ACTUALIZACION DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

AUTORES:
DR. ÉRIC MORALES MORALES
Jefe del Servicio de Endocrinología y Diabetes
Hospital Dr. R. A. Calderón Guardia
C.C.S.S.

RESUMEN
Tomando en cuenta la información médica actual, se presenta una actualización del tratamiento con insulina, según recomendaciones de las investigaciones que confirmaron la importancia del tratamiento hipoglucemiante intensivo en la prevención de complicaciones crónicas. Se describen las ventajas de las insulinas humanas en sus diferentes presentaciones, de los análogos de insulina y de los nuevos dispositivos para su inyección. Se hace una revisión de los objetivos actuales del tratamiento con insulina, tanto en el diabético Tipo I como en el Tipo II y la asociación con hipoglucemiadores orales derivados de las sulfonilureas, reseñando también las complicaciones más frecuentes, y por último, se analizan los principales esquemas para la aplicación de insulina, en diferentes situaciones clínicas.

PALABRAS CLAVE:
Insulina, diabetes, terapia, actualización.

SUMMARY
In this review article, updated information on insulin therapy is presented according to recent and relevant publications in keeping with the research so far carried out confirming the impact of intensive glucose lowering therapy in the prevention of chronic complications. The advantages of different types of human insulin in its different presentations are described as well as the new analogues and the most recent insulin delivering devices. The current major goals of insulin therapy are reviewed for both the type I and the type II diabetes as well as the combined treatment with sulphonylureas. The more frequent complications are also discussed and finally the most widely used insulin administration protocols are mentioned in different clinical situations.

KEY WORDS:
Insuline, diabetes, therapy, actualization.

INTRODUCCIÓN
En los pacientes diabéticos Tipo I los resultados del DCCT (14) publicados en 1993, confirmaron la necesidad de normalizar la glucemia, sin producir excesiva hipoglicemia, para evitar o disminuir las complicaciones microvasculares. Posteriormente, la Asociación Americana de Diabetes agregó como otro objetivo normalizar el metabolismo de los lípidos y proteínas para disminuir y evitar la arteroesclerosis, causante de macroangiopatía (1).

Para lograr lo anterior es necesario el tratamiento intensivo, implementado en los centros donde se cuente con un equipo de médicos, enfermeras, nutricionistas y psicólogos con gran experiencia en el tratamiento de pacientes diabéticos (2,3,5,8,12,23,25). La mencionada Asociación señala que el control estricto también es deseable para los pacientes no insulino dependientes, pues se presume, según el conocimiento actual, que el mecanismo por el cual la glucosa produce complicaciones es el mismo en ambas formas de diabetes (1,13). Se reseñan a continuación los avances más importantes en relación con el tratamiento con insulinas en los últimos diez años.

PRINCIPALES HECHOS FARMACOLÓGICOS:
En los pacientes tratados con Insulina es necesario medir la glucemia frecuentemente y a veces hasta tres veces al día, pues existe una gran variación en la velocidad de absorción de la insulina entre una inyección y otra y también de individuo a individuo, con variaciones significativas en el pico máximo y en tiempo de acción. Es importante tomar en cuenta que la insulina humana se absorbe más rápidamente y a su vez que la insulina rápida varía menos en su acción, y que las grandes dosis de insulina NPH prolongan su efecto hipoglucemiante, con peligro de producir hipoglucemia nocturna (19). Además, la temperatura de la piel, la velocidad del flujo sanguíneo, el ejercicio y el masaje hacen variar la actividad de la insulina, así como la profundidad de la inyección más rápida entre más profunda, sin olvidar que el sitio de la inyección también tiene su influencia, pues la velocidad es mayor si se inyecta en el abdomen y menor progresivamente en los brazos, en los muslos y en las nalgas, por lo que se recomienda su inyección, preferentemente, en la región umbilical (25,26). Una vez inyectada, su absorción sufre varios pasos: disociación, disolución y degra-
dación para finalmente entrar a la circulación venosa y linfática. En el plasma la insulina se une a proteínas transportadoras y solo una pequeña fracción permanece en forma libre, para ejercer su efecto metabólico en las células efectoras, el cual a su vez depende de la sensibilidad particular de cada tejido, de la dieta, del ejercicio físico y de los mecanismos de contrarregulación, principalmente los hormonales. Al final, la insulina sufre un proceso de degradación, en el 60 al 80% en el hígado, en el 10 al 20% en el riñón, en el 10 al 20% en el músculo y en el 10 al 20% en el tejido adiposo. En el riñón se elimina solamente el 1% de la cantidad inyectada.

**DIFERENCIAS ENTRE LAS INSULINAS IGUALES A LA HUMANA Y LAS DE ORIGEN ANIMAL:**

Las insulinas conocidas como humanas por tener una estructura molecular igual a la insulina pancreática humana inician su acción en forma más rápida y su duración es más corta. Una consecuencia terapéutica es que la segunda dosis de insulina NPH o lente, debe administrarse antes de acostarse, alrededor de las 9 de noche, para que mantenga su efecto hipoglucemiante hasta el amanecer y evitar así, en lo posible, la hipoglucemia en horas de la madrugada (25,26).

En los países donde se utilizan ambas clases de insulina, la humana está especialmente indicada en los diabéticos de reciente inicio clínico, en la diabetes pre y gestacional, en los pacientes con resistencia y alta glucemia y en los que requieren tratamiento transitorio durante el estrés, la cirugía o el trauma (22).

Actualmente las insulinas porcinas, altamente purificadas (con menos de 10 partes por millón de proinsulina) y las estructuralmente iguales a la humana, obtenidas por biotecnología genética, están libres de contaminantes como proinsulina, glucagón, péptido C, somatostatina, polipéptido pancreático intestinal, principalmente; lo que da lugar a un a menor respuesta inmunogénica local o sistémica, además de que se postula también que podrán producir menos microangiopatía (17,18). En Costa Rica, el Seguro Social dispone, para todos sus pacientes, de insulina humana, tanto lenta como de acción rápida, para su beneficio a largo plazo.

**DISPOSITIVOS PARA LA INYECCIÓN DE INSULINA:**

La inyección de insulina se facilita con la utilización de jeringas graduadas a 32, 40, 50 y 100 u por cc que permiten una medición exacta de la cantidad prescrita, lo cual es particularmente necesario en los niños que requieren dosis pequeñas y en los regímenes de terapia intensiva que requieren la inyección de insulina simple antes de cada comida. Aún más, las jeringas modernas disponen de agujas en números muy altos, del 28 al 30, ultrapuras, para disminuir la irritación, el dolor y la molestia de la punzada. Las llamadas plumas para la inyección de insulina, son jeringas con cartuchos llenos de insulina simple, NPH o mezcla de ambas, con un dispositivo mecánico que permite graduar exactamente la cantidad de insulina a inyectar. Son particularmente útiles para los pacientes tratados con dosis múltiples de insulina y para aquellos que tienen que viajar con frecuencia.

**BOMBAS DE INSULINA:**

En los Estados Unidos, en Europa y en Japón, principalmente, se utilizan las llamadas bombas de insulina externas para inyección subcutánea o en bolsos, que consisten en un microinyector y un catéter o aguja que se cambia cada 24 a 72 horas y las internas, implantadas en la cavidad peritoneal. Su uso mejora el control de la glucemia, pues permiten variar la cantidad de insulina según la dieta, el ejercicio físico y el estado de salud del paciente. Sin embargo, no han demostrado tener una ventaja significativa en cuanto al grado de control sobre el régimen de dosis múltiples con inyecciones subcutáneas, tienen un elevado costo y difícil mantenimiento y se describe, entre sus desventajas, que producen inflamación e infección en el sitio de inyección; facilitan el desarrollo de cetoacidosis hasta en un 15% cuando se interrumpe el flujo de insulina y tienen mayor riesgo de producir hipoglucemia. Además, se ha reportado un porcentaje de infección de un 50%, generalmente por Estafilococo Aureus Coagulasa Positiva (25,26).

**OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA Y NECESIDAD DEL AUTOmonitoreo DE GLUCOSA:**

El objetivo principal del tratamiento con insulina es remediar, en la medida de lo posible, la secreción normal pancreática, tanto de la insulina basal como de la postprandial (31). En 2001, la Asociación Americana de Diabetes propone en los diabéticos Tipo I administrar una dosis de insulina lenta tipo NPH en la mañana y otra en la noche, además de insulina simple, 20 a 30 minutos antes de las comidas, calculando el 40 a 50% de la dosis total de NPH y el resto, de insulina simple, en una proporción aproximada de 1 a 1.2 unidades por cada 10 gramos de carbohidratos de la dieta (25,26). En los diabéticos tipo II, tanto con alteración en la secreción pancreática de insulina como en su actividad periférica en los tejidos muscular, graso y hepático, se puede recurrir a una dosis basal nocturna de insulina lenta para corregir la hiperglucemia matutina secundaria a secreción e liberación hepática de glucosa. En otros pacientes tipo II se puede ser necesario administrar una segunda dosis de insulina lenta en la mañana (25,26) y para lograr un control óptimo de la glucemia y de la hemoglobina glucosilada en diabéticos Tipo II también sugiere el siguiente esquema: con glucemia en ayunas entre 140 y 200 miligramos por decilitro, administrar insulina NPH repartida a.m. y p.m., en cantidad de 0.3 a 0.4 unidades por kilogramo de peso y cuando la glucemia en ayunas es mayor de 200 miligramos,
aumentar a una dosis total de 0,5 a 1,2 unidades por kilogramo por día, administrando la insulina lenta en dos dosis, a.m. y p.m. más insulina regular, preprandial 40 a 50% del total. El paciente diabético recibe entonces un tratamiento intensivo con insulina simple en varias inyecciones al día y lenta por vía subcutánea en dos dosis, en la mañana y en la noche, bajo un estricto monitoreo de la glucemia y un adecuado autocontrol. Poco tiempo después, la mayor parte de los pacientes requiere solo una dosis de insulina lenta, en la mañana o en la noche, con lo que se obtiene una mayor flexibilidad en la ingestión calórica y en el horario de las comidas, administrando la cantidad exacta de insulina. El paciente requiere obligatoriamente de un glucómetro que le permita medir la glucemia en el momento que lo necesite (25,26). En la actualidad el autocontrol y la medición de la glucemia por el mismo paciente están ampliamente aceptados en todo el mundo con resultados muy con fiables y satisfactorios variados por la Asociación Americana de Diabetes, la Federación Internacional de Diabetes, la Asociación Británica de Diabetes y casi todos los organismos dedicados a la diabetes (1,2,3,5,9,12,19,22).

ANALOGOS DE INSULINA:

Uno de los avances más importantes en el tratamiento con insulina son los análogos de insulina o insulinas de acción rápida, obtenidas por modificación en la secuencia de sus aminolípidos, que se traduce en una mayor rapidez de absorción, lo que permite inyectarlas inmediatamente antes de las comidas y no 30 a 45 minutos como sucede con la insulina regular actual, para acoplar su acción con la elevación postprandial inmediata de la glucemia, al mismo tiempo que la insulina disminuye rápidamente en la sangre, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemias entre las comidas. En la actualidad en varios países se realizan pruebas clínicas y con seguridad, en un futuro próximo, los análogos de insulina serán parte del tratamiento habitual del paciente diabético (4,16,17,20).

MEZCLAS DE INSULINA SIMPLE Y LENTA.

Recientemente y siguiendo las pautas dictadas en los Estados Unidos de Norteamérica, en nuestro país se ha puesto a la disposición de los pacientes diabéticos la mezcla de insulina regular e insulina NPH en la proporción 50 a 70. Se señala en la literatura que con esta formulación se logra un mejor control de la diabetes, particularmente en los ancianos, con menor cantidad de errores en la mezcla manual de los dos tipos de insulina, lo que facilita la administración de dos dosis de insulina en el día (10,17).

TRATAMIENTO COMBINADO DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES E INSULINA:

Una alternativa de tratamiento para los diabéticos tipo II cuando los hipoglucemiantes orales derivados de las sulfúnilureas fallan, aun a dosis máxima, es agregar insulina len-
renal de sodio. Su duración es automitadada y el tratamiento consiste en administrar diuréticos, midiendo periódicamente la concentración sérica de potasio, además de tener cuidado de prescribir la menor cantidad posible de insulina (24, 25).

ESQUEMAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE INSULINA.

De acuerdo con la condición clínica del paciente, el tipo de diabetes y el grado de control que se desee lograr de la hiperglicemia, se dispone de varios esquemas para la administración de la insulina. A continuación se describen algunos de los más utilizados: (8, 9, 12, 22, 24, 27, 30, 31).

a) Una dosis de insulina lenta o NPH, antes del desayuno. Es el más utilizado en los diabéticos Tipo II obesos. El control de la glucemia es insuficiente, con importantes hiper glucemias en ayunas y postprandiales, glucosurias y hemoglobina glucosilada muy elevadas.

b) Dos dosis al día de insulina lenta o NPH. Mejora notablemente el control en los diabéticos Tipo II. Cuando se utiliza insulina humana biosintética, se recomienda administrar la segunda inyección alrededor de las 9 p.m. Por el contrario, si es insulina de origen animal, la mejor hora es alrededor de las 6 p.m. La dosis total se reparte en dos tercios en la mañana y un tercio en la noche, o bien tres cuartos y un cuarto respectivamente, a criterio del médico tratante. Es poco útil en diabéticos Tipo I.

c) Igual que en el esquema anterior, se agrega insulina simple antes de las tres comidas principales, en cantidad de 4 a 8 unidades. Permite ajustar mejor la cantidad de insulina a la dieta y al ejercicio físico. El control de las glucemias en ayunas y postprandiales llega a ser óptimo, pero requiere que el paciente domine las técnicas del autocontrol y del monitoro de glucemia con glucometro. Es ideal para el tratamiento de los diabéticos Tipo I y de las mujeres diabéticas embarazadas, pues se obtiene un control óptimo de la glicemia.

d) Dos dosis de insulina NPH o lenta, igual que en el esquema b) más insulina simple 6 a 10 unidades antes del desayuno y de la cena. Es una variante del esquema anterior recomendada para diabéticos Tipo I o Tipo II inestables.

e) Una dosis nocturna de insulina lenta o NPH, más o menos el 40 por ciento de la dosis total, más insulina simple antes de las tres comidas principales. Se recomienda este esquema en los pacientes diabéticos Tipo II con una adecuada instrucción sobre autocontrol y auto monitoro de glucosa. Insulina 30/70 (30%) de insulina simple y 70% de insulina NPH calidad humana. Se administra en una o dos dosis, según la respuesta del paciente, generalmente distribuida en 2/3 en el desayuno y un tercio a las 9 p.m.

BIBLIOGRAFÍA


8. EXPERT COMMITTEE OF THE CANADIAN DIABETES ADVISORY BOARD. "CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF DIABETES MELLITUS." CAN. MED. ASSOC. J. 1992; 147 (5).


