

# Artículos distinguidos

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.

## 4 - Exenatida

Keating G

Adis International Limited, Auckland, Nueva Zelanda

[Exenatide]

Drugs 65(12):1681-1692, 2005

*Análisis de las propiedades farmacológicas de la exenatida y su uso en pacientes con diabetes tipo 2 y control glucémico inapropiado a pesar del tratamiento con metformina y sulfonilureas.*

Se demostró que el control glucémico reduce el riesgo de complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Para lograr el control glucémico generalmente se utiliza una estrategia terapéutica gradual. El tratamiento inicial comprende modificaciones en el estilo de vida (cambios alimentarios y ejercicio) y la terapia con agentes hipoglucemiantes orales como metformina, sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas e inhibidores de la alfa-glucosidasa. Los pacientes a menudo requieren dos o más drogas para alcanzar un adecuado control glucémico y, eventualmente, con la progresión de la enfermedad, insulina. No se demostró que las sulfonilureas, la metformina y la insulina modifiquen la progresión de la insuficiencia de las células beta del páncreas que caracteriza a la DBT2 y la terapia combinada puede asociarse con un riesgo mayor de efectos adversos como hipoglucemia y aumento de peso.

La hormona incretina péptido 1 similar al glucagón (GLP-1) tiene efectos glucorregulatorios como el aumento de la secreción de insulina de un modo dependiente de la glucosa, supresión de la secreción del glucagón, retraso en el vaciamiento gástrico y supresión del apetito. La desventaja del GLP-1 es su rápida degradación *in vivo* por la dipeptidil peptidasa IV (DPP-IV). La exendina 4 comparte algunas de las acciones glucorregulatorias del GLP-1 y es resistente a la degradación por la enzima DPP-IV. La exenatida es un péptido sintético de la exendina-4 y constituye el primer mimético de la incretina que se comercializa. En esta reseña se analizan las propiedades farmacológicas de la exenatida y su uso en pacientes con DBT2 y control glucémico inapropiado a pesar del tratamiento con metformina y sulfonilureas.

### Perfil farmacodinámico

Se realizaron estudios bien diseñados en voluntarios sanos (n = 4-39) y en pacientes con DBT2 (n = 4-24).

La exenatida se une y estimula al receptor pancreático GLP-1 que media las acciones insulino-trópicas. Se demostró que la potencia *in vivo* de la exenatida fue muy superior a la del GLP-1 original y, a diferencia de éste, no es sustrato de la enzima DPP-IV y, por ende, tiene una vida media más prolongada. La exenatida provoca una reducción rápida de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y posprandiales en individuos con DBT2. Dosis únicas de exenatida subcutánea de 0.05, 0.1 o 0.2 µg/kg redujeron significativamente las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas en pacientes con DBT2 (p < 0.0001) con respecto al placebo.

En las personas con DBT2, los niveles de glucosa plasmática posprandiales también fueron significativamente más bajos (p < 0.05) con exenatida subcutánea en comparación con placebo. Para lograr un adecuado control glucémico es necesaria la

administración subcutánea 2 veces por día de exenatida. El momento para su administración es flexible dentro de los 60 minutos previos a una comida, pero no se recomienda su aplicación después de las comidas.

### Mecanismos de control glucémico

La exenatida aumenta la liberación de insulina sólo si los niveles de glucemia están elevados (insulino-trópismo dependiente de la glucosa) tanto en voluntarios sanos como en pacientes con DBT2. En individuos con DBT2, dosis subcutáneas únicas de exenatida a 0.05, 0.1 o 0.2 µg/kg aumentaron significativamente y de modo dependiente de la dosis, los niveles séricos de insulina (p < 0.001 *versus* placebo) durante las primeras 3 horas luego de la dosis, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa estaban elevadas. La exenatida restableció la respuesta de insulina de primera fase en las personas con DBT2, lo cual sugiere una mejoría en la función de las células beta. Los resultados de ensayos clínicos grandes avalaron la observación de que la exenatida mejora la función secretoria de las células beta en pacientes con DBT2.

La administración de exenatida subcutánea a 0.05-0.2 µg/kg suprimió los niveles plasmáticos de glucagón tanto en ayunas como posprandiales en pacientes con DBT2, pero la supresión en ayunas fue dependiente de la glucosa (marcada supresión durante las primeras 3 horas luego de la dosis, cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa estaban aumentadas). En voluntarios sanos, la aplicación de 0.4 µg/kg/día de exenatida durante la etapa hiperinsulinémica/euglucémica del *campeo* hipoglucémico también suprimió los niveles plasmáticos de glucagón, aunque no hubo supresión durante la hipoglucemia.

La exenatida retrasó el vaciamiento gástrico en voluntarios sanos y en personas con DBT2. El vaciamiento gástrico es el principal factor determinante del control glucémico posprandial, dado que el paso limitante de la tasa de absorción de la glucosa es el pasaje de nutrientes desde el estómago al intestino delgado.

Se demostró que la exendina-4 redujo la ingesta alimentaria en voluntarios sanos y se asoció con disminución de peso a largo plazo.

En los estudios *in vitro* y con animales, la exendina-4 incrementó la masa de células beta mediante el estímulo de la neogénesis y la proliferación de las células beta y la supresión de la apoptosis. También parece tener efecto sensibilizante a la insulina en pacientes con DBT2, aunque se requiere más información.

No se encontraron tumores malignos de las células de los islotes en ratones y ratas (n = 130), con la administración subcutánea de 18, 70 o 250 µg/kg/día de exenatida por 2 años. No hubo diferencias significativas entre el placebo y la exenatida en la incidencia de hiperplasia de las células de los islotes o adenomas benignos de las células de los islotes.

### Perfil farmacocinético

Los ensayos farmacocinéticos se realizaron en voluntarios sanos (n = 21-40) y en pacientes con DBT2 (n = 8-28), con hipertensión en tratamiento (n = 19) o disfunción renal (n = 31). Se obtuvieron datos adicionales a partir de la información proporcionada por el fabricante.

La media de la concentración plasmática máxima (C<sub>máx</sub>) de exenatida luego de una dosis subcutánea de 10 µg fue de 211 pg/ml y la media del área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de cero a infinito (AUC<sub>inf</sub>) fue de 1 036 pg.h/ml. En personas con DBT2, el tiempo para alcanzar la mediana de la C<sub>máx</sub> (t<sub>máx</sub>) fue de 2.1 horas. El AUC aumentó proporcionalmente con el aumento de la dosis de exenatida de 5 a 10 µg, aunque el incremento en la C<sub>máx</sub> fue menos proporcional.



Información adicional en [www.siiic.com](http://www.siiic.com):  
autores, instituciones investigadoras, especialidades en que se clasifican, etc.

La administración subcutánea de exenatida a 10 µg mostró igual biodisponibilidad cuando se inyectó en el brazo, abdomen o muslo en los pacientes con DBT2. La droga tuvo un volumen aparente de distribución de 28.3 l luego de una única dosis subcutánea.

La eliminación de exenatida se produjo principalmente por filtración glomerular, seguida por degradación proteolítica, según los resultados de estudios no clínicos. En seres humanos, la exenatida tuvo un aclaramiento de 9.1 l/h y una vida media de eliminación terminal ( $t_{1/2}$ ) de 2.4 horas. Tanto el aclaramiento como el  $t_{1/2}$  fueron independientes de la dosis. En la mayoría de las personas las concentraciones de exenatida fueron detectables por aproximadamente 10 horas después de su administración. La raza, la obesidad, la edad y el sexo no alteraron significativamente la farmacocinética. El aclaramiento de exenatida no se alteró significativamente en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 1.86 y 4.8 l/h o 31-80 ml/min) luego de la aplicación subcutánea de una dosis única de 5 a 10 µg. Sin embargo, no se recomienda su uso en individuos con un aclaramiento de creatinina < 1.8 l/h (< 30 ml/min).

La administración de exenatida con el suministro de paracetamol, o antes, enlenteció la absorción de este último en voluntarios sanos y en personas con DBT2.

Debido al retraso en el vaciamiento gástrico, los anticonceptivos orales y los antibióticos, cuya eficacia depende de las concentraciones umbrales, deben administrarse al menos 1 hora antes de la exenatida.

En el estado de meseta, la  $C_{max}$  de digoxina oral disminuyó en un 17% y la mediana del  $t_{max}$  demoró unas 2.5 horas con la administración concomitante de exenatida subcutánea en dosis de 10 µg 2 veces por día; aunque estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. La administración concomitante de exenatida subcutánea a 10 µg 2 veces por día disminuyó la  $C_{max}$  y el AUC de una única dosis de 40 mg de lovastatina en aproximadamente un 28% a 40% y demoró el  $t_{max}$  de lovastatina en 4 horas, pero estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. El pasaje transplacentario de exenatida fue insignificante en un estudio *ex vivo*.

### Eficacia terapéutica

Dos ensayos aleatorizados, a triple ciego y controlados por placebo, de 28 días de duración incluyeron adultos con DBT2 y control glucémico subóptimo, a pesar del tratamiento con metformina o sulfonilurea (n = 109) o metformina (n = 117) o dieta más ejercicio (n = 39) tratados con exenatida subcutánea a 0.08 µg/kg 2 veces por día (antes del desayuno o de la cena o antes del desayuno y de irse a dormir) o tres veces por día (antes del desayuno y de la cena y antes de acostarse) o placebo 3 veces por día, en un ensayo, o 2.5-10 µg 2 veces por día o placebo (15 minutos antes del desayuno y la cena), en el otro. A los 28 días, los promedios de los niveles séricos de fructosamina, de las concentraciones de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y de los niveles plasmáticos de glucosa posprandiales disminuyeron significativamente con respecto a los valores iniciales en las personas tratadas con exenatida en comparación con placebo ( $p \leq 0.004$  y  $p \leq 0.006$  para  $HbA_{1c}$ ). Se observaron reducciones significativas ( $p < 0.0001$ ) dependientes de la dosis en la  $HbA_{1c}$  en los pacientes tratados con exenatida luego de 28 días de tratamiento.

La eficacia a largo plazo de la exenatida subcutánea en adultos con DBT2 y control glucémico subóptimo a pesar de la terapia con metformina, sulfonilurea o metformina más sulfonilurea se evaluó en tres estudios grandes de fase III, bien diseñados, a triple ciego, multicéntricos y controlados por placebo de 30 semanas de duración. Después de las 30 semanas se ofreció la participación en una fase de extensión de tipo abierto para continuar el tratamiento con exenatida. La terapia adyuvante con exenatida mejoró el control glucémico en los pacientes. Luego de 30 semanas de tratamiento, se observó una disminución significativa en la media de los niveles de  $HbA_{1c}$ , con respecto a los valores iniciales, con exenatida en dosis de 5 o 10 µg 2 veces por día en

comparación con placebo. La ventaja de la exenatida sobre el placebo se encontró ya a las 4 semanas del comienzo de la terapia. Más pacientes en el grupo de exenatida con respecto al placebo ( $p < 0.01$ ) alcanzaron niveles de  $HbA_{1c} \leq 7\%$ . Se observaron mayores reducciones con respecto al nivel inicial en el peso en el grupo de exenatida en dosis de 5 o 10 µg 2 veces por día en comparación con el grupo placebo en los pacientes en terapia con metformina sola o metformina más sulfonilurea y con exenatida a 10 µg en los que recibieron sulfonilurea. La pérdida de peso fue progresiva a lo largo de las 30 semanas de tratamiento. Las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayunas y posprandiales disminuyeron significativamente en el grupo de exenatida 2 veces por día en comparación con placebo. Los cambios en los niveles plasmáticos de insulina con respecto a los valores basales no difirieron significativamente entre el fármaco y placebo.

El análisis *post hoc* demostró que los efectos beneficiosos de la exenatida sobre la  $HbA_{1c}$  y el peso se mantuvieron hasta por 82 semanas. En la semana 82, los individuos en tratamiento con exenatida presentaron disminuciones medias, con respecto a los valores iniciales, de 36.9, 2.5 y 1.4 mg/dl en las concentraciones de triglicéridos, colesterol total y colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad, con un incremento medio de 4.5 mg/dl en los niveles de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad. Además, los valores de presión arterial sistólica y diastólica se redujeron un promedio de 1.5 y 3.2 mm Hg.

La eficacia de la terapia adyuvante con exenatida se comparó con la de insulina glargina en un estudio grande de fase III, multicéntrico, aleatorizado, bien diseñado, de 26 semanas de duración en pacientes con DBT2 y control glucémico subóptimo, a pesar del tratamiento con metformina más sulfonilurea. La exenatida mejoró el control glucémico en forma similar a la insulina glargina, con reducciones semejantes en los niveles de  $HbA_{1c}$  con respecto a los valores iniciales y un porcentaje similar de pacientes alcanzó un nivel de  $HbA_{1c} \leq 7\%$  (48% *versus* 46%, respectivamente). El cambio en el peso corporal a las 26 semanas favoreció significativamente a la exenatida sobre la insulina glargina (-2.3 kg *versus* +1.8 kg, respectivamente,  $p < 0.001$ ).

### Tolerancia

La seguridad de la exenatida se evaluó en tres ensayos de fase III, controlados por placebo y en el estudio de fase III que comparó exenatida con insulina glargina. La exenatida por vía subcutánea fue generalmente bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes fueron leves a moderados y principalmente gastrointestinales. Con la exclusión de la hipoglucemia, las reacciones adversas más comunes con exenatida en los ensayos controlados con placebo comprendieron náuseas, vómitos, diarrea, nerviosismo, mareos y cefaleas. La incidencia de náuseas e hipoglucemia alcanzó su pico en las semanas iniciales de tratamiento y luego disminuyó con el tiempo. Se observó que el escalonamiento gradual de las dosis redujo las náuseas. Raramente se observó hipoglucemia en los pacientes tratados con 5 o 10 µg de exenatida 2 veces por día más metformina, con una incidencia similar a la observada en los tratados con placebo más metformina. Sin embargo, en las personas tratadas con una sulfonilurea (con o sin metformina), la incidencia de hipoglucemia fue mayor con exenatida a 5 o 10 µg dos veces/día. No se encontraron casos de hipoglucemia grave en los individuos tratados con exenatida como terapia adjunta de metformina o sulfonilureas. La tasa promedio de hipoglucemia nocturna fue significativamente más baja con exenatida que con insulina glargina ( $p < 0.001$ ). Pocos pacientes presentaron reacciones adversas graves secundarias al tratamiento con exenatida (3% a 6% con la dosis de 5 µg 2 veces por día, 3% a 5% con la dosis de 10 µg 2 veces por día y 4% a 8% con placebo). En general, no se observaron diferencias clínicamente significativas en cuanto a los cambios en los signos vitales, los registros electrocardiográficos o los parámetros de laboratorio entre los grupos de exenatida y placebo. Se detectaron anticuerpos antiexenatida, de relevancia clínica desconocida, en el 41% al 49% de los pacientes.

## Dosis y administración

La exenatida debe administrarse por vía subcutánea (en el muslo, abdomen o brazo), 60 minutos antes de las comidas a la mañana y a la noche. Debe comenzarse con una dosis de 5 µg 2 veces por día, que puede incrementarse a 10 µg 2 veces por día después de un mes de tratamiento, de acuerdo con la respuesta clínica. Se recomienda el uso de exenatida en las personas con DBT2 en terapia con metformina, sulfonilureas o ambas que no lograron un control glucémico óptimo. Debe considerarse la reducción de la dosis de sulfonilureas a fin de disminuir el riesgo de hipoglucemia. No debe utilizarse exenatida como sustituto de la insulina en las personas que requieren insulina o en los pacientes con DBT tipo 1 o cetoacidosis diabética.

## Conclusión

La exenatida es el primer mimético de la incretina comercializado y demostró mejorar el control glucémico en las personas con DBT2 con control glucémico subóptimo a pesar del tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambas en ensayos de fase III bien diseñados. Los datos preliminares indican que el control glucémico fue similar al logrado con insulina glargina. La tolerancia de la exenatida fue buena. El uso de exenatida subcutánea fue aprobado en los EE.UU. para los pacientes con DBT2 con control glucémico subóptimo a pesar del tratamiento con metformina, sulfonilureas o ambas.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat047/06130002.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06130002.htm)

## 5 - Efectos de la Terapia con Inyecciones Diarias Múltiples de Mezclas de Insulina Lispro Versus Inyecciones Separadas de Insulina Lispro y NPH en Adultos con Diabetes Tipo 1

Roach P, Bai S, Charbonnel B y colaboradores

Department of Medicine, Indiana University School of Medicine; Eli Lilly and Company; Indianapolis, EE.UU.; Endocrinology Service, University of Nantes, Nantes, Francia

[Effects of Multiple Daily Injection Therapy with Humalog® Mixtures versus Separately Injected Insulin Lispro and NPH Insulin in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus]

Clinical Therapeutics 26(4):502-510, Abr 2004

*Las preparaciones premezcladas y fijas de insulina lispro administradas antes de los alimentos aportaron un abordaje alternativo efectivo para la terapia basal con insulina.*

La inyección subcutánea (SC) de insulina lispro (LP) antes de las comidas aporta un perfil de actividad insulínica más fisiológico que el de la insulina corriente humana. En pacientes con diabetes tipo 1, la LP reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna y limita las fluctuaciones de la glucemia posprandial. Sin embargo, debido a su duración de acción relativamente corta (de aproximadamente 4 horas), el valor de glucemia posprandial (GluPP) se puede incrementar entre las 4 y 7 horas posteriores a las comidas, a menos que los requerimientos basales de insulina sean reemplazados de manera óptima.

Se diseñaron diversas preparaciones premezcladas con una relación fija de LP y de NPL (una insulina de acción intermedia basada en LP). Estas preparaciones contienen una proporción elevada de LP (75% de LP/25% de NPL; [H]) o una proporción intermedia (50% LP/50% NPL; [M]). Los estudios realizados demostraron que estas formulaciones mantienen el rápido comienzo de acción que caracteriza a la LP y que el perfil de actividad de NPL es similar al de la insulina NPH.

En este trabajo, los autores decidieron investigar si el empleo de H o M preprandial más NPH en el momento de acostarse aportaría un control glucémico comparable al uso de LP preprandial más

NPH en relaciones autoajustadas más NPH antes de acostarse en pacientes que se inyectan insulina mediante lapiceras.

## Pacientes y métodos

Este estudio, de diseño transversal con dos períodos, multicéntrico, aleatorizado y abierto, se realizó en cinco centros (cuatro italianos y uno francés). El protocolo de estudio inicial permitió la inclusión de pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2; sin embargo, debido a la pequeña proporción de participantes ingresados con diabetes tipo 2, en este trabajo se informan los resultados hallados en personas con diabetes tipo 1, comentan los autores.

Se seleccionaron pacientes mayores de 18 años con los criterios de diabetes de la Organización Mundial de la Salud y con un valor de hemoglobina glucosilada A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) menor del 150% del límite superior dentro de los parámetros de referencia normales de laboratorio.

Antes del ingreso al estudio los participantes fueron estabilizados con un régimen insulínico que comprendió LP antes de las comidas, NPH en el momento de acostarse e inyecciones adicionales de este último tipo de insulina antes de alguna de las ingestas del día.

Los participantes seleccionados (89 en total, 44 hombres y 45 mujeres, con una edad promedio de 38.3 años) fueron asignados al azar a una de dos secuencias terapéuticas: LP combinada con NPH antes de las comidas, más NPH sola al acostarse, durante 8 semanas (LP+N), seguida por H o M preprandial más NPH sola al momento de acostarse (H/M), por el mismo período de tiempo, o la secuencia opuesta.

Se evaluaron los perfiles de GluPP de acuerdo con el monitoreo propio realizado por los participantes en ocho intervalos específicos antes de cada visita, HbA<sub>1c</sub> e hipoglucemia, definida según la presencia de signos o síntomas o un valor de GluPP menor de 54.0 mg/dl. El criterio primario de valoración fue el valor de GluPP posprandial tardío, calculado como el valor medio de las determinaciones realizadas antes del almuerzo, cena y al acostarse.

## Resultados

Los participantes incluidos tenían un peso de 70.8 kg, índice de masa corporal de 24.6 kg/m<sup>2</sup>, duración media de su diabetes de 17.8 años y un valor de HbA<sub>1c</sub> de 7.9%. Todos estos datos reflejan el valor medio obtenido.

Se detectó que los valores medios de GluPP tardíos fueron similares entre las dos secuencias de tratamiento: 160.3 ± 37.8 mg/dl para H/M en comparación con 162.1 ± 32.4 mg/dl para LP + N, al igual que lo fueron los valores finales de HbA<sub>1c</sub> (7.8 ± 0.9% para H/M contra 7.9 ± 0.8% para LP+N).

Debido a que el protocolo estipuló que la insulina H podía ser utilizada dos veces al día, fue posible que existiesen cuatro regímenes terapéuticos diferentes: H-H-H, H-M-H, M-H-H y H-H-M, aunque sólo un paciente utilizó la primera de las posibilidades.

La tasa de hipoglucemias fue significativamente mayor (valor de p significativo desde el punto de vista estadístico, < 0.05) durante la secuencia de tratamiento con H/M, en especial con episodios que ocurrieron entre las 12 y las 18 horas (es decir, entre el mediodía y las 6 de la tarde), pero resultó relativamente baja en ambos grupos de tratamiento, con tasas medias y medianas por paciente y por 30 días de 2.87 y 2.14, para la primera de las secuencias, y de 2.11 y 1.07, para la segunda.

## Conclusiones

La rápida actividad de la LP es responsable de la mejoría en el control glucémico posprandial y de menor frecuencia de hipoglucemias cuando esta insulina se compara con la insulina corriente que se administra antes de las comidas; sin embargo, la corta duración de acción de la LP pone un mayor énfasis en la necesidad de realizar un reemplazo adecuado de la insulina basal.

En este trabajo, comentan los autores, las preparaciones premezcladas y fijas utilizadas (M y H) administradas antes de los alimentos aportaron un abordaje alternativo efectivo para la optimización de la terapia basal con insulina en pacientes diabéticos que utilizan LP en inyecciones antes de las comidas. El

empleo de estas formulaciones premezcladas produjo control glucémico en el período posprandial tardío (indicativo de la suficiencia del reemplazo basal de insulina) y valores de HbA<sub>1c</sub> comparables a los observados con la administración separada –con dos lapiceras inyectables diferentes– de LP y NPH antes de las comidas.

En comparación con las inyecciones separadas de LP + N antes de las comidas más NPH en el momento de acostarse, el tratamiento con H o M preprandial más NPH durante la noche provocó un control glucémico en el período posprandial tardío con menor cantidad de aplicaciones pero con dosis totales similares, agregan los investigadores. La tasa de hipoglucemia fue más elevada con el empleo de H/M, en especial durante las horas de la tarde, pero la mayoría de los pacientes presentaron menos de 3 episodios en un período de 30 días. Estas mezclas de insulina, agregan, podrían ser un abordaje terapéutico alternativo y efectivo. El control de la GluPP, indicador de la suficiencia de la insulina basal, fue similar al observado con el régimen intensificado compuesto por LP + N inyectadas en forma separada y antes de las comidas, y el valor final de HbA<sub>1c</sub> fue similar entre las dos secuencias terapéuticas utilizadas.

 Información adicional en [www.siiicsalud.com/dato/dat047/06130003.htm](http://www.siiicsalud.com/dato/dat047/06130003.htm)

## 6 - Terapia Insulínica en el Embarazo Complicado con Diabetes: ¿Son los Análogos de la Insulina una Nueva Alternativa Terapéutica?

Lapolla A, Dalfrà M, Fedele D

Department of Medical and Surgical Sciences, University of Padua, Padua, Italia

[*Insulin Therapy in Pregnancy Complicated by Diabetes: Are Insulin Analogs a New Tool?*]

**Diabetes-Metabolism Research and Reviews** 21241-252, 2005

*Estudio de revisión sobre las insulinas análogas lispro, aspartato y glargina y sus posibilidades futuras de tratamiento en la gestación complicada por diabetes.*

La hiperglucemia que caracteriza la diabetes continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad materna, cuando complica la gestación en mujeres con esa patología. Los datos disponibles informan la aparición de malformaciones congénitas en el feto y trastornos neonatales como hipoglucemia, hipocalcemia, hiperbilirrubinemia, macrosomía, retraso del crecimiento intrauterino, síndrome de dificultad respiratoria, policitemia y miocardiopatía hipertrófica.

Durante el embarazo las fuentes energéticas disponibles para el feto son la glucosa, que es proporcionada por difusión facilitada, los aminoácidos, transportados activamente contra un gradiente de concentración, y el glicerol y las cetonas, que llegan al feto en relación con los niveles maternos. Los ácidos grasos libres pueden ser utilizados por la placenta, si bien alcanzan al feto en muy pequeñas cantidades.

La insulina es el factor más importante que determina los estadios de ayuno y alimentación durante el embarazo, por lo que cualquier alteración en su secreción o actividad interrumpe la producción y disponibilidad de energía para el feto. Por este motivo, cuando durante la gestación la secreción insulínica no es suficiente para compensar la resistencia a la insulina, la diabetes gestacional tiene lugar en aproximadamente el 5% de las mujeres con embarazos normales. En las embarazadas con diabetes tipo 1, la ausencia total de insulina exógena altera el adecuado equilibrio entre inanición acelerada y anabolismo facilitado, que es característico del embarazo, y explica las dificultades para obtener niveles de glucemia en una gama de valores normales. En las

gestantes con diabetes tipo 2, la disminución de la sensibilidad a la insulina relacionada con el embarazo se agrega a la resistencia insulínica preexistente, por lo que la mayoría de las pacientes tratadas con restricción alimentaria requieren insulina en etapas tempranas de la gestación.

Los valores deseables de glucemia y hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) antes de la concepción y durante el embarazo recomendados por la *American Diabetes Association* son: glucosa en ayunas 60-90 mg/dl, preprandial 60-105 mg/dl, 1 hora y 2 horas posprandial entre 110-130 y 90-120 mg/dl respectivamente, nocturna 60-120 mg/dl y HbA<sub>1c</sub> dentro de los valores normales.

El objetivo del presente ensayo fue examinar los informes publicados en la literatura médica acerca de los posibles beneficios y riesgos relacionados con el empleo de las nuevas insulinas disponibles en el mercado farmacéutico.

### Las nuevas insulinas

Se encuentran disponibles tres nuevas insulinas que se denominan lispro, aspartato y glargina. La insulina lispro fue la primera aprobada para uso clínico en 1996, y se obtiene invirtiendo la posición del aminoácido lisina desde B29 a B28, con la de la prolina desde B28 a B29. Su característica particular es el comienzo de acción muy rápido, con pico 1 hora luego de la administración subcutánea y duración de la acción entre 2 y 4 horas. En comparación con la insulina regular, logra menores niveles de glucemia posprandial, que van de 1.5 a 2 mmol/l; mejoría de la HbA<sub>1c</sub> entre 0.3 y 0.5%, y disminución del índice de hipoglucemia entre 20% y 30%.

La insulina aspartato –aprobada para el empleo clínico en 1999– proviene de reemplazar la prolina en la posición B28 por el ácido aspártico con carga negativa. La característica de este tipo de insulina es también su muy rápido comienzo de acción, el pico entre 31 y 70 minutos después de la inyección subcutánea, y la duración entre 2 y 4 horas. Comparada con la insulina regular disminuye los valores de glucemia plasmática posprandiales en aproximadamente 1.5 mmol/l, la HbA<sub>1c</sub> en 0.12%, y los episodios hipoglucémicos graves en 50%.

La insulina glargina se obtiene agregando a la molécula de insulina humana dos moléculas de arginina en el terminal C de la cadena B, y reemplazando el ácido aspártico por la glicina en la posición A21. La insulina glargina comienza su acción aproximadamente 90 minutos después de la aplicación subcutánea, dura aproximadamente 24 horas y se considera que no tiene pico de acción. En comparación con la insulina NPH, brinda mayor disminución de los valores de glucosa plasmática en ayunas y posprandial, y de los episodios de hipoglucemia nocturna.

Las insulinas análogas con rápido comienzo de acción como la lispro y la aspartato son de utilidad para los requerimientos insulínicos del embarazo complicado por la diabetes ya que presentan mayor capacidad para reducir la hiperglucemia posprandial y los episodios de hipoglucemia preprandial con respecto a la insulina regular. Las ventajas de la insulina glargina se constatan en el manejo del embarazo complicado con diabetes tipo 1, ya que al disminuir los episodios de hipoglucemia nocturna, resulta más fácil mantener los acotados niveles de glucemia que se recomiendan en esos casos.

De todas maneras, los posibles efectos colaterales de estas nuevas insulinas están relacionados fundamentalmente con su potencial teratogenicidad, embriotoxicidad, inmunogenicidad por pasaje transplacentario y efecto mitogénico.

### Eficacia durante el embarazo

La mayoría de los estudios publicados confirman la superior eficacia para el control de los parámetros mencionados anteriormente en la diabetes mellitus gestacional con el empleo de la insulina lispro, a lo que se le agrega mayor aceptación y satisfacción de las pacientes con la terapia. En relación con la evolución de la madre y el feto no se detectaron diferencias en la frecuencia de operaciones cesáreas, en la edad gestacional en el momento del parto, ni en la aparición de preeclampsia o macrosomía en las mujeres que recibieron ese tipo de insulina, con respecto a las que se les administró la insulina regular.

Los estudios con insulina lispro en pacientes con diabetes pregestacional son todos de tipo retrospectivo, y globalmente confirman la mayor eficacia de ese tipo de insulina en relación con la insulina regular, con excepción de uno de ellos, en que no se encontró diferencia significativa para los valores de HbA<sub>1c</sub> entre los grupos de tratamiento. Con respecto a la evolución materna y fetal se comprobaron índices menores, aunque no significativos, de cesárea y de hiperbilirrubinemia neonatal en las pacientes tratadas con insulina lispro, y se observó en los recién nacidos menor frecuencia de episodios hipoglucémicos en el momento del nacimiento.

No existen estudios en la literatura que informen acerca de las evoluciones materna y fetal en pacientes tratadas con la insulina aspartato, señalan los autores.

Con respecto a la insulina glargina, ensayos recientes confirman la menor aparición de episodios de hipoglucemia nocturna, con resultados variables para el resto de los parámetros glucídicos en comparación con la insulina regular, y sin datos disponibles acerca de las evoluciones materna y fetal.

### Inmunogenicidad

El pasaje transplacentario de insulina tiene lugar cuando ésta forma complejos de antígeno y anticuerpo con las inmunoglobulinas; algunos ensayos informaron que la morbilidad neonatal, fundamentalmente asociada con la macrosomía, estaba relacionada con la transferencia placentaria de inmunocomplejos de insulina. De todas maneras, los estudios realizados con insulina lispro concluyen que la formación de anticuerpos es similar a la que se produce con el empleo de insulina humana.

Los autores comentan que no existen estudios disponibles en la literatura médica acerca del posible pasaje a través de la placenta de las insulinas aspartato y glargina, si bien algunos ensayos describen ciertos incrementos en los niveles de anticuerpos con el empleo de estas nuevas insulinas, que parecen no tener relevancia clínica.

### Teratogenicidad, embriotoxicidad y mitogenicidad

Los estudios en animales de experimentación no mostraron efectos embriotóxicos o teratogénicos de las insulinas lispro, aspartato o glargina y los laboratorios elaboradores de estos análogos informan que no existen diferencias con las insulinas regulares anteriormente utilizadas. En un ensayo retrospectivo reciente que estudió la evolución de 496 embarazadas con diabetes pregestacional que recibieron insulina lispro desde por lo menos 1 mes antes de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo, se informó una frecuencia de malformaciones menores del 0.4%, de malformaciones mayores del 5.2%, y aborto en el 7% de los casos. Para las insulinas aspartato y glargina, señalan los autores, no existen datos publicados disponibles en la literatura médica acerca de esas complicaciones.

Los resultados de los estudios que evaluaron la capacidad mitogénica de la insulina lispro son discordantes, ya que si bien algunos demuestran posibilidad de incremento del 50% al 70% con respecto a la insulina regular, otros no informan esas diferencias. Estos datos resultan de gran interés porque pueden estar relacionados con la aparición de retinopatía proliferativa durante la gestación. Un ensayo prospectivo reciente estimó la progresión de retinopatía durante el embarazo en 36 pacientes con diabetes tipo 1 tratadas desde la concepción con insulina lispro, que fueron comparadas con otras 33 gestantes que recibieron insulina regular. Los autores afirman que la terapia con insulina lispro mejoró el control de la glucemia en pacientes con diabetes durante el embarazo, en relación con las que recibieron insulina regular, sin impacto adverso sobre la progresión de la retinopatía. Tampoco se encontraron diferencias con respecto a las insulinas aspartato y glargina.

### Conclusiones


Con respecto al riesgo de malformaciones, los resultados de los estudios disponibles, si bien no alcanzan en gran número el tamaño de muestra requerido, demuestran en forma constante que no se observa incremento de malformaciones en el neonato o en la mujer embarazada con diabetes pregestacional cuando se utiliza la insulina lispro en lugar de la insulina regular. Además, se

puede lograr buen control de la glucemia sin aumento significativo de los episodios hipoglucémicos que se producen con frecuencia cuando se intensifica la terapia insulínica. Con respecto a la retinopatía, si bien no se dispone de datos significativamente desfavorables, se requiere que esos resultados sean confirmados con mayor número de casos analizados.

De acuerdo con la información actual, concluyen los autores, se puede asumir que la insulina lispro puede emplearse en mujeres embarazadas con diabetes caracterizada por hiperglucemia posprandial o hipoglucemia preprandial, si bien se debería obtener el consentimiento informado de las pacientes y efectuar estricto seguimiento del control glucémico y de la posibilidad de aparición de retinopatía. La capacidad limitada de la insulina lispro para formar autoanticuerpos y su eficacia para reducir el pico de concentración glucémica posprandial la convierten en una droga de utilidad para el tratamiento de la diabetes gestacional.

Los estudios con la insulina aspartato indican también que puede ser utilizada en pacientes que presentan diabetes mellitus gestacional con hiperglucemia posprandial; los ensayos con este tipo de insulina en pacientes embarazadas con diabetes tipo 1 se encuentran en evaluación.

Son necesarios estudios clínicos retrospectivos sobre la insulina glargina para asegurar su empleo seguro en el futuro, particularmente en las gestantes con diabetes tipo 1, en quienes se observan episodios frecuentes de hipoglucemia nocturna.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat047/06130008.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat047/06130008.htm)

## 7 - Efectos de la Exenatida (Exendina-4) sobre el Control de la Glucemia y el Peso al Cabo de 30 Semanas en Pacientes con Diabetes Tipo 2 Tratados con Metformina

DeFronzo R, Ratner R, Han J y colaboradores

Division of Diabetes, University of Texas Health Science Center, San Antonio; MedStar Research Institute, Hyattsville, EE.UU.

[Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic Control and Weight Over 30 Weeks in Metformin-Treated Patients with Type 2 Diabetes]

Diabetes Care 28(5):1092-1100, 2005

---

*En pacientes que no logran el control metabólico con metformina, el agregado de exenatida se acompaña de reducción de la hemoglobina glucosilada, con un buen perfil de seguridad.*

---

En la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 la hiperglucemia es consecuencia de la incapacidad de las células beta para compensar el estado de resistencia a la insulina en tejidos periféricos. El U. K. Prospective Diabetes Study (UKPDS) reveló que el deterioro funcional progresivo es un fenómeno común que explica por qué la terapia debe incrementarse paulatinamente. Se sabe que el control de la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) disminuye el riesgo de complicaciones vasculares; sin embargo este objetivo a menudo no se logra y no son infrecuentes las cifras superiores a 8% en promedio. Por su parte, la mayoría de los agentes hipoglucemiantes disponibles en la actualidad se asocia con riesgo de efectos adversos, entre ellos hipoglucemia, aumento de peso y edemas que complican el control metabólico y la adhesión del enfermo a la terapia.

La metformina es una droga que suele prescribirse en primer lugar por su seguridad y eficacia. Se la utiliza aisladamente o en combinación con otros fármacos o insulina. No obstante, en tratamientos combinados aumenta la probabilidad de manifestaciones no deseadas.

La exenatida regula la actividad del glucagón en forma parecida a como lo hace el péptido 1 similar glucagón (GLP-1); las acciones incluyen aumento de la secreción de insulina, supresión de la

liberación anormalmente alta de glucagón y retraso del vaciado gástrico. Posiblemente, en el efecto de la exenatida –incremento de la secreción de insulina mediado por glucosa– participe la unión al receptor pancreático de GLP-1. En modelos animales se constató mejoría de la función de las células beta a través de la mayor expresión de genes fundamentales involucrados en la secreción de insulina. El resultado final es la mayor síntesis de la hormona y el aumento de la masa de células beta por múltiples mecanismos. Asimismo, la droga reduce la ingesta de alimentos, induce pérdida de peso y aumenta la sensibilidad a la insulina.

En este estudio, los autores determinan los efectos de la exenatida en comparación con placebo, al cabo de 30 semanas, en pacientes con diabetes tipo 2 que a pesar del tratamiento con metformina no logran el control adecuado de la glucemia.

### Diseño de la investigación y métodos

Se incluyeron pacientes de 19 a 78 años con una concentración de glucosa en ayunas inferior a 13.3 mmol/l, índice de masa corporal (IMC) de 27 a 45 kg/m<sup>2</sup> y niveles de HbA<sub>1c</sub> de 7.1 a 11%. Los enfermos habían recibido 1 500 mg de metformina o más por día, en los tres meses previos a la investigación. Las mujeres eran posmenopáusicas, quirúrgicamente estériles o estaban en tratamiento con anticonceptivos. Se excluyeron enfermos tratados con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de alfa-glucosidasa, insulina, fármacos reductores del peso, corticoides, fármacos que afectan la motilidad intestinal, agentes utilizados en trasplante o cualquier droga en investigación. Tampoco se incluyeron sujetos con indicios de otras enfermedades en los 3 meses previos al estudio.

En 82 centros de los EE.UU. se incluyeron 336 enfermos; el estudio tuvo diseño aleatorizado, a triple ciego, controlado con placebo, en paralelo, de 30 semanas de duración. Comenzó con una etapa a simple ciego de 4 semanas durante la cual se administraron inyecciones subcutáneas de placebo dos veces por día. Posteriormente, los participantes fueron asignados aleatoriamente a exenatida en dosis de 5 µg o placebo por vía subcutánea, dos veces por día durante un mes y luego a tratamiento con exenatida en dosis de 5 µg o 10 µg o placebo, también por vía subcutánea, dos veces por día antes de la ingesta por la mañana y por la tarde, durante otras 26 semanas. Todos los enfermos continuaron la terapia con metformina.

Cualquier paciente que presentara una modificación en la concentración de HbA<sub>1c</sub> > 1.5% en comparación con los valores de inicio o niveles iguales o superiores a 11.5% en las semanas 18 o 24 podían interrumpir la investigación por motivos de seguridad. La misma conducta se adoptó en enfermos con glucemia en ayunas de más de 13.3 mmol/l en dos valoraciones consecutivas. En un subgrupo de individuos se realizó una prueba estandarizada de tolerancia a la ingesta en las semanas 0, 4 y 30. El tamaño de la dieta se calculó individualmente de manera tal de aportar un 20% de las necesidades calóricas diarias con la siguiente composición de macronutrientes: 55% de carbohidratos, 15% de proteínas y 30% de grasas.

Los puntos primarios de evaluación fueron el control de la glucemia según la concentración de HbA<sub>1c</sub> y los parámetros de seguridad. Secundariamente se consideró el porcentaje de enfermos que alcanzó niveles de HbA<sub>1c</sub> iguales o inferiores al 7% hacia la semana 30; el efecto de la exenatida sobre la glucemia en ayunas y posprandial, sobre el peso corporal y sobre los niveles de insulina, proinsulina y lípidos.

### Resultados

Las características demográficas basales fueron homogéneas en los distintos grupos. El 81% de los pacientes (n = 272) completó la investigación; el 19% (n = 64) abandonó prematuramente el estudio. El porcentaje de interrupción fue similar en todos los grupos. Los fármacos más comúnmente utilizados, además de metformina, fueron inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas e inhibidores de la agregación plaquetaria.

Los niveles de HbA<sub>1c</sub> descendieron en todos los pacientes durante la fase inicial de placebo y en las primeras dos semanas posteriores a la aleatorización. Hacia la semana 4 se registraron descensos significativos en este parámetro en los pacientes asignados a

exenatida respecto de los tratados con placebo (p < 0.0005), mientras que hacia el fin del estudio hubo un descenso sustancial y relacionado con la dosis en los niveles de HbA<sub>1c</sub> en ambos grupos activos, en comparación con los grupos placebo (p < 0.001).

En la cohorte con intención de tratamiento, a la semana 30, el 40% de los pacientes tratados con 10 µg de exenatida y el 27% de los que recibieron exenatida en dosis de 5 µg alcanzaron una concentración de HbA<sub>1c</sub> igual o inferior a 7%; el porcentaje fue considerablemente más alto que el que se observó en los sujetos del grupo placebo (11%, p < 0.01).

La concentración de glucosa en ayunas al inicio del estudio fue semejante en todos los grupos. Al final de la investigación, la glucemia en ayunas fue -0.6 mmol/l y -0.4 mmol/l en los pacientes tratados con exenatida, 10 y 5 µg, respectivamente, en comparación con +0.8 mmol/l en el grupo placebo. Hacia la semana 30, la diferencia promedio entre el grupo placebo y el grupo de exenatida, 10 µg, fue de -1.4 mmol/l (p = 0.0001).

En el subgrupo sometido a prueba de tolerancia a la ingesta se observó, al inicio, una elevación semejante en la glucemia posprandial en todos los pacientes. Al mes, la concentración de glucosa posprandial se redujo considerablemente en ambos grupos activos, respecto del placebo (p = 0.006). El efecto se mantuvo durante toda la investigación. Por su parte, en todos los grupos se registró un incremento en la concentración plasmática de insulina en respuesta a la ingesta, pero hubo un incremento temprano mayor en el grupo que recibió 10 µg de exenatida. Durante el estudio, los enfermos que recibieron este fármaco presentaron una reducción progresiva del peso, independientemente del IMC basal.

La concentración basal de insulina y proinsulina en ayunas fue similar en todos los grupos. A pesar de que se produjo un descenso en la concentración de la glucemia en ayunas en los grupos activos no se observaron diferencias significativas en los niveles de insulina en ninguno de los grupos. Empero, los niveles de proinsulina en ayunas tendieron a disminuir y se registró un descenso sustancial de la relación entre proinsulina e insulina en el grupo asignado a 10 µg de exenatida.

No se comprobaron efectos adversos cardiovasculares, hepáticos o renales; tampoco se observaron cambios en los niveles de lípidos ni en los parámetros de laboratorio, frecuencia cardíaca, presión arterial o variables electrocardiográficas en ninguno de los enfermos. La frecuencia de efectos adversos importantes fue baja y con una distribución homogénea entre los grupos. Las manifestaciones secundarias más comunes fueron gastrointestinales, esencialmente náuseas. Este efecto fue más frecuente en pacientes asignados a exenatida, por lo general fue leve o moderado en intensidad, habitualmente apareció durante las primeras semanas de terapia y desapareció posteriormente. Pocos pacientes debieron interrumpir el estudio por esta manifestación. No se observó una correlación entre los cambios en el peso corporal y la duración de las náuseas.

No se produjeron casos de hipoglucemia grave; la frecuencia de hipoglucemia leve o moderada fue del 5.3% en pacientes tratados con 10 µg de exenatida, del 4.5% en los que recibieron 5 µg y del 5.3% en los del grupo placebo. Hacia la semana 30 se detectaron anticuerpos anti-exenatida en el 43% de los pacientes; el hallazgo no predijo cambios en el control de la glucemia o la aparición de efectos adversos. El título fue bajo y su significado biológico no fue manifiesto.


### Conclusiones

Los resultados del estudio actual indican que el agregado de exenatida en dosis de 5 o 10 µg al tratamiento con metformina se asocia con mejoría en el control de la glucemia. Aproximadamente el 50% de los enfermos logra los objetivos en términos de concentración de HbA<sub>1c</sub> (igual o por debajo del 7%), como consecuencia de la reducción de la concentración de glucosa en ayunas y, fundamentalmente, de los niveles de glucemia posprandial, según lo reveló la prueba de tolerancia a la ingesta. Asimismo, el tratamiento se acompañó de pérdida importante de peso sin mayor incidencia de episodios de hipoglucemia.

Por su parte, la mejoría en la relación entre proinsulina e insulina observada en los sujetos de los grupos activos indica el efecto

beneficioso de la droga sobre la masa de células beta. La prueba de tolerancia a la ingesta mostró una fuerte respuesta secretoria de insulina pero se requieren más estudios para comprender mejor el mecanismo de acción del fármaco. Un hallazgo importante fue que la combinación de metformina más exenatida no se acompañó de más riesgo de hipoglucemia, en comparación con el grupo control; asimismo no se registraron episodios de hipoglucemia grave. Sin duda, señalan los autores, esta es una clara ventaja de la droga en comparación con otras alternativas de terapia combinada.

En conclusión, en enfermos con diabetes tipo 2 tratados con metformina y que no logran el control metabólico esperado, el agregado de exenatida puede inducir mejoría sustancial en la concentración de HbA<sub>1c</sub> sin que se incremente el riesgo de episodios de hipoglucemia. El fármaco ocasiona, además, un descenso importante y sostenido del peso corporal. Esta estrategia de terapia surge como una opción interesante de tratamiento en pacientes diabéticos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat047/06130009.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat047/06130009.htm)

## 8 - Duloxetina en Comparación con Placebo en Pacientes con Neuropatía Diabética

Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ y colaboradores

Lilly Corporate Center, Lilly Research Laboratories, Department of Psychiatry, Indiana University School of Medicine, Indianápolis, EE.UU.

[Duloxetine vs. Placebo in Patients with Painful Diabetic Neuropathy]

**Pain** 116(1-2):109-118, Jul 2005

*Investigaciones recientes señalan la utilidad y seguridad de la duloxetina para el tratamiento del dolor asociado con las polineuropatías de los pacientes diabéticos.*

La diabetes es un trastorno frecuentemente asociado con neuropatías periféricas muy álgidas, con características similares al dolor provocado por las quemaduras y que pueden afectar el sueño. Su tratamiento incluye el uso de antidepresivos tricíclicos, antiepilépticos (como la gabapentina) y los opioides; pero la eficacia de éstos es limitada y los efectos colaterales son significativos.

Se ha postulado que la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA) modulan mecanismos analgésicos endógenos a través de vías inhibitorias descendentes, cuya alteración puede inducir la sensibilización central y la hiperexcitabilidad de vías espinales y supraespinales, lo que resulta en dolor persistente. La duloxetina es un inhibidor dual de la recaptación de 5-HT y NA (IRSN) con muy baja afinidad por el transportador de dopamina y casi nula por los receptores muscarínicos, histaminérgicos, opioides, glutamatérgicos y gabaérgicos, los canales de sodio, potasio y calcio. La droga ha mostrado su eficacia en modelos animales de dolor neuropático persistente.

Muchos ensayos clínicos controlados también demostraron la efectividad de la duloxetina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor; e indicaron una significativa mejoría en las escalas analógicas visuales (VAS) de evaluación de la sintomatología algésica asociada con depresión. Los análisis de ruta crítica (*path analysis*) revelaron que más del 50% de la reducción de estos síntomas resultó de un efecto directo de la duloxetina, más que de uno secundario a la mejoría de la depresión.

En este estudio se analizaron la eficacia y seguridad de la duloxetina para disminuir la gravedad del dolor en pacientes diabéticos con neuropatía periférica.

### Materiales y métodos

Se trató de un estudio de grupos paralelos, efectuado a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, que incluyó

pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos del *Michigan Neuropathy Screening Instrument* (MNSI) para neuropatía diabética. El objetivo principal fue evaluar la eficacia de la duloxetina administrada en dosis de 20, 60 o 120 mg/día en el tratamiento del dolor asociado con el cuadro mencionado.

Los criterios de inclusión fueron dolor debido a polineuropatías causadas por diabetes tipo 1 o 2 de al menos 6 meses de duración, comienzo del dolor por los pies, con relativa simetría y 3 o más puntos del MNSI. Además, los pacientes debían presentar 4 o más puntos del *Average Pain Score* (0-11 puntos) de la escala de Likert. Fueron excluidos los sujetos con diagnóstico (DSM-IV) de depresión mayor, remisión parcial de depresión, trastorno distímico, ansiedad generalizada y antecedentes de alteraciones relacionadas con el alcohol y el apetito, según lo determinado por la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI). También fueron excluidos los pacientes con diagnóstico de manía, trastorno bipolar o psicosis, y los individuos con patologías que pudieran interferir en la evaluación de la neuropatía, como enfermedad vascular periférica (dolor isquémico), dolor del miembro fantasma posterior a amputación, úlcera plantar o artritis. Los pacientes no debían estar medicados con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) o fluoxetina en los últimos 30 días, o con opioides en los últimos 3 días. Se les permitió ingerir un máximo de 4 g diarios de paracetamol.

Los participantes (n = 457) fueron asignados aleatoriamente a recibir 20, 60 o 120 mg de duloxetina o placebo en una relación 1:1:1 durante 12 semanas, y se los evaluó semanalmente durante las primeras 5 semanas y luego cada 2 semanas. La eficacia fue medida con el *24-h Average Pain Score* desde el inicio, a partir de los registros diarios relacionados con la dosis vespertina. Para evaluar el grado de dolor se incluyeron puntajes relacionados con el dolor más intenso de las 24 horas previas, el de la noche luego de acostarse y la utilización de paracetamol. Los criterios secundarios de evaluación fueron el promedio semanal de los registros de intensidades diarias y nocturnas; la mayor intensidad del dolor; las secciones del *Brief Pain Inventory* (BPI) relacionadas con la gravedad e interferencia; y las escalas *Clinical Global Impresión of Severity* (CGI) y *Patients Global Impresión of Improvement* (PGI). También se utilizaron partes del *Short-Form McGill Pain Questionnaire* (SF-MPQ), la prueba de alodinia dinámica, *Short-Form-36 Health Status Survey* y la versión EQ-5D del *Euro Quality of Life*. Los cambios en el estado de ánimo y de la ansiedad fueron analizados mediante el *Beck Depression Inventory-II* (BDI-II) y el *Beck Anxiety Inventory* (BAI).

Las medidas de seguridad incluyeron en cada visita la comunicación espontánea de eventos adversos, la determinación del peso, la estatura, frecuencia cardíaca y presión arterial en posición supina y el registro de los episodios significativos de hipoglucemia. En la visita 1 y en la semana 12 se evaluaron distintos parámetros de laboratorio, niveles de HbA<sub>1c</sub> y lípidos.

### Resultados

De los 763 anotados, 457 ingresaron al estudio y 344 lo completaron. Los grupos de tratamiento medicados con 60 mg y 120 mg de duloxetina presentaron mayores tasas de discontinuación relacionadas con eventos adversos respecto de los que recibieron placebo. La mayoría de los pacientes tenía diabetes tipo 2; la duración promedio de la diabetes era de 11.3 años y la de la neuropatía, de 3.7 años.

El cambio promedio en el *24-h Average Pain Score*—desde el inicio hasta cada visita o hasta el final del estudio—mostró que la eficacia estaba relacionada con la dosis. La duloxetina en dosis de 20 mg no disminuyó significativamente la intensidad del dolor respecto del placebo, pero se corroboraron diferencias significativas en comparación con el placebo con las dosis de 60 y 120 mg. El número de pacientes que obtuvo una reducción del 50% en el *24-h Average Pain Score* fue significativamente mayor en todos los grupos de tratamiento activo.

La duloxetina en dosis de 60 o 120 mg mejoró significativamente todos los parámetros secundarios de eficacia, excepto la alodinia dinámica. Los pacientes que emplearon las dosis de 60 y 120 mg diarios requirieron significativamente menos suplementos analgésicos respecto de los que recibieron placebo. La utilización del paracetamol en el grupo de 20 mg diarios fue inferior que en el

grupo placebo. Los puntajes basales de alodinia dinámica fueron muy bajos, dado que la mayoría de los pacientes no experimentó dolor inducido por el empleo de un cepillo. Por lo tanto, no se observaron diferencias significativas entre los tratamientos al final del estudio. También se constataron valores basales bajos en la depresión y la ansiedad.

El análisis de la ruta crítica mostró que la dosis de 60 mg tuvo efecto terapéutico directo y significativo sobre los puntajes diarios de dolor. Un total de 49 pacientes interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos; el grupo más relacionado con éstos fue el medicado con 120 mg de duloxetina. La mayoría de los efectos adversos fueron leves o moderados y consistieron en náuseas, somnolencia (significativa con 120 mg), mareos, constipación, sequedad bucal, aumento del sudor, incremento del apetito, anorexia y debilidad. Un total de 19 pacientes presentó eventos adversos serios (internaciones prolongadas, muerte, episodios casi mortales o que produjeron incapacidades permanentes). En el grupo de placebo se produjo una muerte por ahogo accidental.

En comparación con el placebo, la dosis de 120 mg de duloxetina presentó una reducción promedio estadísticamente significativa de ácido úrico y GGT y aumento del bicarbonato. El grupo de 60 mg de duloxetina mostró disminuciones de la concentración de sodio, cloro y ALT. La incidencia de hipertensión sostenida no difirió entre los grupos de tratamiento y el que recibió placebo. En comparación con este último, las dosis de 60 y 120 mg de duloxetina se asociaron significativamente con disminución del intervalo QT.

### Discusión

La reducción del grado de dolor observada con duloxetina se corresponde con los resultados mostrados por los estudios que utilizaron modelos de dolor experimental en animales y con los observados en pacientes con depresión y tratados con este fármaco. Asimismo, otros investigadores han indicado que el control conjunto de las vías serotoninérgicas y noradrenérgicas es más efectivo que el individual.

La duloxetina mostró un buen perfil de seguridad y tolerancia durante las 12 semanas del estudio. El fármaco no afectó negativamente el control glucémico, los valores de los lípidos ni otras variables cardiológicas, como el intervalo QT, la frecuencia cardíaca o la presión arterial. Si bien se ha mostrado la eficacia similar de las dosis de 60 mg y 120 mg, esta última se asoció con una tasa de discontinuación mayor, aunque ambas fueron aprobadas por la FDA para el tratamiento del dolor neuropático en los pacientes diabéticos.

En conclusión, este estudio demostró que la duloxetina es un fármaco efectivo y seguro para el tratamiento del dolor inducido por las neuropatías periféricas asociadas con la diabetes; y que su eficacia es independiente de los efectos beneficiosos de la droga sobre el estado de ánimo.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/dat047/06130025.htm](http://www.sicisalud.com/dato/dat047/06130025.htm)

## 9 - Diabetes Tipo 2: Principios de Patogénesis y Terapia

Stumvoll M, Goldstein BJ y Van Haeften TW

Third Medical Department, University of Leipzig, Leipzig, Alemania

[Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy]

Lancet 365(9467):1333-1346, Abr 2005

*Análisis de los criterios diagnósticos, los factores hereditarios, la fisiopatología y el tratamiento de la diabetes tipo 2.*

Más de 170 millones de personas padecen diabetes mellitus (DBT) y se estima que para 2010 se producirá un aumento de aproximadamente un 50% más, sobre todo en los países en vías

de desarrollo de África, Asia y Sudamérica. De los individuos con diabetes aproximadamente el 90% presenta DBT tipo 2 (no dependiente de insulina) y, dentro de esta clase, 10% o menos representan las formas monogénicas. La mayoría de los casos de DBT se deben a la forma común de DBT tipo 2 con una patogénesis multifactorial secundaria a alteraciones en diversos productos génicos. En las personas que padecen DBT tipo 2 la morbilidad cardiovascular es 2 a 4 veces mayor que en las no diabéticas. En esta reseña se analizaron los criterios diagnósticos, los factores hereditarios, la fisiopatología y el tratamiento de la DBT tipo 2.

### Diagnóstico

Los criterios diagnósticos, basados en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud de 1999, abarcan los siguientes: para DBT, una concentración de glucosa en plasma venoso en ayunas  $\geq 7 \mu\text{mol/l}$  o  $\geq 11.1 \mu\text{mol/l}$  luego de 2 horas de sobrecarga de glucosa (75 g de glucosa por vía oral); para intolerancia a la glucosa, un nivel de glucosa en plasma venoso  $\geq 7.8 \mu\text{mol/l}$  y  $< 11.1 \mu\text{mol/l}$  luego de 2 horas de sobrecarga de glucosa y  $< 7 \mu\text{mol/l}$  a las concentraciones en ayunas en caso de que se midiesen y para intolerancia en ayunas a la glucosa, a las concentraciones de glucosa en plasma venoso en ayunas  $\geq 6.1 \mu\text{mol/l}$  y  $< 7 \mu\text{mol/l}$  y  $< 7.8 \mu\text{mol/l}$  luego de 2 horas de sobrecarga de glucosa en caso de que se midiese. Sin tratamiento aproximadamente el 7% de las personas con intolerancia a la glucosa e intolerancia en ayunas a la glucosa progresarán a DBT manifiesta por año.

### Herencia en la DBT tipo 2: Factores genéticos

Los antecedentes familiares positivos confieren un riesgo 2 a 4 veces mayor de DBT tipo 2. Del 15% al 25% de los parientes en primer grado de los sujetos que padecen esta enfermedad presentan intolerancia a la glucosa o DBT. El riesgo de DBT tipo 2 durante toda la vida (a la edad de 80 años) es del 38% si un progenitor se encuentra afectado y del 60% a los 60 años si tanto la madre como el padre sufren la enfermedad.

Si bien los factores genéticos son importantes, debe tenerse en cuenta que la DBT es una enfermedad muy heterogénea. Sólo se identificaron pocos genes candidatos y polimorfismos genéticos como el polimorfismo altamente prevalente Pro12Ala en el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma (PPARGgamma), los genes que codifican para el sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1), para el receptor 1 de sulfonilurea (SUR1), para el rectificador de ingreso de potasio 6.2 (KIR6.2) y para calpaína 10. El PPARgamma es un factor de transcripción activado por ciertos ácidos grasos, prostanoideos y tiazolidinedionas. La isoforma PPARgamma1 se expresa en la mayoría de los tejidos; mientras que la isoforma PPARgamma2 es específica para el tejido adiposo, donde cumple un papel clave en la regulación de la diferenciación adipogénica. El alelo prolina de alto riesgo del polimorfismo Pro12Ala en el PPARgamma presenta una prevalencia del 75% en las personas de raza blanca. El genotipo alanina resultaría en una mayor sensibilidad a la insulina. La variante prolina manifiesta menor actividad transcripcional y mayor resistencia a la insulina. El polimorfismo Gli972Arg en IRS1 indica una asociación débil con DBT tipo 2, quizá debido a la disfunción de las células beta del páncreas más que a la resistencia a la insulina. El polimorfismo Gli483Ser en PGC1alfa –coactivador 1 del PPARgamma, cofactor transcripcional para genes involucrados en la oxidación mitocondrial de ácidos grasos y en la síntesis de ATP– también se asociaría con DBT tipo 2, aunque por mecanismos desconocidos. Los genes ABCC8 y KCNJ11 que codifican para el SUR1 y KIR6.2, respectivamente, se localizan en forma adyacente en el cromosoma 11.

No existen pruebas suficientes sobre una asociación de 2 polimorfismos en el SUR1 (exón 16-3t/c, exón 18 T759T) con DBT tipo 2. Las pruebas son más firmes acerca de la variante E23K en el gen KIR6.2; se sugirió que el riesgo de DBT tipo 2 aumenta en casi el 15% para el alelo K, quizá mediante la disminución de la secreción de insulina. El gen calpaína 10 en la región NIDDM1 del cromosoma 2 codifica para calpaína 10, una cisteinproteasa. Las variantes genéticas en la calpaína 10 afectarían la sensibilidad a la



insulina, la secreción de insulina o la relación entre ambas. Las anomalías en el gen HNF4A (factor nuclear de los hepatocitos 4 alfa) producen la DBT de inicio en la madurez de la forma juvenil tipo 1. Las variaciones genéticas cercanas o en el promotor P2 del gen MODY-1 y HNF4A (cromosoma 20q) se relacionaron con DBT tipo 2. El alelo III de las secuencias repetidas en tándem (VNTR) próximas al gen de insulina (cromosoma 11p15) se asoció con DBT tipo 2.

### Fisiopatología de la hiperglucemia y resistencia a la insulina

La insulina es la hormona clave para la regulación de la glucemia y, en general, la normoglucemia se mantiene por el interjuego equilibrado entre la acción y la secreción de la insulina (menor acción, mayor secreción y viceversa). Las células beta pancreáticas normales pueden adaptarse a los cambios en la acción de la insulina. En las personas con tolerancia normal a la glucosa existe una relación casi hiperbólica entre la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina. La desviación de esta hipérbola, como en los pacientes con intolerancia a la glucosa o DBT tipo 2, se produce cuando la función de las células beta es inadecuadamente baja para un grado específico de sensibilidad a la insulina. De modo que la disfunción de las células beta es un componente importante en la patogénesis de la DBT tipo 2. Sin embargo, no sólo el desvío de la hipérbola sino también su progresión afectan la glucemia. Cuando la actividad de la insulina disminuye, en general el sistema compensa mediante el incremento de la función de las células beta. No obstante, al mismo tiempo, las concentraciones de glucemia en ayunas o 2 horas después de la sobrecarga de glucosa aumentan levemente.

La hiperglucemia produce un aumento de las especies reactivas de oxígeno en las células beta con el daño consiguiente en los componentes celulares como la pérdida de la homeosecuencia (*homeobox*) pancreática duodenal, un regulador crítico de la actividad promotora de insulina, lo cual lleva a la disfunción de las células beta. Además, las especies reactivas de oxígeno aumentan la actividad del NFκB (factor nuclear kappaB), que puede inducir apoptosis. La resistencia a la insulina se presenta cuando los efectos biológicos de ésta son menores que los esperados, tanto para el depósito de glucosa en el músculo esquelético como para la supresión de la producción endógena de glucosa, principalmente en el hígado. La producción endógena de glucosa se acelera en pacientes con DBT tipo 2 o intolerancia a la glucosa en ayunas. Dado que este incremento se produce en presencia de hiperinsulinemia, al menos en etapas tempranas e intermedias, la resistencia hepática a la insulina es la fuerza directriz de la hiperglucemia en la DBT tipo 2. La resistencia a la insulina se asocia fuertemente con obesidad e inactividad física y se identificaron diversos mecanismos que median esta interacción, como diversas hormonas circulantes, citoquinas y ácidos grasos libres no esterificados (*non-esterified free fatty acids* [NEFA]) que se originan en el adipocito y modulan la acción insulínica. El excesivo almacenamiento de triglicéridos, en especial en el tejido adiposo visceral o subcutáneo profundo, lleva a la resistencia a los efectos de la insulina de supresión de la lipólisis y el consiguiente incremento en la liberación y los niveles circulantes de NEFA y glicerol que, a su vez, agravan la resistencia a la insulina en el músculo esquelético e hígado. En los modelos experimentales con animales, sólo la ausencia de receptores de insulina en el hígado y en las células beta pancreáticas se asoció con intolerancia a la glucosa; mientras que esto no ocurrió con la ausencia de receptores en el músculo y tejido graso. Estos hallazgos avalan claramente el papel central de la resistencia hepática a la insulina en la patogénesis de la DBT tipo 2 y sugieren que se necesita una adecuada señal insulínica en las células beta pancreáticas para mantener su función.

La insulina ejerce sus respuestas metabólicas pleiotróficas mediante la unión y activación de un receptor específico de la membrana plasmática con actividad de tirosina quinasa. Los sustratos del receptor quinasa de la insulina, principalmente la proteína IRS, se fosforilan en las cadenas laterales de tirosina en diversos sitios que sirven de unión a diferentes proteínas adaptadoras que llevan a una serie de cascadas de señales intracelulares, representadas por vías de activación. En estados de

resistencia a la insulina, uno o más de los siguientes mecanismos moleculares bloquean las señales de insulina: la desfosforilación de las cadenas laterales de tirosina mediante tirosina fosfatasa, como la fosfotirosina fosfatasa 1B, a nivel del receptor de insulina y de las proteínas IRS y la fosforilación de residuos de serina y treonina por serina quinasas como diversas proteínas quinasas activadas por mitógenos, c-Jun quinasa, proteína quinasa C atípica a nivel de las proteínas IRS. La disminución de las señales también puede producirse mediante la internalización del receptor de insulina y la degradación de las proteínas IRS por los miembros de la familia de proteínas supresoras de las señales de citoquinas. El aumento en las concentraciones de NEFA y citoquinas inflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y la interleuquina (IL-6) liberados por el tejido adiposo visceral en exceso afectan en forma adversa la cascada de señales de la insulina. Los NEFA inhiben el metabolismo de la glucosa estimulado por la insulina en el músculo esquelético, estimulan la gluconeogénesis hepática y activan las quinasas celulares mediante el incremento en los niveles celulares de diacilglicerol que activan las quinasas inflamatorias tales como el inhibidor kappaB quinasa y c-jun quinasa que aumenta la fosforilación de serina y treonina de IRS1 y reduce las señales cascada abajo de IRS1.

El TNF-alfa incrementa la lipólisis en los adipocitos con mayores aumentos en los niveles de NEFA y también produce efectos directos negativos sobre las vías de señales de insulina. La IL-6 inhibe la cascada de señales de insulina mediante el aumento de la expresión de las proteínas supresoras de las señales de citoquinas. Además de sus efectos sobre la cascada de señales de insulina, los factores del tejido adiposo circulante afectan la función endotelial vascular, lo que relaciona el incremento del riesgo vascular en el síndrome metabólico con los mecanismos celulares de resistencia a la insulina. En presencia de glucosa, la oxidación de los ácidos grasos en las células beta se inhibe y se produce la acumulación de acilcoenzima A de cadena larga, que puede disminuir el proceso de secreción de insulina por la apertura de los canales de potasio de las células beta. Otros mecanismos de lipotoxicidad comprenden el incremento de la expresión de la proteína de desacople 2 que reduce la formación de ATP y, por ende, disminuye la secreción de insulina y la apoptosis de células beta por medio de los ácidos grasos; la síntesis de ceramidas inducidas por triglicéridos o la generación de óxido nítrico. Mientras los niveles circulantes de NEFA y diversas citoquinas aumentan en la obesidad abdominal, las concentraciones de adiponectina disminuyen, lo cual reduce la sensibilidad a la insulina a nivel hepático y muscular. La acumulación de triglicéridos ectópicos en los depósitos viscerales, principalmente hepáticos, sugirió la presencia de un defecto en la oxidación lipídica mitocondrial en pacientes con DBT tipo 2, los cuales presentan una capacidad oxidativa alterada y mitocondrias pequeñas en el músculo esquelético.

Aun antes de la aparición de hiperglucemia manifiesta, la cual por sí sola afecta en forma adversa la función de las células beta, se demostraron defectos secretorios, como en los individuos con intolerancia a la glucosa. En personas predispuestas se presenta un defecto secretorio de insulina, quizá sobre una base genética. La obesidad, una enfermedad aguda o la edad pueden poner de manifiesto o agravar el defecto subyacente, lo cual en última instancia lleva a DBT manifiesta. El papel del depósito de polipéptidos amiloides (como amilina) en los islotes pancreáticos, cosecretados con la insulina a una tasa 10 veces menor, es poco claro.

### Tratamiento

El tratamiento inicial comprende modificaciones en el estilo de vida, tales como ejercicio y pérdida de peso, lo cual reduce la progresión de intolerancia a la glucosa a DBT manifiesta y puede mejorar muchos de los parámetros de riesgo cardiovascular del síndrome metabólico.

Diversos ensayos demostraron que la aparición de DBT puede retrasarse o evitarse en individuos con alto riesgo mediante una dieta estricta y un programa de ejercicios y fármacos tales como metformina, acarbose o tiazolidinedionas. Por lo general, las drogas que mejoran la sensibilidad a la insulina son las

tiazolidinedionas, las cuales no sólo disminuyen la glucemia sino que también mejoran la función vascular, la dislipidemia y la inflamación en la DBT tipo 2. En especial, estas drogas activan a los receptores PPAR $\gamma$  en el tejido adiposo y alteran el metabolismo y la distribución adiposa. La redistribución de los triglicéridos tisulares de los depósitos viscerales reduce los niveles de NEFA circulantes, quizá por el secuestro en el compartimiento subcutáneo menos lipolítico. Las tiazolidinedionas también disminuyen las concentraciones circulantes de citoquinas proinflamatorias que promueven la resistencia a la insulina, como la IL-6 y el TNF- $\alpha$ , y, al mismo tiempo, incrementan las concentraciones de adiponectina que presenta propiedades de sensibilidad a la insulina y antiinflamatorias.

En estudios controlados se demostraron los beneficios vasculares y renales de las tiazolidinedionas. A diferencia de la metformina, éstas pueden administrarse en personas con función renal disminuida y son mejor toleradas, sin efectos adversos gastrointestinales significativos. Las principales reacciones adversas de las tiazolidinedionas abarcan el aumento de peso y la retención de líquido, y la insuficiencia cardíaca de manera excepcional.

La metformina actúa a nivel del hígado, donde inhibe la producción de glucosa e incrementa la sensibilidad a la insulina. Además, presenta menos acción sobre la resistencia a la insulina, la inflamación y la función cardiovascular en comparación con las tiazolidinedionas. Los inhibidores de la alfa glucosidasa, como la acarbosa, actúan en el tracto gastrointestinal donde inhiben la absorción de glucosa y estimulan la liberación del péptido 1 similar al glucagón. Asimismo, protegen contra la aparición de DBT y enfermedad cardiovascular, y actúan mediante el cierre de los canales de potasio de las células pancreáticas, lo cual lleva al aumento de la secreción de insulina. Además, se demostró que reducen el riesgo de enfermedad macrovascular y microvascular.

Dado que los derivados de sulfonilureas actúan a bajas concentraciones plasmáticas de glucosa, esto explica la potencial aparición de hipoglucemia. Si bien la tolbutamida, glicazida y gliplizida poseen una relativamente corta duración de acción, la glimepirida y glibenclamida presentan larga duración de acción (24 horas), lo cual incrementa el riesgo de hipoglucemia. Las meglitinidas, como nateglinida, que se une al mismo sitio del SUR-1, y repaglinida, que se une en un sitio cercano al receptor, producen la liberación de insulina. Sin embargo, ambos agentes manifiestan una duración más corta que los derivados de las sulfonilureas y, por ende, se asocian con un riesgo menor de hipoglucemia.

Un nuevo secretagogo de insulina, el péptido 1 similar al glucagón, presenta propiedades potentes insulinoatróficas, efectos tróficos sobre las células beta y acciones inhibitorias sobre la motilidad intestinal, todos los cuales reducen la glucemia. Sin embargo, dado que a este péptido lo inactiva en forma inmediata la dipeptidil peptidasa IV, no es práctico en el aspecto terapéutico. Se encuentran en elaboración análogos resistentes a la dipeptidil peptidasa IV e inhibidores selectivos de la dipeptidil peptidasa IV.

Respecto del tratamiento de otros factores de riesgo cardiovascular, se demostraron los beneficios de la terapia antihipertensiva en la DBT asociada con hipertensión; también del uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina para disminuir el riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte en pacientes diabéticos con al menos un factor de riesgo, aun en ausencia de hipertensión. Por último, también se mostraron las ventajas del tratamiento con estatinas y de la terapia antiplaquetaria con aspirina.

Para identificar a los sujetos de alto riesgo se necesita una mejor comprensión de los mecanismos moleculares de la DBT, lo cual permitirá la aparición de nuevos conceptos farmacológicos, la estratificación de riesgo y las medidas preventivas dirigidas. El objetivo a largo plazo señala la elaboración de drogas que restauren la normoglucemia mediante la corrección de defectos patogénicos específicos, concluyen los autores.

## 10 - Adhesión al Tratamiento Farmacológico en Pacientes con Diabetes Tipo 2

Rubin RR

Departments of Medicine and Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[Adherence to Pharmacologic Therapy in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus]

American Journal of Medicine 118(5A):275-345, May 2005

*Muchos enfermos diabéticos requieren varios fármacos, hecho que complica la continuidad del tratamiento.*

Muchos pacientes con diabetes tipo 2 requieren diversas medicaciones. En un estudio norteamericano en enfermos tratados con hipoglucemiantes, el 50% recibía 7 fármacos o más, entre ellos 2 o más agentes para descender los niveles de glucemia. Los motivos son claros: existen numerosos indicios de que el control estricto de la glucemia, de la hipercolesterolemia y de la presión arterial contribuye con el buen estado de salud. Sin embargo, a pesar de la importancia de que los pacientes cumplan correctamente con la terapia, se sabe poco acerca de la verdadera adhesión al tratamiento. En este artículo, el autor analiza la información disponible en términos de índices de cumplimiento, factores que afectan la adhesión y posibles intervenciones destinadas a mejorar este aspecto, en enfermos con diabetes tipo 2.

### Índices de adhesión

En 1995, Mason y col. y Matsuyama y su grupo estudiaron 47 pacientes con la enfermedad. Valoraron el cumplimiento de la terapia mediante el empleo de frascos de medicación con sistemas de registro electrónico que permitían conocer el número de veces que el enfermo los abría. La valoración de la adhesión según el registro del profesional, del enfermo y el recuento de comprimidos fueron menos confiables para explicar el control metabólico en comparación con el sistema de registro electrónico. Desde ese momento, alrededor de 20 trabajos analizaron la adhesión a la terapia en sujetos con diabetes tipo 2, algunos de ellos con dicho sistema y otros en función de bases de datos farmacéuticas de prescripción y de otras organizaciones de salud como Medicaid. La mayoría de los estudios de este tipo refirió que el cumplimiento de la terapia con hipoglucemiantes orales oscilaba entre el 65% y el 85%, aunque unos pocos trabajos encontraron un índice del 36% al 54% en algunas poblaciones particulares (beneficiarios de Medicaid) y en sujetos tratados con ciertos esquemas (dosis más frecuentes).

En virtud del escaso número de estudios y de las diferencias en el diseño de las investigaciones se conoce poco acerca de lo que específicamente ocurre en sujetos con diabetes tipo 2 y menos aun en individuos que deben recibir insulina, agentes antihipertensivos e hipolipemiantes.

### Factores que influyen en la adhesión al tratamiento

Es esencial que el paciente comprenda los objetivos del tratamiento. Un estudio realizado en 408 enfermos angloparlantes y de habla hispana reveló que más del 50% de ambos grupos tenía pocos conocimientos relacionados con la salud. Este problema por lo general no es correctamente percibido por el profesional que, por ende, no suele verificar el nivel de comprensión del paciente. En otra investigación, el grado de control por parte del médico en términos de la comprensión del enfermo se correlacionaba con la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>), fenómeno que pone de relieve la importancia de una buena comunicación entre el profesional y el paciente para que se cumplan los objetivos de la terapia.

Un estudio multinacional en el cual participaron pacientes con diabetes tipo 2 y sus médicos mostró que el 59% y el 43% de los profesionales preferían demorar el tratamiento con insulina e hipoglucemiantes, respectivamente, hasta que fuese estrictamente esencial. En virtud de estas actitudes y prácticas médicas no es sorprendente que muchos pacientes también tengan creencias

erróneas en relación con el tratamiento. De hecho, sólo un 23% creía que la terapia con la hormona sería de beneficio para su enfermedad; más aun, el 48% consideraba que la necesidad de recibir insulina era un indicador de que había realizado incorrectamente el tratamiento indicado.

Muchos pacientes con diabetes tipo 2 deben recibir esquemas terapéuticos complejos para mantener las cifras deseadas de glucemia. La adhesión a los tratamientos con muchos fármacos suele ser 10% a 20% más baja que la de las terapias con una única droga. Además, el índice de adhesión a una medicación que se administra una vez por día es mucho más alto que el de aquellos fármacos que deben ingerirse dos o más veces por día.

Las manifestaciones secundarias (hipoglucemia, aumento de peso) así como los aspectos relacionados con posibles interacciones farmacológicas contribuyen a que los enfermos utilicen las medicaciones antidiabéticas, antihipertensivas e hipolipemiantes con menos frecuencia de lo necesario o que interrumpan el tratamiento por completo.

En un estudio en 128 pacientes tratados con 3 o más fármacos simultáneamente, 21% no cumplían a la perfección el tratamiento; el fenómeno obedecía con mayor frecuencia a la aparición de efectos adversos. Sin embargo, éstos eran infrecuentemente referidos al profesional durante las consultas. Esto demuestra que el médico debe regularmente indagar acerca de posibles manifestaciones secundarias relacionadas con la terapia y ajustar la medicación acorde a lo que el paciente informa.

Los costos de las drogas indudablemente afectan el cumplimiento de la terapia. Un estudio norteamericano en pacientes con diabetes tipo 2 reveló que el 11% había limitado el uso de los fármacos en el año previo por motivos económicos y que el 7% había debido interrumpir la terapia por completo en el mes anterior.

Alrededor del 70% de los médicos que respondieron en el *Diabetes Attitudes Wishes and Needs (DAWN)* refirió que los problemas psicológicos en los enfermos con diabetes tipo 2, esencialmente estrés y depresión, afectan considerablemente el cumplimiento de la terapia. Lamentablemente, a pesar de que se reconoce este punto, los pacientes rara vez reciben tratamiento específico. En la investigación DAWN, casi el 50% de los enfermos señaló que su estado de salud mental no era favorable, además de la ausencia de bienestar psicológico; sin embargo, sólo el 10% recibía atención particular. La identificación y el tratamiento de la depresión y del distrés emocional relacionado con la diabetes pueden contribuir a un mejor cumplimiento de la terapia y a otras variables positivas de evolución. Los autores señalan que existen instrumentos validados para evaluar estos trastornos, entre ellos el *Patient Health Questionnaire-9*; el *Beck Depression Inventory* y la *Center for Epidemiological Studies Depression Scale*.

Más aun, se vio que el tratamiento adecuado del distrés y de la depresión se asocian con mejor control metabólico. Varios estudios aleatorizados y a corto plazo, de 8 a 10 semanas, mostraron que el tratamiento de la depresión es igualmente eficaz en la población general y en enfermos con diabetes. Se comprobó que la nortriptilina, la fluoxetina y la terapia cognitiva de comportamiento más la educación reducen sustancialmente la gravedad de los síntomas depresivos en comparación con placebo. Asimismo, la fluoxetina parece asociarse con mayor posibilidad de descenso de la HbA<sub>1c</sub> en sujetos con depresión.

### Métodos para mejorar el cumplimiento del tratamiento

Es necesario que en cada consulta se recuerden las pautas de la terapia y se verifique que el enfermo comprenda los objetivos y cambios del tratamiento. Sin embargo, el paciente no debe sentirse "a prueba". También se debe insistir en que los beneficios no siempre se notarán a corto plazo pero que el tratamiento es necesario para mejorar la salud a largo plazo y para reducir el riesgo de eventos cardíacos y de accidente cerebrovascular. El enfermo deberá recibir los esquemas terapéuticos más sencillos posibles y se deberá tratar de identificar cuál o cuáles son los agentes que más problemas ocasionan. Los costos deben minimizarse y para ello es necesario que el profesional conozca aproximadamente el precio de los distintos fármacos. También se

le debe brindar al enfermo información acerca de las diversas fuentes de asistencia financiera.

El paciente debe conocer de antemano los posibles efectos adversos que pueden causar los fármacos. Los controles regulares y a corto plazo, con corrección de la dosis cuando sea necesario, son preferibles ya que además refuerzan la relación entre el médico y el paciente.

La depresión y el estrés relacionados con la enfermedad deben ser correctamente identificados y tratados. Existen 9 síntomas característicos de depresión: depresión del estado de ánimo, anhedonia, alteraciones en el sueño, cambios en el peso o el apetito, pérdida de energía, agitación o retraso psicomotor, escasa concentración, baja autoestima o culpa y pensamientos recurrentes de muerte. La presencia de al menos 1 o 2 síntomas principales –alteración del estado de ánimo y anhedonia– es esencial para establecer el diagnóstico de depresión mayor según la definición de la *American Psychiatric Association*.

La terapia cognitiva de comportamiento y los antidepresivos son eficaces en pacientes con diabetes y depresión. Si bien la mayoría responde en el transcurso de 6 meses, en algunos es necesario 1 año para que la mejoría se torne evidente. El insomnio, la agitación y la pérdida de la libido son manifestaciones comunes en pacientes que reciben tratamiento antidepresivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o fármacos relacionados, especialmente fluoxetina y paroxetina.

La educación es esencial para identificar las diversas barreras que interfieren con el cumplimiento de la terapia en pacientes con diabetes. Una buena comunicación con el enfermo mejora la comprensión, su confianza y su cuidado personal y esto se traduce en mayor adhesión a la terapia, mejor control metabólico y mejor evolución global de la enfermedad.



Información adicional en  
[www.sicsalud.com/dato/dat047/06130021.htm](http://www.sicsalud.com/dato/dat047/06130021.htm)

## 11 - Uso Temprano de Insulina en Diabetes Tipo 2

Eldor R, Stern E, Milicevic Z y Raz I

Diabetes Research Center, Department of Medicine, Hadassah-Hebrew University Hospital, Jerusalén, Israel

[*Early Use of Insulin in Type 2 Diabetes*]

*Diabetes Research and Clinical Practice* 68(Supl. 1):30-35, Jun 2005

---

*Las perspectivas actuales contemplan una terapia más agresiva desde las primeras etapas de la enfermedad.*

---

La insulina se emplea desde la década de 1920 para el tratamiento de la diabetes. En sujetos con diabetes tipo 1 representa la terapia esencial, mientras que en pacientes con diabetes tipo 2 desempeña un papel importante para lograr el control de la glucemia y reducir el riesgo de complicaciones crónicas. La mayoría de los individuos con este tipo de diabetes requiere insulina a medida que la enfermedad avanza, dada su naturaleza progresiva característica y por la disfunción de las células beta. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en la diabetes tipo 1, todavía existe incertidumbre acerca del papel preciso de la terapia hormonal en las personas con diabetes tipo 2; aun así, cada vez se la considera más temprano en el tratamiento de estos pacientes. El abordaje tradicional consiste en un algoritmo gradual que incluye cambios en el estilo de vida (dieta y actividad física) y, posteriormente, hipoglucemiantes orales (1, 2 o 3 según el control metabólico que se obtenga). En ocasiones también se requiere incorporar hipolipemiantes y drogas antihipertensivas. Sólo cuando todas estas medidas fracasan suele agregarse insulina al esquema de tratamiento. No obstante, cuando esta modalidad gradual de terapia se observó

en forma prospectiva en un estudio de población en más de 7 000 pacientes con diabetes se comprobó que no resulta completamente efectiva para mantener la normoglicemia. Cuando se incorpora la insulina, los pacientes suelen llevar acumulados unos 5 años en promedio de control metabólico inadecuado, con una concentración de hemoglobina glucosilada de más del 8%. La introducción precoz de insulina podría ser útil para mantener la normoglicemia; tal vez esta opción deba considerarse si con el primer agente oral no se obtienen los resultados esperados. Además, la combinación de insulina y de hipoglucemiantes orales puede asociarse con mayores beneficios en este contexto. Por el momento debe establecerse cuál es la mejor estrategia para agregar insulina a la terapia que recibe el paciente. Una alternativa consiste en utilizar insulina basal de acción prolongada (insulina glargina o insulina NPH por la noche) para complementar el tratamiento oral desde el inicio de la enfermedad. Otro abordaje incluye el uso de análogos de insulina de acción rápida con las comidas. La elección depende de que predomine la hiperglicemia basal o posprandial.

### Bases racionales y beneficios del uso temprano de insulina

En la fisiopatología de la diabetes tipo 2 participa la falta de sensibilidad periférica a la insulina (resistencia a la insulina) y la disfunción progresiva de las células beta, que se asocia con declinación temporal de la secreción de insulina. Ambos procesos comienzan antes del inicio de la hiperglicemia, alteración que sólo aparece cuando la población funcional de células beta no puede cubrir las demandas periféricas de insulina. La disfuncionalidad de estas células se manifiesta por la imposibilidad de transformar proinsulina en insulina, por la alteración en los patrones de secreción de insulina y por los defectos cuantitativos en la secreción de la hormona. La aparición de hiperglicemia agrava aun más el proceso patológico por la toxicidad asociada con la glucosa. En este fenómeno interviene la depleción de los depósitos de insulina en las células beta y la desensibilización de tales células; ambos trastornos revierten rápidamente cuando se recupera el estado de normoglicemia. Además, el aumento de los niveles de glucemia se acompaña de mayor producción de especies reactivas de oxígeno y de incremento de la concentración de ácidos grasos libres en plasma con mayor daño celular aun. Los efectos revierten con antioxidantes fuertes.

En mitocondrias, el estrés oxidativo origina elevación de la *uncoupling protein 2* (UCP2) y, por ende, reducción en la secreción de insulina estimulada por glucosa. A su vez, las especies reactivas de oxígeno inducen defectos postranscripcionales en varios genes, entre ellos, el gen de expresión y producción de insulina. Las alteraciones se asocian con aumento de la apoptosis de células beta y depósito de amiloide en islotes con descenso de hasta un 60% en la masa de células beta. Por último, añaden los autores, la apoptosis de células beta inducida por la hiperglicemia también puede atribuirse a la activación de la vía del Fas y a la liberación de interleuquina 1 beta.

La toxicidad mediada por glucosa es parcialmente reversible; cuando se inicia tratamiento intensivo con insulina y se restaura la normoglicemia se comprueba una mejoría sustancial en la función de las células beta. Cuando la terapia con insulina comienza temprano en el transcurso de la enfermedad, los cursos cortos de tratamiento intensivo suelen acompañarse de remisiones prolongadas durante las cuales sólo la dieta es suficiente para mantener la normoglicemia.

Algunos estudios comparativos entre terapias con insulina y con agentes orales sugirieron que la enfermedad microvascular puede reducirse con ambos; sin embargo, la hormona tiene ventajas sobre las drogas, porque estas últimas muestran menor eficacia hipoglucemiante a corto y largo plazo. Asimismo, la terapia con insulina tendría efectos beneficiosos adicionales sobre la función de las células beta. Por su parte, el tratamiento con insulina acompaña un mejor perfil de seguridad y se ha observado que la insulina exógena restaura la sensibilidad normal a la hormona y mejora el perfil de lípidos.

### Efectos adversos asociados

La hipoglucemia es la manifestación adversa más importante, aunque la hipoglucemia grave es rara y menos frecuente que en pacientes con diabetes tipo 1. El riesgo de hipoglucemia depende del régimen de tratamiento o del tipo de insulina. Sin embargo, puede ser particularmente importante en pacientes de edad avanzada, y más grave y frecuente en aquellos con compromiso renal y con menor ingesta de alimentos. Cabe señalar que la hipoglucemia no es sólo una complicación de la terapia con insulina; de hecho, también puede aparecer en pacientes que reciben sulfonilureas.

Durante el primer año de tratamiento suele observarse un incremento del peso de 2.5 a 7.5 kg. El fenómeno obedece a varios mecanismos: la insulina es una hormona anabólica que origina síntesis muscular de proteínas y lipogénesis; además, causa acumulación de sodio y retención de agua por efectos directos sobre los túbulos renales distales.

El aumento de peso asociado con el tratamiento de pacientes con diabetes también se atribuye al mejor control de la glucemia y a la menor pérdida de energía por glucosuria. Asimismo, la mayor ingesta de carbohidratos para evitar o tratar la hipoglucemia es otro factor que contribuye con este efecto. El incremento del peso puede ser más importante con la terapia con insulina más intensa; la insulina de acción corta o de acción ultraprolongada (glargina) acompañaría un aumento menor. Algunos estudios sugirieron que este fenómeno puede reducirse mediante la combinación de insulina y metformina; por otra parte, este esquema combinado se asocia con menor demanda de insulina y menor ingesta en comparación con esquemas sólo con insulina.

A pesar de la hiperinsulinemia y del incremento del peso corporal, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* demostró que el tratamiento prolongado con insulina o sulfonilureas no confiere mayor riesgo cardiovascular. Si bien otras drogas hipolipemiantes, como la metformina, no presentan estas características, el aumento de peso no debe desalentar el tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2 que requieren insulina. La necesidad de utilizar jeringas es un obstáculo importante para la utilización de la hormona; también existen factores logísticos y culturales y consideraciones económicas que deben tenerse en cuenta.

### Conclusiones

En la actualidad, se considera que los objetivos exclusivos del tratamiento de la diabetes tipo 2 ya no son el descenso de la glucemia y el tratamiento de la resistencia a la insulina. De hecho, la reversión de la disfunción de las células beta del páncreas se ha transformado en uno de los propósitos esenciales de la terapia. En función de la información disponible hasta la fecha parece apropiado considerar al menos un curso corto de terapia con insulina en todos los pacientes en quienes no es posible alcanzar el control de la glucemia después de un intento terapéutico inicial, sobre todo en individuos francamente hiperglicémicos. Además, algunos pacientes se benefician notablemente con el tratamiento precoz con insulina. Por otra parte, en quienes están contraindicados o no toleran los agentes orales, la terapia con insulina es la única opción.

Las estrategias futuras ponen énfasis en preservar la función y la masa de las células beta. La insulina es útil en este contexto, dado que inhibe la apoptosis. Otros agentes, como la rosiglitazona, también ejercen efectos antiapoptóticos independientemente de la acción hipoglucémica, quizá por reducción del contenido de ácidos grasos libres, por un mecanismo antioxidante y por una acción antiapoptótica directa.

En cualquier caso, los esquemas elegidos en el futuro deberán tener muy en cuenta el control estricto de la glucosa desde las primeras etapas de la enfermedad; por el momento, la insulina parece ser uno de los agentes más eficaces en este sentido, concluyen los autores.