

USO CLINICO DE LA INSULINA Y AUTOCONTROL

DRA. SILVANA MUÑOZ S

El tratamiento de insulina que realizamos hoy rara vez logra en el paciente diabético el fino control de la glicemia del individuo normal.

INSULINAS DE USO CLINICO

Según su velocidad de absorción y tiempos de acción las insulinas se clasifican en rápidas, intermedias y de acción prolongada. Con el advenimiento de los análogos se ha agregado la denominación de ultra-rápidas.

1. Insulinas rápida y ultra-rápidas. Son soluciones cristalinas y, por lo tanto, no necesitan mezclarse antes de ser inyectadas. De uso habitual por vía subcutánea (sc), las rápidas son las únicas que pueden ser utilizadas por vía endovenosa (ev).

a. Insulina rápida. Es conocida en nuestro medio también como insulina cristalina, corriente o regular. Es una solución de pH neutro. Cuando se inyecta por vía sc su acción se inicia recién a los 30 minutos, por esta razón se recomienda que se inyecte 30 minutos antes de la ingesta, recomendación que en la práctica no cumplen.

b. Insulinas ultra-rápidas. Son análogos de la rápida, la lispro (Humalog®, de Lilly). Al inyectarse por vía sc, su acción comienza a los 10 minutos y alcanza su nivel plasmático máximo a los 60 a 90 minutos, lo que reproduce mejor el incremento fisiológico postprandial. Su efecto corto, requiere un adecuado nivel basal de insulina, ya puede llevar a hiperglicemia preprandial. Estas insulinas deben ser inyectadas al inicio de las comidas, pero por su rápida absorción también pueden administrarse inmediatamente después, en especial en niños cuya ingesta es difícil de predecir.

2. Insulinas de acción intermedia. En este grupo, hay dos insulinas de uso habitual: la NPH y la Lenta.

a. Insulina NPH. La insulina más utilizada. Su nombre es la sigla de Neutral Protamina Hagerdon, en honor a uno de los primeros investigadores que trabajaron en la prolongación de la acción de la insulina rápida. Es una suspensión de insulina y protamina en cantidades equimolares (isofana). Puede ser mezclada con insulinas de acción corta conservando cada una su curva de acción.

b. Insulina Lenta. La acción de la insulina se prolonga cambiando el buffer de fosfato por acetato y agregando un exceso de Zn. Si se mezcla con insulinas rápidas debe ser inyectada tan pronto se realiza la mezcla en la jeringa, ya que el exceso de Zn tiende a transformar una parte no cuantificable de la insulina rápida en lenta. Tiene un comienzo de acción algo más tardío que la NPH y su acción se prolonga discretamente.

Ambas insulinas son de aspecto lechoso, debe homogenizarse la suspensión invirtiendo los envases 15 a 20 veces antes de utilizarlas.

3. Insulina de acción prolongada. Insulina Glargina Esta insulina es un análogo de acción prolongada ya incorporada en nuestro país. Su nombre

comercial es Lantus®. Se obtiene modificando la estructura natural de la insulina humana en dos puntos: se agregan dos moléculas de arginina al terminal NH₂ de la cadena B que varía el punto isoeléctrico de la insulina de 5,4 a 6,7 y se substituye el aminoácido neutro asparragina A-21 por glicina que le confiere la propiedad de formar hexámeros estables. Estos cambios permiten que permanezca en solución a pH 4,0 y que precipite en el pH neutro del tejido subcutáneo, se le agrega 30 mg/ml de zinc para facilitar la cristalización en el tejido subcutáneo y favorecer el retardo de su absorción. Una vez inyectada, presenta una absorción lenta y continua.

4. Insulinas pre-mezcladas. La insulina NPH, al no tener un exceso de protamina ni de zinc, puede ser mezclada con insulina de acción rápida, conservando teóricamente cada una de ellas su curva de acción. En realidad, al inyectarla, se produce un incremento único algo más precoz que con insulina NPH y no el bifásico esperado.

Existen varias concentraciones de mezclas prefabricadas, pero en nuestro país contamos sólo con los preparados 20/80 y 30/70 (insulina rápida / NPH). Están destinadas a evitar la preparación de mezclas por los pacientes, sólo se recomiendan para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 .

FARMACOEPEA

Las insulinas que se encuentran actualmente disponibles en Chile son las que se indican en la Tabla 2. Al igual que en gran parte del mundo, tienen una concentración de 100 U/ml. Las insulinas de acción rápida, la Humalog y la NPH, se expenden además en ampollas o “cartuchos” de 3 ml (300 U por envase). Estos cartuchos, destinados a ser usados en “pen” o lapiceros para los pacientes que requieren múltiples dosis al día, son también puncionables para su uso con jeringas. Son recomendables para los diabéticos que necesiten pocas unidades al día (niños).

Los frascos y ampollas de insulina son de uso múltiple. Deben mantenerse refrigeradas a temperaturas entre 2 y 8°C. Una recomendación práctica para el paciente es anotar en el envase la fecha en que inició su uso.

LA INYECCION DE INSULINA

La inyección de insulina debe efectuarse siempre con jeringas de insulina. Se encuentran en el comercio jeringas de 1 ml con graduación hasta 100 U (cada “rayita” de la jeringa corresponde a 2 unidades). Para dosis pequeñas, son convenientes las jeringas de 0,5 ml (capacidad 50 U) y especialmente las de 0,3 ml (capacidad 30 U) donde cada “rayita” corresponde a 1 unidad. Los “pen” o lapiceros de insulina son muy convenientes para diabéticos que requieren múltiples dosis. La inyección debe ser administrada en el tejido subcutáneo del abdomen (evitando los cinco centímetros alrededor del ombligo), en cara externa de brazos, región glútea y cara anterior y lateral de los muslos. Es preferible rotar la inyección en un área, utilizar sistemáticamente toda la pared del abdomen, que cambiar de región todos los días.

USO CLINICO DE LA INSULINA

Principios generales fundamentales de la terapia. La terapia con insulina no es un evento aislado en la vida de los diabéticos, sino que guarda una estricta

relación con la cantidad, calidad y oportunidad de la ingesta alimentaria, y con las variaciones de la actividad física. Además, hay que tener presente que a lo largo de la vida, el diabético se enfrenta a múltiples episodios de estrés físico y psíquico que influyen en su glicemia, y que exigen una adaptación de la terapia insulínica. Para enfrentar estas situaciones, el paciente deberá realizar múltiples controles de glicemia capilar (automonitoreo) y adecuar su terapia a las variaciones más arriba mencionadas.

Hay que aceptar que la terapia de insulina es una tarea difícil para el diabético y su médico. El paciente, además de aprender a inyectarse insulina, realizar e interpretar el automonitoreo de glicemia, conocer los tiempos de acción de las insulinas, debe considerar las variables que modifican su glicemia y estar capacitado para tomar decisiones terapéuticas correctas, que en otras patologías son de absoluta responsabilidad del médico.

El médico debe darse el tiempo de educar a su paciente, además es imprescindible, al iniciar la terapia insulínica, dar instrucciones precisas y comprensibles al paciente y a su núcleo familiar, referentes a la posibilidad de hipoglicemias.

Los esquemas múltiples de insulina tienen su indicación en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1), en algunos tipo 2 y en condiciones especiales como es el embarazo.

Insulinoterapia en DM tipo 1. La clínica de la DM1, resultado de la disminución progresiva de la secreción de insulina, presenta fases o etapas que es necesario conocer para adecuar la terapia insulínica que será un “sine qua non” para la vida de estos pacientes.

La fase de iniciación, de comienzo clínico agudo (días a semanas) con los síntomas y signos clásicos de la hiperglicemia, requiere tratamiento insulínico inmediato. En un número importante de pacientes este comienzo agudo es seguido a las 2 a 3 semanas por una fase de remisión, en que las células β recuperan parcialmente la capacidad de producir insulina, en relación a la corrección de la glucotoxicidad. Esta remisión se traduce clínicamente por una reducción de los requerimientos de insulina exógena de cuantía variable, autolimitada y que en general dura de 2 a 6 meses. Posteriormente hay un deterioro progresivo de la producción de insulina endógena, la que tiende a desaparecer, con exacerbación del trastorno metabólico e hiperglicemia nocturna, llamada fase de intensificación. El paciente requerirá, de ahí en adelante, insulina exógena en forma permanente para su sobrevivencia, período de diabetes total. Algunos enfermos, por factores no conocidos, mantienen a lo largo del tiempo cierta capacidad de secreción de insulina, siendo en ellos la diabetes más estable y fácil de controlar.

Insulinoterapia en DM tipo 2. La DM2 es la modalidad clínica más frecuente de diabetes. Si bien la insulinemia en estos pacientes puede ser en un comienzo normal o frecuentemente más alta que la normal, para contrarrestar la resistencia, la mayoría llega a un déficit de la secreción de insulina que no responde a los hipoglicemiantes orales, y requerirá de terapia insulínica para su control metabólico. La necesidad de insulina es más frecuente y precoz en

los pacientes que inician la diabetes antes de los 40 años, y en sujetos de peso normal o enflaquecidos.

Los DM2 siempre conservan una cierta capacidad de producir insulina endógena, lo que facilita su control metabólico. Por tener resistencia a la insulina y ser en su mayoría obesos, tienen, en general, un mayor requerimiento de insulina por kg de peso. Como en la población mundial la DM2 es el tipo más frecuente (90%), en la práctica el mayor número de pacientes en terapia insulínica corresponde a este grupo.

La relación entre hiperglicemia y microangiopatía ha sido ampliamente confirmada por el DCCT y el UKPDS, resultados que nos obligan a lograr el óptimo control metabólico posible. Los valores de glicemias y HbA1c recomendados por la ADA aparecen en la Tabla 4, para un individuo adulto sin patología agregada

Para lograr un control metabólico satisfactorio, el paciente lleva un registro diario de sus glicemias, anota las dosis correspondientes de insulina y las circunstancias de los eventos de hipoglicemia. Este registro, le permite al médico y al paciente diabético comparar el comportamiento de las glicemias en relación a las dosis de insulina, y variables tales como ejercicio o cambios dietéticos, y facilita la toma de decisiones terapéuticas que lleven a un mejor control.

El porcentaje de HbA1c es una medida del control integrado de las glicemias de los tres meses previos y debe ser inferior a 7%.

ESQUEMAS DE INSULINOTERAPIA

Los esquemas que se expondrán a continuación, así como las dosis sugeridas son sólo un marco de referencia. Es importante insistir que aunque la edad, sexo, peso corporal y la dieta sean similares, los requerimientos de insulina son absolutamente individuales y variables, no sólo de un diabético a otro, sino que en el mismo sujeto en el transcurso del tiempo.

1.- Esquema de insulina de acción intermedia (Figura 6).

a. Una dosis de insulina intermedia en la mañana. Es la forma más frecuente al iniciacio de la terapia insulínica, se inyecta 30 minutos antes del desayuno. La dosis inicial del adulto no obeso es de 0,2 a 0,4 U/kg de peso, la que se incrementa en 10 a 20 % mientras persistan hiperglicemias. Las glicemias de después de almuerzo es la que primero mejora, debe lograr glicemia de ayunas aceptable. Una vez que estas glicemias se acercan a las deseables, las modificaciones posteriores se realizan cada 3 días, no incrementando cada vez más de un 10% de la dosis total. Glicemias inferiores a 90 mg/dl requieren la reducción de la dosis del día siguiente en un 10%.

En algunos diabéticos tipo 2 y en el período de remisión de la DM1, es posible lograr un control aceptable con este esquema, pero en general su uso es restringido por sus resultados insatisfactorios.

b. Una dosis de insulina intermedia precomida nocturna o a las 22-23 horas. Este esquema se utiliza con frecuencia en los diabéticos tipo 2 al iniciacio de la terapia insulínica, en relación al fracaso del tratamiento con los hipoglicemiantes orales. Destinado a reducir la gluconeogénesis nocturna y

lograr una buena glicemia de ayunas, se inicia con una dosis baja de insulina NPH o Lenta, que se incrementa en 2 U cada 3 días, hasta lograr glicemias en ayunas satisfactorias. Es recomendable reducir parcialmente las dosis de hipoglicemiantes secretagogos al iniciar este esquema, manteniendo las dosis de los sensibilizadores. En un período posterior, meses o años, este esquema de inyección única nocturna en DM2 es insuficiente, y se debe recurrir a modalidades más complejas de insulinoterapia.

c. Dos dosis de insulina intermedia. Es el esquema más utilizado en nuestro medio, en ambos tipos de diabetes. Se indica cuando el paciente con la dosis matinal de insulina intermedia presenta glicemias normales o bajas durante la tarde e hiperglicemias nocturnas y en ayunas. La dosis de insulina nocturna se adecua a la glicemia de ayunas, incrementándola cada 2 a 3 días si esta es superior a 140 mg/dl. Con glicemias de ayunas inferiores a 90 mg/dl debe reducirse de inmediato (la misma noche) en un 10%. No es recomendable que la dosis vespertina sea superior o igual a la de la mañana, por el peligro de hipoglicemias nocturnas.

Muchos médicos inician la terapia insulínica con esta modalidad de doble dosis de insulina intermedia (70 a 80% en la mañana y 20 a 30% en la noche), realizando después los ajustes correspondientes.

Los tres esquemas expuestos más arriba, constituyen una substitución aproximada de la insulinemia basal, pero no logran un control satisfactorio de las glicemias post comidas, especialmente en DM1.

2. Doble dosis de insulina intermedia mezclada con insulinas rápida o ultra-rápidas (Figura 7).

La insulina rápida agregada en la misma jeringa a insulinas intermedias (NPH o Lenta) o lispro, ha sido por muchos años considerado el tratamiento estándar de la DM 1. La insulina NPH o Lenta administrada en la mañana no controla la rápida hiperglicemia post desayuno, incrementada por la resistencia a la insulina de esa hora del día en relación al aumento fisiológico del cortisol. El agregado de insulina rápida en la misma jeringa (10% a 25% de la dosis matutina) corrige esta situación y reduce la hiperglicemia de antes de almuerzo. La dosis de insulina rápida de la mañana debe reajustarse de acuerdo a la glicemia prealmuerzo, la rápida de la noche corrige la glicemia postprandial de la comida. El cambio de insulina rápida a lispro, en la inyección nocturna, previene en parte la posibilidad de hipoglicemia nocturna. Otra posibilidad es inyectar antes de la cena la insulina de acción rápida y la de acción intermedia a las 22 o 23 h.

3. Esquemas de múltiples dosis (Figuras 8 y 9).

Estos esquemas son utilizados cada vez con mayor frecuencia en el tratamiento de la DM1 y en algunos diabéticos tipo 2. Consiste en proporcionar la insulinemia basal propia del sujeto normal con insulinas intermedias y asegurar el aumento fisiológico postprandial con insulinas de acción rápida o ultra-rápidas. Con ello se logra un control más fisiológico de la glicemia.

El esquema de doble dosis de insulina intermedia mezclada con insulina rápida permite un control adecuado si el almuerzo es liviano y no ingiere once.

Una modalidad introducida en los últimos tiempos para modificar la dosificación de las insulinas rápidas y lispro es adecuarla no sólo a la glicemia preingesta sino también a la cantidad de hidratos de carbono que serán ingeridos. Por ejemplo, agregar 1 U adicional por cada 50 mg de glicemia, si la medición es superior a 150 mg/dl y adicionar o disminuir 1 U por variaciones de la ingesta de 10 a 15 g de hidratos de carbono. (Tabla 5).

4. Insulina glargina más insulina rápida o lispro (Figura 10).

Este esquema de insulina glargina está siendo utilizado con éxito en EE.UU. y Europa. Constituye un buen reemplazo de la insulinemia basal. Se ha comprobado que disminuye el riesgo de hipoglicemias nocturnas sin suprimirlas. Su dosis de iniciación en el adulto es un 20 a 30% inferior al total de la insulina intermedia de las 24 horas, que el paciente está utilizando en el momento del cambio. Se inyecta una vez al día entre las 21 y 23 h, según la conveniencia del paciente. La dosis se ajusta según la glicemia de ayuno: se incrementa en 5 a 10% con valores superiores a 140 mg/dl y se reduce si es inferior a 90 mg/dl. Los pacientes que utilizan glargina requieren insulina rápida o lispro precomidas, la que se ajusta a la glicemia preprandial y a la cantidad de H de C de la ingesta (Tabla 5).

5. Tres dosis de insulina intermedia con mezcla de rápida o lispro. En este esquema, utilizado con frecuencia por diabetólogos europeos, se emplea la insulina intermedia antes del desayuno, almuerzo y comida con agregado de insulina rápida o lispro, según la glicemia y cuantía de la ingesta.

ALTERNATIVAS DE ADMINISTRACION DE INSULINA.

Bombas de infusión continua. Tienen su indicación en paciente seleccionados, interesados en un control metabólico óptimo y que tengan condiciones socio-económicas e intelectuales para manejar un sistema sofisticado. En nuestro medio son poco utilizadas.

Insulinas inhaladas. La búsqueda de una alternativa a las inyecciones ha llevado, desde hace años, a explorar otras vías de administración de insulina. La vía pulmonar es la que ha tenido mayor éxito, la insulina puede ser administradas como polvo seco o aerolizadas

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO INSULINICO.

1. Hipoglicemia. Es la complicación más frecuente y temida y es el factor limitante en la optimización de la terapia insulínica.
2. Infecciones en el sitio de la inyección. Las infecciones en el sitio de la inyección de insulina son infrecuentes. Esto se atribuye a la acción bacteriostática de los preparados farmacológicos.
3. Cambios de refracción del cristalino. Las variaciones bruscas e importantes de la glicemia inducen cambios rápidos de la refracción, conocidos como presbiopía.
4. Edema insulínico. Es de escasa frecuencia y se observa en enfermos enflaquecidos con prolongados períodos de hiperglicemia. Se presenta entre 8 a 15 días de corregido el trastorno metabólico con edema de las extremidades inferiores.

5. Lipodistrofia. Existe dos tipos de lipodistrofias, la forma atrófica y la hipertrófica.
6. Alergia a la insulina. Aunque ha disminuido dramáticamente en los últimos años gracias al uso de insulinas humanas purificadas, aún se presenta en el 2 a 3 % de los diabéticos de cualquier edad. El tratamiento son los antihistamínicos y el cambio de insulina de tipo y/o de fabricante.
7. Resistencia a la insulina. Se considera que un paciente es resistente a la insulina cuando el requerimiento de insulina en 24 horas es superior a 200 unidades. En un paciente diabético de peso normal o enflaquecido, dosis superiores a 2 U/kg son sugerentes de resistencia.

Causas no relacionadas con la insulina

- Infecciones agudas y crónicas (tuberculosis)
- Endocrinopatías: enfermedad de Cushing, tirotoxicosis, feocromocitoma, acromegalia
- Drogas: corticoides, β agonistas, fenitoínas, etc.
- Neoplasias, en especial cierto tipo de linfomas
- Psicológicas o facticias, estas últimas más frecuentes en mujeres jóvenes.

Causas específicas, relacionadas con la insulina

- Genéticas. De baja frecuencia.
- Inmunitaria. Esta etiología, común hasta la década de 1980, ha disminuido drásticamente con la introducción de las insulinas humanas de alta pureza.