

FARMACOLOGÍA DEL PÁNCREAS ENDOCRINO

C. Lamas Oliveira, E. Martín Montañez y F. Botella Romero

OBJETIVOS

- Conocer los tipos de insulina y sus diferentes formas y dispositivos de administración.
- Comprender la relación entre la farmacocinética y las diferentes pautas de insulino terapia.
- Saber identificar y tratar una hipoglucemia.
- Conocer los mecanismos de acción, así como las indicaciones y contraindicaciones de los antidiabéticos orales disponibles.
- Comprender las estrechas relaciones entre el tratamiento dietético y el farmacológico.
- Adquirir recursos para minimizar los efectos secundarios de algunos antidiabéticos orales.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus se caracteriza por presentar hiperglucemia asociada con lesiones a largo plazo en diversos órganos, particularmente ojos, riñón, nervios, vasos sanguíneos y corazón. La gran mayoría de los casos pueden incluirse en dos tipos: *a*) diabetes mellitus tipo 1 (DM1) con una deficiencia absoluta en la secreción de insulina por destrucción autoinmune de las células β -pancreáticas, y *b*) la mucho más prevalente, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuya causa es una combinación de resistencia a la acción de la insulina, generalmente asociada a obesidad, y una inadecuada respuesta secretora compensatoria por parte de las células.

La aparición de complicaciones crónicas puede prevenirse, al menos en parte, manteniendo la glucemia lo más cerca posible de la normalidad. Conseguir valores de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el autocontrol de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de ejercicio, instrucción para prevenir y tratar las hipoglucemias y evaluación periódica de los resultados obtenidos. El tratamiento apropiado con antidiabéticos orales o insulina se determinará en función de sus antecedentes, sus controles de glucemia y su estilo de vida (intervenciones dietéticas y fomento de la actividad física).

El embarazo contraindica formalmente el uso de todos los grupos de antidiabéticos orales, de modo que la diabetes durante el embarazo debe manejarse mediante dieta, ejercicio y, si es necesario, insulina.

CLASIFICACIÓN

Hormonas gastroenteropancreáticas

Insulina y análogos, glucagón, análogos de GLP-1.

Antidiabéticos orales

Sulfonilureas, glinidas, biguanidas, inhibidores de la α -glucosidasa, tiazolidindionas.

HORMONAS PANCREÁTICAS

Insulina

Mecanismo de acción. Es la hormona clave de todo el metabolismo intermediario. Se une a un receptor de la pared celular estimulando la captación y oxidación de glucosa, la síntesis de glucógeno, de ácidos grasos y de proteínas e inhibiendo su catabolismo.

Acciones farmacológicas. Disminución de la glucemia, aumento de las reservas de glucógeno, inhibición de la producción de cuerpos cetónicos, síntesis de triglicéridos y anabolismo proteico. También tiene efectos sobre el metabolismo hidrosalino, reteniendo agua y sodio.

Farmacocinética. Al tratarse de una proteína, la insulina no es activa cuando se administra por vía oral. Su administración será, por lo tanto, por vía parenteral en todos los casos: subcutánea (lo más frecuente), intravenosa y, ocasionalmente, intramuscular. Sólo la insulina rápida puede administrarse por vía intravenosa. También van a ser comercializados en un futuro cercano dispositivos para su administración por vía inhalada. Una vez en el torrente circulatorio se distribuye únicamente por el espacio extracelular, se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza principalmente en el hígado, aunque también en menor medida en páncreas, riñón y placenta. La duración de su acción es de pocos minutos cuando se administra por vía intravenosa. Administrada por vía subcutánea tiene tiempos de acción muy variados según el tipo de insulina utilizado. Para la insulina rápida hay diferencias regionales en la absorción, que es más rápida en el abdomen, seguido del brazo, el muslo y la nalga. La actividad muscular del miembro en que se ha inyectado insulina también acelera la absorción.

Tipos de insulina

Actualmente disponemos tanto de insulina humana biosintética, cuya cadena de aminoácidos es idéntica a la sintetizada en el páncreas, como de análogos de insuli-

na, en los que la estructura química ha sido modificada para conseguir algún beneficio farmacocinético. En ambos tipos de insulina se puede conseguir una acción farmacológica más lenta mediante la adición de otras sustancias (protamina). Disponemos, por tanto, de una amplia oferta de insulinas (tabla 37-1).

Insulina rápida. También llamada regular, normal, cristalina o soluble, es la insulina humana idéntica a la que produce el páncreas, obtenida mediante ingeniería genética. Su acción farmacológica comienza a los 30 min de su administración, alcanza su máxima acción alrededor de las 2 h y deja de actuar tras 6-8 h.

Insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) o de acción intermedia o retardada. Se trata de insulina humana a la que se añade protamina para prolongar el tiempo de absorción. Su acción farmacológica comienza 2-3 h después de su administración, alcanza su máxima acción alrededor de las 5-6 h y deja de actuar tras 12-18 h. Los análogos de insulina lispro y aspart también han sido sometidos a esta modificación, dando lugar a las insulinas NPL (*Neutral Protamine Lispro*) y NPA (*Neutral Protamine Aspart*), para poder hacer mezclas con lispro y aspart, respectivamente.

Insulina lispro. Es un análogo de acción ultrarrápida; en ella se altera el orden de la secuencia de aminoácidos de la humana (prolina-lisina); esto impide la formación de agregados de insulina en solución y en el tejido graso subcutáneo, consiguiendo una mayor velocidad de absorción. Su inicio de acción se produce a los 10-15 min de su administración, alcanza la máxima acción a los 30-60 min y deja de actuar en 3-4 h. Este perfil farmacocinético es más similar a la liberación de insulina desencadenada por la ingesta desde el páncreas sano. Muchos pacientes la encuentran más cómoda que la insulina rápida porque permite una mayor flexibilidad en el horario de comidas y en la cantidad de hidratos de carbono y porque se puede administrar inmediatamente antes de comer, sin esperar.

Insulina aspart. Se trata de otro análogo ultrarrápido de la insulina humana, con una modificación diferente de la

TABLA 37-1. Farmacocinética de los tipos de insulina

Tipos de insulina	Inicio de acción	Pico máximo	Final de acción
Análogos rápidos (aspart, lispro)	10-15 min	30-90 min	5 h
Rápidas	30-60 min	2-4 h	5-8 h
Intermedias (isófanas, NPH)	2-4 h	4-8 h	10-16 h
Mezclas	30-60 min	Doble	10-16 h
Mezcla de análogos rápidos + insulina intermedia	10-15 min	Doble	10-16 h
Análogos prolongados (glargina, detemir)	2 h	Sin pico	24-26 h 16-20 h

cadena peptídica. Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina lispro.

Insulina glulisina. Se trata de otro análogo ultrarrápido de la insulina humana, con una modificación diferente de la cadena peptídica. Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina lispro.

Insulina glargina. Es un análogo ultralento de insulina, su elevado punto isoeléctrico hace que precipite en el pH neutro del tejido subcutáneo y que se vaya liberando lentamente a la circulación. Su acción es prácticamente constante, sin picos de máxima acción, a lo largo de 20-24 h, por lo que en la mayor parte de los pacientes puede administrarse una sola vez al día, asociada o no a insulina de acción rápida o ultrarrápida en las comidas.

Insulina detemir. Es otro análogo ultralento, con un mecanismo diferente de retardo de su acción (unión de un ácido graso al aminoácido 29 de la cadena B, se une de forma reversible a la albúmina circulante y se va liberando de forma gradual). Sus tiempos de acción son similares a los de la insulina glargina.

Mezclas prefijadas. Combinación de insulina rápida o análogo ultrarrápido con su correspondiente insulina retardada con protamina (NPH, NPL o NPA). Aunque hasta hace poco se comercializaban combinaciones en distintas proporciones, hoy la oferta ha quedado reducida a las más utilizadas (25/75 o 30/70, el primer número refleja siempre el porcentaje de insulina rápida o ultrarrápida). No existen mezclas a partir de insulinas ultralentas (glargina y detemir).

La mayor parte de estas insulinas se comercializan en viales, para su administración mediante jeringuillas «de insulina» (subcutáneas) y en jeringuillas precargadas desechables o «bolígrafos», que son más cómodos para que el paciente los lleve consigo en su vida cotidiana y disminuyen la probabilidad de error (fig. 37-1). También existen bombas de infusión continua de insulina (fig. 37-2), en las que la insulina se coloca en un cartucho recargable, y va saliendo por un catéter subcutáneo fijado a la piel, a distintos ritmos de infusión a lo largo del día. Permiten una gran flexibilidad en el estilo de vida del paciente, pero precisan de pacientes muy responsables y bien entrenados en el manejo de la bomba, ya que tienen que saber cargar la insulina, cambiar el catéter (cada 3 días aproximadamente), programar la dosis de insulina y hacer modificaciones según la ingesta de carbohidratos, el ejercicio y la glucemia, hacer controles de glucemia capilar e interpretarlos y resolver los problemas más frecuentes.

Efectos adversos. La *hipoglucemia* es la reacción adversa que con más frecuencia puede presentar un paciente diabético, en general como resultado de la interacción entre la cantidad de carbohidratos ingeridos, el ejercicio físico realizado y la dosis de insulina administrada. Una correcta distribución de los hidratos de carbono a lo largo del día ayuda a prevenirla. Se manifiesta como ma-

FIGURA 37-1. Dispositivos (bolígrafos) para la inyección de insulina.



FIGURA 37-2. Bomba de infusión continua de insulina y aspecto del catéter una vez colocado.



reo, confusión, visión borrosa, taquicardia, sudoración, hambre o dolor epigástrico, temblor, y puede llegar a causar pérdida de conciencia en los casos más graves. Se trata mediante carbohidratos de absorción rápida y corri-

giendo la disfunción que la originó. Los líquidos azucarados son de elección, puesto que aumentan muy rápidamente la glucemia; en su defecto se ingiere azúcar (sacarina), caramelos (con azúcar, evidentemente), o glucosa, seguidos de algún alimento con carbohidratos de absorción más lenta (pan, galletas) para evitar que la hipoglucemia se repita poco tiempo después, al metabolizarse el azúcar. Si el paciente está inconsciente debe administrarse 1 mg de glucagón por vía intramuscular o subcutánea o, en el medio hospitalario, glucosa hipertónica por vía intravenosa, hasta que el paciente recupere la conciencia y pueda comer.

Las reacciones de hipersensibilidad, lipodistrofia y resistencia a la insulina eran más frecuentes con las insulinas antiguas de origen animal. Actualmente son rarísimas. En casos de alergia grave a la insulina se requiere tratamiento inmediato mediante cambio de insulina y/o desensibilización.

Interacciones farmacológicas. Las necesidades de insulina se ven modificadas por múltiples factores, disminuyendo los requerimientos tras la ingestión de alcohol y, en menor medida, por la toma de bloqueadores beta o ácido acetilsalicílico y aumentando por el tratamiento concomitante con corticoides, hormona tiroidea, diuréticos, anticonceptivos orales o ciclosporina A.

Aplicaciones terapéuticas. En todos los casos de DM1 y en aquellos de DM2 en los que no se ha conseguido un control adecuado con dieta, ejercicio y antidiabéticos orales o que presentan una descompensación aguda por enfermedad intercurrente.

Cuidados de enfermería. La insulina se comercializa en solución (insulina rápida y análogos), que tiene un aspecto transparente, y en suspensión (NPH, NPL, NPA y sus mezclas), con aspecto turbio, blanquecino. En el caso de estas últimas es preciso homogeneizarlas mediante movimientos suaves antes de extraer la dosis. Debe conservarse en frío (entre 2 y 8 °C) evitando su congelación, pero sacándola del frigorífico media hora antes de la inyección, ya que en frío resulta más dolorosa y se absorbe peor. Los cartuchos y jeringas precargadas en uso pueden conservarse fuera del frigorífico, evitando la exposición directa a la luz solar o a fuentes de calor, durante 4 semanas.

La insulina de acción rápida puede administrarse por vía subcutánea, intramuscular o intravenosa, bien en forma de bolo, en cuyo caso el efecto biológico no dura más de 20 min; o, preferiblemente, con bomba de infusión continua, mezclada en soluciones salinas, glucosadas o preparados de nutrición parenteral. En estos casos, una pequeña cantidad de insulina (2% aproximadamente) queda adsorbida por las paredes del recipiente y del sistema de infusión. El resto de las insulinas debe administrarse por vía subcutánea; en nalgas, muslos, brazos o abdomen, alternando todo lo posible el lugar de inyección para evitar la aparición de lipodistrofia, y teniendo la precaución de que no se haya penetrado en un vaso sanguí-

neo. No debe realizarse masaje tras la inyección. Los análogos ultrarrápidos y sus mezclas pueden inyectarse inmediatamente antes de las comidas, o incluso después, lo que permite comprobar la ingesta real del paciente y evitar hipoglucemias en pacientes con poco apetito o con mala tolerancia oral. La insulina rápida humana y sus mezclas deben administrarse 20 o 30 min antes, y los análogos ultralentos pueden administrarse en cualquier momento del día, sin relación con las comidas. La dosis debe individualizarse en cada paciente y oscila entre 0, 10 y 1 U/kg/día aunque en ocasiones se supera ampliamente esta cifra. La pauta de administración suele ser de 3 o 4 inyecciones diarias en la DM1 y entre 1 y 4 en la DM2, dependiendo de si se combina o no con antidiabéticos orales, del tipo de insulina elegida y del control glucémico obtenido.

En ocasiones mezclamos, en una misma jeringa, cierta cantidad de insulina de acción rápida con insulina retardada, normalmente NPH. En ese caso hemos de extraer en primer lugar la insulina rápida, para evitar que penetren sustancias retardantes en el vial de la solución, lo que alteraría su farmacocinética.

Glucagón

Es una hormona producida en el páncreas, cuyas acciones metabólicas son prácticamente antagónicas a las de la insulina. Su acción farmacológica es la de aumentar el nivel de glucemia plasmática, principalmente mediante el estímulo de la glucogenólisis.

Está indicado en el *tratamiento de las hipoglucemias secundarias* al tratamiento de la diabetes cuando el nivel de conciencia del paciente no permite la deglución. Se presenta en ampollas de 1 mg, con la jeringuilla y el líquido de disolución, y con unas instrucciones sencillas y claras, de forma que cualquier persona entrenada, no profesional, pueda administrarlo. Se recomienda su inyección intramuscular, aunque también es efectivo por vía subcutánea.

Análogos de GLP-1

Han sido recientemente aprobados para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 al menos dos análogos del péptido intestinal GLP-1 (péptido similar al glucagón o *glucagon-like peptide* tipo 1), exenatide y liraglutide, que se administran por vía subcutánea, dos veces al día. Este péptido, y sus análogos, estimulan la producción de insulina en respuesta a la ingesta de alimentos, por lo que precisan una adecuada reserva pancreática de insulina.

ANTIDIABÉTICOS ORALES

Sulfonilureas

Mecanismo de acción. Estimulan la secreción de insulina por parte de la célula beta pancreática, por lo que están indicadas en el tratamiento de la DM2 cuando se pre-

supone una suficiente capacidad de producción y secreción de insulina por parte del páncreas. No tienen ningún papel en la DM1, y tampoco en la diabetes secundaria a enfermedades pancreáticas.

Farmacocinética. Se administran por vía oral en comprimidos en una, dos o tres tomas diarias, antes de las comidas, y no plantean dificultades especiales de conservación. Circulan en plasma unidas a proteínas plasmáticas, por lo que pueden desplazar a otros fármacos, aumentando su fracción libre, o ser desplazadas por ellos. Las diferencias entre las distintas sulfonilureas disponibles se refieren fundamentalmente a su dosificación, vida media y vía de eliminación (tabla 37-2). Las más empleadas en España son la glibenclamida, la glimepirida y la gliclacida. La glimepirida y la gliclacida de liberación modificada permiten su administración en una única toma diaria, lo que puede mejorar el cumplimiento terapéutico. La gliquidona se elimina en un 95% por metabolismo hepático, por lo que es la sulfonilurea de elección en la insuficiencia renal.

Efectos adversos. El principal es la *hipoglucemia*, que se deriva de su mecanismo de acción, ya que la insulina liberada puede resultar excesiva para la glucosa disponible en determinados momentos. Su aparición se precipita por disminución de la ingesta, dietas pobres en hidratos de carbono, vómitos, ingesta de alcohol, insuficiencia renal (que aumenta el tiempo de acción de cada dosis) y por interacciones farmacológicas que aumenten los niveles circulantes de fármaco libre. Para prevenirla es imprescindible que los pacientes reciban instrucciones acerca de un adecuado reparto de hidratos de carbono a lo largo del día. Dado sus largos tiempos de acción, la hipoglucemia puede ser prolongada o reaparecer en las horas siguientes una vez corregida, por lo que los pacientes afectados precisan vigilancia durante al menos 24 h y, en muchos casos, ingreso hospitalario.

Otro efecto adverso, es el *aumento de peso*. La mejoría del control metabólico en la diabetes mellitus suele ir acompañada de aumento de peso, independientemente

del tratamiento utilizado, ya que la pérdida de peso es una manifestación clínica característica de la hiperglucemia. Sin embargo, este aumento ponderal es superior con insulina, sulfonilureas y tiazolidindionas, y algo menor con otros grupos farmacológicos.

Otros efectos adversos de menor importancia son *molestias gastrointestinales* y, más raramente, *reacciones cutáneas* o *hematológicas*.

Interacciones farmacológicas. Algunos fármacos (fenilbutazona, fluconazol, miconazol, antihistamínicos H₂, anticoagulantes orales) y el alcohol pueden aumentar la acción de las sulfonilureas al disminuir su metabolismo. Otros (fenitoína, rifampicina) reducen sus efectos por inducción de las enzimas hepáticas responsables de su metabolismo. Cuando se inicia un tratamiento con sulfonilureas debe reajustarse la dosis de los anticoagulantes dicumarínicos, ya que pueden aumentar su efecto.

Aplicaciones terapéuticas. Son fármacos de primera línea en el tratamiento de la DM2, bien en monoterapia, bien asociadas a metformina, tiazolidindionas o inhibidores de las α -glucosidasas. También pueden emplearse en combinación con una dosis diaria de insulina, preferentemente de administración nocturna.

Biguanidas: metformina

Mecanismo de acción. Actúan disminuyendo la resistencia a la insulina por mecanismos desconocidos. Favorecen, por lo tanto, la acción de la insulina, sea de producción endógena o administrada por vía exógena. Su principal tejido diana es el parénquima hepático, donde disminuyen la producción de glucosa al disminuir la neoglucogénesis y la glucogenólisis. En menor medida favorece la captación de glucosa desde el torrente circulatorio por parte de los miocitos del músculo esquelético. Son, junto a las sulfonilureas, los antidiabéticos orales más potentes.

Farmacocinética. La metformina es el principal fármaco del grupo. Se administra exclusivamente por vía oral,

TABLA 37-2. Características farmacocinéticas de las distintas sulfonilureas

Fármaco	Dosis diaria (mg)	Eliminación renal (%)	Duración del efecto (h)
Glibenclamida	2,5-20	50	12-24
Glipicida	2,5-20	60-70	10-16
Gliclacida	40-240	60-70	12-16
Gliclacida de liberación modificada	30-120	60-70	24
Gliquidona	15-120	5	12
Glisentida	2,5-20	60	6-12
Glimepirida	1- 6	50	20-24

con dosis que oscilan entre 850 y 2.550 mg/día, administrados en una, dos o tres dosis. Pueden transcurrir varias semanas hasta alcanzar su máximo efecto farmacológico. Circula de forma libre, no unida a proteínas, con una vida media de 2-5 h y se elimina por el riñón.

Efectos adversos. La *intolerancia gastrointestinal* constituye una de las principales limitaciones al uso de este fármaco, ya que produce anorexia, sabor metálico, náuseas, flatulencia, dolor abdominal y aumento del tránsito intestinal o diarrea. Este problema puede minimizarse comenzando el tratamiento con dosis bajas y aumentando lentamente, pero un 5-10% de los pacientes no tolera ni siquiera dosis mínimas del fármaco. La anorexia, que resulta un aspecto positivo de este fármaco en el tratamiento de los diabéticos obesos, puede suponer un problema para otros pacientes. Por sí sola, la metformina no produce hipoglucemia.

El efecto adverso más grave, aunque muy poco frecuente, es la *acidosis láctica*, con una mortalidad cercana al 50%. Aparece casi exclusivamente en pacientes que, además de la diabetes, tienen otras enfermedades, como insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, *shock* circulatorio o infecciones graves.

Interacciones farmacológicas. La intoxicación por alcohol puede desencadenar acidosis láctica en pacientes tratados con metformina, sobre todo si están desnutridos.

Aplicaciones terapéuticas. La metformina es el antidiabético oral de primera elección en el *tratamiento de pacientes con DM2 y obesidad*, ya que parece tener un efecto anorexígeno, contribuyendo a la disminución de peso, y también es eficaz en diabéticos tipo 2 no obesos. Está indicado en la DM2 cuando las modificaciones en el estilo de vida no consiguen un buen control metabólico. También resulta muy útil en asociación con otros antidiabéticos orales (sulfonilureas, glinidas o tiazolidindionas) o con insulina: en este caso puede reducir notablemente las necesidades de insulina.

La insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca e insuficiencia respiratoria y cualquier enfermedad aguda grave intercurrente contraindican su uso por el mayor riesgo de acidosis láctica en estos pacientes. También existe riesgo de acidosis láctica y se debe, por tanto, suspender la metformina durante las intervenciones quirúrgicas y las pruebas diagnósticas con contrastes yodados, pudiendo reintroducirla 48 h después si la función renal es normal.

La metformina también puede utilizarse en el *síndrome de anovulación crónica* o *síndrome de ovario poliquístico*, en cuya patogenia desempeña un importante papel la resistencia a la insulina.

Meglitinidas: repaglinida y nateglinida

Mecanismo de acción. Su mecanismo de acción es similar al de las sulfonilureas, ya que también estimulan la

liberación de insulina por parte de las células beta pancreáticas, aunque su punto de unión al receptor de membrana sobre el que actúan es diferente. La principal diferencia con las sulfonilureas la marca su corto período de acción, que le permite una liberación de insulina exclusivamente posprandial cuando se administra con las comidas, simulando mejor el patrón de liberación de insulina del páncreas sano.

Farmacocinética. La repaglinida se comercializa en comprimidos de 0,5, 1 y 2 mg y la nateglinida en comprimidos de 60, 120 y 180 mg, ambas para su administración por vía oral. Las dosis oscilan entre 0,5 y 16 mg/día para repaglinida y 60-540 mg/día para nateglinida, repartidas en tres dosis, coincidiendo con las comidas principales. Son rápidamente metabolizadas en el hígado, y el 90% se excreta en la bilis, por lo que deben evitarse en la insuficiencia hepática.

Efectos adversos. Son fármacos muy bien tolerados, sus efectos secundarios más frecuentes son *cefaleas* y *mareos leves*. Su corta vida media hace que las *hipoglucemias* sean excepcionales.

Interacciones farmacológicas. La administración concomitante de gemfibrocilo interfiere con el metabolismo de la repaglinida, alargando notablemente su vida media y pudiendo dar lugar a hipoglucemia grave.

Aplicaciones terapéuticas. La repaglinida y la nateglinida son eficaces para corregir la hiperglucemia posprandial que caracteriza las fases precoces de la DM2. También resultan eficaces en combinación con otros antidiabéticos orales, en especial con metformina. Se deben administrar con las comidas principales del día, a dosis crecientes cuando no se consigue normalizar las glucemias posprandiales. Permiten horarios de comidas más flexibles e incluso omitir alguna dosis si el paciente, por el motivo que sea, no va a comer.

Tiazolidindionas

Mecanismo de acción. Ejercen su efecto a través de la activación de receptores intranucleares específicos denominados receptores activados por proliferación de peroxisomas (PPAR), que participan en el metabolismo de los lípidos y los hidratos de carbono, regulando la expresión de genes. Disminuyen la resistencia a la insulina, sobre todo en los tejidos periféricos, favoreciendo la captación de glucosa estimulada por insulina en el músculo esquelético y el tejido adiposo y la lipólisis, cuyo resultado es la disminución de ácidos grasos libres circulantes y su depósito en el tejido adiposo subcutáneo en forma de triglicéridos. Su efecto sobre el hígado es menor que el de la metformina.

Farmacocinética. Se administran por vía oral y se absorben con facilidad. La rosiglitazona tiene una semivida plasmática de 3-4 h, y la pioglitazona de 16-24 h, y se metabolizan en el hígado. Su eliminación tiene lugar en la bilis (1/3) y en la orina (2/3). Las dosis recomen-

das son 4-8 mg/día para la rosiglitazona y 30-45 mg/día para la pioglitazona, ambas en una única dosis al día. Dado que su mecanismo de acción implica la expresión de genes, necesitan varias semanas para demostrar su efectividad, y hasta 6 meses para alcanzar su efecto máximo.

Efectos adversos. El más temido es la *hepatotoxicidad*, y de hecho el primer fármaco del grupo, la troglitazona, fue retirado del mercado tras varios casos de hepatitis fulminantes. La pioglitazona y la rosiglitazona son más seguras y no se han descrito casos de hepatotoxicidad grave con ellas, sólo aumentos moderados de las transaminasas, que revierten tras la retirada del fármaco. Además, favorecen la *retención de sodio y agua*, por lo que algunos pacientes presentan edemas, anemia dilucional o, en pacientes acianos o con cardiopatías, episodios de insuficiencia cardíaca. El *aumento de peso* que se observa con este tratamiento se atribuye en parte a esta retención hídrica, y en parte a mejoría del control glucémico y estimulación de la adipogénesis.

Aplicaciones terapéuticas. En *pacientes diabéticos obesos* que no toleran la metformina, ya que esta última es más efectiva y mucho más barata. También como fármaco a asociar a sulfonilureas o metformina cuando la monoterapia no es suficiente. Además, mejoran discretamente el perfil lipídico, disminuyendo las concentraciones de triglicéridos y aumentando las de colesterol HDL.

INHIBIDORES DE LA α -GLUCOSIDASA: ACARBOSA Y MIGLITOL

Mecanismo de acción. Actúan localmente en la luz intestinal, bloqueando las enzimas del borde en cepillo

del enterocito que hidrolizan los oligosacáridos a disacáridos y monosacáridos, que posteriormente son absorbidos. El efecto es un retraso en la absorción de carbohidratos disminuyendo la glucemia posprandial. Son poco efectivos en el control de la glucemia basal.

Efectos adversos. Los principales efectos secundarios se producen a *nivel gastrointestinal* (dolor o distensión abdominal, plenitud gástrica, flatulencia, meteorismo y diarrea), son dependientes de la dosis, en general son transitorios y pueden ser disminuidos en gran manera si se introducen de un modo gradual, empezando por una dosis pequeña (50 mg/día) que se va aumentando cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar los 300 mg/24 h, repartiendo los comprimidos entre las comidas principales que contengan carbohidratos. Otros efectos adversos son raros, ya que estos fármacos actúan localmente en la luz intestinal y, además, la acarbosa apenas pasa a la circulación sanguínea y el miglitol se absorbe, pero se excreta fácilmente y sin modificar por el riñón.

Durante el tratamiento con inhibidores de las α -glucosidasas hay que tener en cuenta que, si se produce una hipoglucemia inducida por insulina o sulfonilureas, la sacarosa, que es un disacárido, no consigue un efecto rápido de recuperación de la glucemia, por lo que hemos de recurrir a cualquier alimento rico en monosacáridos: zumos de frutas o tabletas de glucosa.

Aplicaciones terapéuticas. Son útiles en pacientes con DM2 de corta evolución, que presentan hiperglucemia posprandial con glucemias basales aceptables, o bien en diabetes más avanzadas en combinación con sulfonilureas o metformina.

También se pueden emplear para disminuir la aparición de hipoglucemias posprandiales en pacientes gastrectomizados.



PUNTOS IMPORTANTES PARA ENFERMERÍA

- Conseguir valores de glucemia óptimos requiere un programa de entrenamiento por parte del paciente en el autocontrol de su enfermedad, basado en determinaciones frecuentes de glucemia capilar, consejo nutricional, práctica regular de ejercicio, régimen de insulina o antidiabéticos orales adaptado a su estilo de vida, instrucción para prevenir y tratar las hipoglucemias y las posibles complicaciones.
- Existen distintos tipos de insulina, cada uno con su perfil de acción, así como mezclas en proporciones fijas de distintos tipos, y distintos dispositivos de inyección, todos ellos de muy fácil utilización. Los pacientes deben ser instruidos en su manejo y en la técnica de inyección subcutánea de insulina.
- La hipoglucemia es el resultado de la disfunción entre la cantidad de carbohidratos ingeridos, el ejercicio físico realizado y la dosis de insulina administrada. Se trata con líquidos azucarados y, si el paciente está inconsciente, debe administrarse 1 mg subcutáneo o intramuscular de glucagón, seguido de carbohidratos de absorción rápida cuando el paciente se recupere o alucosa hipertónica por vía intravenosa si podemos canalizar una vía intravenosa.
- El mecanismo de acción de las sulfonilureas es estimular la secreción de insulina.
- La hipoglucemia por sulfonilureas puede precisar tratamiento hospitalario.

- Las biguanidas son el fármaco de primera elección en el paciente con DM2 y obesidad.
- La acidosis láctica inducida por metformina, que puede llegar a ser mortal, puede ocurrir en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática, insuficiencia cardíaca, insuficiencia respiratoria, infecciones graves o alcoholismo.
- Las biguanidas deben suspenderse antes de la cirugía mayor o de técnicas de imagen que impliquen el uso de contraste intravenoso.
- En la hipoglucemia inducida por insulina o por sulfonilureas en un paciente que tome, además, inhibidores de la α -glucosidasa, si administramos agua azucarada (sacarosa: disacárido) no obtendremos efecto rápido de recuperación de la glucemia, por lo que hemos de recurrir a cualquier alimento rico en monosacáridos: zumos de frutas o tabletas de glucosa.
- Las glinidas y los inhibidores de las α -glucosidasas actúan sobre la glucemia posprandial; sulfonilureas, biguanidas y tiazolidindionas lo hacen sobre la glucemia basal. Para un buen control de la glucemia posprandial las glinidas y los inhibidores de las α -glucosidasas deben administrarse inmediatamente antes de cada comida principal.
- La combinación de varios fármacos puede mejorar el control metabólico de la diabetes, generalmente sin aumentar los efectos secundarios. Las combinaciones más utilizadas son las que asocian un fármaco que aumente la liberación de insulina (sulfonilureas o glinidas) con uno que favorezca su acción (metformina o tiazolidindionas).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

American Diabetes Association. Tratamiento de la diabetes mellitus y sus complicaciones. 4.ª ed. Barcelona: Medical Trends SL; 2004.
 Díaz FJ, Delgado E. Diabetes tipo II. Manual para Asistencia Primaria. 1.ª ed. Barcelona: Abbott Científica; 1998.
 Documento 2005 de consenso entre varias sociedades científicas sobre pautas de manejo del paciente diabético tipo 2 en España (Gedaps, SEC, SED). Abordaje del control glucémico. Avances en Diabetología. 2005;21(Supl 1):20-33.

Marañés JP. Avances en Diabetes. Madrid: Grupo Aula Médica; 1997.

Mudaliar S. Intense management of diabetes mellitus: role of glucose control and antiplatelet agents. J Clin Pharmacol. 2004;44:414-22.

Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. Endocrinol Metab Clin North Am. 2005;34:77-98.

Wagh A, Stone NJ. Treatment of metabolic syndrome. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2004;2:213-28.



4. Paciente de 20 años diagnosticado de diabetes mellitus tipo 1 de 4 años de evolución. Realiza tratamiento con insulina lispro (8 + 12 + 6 U) e insulina glargina (0 + 0 + 34 U). Después de un buen rato bailando y tras la ingestión de una cantidad indeterminada de alcohol, es encontrado por sus amigos en estado de coma en los servicios de una discoteca. ¿Cuál es el diagnóstico más probable y qué tratamiento se debe administrar?
5. Paciente de 17 años que consulta a su médico de cabecera por astenia intensa en el último mes. En los análisis realizados aparece una glucemia de 203. No refiere otra sintomatología. ¿Cuál debe ser nuestra actitud?
6. Ante un paciente diabético de 54 años en el que no se consiguen cifras adecuadas de control glucémico tras más de 6 meses de tratamiento con una dieta hipocalórica y un programa de actividad física, ¿qué tipo de tratamiento farmacológico sería conveniente? ¿Cuáles son las precauciones que se deben tomar cuando se administra este fármaco?



217. El tratamiento con insulina está indicado:

- a) En todos los casos de diabetes mellitus tipo 2.
- b) En algunos casos de diabetes mellitus tipo 1.

- c) Muy rara vez en la diabetes mellitus tipo 2.
- d) Siempre en la diabetes mellitus tipo 1.
- e) Ninguna de las anteriores.

218. Las biguanidas están contraindicadas en:

- a) Insuficiencia renal.
- b) Paciente diabético obeso.
- c) Retinopatía diabética proliferativa.
- d) Asociación con sulfonilureas.
- e) El paciente con hipoglucemias frecuentes.

219. Las siguientes afirmaciones acerca de a insulina NPH son ciertas, excepto una, ¿cuál?

- a) Es una insulina de acción intermedia.
- b) Puede combinarse en distintas proporciones con insulina de acción rápida.
- c) Deben agitarse brevemente antes de su uso.
- d) Es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa.
- e) Puede presentarse en forma de cartuchos o jeringas precargadas a 100 U/ml.

220. Uno de los siguientes no es efecto secundario de las sulfonilureas:

- a) Hiperinsulinismo.
- b) Aumento de peso.
- c) Acidosis láctica.
- d) Hipoglucemia.
- e) Molestias gastrointestinales.

221. Una de las siguientes afirmaciones es incorrecta:

- a) La dieta y el ejercicio son importantes en el tratamiento de la diabetes.
- b) La hipoglucemia por sulfonilureas no suele requerir atención hospitalaria.
- c) Las biguanidas son de primera elección en el paciente con diabetes mellitus de tipo 2 obeso.
- d) La insulina precisa refrigeración para su almacenamiento.
- e) Los inhibidores de la α -glucosidasa pueden dificultar el tratamiento de las hipoglucemias.

222. ¿Qué fármacos deben suspenderse antes de la cirugía mayor o técnicas de imagen que impliquen el contraste intravenoso?:

- a) Insulinas.
- b) Sulfonilureas.
- c) Biguanidas.
- d) Acarbosa y miglitol.
- e) Las opciones a) y b) son correctas.