

# ACTUALIZACION DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

AUTOR:

DR. ERIC 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 hipoglucemiantes orales derivados de las sulfanilureas, 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 glicemia, sin producir excesiva hipoglucemia, 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 aterosclerosis, 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 (1,13J). Se reseñan a continuación los avances más importantes en relación con el tratamiento con insulinas en los últimos diez años.

## PRINCIPALES HECHOS FARMACOLOGICOS:

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 contraregulación, 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 lenta, 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 hipoglicemia 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 alergia a la insulina 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 biosíntesis genética, están libres de contaminantes como proinsulina, glucagón, péptido C, somatostatina, polipéptido pancreático intestinal, principalmente; lo que da lugar a un menor respuesta inmunogénica local o sistémica, además de que se postula también que podrá 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 hoy 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, ultrafinas, 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 continua o en bolos, que consisten de un mecanismo inyector 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 glicemia, 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 hipoglicemia. Además, se ha reportado un porcentaje de infección de un 30%, generalmente por *Stafilococcus Aureus Coagulasa Positiva* (23,29).

### **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 1994, 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 hiperglicemia matutina secundaria a secreción y liberación hepática de glucosa. En otros pacientes tipo II 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 glicosilada 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 glicemia en ayunas es mayor de 200 miligramos,

aumentar a una dosis total de 0.5 a 1.2 unidades por kilogramo por día, administrando 1a 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 glicemia y un adecuado auto control. 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 glicemia 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 aminoácidos, que se traduce en una mayor rapidez de absorción, lo que permite inyectarlos 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 glicemia, al mismo tiempo que la insulina disminuye rápidamente en la sangre, lo cual reduce el riesgo de hipoglicemias 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 30 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 sulfanilureas fallan, aun a dosis máxima, es agregar insulina len-

ta tipo NPH en una dosis basal nocturna, lo que disminuye como se describió antes, la hiperglicemia matutina por neoglucogénesis y liberación de glucosa hepática. Se dice también que este esquema es útil en los pacientes que tienen dificultad para la inyección diurna de insulina, bien por horarios difíciles de trabajo o por largas jornadas de viaje en autobús, en tren o en avión, así como cambios en las comidas y en la actividad física.

También se ha reportado que el agregar sulfanilureas al tratamiento con insulina reduce sus requerimientos en un 30 a 50%, aun con dosis tan elevadas como de 70 o más unidades diarias, particularmente en diabéticos Tipo II con glucemias en ayunas mayores de 200 mg% o hemoglobina glucosilada superiores al 10%. En este caso, las sulfanilureas se administran durante el día y la insulina lenta en la noche. Por el contrario, en los pacientes diabéticos tipo I no se recomienda su asociación (6, 8, 20, 21, 24).

#### **COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON INSULINA**

La hipoglicemia es la complicación más frecuente del tratamiento con insulina; la mayor parte de las veces es consecuencia de un automonitoreo inadecuado, de variaciones en la cantidad de alimentos ingeridos o en el horario de las comidas; en la intensidad y duración del ejercicio físico, en la absorción misma de la insulina y de la presencia de enfermedades concomitantes que producen náuseas o vómitos (7, 8, 9, 11). A su vez, algunas enfermedades disminuyen los requerimientos de insulina, por ejemplo la insuficiencia renal o hepática y la falla hipofisiaria o adrenal, así como la pérdida importante de peso y la ingestión de alcohol, sin olvidar los medicamentos que alteran el reconocimiento de los síntomas de la hipoglicemia como son los betabloqueadores. Se describe también que un control muy estricto de la glucemia, la neuropatía autonómica, la hipoglicemia recurrente, la contra regulación hormonal deficiente, el embarazo y la gastroparesia, son causa, aunque menos frecuente, de hipoglucemia (25,26).

Otras complicaciones del tratamiento con insulina son la alergia y la resistencia, que se presentan tanto con el uso de insulina de origen animal como con la insulina humana, si bien con esta última son mucho menos frecuentes. La alergia puede ser local o sistémica, y puede ameritar, además de cambiar por insulina humana, la desensibilización progresiva. La resistencia requiere el uso de insulina en altas concentraciones, 500 unidades por ml. (15, 18, 24).

Menos preocupantes, la lipoatrofia y la hipertrofia cutánea en el sitio de inyección, son poco frecuentes y cuando se presentan, el tratamiento es la rotación del sitio de la inyección, el cambio por insulina humana y según el caso agregar dexametasona en pequeñas cantidades en la misma inyección (15, 18).

Por el contrario, el edema en pacientes tratados con insulina es relativamente frecuente y se produce por retención

renal de sodio. Su duración es autolimitada 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 ADMINISTRACION 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 hiperglucemias en ayunas y postprandiales, glucosurias y hemoglobina glucoxilada 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 monitoreo de glucemia con glucómetro. 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 automonitoreo 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.

### BIBLIOGRAFIA

1. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. "POSITION STATEMENT: IMPLICATIONS OF THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL". DIABETES CARE. 16:1517-20, 1993.
2. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. "CONSENSUS STATEMENT ON SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE". DIABETES CARE. 10: 93-99, 1987.
3. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION: "SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE." (CONSENSUS STATEMENT). DIABETES CARE 17: 81-86, 1994.
4. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION SCIENTIFIC SESSIONS, 1995 (NON INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS)". DIABETES CARE. VOL 18:1215, AUGUST 1995.
5. ASSAL J. P. "PATIENT EDUCATION AS THE BASIS FOR DIABETES CARE IN CLINICAL PRACTICE". DIABETOLOGÍA. 28: 602-13, 1985.
6. BAILEY TS. "COMBINATION THERAPY WITH INSULIN AND SULFONYLUREAS FOR TYPE II DIABETES". DIABETES CARE 13: 687-97, 1990.
7. CASPARIE AF. "SEVERE HYPOGLYCEMIA IN DIABETIC PATIENTS; FREQUENCY CAUSES, PREVENTION". DIABETES CARE 8:141-45, 1985.
8. EXPERT COMMITTEE OF THE CANADIAN DIABETES ADVISORY BOARD. "CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS". CAN. MED. ASSOC. J. 1992; 147 (5).
9. DIABETES EUROPEAN IDDM POLICY GROUP, "CONSENSUS GUIDELINES FOR THE MANAGEMENT OF INSULIN DEPENDENT TYPE I". 1993. I.D.F. WHO.
10. BELL, DSH. "MEZCLA DE INSULINA". CLIN. THER. 11: 795, 1989.
11. CRYER, PE. "HYPOGLYCEMIA". DIABETES CARE 17; 734-755, 1994.
12. "A DESKTOP GUIDE FOR THE MANAGEMENT OF NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS". EUROPEAN NIDDM POLICY GROUP, I.D.F.
13. "DIABETES MELLITUS. REPORT OF A WHO STUDY GROUP". TECHNICAL REPORT SERIES 727 WHO, 1985.
14. "THE EFFECT OF INTENSIVE TREATMENT OR DIABETES ON THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF LONG-TERM COMPLICATIONS IN INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS. THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP. NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1993; 329: 977-986.
15. FINEBERG, S.E. INSULIN ALLERGY AND INSULIN RESISTANCE. CHAPT 28, PÁG. 178. THERAPY FOR DIABETES AND RELATED DISORDERS, SECOND EDITION, A.D.A., 1994.
16. GALLOWAY, J. "INSULIN ANALOGUES". IDF BULLETIN VOL 39, NUMBER 1.

17. GALLOWAY J. "IMPROVING INSULIN THERAPY: ACHIEVEMENTS AND CHALLENGES." *HORM METAB RES.* 26(1994) PÁG.591.
18. GALLOWAY J. "INSULIN CHEMISTRY AND PHARMACOLOGY; INSULIN ALLERGY, RESISTANCE AND LIPODISTROPHY". EN "ELLENBERG Y RITKIN DIABETES MELLITUS, THEORY AND PRACTICE. 4TH EDIT. ELSEVIER, 1990 PÁG. 504-508.
19. HARRIS M. J. "SELF MONITORING OF BLOOD GLUCOSE BY ADULTS WITH DIABETES IN THE UNITED STATES POPULATION". *DIABETES CARE* 16: 1116-1123, 1993.
20. LEOVITZ, H.E. "COMBINATION INSULIN-SULFONYLUREA THERAPY". *DIABETES CARE* 13: 667-75, 1990.
21. LEOVITZ, H.E. COMBINATION THERAPY FOR HYPERGLYCEMIA. CHAPT 23, PÁG. 147 . *THERAPY FOR DIABETES MELLITUS AND RELATED DISORDERS SECOND EDITION A.D.A, 1994.*
22. CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL MANUAL PARA EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE (DMNID)". , 1994.
23. MECKLENBURG, R. S. "INSULIN-PUMP THERAPY", CHAPT 22, PÁG. 142 *THERAPY FOR DIABETES MELLITUS AND RELATED DISORDERS. SECOND EDITION A.D.A. 1994.*
24. MEDICAL MANAGEMENT OF NON-INSULIN-DEPENDENT (TYPE II) DIABETES, THIRD EDITION, 1994. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION.
25. SKYLER, J. S. "INSULIN TREATMENT", CHAPT 21, PÁG. 131. *THERAPY FOR DIABETES MELLITUS AND RELATED DISORDERS. SECOND EDITION A.D.A., 1994.*
26. SKYLER J. S. "INSULIN TREATMENT". CHAP 21, PÁG. 131, *THERAPY FOR DIABETES MELLITUS AND RELATED DISORDERS. SECOND EDITION. A.D.A., 1994.*
27. AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. "STANDARDS OF MEDICAL CARE FOR PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS". *DIABETES CARE, VOL 18, SUPP 1, 1995.*
28. TRAUTMANN, M. E. "EFFECT OF THE INSULIN ANALOGUE Lys (B28), PRO (B29) ON BLOOD GLUCOSE CONTROL". *HORMONE AND METABOLIC RESEARCH N°12, VOL 26, DEC 1994.*
29. TEUTSCH, S. M. "MORTALITY AMONG DIABETIC PATIENTS USING CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION PUMPS". *N. ENG J. MED.* 310: 361-69; 1984.
30. YKI-JARVINEN H. "COMPARISON OF INSULIN REGIMENS IN PATIENTS WITH NIDDM". *N. ENGL. J. MED.* 327: 1426-33, 1992.
31. ZINMAN B. "THE PHYSIOLOGIC REPLACEMENT OF INSULIN". *M ENGL J. MED.* 321: 363-70; 1989.