta que, si la persona presenta desnutrición o la hipoglucemia es secundaria a alcohol, la administración de glucagón no dará resultado.

Lipodistrofias

En la zona de inyección puede desaparecer o disminuir el tejido celular subcutáneo (lipoatrofia) o aumentar (lipohipertrofia). En la actualidad debido a la calidad de las insulinas utilizadas su aparición no es frecuente.

Otras complicaciones: Se pueden mencionar abscesos, alergia local o sistémica, edema.

Para tener en cuenta

Cualquiera sea el esquema utilizado el objetivo debe ser lograr una HbA1C de 6.5-7% (según edad del paciente, tiempo de evolución de la enfermedad, comorbilidades) sin dejar de tener presente las situaciones de hipoglucemias.

Utilizar esquemas simples, que puedan ser entendidos por los pacientes.

Utilizar el menor número posible de inyecciones.

No existe un esquema único de insulinización en pacientes con DMT2, por lo tanto, el mismo se debe adaptar a las necesidades de la vida diaria del paciente y a los insumos sanitarios disponibles en cada zona.

La insulina puede ser utilizada sola o en combinación con hipoglucemiantes orales, aunque la combinación de una única dosis de insulina NPH a la hora de acostarse y un régimen de hipoglucemiantes es una opción apropiada.

Adecuar la ingesta de hidratos de carbono y la farmacocinética de las insulinas para evitar hipo o hiperglucemias.

Precaución con el sitio de inyección, el tipo y la dosis de insulina en relación a las características del ejercicio y su horario de realización.

Revisar el sitio de aplicación en las consultas, como también repasar la técnica de aplicación.

Conclusiones ⁶⁶

*La **metformina** debe iniciarse en el momento en que se diagnostica la diabetes tipo 2 a menos que haya contraindicaciones.*

Para la mayoría de los pacientes, esto será **monoterapia** en combinación con modificaciones de estilo de vida. La metformina es eficaz y segura, es económica y puede reducir el riesgo de eventos cardiovasculares y la muerte. La metformina está disponible en forma de liberación inmediata para dosis dos veces al día o como una forma de liberación prolongada que se puede administrar una vez al día.

En comparación con las sulfonilureas, la metformina como tratamiento de primera línea tiene efectos beneficiosos sobre la A1C, el peso y la mortalidad cardiovascular. Hay pocos datos sistemáticos disponibles para otros agentes orales como tratamiento inicial de la diabetes tipo 2.

Los principales **efectos secundarios** de la metformina son la intolerancia gastrointestinal debido a la hinchazón, las molestias abdominales y la diarrea.

El fármaco se elimina por filtración renal y los niveles circulantes muy altos (por ejemplo, como resultado de una sobredosis o insuficiencia renal aguda) se han asociado con **acidosis láctica**. Sin embargo, ahora se sabe que la aparición de esta complicación es muy rara, y la metformina puede usarse de manera segura en pacientes con tasas de filtración glomerular estimadas reducidas (eGFR); la FDA ha revisado la etiqueta de metformina para reflejar su seguridad en pacientes con **eGFR ≥ 30 ml / min / 1.73 m²**.

Un ensayo aleatorizado reciente confirmó las observaciones previas de que el uso de metformina está asociado con la **deficiencia de vitamina B12** y el empeoramiento de los síntomas de la neuropatía. Esto es compatible con un informe reciente del Estudio de Resultados del Programa de Prevención de la Diabetes (DPPOS) que sugiere pruebas periódicas de vitamina B12.

En pacientes con **contraindicaciones o intolerancia** a la metformina, la terapia inicial debe basarse en factores del paciente; considere una droga de otra clase.

Cuando A1C es $\geq 1.5\%$ por encima del objetivo glucémico muchos pacientes requerirán una terapia de combinación dual para alcanzar su nivel A1C objetivo.

La **insulina** tiene la ventaja de ser eficaz cuando otros agentes no lo son y debe considerarse como parte de cualquier régimen de combinación cuando la hiperglucemia es grave, especialmente si están presentes las características catabólicas (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis).

Considere iniciar el tratamiento con **insulina** cuando la glucosa en sangre sea ≥ 300 mg / dL o A1C sea $\geq 10\%$ o si el paciente tiene síntomas de hiperglucemia (es decir, poliuria o polidipsia), incluso en el momento del diagnóstico. o temprano en el curso del tratamiento. A medida que se resuelve la toxicidad de la glucosa, a menudo es posible simplificar el régimen y / o cambiar a agentes orales.

⁶⁶ American Diabetes Association annual clinical practice guidelines now available: Access the Standards of Medical Care in Diabetes—2019. Acceso 17/01/2019

Casos clínicos

1) Marcelo de 41 años consulta al centro de salud para realizar un control. Refiere que camina poco, fuma 8 cigarrillos por día. Su abuelo tenía HTA y falleció hace 5 años de un infarto a los 82 años y su papá tiene DMT2. Come diariamente fideos, papas y carne, no le gustan los vegetales y cada tanto come frutas. Al examen físico presenta: TA: 130-80 mm Hg en 2 oportunidades, Peso: 98kg, Talla: 172 cm. Circunferencia de cintura: 118cm.

¿Qué factores de riesgo presenta Marcelo para desarrollar diabetes?

.....
.

Calcular el IMC

.....
.

.....
..

Utilizando la CEPS-AP codifique los problemas de salud/motivo de consulta Marcelo

.....

¿Presenta HTA?

.....
.....

Recuerde definir si el paciente se encuentra en prevención primaria o secundaria y su riesgo global de presentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Para estimar el riesgo global, utilice la “Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular”. (OMS. Ginebra 2007). Adaptación realizada para la República Argentina por la Dirección de Promoción y Control de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud de la Nación, que utilizamos en la Fascículo Uno.

Estratifique el riesgo cardiovascular

.....
.....

¿Cuál es la prueba diagnóstica más apropiada para determinar la presencia de DMT2?

.....
.....

1er paso. Defina el/los problemas de salud que Marcelo presenta en esta consulta.

.....
.....

2do paso. ¿Cuáles serían sus objetivos terapéuticos con este paciente?

.....
.....

3er paso. ¿Qué conducta terapéutica adoptaría para conseguir los mismos?

.....
.....

4to paso. Realice la prescripción.

.....
.....

5to paso. Dé instrucciones al paciente.

.....
.....

6to paso. ¿Cómo va a realizar el seguimiento del tratamiento?

.....
.....

Marcelo concurre en una segunda visita con una glucemia en ayunas, como parte de los estudios complementarios que usted le solicitó de 121mg/dl. ¿Qué conducta diagnóstica adoptaría? ¿Por qué?

.....
.....

2) Teresa tiene 53 años y presenta DMT2 diagnosticada hace 6 meses. Refiere que cuando le hicieron el diagnóstico ella presentaba poliuria, polidipsia y había bajado 10 kilos en tres meses. Le indicaron metformina 850 mg dos veces por día, almuerzo y cena, la cual suspendió al mes por diarrea y comenzó a tomar glibenclamida 10 mg/día como tomaba su mamá. Actualmente comenta que presenta prurito vaginal frecuente, por momentos visión borrosa y sed. No aumentó de peso. No realiza actividad física, come verduras todos los días y 6 frutas por día. Es ama de casa, vive con su marido y 3 hijos.

Al examen físico: TA: 120-70 mm Hg, Peso: 62kg, Talla: 158 cm, glucemia capilar en la consulta (antes de la merienda) 298 mg/dl.

1er paso. Defina el/los problemas de salud que Teresa presenta en esta consulta.

.....
.....

Utilizando la CEPS-AP codifique los problemas de salud/motivo de consulta

.....
.....

Usted en el momento del diagnóstico, ¿qué conducta terapéutica hubiera adoptado y por qué?

.....
.....

2do paso. ¿Cuáles serían sus objetivos terapéuticos con este paciente?

.....
.....

3er paso. ¿Qué conducta terapéutica adoptaría para conseguir los mismos?

.....
.....

4to paso. Realice la prescripción.

.....
.....

5to paso. Dé instrucciones al paciente

.....
.....

6to paso. ¿Cómo va a realizar el seguimiento del tratamiento?

.....
.....

Ella concurre a la semana con el control que usted le solicitó. Se está aplicando NPH 12 U antes de dormir y suspendió la glibenclamida como se le indicó:

Predasayuno	220	253	240	223	232	198
-------------	-----	-----	-----	-----	-----	-----

¿Modifica el tratamiento? ¿Qué indicaciones le brinda?

.....

.....

Nuevamente concurre con los controles se está aplicando NPH bedtime 15 U. Refiere que está mejor del prurito vaginal, tiene menos sed, está viendo mejor. Trae la A1C que usted le solicitó y es de 11,2 %

Predasayuno	188	201	160 (comió solo ensalada) pero se quedó con hambre	150 (comió solo ensalada), pero se quedó con hambre	187	275 (comió un plato de fideos)	162 (comió solo ensalada) se quedó con hambre
-------------	-----	-----	-------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------	-----	--------------------------------------------	-----------------------------------------------------------

¿Modifica el tratamiento? ¿Qué indicaciones le brinda?

.....

.....

Opciones:

Se podría aumentar la dosis de NPH bedtime.

Explicar que los fideos, como las legumbres y los cereales, se coman con vegetales.

Comenzar con caminatas a paso leve.

Adicionar un medicamento hipoglucemiante oral con la cena.

Adicionar insulina de acción rápida o ultrarrápida dosis fijas precena.

Todas las opciones son posibles.

Usted decide aumentar la NPH a 16 U adicionar insulina de acción rápida precena dosis fijas 4 U, combinar los almidones con fibra y aconsejar caminatas a paso leve.

Predasayuno	150	139	145	146	135	120
118	123	118	120	113	119	125
130	128	127	130	119	113	110

¿Cómo se encuentra el control glucémico?

.....

.....

¿Qué controles de glucemia le solicita una vez que los matinales están dentro del rango deseado?

.....

.....

Teresa concurre luego de tres meses con el nuevo laboratorio: A1C 7.9%, Col Total 247 mg/dl, TG 299 mg/dl, LDL 151 mg/dl, función renal normal, orina completa, hemograma y hepatograma normales.

¿Solicitaría controles glucémicos precomidas o posprandiales?

.....

Recuerde definir si el paciente se encuentra en prevención primaria o secundaria y su riesgo global de presentar un evento cardiovascular en los próximos 10 años. Para estimar el riesgo global, utilice la “Guía de bolsillo para la estimación y el manejo del riesgo cardiovascular”. (OMS. Ginebra 2007). Adaptación realizada para la República Argentina por la Dirección de Promoción y Control de Enfermedades no Transmisibles del Ministerio de Salud de la Nación, que utilizamos en la Fascículo Uno.

Estratifique el riesgo cardiovascular

.....

3) Juan de 58 años, tiene DMT2 hace 12 años. Recibe NPH con el desayuno 10 U y con la cena 16 unidades, metformina 850 mg con el almuerzo. Usted ve los automonitoreos de los últimos días y se encuentra con los siguientes valores:

Predasayuno	69	65	70	72	71	68	73
Prealmuerzo	167	170	189	178	149	165	162
Precena	240	195	238	205	220	236	198

Durante la conversación con Juan sobre las causas de la variabilidad glucémica, el refiere que trabaja de seguridad de noche, ingresa a las 21 hs y a las 7 de la mañana termina. Camina bastante durante la noche, sube y baja escaleras continuamente, cena muy poco porque le da sueño y cuando trabaja a veces come una fruta o toma mate. Cuando llega a su casa desayuna abundante, duerme hasta las 14-15 horas donde se levanta para almorzar, fideos con un bife, puré de papas, arroz, pizza, porque tiene hambre, duerme la siesta; a eso de las 18 horas se levanta riega el jardín y merienda bien porque cena poco. Durante la merienda come 4-6 rodajas de lactal o tres flautitas con café con leche, jamón y queso con una fruta. En el trabajo cena una ensalada de lechuga y tomate.

¿Cómo modifica el tratamiento de Juan? ¿Cambia el tipo de insulina o modifica las dosis?

.....

¿Qué consejos sobre la alimentación puede brindarle?

.....

► Glosario

Índice de masa corporal. (IMC): $\text{Peso (kg)}/\text{Talla m}^2$. La OMS define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25, y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.

IMC	Clasificación OMS
<18.5	Bajo peso
18.6 a 24.9	Peso saludable
25 a 29.9	Sobrepeso
30 a 34.9	Obesidad leve
35 a 39.9	Obesidad moderada
+ de 40	Obesidad grave

Circunferencia de la cintura. Medición (con un centímetro) de la circunferencia de la cintura pasando por un punto imaginario entre la cresta ilíaca y el reborde costal. Valores de referencia: hombres < 102 cm y mujeres < 88cm.

Gastroparesia es una enfermedad neuromuscular gástrica con disfunción motora y sensitiva que origina síntomas abdominales crónicos y representa gastos enormes en los sistemas de salud. Se define como un síndrome caracterizado por retraso del vaciamiento gástrico en ausencia de obstrucción mecánica. Es una de las causas a evaluar en hipoglucemias.

Autor y actualización

Analía Gil. Médica. Especialista en Medicina Familiar y General y Nutrición. Coordinación de Medicamentos Esenciales. Secretaria de Gobierno de Salud.

Revisión 2019

Jesús Fumagalli. Especialista en Medicina Familiar y General. Hospital Argerich. Coordinación de Medicamentos Esenciales. Secretaria de Gobierno de Salud.

Coordinación Editorial 2019

Cristina Ratto y Analía Gil.

Responsable editorial 2019

Lic. Gisela Bardi. Coordinadora de Medicamentos Esenciales. Secretaria de Gobierno de Salud.

Lic. Ana Clara Ferrere. Responsable Área de Promoción del Uso Racional del Medicamento. Coordinación de Medicamentos Esenciales. Secretaria de Gobierno de Salud.

Lic. Cristina Ratto Licenciada en Educación. Coordinación de Medicamentos Esenciales. Secretaria de Gobierno de Salud.