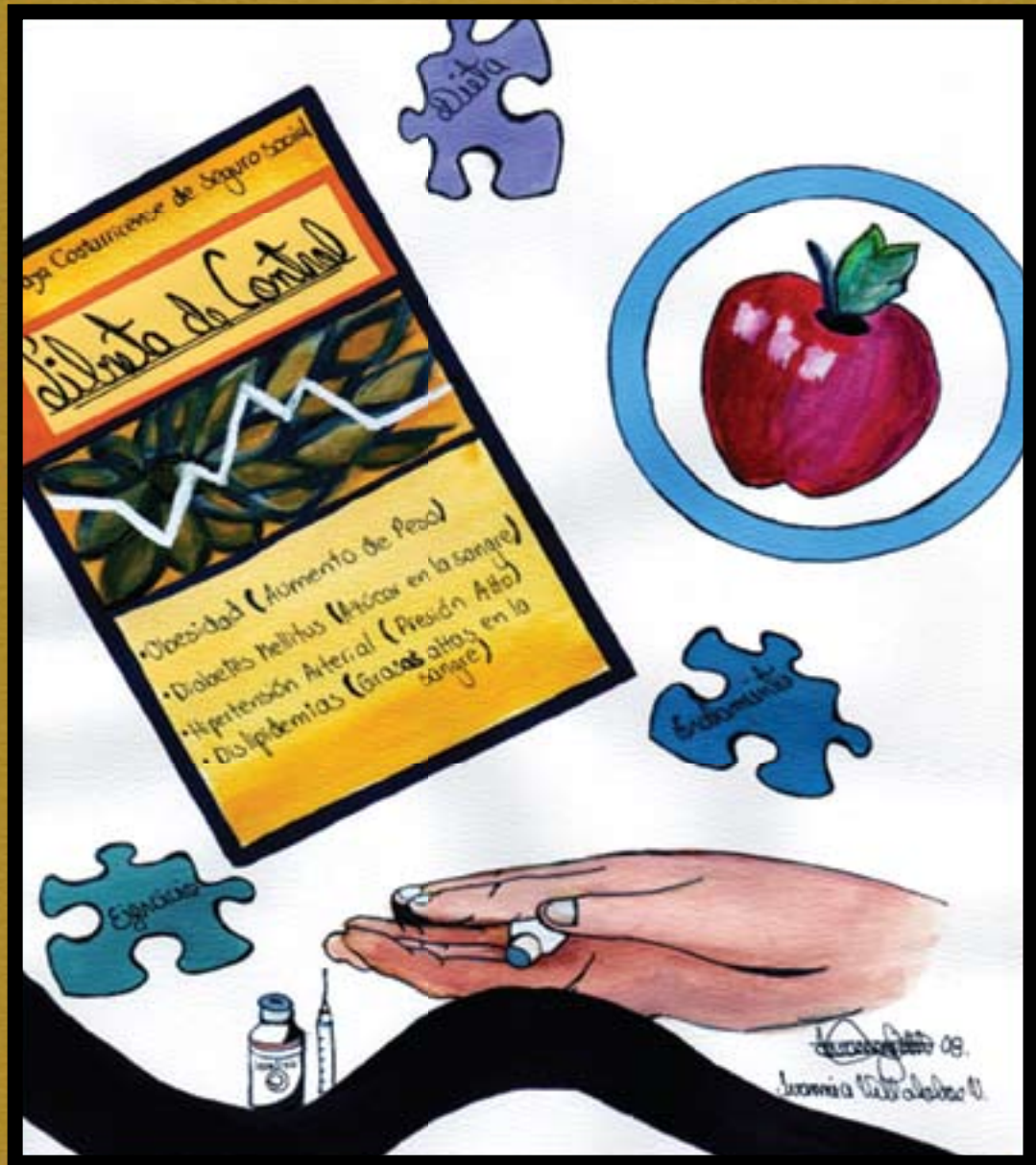
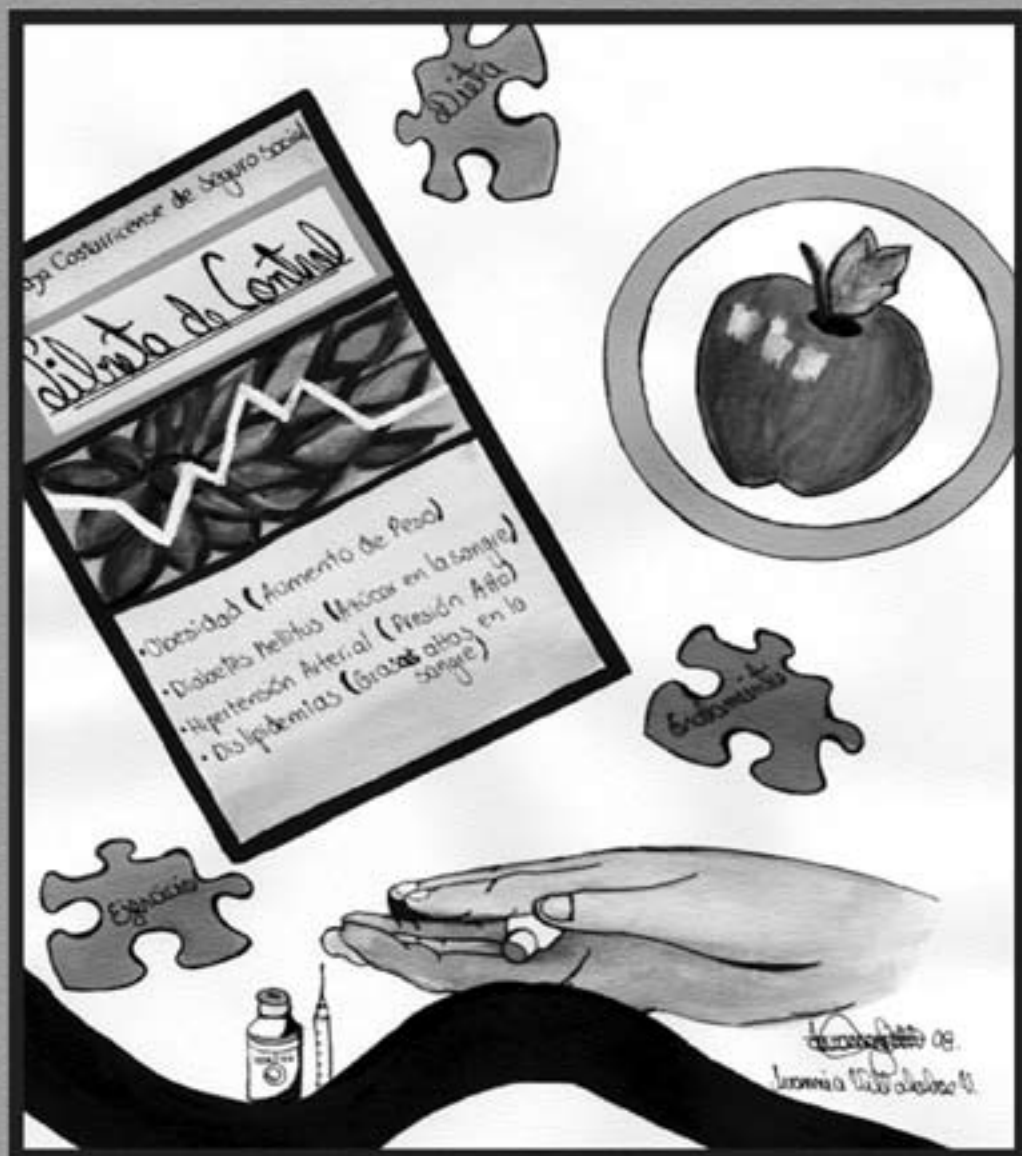


INSULINOTERAPIA



Carlos Arguedas Ch.
Editor

INSULINOTERAPIA



Carlos Arguedas Ch.
Editor

WK820

159i Insulinoterapia / Carlos Manuel Arguedas Chaverri,
editor. -- San José, C.R. : EDNASSS-CCSS, 2009.
112 p.: il. ; 24 cm. x 18 cm.

ISBN 978-9968-916-39-4

1. DIÁBETES MELLITUS INSULINO-DEPENDIENTE. 2.
ENDOCRINOLOPATÍAS. 3. DIÁBETES MELLITUS. 4. RESIS-
TENCIA A LA INSULINA. 5. ENFERMEDADES METABÓLICAS
I. Arguedas Chaverri, Carlos Manuel. ed.

La impresión de esta obra fue aprobada por el Consejo Editorial de EDNASSS,
en la Sesión #116, del 26 de mayo del 2009.

Levantado de texto: los autores

Diseño portada: Ivannia Villalobos

Artes e impresión: Editorama, S.A.

© Editorial Nacional de Salud y Seguridad Social (EDNASSS) 2009
Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social
Caja Costarricense de Seguro Social
Apdo. 10105-100, San José, Costa Rica
Teléfono: 2221-6193
Fax: 2233-8359
E-mail: ednasss@ns.binasss.sa.cr

EDNASSS: imprimiendo salud y bienestar

AUTORES

Dr. Carlos Arguedas Ch.

Jefe Servicio Medicina Interna, Hospital México
Hospital San Juan de Dios, Universidad de Chile
Profesor Medicina UCR

Dra. Milena Castillo C.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Máster Administración Servicios de Salud, UNED
Profesor Medicina UCR

Dra. Marianella Fernández A.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Universidad San Antonio, Texas

Dr. José Fuchs C.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Baylor College of Medicine, Houston
Profesor Medicina UCR - UNIBE

Dr. Benhard Hasbum F.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Universidad de Valencia, España
Profesor Medicina UCR

Dr. Francisco Jiménez B.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Profesor Medicina UCR

Lic. Iris Martínez E.

Escuela de Enfermería UCR
Instructora en Educación

Dr. Oscar Mata G.

Especialista Medicina Interna, Hospital México

Dr. Julián Peña V.

Especialista Medicina Interna, Hospital México
Baylor Collage of Medicine, Houston
Prof. Medicina UCR – UCIMED

Dr. Erick Richmond P.

Jefe Servicio de Endocrinología HNN
Prof. Endocrinología Pediátrica UCR
Universidad de Virginia

Dr. Fernán Robles

Especialista Obstetricia, Hospital México
Profesor Obstetricia - UCR

Lic. Sonia Salazar A.

Escuela de Enfermería UCR
Instructora Educación

Dr. Carlos Sancho R.

Jefe Clínica
Servicio Medicina Interna, Hospital México
Hospital Santiago Ramón y Cajal, España
Profesor Medicina UCR

PRESENTACIÓN

El ser invitado a prologar un libro de cualquier índole constituye un gran honor, el que agradezco profundamente, pero al mismo tiempo, una real responsabilidad de ser en todo veraz en el juicio crítico de su contenido.

Conozco desde hace largos años a su editor, el Doctor Carlos Arguedas Chaverri, querido ex-discípulo, colega y amigo, como asimismo a la mayoría de sus colaboradores del Servicio de Medicina Interna del Hospital México, co-autores de este libro médico titulado lacónicamente “Insulinoterapia”. Todos ellos han vertido en el texto in comento, su experiencia vivida de muchos años en el tratamiento de la diabetes y en particular, en el manejo insulínico. El manual no es sólo una revisión bibliográfica –la cual es amplia y actualizada–, también traduce la práctica del trabajo diario con pacientes y, lo que es muy importante, apoyado en casuística nacional.

Si bien el libro lleva por título “Insulinoterapia” –temática que es muy bien tratada en todos sus aspectos– éste es muy amplio y toca todas las áreas fisiopatológicas y patogénicas, cuando ello corresponde, para comprender mejor el complejo arte del tratamiento insulínico del paciente diabético.

Al estar escrito por un equipo bien afiatado (consolidado), con principios comunes, el texto se lee con facilidad, porque constituye un todo y no la suma de capítulos inconexos. Dicho en otras palabras, resulta muy didáctico y al mismo tiempo ameno, lo que es difícil de lograr en libros médicos.

Estoy seguro que éste será de gran interés para alumnos de pre y post-grado, así como para médicos de diversas especialidades, dado los variados capítulos que contiene. A la vez, constituirá un importante apoyo de estudio para los componentes del Equipo de Salud, que generalmente tienen menos acceso a la información especializada.

El premio al ingente esfuerzo de escribir un libro es que éste sea leído y se constituya en fuente de saber para muchas personas. No tengo dudas que será de gran utilidad dentro y fuera de Costa Rica, país que mucho admiro y quiero.

***Dr. Manuel García de los Ríos
Catedrático Facultad de Medicina
Universidad de Chile***

PRÓLOGO

El 11 de enero de 1922 un muchacho de 14 años, Leonard Thonson, se convirtió en el primer paciente tratado con insulina, que meses antes Banting y Best habían aislado, dando inicio a la Farmacología Hormonal. Desde entonces, los progresos en esta disciplina se han sucedido de manera ininterrumpida y la terapia insulínica no ha sido una excepción.

La diabetes mellitus es una enfermedad muy compleja, que va más allá de un simple déficit de insulina o de una mayor o menor resistencia a la misma, y aún hay muchas interrogantes, haciéndose muy difícil llevar el ritmo de los nuevos descubrimientos. Por lo anteriormente manifestado, es necesario que profesionales de la calidad del Dr. Carlos Arguedas Chaverri y su grupo distinguido de colaboradores, nos ayuden facilitándonos el conocimiento y brindándonos la información dispersa en un número casi infinito de publicaciones. Pero aún más importante es poder conocer la valiosa experiencia documentada del Dr. Arguedas y su grupo en lo relacionado al tratamiento de la diabetes, adquirida a través de muchos años de arduo trabajo al frente de la Jefatura del Servicio de Medicina Interna del Hospital México.

Considero de justicia recordar que en nuestro pequeño país, con recursos muy limitados, gracias a la Caja Costarricense de Seguro Social todos los diabéticos tienen acceso a los medicamentos que requieren, incluyendo las insulinas de excelente calidad, así como otros insumos necesarios para el mejor control de la enfermedad.

Sólo la pasión y entrega del Dr. Arguedas por la diabetes podría emprender la quijotada de escribir un libro con la unidad de enfoque científico y práctica necesarias.

No podría terminar estas deshilvanadas reflexiones sin felicitar a todas y todos los participantes de esta obra por la hazaña prometeica, y sólo espero que el mayor número de profesionales y de estudiantes en el campo de la salud tengan el placer de leerlo y de disfrutarlo como yo lo he hecho.

Dr. Enrique Falcón Llach
Ex – Director Farmacoterapia, CCSS
Profesor de la UNIBE

AGRADECIMIENTOS

El Servicio de Medicina Interna desea hacer público el reconocimiento a nuestra secretaria, Sra. Idania Mayorga, por su desprendida colaboración, la cual ha hecho realidad este libro, que de otra manera habría sido imposible. Su aporte fue fundamental durante todo el periodo del trabajo; gracias por su valioso apoyo.

También se hace público el profundo agradecimiento a la Srta. Ivannia Villalobos, paciente de este servicio, por el diseño de la carátula del presente libro. Ivannia ya había mostrado sus grandes cualidades de artista al efectuar la carátula de la Revista de Diabetología en el año 2006.

CONTENIDO

	Pág.
Autores	iii
Presentación	v
Prólogo	vii
Agradecimientos	ix
Contenido	xi
Introducción	xiii
Capítulo 1- Insulinas: 87 años de evolución	1
<i>Benhard Hasbum F.</i>	
Capítulo 2- Secreción y disfunción de la Célula Beta	9
<i>Benhard Hasbum F.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 3- Síndrome de resistencia insulínica	15
<i>Benhard Hasbum F.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 4- Síndrome metabólico y diabetes doble	23
<i>Benhard Hasbum F.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 5- Diabetes Mellitus Tipo 1 en niños y adolescentes	29
<i>Erick Richmond P.</i>	
Capítulo 6- Tratamiento de la DM1, luego del Hospital Pediátrico	35
<i>Benhard Hasbum F.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 7- Autocontrol en la DM1 y DM2	41
<i>Iris Martínez E.</i>	
<i>Sonia Salazar A.</i>	
<i>Oscar Mata G.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	

Capítulo 8- Cuándo y cómo tratar con insulina al paciente con Diabetes Mellitus 2.....	53
<i>Julián Peña V.</i>	
<i>José Fuchs C.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 9- Paciente diabético en crisis.....	61
<i>Francisco Jiménez B.</i>	
<i>Carlos Sancho R.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 10- El manejo del diabético en el hospital.....	75
<i>Francisco Jiménez B.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
Capítulo 11- Bomba de Insulina. Presente y futuro.....	85
<i>Marianella Fernández A.</i>	
Capítulo 12- Manejo de la DM en el embarazo.....	91
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
<i>Fernán Robles</i>	
<i>Iris Martínez E.</i>	
Capítulo 13- Hipoglucemias.....	97
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	
<i>Francisco Jiménez B.</i>	
<i>Milena Castillo C.</i>	
<i>Carlos Sancho R.</i>	
Capítulo 14- Efectos colaterales de la terapia con Insulina	105
<i>Milena Castillo C.</i>	
<i>Carlos Arguedas Ch.</i>	

INTRODUCCIÓN

Hace más de 20 años hicimos realidad un pequeño libro sobre Insulinoterapia, que fue publicado por el Departamento de Farmacoterapia de la CCSS, el cual tuvo una buena acogida. Nos hicieron el honor de presentarlo el Dr. Enrique Falcón L., jefe entonces de dicho Departamento, y el Prof. Manuel García de los Ríos, jefe del Servicio de Diabetes y Nutrición del Hospital San Juan de Dios de la Universidad de Chile.

Han pasado muchos años desde entonces y han ocurrido cambios de gran importancia. Aparecieron dos grandes trabajos que cambiaron en mucho la historia de la DM1, como lo fue el DCCT y el UKPDS para la DM2; llegaron las insulinas biosintéticas; el paciente pudo autocontrolarse a domicilio; apareció el examen de oro del control, la hemoglobina glicada; se logró trasplantar el páncreas o células beta; hubo progreso en la prevención y el tratamiento; se llenó la terapéutica de nuevos medicamentos orales y de los análogos de insulina. Pero hay preocupaciones respecto a cuántos pacientes pueden llegar todos estos progresos, sobre todo en la pobreza de América Latina.

Injusto sería no reconocer la enorme contribución de la Seguridad Social a estos anhelos. Costa Rica es uno de los pocos países en el mundo actual donde el diabético recibe todo en forma gratuita: educación, insulina o tabletas, glucómetros, cintas y jeringas, lo cual nos debe llenar de satisfacción.

Llegamos en América Latina a otro punto final, necesitamos evaluar resultados y compararlos con los países más desarrollados. El número mágico 1308007100 es lo ideal (presión igual o inferior a 130/80, hemoglobina A1C igual o inferior a 7%, LDL igual o inferior a 100). La micro y la macroproteinuria han ingresado para definir conductas y plantear pronósticos; en fin, es hora de evaluar lo que hacemos y dejar de estar copiando los esfuerzos de otros.

El grupo de Medicina Interna del Hospital México desea presentar este esfuerzo, que ha tenido grandes aliados en el Servicio de Endocrinología Pediátrica del Hospital Nacional de Niños y el Servicio de Obstetricia de nuestro hospital. Pienso que el Servicio de Medicina Interna está maduro para dar a conocer resultados. Los de mayor edad nos hemos apoyado en los más jóvenes especialistas en el campo de la diabetes, la hipertensión y la dislipidemia; los médicos internos y los médicos residentes han sido fundamentales con sus aportes. El Servicio ha llevado más de 30 trabajos en temas muy variados a los Congresos Mundiales de la IDF, que ahora sirven para evaluar la evolución.

En síntesis, podemos decir que ha llegado el momento de meditar sobre el pasado y el presente. Se planteará hasta dónde se puede llegar, si habrá algún día insulina oral o si será posible librar a los pacientes de las complicaciones micro y macrovasculares; debemos soñar.

Dr. Carlos Arguedas Chaverri
Jefe Servicio Medicina Interna
Prof. Asociado UCR
Miembro Titular Academia Nacional de Medicina

CAPÍTULO 1

INSULINAS: 87 AÑOS DE EVOLUCIÓN

Benhard Hasbum F.

Introducción

El descubrimiento de la insulina en la tercera década del siglo anterior marcó un paradigma en el tratamiento del paciente diabético.

Antes del descubrimiento de la insulina humana en 1921 por Banting y Best (Nicolae Constantin Paulescu para otros) (1, 2), los pacientes con diabetes tipo 1 (DM-1) fallecían a los días o semanas del diagnóstico, y los diabéticos tipo 2, aunque tenían una sobrevida mayor,

se enfrentaban a una morbilidad acelerada e invalidante.

Motivados por la alta demanda de insulina, los laboratorios se abocaron inicialmente a la producción masiva de insulina bovina y porcina. Estas insulinas no sólo eran más inmunogénicas, sino que inducían lipodistrofia en el sitio de la inyección. Hace más de tres décadas se inicia la producción industrial de insulina humana mediante técnicas de ingeniería genética (3) (tabla 1).

Tabla 1. Evolución de la insulina en el último siglo

Año	Nombre	Particularidad
1922	Insulina soluble o regular	Primer ser humano tratado con insulina bovina
1936	Protamina - Zinc	Menos dosis de insulina al día
1946	NPH	Es posible su aplicación simultánea con insulina regular
1953	Insulinas lenta, ultralenta y semilenta	Proporción de Zinc determina vida media
1973	Monocomponente	Mayor pureza
1982	Humana monocomponente	Primera insulina humana
1996	Lispro	Primer análogo corto de insulina
2000	Glargina	Primer análogo largo de insulina

El uso de la insulina con fines farmacológicos no sólo disminuyó dramáticamente la mortalidad en estos pacientes, sino que transformó a la diabetes en una entidad crónica. Es durante este periodo de seguimiento crónico donde ocurren las complicaciones de la diabetes y donde se hacen evidentes las severas limitaciones terapéuticas que existen.

Farmacología básica de la insulina

La velocidad de absorción de la insulina del tejido adiposo al torrente circulatorio depende de varios factores. La vascularidad del tejido es un factor primordial, una mayor irrigación implica una absorción más precoz. En general, se admite que la hipodermis abdominal es más vascularizada que la del deltoides, ésta más que la del cuádriceps y ésta a su vez, más que la de los glúteos.

Cuando la insulina se deposita en el tejido celular subcutáneo se organiza en hexámeros, y para alcanzar la circulación debe disociarse en monómeros. La estabilidad de estos complejos va a determinar la velocidad a la cual dicha

hormona alcanza el torrente circulatorio para ejercer su efecto biológico (4).

En general, las insulinas rápidas o cortas migran aceleradamente de la hipodermis a la circulación, dado que sus propiedades fisicoquímicas previenen la formación de hexámeros. La insulina cristalina o regular pertenece a este grupo.

Por su parte, las insulinas intermedias o largas sí tienden a formar complejos en el tejido celular subcutáneo, condicionando esto un paso más lento y escalonado al lecho vascular. La insulina NPH es un ejemplo de insulina de acción intermedia (5).

El inicio y pico de acción, así como la vida media de los diversos tipos de insulina, están determinados, entonces, por sus propiedades fisicoquímicas (tabla 2).

En años recientes, mediante técnicas de bioingeniería, se han realizado variaciones diversas en la secuencia de aminoácidos de la insulina. Las moléculas resultantes se han denominado *análogos de insulina* (6).

Tabla 2. Propiedades farmacocinéticas de las diversas insulinas

Insulina	Aspecto	Inicio	Pico	Duración
Lispro, aspartato, glulisina	Cristalino	5 – 15 min	45 - 75 min	4 – 5 horas
Regular o simple	Cristalino	30 min	2 – 4 horas	6 – 8 horas
NPH	Turbio	2 horas	6 – 10 horas	12 – 20 horas
Detemir	Cristalino	2 horas	Sin pico	16 – 18 horas
Glargina	Cristalino	2 horas	Sin pico	24 horas

Características generales de los análogos de insulina

En la actualidad se encuentran disponibles comercialmente cinco análogos de insulina: tres de acción rápida y dos de acción lenta.

Los análogos rápidos son: lispro, aspartato y glulisina. En el caso de la insulina lispro, aprobada por la FDA en 1998, se invirtió el orden de dos aminoácidos en la cadena beta de la insulina. La prolina pasó a la posición 29 y la lisina a la 28, invirtiendo su orden natural (7).

La insulina aspartato, comercializada en 1999, tiene como particularidad la inserción de un ácido aspártico cargado negativamente en la posición 28 de la cadena beta (8).

En la insulina glulisina, la asparragina fue sustituida por lisina en la posición 3 de la cadena beta y la lisina por ácido

glutámico en la posición 29 de la misma cadena (9).

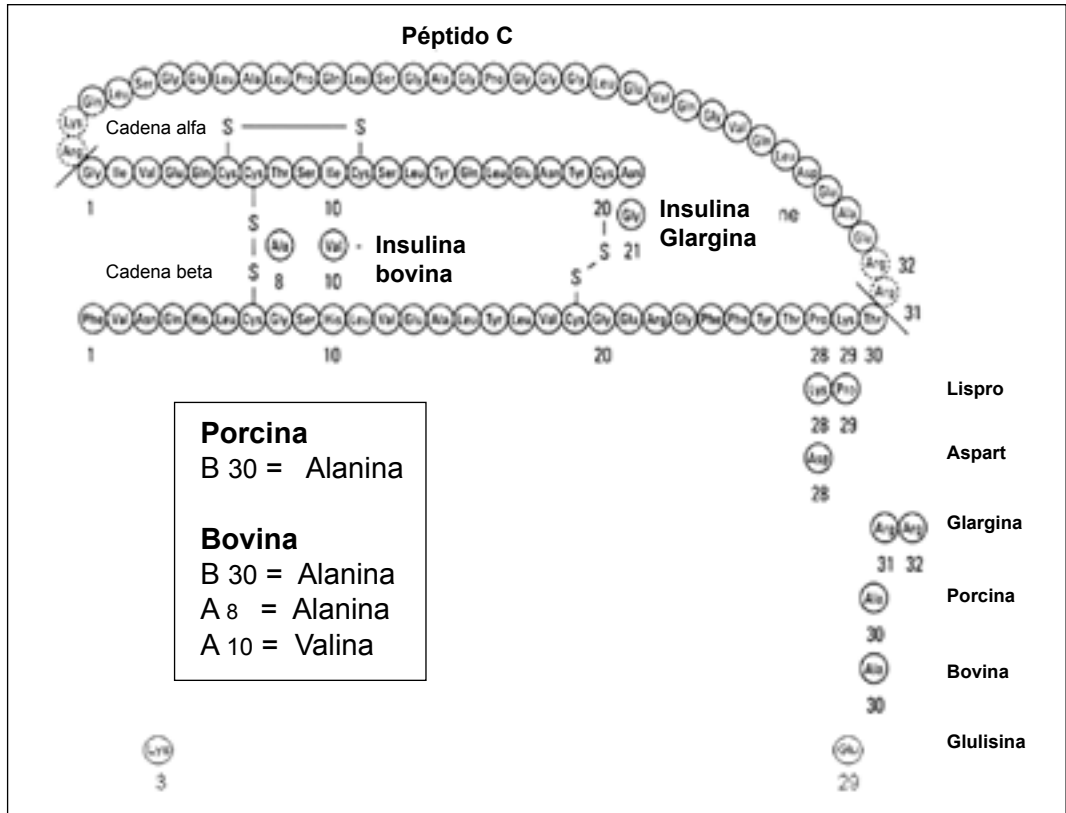
Por otra parte, se encuentran los análogos lentos, los cuales son: detemir y glargina.

En la insulina detemir la unión de ácido mirístico al aminoácido lisina en la posición B29 confiere una mayor estabilidad a la forma hexamérica, lo que contribuye a retardar su absorción. Además, esta cadena lateral facilita la unión a la albúmina plasmática enlenteciendo su disociación a la forma libre, que es la biológicamente activa (10).

La insulina glargina resulta de la sustitución de asparragina por glicina en la posición B21 y de la adición de dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena beta de la molécula de insulina (11).

Las fórmulas moleculares de la insulina se muestran en la figura 1.

Figura 1. Fórmulas moleculares de los análogos de insulina



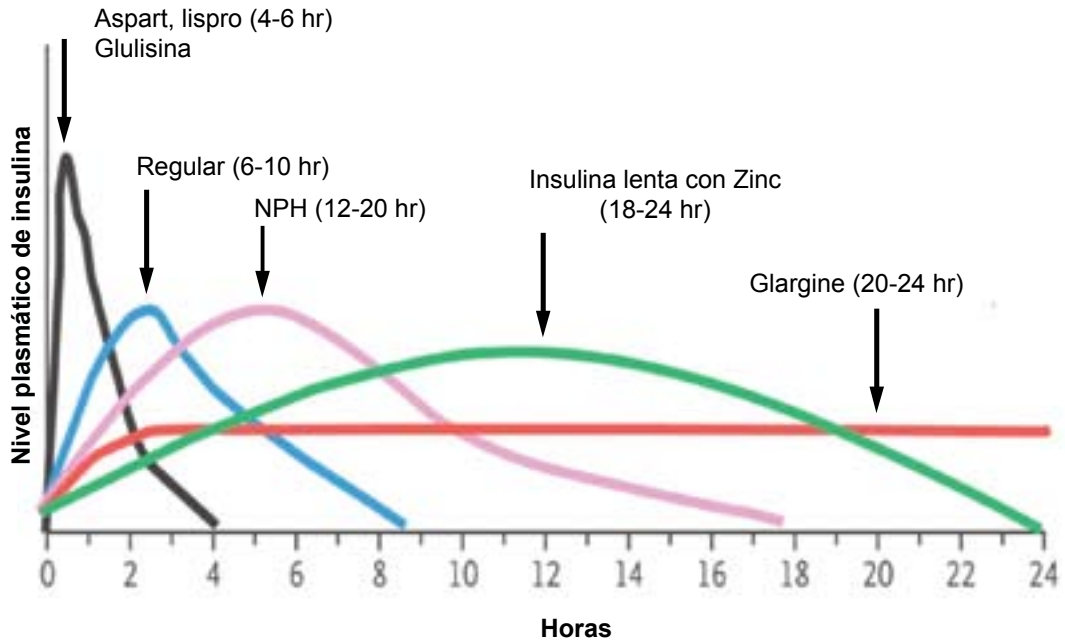
Beneficios teóricos

Teóricamente los análogos ofrecen algunas ventajas sobre las insulinas tradicionales (regular y NPH). Los análogos cortos tienen un inicio de acción más rápido que la insulina humana regular, lo que va en una mayor consonancia con la excursión glucémica postprandial. Además, pueden administrarse durante o inmediatamente después de los alimentos, opción que resulta útil en niños o ancianos con trastornos cognitivos. También, su vida media más corta per-

mite esperar una menor tasa de hipoglucemias en el periodo interprandial (5).

Para los análogos largos que poseen una vida media más prolongada, se ha demostrado que no poseen un pico plasmático, imitando certeramente la secreción pancreática basal de insulina. Estas insulinas se utilizan para el control glucémico durante el metabolismo intermedio. La ausencia de pico plasmático les confiere también un menor riesgo teórico de hipoglucemias (figuras 1 y 2).

Figura 2. Farmacocinética de los análogos de insulina



Representación comparativa de las características farmacocinéticas de las insulinas disponibles. Contrastan dos aspectos: a) la diferencia en el inicio de acción que existe entre los análogos cortos y la insulina humana regular y b) la ausencia de pico plasmático de la insulina glargina cuando se le compara con la insulina NPH.

Seguridad y eficacia de los análogos de insulina

Considerando sus peculiares características, cabe esperar que la incidencia de hipoglucemias con los análogos de insulina sea significativamente menor.

En un metanálisis reciente se comparó la eficacia y la seguridad de los análogos cortos tanto en DM-1 como en DM-2. En la DM-1 se demostró que los pacientes que utilizaron análogos cortos de insulina tenían una hemoglobina glicada (HbA1c) sólo 0,12% menor que los pacientes que usaron insulina regular. Esta diferencia alcanzó la sig-

nificancia estadística. En este mismo estudio, Plank y colaboradores concluyen que los análogos de insulina no fueron superiores a la insulina humana regular ni en el control glucémico de la DM-2 ni en la tasa de hipoglucemias en ambos grupos de diabéticos (12).

En un metanálisis de la base de datos *Cochrane*, que incluyó la información de 49 ensayos clínicos, se demostró del mismo modo que el uso de análogos de insulina carece de utilidad en la DM-2 cuando estos se comparan con la insulina humana regular. Se obtuvo, en este estudio, un beneficio marginal en el control metabólico de la DM-1

(-0,1%) y en la tasa de hipoglucemias (-0,2%). Los autores enfatizan la necesidad de estudios a largo plazo para garantizar la seguridad de estas nuevas insulinas (13).

Desde la aprobación de la insulina lispro se han reportado efectos adversos relacionados con su uso, los cuales en general se presentan con todos los análogos de insulina.

La lipodistrofia (lipohipertrofia – lipodistrofia) era una complicación frecuente hace 40 años, cuando se utilizaban masivamente insulinas bovinas y porcinas. En la última década se ha reportado un resurgimiento de la lipodistrofia en el sitio de inyección de la insulina, relacionado exclusivamente con el uso crónico de análogos de insulina (14-15).

La actividad biológica no hipoglucemiante de estas variantes de insulina se conoce poco. Aún cuando se sabe que su agonismo sobre el receptor del factor de crecimiento similar a insulina tipo 1 es mayor que el de la insulina nativa, a la fecha no se ha informado mayor incidencia de carcinomas en paciente tratados con análogos de insulina (16).

Reflexiones finales

1. Los análogos de insulina poseen algunas ventajas teóricas sobre la insulina humana regular y la NPH. Hasta la fecha estas ventajas farmacocinéticas no se han traducido en un beneficio clínico importante en el manejo de la DM-1 y la DM-2.

2. Esta dicotomía entre la ciencia básica y la clínica no tiene una explicación clara, aunque siempre debe considerarse que la diabetes es un síndrome con una marcada variabilidad inter-individual y un trasfondo fisiopatológico aún no develado completamente.
3. El uso de análogos de insulina en niños o adultos mayores con conductas alimentarias impredecibles puede ser de gran utilidad.
4. Los países en vías de desarrollo con recursos económicos limitados para invertir en el sector salud, no pueden permitirse el uso masivo de análogos de insulina.

Bibliografía

1. Banting F, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Fletcher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *CMAJ* 1922; 12:141-146.
2. Paulescu NC. Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Arch Int Physiol* 1921; 17:85-109.
3. Ahrens ER, Gossain VV, Rovner DR. Human insulin. Its development and clinical use. *Postgrad Med* 1986; 80(1):181-184, 187.
4. Brange J, Owens DR, Kang S, Vølund A. Monomeric insulins and their experimental and clinical implications. *Diabetes Care* 1990; 13:923-954.
5. Bolli GB. The benefits of insulin analogues in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus. *Av Diabetol* 2007; 23:326-332.
6. Hirsch IB. Insulin Analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-183.

-
7. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. *Lancet* 1997; 349:47-51.
 8. Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspartato: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs* 2004; 64:1957-1974.
 9. Kamal AD, Bain SC. Insulin glulisine: efficacy and safety compared with other rapid-acting insulin analogues. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6:5-7.
 10. Hordern SV. Insulin detemir: a review. *Drugs Today (Barc)*. 2006; 42:505-517.
 11. Chatterjee S, Tringham JR, Davies MJ. Insulin glargine and its place in the treatment of types 1 and 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1357-1371.
 12. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, *et al*. Systematic review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165:1337-1344.
 13. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, *et al*. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Apr 19; (2):CD003287.
 14. Ampudia-Blasco FJ, Hasbum B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy: is there any insulin preparation free of complications? *Diabetes Care* 2003; 3:953-954.
 15. Ampudia-Blasco FJ, Girbes J, Carmena R. A case of lipoatrophy with insulin glargine: long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005; 12:2983.
 16. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, *et al*. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49:999-1005.

CAPÍTULO 2

SECRECIÓN Y DISFUNCIÓN DE LA CÉLULA BETA

Benhard Hasbum F., Carlos Arguedas Ch.

Introducción

Hasta hace algunos años se pensaba que la disfunción celular beta en la diabetes 2 (DM-2) era un fenómeno que si bien podía ser documentado en los estadios preclínicos de la enfermedad, al ponderarse con el rol de la insulino-resistencia (IR) en la etiopatogenia de la DM-2, su impacto era considerado de escasa relevancia.

El estudio detallado de la secreción endógena de insulina y la cuantificación precisa de la IR en sujetos sanos, familiares de diabéticos, prediabéticos y diabéticos en situaciones controladas, tales como el clamp euglicémico hiperinsulinémico, ha permitido establecer que la etiopatogenia de la DM-2 se compone de cuatro elementos fundamentales:

1. IR periférica (músculo esquelético y en mucho menor grado tejido adiposo).
2. IR hepática.
3. Disfunción celular beta.
4. Alteraciones del eje entero-insular (hiposecreción y/o resistencia a la acción de las incretinas).

Otras alteraciones, como la hipoadiponectinemia o el aumento de los niveles séricos de ácidos grasos libres, pueden considerarse secundarias a las citadas.

La secreción de insulina es una potestad casi exclusiva de la célula beta, aunque el cerebro también posee la capacidad de producir insulina.

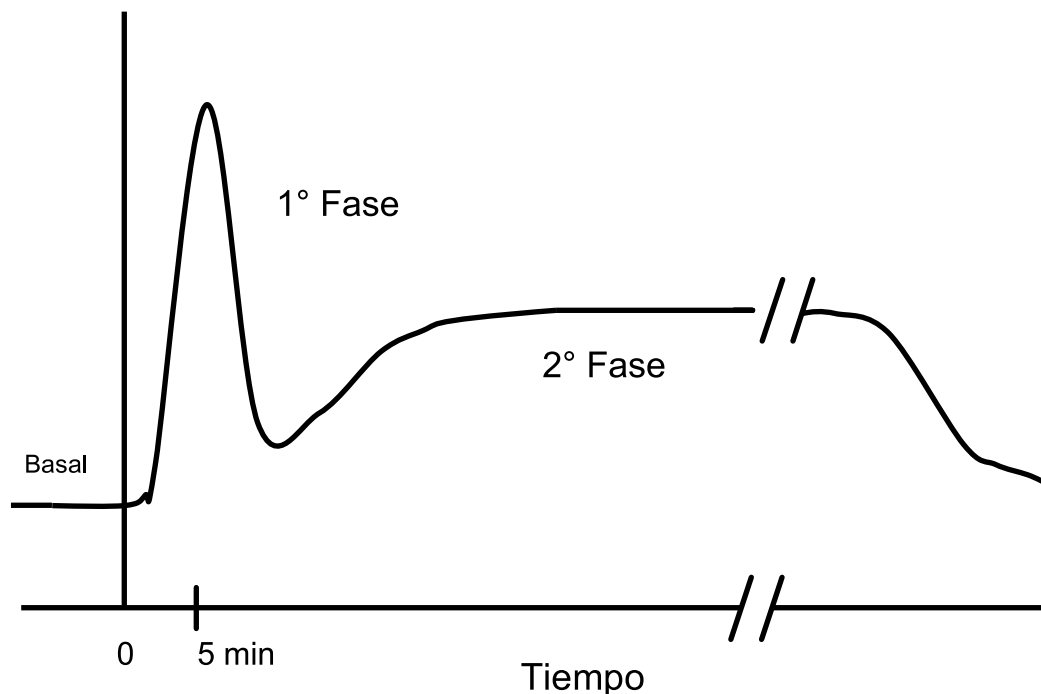
Fisiología de la secreción insulínica

En circunstancias fisiológicas la secreción de insulina por parte de la célula beta, en los islotes pancreáticos, se produce en dos fases: basal y prandial (1).

La secreción basal de insulina tiene por objeto mantener la euglicemia en los periodos interprandiales, inhibiendo la gluconeogénesis y la glicogenolisis hepática. Se caracteriza por pulsos insulínicos frecuentes, pero de pequeña amplitud (2).

La secreción prandial de insulina cuenta a su vez con dos fases. Una primera fase de corta duración, por lo general de 5 a 15 minutos, pero de amplitud considerable. La segunda fase, generalmente de menor amplitud, tiene una duración más prolongada y una menor predicibilidad temporal, ya que finaliza cuando se consigue alcanzar de nuevo el estado euglicémico. Su duración y magnitud guarda estrecha relación con la cantidad y composición de los alimentos ingeridos (figura 1) (3).

Figura 1. Secreción fisiológica de insulina



La secreción de insulina se encuentra regulada por múltiples factores neuro-humorales. La estimulación parasimpática colinérgica aumenta la secreción de insulina, mientras que el agonismo adrenérgico inhibe su síntesis y liberación. El glucagón, por su parte, estimula la secreción de insulina, pero la somatostatina inhibe su secreción (4).

Los nutrientes que alcanzan el duodeno estimulan la secreción de incretinas (GLP-1: péptido parecido a glucagón tipo 1 y GIP: péptido insulínico sensible a glucosa), hormonas que actúan como potentes segregadores de insulina. Además, estudios en animales han demostrado que el GLP-1 puede prevenir la apoptosis de las células beta y

favorecer su neogénesis a partir de células indiferenciadas. Esto ha generado un creciente interés en las incretinas, por cuanto su uso prolongado tendría el potencial de revertir la diabetes (5).

El entorno metabólico influye directamente sobre la función de la célula beta. La hiperglucemia per se (glucotoxicidad) y la dislipidemia (lipotoxicidad) comprometen la secreción de insulina (6).

DeFronzo describió en 1992 la magnitud de la secreción de insulina en función de los niveles de glucemia. La secreción de insulina es máxima cuando la glucemia alcanza los 120 mg/dl; sin embargo, a niveles superiores de

glucemia, la secreción insulínica se ve progresivamente comprometida, siendo 5 veces menor si la glucemia supera los 200 mg/dl. Esto se conoce como Curva de Starling del páncreas (7).

Los mecanismos mediante los cuales los lípidos séricos comprometen la función de la célula beta son menos conocidos. Se ha postulado que la hiperlipidemia favorece la síntesis de la proteína no acopable - 2 (UCP - 2) a nivel de la membrana mitocondrial de la célula beta. Esto compromete la exocitosis de insulina, al provocar una disminución de la síntesis de ATP (8).

Secreción de insulina en la DM-1

La diabetes tipo 1 (DM-1) es una enfermedad autoinmune en la cual se produce una disminución progresiva de la masa celular beta. Se ha logrado determinar que cuando esta destrucción supera el 90%, se produce la hiperglucemia sintomática y persistente, que en ausencia de insulina exógena conlleva a la muerte por cetoacidosis y colapso vascular (9).

La DM-1 es entonces un estado de insulinoopenia crónico e irreversible. Es común observar en la práctica clínica habitual que los pacientes luego del debut clínico ingresan en un periodo transitorio, que románticamente se ha denominado *luna de miel*. La duración de este fenómeno es variable y está en relación directa con la masa residual de células beta. Desde el punto de vista fisiopatológico existe una explicación plausible.

En la historia natural de la DM-1 la destrucción de la célula beta es un proceso lento y progresivo. Cuando esta destrucción es ya significativa y se agrega un factor extrapancreático –usualmente una infección– que eleva las hormonas contrarreguladoras de la insulina (cortisol, hormona de crecimiento, adrenalina y glucagón) se producen dos fenómenos: aumento de los contrarreguladores, con la consecuente hiperglucemia y disfunción aguda de las células beta residuales por glucotoxicidad. Una vez resuelta la noxa, esta masa residual se recupera funcionalmente y es capaz de mantener la euglucemia por un espacio de tiempo determinado.

Secreción de insulina en los familiares de DM-2

Los familiares directos de pacientes con DM-2 poseen características clínicas y de laboratorio que pueden ser detectadas años antes de su propio debut clínico, y que hoy en día son objeto de una exhaustiva investigación en busca de tratamientos preventivos eficaces.

Estas alteraciones no sólo se relacionan con insulinoresistencia (IR), sino que también involucran la capacidad secretoria de la célula beta. Se desconoce aún cuáles factores genéticos determinan estos trastornos.

Se ha detectado en diversidad de estudios una disminución en la amplitud y duración de la primera fase de secreción de la insulina (10).

Secreción de insulina en prediabéticos – 2

Existen tres estados prediabéticos: intolerancia a la glucosa al ayuno (IFG), tolerancia disminuida a la glucosa (IGT) y la combinación de ambas circunstancias (CGI).

Recientemente, Abdul-Ghani y colaboradores (11) describieron las diferencias que existen en la secreción insulínica en los distintos estados prediabéticos.

LA IFG se caracteriza por un compromiso en la primera fase de secreción de la insulina y una resistencia hepática a la acción de esta hormona, lo que explica el por qué se genera hiperglucemia al ayuno.

LA IGT se encuentra asociada a un deterioro que involucra ambas fases de secreción de la insulina. Por esta razón, en la IGT la hiperglucemia es un fenómeno predominantemente postprandial. En los pacientes con IGT la resistencia a la insulina no predomina en el hígado, sino en el músculo.

Secreción de insulina en pacientes insulinoresistentes

La insulinoresistencia (IR) es un fenómeno que suele preceder el fracaso de la célula beta y este segundo evento puede considerarse consecuencia del primero (12).

Los pacientes con obesidad y síndrome metabólico (SM) presentan IR. La magnitud de la IR está relacionada di-

rectamente con el grado de obesidad. De esta forma, una ganancia ponderal significativa puede empeorar la IR, mientras que una pérdida de peso marcada puede mejorarla.

La hiperinsulinemia se constituye, entonces, en una repuesta pancreática compensadora. Esta hiperinsulinemia puede mantener el estado euglicémico por un periodo de tiempo determinado.

Cabe destacar que la hiperinsulinemia, en apariencia de beneficio, se ha correlacionado con un aumento en el riesgo cardiovascular (13).

La hiperglucemia aparece cuando la respuesta pancreática compensatoria fracasa. Este fracaso progresivo es multifactorial y en él intervienen factores ambientales y genéticos.

Secreción de insulina en pacientes diabéticos tipo 2

No es difícil comprender ahora que la DM-2 es una enfermedad progresiva, prevenible en alguna medida, con factores predisponentes claros y que resulta de dos procesos claves: IR (en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo) y fracaso celular beta progresivo.

La hiperglucemia en el diabético tipo 2 aparece cuando la capacidad secretoria del páncreas es incapaz de vencer las demandas de insulina generadas por la IR. Este concepto se denomina *insulinopenia relativa*. La *insulinopenia absoluta* aparece cuando la hiperglucemia crónica y otros factores generan

una pérdida cuantitativa progresiva de la masa celular beta.

Estos conceptos dejan ver con claridad los motivos por los cuales los pacientes con DM-2 fracasan progresivamente al tratamiento con segregadores de insulina (sulfonilureas y meglitinidas) y transcurrido un periodo de tiempo deben ser insulinizados (14).

Secreción de insulina en diabéticos MODY

Desde su descripción por Fajans y colaboradores, a finales de la década de los 60, se ha avanzado mucho en el conocimiento de la etiopatogenia y comportamiento clínico de este singular grupo de diabéticos.

En general, en la diabetes tipo MODY existe una alteración genética específica que determina una incapacidad de la célula beta para captar la magnitud de la glucemia plasmática. De este modo, la célula beta no libera la insulina necesaria para mantener un estado euglucémico. En este sentido, la diabetes tipo MODY se comporta como un estado insulínopénico sin disminución de la masa celular beta (15).

Bibliografía

1. Rasmussen H, Zawulich KC, Ganesan S, Calle R, Zawulich WS. Physiology and pathophysiology of insulin secretion. *Diabetes Care* 1990; 13:655-666.
2. Agius L. New hepatic targets for glycaemic control in diabetes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2007; 21:587-605.

3. Neshler R, Cerasi E. Modeling phasic insulin release: immediate and time-dependent effects of glucose. *Diabetes* 2002; 51: Suppl 1:S53-59.
4. Lefèbvre PJ, Paolisso G, Scheen AJ, Henquin JC. Pulsatility of insulin and glucagon release: physiological significance and pharmacological implications. *Diabetologia* 1987; 30:443-452.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368:1696-1705.
6. Kaiser N, Leibowitz G, Neshler R. Glucotoxicity and beta-cell failure in type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16:5-22.
7. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus: a balanced overview. *Diabetologia* 1992; 35:389-397.
8. Langin D. Diabetes, insulin secretion and the pancreatic beta-cell mitochondrion. *N Engl J Med* 2001; 345:1772-1774.
9. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367: 847-858.
10. Pørksen N. Early changes in beta-cell function and insulin pulsatility as predictors for type 2 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15 (6 Suppl):9-14.
11. Abdul-Ghani MA, Tripathy D, DeFronzo RA. Contributions of β -Cell Dysfunction and Insulin Resistance to the Pathogenesis of Impaired Glucose Tolerance and Impaired Fasting Glucose. *Diabetes Care* 2006; 29:1130 – 1139.
12. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:248-257.

-
13. Reaven GM. The insulin resistance syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5:364-371.
 14. Del Prato S, Pulizzi N. The place of sulfonylureas in the therapy for type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2006; 55 (5 Suppl 1):S20-27.
 15. Fajans SS, Bell GI, Polonsky KS. Molecular mechanisms and clinical pathophysiology of maturity-onset diabetes of the young. *N Engl J Med* 2001; 345:971-98.

CAPÍTULO 3

SÍNDROME DE RESISTENCIA INSULÍNICA

Benhard Hasbum F., Carlos Arguedas Ch.

Introducción

El Síndrome de Resistencia Insulínica (SRI) es una entidad fisiopatológica poco conocida, pero menos comprendida. Desde sus primeras descripciones existe controversia sobre su definición, métodos de cuantificación, impacto clínico y tratamiento.

A pesar de esa situación, la descripción de este síndrome ha venido a llenar grandes vacíos en la diabetología contemporánea. Existe hoy un conocimiento más preciso de la diabetes tipo 2 (DM-2) y del impacto de ésta sobre la enfermedad cardiovascular, en especial si se considera que hasta el momento no se ha logrado demostrar que la hiperglucemia *per se* constituye un factor de riesgo cardiovascular determinante.

La prevalencia del SRI en la población general no se ha establecido aún con claridad; para algunos grupos (en especial El Grupo Europeo para el estudio de la Resistencia Insulínica) ésta se considera equivalente a la del Síndrome Metabólico (1). Los estudios epidemiológicos han demostrado que la prevalencia de ambos síndromes aumenta con la edad, predomina en mujeres, tiene una estrecha relación con el índice de masa corporal (IMC)

y puede variar dramáticamente de un grupo poblacional a otro, incluso dentro de un mismo país (2).

Fisiopatología

El SRI es una entidad multifactorial, interviniendo en su génesis factores genéticos (inherentes) y ambientales (adquiridos).

La Resistencia Insulínica (RI) se manifiesta de manera preponderante en tres órganos: músculo esquelético, tejido adiposo e hígado. De los tres anteriores, desde un punto de vista cuantitativo, el más importante es el músculo esquelético; aunque la acción deficiente de la insulina en el tejido adiposo y en el hígado agrava en forma considerable el fenómeno de la insulinoresistencia (IR) (3).

Los factores genéticos que intervienen en el SRI son todavía desconocidos, pero la evidencia obtenida de los estudios epidemiológicos sugiere claramente un patrón familiar. Por ejemplo, una mujer con Síndrome de Ovario Poliquístico (PCO) tiene en la mayoría de los casos historia familiar de DM-2 (4).

Aun cuando la obesidad no es un requisito absoluto para que exista RI (5), es el factor adquirido más relevante.

Además, existe una clara relación entre la magnitud de la obesidad –especialmente visceral– y la IR, de tal forma que la disminución ponderal es la terapia no farmacológica más efectiva para reducir la IR.

Hasta el momento, los mecanismos moleculares implicados en la IR no han sido dilucidados por completo. Se sabe que en la generación de este complejo fenómeno participan al menos tres elementos: un entorno metabólico específico, el receptor de insulina y la cascada intracelular de eventos moleculares que se desencadena luego de la unión de la insulina a su receptor específico.

Cabe destacar que el tejido adiposo se distribuye en el organismo de dos formas diferentes: en forma subcutánea y visceral. El tejido adiposo subcutáneo cumple de manera preponderante una función térmica y su expansión es más una consecuencia que una causa de IR, ya que se considera un tejido metabólicamente inerte.

El tejido adiposo visceral, por su parte, se encuentra constituido por adipocitos metabólicamente muy activos. La presencia de obesidad visceral (diámetro de la cintura a nivel de la cicatriz umbilical mayor de 80 cm en mujeres y 90 cm en hombres) se correlaciona no sólo con IR, sino también con riesgo cardiovascular elevado.

Este tejido produce hormonas, adipocinas y quimiocinas que alteran la homeostasis a múltiples niveles, tales como: disfunción celular beta, IR y aterogénesis.

La insulina es una hormona anabólica. La célula adiposa insulinosensible conserva una dinámica metabólica que depende de las demandas extracelulares a las que se vea sometida.

En la célula adiposa insulinoresistente predomina la actividad catabólica. Esta pérdida de sensibilidad a la insulina en el adipocito se ha relacionado con factores genéticos, los cuales se expresan ante un entorno metabólico desfavorable.

Este catabolismo acelerado favorece el desdoblamiento de los triglicéridos y la liberación al lecho portal de ácidos grasos libres (AGL). Estos AGL generan IR a nivel hepático y al conjugarse localmente con glicerol alcanzan el torrente circulatorio en forma de VLDL, dando como resultado el fenotipo dislipidémico clásico de los pacientes con IR: LDL normal, triglicéridos elevados y HDL bajo.

La IR hepática disminuye la captación local de glucosa, acelera la gluconeogénesis y la glucogenolisis. Estos tres efectos inciden negativamente sobre la glucemia plasmática. DeFronzo y colaboradores (3) han demostrado la existencia de un gradiente transhepático de glucosa en pacientes con niveles séricos elevados de AGL.

A nivel periférico los AGL inducen resistencia a la acción de la insulina en el músculo esquelético, bloqueando la actividad tiroxina-quinasa del receptor de insulina, que es un tetrámero compuesto por dos unidades alfa y dos unidades beta (6). Este receptor tiene tres domi-

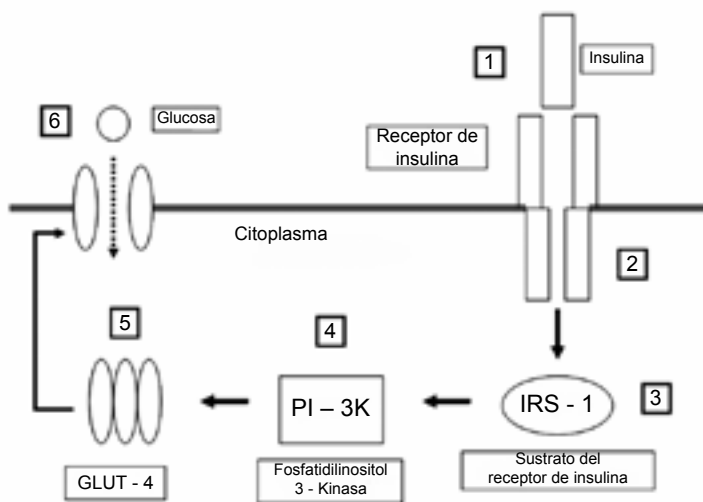
nios: uno externo, que está en contacto con el intersticio celular, el transmembrana y el citosólico, el cual es de vital importancia porque desencadena los eventos moleculares citoplasmáticos y nucleares que producen los efectos biológicos de la insulina.

Una vez que ocurre la unión de la insulina con su receptor, se produce una autofosforilación de los residuos de tiroxina en el dominio citosólico del receptor. Esto conduce a su vez a la

fosforilación de los residuos de tiroxina de los sustratos de los receptores de insulina (7).

Esos sustratos fosforilados en los residuos de tiroxina son moléculas activas que desencadenan múltiples reacciones intracelulares de gran complejidad, que tienen como objetivo final la migración de los transportadores de glucosa tipo - 4 (GLUT - 4) hacia la membrana celular, fenómeno que incrementa la permeabilidad celular a la glucosa (8).

Figura 1. Mecanismo de acción de la insulina



Por su parte, los AGL favorecen la fosforilación de los residuos de serina en lugar de los de tiroxina en los SRI. Esto inactiva prematuramente los efectos intracelulares de la insulina y da como resultado una disminución en la sensibilidad de esta hormona (9).

Otras sustancias secretadas por el adipocito, como el factor de necrosis

tumoral alfa, la interleucina-6 y la resistina (10), inciden negativamente en la sensibilidad insulínica por mecanismos similares.

Las células beta también son blanco de los efectos de los AGL. Se ha demostrado que al aumentar las concentraciones de la proteína no acoplable - 2 a nivel de la membrana mitocon-

drial de la célula beta, se produce una disminución en el contenido intracelular de ATP. Como consecuencia, existe menor reserva energética para cerrar los canales de K⁺ ATP dependientes, lo que compromete la migración transmembrana de calcio y la exocitosis de insulina.

Insulinorresistencia (IR) y enfermedad cardiovascular

Aunque los estudios *ex vivo* sugieren que la hiperglucemia es un factor aterogénico más, no se ha logrado demostrar que la disminución de la glucemia en la DM-2 reduzca la morbimortalidad cardiovascular. Es por esta razón que se ha catalogado a la IR como un factor de riesgo cardiovascular.

En condiciones fisiológicas la insulina es una hormona vasodilatadora y antiagregante plaquetaria, que previene la constitución o evolución de lesiones ateromatosas. De ahí que se considere a la IR como un catalizador más del proceso aterotrombótico (11).

El estudio Bruneck (12) analizó la IR en 919 individuos que fueron analizados a lo largo de 15 años. Se demostró que la magnitud de la IR cuantificada mediante HOMA IR (*ver "Diagnóstico"*) está relacionada en forma directa e independiente con la incidencia de enfermedad cardiovascular sintomática.

Manifestaciones clínicas

Clínicamente se puede sospechar la presencia de IR, aunque se requiere de una confirmación que usualmen-

te implica, al menos, la cuantificación concomitante de un nivel de glicemia y otro de insulinemia. Esta cuantificación no sólo es importante para confirmar la sospecha clínica, sino también para determinar la magnitud de la IR y el impacto del tratamiento que se pretende instaurar.

Generalmente, la acantosis nigricans (AN) y la obesidad abdominal son hallazgos clínicos frecuentes en los pacientes con IR.

La AN fue descrita por primera vez en 1890 como un signo cutáneo de enfermedades malignas (13). Consiste en placas purpúricas hipertróficas e hiperpigmentadas que se observan en la región cervical posterior, las axilas, los nudillos, la región submamaria y los genitales y suele acompañarse de fibromas laxos (14). Histológicamente se caracteriza por hiperqueratosis y papilomatosis (15).

Stoddart y colaboradores realizaron un estudio en 2205 indios nativos americanos con edades comprendidas entre los 5 y los 40 años, para determinar si existía relación entre AN y la hiperinsulinemia (HI). La prevalencia de AN e HI fue de 34,2 y 47,2%, respectivamente. Luego del análisis multivariable, se demostró que la AN estuvo relacionada en forma independiente con la HI (16).

Diagnóstico

No existe un consenso definitivo sobre cuál es el método más apropiado para el diagnóstico de IR. Sin embargo, por lo general se prefieren los métodos

menos complejos para el estudio de poblaciones y los métodos más elaborados para el estudio de casos individuales o pequeños grupos (17).

En la tabla 1 se muestran las técnicas que se emplean con mayor frecuencia para cuantificar la IR.

Tabla 1. Métodos de cuantificación de insulinoresistencia

Método	Descripción	Ventajas	Desventajas
Insulinemia al ayuno	Cuantificación de insulina al ayuno (12 horas)	Bajo costo	Baja sensibilidad
Relación Glucosa/ Insulina	Determinación al ayuno de glucosa e insulina	Bajo costo	Baja sensibilidad
HOMA IR	Insulinemia x glicemia/22,5	Bajo costo Útil en estudios epidemiológicos a gran escala	Poca sensibilidad
Modelo mínimo de Bergman	Determinación seriada de glucosa e insulina luego de la administración endovenosa de 300 mg de glucosa/kg peso	Sensible	Alto costo Complejo Requiere personal especializado
Clampeaje euglicémico con Insulina	Estudio dinámico con mediciones seriadas de insulina y glucosa plasmáticas en un entorno metabólico controlado	Alta sensibilidad estudio de referencia	Alto costo Alta complejidad Exclusivo de centros especializados

Para la determinación del HOMA IR, descrito por Matthews y colaboradores (18), se requiere sólo de una glucemia y una insulinemia tomadas en ayunas simultáneamente. Su cálculo aritmético se realiza de la siguiente manera:

$$\text{HOMA - IR} = \frac{\text{Insulinemia} \times \text{glucemia}}{22,5}$$

Aún cuando no se ha realizado un estudio poblacional en Costa Rica para determinar el límite superior de la normalidad para la población costarricense (HOMA - IR promedio más dos desviaciones estándar en individuos sanos no obesos y sin *pedigree* diabético), en nuestro medio se considera patológico un valor de HOMA - IR igual o superior a 2,5.

Desde las primeras descripciones realizadas por DeFronzo y colaboradores (19), el clampeo euglicémico con insulina se ha convertido en el “*Gold Standard*” para el diagnóstico de IR. Éste consiste en una determinación seriada de niveles plasmáticos de glucosa e insulina en un medio estrictamente controlado, para luego determinar la sensibilidad periférica y hepática a la insulina, mediante una serie de cálculos matemáticos complejos (20).

Tratamiento

En la actualidad la terapéutica diabética se dirige a tratar las consecuencias y no las causas de la IR. De esta forma, es usual que un paciente con obesidad visceral, acantosis nigricans y dislipidemia reciba tratamiento con fármacos hipolipemiantes antes que con drogas insulinasensibilizadoras. Esto se debe en parte a la ausencia de ensayos clínicos que demuestren el beneficio de intervenir la IR en estadios preclínicos, en especial en relación con morbilidad cardiovascular.

En estos momentos se dispone de dos tipos de insulinosensibilizadores: las biguanidas, cuyo principal efecto se da a nivel hepático, y las tiazolidinedionas (TZD), que actúan a nivel periférico (músculo esquelético y tejido adiposo).

Ambos grupos farmacológicos han mostrado un impacto positivo sobre la enfermedad cardiovascular. La metformina en el estudio UKPDS (21) y la pioglitazona en el estudio PROactive (22).

La metformina es hoy en día el antidiabético oral de elección como monoterapia inicial en el paciente con diabetes tipo 2. El lugar de las TZD está aún por definirse, debido a su costo, baja potencia y efectos adversos.

Bibliografía

1. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO Consultation. Geneva, World Health Org., 1999.
2. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415-1428.
3. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* 2004; 88:787-835.
4. Azziz R, Kashar-Miller MD. Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13:1303-1306.
5. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited *Diabetes*. 1998; 47:699-713.
6. Ebina Y, Ellis L, Jarnagin K, Edery M, Graf L, *et al.* The human IR cDNA: the structural basis for hormone-activated transmembrane signaling. *Cell* 1985; 40:747-758.
7. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24:588-597.
8. Kahn BB, Shepherd PR. Glucose transporters and insulin actions. Implications for Insulin Resistance and Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1999;341: 248-257
9. Petersen KF, Shulman GI. Etiology of Insulin Resistance. *Am J Med* 2006; 119: 10S-16S.

-
10. McTernan PG, Kusminski CM, Kumar S Resistin. *Curr Opin Lipidol* 2006; 17:170-175.
 11. Schwartz EA, Reaven PD. Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in Insulin Resistance. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006; 35:525-549.
 12. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, *et al*. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population: the Bruneck study. *Diabetes Care* 2007; 30:318-324.
 13. Sedano HO, Gorlin RJ. Acanthosis nigricans. *Oral Pathol* 1987; 63:462-467.
 14. Ahmed I, Goldstein B. Diabetes mellitus. *Clin Dermatol* 2006; 24:237-246.
 15. Scheinfeld NS. Obesity and dermatology. *Clin Dermatol* 2004; 22(4):303-309.
 16. Stoddart ML, Blevins KS, Lee ET, Wang W, Blackett PR. Cherokee Diabetes Study. Association of acanthosis nigricans with hyperinsulinemia compared with other selected risk factors for type 2 diabetes in Cherokee Indians: the Cherokee Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25:1009-1014.
 17. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, Walker RJ, Lewis-Barned NJ, *et al*. Diagnosing Insulin Resistance in the general population. *Diabetes Care* 2001; 24:460-464.
 18. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: Insulin Resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
 19. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physio* 1973; 237:E214-E223.
 20. Matsuda, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22:1462-1470.
 21. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352:854-865.
 22. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, *et al*. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:1279-1289.

CAPÍTULO 4

SÍNDROME METABÓLICO Y DIABETES DOBLE

Benhard Hasbum F., Carlos Arguedas Ch.

Introducción

La segunda mitad del siglo XX fue testigo de un cambio epidemiológico trascendental, que está impactando severamente los servicios sanitarios en todos los países del orbe.

La malnutrición y enfermedades relacionadas dejaron de ser la principal causa de muerte en el mundo, para dar lugar a otro grupo de entidades que encuentran su origen en el consumo calórico excesivo, la adquisición de los llamados hábitos de vida occidentalizados y el sedentarismo.

Actualmente, la obesidad, la diabetes tipo 2 (DM-2), la hipertensión arterial (HTA), la dislipidemia y el hábito tabáquico son los factores etiológicos más importantes de la enfermedad cardiovascular. Es común que estos factores de riesgo coexistan en un mismo paciente, elevando en forma exponencial la probabilidad de un evento cardiovascular agudo.

Los avances en la comprensión de la fisiopatología de la aterosclerosis y el crecimiento acelerado de la cardiología intervencionista, han tenido un impacto positivo en la sobrevivencia de los pacientes con enfermedad macrovascular. Sin embargo, a nivel mundial es poco

lo que se ha hecho en materia de prevención primaria.

Definición de Síndrome Metabólico

Desde que Reaven describió en 1988 lo que hoy se conoce como Síndrome Metabólico (SM) (1), no ha sido posible lograr un consenso acerca de qué factores deben tomarse en cuenta al momento de plantear este diagnóstico. Cada sociedad científica ha emitido sus lineamientos y los estudios epidemiológicos han mostrado grandes discordancias en la prevalencia del SM cuando se aplican las distintas definiciones en una misma población.

La definición de SM que más se utiliza en la actualidad fue publicada en el 2001 como parte del tercer panel de expertos en lípidos (ATP III) (2). Esta definición considera cinco variables clínicas y de laboratorio y su principal ventaja radica en la facilidad con que puede aplicarse en la práctica clínica habitual. Su principal debilidad es que no pondera el riesgo cardiovascular relativo de cada variable, dado que cualquier combinación de tres factores permite realizar el diagnóstico y es bien conocido que la combinación de algunos de estos factores representa potencialmente un mayor riesgo cardiovascular que otras posibles combinaciones (tabla 1).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió al SM en 1999, tomando como eje central la insulinorresistencia (IR) (3), de tal forma que un paciente euglucémico o sin IR, aun cuando tenga HTA, obesidad y dislipidemia, no podría ser diagnosticado como portador de SM. Esta aproximación resulta poco práctica, ya que se sugiere efectuar el diagnóstico de la IR mediante un clamp, procedimiento complejo, de alto costo y no habitual en nuestro medio. Al igual que sucede con la definición del ATP III, la homogenización del impacto individual de cada elemento diagnóstico debilita su valor pronóstico (tabla 1).

Por su parte, el Grupo Europeo para el Estudio de la Insulinorresistencia (4) y la International Diabetes Association (IDF) publicaron también guías para el diagnóstico del SM. Sin embargo, estos lineamientos tampoco definen una pauta diagnóstica definitiva. Ante tal situación, la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) propusieron recientemente una vuelta al abordaje individual pero intensivo de cada factor de riesgo cardiovascular. Asimismo, demuestran que el diagnóstico de SM no ha tenido ningún impacto en el tratamiento de los individuos con riesgo cardiovascular elevado (5).

Tabla 1. Definiciones del Síndrome Metabólico

ATP III – 2001	OMS – 1999
<ol style="list-style-type: none"> 1. Obesidad abdominal (circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres) 2. TG ≥150 mg/dl 3. HDL colesterol < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres. 4. Presión arterial ≥ 130-85 mmHg 5. Glicemia basal en ayunas ≥ 110 mg/dl <p style="text-align: center;">Dx : ≥ 3 criterios</p>	<p style="text-align: center;">Diabetes, IFG, IGT o IR (clamp) +</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Presión arterial ≥ a 140-90 mmHg 2. Dislipemia (TG> a 150 mg/dl y/o colesterol HDL <35 -39 mg/dl en hombres y mujeres) 3. Índice cintura/cadera >0.9-0.85 en hombres y mujeres 4. Microalbuminuria (excreción urinaria de albúmina ≥ 20 ug/min) <p style="text-align: center;">Dx : Principal + ≥ 2 criterios</p>

Abreviaturas: TG: Triglicéridos. IR: Insulinorresistencia. IFG: Intolerancia a la Glucosa al Ayuno. IGT: Tolerancia Disminuida a la Glucosa.

Prevalencia

Estimar la prevalencia de un síndrome es una tarea compleja cuando se carece de una definición universal. No obstante, la prevalencia del SM varía dependiendo no sólo de la definición que se utilice, sino también de la población en estudio. Existe a lo largo de las investigaciones epidemiológicas dos conclusiones básicas: la prevalencia del SM aumenta con la edad (6) y es más frecuente en las mujeres que en los hombres (7).

En el estudio NHANES III se encontró una prevalencia del SM de 7% en individuos entre los 20 y 29 años. Por su parte, el grupo etario comprendido entre los 60 y 69 años tenía una prevalencia de 44% (8). Esto no resulta sorprendente si se considera que la prevalencia de DM-2, HTA y de la obesidad se incrementa con la edad.

Existe mucha consistencia en estudios de Estados Unidos de América, Asia y Europa Occidental en cuanto al predominio del SM en el sexo femenino (9). En nativos americanos esta diferencia entre géneros supera el 10% (8).

Otro factor que incide directamente en la prevalencia del SM es la raza. El NHANES III encontró diferencias importantes entre blancos no hispanicos, méxico-americanos y áfrico-americanos. La población hispana fue la más afectada, con prevalencias 10% mayores (8). Al igual que en DM-2 e HTA, la exposición de una predisposición genética ante un medio ambiente específico aumenta el riesgo de SM.

Las diferencias informadas entre países son dramáticas. Aun cuando pueden existir diferencias metodológicas, las prevalencias pueden variar en el rango del 30%. En Francia se han reportado prevalencias del SM menores a 10%, mientras que en Estados Unidos e Irán reportan cifras que exceden el 40%.

En Costa Rica, Alvarado y colaboradores señalaron para el 2003 una prevalencia del SM de 68,6% en diabéticos de ambos sexos con edades comprendidas entre los 40 y los 60 años de edad (10).

Etiopatogenia

En un sentido estricto, la fisiopatología exacta del SM es aún desconocida. Todavía no es posible afirmar si su origen radica en un único factor central y susceptible de tratamiento, o más bien es la conjunción de múltiples factores genéticos y ambientales, que condicionan el origen, curso y pronóstico del SM.

Desde el punto de vista epidemiológico, es claro que el factor genético tiene un rol preponderante. Dado que se habla de un síndrome y no de una entidad aislada, los elementos genéticos asociados al SM son múltiples y aún no han logrado identificarse en forma precisa.

Hasta hoy, el común denominador más frecuentemente descrito en el SM es la IR, la cual (así como la insulinopenia) favorece las reacciones catabólicas en el adipocito abdominal. Este catabolismo aumentado produce la liberación

de ácidos grasos libres (AGL) a la circulación portal.

En el hígado los AGL inducen la síntesis hepática de glucosa y el desdoblamiento del glucógeno en monómeros de glucosa, conduciendo ambos fenómenos a la aparición de hiperglucemia. Además, los AGL sirven como sustrato para la síntesis hepática de VLDL. La hipertrigliceridemia es el fenotipo dislipídico más frecuente en pacientes con SM.

En los tejidos periféricos, en especial el músculo esquelético y el propio tejido adiposo, los AGL inducen IR, favoreciendo por este mecanismo también la aparición de hiperglucemia.

En cuanto a la hipertensión, se ha mencionado que el hiperinsulismo que acompaña a la IR favorece la retención renal de sodio (11) e incrementa el tono adrenérgico, generando vasoconstricción periférica (12).

La concatenación de todos estos factores de riesgo cardiovascular aumenta la susceptibilidad de los individuos con SM a sufrir un evento cardiovascular (13). Los estudios epidemiológicos han mostrado que este riesgo puede incrementarse desde un 30 hasta un 400% (14). El estudio DECODE (15) demostró que el riesgo de mortalidad cardiovascular en individuos con SM se incrementó 2,26 en hombres y 2,78 en mujeres con respecto a individuos que no poseían el síndrome.

En general, se considera que la definición de SM dada por la ATP III tiene

mayor sensibilidad para predecir el riesgo cardiovascular que la de la OMS (5).

Diabetes Doble

Este atractivo término se ha popularizado desde su mención por Daneman en el 2006 (16). La diabetes doble hace referencia al incremento en la prevalencia de obesidad e IR en individuos con un diagnóstico basal de diabetes tipo 1 (DM-1). Por lo tanto, estos pacientes comparten características fenotípicas (obesidad, acantosis, nigricans) y bioquímicas (insulinorresistencia, esteatohepatitis) con la DM-2.

La prevalencia de obesidad y otros factores de riesgo cardiovascular se ha incrementado en los pacientes con DM-1. Este incremento responde a múltiples factores que son comunes también a los individuos no diabéticos.

En un estudio derivado de la cohorte de Pittsburgh (603 pacientes con DM-1 seguidos por 30 años) se demostró que los eventos cardiovasculares que sufrieron estos pacientes estaban relacionados directamente con los factores de riesgo cardiovascular clásicos y no con el control glucémico (17).

Esto condujo a algunos investigadores a utilizar metformina como parte del tratamiento en pacientes obesos con DM-1. Por ejemplo, en un estudio placebo controlado de 27 adolescentes obesos con DM-1, la adición de metformina al tratamiento basal con insulina produjo una caída significativa de 0,6% en la hemoglobina glicada (18).

En este grupo de pacientes la metformina contribuye a elevar la sensibilidad hepática a la insulina y a disminuir consecuentemente el aporte hepático de glucosa al torrente circulatorio.

De manera reciente, Strowig y colaboradores reportaron los hallazgos de un estudio con rosiglitazona (RG) en el tratamiento de diabéticos tipo – 1 obesos. El estudio controlado con placebo demostró que el grupo que recibió insulina y RG requirió menos insulina para alcanzar una A1c inferior a 7% que el grupo que sólo recibió terapia insulínica. Asimismo, el grupo que recibió RG presentó una disminución significativa de la presión arterial sin aumento en la incidencia de hipoglucemias (19).

Los estudios con pioglitazona en DM-1 no han demostrado ningún beneficio terapéutico (20).

Bibliografía

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Expert Panel on the Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486–2497.
3. World Health Organization. Definition, diagnosis, and classification of Diabetes Mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Geneva, World Health Org., 1999.
4. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, *et al.* European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR): frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts, and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. *Diabetes Metab* 2002; 28:364-376.
5. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005; 48:1684-1699.
6. Azizi F, Salehi P, Etemadi A, Zahedi-Asl S. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61:29-37.
7. Feng Y, Hong X, Li Z, Zhang W, Jin D, *et al.* Prevalence of metabolic syndrome and its relation to body composition in a Chinese rural population. *Obesity (Silver Spring)*. 2006; 14:2089-2098.
8. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356–359.
9. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004; 33:351-375.
10. Alvarado-Soto V, Jiménez-Navarrete MF. Síndrome metabólico en pacientes diabéticos e intolerantes a carbohidratos del EBAIS La Mansión de Nicoya. *AMC* 2003; 45:154-157.
11. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Falloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55:845-855.
12. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation

-
- and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991; 87:2246-2252.
13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, *et al*. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
 14. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, *et al*. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
 15. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Balkau B, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066-1076.
 16. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367:847-858.
 17. Orchard TJ, Olson JC, Erbey JR, Williams K, Forrest KY, *et al*. Insulin resistance-related factors, but not glycemia, predict coronary artery disease in type 1 diabetes: 10-year follow-up data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care* 2003; 26:1374-1379.
 18. Hamilton J, Cummings E, Zdravkovic V, Finegood D, Daneman D. Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2003; 26:138-143.
 19. Stowig SM, Raskin P. The effect of rosiglitazone on overweight subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1562-1567.
 20. Zdravkovic V, Hamilton JK, Daneman D, Cummings EA. Pioglitazone as adjunctive therapy in adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2006; 149:845-849.

CAPÍTULO 5

DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Erick Richmond P.

Introducción

La diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) es una enfermedad crónica de inicio generalmente en la infancia y la adolescencia, caracterizada por una elevación permanente y progresiva de la glucemia, con tendencia a la cetoacidosis, proceso consecutivo a la destrucción autoinmune de las células beta (β) de los islotes de Langerhans pancreáticos responsables de la producción de insulina.

Es importante la difusión del conocimiento sobre la existencia de esta entidad, ya que esto permite que la familia busque atención médica de manera oportuna y sea posible realizar el diagnóstico de diabetes lo más temprano posible, para así poder iniciar el tratamiento apropiado y evitar complicaciones metabólicas que son de rápida evolución y que pueden comprometer la vida del paciente.

En el manejo crónico de esta entidad es necesario un equipo multidisciplinario, conocedor de la misma, que integre además del personal de salud a la familia, los educadores, compañeros y amigos del paciente, quienes deben comprender su enfermedad y la importancia del tratamiento para que éste lleve una vida lo más cercana a la normalidad y se logre una integración a la

sociedad lo más aceptable y satisfactoriamente posible.

Diagnóstico

Los criterios para establecer el diagnóstico de diabetes en un niño o adolescente son los siguientes (1):

1. Presencia de síntomas clínicos: poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable asociado a glucemia al azar igual o superior a 200 mg/dl.
2. Glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl.
3. Glucemia plasmática a los 120 minutos superior a 200 mg/dl en una prueba de tolerancia a la glucosa. Este método es raramente utilizado en pediatría.

Presentación clínica

La gran mayoría de los niños con DM-1 se presentan con los clásicos síntomas de poliuria, polidipsia, pérdida de peso y generalmente hiporexia, en vez de polifagia (2).

La pérdida de peso en un niño en crecimiento debe considerarse siempre como un fenómeno anormal y debe ser motivo suficiente para que los padres consulten al médico. Dentro del diag-

nóstico diferencial debe pensarse en la posibilidad de diabetes mellitus.

Cuando un niño con deshidratación no tratada presenta poliuria, debe recordarse que la primera posibilidad diagnóstica es diabetes mellitus; sin embargo, se requiere de una detallada historia clínica para reconocer la presencia de poliuria en el paciente pediátrico.

En niños mayores que ya controlan esfínteres es frecuente la aparición de diuresis en la cama (incontinencia urinaria), y en lactantes menores la poliuria se puede sospechar ante el aumento en la frecuencia de cambio de pañal por diuresis. Generalmente estos síntomas se han presentado una o dos semanas antes del diagnóstico.

Tratamiento

El tratamiento debe dividirse en dos etapas bien definidas, pero que inician juntas: el tratamiento de la fase inicial y la fase de educación.

a) El tratamiento de la fase inicial comprende el manejo de la cetoacidosis y está dirigido a salvar la vida del niño y por supuesto, a tratar de evitar complicaciones o secuelas permanentes. Dado que el manejo de niños con cetoacidosis diabética es complejo y en algunas ocasiones es necesario contar con el apoyo de la unidad de cuidados intensivos pediátricos, se recomienda en la mayoría de los pacientes tomar únicamente una vía periférica, indicar una solución fisiológica a 10 ml/kg y trasladar al menor en forma

rápida a la unidad de emergencias de un hospital pediátrico con experiencia en el manejo de niños diabéticos. En caso de que el paciente se encuentre hemodinámicamente inestable se aconseja utilizar todas las medidas necesarias para estabilizarlo. En ocasiones es necesario asegurar la vía aérea y luego coordinar el traslado lo antes posible.

b) Una vez obtenida la estabilización hemodinámica y metabólica del paciente se procede de inmediato con el proceso de educación sobre la diabetes, el cual comprende los cuatro pilares del tratamiento: educación en diabetes, nutrición, ejercicio e insulino terapia. Es fundamental educar al paciente y a sus padres y encargados acerca del autocontrol de la glucemia, las técnicas correctas para inyectarse la insulina y las acciones que se deben tomar en caso de enfermedades intercurrentes. Para la fase de educación es recomendable que el menor y sus familiares puedan interactuar con todo el equipo multidisciplinario en el manejo de la diabetes en el niño. Este equipo incluye nutricionista, enfermera con entrenamiento en diabetes, trabajadora social, psicóloga, oftalmólogo y endocrinólogo pediatra. Para este fin, el niño debe permanecer internado por varios días en el servicio de endocrinología pediátrica. Cabe señalar que la educación nutricional es indispensable dentro de este proceso y se debe hacer énfasis en que la nutrición de un niño diabético debe contemplar el estadio de

desarrollo y crecimiento en que se encuentra.

Por otra parte, es recomendable que el niño diabético incorpore actividad física en su rutina diaria. Por tal razón, se instruye a los pacientes y niños sobre los beneficios del ejercicio programado para el control de las glucemias, así como los beneficios cardiovasculares a largo plazo. A la vez, se hace énfasis en que el ejercicio excesivo no programado puede incrementar el riesgo de hipoglucemias. Si se planea tener ejercicio por más de una hora se aconseja hacer una glucemia previa al inicio de la actividad, para determinar que se encuentre en un nivel apropiado. Asimismo, el paciente debe realizarse una determinación de la glucemia luego de una hora de ejercicio intenso. Se trata de evitar que el niño esté recurriendo a meriendas frecuentes para evitar hipoglucemias durante o después del ejercicio. En la mayoría de las veces se recomienda disminuir la dosis de insulina de acción rápida antes del ejercicio.

Durante la fase de educación en el servicio de endocrinología pediátrica, el niño y las personas cercanas a él deben aprender a reconocer los síntomas y signos de la hiper e hipoglucemia, así como conocer las medidas que se deben tomar ante la presencia de infecciones agudas y otras afecciones intercurrentes frecuentes. Se realiza una evaluación escrita a los padres y/o encargados del niño diabético, para

garantizar que han completado en forma satisfactoria todo el proceso de educación antes de egresar al paciente.

Cualquier niño o adolescente diabético Tipo 1 que requiera programarse para un procedimiento quirúrgico con anestesia general, debe ser referido a un centro con un equipo multidisciplinario especializado en el manejo de niños y adolescentes diabéticos, para que se puedan tomar las medidas necesarias en conjunto con el servicio de anestesia y disminuir al máximo posible los riesgos perioperatorios.

Insulinoterapia

Con el descubrimiento de la insulina de Banting y Best, en 1921, el pronóstico de los pacientes con diabetes mellitus cambió en forma radical. En los últimos 20 años ha ocurrido un avance significativo con todos los aspectos de la insulinoterapia (3). La insulina bovina y porcina han sido desplazadas del mercado por insulinas humanas, producidas por tecnología ADN recombinante y por análogos de insulina sintética.

El estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (4) demostró que el manejo intensivo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 puede disminuir las complicaciones. Actualmente, en la mayoría de los centros especializados en el manejo de niños y adolescentes con diabetes mellitus Tipo 1, como el Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, se intenta que la mayoría de los menores sigan un ma-

nejo intensivo de la diabetes, lo cual incluye no sólo un manejo intensivo de la insulino-terapia.

El manejo intensivo de la diabetes mellitus tipo 1 debe incluir un monitoreo diario e intensivo de los niveles de glucemia (al menos tres por día), tres o cuatro inyecciones de insulina subcutánea por día, múltiples determinaciones anuales de los niveles de hemoglobina glicadas, monitoreo de los niveles de presión arterial, microalbuminuria, lípidos séricos, función tiroidea, valoración oftalmológica, así como educación y seguimiento por parte de un nutricionista y una enfermera, además de apoyo psicológico y de trabajo social (5).

Cabe señalar que el manejo intensivo de la insulino-terapia se puede obtener con el uso de las bombas de infusión continua; sin embargo, algunos expertos en el campo consideran que el beneficio adicional que podría ofrecer este sistema de administración de insulina, al compararlo con el esquema de tres o cuatro dosis de insulina subcutánea, es relativamente poco y de un costo muy alto para el sistema de Seguridad Social.

Un ejemplo en el manejo de este tipo de casos es el del Hospital Nacional de Niños de Costa Rica, donde se controlan aproximadamente 250 menores con diabetes mellitus tipo 1. Más del 90% de ellos utilizan cuatro dosis de insulina subcutánea por día. La distribución de las dosis de insulina se hace en forma individual; la mayoría de los pacientes se inyecta insulina regular

antes de cada comida e insulina NPH antes de acostarse (6-7).

A pesar del manejo intensivo de la diabetes en dicho centro médico, un pequeño grupo de pacientes pediátricos tipo 1 ha presentado hipoglucemias frecuentes. En ellos se han utilizado los análogos de insulina, los cuales han ayudado a disminuir las hipoglucemias y a mejorar el control glucémico. La insulina glargina se ha utilizado en pacientes con tendencia a la hipoglucemia nocturna; se administra una dosis en vez de insulina NPH antes de acostarse. La insulina lispro se ha utilizado en aquellos pacientes con tendencia a la hipoglucemia durante el día y se administra en vez de la insulina regular antes de cada comida.

La mayoría de los pacientes diabéticos tipo 1 que se controlan en dicho hospital tienen niveles de hemoglobina glicada que se encuentran dentro de los parámetros recomendados por la Asociación Americana de Diabetes. El equipo multidisciplinario les da un seguimiento periódico a los pacientes y se intenta que cada tres meses éstos sean valorados por un endocrinólogo pediatra en la consulta externa.

Los padres de familia y los pacientes son capacitados para tomar decisiones en cuanto al manejo de la diabetes en situaciones especiales, como enfermedades recurrentes, disminución del apetito y actividades físicas intensas. El uso de múltiples dosis de insulina diaria, así como la capacidad de utilizar escalas de insulina ha hecho que los pacientes presenten cada vez menos

episodios de cetoacidosis diabética, menos descompensaciones hiperglucémicas y menos hipoglucemias severas que requieran acudir al servicio de emergencias.

Bibliografía

1. Wolford J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee WRW, *et al.* ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006-2007, diabetic ketoacidosis. *Pediatric Diabetes* 2007; 8:28-43.
2. Cepedano A, Barreiro J, Pombo M. Incidencia y características clínicas al manifestarse la diabetes mellitus tipo 1 en niños de Galicia (España), 2001-2002. *An Pediat (Barc)* 2005; 62:123-127.
3. Silverstein J, Klingensmith G, Copeland K, Plotnick L, Kaufman f, Laffel L, *et al.* Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:186-212.
4. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
5. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group. ADA. *Diabetes Care* 2007; 30:1653-1662.
6. Calzada LD, Fuscaldo C, Artavia E, Jaramillo O, Richmond E, Estrada Y. Epidemiología de la DMID en menores de 15 años, en Costa Rica (1990-2000). *Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes* 2001; 9:54-59.
7. Richmond E, Jaramillo O, Fuscaldo C, Artavia E, Calzada LD. Diabetes Mellitus tipo 1 en Costa Rica: 1999-2002. Abstract #851661. The Endocrine Society Annual Meeting. 2003.

CAPÍTULO 6

TRATAMIENTO DE LA DM-1 LUEGO DEL HOSPITAL PEDIÁTRICO

Benhard Hasbum F., Carlos Arguedas Ch.

La diabetes tipo 1 (DM-1) ha suscitado una creciente discusión en los últimos años. En muchos países se ha observado un aumento significativo en la prevalencia de esta enfermedad (1), sin que hasta hoy se haya podido determinar la existencia de factores ambientales, dietéticos o infecciosos desencadenantes (2).

Desde la publicación del estudio Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) en 1993 (3), la terapia insulínica intensificada se constituyó en la piedra angular del tratamiento de la DM-1. Entre otros hallazgos, este estudio demostró que una reducción de un 1% en la A1c se traduce en una disminución de un 30% en las complicaciones microvasculares (3). Recientemente, en una cohorte derivada del estudio original, se observó que también existe una reducción significativa de las complicaciones macrovasculares en los pacientes que habían recibido tratamiento insulínico intensificado (4).

El tratamiento de la DM-1 es muy complejo. A esto contribuyen al menos dos factores: la resistencia de los médicos tratantes a implementar esquemas insulínicos intensificados y la mala adherencia de los pacientes a las medidas higiénico-dietéticas y al tratamiento

mismo. En diversas cohortes se ha observado que alrededor del 15% de los pacientes se encuentra en un control metabólico alarmante (5, 6).

En el año 2005 el Grupo de Estudio Latinoamericano sobre Diabetes en el niño y el Adolescente (GELADNA) publicó las directrices para el diagnóstico y tratamiento de la DM-1 en Latinoamérica (7), donde esta entidad ha sido poco estudiada.

En Costa Rica la incidencia de DM-1 se ha estimado en 3,16 casos nuevos por 100.000 habitantes por año (8). Aún no se tienen datos sobre la prevalencia de DM-1 en ese país, pero se estima que el 5% de todos los diabéticos corresponden al tipo 1. Además, se conoce poco acerca del seguimiento de los diabéticos tipo-1 una vez que estos abandonan los hospitales pediátricos.

En el Servicio de Medicina Interna de un hospital nacional de la Caja Costarricense de Seguro Social, en San José, Costa Rica, se realizó un estudio entre todos los pacientes con diagnóstico de DM-1 que estaban en control en el año 2005 (9). La mayoría de estos pacientes fueron referidos a dicho centro médico desde un hospital pediátrico.

Principales hallazgos del estudio

Los principales hallazgos del estudio se subdividieron en seis tópicos distintos: demográficos, clínicos, terapéuticos, complicaciones, automonitorización y educación.

1. Demográficos

Se estudiaron 86 pacientes con el diagnóstico de DM-1, un 53,6% (46) eran del sexo femenino. La edad promedio fue de $20,61 \pm 5,38$ años (rango 14 a 47 años). Un 52,3% tenían edades comprendidas entre los 10 y los 19 años; un 43% entre 20 y 29 años; un 3,5% entre 30 y 39 años y un 1,2% superaba los 40 años.

2. Clínicos

La edad al momento del diagnóstico fue en promedio de $9,89 \pm 3,91$ años (rango 1 - 22 años). El tiempo de evolución promedio al momento de realizar el estudio fue de $10,73 \pm 5,65$ años (rango 1 - 24,5 años).

El peso promedio fue de $65,81 \pm 10,25$ kg. La talla promedio fue de $1,63 \pm 0,08$ m. El IMC promedio fue de $24,85 \pm 3,71$ kg/m² (rango 17,67 - 36,71). Un 56,98% tenía peso normal; un 31,40% presentaba sobrepeso; un 9,30% obesidad y un 2,32% bajo peso (tabla 1).

Tabla 1. Características generales del estudio San José, Costa Rica, 2005

Pacientes estudiados	86
Edad promedio	20,61 años
Tiempo promedio de evolución	10,73 años
Edad media al diagnóstico	9,89 años
Peso promedio	65,81 años
IMC promedio	24,85 kg/m ²

Las presiones arteriales promedio fueron: $116,86 \pm 14,83$ mmHg para la sistólica y $71,69 \pm 10,88$ mmHg para la diastólica. Un 2,32% de la población estudiada tenía el diagnóstico clínico

de hipertensión arterial. Se registraron 14 casos (16,3%) de dislipemia; 13 correspondieron a elevaciones aisladas del colesterol LDL y uno a hipertrigliceridemia (tabla 2).

**Tabla 2. Comorbilidades
San José, Costa Rica, 2005**

Presión arterial promedio	117/72 mmHg
Prevalencia de HTA	2,32%
Prevalencia de dislipidemia	16,30%

3. *Terapéuticos*

Para el tratamiento se emplearon tres tipos de insulina: humana regular, NPH y glargina.

En promedio, los pacientes recibían $74,82 \pm 24,25$ unidades de insulina al día. Un 2,32% recibía menos de 20 unidades al día; un 5,81% entre 20 y 39 unidades; un 18,6% entre 40 y 59 unidades; un 29,07% entre 60 y 79 unidades y un 44,18% más de 80 unidades al día. La relación entre unidades de insulina al día y el peso en promedio fue de $1,15 \pm 0,39$ unidades/kg. Un 95,3% de los pacientes estaba intensificado al momento del estudio.

El promedio de la última determinación de hemoglobina glicosilada (A1c) fue de 8,2%, mientras que el promedio de las determinaciones de todas las A1c realizadas a los pacientes (entre 1 y 4 determinaciones por paciente) durante el último año de control médico fue de 8,15%. Al momento de realizar el estudio un 10,46% de los pacientes tenían la A1c menor a 6%; un 13,95% entre 6,0 y 6,99%; un 27,91% entre 7,0 y

7,99%; un 22,09% entre 8,0 y 8,99%; un 11,63% entre 9,0 y 9,99% y un 13,95% mayor a 10%. En hombres la A1c promedio fue de 8,36% y en mujeres fue de 8,02% ($p = 0,67$). El tiempo de evolución clínica de la enfermedad y la edad no tuvieron relación estadísticamente significativa con la calidad del control metabólico (tabla 3).

**Tabla 3. Calidad del Control
Metabólico
San José, Costa Rica, 2005**

A1c promedio última determinación	8,20%
A1c promedio último año	8,15%
Unidades medias de insulina por día	74,82

Los pacientes que reportaron sufrir al menos una hipoglucemia al mes tenían una A1c promedio de 7,63%; en los que nunca sufren de hipoglucemias clínicas la A1c promedio fue de 9,50% ($p = 0,02$). En los que realizan automonitorización regular la A1c promedio fue 7,59%, mientras que en los pacientes sin automonitorización el valor promedio de A1c fue de 9,27% ($p > 0,10$)

Además de la terapia insulínica, un 34,88% de pacientes recibían tratamiento con enalapril; un 3,49% con atenolol, amlodipina o hidroclorotiazida en monoterapia; un 15,12% recibía lovastatina y un 34,88% ácido acetil salicílico.

4. **Complicaciones**

En ningún paciente se demostraron alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia miocárdica.

A un 8% de los pacientes un oftalmólogo le realizó el diagnóstico de retinopatía diabética; mientras que el diagnóstico de neuropatía diabética se le realizó a un 3,49%.

Un 4,88% presentó macroproteinuria; un 81,7% presentó en algún momento microproteinuria y sólo un 13,41% tenía una albuminuria inferior a 30 mg en 24 horas.

Un 43% de los pacientes no sufrió nunca de hipoglucemias clínicas y un 57% sufre al menos una hipoglucemia al mes (tabla 4).

Tabla 4. Complicaciones Crónicas San José, Costa Rica, 2005

Prevalencia de retinopatía	8,00%
Prevalencia de neuropatía	3,49%
Prevalencia de macroproteinuria	4,88%
Prevalencia de microproteinuria	81,7%

5. **Educación y automonitorización**

Todos los pacientes estudiados recibieron educación durante su control en el hospital pediátrico. Del mismo modo,

todos han recibido reeducación en diabetes en al menos una ocasión en el hospital nacional donde se realizó el estudio.

Por otra parte, cabe resaltar que un 82,56% de los pacientes se encontraban en automonitorización activa en sangre capilar.

Caracterización de los pacientes adultos con DM-1

Uno de los hallazgos más llamativos del estudio en mención es que un 40,7% de los pacientes presentaron sobrepeso u obesidad. En reportes recientes se ha alertado sobre el aumento de la incidencia de obesidad en los pacientes con DM-1, llevando a algunos autores a acuñar el término de “diabetes doble” para referirse a los pacientes DM-1 que asocian durante la evolución de su enfermedad datos clínicos de insulino-resistencia, como obesidad visceral y acantosis nigricans (2).

Considerando la alta prevalencia de sobrepeso y obesidad en el grupo estudiado, resulta sorprendente que sólo un 2,32% tenga hipertensión arterial. Varios factores podrían explicar este hallazgo, en especial el bajo promedio de edad de las personas que formaron parte del grupo de estudio, que fue de 20,6 años. Paradójicamente, se observó una elevada incidencia de microalbuminuria, situación que debe corroborarse con otros ensayos clínicos y que puede estar relacionada con errores en la obtención o proceso de la muestra.

La edad al diagnóstico parece tener relación con el inicio de la pubertad. La compleja dinámica hormonal que acompaña los primeros signos de desarrollo puberal se asocia a un estado de insulinoresistencia transitorio que precipita el fracaso pancreático (10).

El promedio de la A1c de esta cohorte es superior al recomendado en las directrices de la ADA (11) y la European Association for the Study of Diabetes (EASO) (12). Existen múltiples y complejos factores que inciden directa e indirectamente sobre la calidad del control metabólico en la DM-1 (13). La educación y la automonitorización ambulatoria de la glucemia tienen un impacto positivo en el control metabólico (14). Por su parte, las diferentes formulaciones de insulina y los nuevos análogos de ésta parecen no incidir de manera directa en la calidad del control metabólico, pero sí en la tasa de hipoglucemias (15).

Un 15,12% de los pacientes recibían tratamiento con lovastatina por dislipidemia a expensas de niveles elevados de colesterol LDL. La hipercolesterolemia no es un problema frecuente en la DM-1 compensada, excepto que ésta se asocie a obesidad y a otros componentes del síndrome metabólico (2).

Casi un 83% de los pacientes del estudio efectúa activamente automonitorización glucémica en sangre capilar. La automonitorización tiene en la DM-1 un impacto positivo sobre el control metabólico, en especial cuando el paciente ha recibido las directrices necesarias para modificar las dosis de insulina en

función de la glucemia preprandial y la cantidad de unidades de hidratos de carbono que va a consumir (16).

Reflexiones finales

A pesar de que es poco lo que se conoce acerca de la evolución de los pacientes con DM-1 una vez que se da su traslado de un hospital pediátrico a uno de adultos, el estudio que se realizó en Costa Rica permitió establecer las características más relevantes de una cohorte de casi 100 pacientes que a esa fecha continuaban en control médico.

Hay dos factores que llaman a la reflexión. Con un promedio superior a los 10 años de evolución, la tasa de complicaciones micro-macrovasculares es muy baja, aspecto que deja patente la excelencia en la atención médica que reciben estos pacientes, tanto en el hospital pediátrico, como en el de adultos. Aunado a esto, es conveniente resaltar que el promedio de A1c reportado no difiere en gran medida del que reportan las grandes cohortes de seguimiento europeas y estadounidenses.

Bibliografía

1. Taplin CE, Craig ME, Lloyd M, Taylor C, Crock P, *et al.* The rising incidence of childhood type 1 diabetes in New South Wales, 1990-2002. *Med J Aust* 2005; 183:243-246.
2. Daneman D. Type 1 diabetes. *Lancet* 2006; 367:847-858.
3. Genuth S. Insights from the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications

-
- study on the use of intensive glycemic treatment to reduce the risk of complications of type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1:34-41.
4. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, *et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643-2653
 5. Gudbjornsdottir S, Cederholm J, Nilsson PM, Eliasson B. The National Diabetes Register in Sweden: an implementation of the St. Vincent Declaration for Quality Improvement in Diabetes Care. *Diabetes Care* 2003; 26:1270-1276.
 6. Mohsin F, Craig ME, Cusumano J, Chan AK, Hing S, *et al.* Discordant trends in microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes from 1990 to 2002. *Diabetes Care* 2005; 28:1974-1980.
 7. Grupo de Estudio Latino Americano sobre Diabetes en el Niño y el Adolescente (GELADNA). Diagnóstico y tratamiento de la diabetes en el niño y el adolescente. *Rev ALAD* 2005; 8:98-114.
 8. Calzada LO, Fuscaldo C, Artavia L, Jaramillo LO, Richmond E, *et al.* Epidemiología de la diabetes mellitus no insulino dependiente en menores de 15 años, en Costa Rica (1990 - 2000). *Rev ALAD* 2001; 9:54-59.
 9. Hasbun-Fernández B, Salazar S, Martínez I, Arguedas-Chaverri C. Caracterización de una cohorte de pacientes diabéticos tipo 1 seguidos en un servicio de medicina interna de Costa Rica. *Avances en Diabetología* 2006; 22:149-154.
 10. Acerini CL, Williams RM, Dunger DB. Metabolic impact of puberty on the course of type 1 diabetes. *Diabetes Metab* 2001; 27:819-25.
 11. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2006. *Diabetes Care* 2006; 29:S4-42.
 12. Horton A. 7th EASD/JDRF Oxford Workshop. New Frontiers in the treatment and prevention of type 1 diabetes and its complications. Keble College, Oxford, 3-5 August 2002. European Association for the study of diabetes/Juvenile. *Diabetes Reserch Foundation. Diabetologia* 2002; 45(11): R70-80.
 13. Hesketh KD, Wake MA, Cameron FJ. Health-related quality of life and metabolic control in children with type 1 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetes Care* 2004; 27:415-420.
 14. Bloomgarden ZT. Treatment issues in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:230-238.
 15. Atkinson MAr, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet* 2001; 358:221-229.
 16. Gillespie SJ, Kulkarni KD, Daly AE. Using carbohydrate counting in diabetes clinical practice. *J Am Diet Assoc* 1998; 98:897-905.

CAPÍTULO 7

AUTOCONTROL EN LA DM-1 Y LA DM-2 CON TRATAMIENTO INSULINICO

Iris Martínez E., Sonia Salazar A., Oscar Mata G., Carlos Arguedas Ch.

Aplicación de la insulina

La insulina constituye la hormona que regula los niveles de glucosa y es esencial en la preservación de la vida de los pacientes diabéticos. Este descubrimiento ha contribuido a la sobrevivencia de personas diabéticas, quienes sin ella engrosarían largas listas de mortalidad.

Descripción del problema

La insulina está clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un medicamento esencial; esto por ser estrictamente necesario para la conservación de la vida en aquellos pacientes que no la producen.

La insulina en su presentación farmacológica viene en concentraciones de 100 U/l por cada mililitro en envases de 10 ml. Asimismo, se pueden encontrar jeringas calibradas en unidades, brindándole al paciente mayor comodidad al momento de dispensar los requerimientos indicados.

En el sistema de salud costarricense, las insulinas que se despachan usualmente corresponden a “Insulina regular de acción rápida” e “Insulina NPH de acción intermedia”, que se prescri-

ben previo a la alimentación. También se cuenta con otro tipo de insulinas llamadas *análogos*, las cuales son aplicadas en forma inmediata al momento de comer.

La insulina de acción rápida tiene un color transparente; con ella el descenso de la glucemia se da en corto tiempo, aproximadamente 30 minutos, por lo que se recomienda comer de 10 a 15 minutos posterior a su aplicación, con la finalidad de evitar hipoglucemias.

Por otro lado, la insulina NPH de acción intermedia es de aspecto lechoso, contiene adicionada una sustancia que recibe el nombre de Protamina, la cual retarda el paso de la insulina a la sangre. El inicio de acción es de 1 a 2 horas y concluye en un lapso aproximado de 12 a 20 horas. Con el uso de esta insulina se recomienda agitar el frasco en forma lenta y suave hasta obtener una mezcla homogénea.

Ambas insulinas deben conservarse en un lugar frío, de preferencia un refrigerador; nunca ser congelado ni ser expuesto en forma directa a la luz solar, dado que pierden sus propiedades. Si el frasco se encuentra en uso se podría mantener en un lugar fresco, no necesariamente refrigerado, pero sí

lejos del calor y la luz solar. Sin embargo, si se observa algún cambio en la consistencia o color es conveniente utilizar un nuevo frasco. Otro aspecto a tomar en cuenta es que al cumplir un mes de encontrarse fuera de refrigera-

ción debe descartarse la insulina restante, independientemente de la forma de conservación, y verificar su fecha de caducidad, esto con el fin de garantizar su efectividad (1).

Tabla 1. Principales tipos de análogos de insulina humana

Tipo Análogo	Momento aplicación	Inicio efecto	Duración efecto	Pico máximo de acción
Lispro	Al inicio o al terminar de comer	10 a 15 minutos	4 h	30 minutos a 1 hora
Glargina	Previo al desayuno, previo cena o al acostarse	1 a 2 h	24 h	No presenta máximo de acción
Detemir	Previo desayuno y al acostarse	---	20 h	No presenta pico máximo de acción

Tabla 2. Momento ideal para realizar glucemias según tipo de insulina aplicada

Tipo de insulina	Momento ideal para realizar glucemias
Insulina regular cristalina	Previo a cada alimentación o 2 h post-prandio
NHP	En ayunas para la de la noche, antes de cenar para la de la mañana
Análogos Lispro Aspartato Glulisina	2 h después de comer
Glargina	En ayunas, mediodía o tarde
Detemir	En ayunas, previo a la cena

Es preciso aclarar que este tipo de análogos deben ser aplicados en forma independiente y no pueden ser mezclados.

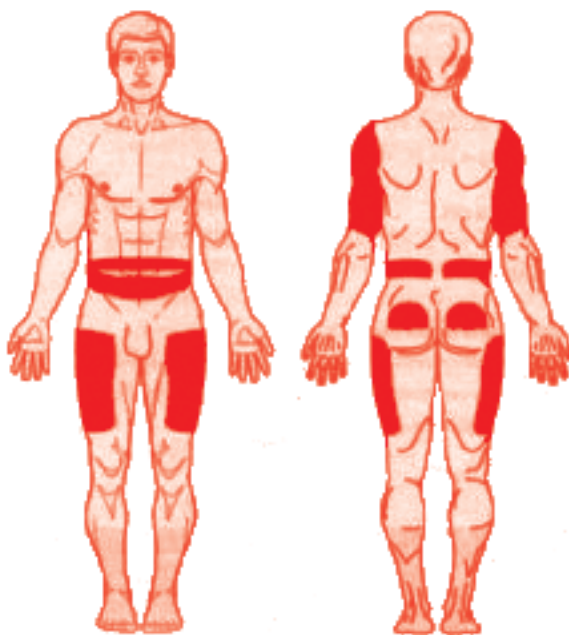
¿Cómo preparar mezclas?

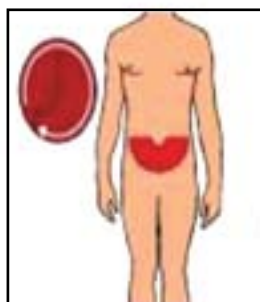
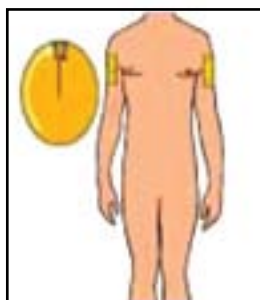
La insulina simple y la NPH pueden ser mezcladas, contrario a los análogos. Para lograr una mezcla idónea es necesario cargar cada frasco con aproximadamente 5 cm de aire; esta medida

nos permite cargar de manera libre la dosis prescrita sin temor a que las insulinas sean mezcladas dentro de los frascos. Primero se procede a cargar la insulina cristalina y luego la insulina NPH en la misma jeringa.

La insulina se aplica en tejido subcutáneo, por lo general en deltoides, cuadriceps y abdomen, como lo muestra la figura 1.

Figura 1. Sitios de aplicación de la Insulina





¿Cuáles son los esquemas de insulino terapia utilizados?

Existen dos tipos de esquemas insulínicos: el convencional y el intensificado. El esquema convencional es cuando se utiliza desde una dosis, dos dosis y mezclas. Por su parte, la terapia intensificada consiste en un esquema de insulina prefijada o fluctuante, previo desayuno, previo almuerzo, previa cena, con insulina de acción rápida o análogos, reforzado por una o dos dosis de insulina de acción intermedia o lenta.

Con los esquemas intensificados las medidas correctivas se realizarán de acuerdo a registros glucémicos de preprandio, adicionando o disminuyendo dosis prefijada, o 2 h post prandio si la glucemia es mayor a 130 mg/dl. Esto consiste en adicionar 2-4 unidades de

insulina más en ese momento. Con esta medida se intenta alcanzar las cifras meta que garanticen un buen control metabólico.

No todo debe consistir en mover solo las insulinas rápidas, en ocasiones también es necesario aumentar las dosis de las insulinas lentas.

Recomendaciones para cuando se viaja

Es necesario que los pacientes diabéticos tomen en cuenta las siguientes recomendaciones para el momento de viajar.

- Si el viaje es corto no hay ningún problema; incluso el paciente puede comer el refrigerio sin aplicar una dosis adicional de insulina. Pero si el viaje es largo, se debe

programar la aplicación de insulina con anterioridad, de acuerdo al número de alimentaciones.

- En general, es preferible no aplicar la insulina de acción larga NPH o Glargina y sólo aplicar pequeñas dosis de insulina de acción muy rápida (IC, Lispro, Aspartato, Glulicina) antes de cada comida, calculando una dosis menor a la usual.
- Cuando el viaje representa cambios de horarios se debe seguir el mismo proceso y no volver a aplicar insulina de acción larga hasta que llegue la hora de colocarla en el nuevo horario.
- En la mayoría de las aerolíneas es preciso advertir de su calidad de diabético, para que sea tomado en cuenta al momento de reservar los pasajes y pueda ser tratado como tal.
- La persona con diabetes debe solicitar a su médico una constancia de que es diabético. Además, por esta condición, la persona debe transportar la insulina y sus jeringas, al igual que las cintas reactivas, lancetas y el glucómetro para su autocontrol, material que debe llevar siempre en su bolso de mano.

Recomendaciones para cuando viaja por carretera

El principal problema es cuando el viaje es largo y no se encuentra un lugar donde comer a la hora que corresponde, ya que se corre el riesgo de sufrir una hipoglucemia. Es por eso que el

paciente debe llevar un emparedado y un refresco para suplir las necesidades del camino. Es fundamental considerar si el paciente está tomando sulfonilureas o se está aplicando insulina; de ser así, se recomienda comer antes del viaje, pensando en la posibilidad de un esfuerzo mayor, como cambiar una llanta o un desperfecto mecánico imprevisto en un lugar alejado de un restaurante.

Otra recomendación de vital importancia es no ingerir licor o drogas.

Gráficos

Los sitios de aplicación de insulina deben ser rotativos, garantizando con ello la absorción y eficacia de la acción de la insulina, previendo la hipertrofia o atrofia del tejido.

El procedimiento de la aplicación de la insulina se describe a continuación.

1. Lavarse las manos con agua y jabón.
2. Limpiar el frasco y el sitio de aplicación de la insulina con alcohol o agua.
3. Cargar la dosis indicada en jeringa universal.
4. Formar un pliegue en la piel y en forma perpendicular introducir la aguja depositando la insulina en tejido subcutáneo.
5. Se retira la aguja y se procede a ejercer una presión leve en el sitio de inyección, sin hacer masaje.



La jeringa puede re-utilizarse, por lo que se recomienda proceder a taponarla con el cobertor respectivo e introducirla en el empaque de fabrica listo para usar de nuevo. No debe realizarse limpieza terminal a la aguja.

Las jeringas son consideradas “de-secho de riesgo biológico” y como tal debe cumplirse con ciertas pautas para su manejo: conseguir un frasco resistente con tapa hermética y ser rotulado con la siguiente alerta “Material de riesgo biológico”. La jeringa debe ser depositada en el recipiente y una vez cumplida su capacidad, debe ser llevada al centro de salud que corresponde por área de atracción, donde se le dará el tratamiento de eliminación bajo es-

trictas normas internacionales de desechos hospitalarios.

Sugerencias

- Capacitar al personal sanitario, paciente y familia es elemental en la aplicación y conservación de la insulina.
- Informar de manera fluida, sencilla y clara el procedimiento, para que sea perfectamente entendido por la población a la que va dirigido el mensaje.
- Realizar demostraciones de la técnica correcta en campañas de educación.

- Suministrar folletos educativos con gráficos que demuestren la técnica correcta.
- Brindar confianza a la población para que logren disipar dudas y temores con respecto a la aplicación de insulina.
- Concienciar al paciente sobre el uso adecuado y racional del material y equipo que se le proporciona.
- Concienciar al paciente de que el programa automonitoreo sólo se cumple en Costa Rica, que ningún Sistema de Salud Latinoamericano contempla este beneficio a sus afiliados; por lo tanto, el ser tomados en cuenta en este Programa es un privilegio.
- Orientar al paciente para que el material y equipo que recibe a través del Programa sea exclusivo de uso personal, que no puede destinarse a otros pacientes, familiares o vecinos.
- Los resultados del autocontrol deben ser evaluados y discutidos por la enfermera profesional, el médico, el paciente y la familia.
- Se debe hacer un recuento de las cintas (del número adjudicado y del empleo).
- Se debe realizar una correlación entre los niveles de la hemoglobina glicada y los resultados del autocontrol.
- Aparte de la memoria del glucómetro, el paciente debe anotar los resultados en la libreta.
- El personal de salud debe estar preparado para hacer cambios en la dosis según resultados.
- El paciente debe estar totalmente educado para prevenir las crisis de hipoglucemia en la medida de lo posible y tratar las “hipoglucemias menores” (4).
- La familia debe saber qué hacer cuando se presenta una hipoglucemia mayor.

Objetivo del autocontrol

El objetivo consiste en lograr hemoglobinas glicadas inferiores a 7% para limitar la aparición de complicaciones micro y macro angiopáticas, de acuerdo a los criterios del DCCT y del UKPDS (2-3).

¿Cómo interpretar los resultados?

Para interpretar los resultados se deben tomar en cuenta los siguientes aspectos:

Nota: El autocontrol no debe limitarse por analfabetismo o ceguera, pues siempre hay quien pueda efectuarlo (esposo(a), familiares, amigos o personal del primer nivel de atención) (5-6).

¿Cuál es el mejor autocontrol?

Según los expertos en la materia, el empleo de escalas o el empleo de un régimen basal modificable es el mejor

autocontrol, ya que los dos regímenes son muy buenos y sus resultados son comparables entre sí.

El empleo de escalas para el autocontrol según resultados de glucemias es ideal para el paciente pre-puberal, mientras que el empleo de un régimen basal modificable es ideal a partir de la pubertad, por cuanto esta técnica es de gran seguridad para el paciente y la familia.

Regímenes intensificados

Los regímenes intensificados son los esquemas que emplean 4, 5, 6 dosis de insulina repartidas en el día, ya sean de acción corta o de acción larga.

¿Cómo se calcula la dosis? Emplear la escala propuesta e iniciar con 0.3 ó 0.4 kg/peso real dando el 30 ó 40% de insulina corta y 60 y 70% en insulina larga. Ejemplo: 50 kg/0.4, 20 unidades total.

	AD	AA	AC	AUTOS <130
IC	4 u	4 u	4 u	HbA1c <7%
NPH	-	-	10 u	

* Datos aproximados, nada es mágico o exacto

Problema N° 1: Glucemias con igual dosis

AD	AA	AC	
180	175	200	HbA1c: 8.3%

Dosis insuficiente de insulina, aumentar la IC 2-4 u por aplicación y la NPH 2-4 u hasta obtener el control ideal.

AD	AA	AC	
120	128	134	HbA1c: 6.8%

Nota: Cuando las glucemias no logran picos ideales se pueden dividir las dosis de insulina larga antes del desayuno y antes de la comida. Se debe recordar que la insulina glargina IG no necesita esto; sin embargo, ya existen datos de que en un porcentaje de pacientes sí es necesario.

Cuando se llegue a dosis total de insulina igual o superior a 1.2 u/kg de peso real y no se logre el objetivo, hay que plantearse algunos puntos:

- ¿Se está colocando la insulina prescrita?
- ¿Está haciendo la dieta y el ejercicio recomendado?
- ¿Hay otra enfermedad infecciosa o metabólica que dificulte el control?
- ¿Inicia una insulinoresistencia?

Problema N° 2

AD	AA	AC	3 AM
200	120	130	40

Esto lo denominamos “Síndrome de Madrugada”; la gran mayoría de las ocasiones se resuelve con colocar la insulina lenta NPH más tarde, a las 21- 22 horas y no antes de la comida. Ejemplo: mismo caso.

AD	AA	AC	3 AM
130	135	125	85

Resuelto el síndrome de madrugada.

Problema N° 3

AD	AA	AC
120	180	300

Nota: dosis insuficientes de insulina cristalina antes del almuerzo.

AD	AA	AC
120	130	124

Corregido.

Problema N° 4

AD	AA	AC
400	130	134

Nota: este un problema frecuente, es la llamada hiperglucemia de la mañana, debida a insuficiente dosis de insulina corta y larga antes de la comida.

Comentario

Como puede desprenderse, la labor de la enfermera educadora, más que la del médico, es muy importante para enseñar al paciente a valorar el trabajo de autocuidado. Debe haber una coincidencia total entre los niveles de las glucemias y los resultados de la HbA1c, no es posible encontrar niveles de glucemia normales o cerca de lo normal con HbA1c altas; esto en forma sencilla lo llamamos "Autocontrol Inventado" y la enfermera tiene más paciencia y experiencia que el médico para exigir el recuento de cintas dadas para el periodo de interconsulta, así como la visión de la memoria del glucómetro. Hay pacientes que se sorprenden por niveles muy altos de glucemias, con Hb G cerca o bajo el 7%, esto obedece con frecuencia a descalibraciones del glucómetro.

Todos estos problemas se han presentado a través de los 34 años de brecha en el autocontrol; sin embargo, la tecnología actual hace cada día más factible la metodología, con lo que se espera, como se comenta en otra parte de este libro, que la puesta en práctica de un censor transcutáneo exacto y barato lleve al autocontrol a un ideal difícil de superar (7-8).

Autocontrol en la DM-2

Los pacientes con DM-2 tratados con una o dos dosis de insulina larga, o mezclas de insulinas largas y cortas, deben de autocontrolarse idealmente con una determinación de glucosa al

ayuno. Esta puede efectuarse si se ha logrado el objetivo 2 ó 3 veces por semana; pero también puede realizarse un esquema alterno que igualmente resulta bueno.

Lunes	Miércoles	Viernes
AD	AA	AC

*Puede ser posprandial, PD, PA, PC.

Los pacientes DM-2 en tratamiento intensificado deberían practicarse un autocontrol semejante al de los pacientes DM-1; sin embargo, esto es difícil y no hay una gran experiencia.

Asimismo, se cree que para los enfermos sobre los 80 años la utilidad del autocontrol es muy importante para normar la dosis y evitar "el fantasma" de la hipoglucemia.

DM-2 asociada a pancreatectomía

Los pacientes que han perdido su páncreas por cirugía o inflamación se comportan como una DM-1 y deben de ser tratados con un esquema intensificado, tal como se ha propuesto para el diabético DM-1.

Comentario

La aplicación de la insulina tal y como corresponde, garantiza calidad de vida y prevención de complicaciones a corto y largo plazo.

El automonitoreo es un sistema de autoevaluación glucémica en donde participan el médico, la enfermera, el paciente y su familia; por lo tanto, las recomendaciones planteadas anteriormente comprometen al paciente a ser cada día más competente en el manejo de su enfermedad. Bien puede decirse que el automonitoreo constituye un acto de amor por la vida.

Cuando Elliot Josslin señaló tiempo atrás que la educación no es parte del tratamiento de la DM, sino que es el tratamiento, se adelantó años a lo que hoy se conoce como *autocontrol* o *autocuidado*. Algunos médicos y enfermeras quieren entender que este término sólo se refiere al paciente que recibe insulina, siendo esto erróneo, pues debe comprender todo: dieta, ejercicio, tabletas e insulina, así como la participación del paciente, la familia, la comunidad y el personal de salud.

Con este concepto y la tecnología, nace en los años 80 la posibilidad de medir el nivel de la glucosa en la sangre y poder guardarlo; esto es lo que se denomina en actualidad como glucómetro. En los momentos que vivimos las cintas y los glucómetros son más sencillos y exactos, y ya en el horizonte se vislumbra la posibilidad del censor automático del nivel de la glucemia, que sin lugar a dudas hará más placentera la vida del paciente.

En Costa Rica, desde 1984 ha existido la preocupación de practicar

el control domiciliario del paciente con la determinación de los niveles de glucemia; sin embargo, se deben plantear los siguientes puntos:

1. ¿A quién se le va a practicar el autocontrol? La respuesta pareciera clara y precisa, pero tiene bemoles. ¿A todos los pacientes con DM-1 intensificados o convencionales?
2. ¿A todas las pacientes embarazadas, sean DM-1 o DM-2, y las que aparezcan con Diabetes Gestacional?
3. ¿A todos los pacientes con supresión del páncreas por cirugía, infección o procesos inflamatorios?

Pareciera que no hay gran discusión en los puntos citados; sin embargo, ésta se suscita cuando se discute la necesidad o no del método en la DM-2 bajo tratamiento insulínico. Aunque no hay consenso en la literatura mundial, se cree que éste debería practicarse a los siguientes pacientes con DM-2 (9-11):

- a. DM-2 jóvenes que inician tratamiento con insulina.
- b. DM-2 con dos dosis de insulina o mezcla de insulina.
- c. Pacientes con DM-2 en tratamiento intensificado.

Bibliografia

1. American Diabetes Association (ADA). Insulin Administration. *Diabetes Care* 2004; (S1) S106-S109.
2. DCCT (Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329(14):977-985.
3. UKPDS (UK Prospective Diabetes Study Group). Intensive bloodglucose control with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
4. Cryer P, Davis S, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902-1912.
5. American Diabetes Association. National standards for diabetes self management education (standards on review criterion). *Diabetes Care* 2008; 31(S1):S97-S104.
6. Wagner E, Sandu N, Newton K, McCulloch D, *et al.* Effects on improved glycemic control on health care costs and utilization. *JAMA* 2001; 285:182-189.
7. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2008; (S1)S33-S34.
8. American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control. A call to action. *Diabetes Care* 2006; 29(8):1955-1962.
9. American Diabetes Association (ADA). Care of children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:186-189.
10. American Diabetes Association (ADA). Type 2 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care* 2000; 23:381-389.
11. Nathan D, Buse J, Heine R, Holman R, Sherwin R, Davidson M, *et al.* Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A Consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-1972.
12. American Diabetes Association. Post prandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24:775-778.

CAPÍTULO 8

CUÁNDO Y CÓMO TRATAR CON INSULINA AL PACIENTE CON DIABETES MELLITUS 2

Julián Peña V., José Fuchs C., Carlos Arguedas Ch.

Después de casi un siglo de evolución en la terapia insulínica es claro, preciso e indiscutible su uso desde el momento del diagnóstico para el paciente con DM-1 (1). Pero la polémica en relación con su aplicación en la DM-2 continúa hasta hoy. Quizá la referencia más importante son los resultados del UKPDS, que mostraron la importancia del control glucémico en la prevención de las complicaciones microvasculares y que no hubo diferencia en este apartado si se utilizaron antidiabéticos orales o insulinas. También en este sentido es relevante señalar que cualquiera de las modalidades terapéuticas utilizadas fallaron en la prevención de la macroangiopatía (2-3).

¿Cuál es el criterio para el inicio de la terapia con insulina en la DM-2? No existe un acuerdo internacional que permita definirlo bien. Lo primero sería clasificarlo, la mayoría piensa que el empleo de antidiabéticos orales solos o en combinación por espacio de un año sin lograr la meta de control sería la mejor indicación para pensar en el cambio. El criterio adoptado por un grupo de profesionales en ciencias médicas para insulinar es el de mantener glucemias iguales o mayores a 180 mg/dl o HbA1c iguales o mayores a 8% (4-5-6).

Tampoco existe un criterio definido en relación a si los antidiabéticos orales deben mantenerse y asociar insulina en forma de terapia combinada o cambiar a sólo insulina en cualquiera de sus modalidades. Los estudios de combinación de sulfonilureas, insulinosensibilizantes, incretinas con insulinas de acción prolongada no han sido lo suficientemente robustos y los casos exitosos no superaron la prueba de 5 años. Por lo tanto, no existe evidencia clara para recomendar la terapia de combinación como una alternativa terapéutica intermedia entre el tratamiento oral y el insulínico puro. Algunos autores consideran esta opción como una pérdida de tiempo (7-10).

Cabe resaltar que el tratamiento oral o insulínico no difiere en la DM-2 del adulto o del joven, ya que ambas presentan la misma problemática (11-12).

Recapitulando sobre el UKPDS, es importante destacar que no hubo diferencias en el resultado de hemoglobinas glicadas A1c con el empleo de antidiabéticos orales e insulina de acción prolongada nocturna.

Por otra parte, es relevante hacer notar que la eficacia inicial de la insulina es

inversamente proporcional al índice de masa corporal.

Algunos autores, como Mooradian (13), señalan que en general los diabéticos tipo 2 pueden ser agrupados dentro de tres perfiles de acuerdo con los niveles de sus glucemias durante el día:

1. Hiperglucemia en ayuno y postprandial.
2. Hiperglucemia de ayuno y euglicemia durante el día.
3. Hiperglucemias diurnas y nocturnas.

Esta consideración fisiopatológica podría orientar al clínico para individualizar el esquema terapéutico, pero para ello se debe contar con el conocimiento de las glucemias a diferentes horas del día y la noche. Realizar este autocontrol domiciliario en Latinoamérica es difícil y caro. Además, al respecto tampoco existe una opinión de consenso internacional (14-15).

Las características fisiopatológicas de la hiperglucemia al ayuno y postprandial son complejas, como se detalla a continuación:

La hiperglucemia al ayuno está determinada predominantemente por la producción hepática de glucosa. El nivel de insulina portal suprime la gluconeogénesis y la glucogenolisis. El nivel de la insulina periférica disminuye la secreción de glucagón, limita la lipólisis y la gluconeogénesis inducida por ácidos grasos libres.

En la génesis de la hiperglucemia postprandial intervienen muchos factores que se interrelacionan, a saber:

- Cantidad de carbohidratos de la dieta y su tasa de absorción.
- La pérdida de la primera fase de secreción insulínica.
- La secreción anormal de glucagón y otras hormonas contrarreguladoras.
- La captación periférica de la glucosa.
- La supresión de la producción hepática de glucosa.

Algunos expertos consideran que la hiperglucemia en cualquier momento que se presente sigue siendo tóxica, y no se deben permitir excursiones anormales de la glucemia en ningún momento (16-21).

Por esa razón, preferir controlar a los pacientes con base a los niveles glucémicos postprandiales, pensando que es superior al control con glucemias preprandiales no es correcto, pues mucho va a depender de la madurez y de las posibilidades sociales y económicas de los grupos de enfermos que se controlan.

¿Cuáles serían los esquemas de insulina a emplear?

- **IAP (Insulina de acción prolongada):** NPH, Glargina o Demeter.
- **IC (Insulina de acción corta):** Insulina cristalina o simple, Insulina Aspartato, Lispro y Glisulina.
- **IM (Mezclas):** Cristalina y NPH. Lispro más Glargina.

- **IT (Tratamiento Intensificado):** Insulinas de acción corta más insulinas de acción prolongada.

Dos dosis: antes desayuno, antes cena.

Esquemas:

- **IAP:** Una dosis al día, antes de cenar o 10 pm.

- **Mezclas:** Pre desayuno. Pre cena.
- **IT:** Insulinas cortas IC: Pre desayuno, pre almuerzo, pre cena. Con insulinas de acción prolongada.

Figura 1. Esquemas para la aplicación de insulina

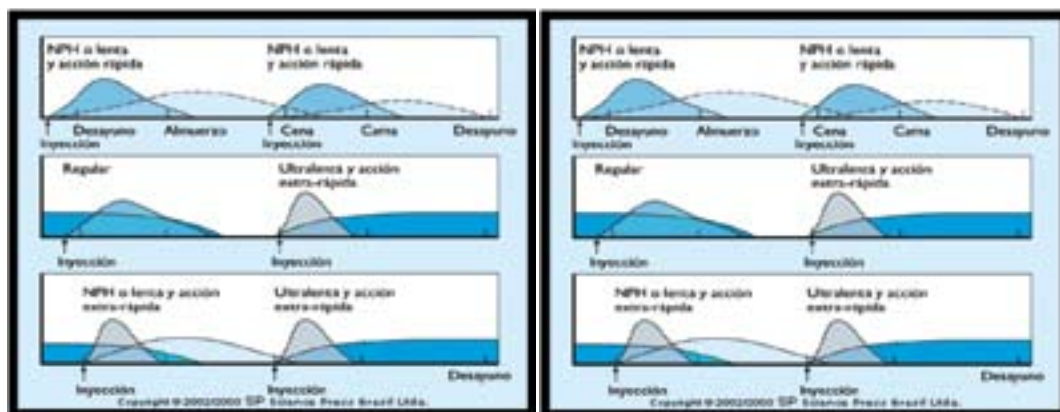
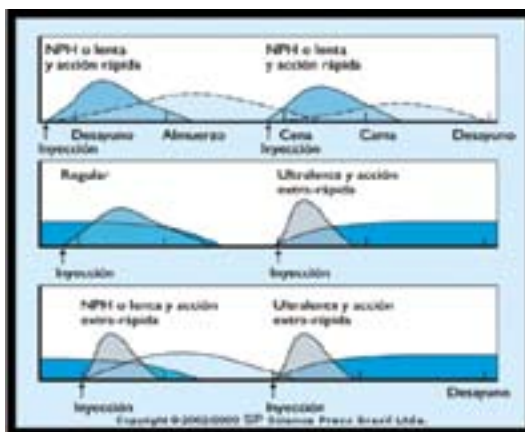
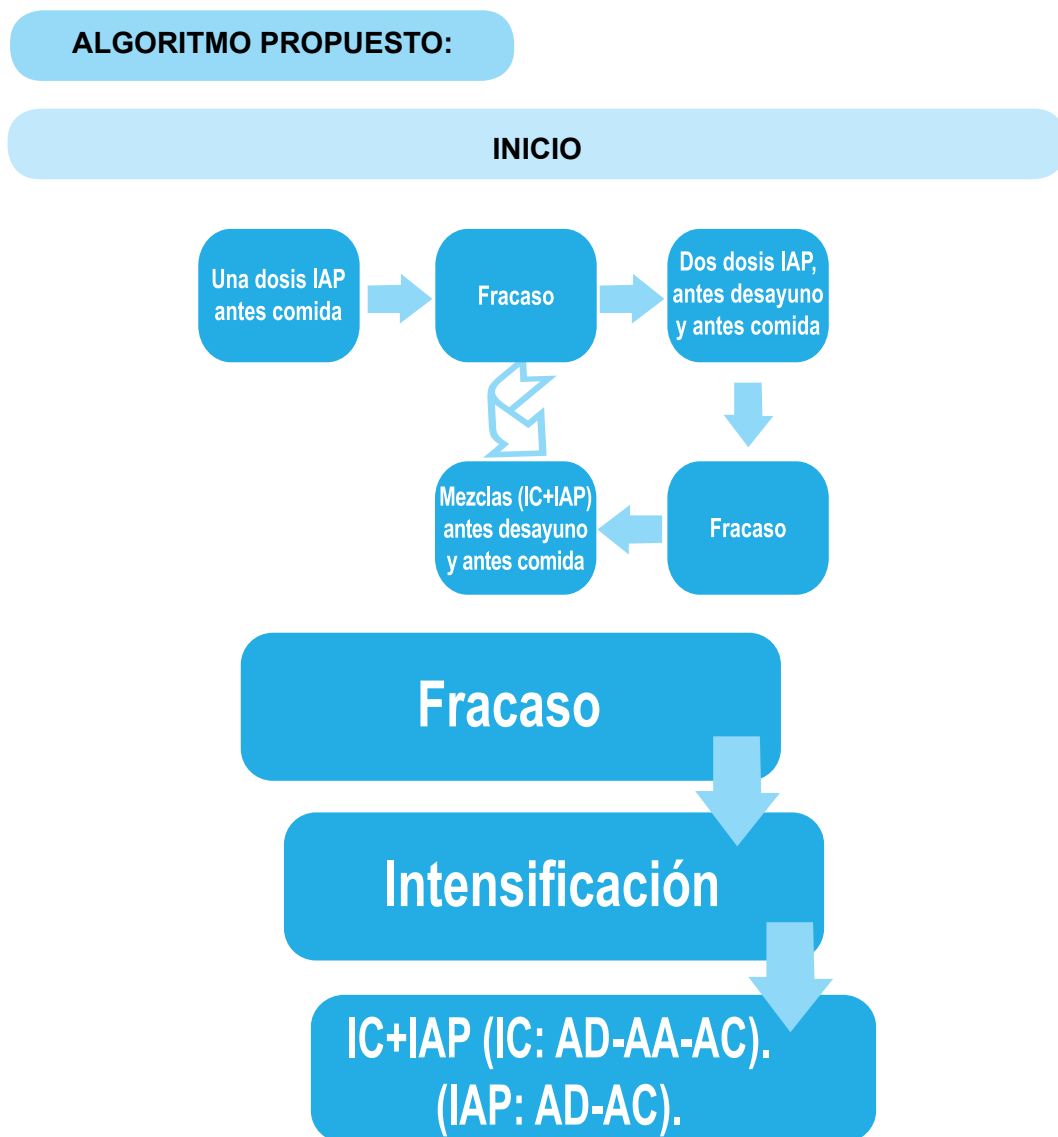


Figura 2. Aplicación de insulina y algoritmo propuesto



¿Cómo calcular la dosis de inicio de la insulina?

La dosis de insulina se calcula con base al peso real del paciente al mo-

mento de la elección. Esto no debe y no puede ser estricto siempre, servirá como una orientación y de acuerdo a la experiencia, podrían omitirse pasos en los esquemas.

0.3 u y por kg/peso
0.4 u por kg/peso
0.5 u por kg/peso
0.6 u por kg/peso
0.7 u por kg/peso
0.8 u por kg/peso
0.9 u por kg/peso
1.0 u por kg/peso
1.1 u por kg/peso
1.2 u por kg/peso

Si se sobrepasan las 1.2 u por kg/peso es conveniente dividir la dosis total en dos. Por ejemplo: paciente que recibe 80 u de NPH, deberá dividir la dosis total en 40 u AD y 40 u AC.

Si aún así persiste el fracaso, se pasa a las mezclas, que también deben ser aplicadas en dos dosis, y lo aconsejable es utilizar el 30% de la dosis total en insulina de acción corta (70-30).

Si todavía no se logra corregir la hiperglucemia, se debe pasar a lo que se hace en la DM-1. Es decir, se debe intensificar al paciente con 3 dosis de insulina corta (IC) y dos dosis de insulina de acción prolongada (IAP), observando siempre la proporción en las mezclas.

Debe resaltarse, según la experiencia, que no pareciera haber mayores ventajas en utilizar cualquiera de los esquemas con base a los resultados en cifras de HbA1c. Los estudios publicados muestran resultados con grupos pequeños de paciente y por tiempos limitados.

Una recomendación importante es que cuando se utilicen insulinas de acción corta, convencionales o análogos, éstas deben acompañarse de insulinas de acción prolongada o basales.

Por otra parte, hay que ser claros y enfáticos en que los pacientes con complicaciones graves como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular, nefropatía diabética con y sin insuficiencia renal, deben ser tratados siempre con insulina, con alguno de los esquemas propuestos (22-27).

La insulinización en la DM-1

Es claro que el tratamiento con insulina es obligatorio y necesario desde el mismo momento del diagnóstico. Los resultados claros del DCCT demostraron que el tratamiento intensificado es superior a cualquier otro esquema. Como paradoja del conocimiento, se debe anotar que un subgrupo de pacientes con DM-1 puede desarrollar una importante resistencia a la “insulina exógena” y además, ganar peso en forma importante, fenómeno denominado como “diabetes doble”, que ha obligado a los clínicos a emplear asociaciones de insulina con insulino sensibilizantes.

Durante la etapa infantil y juvenil muchos autores prefieren utilizar la aplicación de insulina por escalas. Sin embargo, nosotros preferimos utilizar un esquema fijo basal, sobre el cual el paciente queda en libertad de hacer fluctuaciones, sobre todo con insulina regular o simple.

De un tiempo para acá nos hemos preguntado por qué hay pacientes con DM-1 con un comportamiento tan regular y estable de su enfermedad, mientras que otros son todo lo contrario. Pero aún no se tienen explicaciones de diferencias a nivel de péptido C, diferencias sociales, psicológicas, alimentarias, ni en niveles de actividad física (28-32).

En el pasado hubo gran interés y preocupación por la fase llamada “diabetes inestable”. En nuestro medio, Bolaños y colaboradores (33) estudiaron muy bien estos pacientes, sin poder concluir que exista una característica fisiopatológica que identifique y separe bien esta fase, la cual generalmente desaparece o aparece en relación con algunos eventos, tales como el matrimonio, las etapas del ciclo menstrual o alteraciones psicológicas.

Comentario

En resumen, se puede decir que la “insulinización temprana” en la DM-2 sigue siendo un tema polémico y controversial, como lo demuestran recientes publicaciones de *Diabetes Care* y *New England Journal of Medicine* (34-37), en donde Daily y Davidson tienen posiciones encontradas según su la experiencia. Y estudios prospectivos grandes como ACCORD y ADVANCE alcanzan conclusiones diametralmente opuestas en relación al tratamiento insulínico.

En el caso de Costa Rica, no se ha obtenido en la insulinización temprana una solución definida para el control de la enfermedad con base a cifras de

HbA1c cuando se ha fracasado con los antidiabéticos orales y los diferentes esquemas de insulina para el paciente DM-2 no ofrecen garantía alguna de éxito. Sin embargo, es un hecho que en la práctica diaria los pacientes DM-2 que han fracasado con las drogas orales deben recibir insulina.

Hasta la fecha, seguimos pensando que el tratamiento para la DM-2 fuera de la dieta y el ejercicio continúa siendo controversial e incompleto.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive Diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
2. Stettler C, Allemann S, Juni P, Cull CA, *et al*. Glycemic control and macrovascular disease in type 1 and type 2 diabetes Mellitus: meta analysis of randomized trial. *Am Heart J* 2006; 152:27-38.
3. DeWitt D, Hirch I. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289:2254-2262.
4. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34:77-98.
5. Inzucchi SE. Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes: scientific review. *JAMA* 2002; 287:360-372.
6. Yki-Järvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:758-767.

-
7. Standl E, Schnell O. Insulin as a first line therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(S2):136-139.
 8. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:254-259.
 9. Edelman SV, Morello CM. Strategies for insulin therapy in type 2 diabetes. *South Med J* 2005; 98:363-371.
 10. Raskin P. Initiation on insulin therapy in patients with type 2 diabetes failing oral therapy. *Diabetes Care* 2005; 28:2811.
 11. Stumvoil M, Golstein B, Van Haefren T. Type 2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365:1333-1336.
 12. Owens D, Zinman B, Grolli G. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358:739-746.
 13. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs* 1999; 57:19-29.
 14. Arshag M, Bernbaum M, Tewart A. Narrative Review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2002; 113:308-316.
 15. Gerich JE. Novel Insulins: expanding options in Diabetes management. *Am J Med* 2002; 113:308-316.
 16. Cramer J, Pugh M. The influence of insulin use on glycemic control. *Diabetes Care* 2005; 28:78-79.
 17. Monnier L, Colette C, et al. Morning hyperglycemic excursions. *Diabetes Care* 2002; 25:7737-741.
 18. Kilpatric E, Rigby A, et al. The effect of glucose variability and complications. *Diabetes Care* 2006; 29:1701-1709.
 19. Davidson M. Early insulin therapy for type 2 diabetic patients. More cost than benefit. *Diabetes Care* 2005; 28:222-223.
 20. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001; 24: 775-778.
 21. Schade D, Valentine V. To pump or not to pump. *Diabetes Care* 2002; 25:2100-2102.
 22. Raskin P, Hollander A, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28:260-265.
 23. Nathan D, Buse J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-1972.
 24. Homlan MB, Thorne K, et al. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 575:1-15.
 25. Bloomgarten Z. Achieving glycemic goals in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:174-180.
 26. Bretzel R, Nuber U, Landgraf W, Owens D, Bradley C, Linn T. Once daily basal insulin Glargine vs thrice daily prandial insulin Lispro in people with type 2 diabetes on oral hypoglycaemic agents (APOLLO): an open randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:1073-1084.
 27. Kloos C, Sämann A, Lehmann T, Braun A, Heckmann B, Müller U. Flexible intensive vs conventional insulin therapy in insulin-naive adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:3031-3032.
 28. Murphy N, Keane S, et al. Randomized cross-over trial of insulin Glargine plus Lispro or NPH insulin, plus regular human Insulin in adolescents with type 1 diabetes on intensive insulin regimens. *Diabetes Care* 2003; 26:799-803.

-
29. Ellis D, Frey M, Naar-King S, Templin T, Cunningham P, Cakan N. Use of multi-systemic therapy to improve regimen adherence among adolescents with type 1 diabetes in chronic poor metabolic control. *Diabetes Care* 2005; 28(7):1604-1610.
 30. Barnett A. A review of basal insulins. *Diabetic Medicine* 2003; 20:873-885.
 31. Mudaliar S, Lindberg F, *et al.* Insulin Aspart: a fast acting analog of human insulin. *Diabetes Care* 1999; 22:1501-1506.
 32. Hirsch B. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352:174-183.
 33. Bolaños M, Mora C, Salazar S, *et al.* *Revista ALAD*. 1997; 5:104-106.
 34. Dailey G. Early Insulin: an important therapeutic strategy. *Diabetes Care* 2005; 28:220-221.
 35. Davidson M. The dilemma of self monitoring of blood glucose. *Diabetologia* 2007; 50:497-499.
 36. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *NEJM* 2008; 358:2560-2572.
 37. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559.

CAPÍTULO 9

EL PACIENTE DIABÉTICO EN CRISIS

Francisco Jiménez B., Carlos Arguedas Ch.

Históricamente la evolución de las complicaciones graves de los pacientes diabéticos, tanto en el tipo 1 como en el 2, ha cambiado con el advenimiento de un hito en la historia, como lo fue el descubrimiento de la insulina en el año 1921. Antes de este trascendental hecho los DM-1 indefectiblemente morían en la crisis máxima, que es la cetoacidosis diabética (CAD), al igual que el coma hiperosmolar (CHO). A lo largo de los años estas condiciones han cambiado de manera radical (1,2); se reporta un descenso en la mortalidad en la DM-1, hasta casi ser nula en los países desarrollados. Además, se puede decir que el coma en sí ha desaparecido de la práctica clínica, con la típica descripción de los pacientes con aliento a frutas y la respiración de Kussmaull. También esto se ha notado en el CHO. No obstante, aunque su mortalidad ha disminuido, lo cierto es que ambas, en los países en desarrollo, siguen produciendo decesos. Para Costa Rica se tienen referencias de mortalidad en la CAD y en el CHO que rondan cerca del 3.3% y el 25%, respectivamente (3, 4). En el presente capítulo se analizarán las condiciones clínicas y fisiopatológicas de cada una de ellas.

Cetoacidosis Diabética (CAD)

Hace unos años atrás se decía que esta condición era privativa de los pa-

cientes con DM-1; sin embargo, en años recientes se presentan muchos pacientes tipo DM-2 que llegan a presentar CAD, al punto que en las poblaciones estudiadas de adolescentes y niños se han acuñado términos como el síndrome de uno y medio, y cada vez se ven más acidosis asociadas en los DM-2 (1-3, 5).

Si bien es cierto en la mayoría de ellos las condiciones de acidosis se pueden dar en forma leve a moderada, lo cierto del caso es que hay que considerarlos y tratarlos como tal en su fase aguda.

Fisiopatología

Es claro que estos pacientes tienen una depleción total o casi absoluta de la secreción de insulina, lo cual desencadena las vías de inhibición de las enzimas responsables de la lipólisis, como lo es la acción de la carnitilpalmitoil-transferasa I, actuando y llegando a producir los acetoacetoácidos o hidroxibutirato y cetonas por medio de la vía de los ácidos grasos. Usualmente estos cambios en los pacientes puros no llegan a la hiperosmolaridad y la presentación de la clínica es relativamente rápida (6, 7).

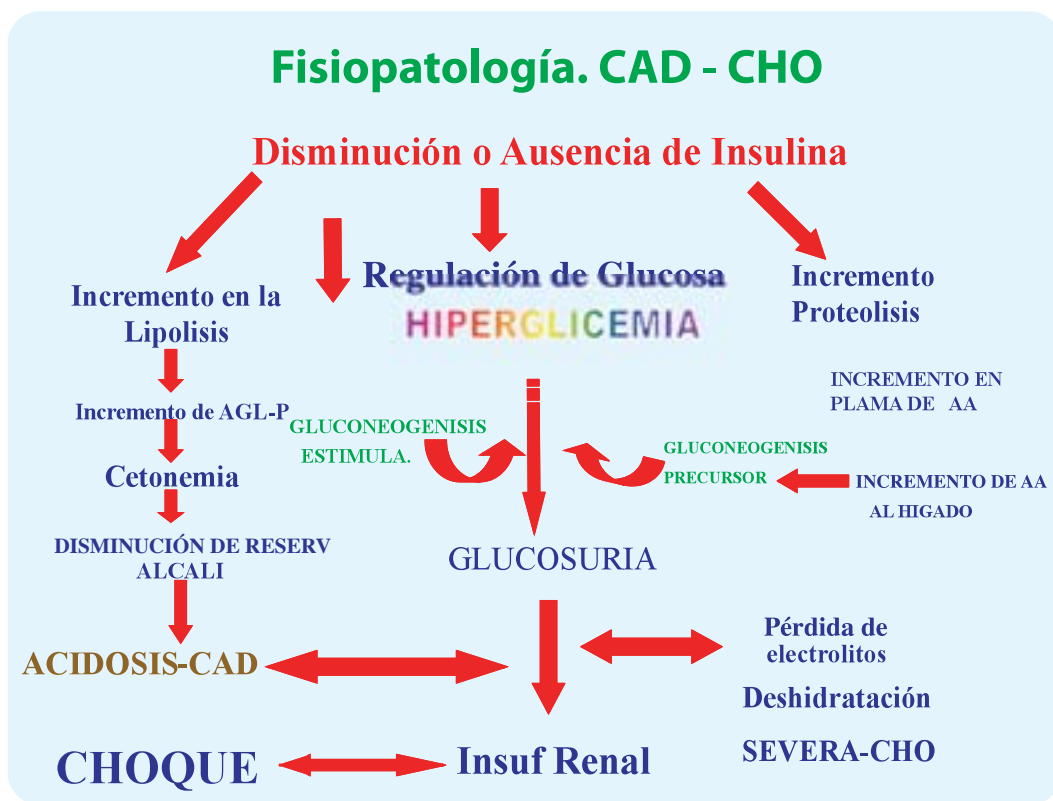
Los factores que determinan esta situación de la acidosis, en la mayoría de los casos, está asociada al abandono

del tratamiento (35%), a una infección (25%) o son nuevos casos o no conocidos diabéticos que abren con su enfermedad (30%). También hay causales no claros de esta situación en algunos trabajos, que alcanzan un 20% (8-11).

En Costa Rica la sepsis produce un 40% de los casos como descompensación (11-16).

En las figuras 1 y 2 se observan las causas principales que llevan a la CAD.

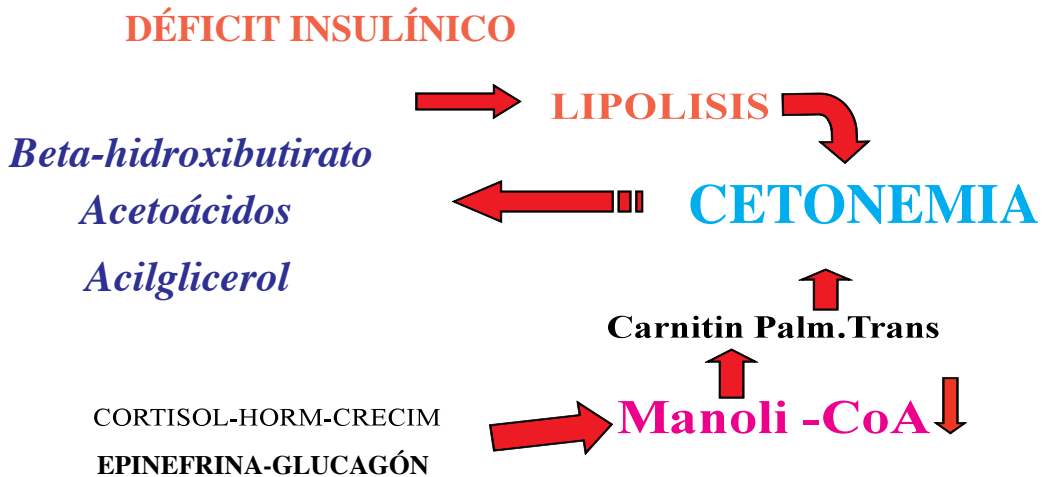
Figura 1. Efectos de la disminución o ausencia de la acción de la insulina, fisiología del choque y la acidosis



AA: aminoácidos, AGL-P: acilglicéridos. Estos cambios también aplican y se dan en el CHO, pero sin llegar a la cetonemia.

Figura 2. Acción de la Carnitil-palmitoil-transferasa I como detonantes de la evolución a la cetonemia en los pacientes con CAD

Fisopatología



Se deben tomar en cuenta otros factores desencadenantes, como lo pueden ser el IAM, AVC, pancreatitis y drogas. (1, 5, 10). Las hormonas contra-reguladoras desempeñan un importante papel en el desarrollo de la CAD.

Clínica

La manifestación clásica de la CAD es la aparición de náuseas, vómitos, dolor abdominal, poliuria y polidipsia polifagia (menos frecuente en esta condición aguda), y la máxima expresión clínica es la respiración de Kussmaull y el aliento a cetonas o frutas, que es fácilmente reconocido pero cada vez menos observado.

En los servicios de urgencias donde llegan estos pacientes los hallazgos

pueden tener una evolución cronológica de 24 horas o menos, por lo que se debe poner atención a los factores que condicionaron su aparición (3, 4, 8, 15, 17). El dolor abdominal es de importancia, ya que simula un abdomen de orden quirúrgico, por lo cual hay que tener cautela en su evolución.

En la mayoría de las ocasiones con solo corregir la acidosis resuelve y es dependiente de síntesis de prostaglandinas; puede haber junto a esta clínica la presencia de hipotermia, la cual siempre será un signo clínico ominoso en la evaluación de la CAD (4, 5, 18-22).

En la tabla 1 se muestran los criterios de clasificación, en cuanto a la severidad en la CAD.

Tabla 1. Criterios de clasificación de la CAD

Criterios	CAD-Leve	AD-Moderada	CAD-Severa
GLUCOSA(mg/dl)	>250 mg/dl	>250 mg/dl	>250 mg/dl
pH arterial	7.25-7-30	7.0-<725	< 7.00
Bicarbonato (mmol/L)	15-18	10 a < 15	< 10
Cetonas urinarias	positivo	positivo	positivo
Cetonemia	positivo	positivo	positivo
Osmolaridad efectiva	Variable <230mOms/kg	Variable <230mOms/kg	Variable <230mOms/kg
Anión Gap	>10	>12	>12
Estado mental	Alerta	Somnoliento	Estupor/coma

En los pacientes lo básico siempre será la hidratación, que es fundamental en toda descompensación. Si el paciente mantiene su vía oral ésta debe ser utilizada, ya que hasta 50 mg/h se puede bajar la glucemia con la terapia oral en descompensaciones leves o simples (2).

Laboratorio

Se debe tener en cuenta que los pacientes poseen un déficit volumétrico, pero también de electrolitos, por lo que hay que hacer niveles de Na, K, PO₄, Mg, cetonurias, cetonemias, gases arteriales o venosos; lo que más interesa es la determinación del pH y el bicarbonato y considerar las pérdidas que han tenido; por ejemplo, los pacientes vienen en un 80% con un K dentro del rango normal, pero son falsas kale-

mias, ya que al hidratar y dar la insulina los niveles caen rápidamente y a las dos horas cerca del 70% están en hipokalemia < 3 mmol/L (23, 24).

Tabla 2. Déficit corporal en la CAD – hidroelectrolítico

CAD	Déficit Corporal
Volumen total	6-8 litros/corporal
Agua en ml/kg	100 ml
Na mmol/kg	7-10
K mmol/ kg	3- 5
Cl mmol	3-5
PO ₄ mmol/kg	5-7
Mg mmol/kg	1-2

Tratamiento

En la tabla 3 se resumen los pasos a seguir en el tratamiento horario de la CAD en sus diferentes clasificaciones.

Tabla 3. Manejo de la CAD en las primeras 8 horas

Tiempo	1. Volumen	2. Insulina	3. Potasio	4. Bicarbonato	5. Sodio	6. Glucemia	7. Cetonemia
Diagnóstico inicial tx y niveles	1 litro IV S. Fisiológ. 0.9% chorro	Bolo de Insulina Simple 10 UI- IV	3.5-4.5 mmol/L en plasma	Entre 10-15 mmol/L Gases Art en severo VER NIVEL K	135-145 mmol/L	>250mg/dl	POSITIVA
1 hora	1 litro IV S. Fisiol. 0.9% chorro	Inicio Bomba I.V. 0.1UI/ kg/h	Agregar a 10 mmol/h	Sólo HCO ₃ en < 10 mmol/L ¹ cálculo CAD severa	---	Horaria x MM	No
2 horas	1 litro	Mantener	---	Determinación Anión GAP	Sí	Bajar 50 mg/h	No
3 horas	IV S. Fisiológ.	² -Infusión de 0.1 UI/ kg/h	---	---	---	ídem	No
4 horas	1 litro base de balance por diuresis	Mantener meta	Niveles plasmáticos	Gases art. o venosos	Sí	ídem	control
5 horas	ídem	Mantener meta	---	---	---	---	No
6 horas	Fisiológ.	---	---	---	---	---	No
7 horas	Revalorar	---	---	---	---	---	control
8 horas	Con balances (1)	Mantener meta	Niveles plasmáticos	Gases art. o venosos	Sí	---	No

* En el texto se mencionan las acciones en las siguientes 16-24 horas de tratamiento.

Guía de la tabla 3 con base en las primeras 8 horas de manejo de la CAD

1. El volumen es importante en las 3-4 primeras horas. Se infunden 2 litros. La forma de cálculo es tratar de llevar al menos un 50% arriba el balance urinario con la diuresis. O bien, por su déficit de agua, lo primordial es evitar sobrecarga por el riesgo de edema cerebral. Cuando la glucemia sea < a 250 mg/dl cambiar a soluciones GLUCOSADAS al 5%, para evitar la hipoglucemia durante la fase de consolidación. Se deben llevar balances de ingresos y egresos con estrictos horarios.
2. La infusión de insulina se da en bomba continua 100 UI en 100 de SF. Ésta se modifica a partir de la segunda o tercer hora, con la meta de bajar 50 mg/h la glucemia; si no se alcanza la meta se sube un 50% la dosis infundida por hora, hasta alcanzarla. La insulina es la piedra angular del tratamiento de la CAD, por lo que en caso contrario, si baja a un ritmo de más de 50 mg/h se baja también la infusión en un 50%. *La bomba se retira hasta cumplir ciertos criterios: cetonemia negativas y pH normal, glucemia 110-180 mg/dl.*
3. Hay que asegurarse que el paciente orine y reconocer que la mayoría vienen con niveles normales, pero su déficit se nota cuando inicia la infusión de insulina en la segunda o tercer hora, ya que el K cae a niveles de entre 2-3 mmol/plasmáticos; dar entre 5 y 10 mmol/h, controles cada 4 horas.
- 4.
5. Cálculo del déficit de bicarbonato (bicarbonato real - ideal x 0.40 x kg): este déficit se infunde 50% en una hora y el 50% restante en 4-6 horas en solución fisiológica; monitoreo de GA cada 2-4 horas. Por lo general, NO es necesario repetir estas dosis, ya que el mecanismo revierte con la infusión de la insulina y los procesos metabólicos pueden dar rebote de alcalemia o bien una paradoja, debido a depresión miocárdica. DETERMINAR Anión Gap: $\text{HCO}_3 + \text{Na}$ (NO DAR BICARBONATO SI NO CONOCE NIVEL DE POTASIO) (23, 26).
6. El sodio se mide y se debe corregir por pseudohiponatremia o tener la natremia real; así, por cada 100 mg/dl de glucosa sobre 100 mg multiplicar por 2.4 (por ejemplo, 700 mg/dl = $6 \times 2.4 = 12.4 - \text{Na}$ real). Si hay hipernatremia > 160 mmol/L, iniciar mejor con soluciones glucosazas, aumentando el aporte de insulina un 50% en la infusión con bomba.
7. Los niveles de glucemia en la CAD pueden ser sensibles al bajar rápidamente, por lo cual hay que regular la infusión de insulina. Evitar cambios abruptos, sobre todo entre los 600 mg/dl y 200 mg/dl, cuando es más proclive a producir edema cerebral. EL TRATAMIENTO ES CONTÍNUO, ASÍ QUE LOS CONTROLES DE GLUCEMIA DEBEN SER ERICTOS HORARIOS POR MM Y CADA 4 HORAS POR LABORATORIO.
8. Cetonemia: es el mejor traductor de la condición de progreso hacia el control metabólico objetivo en el

tratamiento de la CAD, obviamente junto a los gases arteriales y la glucemia. NO se debe suspender una bomba de Infusión hasta que se tenga certeza de NEGATIVIDAD de la cetonemia (17, 25).

En los puntos anteriores se menciona la conducta durante las primeras 8 horas; sin embargo, este manejo NO difiere en las siguientes horas, a excepción de la necesidad de volumen, y se centrará en el manejo de la acidosis, con la hiperglucemia basal, siempre con el control glucémico estricto, buscando complicaciones que puedan determinar una mala respuesta al tratamiento enumerado en la tabla 3. La mala respuesta al tratamiento de la CAD y del CHO pueden compartir los mismos problemas. Siempre los más frecuentes serán la sepsis y los eventos cardiovasculares.

En relación al uso del fósforo, cada día se le da menos peso en la terapéutica inicial de esta condición, por cuanto los niveles usualmente no se encuentran en rangos de terapéutica inmediata; lo cierto del caso es que valores inferiores a 0.8 mg/dl implican un riesgo aumentado de rhabdmiolisis y en este caso sería necesario considerar su reposición de la siguiente forma (aunque esto no altera el curso de la resolución del la CAD) (23, 26):

1ml de fosfato de potasio = 4.4 mmol de KCl + 3.3 mmol de PO4 (93 mg) se reemplaza a 2.5 mg/kg en 6 horas.

Retomando el continuo del manejo, como se mencionó anteriormente, el

volumen no es primordial, pero se debe dar con base en los ingresos y egresos estrictos de líquidos; la insulina se debe consolidar a un nivel glucémico aceptable < 250mg/dl y con la objetividad de llegar en las primeras 24 horas entre 110-180 mg/dl, para posteriormente mantenerla en fase de consolidación en 24-48 horas y poder así suspender la bomba de infusión (*cumpliendo siempre con los criterios señalados en el punto 2 de la guía de la tabla 3*).

Para el manejo posterior se calcula la dosis infundida en la bomba en las 24 horas en que el paciente se mantuvo compensado y se dan las dosis preprandio por kg recomendadas, tomando en cuenta si el paciente come o no come o si está en una condición crítica o no (*ver capítulo 10, El manejo del paciente en el hospital*).

Coma Hiperosmolar (CHO)

Los cambios que se encuentran en esta entidad clínica han sido también notables como en la CAD, esto por cuanto hay mejor asistencia de los diabéticos, tanto en diagnósticos precoces como en su autocontrol; sin embargo, esta patología, a diferencia de la CAD, conlleva a una mayor mortalidad, la cual es estimada hasta en un 25%, cifra que ha sido difícil de bajar por el hecho de que la población afectada la constituyen generalmente pacientes ancianos que viven solos o que la mayor parte del tiempo están aislados, y poseen además una mayor comorbilidad que los pacientes con CAD, están expuestos a polifarmacia y son más sensibles a deshidratación.

Fisiopatología

Como se observa en la figura 1, en el CHO lo predominante NO es la carencia absoluta de insulina, ya que es parcial, así que la hiperglucemia es la que produce una diuresis osmótica significativa, arrastrando electrolitos y volumen, lo que a la postre es la causal principal de todos los problemas en el CHO, aunque no en la magnitud de la CAD. A la vez, puede haber acidosis y academia, pero en menor grado, lo cual no es excluyente, y puede estar mediada también por choque hipovolémico. La traducción más importante de este déficit volumétrico se manifestará en las pruebas de función renal, encontrándonos una azotemia pre renal, que junto a la hipernatremia producida por la pérdida de agua y el nivel glucémico determinan la condición de hiperosmolaridad, que por definición sería superior a 320 mOsm/L.

Clínica

El coma hiperosmolar o estado hiperosmolar (CHO) se instaura por lo general en forma progresiva en el transcurso de días, mediado por carencia de tratamiento o bien, por una afección intercurrente que descompensa al paciente. Lo característico son adultos o ancianos que tienen una progresiva alteración al sensorio, con franca deshidratación y debilidad, taquicardia y ocasionalmente febrícula; pueden haber signos neurológicos que se confunden con AVC y pueden convulsionar por los trastornos hidroelectrolíticos. El ortostatismo es una guía importante para la evaluación del estado hemodinámico.

Laboratorio

Las pruebas de laboratorio son esenciales para el diagnóstico como tal, ya que su definición involucra niveles específicos, como se observa en la tabla 4.

Tabla 4. Coma Hiperosmolar

Glucemia	>250 mg/dl
Osmolaridad	>320 mg/dl
Déficit Volumen	10-12 litros
Sodio	>145 mmol/L
Bicarbonato	>15 mmol/L

Hay que tomar en cuenta que los cálculos de OSMOLARIDAD son:

$$\text{Na} \times 2 + \frac{\text{glucemia}}{18} + \frac{\text{NU}}{2.4}$$

Si no hay forma de determinar los niveles de Nitrógeno Ureico (NU) se puede hacer el cálculo de la Osmolaridad efectiva que tenga el paciente. La normalidad de la Osmolaridad es de 290 a 295 mOsm/kg.

En relación a los cambios hidroelectrolíticos, los más prominentes son la hipernatremia y la hipokalemia, y en menor grado la hipofosfatemia, muy semejantes a lo que pasa en la CAD, con bicarbonatos usualmente normales (6, 7, 27-31).

Tratamiento

En la tabla 5 se puede ver el manejo del CHO, considerando que la base del tratamiento será por la vía endovenosa, para usar la vía oral sólo cuando

las siguientes condiciones lo permitan: su estado de conciencia, osmolaridad < 320 mOsmol/kg, niveles de potasio y sodio adecuados, para evitar el ilio o los vómitos.

Tabla 5. Manejo del Coma Hiperosmolar (CHO) en las primeras 8 horas

Tiempo	1. Volumen	2. Insulina	3. Potasio	4. Bicarbonato	5. Sodio	6. Glucemia mg/dl	7. Cetonemia
Diagnóstico inicial Tx y niveles	1 litro IV S. Fisiol. 0.9% chorro	Bolo de Insulina Simple 10UI- I.V.	3.5-4.5 mmol/L en plasma	Entre-10-15 mmol/L Gases Art.	135-145 mmol/L	>250 mg Promedio > 600 mg	Negativa Usualmente
1 hora	1 litro IV S. Fisiol. 0.9% chorro	Bolo insulina 10 UI I.V. Inicio Bomba I.V. 0.1UI/kg/h	Agregar a 10 a 15 mmol/h	Solo HCO ₃ en <10 mmol/L ¹ cálculo CAD severa.	---	Horaria x MM	No
2 horas	1 litro S. fisiológ.	Mantener	---	Determinación Anión Gap.	Sí	Bajar 50 mg/h	No
3 horas	I.V. S. Fisiológ.	Infusión de 0.1 UI/kg/h	---	---	---	ídem	No
4 horas	1 litro base de balance por diuresis	Mantener meta	Niveles plasmáticos	Gases art. o venosos	Sí	ídem	No
5 horas	Ídem	Mantener meta	---	---	---	ídem	No
6 horas	1 litro S. fisiológ.	---	---	---	---	ídem	No
7 horas	Revalorar	---	---	---	---	---	No
8 horas	Con balances (1)	Mantener meta	Niveles plasmáticos	Gases art. o venosos	Sí	ídem	No

* En el texto se mencionan las acciones en las siguientes 16-24 horas de tratamiento.

Guía de manejo para el CHO

- 1- El volumen es lo más importante en el CHO. Se infunde 1 litro por hora, la forma de cálculo es tratar de llevar con la diuresis al menos un 50% arriba el balance urinario/h. O bien, por su déficit de agua, lo primordial es evitar sobrecarga por el riesgo de edema cerebral. Cuando la glucemia sea $<$ a 250 mg/dl cambiar a soluciones GLUCOSADAS al 5%, para evitar la hipoglucemia durante la fase de consolidación. Se deben llevar balances de ingresos y egresos con estrictos horarios.
- 2- La infusión de insulina se da en bomba continua 100 UI en 100 de SF. Ésta se modifica a partir de la segunda o tercer hora, con la meta de bajar 50 mg/h la glucemia; si no se alcanza la meta se sube un 50% la dosis infundida por hora, hasta alcanzarla. La insulina es la piedra angular del tratamiento de la CHO, por lo que en caso contrario, si baja a un ritmo de más de 50 mg/h se baja también la infusión en un 50%. La bomba se retira hasta cumplir ciertos criterios: cetonemia negativas y pH normal, glucemia 110-180 mg/dl.
- 3- Hay que asegurarse que el paciente orine y reconocer que la mayoría vienen con niveles normales, pero su déficit se nota cuando inicia la infusión de insulina en la segunda o tercer hora, ya que el K cae a niveles de entre 2-3 mmol/plasmáticos; dar entre 5 y 10 mmol/h, controles cada 4 horas.
- 4- Usualmente la acidosis no es predominante, en caso de serlo se dan las mismas indicaciones que en el tratamiento del CAD (punto 4 de la guía de la tabla 3).
- 5- El sodio se mide y se debe corregir por pseudohiponatremia o tener la natremia real; así, por cada 100mg/dl de glucosa sobre 100 mg multiplicar por 2.4 (por ejemplo, 700 mg/dl = $6 \times 2.4 = 12.4$ – Na real). Si hay hipernatremia $>$ 160 mmol/L, iniciar mejor con soluciones glucosazas, aumentando el aporte de insulina un 50% en la infusión con bomba.
- 6- Los niveles de glicemia en CHO deben bajar a un ritmo adecuado de 50 mg/h, por lo cual hay que regular la infusión de insulina y evitar cambios abruptos, sobre todo entre los 600 mg/dl y 200 mg/dl, cuando es más proclive a producir edema cerebral. EL TRATAMIENTO ES CONTINUO, ASI QUE LOS CONTROLES DE GLICEMIA DEBEN SER ESTRICTOS HORARIOS POR MM Y CADA 4 HORAS POR LABORATORIO.
- 7- No es importante su medición, aunque si existe acidosis se puede hacer igual que en caso del CAD (punto 7 de la guía de la tabla 3).

En las siguientes horas se debe mantener la meta de llevar a un balance adecuado, ya que como se mencionó, el déficit total es de cerca de 10 a 12 litros, por lo que el manejo del volumen es lo fundamental. En las siguientes 16 horas se puede distribuir el restan-

te volumen aproximado de 6 litros. En cuanto a la insulina, ésta se manejará más fácilmente, dado que el volumen permite bajar los requerimientos de la bomba de infusión generalmente a dosis bajo 0.05 UI/kg/h. De la misma forma, los niveles de potasio y fósforo se deben manejar bajo criterios semejantes a la CAD. Es importante reconocer que puede haber mayor déficit de potasio y se debe dar un aporte mayor según los niveles (1, 2, 6, 24, 32).

Tratamientos complementarios

Los pacientes con CAD y CHO cuentan con el riesgo de tener asociado un cuadro séptico como causal descompensante o bien, desencadenante; por lo tanto, hay que poner atención a datos de sepsis, como lo es la desviación izquierda, granulación tóxica y trombocitopenia, buscar focos sépticos en orina, pulmón, abdomen, SNC, senos paranasales y tejidos blandos.

Por otro lado, ambas patologías obligan a los pacientes a mantener encamamiento, por lo que es importante hacer la profilaxis antitrombótica. En la CAD los pacientes se pueden movilizar usualmente en forma más temprana y al igual que en la CHO las complicaciones agudas vasculares se dan en las primeras 48 horas. El CHO, por su condición de deshidratación, lleva a estados de hipercoagulabilidad y son más susceptibles a realizar trombosis a nivel cerebral, coronario, mesentérico y de extremidades. Se considera dar dosis de heparina a 5000 UI cada 8 horas o heparinas de bajo peso molecular, enoxaparina a 1 mg/kg cada 24

horas, así como la protección gástrica con inhibidores de bomba en las 48-72 horas que dura la crisis en promedio.

Bibliografía

1. Kitabchi AE, Umpierrez G, Murphy M, Kreisberg R. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; 29:2739-2748.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JL, *et al.* Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes (Technical Review). *Diabetes Care* 2001; 24:131-153.
3. Arguedas C, Falcón E, Rodríguez G. Manual de diabetes mellitus, Hospital México. Imprenta y Litografía Lil S.A. 1982.
4. Umpierrez GE, Kelly JP, Navarrete JE, Casals MM, Kitabchi AE. Hyperglycemic crises in urban blacks. *Arch Intern Med* 1997; 157:669-675.
5. Paredes D. Cetoacidosis diabética en Costa Rica.1995-2000. En prensa.
6. Adroque HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknayan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine* 1986; 65:163-171.
7. Vinicor F, Lehrner LM, Karn RC, Merritt AD. Hyperamylasemia in diabetic ketoacidosis: sources and significance. *Ann Intern Med* 1979; 91:200-204.
8. Donner T, Flammer K. Diabetes management in the hospital. *The Medical Clinic North America* 2008; 92:407-425.
9. Kitabchi A, Nyenwe E. Hyperglycemia crisis in diabetes mellitus. *Endocrinology and Metabolism Clinics North America* 2006; 35:725-751.
10. Fishbein HA, Palumbo PJ. Acute metabolic complications in diabetes. En: National

- Diabetes Data Group. Diabetes in America. National Institute of Health 1995; 283-291 (NIH publ. no.95-1468).
11. Lorber D. Nonketotic hypertonicity in diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 1995; 79:39-52.
 12. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: an update. *Crit Care Clin* 1987; 3:817-834.
 13. Wachtel TJ, Tctu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SA, O'Sullivan PS. Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mobility. *J Gen Int Med* 1991; 6:495-502.
 14. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:1100-1104.
 15. DeFronzo RA, Matzuda M, Barret E. Diabetic ketoacidosis: a combined metabolic nephrologic approach to therapy. *Diabetes Rev* 1997; 209-238, 299.
 16. Wachtel TJ, Silliman RA, Lamberton P. Prognostic factors in the diabetic hyperosmolar state. *J Am Geriatr Soc* 1978; 35:737-741.
 17. Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith E, Schafer R, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospital. *Diabetes Care* 2004; 27(2):553-566.
 18. Wachtel TJ. The diabetic hyperosmolar state. *Clin Geriatr Med* 1990; 6:797-806.
 19. Gerich JE, Martin MM, Recant L. Clinical and metabolic characteristics of hyperosmolar nonketotic coma. *Diabetes* 1971; 20:228-238.
 20. Kitabchi AE, Fisher JN. Insulin therapy of diabetic ketoacidosis: physiologic versus pharmacologic doses of insulin and their routes of administration. En: Brownlee M, Ed. *Handbook of Diabetes Mellitus*. New York, Garland ATPM, 1981; 95-149.
 21. Chupin M, Charbonnel B, Chupin F. C-peptide blood levels in ketoacidosis and in hyperosmolar non-ketotic diabetic coma. *Acta Diabetol Lat* 1981; 18:123-128.
 22. Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies: a reappraisal. *Intensive Care Med* 1987; 13:4-8.
 23. Glaser NS, Wooten-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145:149-150.
 24. Javor KA, Kotsanos JG, McDonald RC, Baron AD, Kesterson JG, Tierney WM. Diabetic ketoacidosis charges relative to medical charges of adult patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20:349-354.
 25. Vanelli M, Chiari G, Ghizzoni L, Costi G, Giacalone T, Chiarelli F. Effectiveness of a prevention program for diabetic ketoacidosis in children: an 8-year study in schools and private practices. *Diabetes Care* 1999; 22:7-11.
 26. Kelly AM. The case for venous rather than arterial blood gages in diabetic ketoacidosis. *Emerg Med Australia* 2006; 18:64-69.
 27. Rumbak MJ, Hughes TA, Kitabchi AE. Pseudo normoglycaemia in diabetic ketoacidosis with elevated triglycerides. *Am J Emerg Med* 1991; 9:61-63.
 28. Atchley DW, Loeb RF, Richards DW, Benedict EM, Driscoll ME. A detailed study of electrolyte balance following withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1993; 12:297-321.
 29. Gerard SK, Rhayam-Bashi H. Characterization of creatinine error in ketotic patients: a prospective comparison of alkaline picrate methods with an enzymatic method. *Am J Clin Pathol* 1985; 84:659-661.
 30. Kitabchi AE, Fisher JN, Murphy MB, Rumbak MJ. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar non-ketotic state. En: Kahn CR, Weir GC, Eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. 13 ed. Philadelphia, Lea & Febiger 1994; 738-770.

-
31. Bratusch-Marrain PR, Komajati M, Waldhauser W. The effect of hyperosmolarity on glucose metabolism. *Pract Cardiol* 1985; 11:153-163.
 32. Kitabchi AE. Hyperglycemic crises: improving prevention and management. *Am Fam Physician* 2005; 71:1705-14, 1723-30.
 33. Campbell IW, Duncan LJ, Innes JA, MacCuish AC, Munro JF. Abdominal pain in diabetic metabolic decompensation: clinical significance. *JAMA* 1975; 233:166-168.
 34. De-Fronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, Eds. *International textbook of Diabetes Mellitus*. 3 ed. John Wiley & Sons, Chichester, U.K., 2004; 1101-1119.
 35. Delaney MF, Zisman A, Kettle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; 29:683-705.
 36. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartsman C, Kuperman H, *et al*. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28:1856-1861.
 37. Kaminska ES, Pourmoabbed G. Spurious laboratory values in diabetic ketoacidosis and hyperlipidaemia. *Am J Emerg Med* 1993; 11:77-80.
 38. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976; 84:633-638.
 39. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. En *International Textbook of Diabetes Mellitus*. 3 ed. John Wiley & Sons, Chichester, U.K., 2004.
 40. Kitabchi AE. Low dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction. *Diabetes Metab Rev* 1989, 5:337-363.
 41. Kitabchi AE. Ketosis-prone diabetes: a new subgroup of patients with atypical type 1 and type 2 diabetes? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:5087-5089.
 42. Matz R. Hypothermia in diabetic acidosis. *Hormones* 1972; 3:36-41.
 43. Slovis CM, Mark VG, Slovis RJ, Bain RP. Diabetic ketoacidosis & infection leukocyte count and differential as early predictors of infection. *Am J Emerg Med* 1987; 5:1-5.
 44. Umpierrez G, Freire AX. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J Cit Care* 2002; 17:63-67.
 45. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS. Diabetic ketoacidosis in obese Africa Americans. Hyperglycemic crises in diabetic adults. *Diabetes Care* 2006; 29:790-795.
 46. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873-1878.
 47. Winter SD, Pearson JR, Gabow PA, Schultz AL, Lepoff RB. The fall of the serum anion gap. *Arch Intern Med* 150: 311-313.

CAPÍTULO 10

EL MANEJO DEL DIABÉTICO EN EL HOSPITAL

Francisco Jiménez B., Carlos Arguedas Ch.

El paciente diabético que requiere hospitalización tiene varios matices, ya que puede ir desde una simple cirugía electiva, hasta un paciente en sepsis severa o complicaciones (1-4). Así pues, se sabe que hay pacientes no conocidos diabéticos que se egresan sin ser diagnosticados durante la hospitalización y constituyen alrededor de un 12.5 y un 38% (2), aunque ello depende del servicio de ingreso. En los servicios médicos la prevalencia de la DM llega hasta un 42%, mientras que en los quirúrgicos es alrededor del 24%. Sin embargo, independientemente del servicio, es un hecho que los pacientes se complican más cuando se conocen o se han diagnosticado como diabéticos y están mal controlados (1). Además, el envejecimiento de la población y la enfermedad aterosclerótica han provocado un aumento en las hospitalizaciones en pacientes que tienen concomitantemente diabetes y esto implica gastos que son cinco veces superiores en los pacientes diabéticos vs los no diabéticos (3-6).

Por años se ha sostenido que la condición metabólica en el diabético define su evolución; sin embargo, fue hasta hace poco tiempo que la evidencia demostró esto, al punto de ser un predictor de muerte (3). Se determinó así que los enfermos con niveles de glu-

cemia superiores a 220 mg/dl tienen siete veces más riesgo de muerte por bronconeumonía (7-10). También se comprobó que la muerte cardiovascular se incrementa en ellos, de allí que hacer el esfuerzo por llevar a un nivel glucémico óptimo realmente dará sus frutos en cuanto a su condición y complicaciones.

Por otro lado, en los diabéticos que están infectados, que tienen complicaciones cardiovasculares (AVC, IAM, EAP, etc.) o son politraumatizados que requieren cirugías de urgencias o que presentan cualquier inestabilidad hemodinámica, se deben suspender las sulfonilureas, la metformina, las glitazonas, las glinidinas, las alfa glicosidasas o los péptidos semejantes al glucagón.

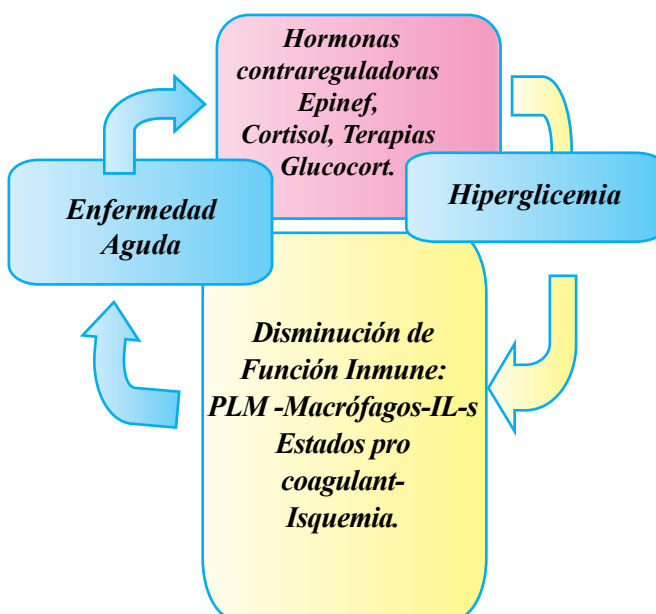
MANEJO: Los pacientes se deben colocar bajo un esquema de insulina intensificado, de tres dosis de insulina simple pp (PRE-PRANDIO) y un refuerzo de NPH durante la noche (7 p.m.). Esto por cuanto no se puede predecir la evolución de la integridad renal en el paciente crítico, así como la vía oral (1, 2, 3, 11). En casos calificados de condición crítica o en los DM-1 es preferible un inicio con bomba de infusión continua. Además, existen alternativas utilizando las nuevas insulinas, lo cual se detallará más adelante.

Fisiopatología del paciente infectado

Hay que ser claros en que el paciente descompensado de su DM va a incidir tanto en la evolución como en las complicaciones que se den en su internamiento. La hiperglucemia actúa sobre la función macrófágica, así como en los polimorfonucleares, en

cuanto a la quimiotaxis, adherencia y muerte celular (12-15). Existe además una disminución de la actividad linfocitaria, deprimiendo los CD4-CD8, aparte de que la hiperglucemia posee un efecto inflamatorio que incrementa los niveles de Proteína C Reactiva, interleukinas 6-8 y el factor de necrosis tumoral.

Figura 1. Relación entre la enfermedad aguda y la hiperglucemia



Tratamiento con sulfonilurea

En la actualidad, casi un 50% de los pacientes se controlan con hipoglucemiantes orales; por tanto, es de esperar que en la población hospitalizada este dato sea semejante. Por los años 70 se mencionaba que las sulfonilureas (SFNU) podían tener un riesgo mayor de mortalidad cardiovascular en los

tratados; no obstante, esto se despejó en múltiples estudios, como el UKPDS (12, 16, 17), donde quedó claro que lo señalado no era real.

Por otra parte, las sulfonilureas poseen limitaciones, sobre todo en enfermos, donde se determina una insuficiencia renal crónica o aguda, en cuyo caso están absolutamente contraindicadas.

Sus cualidades terapéuticas las hacen acreedoras de bajar la Hb A1C en un 1.5%, lo cual es muy bueno si se considera que el aumento de 1% de Hb A1C implica un aumento de más del 10% de riesgo cardiovascular por infarto al miocardio y más de 25% por enfermedad cardiovascular (11-15, 18-20).

En el paciente hospitalizado se deben considerar dos opciones, una sin cuadro agudo, que pudiera ingresar para estudios y en cuyo caso no es necesario modificar sus esquemas, y la otra, el crítico que requiere tratamiento insulínico, el cual se aplica para las siguientes alternativas terapéuticas.

Tratamiento con metformina

La metformina y su asociación a la lactacidosis (MALA) (8, 14) es relativamente poco frecuente (un caso por cien mil tratados), y están en riesgo de producirla los que tienen una insuficiencia renal y hepática, condición en la cual está contraindicada su administración. Puede bajar hasta 1.5% la Hb A1C. Al analizar los pacientes hospitalizados, al menos un 27% de los que la tomaban tenían un factor de riesgo que contraindica su uso, como insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, EPOC, deshidratación o una condición crítica (21). Se menciona la actividad cardioprotectora de este medicamento. Para la cirugía se mencionarán sus indicaciones en el tópico (6, 22-25).

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas también son llamadas glitazonas. En monoterapia

puede bajar la Hb A1C de 0.5 a 1.4%; por su acción de retención de líquido como efecto secundario más notable, se asocia a más posibilidades de insuficiencia cardiaca. A la fecha existen grandes dudas sobre su beneficio vs su riesgo de enfermedad cardiovascular, sobre todo con IAM fatal y no fatal (3, 4, 8).

Inhibidores alfa-glucosidasa

Es el menos efectivo para bajar la glucemia; la Hb A1C baja de 0.5 a 0.8%. Puede provocar malabsorción y pérdida de peso más distensión. Al parecer la acarbosa puede bajar la mortalidad cardiaca; sin embargo, esto no se ha confirmado aún. No hay una absoluta contraindicación para suspenderlo en pacientes críticos; no obstante, por sus efectos intestinales indeseables se recomienda hacerlo.

Glinidinas

Son semejantes a las sulfonilureas, ya que actúan sobre el receptor de sulfonilureas (25), con vidas medias cortas y mejoría de la HbA1C de un 1.5%, tanto la repaglimida como la nateglimida como monoterapia (15, 26). Igualmente, tienen riesgo de hipoglucemia y contraindicación para su uso en pacientes en condición crítica.

Péptido semejante al glucagón

El exedin 4 es el análogo de GLP-1 humano; se une a la célula Beta del páncreas estimulando la secreción. No produce hipoglucemia. Se da por vía subcutánea dos veces por día y es ca-

paz de bajar la Hb A1C en 0.5 a 1%; también suprime la secreción de glucagón y disminuye la motilidad gástrica, dando problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea, por lo que no se recomienda para el paciente en condiciones inestables.

Insulinas

Se puede afirmar que en el paciente agudo la base de su tratamiento es la insulina, ya sean estas convencionales o las nuevas insulinas. Aquí se pueden presentar dos condiciones: paciente no crítico y paciente crítico. Ambos con o sin la posibilidad de recibir alimentación por vía oral enteral.

1. Paciente no crítico *que come* e ingresa por una enfermedad intercurrente. Si es insulino requirente se puede dejar con el esquema de base que tenía en su casa, siempre y cuando esté bien compensado; de lo contrario, si no lo está, se debe dar un esquema de insulinas pre prandial con insulina simple calculada a 0.1 UI/kg pp inicialmente y regulando según controles. Luego, se le agrega de 2 a 4 UI en cada pp por cada 50 mg/dl. Si las glucemias son superiores a 150 mg/dl, dar además un refuerzo de insulina NPH a las 7 p.m., igualmente calculada de 0.15 UI/kg. Al que *no come* se le agregarán soluciones glucosadas al 5% cada 8 horas, según volumen requerido de 500 a 1000 ml, siempre y cuando no sea contraindicado. El aporte de potasio debe ser de 1.5 mmol/kg repartidos en 24 h (por ejemplo: 40

mmol cada 8 horas en cada suero). Se calcula la necesidad de insulina de 1 UI por cada 10 gramos de carbohidratos aportados.

2. Paciente crítico que come o no. La sola condición de estar crítico contraindica relativamente la vía enteral. Se utiliza la insulina en forma intensiva; es claro que el manejo insulínico disminuye la mortalidad en los pacientes de UTI, así como en las Unidades Coronarias y salones médicos (27, 28). Esto se basa en protocolos de los cuales hay mucho escrito; sin embargo, se detallan a continuación algunos alcances, antes de dar una guía:

a) El tratamiento con bomba de infusión continua se hace por lo general combinando 100 UI de insulina simple o cristalina en 100 ml solución fisiológica. Se administra en bomba de infusión continua a una x cantidad, según el cálculo por peso. Esta infusión debe ser controlada hora a hora con glicemias por micro-método, "*Encimáticamente*", como se dice; o sea, encima del paciente y bajo la responsabilidad del médico tratante.

b) En los pacientes críticos no se suspende esta infusión hasta que esté ausente la acidemia y la cetonemia, y se debe mantener hasta que la inestabilidad o su riesgo de fondo sea resuelto. Esto es aplicable a los diabéticos 1 y 2, para prevenir la gluconeogénesis y cetogénesis.

c) Siempre que se dé insulina en infusión IV y el paciente no coma debe recibir los aporte calóricos mínimos calculados en pacientes críticos (entre 35 a 40 kcal/

kg/24 horas); dar aporte de KCl (cloruro de potasio) al menos de 1.5 mmol/kg en 24 horas si no hay insuficiencia renal que lo contraindique.

Tabla 1. Manejo del paciente compensado o no, que ingresa por enfermedad intercurrente, pero que puede comer

Condición del diabético	Esquema Insulínico
NO crítico que mantiene vía oral. Con enfermedad intercurrente que lo llevó al internamiento.	<p>Compensado: mantener sus esquemas de insulina o iniciar con un aporte del 80% de la dosis de NPH que tenía el DM-2; en el DM-1 mantener su esquema intensificado igual.</p> <p>Descompensado: dejar esquema intensificado. Pre prandial de insulina simple calculada a 0.1 UI/kg pp inicialmente y regulando según controles: agregando de 2 a 4 UI en cada pp por cada 50 mg/dl, si las glicemias son superiores a 150 en DM-1 y DM-2.</p>

En esquema para dosis cada 6 horas los niveles de glucemia se dan como se muestra en la tabla 2, tanto para la

insulina cristalina como para la insulina glulisine.

Tabla 2. Niveles de glucemia según esquema para dosis cada 6 horas

Nivel de Glucemia	Insulino sensible	Normal	Insulino resistente
140-180 mg/dl	2	4	6
181-220 mg/dl	4	6	8
221-260 mg/dl	6	8	10
261-300 mg/dl	8	10	12
301-350 mg/dl	10	12	14
351-400 mg/dl	12	14	16
Más 400 mg/dl	14	16	18

Tabla 3. Niveles metas de glucemia en los diferentes escenarios del paciente diabético en el hospital. Cálculo a mmol/L (multiplique por 0.05551)

Escenario clínico	Colegio Americano de Endocrinología	ADA-Asociación Americana de Diabetes
UTI-UCI-U. CORONARIA	80-110 mg/dl	Cercano a 110 mg/dl o la mayoría del tiempo menos de 180 mg/dl
SALON MÉDICO-QUIRÚRGICO		
Glucemia mg/dl		
Pre Prandial	80-110 mg/dl	90-130 mg/dl
Post Prandial	Menos de 180 mg/dl	Menos de 180 mg/dl

Los pacientes críticos, como ya se mencionó, son candidatos en la mayoría de los casos a infusión continua de insulina cristalina por su condición, aun cuando estén compensados, se podría

considerar mantener bajo los esquemas intensificados si el enfermo es capaz de mantener la vía oral enteral adecuadamente.

Tabla 4. Esquemas de aplicación

Condición del diabético	Esquema
Crítico que mantiene o no la vía oral	Bomba de insulina a 0.1 UI/kg por hora, titulando según resultado de Glucemia -MM horarios.
Aporte de KCl	De 1 a 1.5 mmol/L en 24 h si no hay contraindicación.
	Tomar en cuenta que 1 UI de insulina IV puede bajar de 30 a 50 mg/dl.

Los enfermos a los que se les dio el esquema en bomba infusión y que salen de su cuadro agudo, teniendo la posibilidad de la vía oral, se les calcula la necesidad de insulina que mantuvo du-

rante las últimas 24 h, y se aplica sobre el 80% para evitar hipoglucemias. Por ejemplo, si mantuvo a un paciente a 2 UI/h son 48 durante las 24 h, a esto se le calcula 80% que son 38 UI, las cua-

les se reparten en el pre prandio, se inician 1 hora antes de la suspensión de la bomba y se monitorea diariamente con glucemias por MM. Se debe dar insulina NPH a las 7 p.m. para evitar la hiperglucemia de la madrugada.

Las nuevas insulinas

Se podría decir, según la tabla basada en sus vidas medias, que son tan útiles como las convencionales, con la relativa ventaja de su rápida absorción. La lispro, aspartato, glusina se dan también para uso pre prandial. De esa forma, una unidad actúa sobre 15 g de carbohidratos dados en la comida o soluciones glucosadas. Si el paciente tiene limitada la vía oral, y ya tenía estas insulinas, se le calcula un 80% del total utilizado para el día; igualmente, si usaba insulinas de acción más prolongada tipo glargina o detemir se calcula también dejar el 80% de la dosis, o bien, si

se deja como nuevo tratamiento se le calcula entre 0.2 a 0.5 UI/kg/día. En el caso de la NPH, que tienden a presentar más hipoglucemia, si no poseen la vía oral y se mantiene esta insulina, lo mejor será dejar un 50% de la dosis y controlar (1, 14, 15).

La “insulino resistencia” puede hacer que los requerimientos sean mayores y que los niveles de glucosa que se bajen por unidad de insulina sean también menores. Uno se puede dar una idea de cuánto ha logrado bajar unidad x mg/dl de glucosa con la regla del 1800*, dividiendo la cantidad total de insulina requerida en el día entre 1800.

Ejemplo:

Un paciente necesitó 60 UI de insulina total en 24 h; se divide 1800/60, dando como resultado 30 mg/dl, que es lo que se está bajando por unidad empleada.

Tabla 5. Propiedades de las insulinas subcutáneas

Insulina	Ataque	Efecto pico	Duración acción
Basal			
NPH	2-4 horas	4-8 horas	12-16 horas
Glargina	2-4 horas	No	20-24 horas
Detemir	2-4 horas	No	12-24 horas
P. Prandial			
Regular	30-60 minutos	2-3 horas	6-10 horas
Análogos			
Lispro	4-5 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
Aspartato	4-5 minutos	30-90 minutos	4-6 horas
Glulisina	4-15 minutos	30-90 minutos	4-6 horas

Las dosis de insulina en bomba de infusión será la elección en las condiciones agudas, como la CAD y el CHO, o bien, en todo diabético 1 ó 2 en condición crítica bajo protocolos (15, 26).

Mencionar siempre los rangos de niveles anotados en la tabla 2. Por otro lado, hay que tomar en cuenta los factores de encamamiento de estos pacientes, considerando éste cuando se tiene más de 48 horas de estar hospitalizado, para lo cual hay que dejar heparina no fraccionada de 5000 a 7500 UI cada 12 horas o heparinas de bajo peso (enoxaparina) 1 mg/kg cada día. En conclusión, los pacientes estables que se estudian y no están con una enfermedad intercurrente se mantienen con su tratamiento de base, mientras que los efectos por una patología aguda o crónica que los descompense se manejan con los esquemas anotados.

Bibliografía

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith E, Schafe R, *et al.* Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27(2):553-591.
2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3):978-982.
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, VerWaest C, Bruyninckx F, Schetz M, *et al.* Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359-1367.
4. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care* 2008; 26(Suppl. 1):S1-S3.
5. Bouter KP, Meyling FH, Hoekstra JB, *et al.* Influence of blood glucose levels on peripheral lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 1992; 19:77-80.
6. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, *et al.* Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes in vitro. *Diabetes* 1996; 45:954-959.
7. Joshi N, Caputo G, Weitekamp M, Karchmer A. Infections in patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999; 341:1906-1912.
8. Wheat L. Infection and diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1980; 3:187-197.
9. Mowat A, Baum J. Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1971; 284:621-7.
10. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21:246-249.
11. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, *et al.* Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults in the U.S. population: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Diabetes Care* 2006; 29:1263-1268.
12. U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-853.
13. The DCCT/EDIC Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353:2643-2653.
14. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes

-
- and glycemic control. *Diabetes Care* 2006; 29:1955-1962.
15. Kimmel B. Oral Agents for type 2 diabetes: an Update, 2005; 23:64-73.
 16. Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, *et al.* Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2008; 26:1064-1078.
 17. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr, Clement S, Levy P, *et al.* American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10(Suppl 2):4-9.
 18. Inzucchi S. Management of Hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 355:1903-1912.
 19. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
 20. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, *et al.* Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2):B21-29.
 21. Von Kanel R, Mills P, Dimsdale J. Short-term hyperglycemia induces lymphopenia and lymphocyte subset redistribution. *Life Sci* 2001; 69:225-262.
 22. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, *et al.* Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the art. *Acta Diabetol* 2001; 38:71-77.
 23. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997; 314:1512-1515.
 24. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr K, Bookin S, *et al.* Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(5):1007-1021.
 25. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, *et al.* Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21:246-249.
 26. Bagdade JD, Steward M, Walters E. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1978; 27:677-681.
 27. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, *et al.* Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients within diagnosed diabetes. *J Clin Endoc Metab* 2002; 87:978-982.
 28. Hogan P, Dall T, Nikolov P, *et al.* Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26:917-932.
 29. Alexiewicz J, Kumar D, Smogorzewski M, *et al.* Polymorphonuclear leukocytes in non-insulin dependent diabetes mellitus: abnormalities in metabolism and function. *Ann Intern Med* 1995; 123(12):919-924.
 30. Kimmel B. Oral Agents for type 2 diabetes an Update. *Clinical Diabetes* 2005; 23:64-73.
 31. Nathan D. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1963-1988.
 32. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Ryden L, *et al.* Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140-2144.
 33. Ortmeier J, Mohsenin V. Inhibition of phospholipase D and superoxide generation by glucose in diabetic neutrophils. *Life Sci* 1996; 59:255-262.

-
34. Repine JE, Clawson CC, Goetz FC. Bactericidal function of neutrophils from patients with acute bacterial infections and from diabetics. *J Infect Dis* 1980; 142:869-873.
 35. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, *et al.* Prevalence of hyper and hypoglycemia among inpatients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(2):367-368.

CAPÍTULO 11

BOMBA INSULINA: PASADO, PRESENTE, FUTURO

Marianella Fernández A.

Introducción

Durante la última década la terapia con la bomba de insulina ha obtenido una excelente aceptación en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 1 y actualmente se han estado realizando estudios en los tipo 2 (1).

Es conocido que la terapia intensificada en los pacientes diabéticos, en especial en los tipo 1, ayuda a retardar la aparición y progresión de las complicaciones cardiovasculares y microvasculares, tal como lo confirman los estudios de la DCCT (2).

Los dos mecanismos utilizados en el presente para la terapia intensiva son: múltiples dosis de insulina (MDI) y la infusión continua subcutánea de insulina (CSII). En los últimos 15 años se han realizado debates científicos respecto a la pregunta: ¿cuál método es superior? La respuesta ha sido importante, pues conlleva factores emocionales, financieros, de seguridad y de un adecuado control glucémico en el paciente diabético.

En la literatura se encuentran opiniones a favor y en contra de la CSII y su beneficio en comparación con el de la MDI, pese a que se ha demostrado que con la utilización de la CSII se disminuyen los episodios severos de hipoglu-

cemia al igual que la HbA1c en ~0.5% (2, 3).

Recientemente, en un consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) se concluyó que con un apropiado soporte al paciente en el manejo y cuidado de la utilización de la bomba, este dispositivo puede resultar adecuado para niños y adultos sin ningún problema (4).

La infusión continua subcutánea de insulina es la terapia más cercana a la "mímica" de la liberación regular fisiológica de insulina, mediante la administración ajustable de su dosis continua de 24 horas y los bolos flexibles antes de comidas (5). Este método es conveniente y flexible para los pacientes diabéticos, debido a sus modalidades de infusión, siendo percibido hasta ahora como uno de los métodos más sofisticados y seguros para proveer insulino-terapia y que puede ser adaptado en forma individual, acorde a las necesidades de cada persona (por ejemplo: patrones no predecibles de comidas, realización de ejercicios, etc.) (6- 8).

Por esa razón, se ha enfatizado en los Estados Unidos que estas características conllevan a una mejoría en el control de la glucemia y en la calidad de vida de los pacientes que requieren

insulina. Por otro lado, está la versión de los pacientes que utilizan la bomba de insulina y quienes refieren que este mecanismo les proporciona discreción en su patrón diario de vida, comparado a las otras formas de aplicación (9).

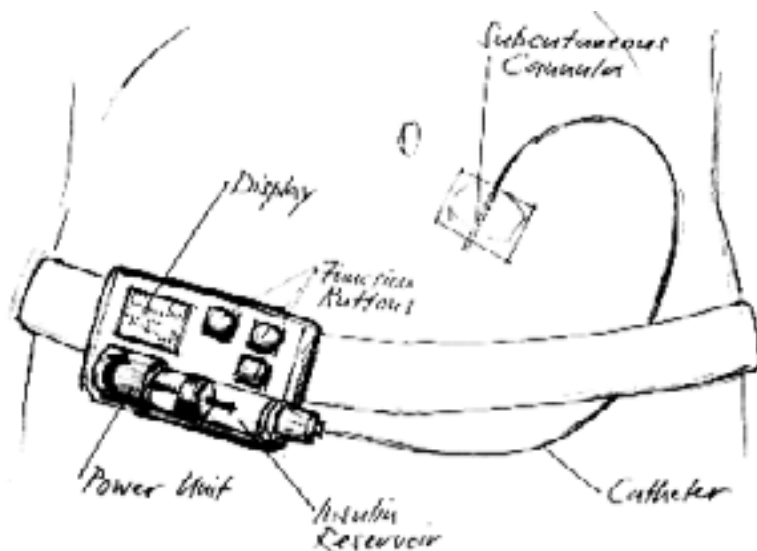
¿Qué es una bomba de insulina?

Según la carta didáctica del DESG, Educación para personas con diabetes sobre el empleo de dispositivos de alta tecnología (10), “una bomba de insulina es un dispositivo electro-mecánico a pilas que contiene un depósito lleno de insulina y que continuamente proporciona insulina de acción rápida o corta al tejido subcutáneo, mediante un set de infusión.

La infusión tiene lugar en forma cons-

tante durante las 24 horas a diferentes ritmos: un ritmo basal que debe satisfacer la necesidad de insulina en ayunas y bolos variables a las horas de comer, para satisfacer la mayor necesidad de insulina post-prandial o en otros momentos para corregir ocasionales subidas inesperadas de los niveles de glucosa en la sangre. Es importante constatar que, a pesar de sus componentes altamente efectivos, una bomba de insulina no es un dispositivo completamente automático. El ritmo basal y la hora y cantidad de bolos lo determina el médico y el paciente de acuerdo con la información proporcionada por los resultados del autocontrol de glucosa en sangre o con los respectivos sensores de glucosa que se utilizan en la actualidad en conjunto con la bomba de insulina”.

Figura 1. Bomba de insulina *



* Imagen tomada de: Clínica diabetológica Dr. Antuña de Alaiz. Bombas insulina. Carta didáctica del DESG. Educación para personas con diabetes sobre el empleo de dispositivos de alta tecnología. (Versión en Internet). Disponible en: <http://www.clinidiabet.com/es/infodiabetes/bombas/26.htm>

Costos aproximados de la bomba de insulina

1. Costo inicial de la bomba. Depende de la marca de la bomba que se va a adquirir, oscilando entre 5000 y 5.500 dólares americanos.

2. Costo anual aproximado asociado a los accesorios de la misma. Ver tabla 1.

Tabla 1. Costo anual aproximado asociado a los accesorios de la bomba de insulina

Tipo de terapia	Costo anual de insulina *	Costo anual de accesorios **	Costo total
Jeringas. Insulina inyectada	\$720 - \$1,164	\$288 - \$332	\$1,008 - \$1,496
“Pen”-insulina inyectada	\$2,592 - \$3,960	\$336	\$2,938 - \$4,296
CSII	\$720 - \$1,164	\$1,554 - \$4,234	\$2,274 - \$4,234

* Se basa en la administración de 50 u de insulina de acción rápida por día, o consumo mensual de 1,500 u. Precios se basan en las cifras de retail acumuladas en Seattle, Washington.

** Costo anual de accesorios figurando el uso mensual de 100 jeringas o 100 agujas “Pen” o el estimado mensual del set de la bomba de infusión de insulina (11).

De acuerdo con lo estipulado en la carta didáctica del DESG (10), el uso de la bomba de insulina posee una serie de ventajas y desventajas, las cuales se describen a continuación.

Ventajas clínicas de la CSII

- Disminución de los episodios hipoglucémicos.
- Variabilidad reducida de los valores de glucosa.
- Reproducibilidad aumentada de la acción de insulina.
- Mayor flexibilidad en el estilo de vida (aumento de libertad en la or-

ganización de las actividades diarias y en el tratamiento de hechos no planificados. Por ejemplo, ejercicios, comidas, etc.

- Menos inyecciones de insulina.
- Disminución en la dosis total de insulina, comparada con la que se utiliza previamente en la terapia intensiva (alrededor de un 40% en el T2DM).

Desventajas de la CSII

- Visibilidad del dispositivo.
- Se requiere mayor compromiso y atención que con las inyecciones múltiples diarias.

- Posibles fallos mecánicos y electrónicos.
- Costo de la bomba y sus suministros.

Riesgos específicos asociados a la CSII (10, 12, 13)

- 1- *Cetoacidosis*. Es una complicación que puede desarrollarse en pocas horas en el paciente tipo 1, la cual se podría deber a un mal funcionamiento de la bomba, del sistema de infusión (como la obstrucción del catéter subcutáneo), y/o falta de atención del paciente. Esto puede ser minimizado en pacientes bien preparados y con un buen apoyo de equipo.
- 2- *Infecciones*. Podría darse un foco de infección en el punto de inserción del catéter, pero no presenta un riesgo grave de salud. Esto puede disminuirse si el paciente sigue las reglas para el recambio regular del catéter, cambio del lugar de inserción e higiene, por supuesto.
- 3- *Dermatitis alérgica*. Podría darse en personas alérgicas al látex.
- 4- *Lipodistrofia severa*. Raramente asociada a la CSII. Su presencia puede ser motivo para suspender este mecanismo de infusión.
- 5- *Aumento de peso*. Es un problema como en todos los regímenes intensivos de insulina. Podría evitarse mediante consejos correctos sobre nutrición y actividad física.

Recomendaciones adicionales

El paciente debe estar equipado con un *kit* de supervivencia de la CSII, especialmente cuando está de viaje. Éste puede contener, por ejemplo, pilas de reserva, catéteres, insulina de acción larga y corta, jeringuillas de insulina y glucagón.

Sensores de glucosa

Una de las grandes limitaciones para el control de la diabetes es el autocontrol glucémico. Por muchos años se ha buscado un método fiable para determinar las concentraciones de glucosa sanguínea de manera no invasiva, siendo esto una labor larga y tortuosa (14).

En la actualidad existen diferentes tipos de sensores (figura 2); entre los más modernos hasta el momento se encuentran los que están conectados con la bomba de insulina, de tal manera que la bomba puede disminuir o incrementar la infusión basal de las 24 horas de acuerdo a lo recomendado por el médico, según el rango de picos hipo o hiperglucémicos.

Por otro lado, están los sensores que pueden ser utilizados por pacientes con o sin bomba de insulina y que se insertan de igual manera en forma subcutánea en la piel y se realiza un censo de glucemias en 72 horas.

Las expectativas de los diabéticos hacia estos dispositivos son altas y en ocasiones excesivas. La continua vigilancia de glucosa en la sangre talvez

cambiará su calidad de vida, aunque no necesariamente a una mejor. Posiblemente, también mejore la calidad de control de glucosa, sobre todo en aquellos con cambios impredecibles por la noche, ya sean de hiper o hipoglucemia (15, 16).

Figura 2. Sensores de glucosa



Comentarios

La CSII es un tipo de terapia de gran ayuda en los pacientes diabéticos tipo 1, mujeres embarazadas y diabéticos tipo 2 tratados con dosis altas de insulina, debido a que éstas pueden disminuir hasta en un 40% de la dosis total inyectada.

Sin embargo, se debe considerar siempre que pese a su excelente funcionalidad el paciente deberá tener la voluntad necesaria para: su automonitoreo habitual, cumplir con las medidas bási-

cas de higiene para cambios adecuados de catéteres y depósitos, respetar la dosificación adecuada de insulina, el régimen nutricional y la actividad física, además de contar con un adecuado apoyo médico y/o de enfermería, porque de lo contrario su control metabólico no se efectúa. Si no se cumplen estos requisitos no se justifica de ninguna manera el costo-beneficio de esta terapéutica.

Sin duda alguna, la terapia mediante bomba de insulina ofrece una oportunidad para resolver problemas concretos de la administración cotidiana de insulina, debido a su facilidad de aplicación, su flexibilidad y su mecanismo de liberación de insulina, tan similar a un páncreas artificial.

Bibliografía

1. Fernández M, Triplitt C, Wajcberg E, Sriwijkalmol A, Musi N, Cusi K, *et al.* Addition of pioglitazone and ramipril to intensive insulin therapy in type 2 diabetic patients improves vascular dysfunction by different mechanisms. *Diabetes Care* 2008; 31:121-127.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, *et al.* Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 22:2643-265.
3. Tsui E, Barnie A, Ross S, Parkes R, Zinman B. Intensive insulin therapy with insulin lispro: a randomized trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injection. *Diabetes Care* 2001; 24:1722-1727.

-
4. Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Danne T, Kaufman F, European Society for Paediatric Endocrinology, *et al.* Use of insulin pump therapy in the pediatric age-group. Consensus statement from the European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007; 6:1653-1662.
 5. Swan K, Weinzimer S, Dziva J, Steil G, Voskanyan A, Steffen A, *et al.* Effect of puberty on the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:44-46.
 6. Weinzimer S, Ternard C, Howard C, Chang C, Becker D, Laffel L, *et al.* A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31(2):210-216.
 7. Leichter SB, Schreiner ME, Reynolds LR, Bolick T. A long-term follow-up of diabetic patients on insulin pumps: considerations for future clinical application. *Arch Intern Med* 1985; 145:1409-1412.
 8. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. *Diabetes Care* 2002; 25:593-598.
 9. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2003; 26:1079-1083.
 10. Clínica diabetológica Dr. Antuña de Alaiz. Bombas insulina. Carta didáctica del DESG. Educación para personas con diabetes sobre el empleo de dispositivos de alta tecnología. (Versión en Internet). Disponible en: <http://www.clinidiabet.com/es/infodiabetes/bombas/26.htm>
 11. Kanakis S, Watts C, Leichter S. The business of insulin pumps in diabetes care: Clinical and economic considerations. *Clinical Diabetes* 2002; 20:214-216.
 12. Elasy Tom. Insulin pump. *Clinical Diabetes* 2007; 25:41-42.
 13. Wood J, Moreland E, Volkening L, Sroven B, Butter D, Laffel L. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2355-2360.
 14. Wolpert H. The nuts and bolts of achieving end points with real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2008; S2:146-149.
 15. Kovatchev B, Gonder-Frederick L, Cox D, Clarke D. Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors. *Diabetes Care* 2004; 8:1922-1929.
 16. Satish G, Howard Z, Sherwyn S, Bailey T, Kaplan R, Ellis S, *et al.* Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous real-time continuous glucose sensor. *Diabetes Care* 2006; 29:44-50.
 17. Lange K, Danne Th. Tratamiento con bomba de insulina en niños y adolescentes: riesgos y ventajas. *Diabetes Voice* 2007; 3:27-30.
 18. Ritzholz M, Smaldone A, Lu J, Castillo A, Wolpert H, Weinger K. Perceptions of psychosocial factors and the insulin pump. *Diabetes Care* 2007; 30:549-554.
 19. Zisser H. Quantifying the impact of a short-interval interruption of insulin pump infusion sets on glycemic excursions. *Diabetes Care* 2008; 31:238-239.

CAPÍTULO 12

MANEJO DE LA DIABETES MELLITUS EN EL EMBARAZO

Carlos Arguedas Ch., Fernán Robles, Iris Martínez E.

El manejo de la Diabetes Mellitus en el embarazo es muy importante y ha creado expectativas y algunos mitos. En general, debe existir una compenetración muy grande entre el diabetólogo y el obstetra para tener éxito en el manejo de esta enfermedad.

En el presente capítulo se desarrollarán de forma sencilla los siguientes aspectos, con base en la experiencia de los autores:

DM-1 + Embarazo
DM-2 + Embarazo
DM Gestacional

DM-1 + Embarazo

Existe el propósito de que todas las pacientes con DM-1 y DM-2 logren su embarazo en estado de euglicemia. Sin embargo, pese a la educación que reciben las pacientes en Costa Rica, en su gran mayoría no planifican el embarazo, difícil de entender que esto no se logre, sobre todo en las DM-1, ya que reciben un curso formal de preparación para el embarazo.

En la tabla 1 se observa la diferencia entre el número de mujeres que planifi-

can el embarazo en Costa Rica y quienes lo hacen en Holanda.

Tabla 1. Comparación de porcentajes de planificación del embarazo en Costa Rica y Holanda

País	Porcentaje
Costa Rica	10%
Holanda	85%

Algunos aspectos relevantes a considerar sobre este tema son:

- Una vez que la mujer se encuentre en estado de embarazo el objetivo fundamental consiste en llegar a tener Hb glicada inferior a 7%. Además, los picos de preprandio deben ser normales (60-100 mg) y los posprandiales no superiores a los 120-130 mg.
- Implica el embarazo en la DM-1 un rígido autocontrol diario y con frecuencia es necesaria una glucemia más entre las 2 y las 3 horas de la mañana, para poder determinar mejor las necesidades de insulina.

- El diabetólogo debe controlar a la paciente cada 4 semanas hasta la semana 32, y de ahí en adelante cada 15 días.
- El obstetra debe hacer un control muy parecido al realizado por el diabetólogo, acompañado de ultrasonido y valoración del crecimiento fetal. Las pacientes deben completar su estudio con un fondo de ojo (hecho por un oftalmólogo) y tener determinación de creatinina, ácido úrico y proteínas en la orina de 24 h en cada cita.
- Cualquiera determinación de presión arterial superior a los 130/80 mmHg debe recibir tratamiento farmacológico inmediato, de preferencia con alfa-metildopa o calcioantagonistas y betabloqueantes. Los ICAs y ARAII no deben utilizarse en el embarazo; si la paciente los estaba tomando deben suspenderse de inmediato.
- Todas las pacientes deben recibir 100 mg de ASA (prevención de pre-eclampsia) y ácido fólico 1 mg (prevención de la malformación neural).
- Por lo general, en el primer trimestre no es necesario hacer cambios en el esquema de insulina, el cual debe ser siempre intensificado. Las modificaciones se inician a partir del segundo trimestre y son necesarias de acuerdo a los resultados del autocontrol. El aumento de insulina es progresivo en el segundo y tercer trimestre en la gran mayoría de los casos. La relación entre el diabetólogo y el obstetra hace que esto ocurra sin ningún contratiempo.
- La paciente debe vigilar muy bien su peso y el aporte nutricional debe ser balanceado, rico en frutas y legumbres.
- La vía de parto es decisión del obstetra. El control de estas pacientes debe efectuarse en servicios donde hallan equipos para manejar el hoy denominado “embarazo de alto riesgo” (1-4).

¿Cuál es el mejor autocontrol, preprandio o posprandio?

No se cuenta en realidad con una posición documentada de preferir uno sobre otro, aunque algunas personas piensan que el autocontrol posprandial pudiera ser mejor. En la decisión pesa mucho la educación del paciente para llevarlo a cabo.

El otro aspecto es una pregunta científica: ¿disminuye significativamente la macrosomía con el autocontrol posprandial o esto solo está relacionado al buen control metabólico, independientemente del tipo de autocontrol? Ya sea el autocontrol pre o posprandial, todo va depender de la relación médico paciente, la cual resulta fundamental (5-7).

Tabla 2. Ejemplo de dosis de autocontrol

AD	AA	AC	3 AM
100 mg/dl	110 ml	160 ml	120 ml
8 u	8+2 u	8 u	4 u
100 ml	118 ml	120 ml	115 ml

Como puede observarse en la tabla 2, se corrigió al agregar 2 a 4 unidades antes de la comida, dosis que se debería repetir al día siguiente. Nada puede ser tan estricto y todo dependerá mucho de la experiencia.

Una vez resuelto el parto es “normal” que los requerimientos de insulina regresen a las necesidades del primer y segundo trimestre, dosis con las cuales deben ser dadas de alta y tener una consulta lo antes posible para valorar el esquema de insulina (8).

¿Cuál es la calidad de control obtenido?

En Costa Rica, el control de hemoglobina glicada (A1c) durante el embarazo (gold estándar) es el objetivo en el ser-

vicio de medicina interna y el servicio de obstetricia. Este ha sido del 7.13% en todo, comparable a otras experiencias (ver tabla 3).

Tabla 3. Hemoglobina glicada promedio de control en embarazadas

País	Promedio HbG
Costa Rica	7.13%
EEUU	7.10%
Inglaterra	7.4%
Holanda	7.0%

Debe recordarse que según el informe del trabajo del RU solo el 30% de las pacientes con DM-1 y DM-2 lograron dicho control.

Malformaciones

La malformación del tubo neural ha desaparecido con el empleo del ácido fólico, un miligramo diario que la paciente debe estar ingiriendo antes y después del embarazo (ver tabla 4).

Tabla 4. Malformaciones

País	Anomalías congénitas	Mortalidad perinatal	Macrosomía
Costa Rica	10%	---	30%
Holanda	8.8%	2.8%	45%

Macrosomía

Queda este problema como insoluble hasta la actualidad. En general, los productos macrosómicos tuvieron mayor cantidad de insulina para tratamiento y una hemoglobina glicosilada más elevada durante el embarazo.

Hipertensión arterial

La presentación de la preeclampsia es frecuente, pero en estos últimos años también se ha instaurado el empleo previo y durante el embarazo de la aspirina, que es la medida preventiva más importante, además de ser la más barata.

Proteinuria

Hay poco escrito sobre la evolución de la micro y macro proteinuria del embarazo, a pesar de que se ha visto un aumento de ésta con el progreso del embarazo. Algunas pacientes han pasado de micro a macroproteinuria y no se cuenta con una actitud específica para su combate. Generalmente, la proteinuria regresa a su "estatus basal" después del alumbramiento (9-10).

Insulinas

Se podría afirmar que todavía no hay suficiente experiencia y sí preocupaciones para el empleo de los análogos durante el embarazo. Las insulinas biosintéticas en uso son ideales, seguras y mejor conocidas por la gran mayoría de los médicos y enfermeras en el mundo (11-13).

El manejo de la DM-2 durante el embarazo no difiere grandemente del control de la DM-1; sin embargo, debe tomarse en cuenta que pueden y deben existir modificaciones de la insulina de acuerdo a los resultados de la hemoglobina glicada y esto solo se va a saber con los resultados del autocontrol, que es imperioso que se efectúe también en la DM-2 más embarazo (14-17).

Existe gran polémica sobre el manejo de la diabetes gestacional. Hay escuelas que propugnan que toda diabetes gestacional debe ser manejada con insulina, ya sea basal o pre-prandial o post prandial; no obstante, hay grupos que piensan que la metformina tiene un espacio importante en el tratamiento de la DM gestacional (18-20).

En estos últimos años, en Costa Rica se ha tenido experiencia en el manejo del síndrome metabólico y embarazo con metformina y se ha observado un buen control metabólico, sin complicación para el producto.

Comentario

La relación entre el diabetólogo y el obstetra, junto a la educación de la paciente es lo fundamental para tener éxito en el manejo de la diabetes en el embarazo. Debe insistirse en la planificación del mismo, así como en la toma de ácido fólico y aspirina.

Con base en la experiencia, se considera que los esquemas intensificados con insulina cristalina y basal son los ideales en la DM-1. En la DM-2 muchas de las pacientes pueden mantenerse con una o dos dosis de NPH, pero algunas de éstas van a necesitar intensificación.

Queda duda respecto a si la diabetes gestacional debe ser tratada con insulina o si las drogas orales van a reclamar un espacio a futuro.

Bibliografía

1. Evers IM de Valk HW, Visser GH. Risk of complications of pregnancy in women with type 1 diabetes: nationwide prospective study in the Netherlands. *BMJ* 2004; 328:915-920.
2. Hospital México. Servicio de Medicina Interna. Archivos. San José, Costa Rica, 2008.
3. Hillman N, Herranz L, Vaquero PM, Villarroel A, Fernández A, Pallardo LF. Is

pregnancy outcome worse in type 2 than in type 1 diabetic women? *Diabetes Care* 2006; 29:2557-2558.

4. Temple RC, Aldridge VJ, Murphy HR. Prepregnancy care and pregnancy outcome in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 28:1744-1749.
5. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose (Consensus Statement). *Diabetes Care* 2001; 24:775-778.
6. Gabbe SG, Graves C. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:857-868.
7. Casson IF. Pregnancy in women with diabetes: after the CEMACH report, what now? *Diabet Med* 2006; 23:481-484.
8. Josse J, James J, Roland J. Diabetes control in pregnancy: who takes responsibility for what? *Prac Diab Int* 2003; 20:290-293.
9. Murphy H, Raymon G, Du Feield K, Lenus K, *et al.* Changes in the glycemic profiles of women with type 1 and type 2 diabetic during pregnancy. *Diabetes Care* 2007; 30:2785-2791.
10. Kitzmiller J, Block J, Brown F, Catalano P, Conway D, Coustan D, *et al.* Managing pre-existing Diabetes for pregnancy. Summary of evidence and consensus recommendations for care. ADA. *Diabetes Care* 2008; 31:1060-1078.
11. Singh C, Javanovic L. Insulin analogues in the treatment of diabetes in pregnancy. *Obst-Gynecol Clin NA*, 2007; 34:275-291.
12. Javanovic L, Pettitt B. Treatment with insulin and its analogs in pregnancies complicated by diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(S2):S220-S224.
13. McElduff A, Ross GP, Lagstrom JA, Champion B, Flack JR, *et al.* Pregestational diabetes and pregnancy: an Australian experience. *Diabetes Care* 2005; 28:1260-1261.

-
14. Macintosh MC, Fleming KM, Bailey JA, Doyle P, *et al.* Perinatal mortality and congenital anomalies in babies of women with type 1 or type 2 diabetes in England, Wales and Northern Ireland: population based study. *BMJ* 2006; 333:177-181.
 15. Feig DS, Palda VA. Type 2 diabetes in pregnancy: a growing concern. *Lancet* 2002; 359:160-169.
 16. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:323-328.
 17. Dunne F, Brydon P, Smith K, Gee H. Pregnancy in women with type 2 diabetes: 12 years outcome data 1990-2002. *Diabet Med* 2003; 20:734-738.
 18. Javanovic L. Point: oral hypoglycemic agents should not be used to treat diabetic pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30:2976-2979.
 19. Coetzee E. Counterpoint: oral hypoglycemic agents should be used to treat diabetic pregnant women. *Diabetes Care* 2007; 30:2980-2982.
 20. Rowan J, Hague W, Gao W, Battin M, Moore P. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(19):2003-2015.

CAPÍTULO 13

HIPOGLUCEMIAS

*Carlos Arguedas Ch., Francisco Jiménez B.,
Milena Castillo C., Carlos Sancho R.*

Desde que se puso en práctica la terapia con insulina para tratar la diabetes mellitus, la hipoglucemia ha sido el efecto más limitante de su empleo, balanceado siempre entre el beneficio y el efecto deletéreo de su aplicación; sin embargo, con la evolución de los métodos de autocontrol en los años ochenta se creyó que este problema podría ser dominado, pero fue una vana esperanza.

El DCCT (1), estudio que arrojó nuevos conocimientos, mostró que al intensificar los tratamientos con insulina la hipoglucemia apareció como la mayor limitante de los mismos, a tal grado que hubo una clara advertencia de limitar la terapia intensificada con insulina en aquellos jóvenes que tuvieran hipoglucemias mayores frecuentes.

Por tradición, se ha señalado que la hipoglucemia es un problema menor en la DM-2, pero también este concepto puede ser debatido. La última década ha señalado que la terapia con insulina va en aumento en la DM-2, lo que trae consigo mayor frecuencia de hipoglucemia. Se debe recordar que en Costa Rica ya hay un 40% de DM-2 bajo terapia insulínica y que las terapias de intensificación crecen en este grupo (2-7).

Existe un gran espacio de controversia de si los análogos cortos y largos de insulina son “per se” menos productores de hipoglucemias que las insulinas convencionales. Esto será analizado en el presente capítulo, ya que es importante pronunciamientos más definidos (8-11).

Prevalencia de la hipoglucemia en la DM-1

La mayoría de los pacientes con DM-1 poseen experiencias con la hipoglucemia. Algunos autores señalan que más del 90% de éstos las viven. En nuestra clínica diaria hay interés de anotar el número de hipoglucemias aproximadas habidas en el lapso de las consultas, pero existe un hecho real y práctico; por lo general, los pacientes que no informan de hipoglucemias tienen pésimos controles, reflejados por Hb A1c > al 9%, que en nuestra experiencia ocupan entre el 20 y el 30%, y en ellos, como es lógico, no existe un informe de hipoglucemias.

La práctica muestra también algunos aspectos de importancia. Por ejemplo, ¿será posible predecir la hipoglucemia (12, 13)? La respuesta suele ser afirmativa. Primero, en la clínica, los pacientes con hipoglucemias poseen por

lo general antecedentes de ésta; además, el autocontrol es un buen pronosticador, y glucemias en 60 mg o menos en días cercanos a la toma actual pueden señalar el peligro y esto es fácil de corroborar hoy en día en la memoria de los glucómetros. Otros autores han señalado que los niveles de hemoglobina glicosilada A1c en rango < al 6% o menos, deben advertirnos sobre el peligro para efectuar correcciones. La hipoglucemia tiene un impacto clínico en calidad de vida, morbilidad y mortalidad que no debe ser despreciado (14).

Prevalencia de la hipoglucemia en la DM-2

Con base en la experiencia, no se considera real el hecho de que las hipoglucemias en los pacientes con DM-2 tratados con insulinas sean tan frecuentes como en la DM-1. Algunos autores señalan 43 hipoglucemias por año en DM-1 y 16 eventos por año en la DM-2; puede ser que los datos no estén bien recogidos o que se encuentren enmascarados (15), sobre todo en pacientes mayores de 65 años. Lo anterior es admisible si se acepta que alrededor del 40% de los pacientes con DM-2 en Costa Rica reciben insulina como tratamiento y de ellos se cree que sólo un 10-15% hacen hipoglucemias.

Definición de hipoglucemia

Con o sin síntomas, la glucemia normal es oscilante entre 60 y 100 mg/dl al ayuno; así que conceptualmente se está en hipoglucemia con concentraciones de glucosa que son < a 60 mg.

Una **hipoglucemia menor** es aquella que el mismo paciente resuelve.

Una **hipoglucemia mayor** es la que el paciente necesita ayuda para resolverla.

Por lo general, las hipoglucemias menores oscilan entre 60 y 40 mg, mientras que las hipoglucemias mayores caen siempre en el rango de los 40 mg o menos.

*Glucemia Normal: 60-100 mg (ayuno)

*Hipo menor: 60-40 mg

Hipo mayor: <40 mg

*Por lo general son coincidentes

Síntomas neurogénicos (causados por falla del nivel de glucosa)

- Escalofríos.
- Temblores.
- Ansiedad.
- Nerviosismo.
- Palpitaciones.
- Frialdad.
- Sudoración.
- Boca seca.
- Sensación de hambre.
- Dilatación pupilar.

Síntomas neuroglucopénicos (causados por privación de glucosa cerebral)

- Trastornos mentales.
- Irritabilidad.
- Confusión.
- Retardo de respuesta.

- Dificultad para hablar.
- Parestesias.
- Cefalea.
- Estupor.
- Convulsiones.
- Coma.
- Muerte.

Fisiopatología de la hipoglucemia

- El organismo de inmediato trata de resolver el problema de la hipoglucemia y su principal objetivo consiste en evitar la neuroglucopenia.
- Normalmente la glucemia baja en la noche y madrugada a cifras mínimas de 70 mg. Este fenómeno de madrugada es fisiológico y hace andar en ese momento al sistema contra regulador, que consiste en la liberación de hormonas neuroendocrinas y anti-insulina. Además, se estimula al sistema autonómico para proteger al cerebro de la hipoglucemia. Este es el juego de todos los días (16, 17).
- El fenómeno contra regulador consiste en la supresión de la secreción de insulina y en la estimulación de la secreción de glucagón por el páncreas, producción de epinefrina por la médula adrenal y norepinefrina por los nervios simpáticos terminales, post gangliónicos y cortisol por la corteza adrenal y hormona de crecimiento por la glándula hipófisis. En los humanos la inhibición de la secreción de insulina es la defensa inicial cuando la glucosa en el plasma alcanza concentraciones menores a 70 mg (18).
- El glucagón y la epinefrina son los primeros actuantes en la terna contra la hipoglucemia. El glucagón incrementa la producción de glucosa por hígado vía glucogenolisis y gluconeogénesis, produciendo tres sustratos de carbono para producir glucosa (lactato, piruvato, alanina y glicerol). La epinefrina también puede agudamente aumentar la producción de glucosa; actúa parecido al glucagón, pero además estimula la producción de glucosa por la médula renal (19-21).
- La epinefrina tiene una importante función fisiológica, que consiste en reducir la toma de glucosa por el músculo. Cuando la hipoglucemia se prolonga se puede observar cómo se sacrifica la toma de glucosa por los tejidos, en defensa de la concentración sanguínea. Es un buen ejemplo el insulinoma.
- La activación del sistema nervioso simpático por aumento de catecolaminas resulta en un incremento de lipólisis en los adipositos, aumentando la liberación de ácidos grasos libres, dando como resultado un significativo sustrato para producir glucosa (los tejidos pueden oxidar ácidos grasos libres y producir glucosa). Buen ejemplo es el feocromocitoma. En conclusión, se ha estimado que los ácidos grasos libres contribuyen con un 25% en la defensa total de la hipoglucemia (22, 23).
- Se ha progresado mucho en los últimos años en interpretar un fenómeno

no que ocurre en la diabetes con insuficiencia renal crónica, conocido como “DM decapitada”, que puede redondear mucho de los conceptos antes expresados. Desde los años 40 se observó que cuando los pacientes con DM hacían insuficiencia renal por nefropatía, entraban en estado de normoglucemia, no produciendo insulina endógena; este fenómeno tiene gran importancia. Hoy se sabe que la médula renal es el segundo productor de glucosa plasmática, “alrededor de un 30%”, y su no producción causa el “fenómeno de decapitación”, por lo que hay que tener mucho cuidado en aplicar insulina de cualquier tipo en estos pacientes. Se conoce todavía más, pues la médula renal es capaz de producir gluconeogénesis y gluconólisis igual al hígado.

- Se debe tener en cuenta que no solo la insulina exógena es capaz de producir hipoglucemias, sino que las drogas llamadas hipoglucemiantes o sensibilizantes también son capaces de inducir hipoglucemias graves y aun mortales, y esto es válido sobre todo en los pacientes con insuficiencia renal o hepatopatías crónicas. Las sulfonilureas, las meforminas y las glitasonas tienen esa capacidad y también comienza observarse con el empleo de incretinas, ya sean análogos o inhibidores de las 5DTP (24).
- Cabe preguntarse si las hipoglucemias mayores son diferentes en la DM-1 y en la DM-2. Convendría recordar que hace muchos años

se dijo que debido a la afección total del islote los DM-1 poseen una enfermedad biohormonal, es decir, hiposecreción de insulina e hiposecreción de glucagón. Este fenómeno “en teoría” no debiera ocurrir en la DM-2, donde la secreción de glucagón estaría preservada (25-28).

Todo lo mencionado anteriormente es un tanto teórico, porque en la práctica, ante una hipoglucemia mayor, poco filosofamos sobre esto y lo importante es volver a la normoglucemia (29, 30).

Problema de la hipoglucemia en Costa Rica

Al respecto se tienen dos referencias de importancia, la de Jiménez B. F. (31), que informa alrededor de 10 episodios de hipoglucemias mayores por mes en el servicio de emergencia de un centro médico, y la de Richmond E. (32), que informa que el número de hipoglucemias mayores en un hospital pediátrico es inferior al del hospital de adultos.

Amiel y colaboradores (17) señalan que los DM-2 con más de 5 años de evolución sufren alrededor de un 25% de hipoglucemias mayores, dato que pareciera ser muy alto. En el Reino Unido se informa de 5 mil casos de hipoglucemias mayores en pacientes que consumen sulfonilureas.

No se cuenta en Costa Rica con datos de costos por la hipoglucemia mayor; pero en el Reino Unido se estima que la admisión por ésta tiene un costo aproximado de \$1.800 (33).

Tratamiento

1. *Prevención*

- Lo más importante es la educación para el paciente y el núcleo familiar, recordándoles que todas las insulinas son capaces de producir hipoglucemias (conocidas comúnmente como “bajonazos de azúcar”, léxico ideal de explicación) y que también lo pueden hacer las pastillas (34-36).
- Advertir además, con firmeza, de la importancia de las ingestas y de los refuerzos siempre a las mismas horas. El paciente debe comunicar en autobuses, barcos y aviones que es diabético y que le puede suceder este problema.
- Advertir en la escuela primaria a directores y maestros que el niño (a) es diabético; igual a directores y profesores en colegios y universidades, así como en el trabajo. Ningún diabético puede ser excluido o limitado en sus consultas de control.
- Todo diabético debe viajar con una solución azucarada que le permita salir del problema en forma rápida. Debe insistirse en que los glucómetros actualmente son exactos y rápidos (en menos de 5 segundos determina el nivel de la glucosa sanguínea).
- Es muy importante que los médicos y las enfermeras aprendan a conocer el riesgo de hipoglucemia e igual debe dominarlo el paciente y la familia. De hecho, el paciente

debe conocer los resultados de la hemoglobina glicada y de su auto-control (37).

- Todos los pacientes diabéticos deberían tener una identificación en sus cuellos.
- Aún con todas estas recomendaciones la hipoglucemia se puede presentar. Hay variantes de sensibilidad y humanas de percepción de las hipoglucemias que pueden ser conflictivas.

2. *Manejo de las crisis*

- La hipoglucemia menor es de fácil solución y se resuelve con un jugo azucarado. El paciente de inmediato debe valorar por qué la hizo, en base a la Hb Glicada y los recuerdos del glucómetro. Debe revisar su alimentación y especialmente el ejercicio.
- La hipoglucemia mayor es otra cosa; lo que se hace hasta ahora es emplear en forma endovenosa soluciones de glucosa al 50% rápida (100 ml), luego soluciones al 10% y por último soluciones glucosadas al 5%. El clínico debe recordar los mismos consejos que se expresaron en el párrafo anterior, pero sobre todo tener en cuenta la insuficiencia renal crónica, en donde la solución de glucosa debe mantenerse por días y saber si hay o no una neoplasia de fondo.
- Es necesario también hacer una sugerencia a las autoridades en

salud, sobre la necesidad de contar con glucagón. La rapidez con que se resuelven las crisis mayores son de gran trascendencia. Los DM-1 deberían tener este medicamento, especialmente para los viajes de larga distancia. También deberían contar con él los servicios de emergencias, tanto públicos como privados. Este medicamento es el más selectivo para tratar las hipoglucemias mayores (38).

- Valorar la causa desencadenante siempre:
 - No ingirió alimentos.
 - Se aplicaron más dosis de insulina o hizo modificación de dosis.
 - Tomó licor, sedantes o drogas.

Bibliografía

1. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complication in insulin-dependent diabetes mellitus. *NEJM* 1993; 329:977-986.
2. The U.K. Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complication in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352:837-853.
3. Cryer PE. Hypoglycaemia: the limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetología* 2002; 45:937-948.
4. Amiel, SA, Dixon R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25:01-10.
5. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycaemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902-1912.
6. Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. *Med. Clin North Am* 2004; 88:1107-1116.
7. Segal SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:724-733.
8. García L, Lamas C, Tuset MJ, Alonso M, Barrio R. Treatment with the insulin analogue lispro in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: evaluation over a 3 year period. *Diabetes Nutr Metab* 2002; 15:7-13.
9. Mohn A, Matyka K, Harris DA, Ross KM, Edge JA, Dunger DB. Lispro or regular insulin for multiple injection therapy in adolescence: differences in free insulin and glucose levels overnight. *Diabetes Care* 1999; 22:27-32.
10. Colino E, López-Capapé M, Golmayo L, Álvarez MA, Alonso M, Barrio R. Therapy with insulin glargine in toddlers, children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70:1-7.
11. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004; 27:1554-1558.
12. Cox D, Gonder-Frederich L, Ritterban L, Clarke W, Kovatchev B. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30:1370-1373.
13. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51:724-733.
14. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia- a

-
- prospective population based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111:364-369.
15. UK Hypoglycaemia Study Group. Examining hypoglycaemic risk in diabetes: effect of treatment and type of diabetes. *Diabetologia* 2007; 50:1140-1147.
 16. Cryer PE. Hypoglycemia: pathophysiology, diagnosis and treatment. New York, Oxford University Press. 1997.
 17. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Tamborlane WV. Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 1988; 37:901-907.
 18. Spyer G, Hattersley AT, MacDonald IA, Amiel S, MacLeod KM. Hypoglycaemic counter-regulation at normal blood glucose concentrations in patients with well controlled type 2 diabetes. *Lancet* 2000; 356:1970-1974.
 19. Diedrich L, Sandoval D, Davis SN. Hypoglycemia associated autonomic failure. *Clin Auton Res* 2002; 12:358-365.
 20. Cryer PE. Current concepts: diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004; 350:2272-2279.
 21. Davis SN, Tate D. Effects of morning hypoglycemia on neuroendocrine and metabolic responses to subsequent afternoon hypoglycemia in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:2043-2050.
 22. Gold AE, Deary IJ, Frier BM. Recurrent severe hypoglycaemia and cognitive function in type 1 diabetes. *Diabet Med* 1993; 10:503-508.
 23. Lincoln NB, Faleiro RM, Kelly C, Kirk BA, Jeffcoate WJ. Effect of long-term glycemic control on cognitive function. *Diabetes Care* 1996; 19:656-658.
 24. Briscoe V, Davis S. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: physiology, pathophysiology, and management. *Clinical Diabetes* 2006; 24:115-121.
 25. Cryer PE, Childs BP. Negotiating the barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Spectrum* 2002; 15:20-27.
 26. Heller SR, Amiel SA, Mansell P. Effects of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 1999; 22:1607-1611.
 27. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, Garg SK, Mecca TE, Wilson CA. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:639-643.
 28. Shlomit S, Phillip M. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008; 31:121-124.
 29. Cryer PE. Hypoglycemia risk reduction in type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109:412-423.
 30. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *AJM* 1991; 90:450-459.
 31. Jiménez F. Comunicación personal. Servicio Medicina Interna, Hospital México. San José, Costa Rica, 2008.
 32. Richmond E. Comunicación personal. Servicio Endocrinología Hospital Nacional de Niños. San José, Costa Rica, 2008.
 33. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Incidence and costs of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2002; 25:2109.
 34. The Diabetes Research in Children Network Study Group. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006; 29:2200-2204.
 35. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, *et al.* Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible

-
- multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112:559-564.
36. Greco D, Angileri G. Drug induce severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients age 89 years or older. *Diab Nutr Metab* 2004; 17:23-26.
37. American Diabetes Association (ADA) Workgroup on Hypoglycaemia. Defining and reporting hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:1245-1249.
38. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W. *et al.* Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1176-1180.

CAPÍTULO 14

EFFECTOS ADVERSOS DE LA APLICACIÓN DE INSULINA

Milena Castillo C., Carlos Arguedas Ch.

Introducción

La insulina, al igual que cualquier otro medicamento, tiene el riesgo de generar efectos secundarios. Algunos de estos efectos lograron disminuirse a partir de la década de los setenta, fecha en que se introdujeron las nuevas preparaciones insulínicas. En este capítulo se abarcan tres de las reacciones más frecuentes, como son la lipodistrofia, las alergias a la insulina y la indeseada “muerte en cama”.

Lipodistrofia

Dentro de las reacciones locales más frecuentes de la insulina se describe la lipodistrofia. Su mayor prevalencia se generó antes del surgimiento de las insulinas purificadas en la década de los setenta, la cual se consideró secundaria a las “impurezas” de las preparaciones insulínicas. Se estima que aproximadamente del 10 al 55% de todos los diabéticos en terapia con insulina presentaban tal complicación (1).

Se describen dos variedades de lipodistrofia: la lipoatrofia y la lipohipertrofia. La lipoatrofia consiste en la atrofia total de tejido graso subcutáneo en el sitio de la inyección o en sus alrededores. Clínicamente se evidencia como un área deprimida de la piel normal,

que ocurre de manera más frecuente en los brazos y en los muslos, pero se puede presentar en cualquier sitio de aplicación.

La lipohipertrofia consiste, por el contrario, en el aumento del tejido subcutáneo en las áreas de inyección, como consecuencia de la aplicación reiterada de la insulina en el mismo sitio. Clínicamente se producen nódulos blandos anestésicos, constituidos por tejido adiposo o tejido adiposo-fibroso en brazos, abdomen, muslos y glúteos (1).

La lipoatrofia es considerada como un efecto adverso inmunológico local, que surge como consecuencia de la aplicación misma de la insulina. Su mecanismo fisiopatológico es parcialmente desconocido; sin embargo, desde 1980 se plantea una elevada producción local del factor de necrosis tumoral α (TNF α), el cual se ha demostrado que altera la diferenciación de los adipocitos en el tejido subcutáneo (2, 3). Por otra parte, también se han encontrado cambios histológicos como el depósito de IgA y C3, así como la presencia de títulos elevados de anticuerpos antiinsulina, de los cuales no se conoce bien su mecanismo de acción, pero sí su evidencia, principalmente en los casos con insulina humana (4, 5).

Este planteamiento patogénico se propuso desde la descripción de los primeros casos. En 1993 se escribe que existen evidencias de que estas lesiones tienen una patogénesis inmune, debido a que la lipoatrofia coincide en un 15% con reacciones alérgicas locales a insulina; además, porque los esteroides intralesionales pueden reducir la atrofia. Por último, se apoya en el argumento de que la incidencia de estos efectos secundarios se redujo con el desarrollo de las insulinas purificadas (1).

Por otra parte, la causa de la lipohipertrfia es desconocida; sin embargo, se plantea que sea secundaria al efecto anabólico de la insulina a nivel local. Como es conocido, una de las principales acciones de la insulina es la lipogénesis, por lo que se propone que la insulina es la que induce la estimulación del crecimiento del tejido adiposo a nivel local.

Complicaciones con los nuevos análogos de la insulina

La lipoatrofia es una complicación cutánea de la terapia insulínica, que ha sido extremadamente rara después de la introducción de la insulina humana recombinante (6). No obstante, con la introducción de los nuevos análogos de la insulina, se han empezado a ver casos cada vez más frecuentes, como se describe a continuación.

Por ejemplo, con la insulina Lispro no se habían reportado complicaciones, hasta que en el 2001 se publican los

dos primeros casos (7). Posteriormente, Ampudia-Blasco y Hasbun en el 2003 informan de un caso singular en una paciente con lipoatrofia ubicada en dos localizaciones diferentes, la cual se encontraba con infusión continua subcutánea con insulina (6). A partir de este caso se confirma la descripción previa, con relación a la inducción de lipoatrofia por la insulina Lispro. En forma interesante, este último caso informado se asoció al uso tanto de la Lispro, como de la insulina humana recombinante.

Este hallazgo reafirma lo sugerido previamente, con relación a que la lipoatrofia es producto de una reacción inmune a los cristales de insulina, donde la respuesta inflamatoria incluye hiperproducción del factor de necrosis tumoral alfa por macrófagos que alteran la diferenciación de los adipositos (8).

Posteriormente, se ha informado una serie de casos similares de lipoatrofia, producidos sobre todo por los diferentes análogos a la insulina, tanto en pacientes con DM-1 como con DM-2 (7, 9, 10).

Recomendaciones terapéuticas

Con base en el hecho de que la lipoatrofia es considerada como un efecto adverso de tipo inmunológico, secundario a la administración de la insulina, es que se han utilizado los corticosteroides como agentes inmunoreguladores, con el objetivo de detener la diferenciación de los adipocitos (2).

Kurmar y colaboradores (11) realizaron un estudio singular, donde se usaron pequeñas dosis de dexametasona en nueve pacientes con marcada lipoatrofia en ambos muslos. La inyección conjunta de insulina más dexametasona se controló con otro grupo al cual no se le administró el esteroide; el 67% del grupo con dexametasona mejoró de forma satisfactoria.

Ramos y colaboradores (2) reportan un caso de lipoatrofia en el brazo derecho, que se resolvió con la aplicación de betametasona en el sitio de la inyección; a la vez, este producto disminuye el riesgo de causar un hipercortisolismo secundario.

Debido a la poca experiencia y a los pocos casos reportados hasta la fecha, es difícil establecer un tratamiento ideal; ya que sería necesario un estudio controlado, multicéntrico que respalde su prescripción.

Figura 1. Zonas de lipoatrofia en abdomen durante el tratamiento con múltiples dosis de insulina *



* Con autorización de Vaquero PM. Paciente con diabetes tipo 1 y con lipoatrofias tratadas con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). Av Diabetol 2006; 22(3):234.

Figura 2. Lipohipertrofia **



** Con autorización de Greca A. Imagen del mes: Lipohipertrofia. (Versión en Internet). Argentina: Clínica-UNR.org; 2006. Disponible en: http://www.clinica-unr.org/Imagen_mes/Imagen_agosto_06.htm

Alergia a la insulina

Las reacciones adversas a la insulina de origen porcino y bovino, fueron muy frecuentes en el pasado. La introducción de la insulina humana recombinante disminuyó significativamente, pero no eliminó las reacciones alérgicas. En la actualidad se reportan en menos del 1% de los pacientes diabéticos tratados con insulina (12).

La sintomatología varía desde un eritema localizado al sitio de inyección hasta una reacción severa generalizada de tipo anafiláctico, pasando por diferentes tipos de rash, angioedema, urticaria, disnea, hipotensión, entre otros (13).

Las reacciones alérgicas a la insulina incluyen reacciones de tipo inmediato mediadas por IgE tipo 3, mediante complejos inmunes (Reacción localizada de Arthus) o reacciones por hiper-

sensibilidad. Por lo general, este tipo de reacciones se presentan en las primeras 6 horas después de la inyección. Se han realizado muestras histológicas de las zonas induradas en el sitio de la inyección, demostrando cambios compatibles con una vasculitis leucocito-clástica (14).

Por otra parte, algunas reacciones se presentan después de 8 a 24 horas secundarias a una hipersensibilidad retardada, generalmente relacionadas con preparaciones de insulina que contienen zinc (15) o protamina (16).

Este efecto secundario de la insulina representa mucha mayor importancia en los pacientes con diabetes tipo 1, debido a su dependencia de la insulina; sin embargo, rara vez la alergia ha tenido una evolución fatal después de una intervención apropiada (17).

La presentación clínica de la alergia a la insulina puede ir desde el rango de síntomas mínimos locales hasta una reacción severa generalizada. Los síntomas mediados por la IgE ocurren inmediatamente después de la aplicación de la insulina. Las reacciones de piel varían desde la forma de eritema, edema en el sitio de la inyección, hasta una reacción generalizada con urticaria y angioedema. También se ha presentado como prurito en las plantas de los pies y las palmas de las manos, generalizándose posteriormente como un “flushing” (enrojecimiento) y ardor generalizado (18).

En casos raros y severos, se ha presentado anafilaxia con disnea e hipotensión (19).

Diagnóstico

El dato más relevante para efectos de diagnóstico es la relación que existe entre la aplicación de la insulina y la aparición de la sintomatología; sin embargo, no en todos los casos existe la certeza de una causa-efecto, dando la posibilidad de que pueda existir otro agente causal o que en realidad se trate de una reacción alérgica. En estos casos, se recomienda corroborar mediante la aplicación de pruebas cutáneas con preparaciones de insulina y de sus aditivos, así como la medición de IgE e IgG específicas, con el fin de excluir otras causas de síntomas alérgicos (20).

Tratamiento

El tratamiento sintomático de primera línea es la terapia antihistamínica. En pacientes que presentan alergia a los componentes de la preparación se pueden usar otros preparados que no contengan el agente específico (21).

Otra alternativa es el uso de los análogos a la insulina; no obstante, se han informado casos de alergia a la insulina lispro, detemir, aspartato y a la glargina (22-25).

Por otra parte, existen reportes que le otorgan mayor potencial alergénico a

los análogos que a la insulina, situación que ha generado puntos muy contradictorios a nivel mundial (26, 27).

Se menciona también, pero no en detalle ni con resultados efectivos, la aplicación de la insulina junto con un glucoesteroide (28). Otro método utilizado con el objetivo de inducir la tolerancia a la aplicación de la insulina es la infusión cutánea continua de la misma. Se han informado casos severos de alergia, en donde se describen los efectos beneficiosos de este tipo de infusión cutánea (25, 29).

Por último, el uso de la inmunoterapia específica es otra opción terapéutica de la que se ha reportado su aplicación en muchos casos (30). La misma consiste en la aplicación de una serie sucesiva de inyecciones subcutáneas de insulina, bajo una monitoreo y una supervisión estricta. La dosis inicial de este tipo de inmunoterapia depende del grado de sensibilización y la duración usualmente es de 2 días. Durante este procedimiento la glucemia es monitoreada y controlada con dieta, hipoglicemiantes orales (en diabéticos tipo 2) o análogos de la insulina con preparaciones diferentes a las utilizadas en la inmunoterapia (20).

En conclusión, la alergia a la insulina es una condición muy poco frecuente, que debe ser manejada en forma integral por parte de equipo tratante de la diabetes, junto con un grupo de alergólogos, independientemente de la severidad de los síntomas y con el objetivo de corroborar su causalidad y buscar la terapia más óptima.

“Muerte en la cama”

Es ampliamente conocido que la gran mayoría de los pacientes diabéticos fallecen por las complicaciones a largo plazo. Sin embargo, en niños y adolescentes portadores de diabetes mellitus tipo 1 y exceptuando la cetoacidosis diabética, gran parte de la mortalidad a corto plazo es debida a “muertes en cama” de forma inexplicable (31). Otras causas menos frecuentes son los accidentes de tránsito; en estudios experimentales se ha corroborado su relación como efecto secundario a la acción insulina y la hipoglucemia (32).

En un estudio donde se recopilaron las causas de muerte en niños diabéticos de 0 a 14 años, en el periodo comprendido entre 1977 y el 2000, figuraron dentro de las primeras causas de muerte la cetoacidosis diabética, encabezando la lista, así como el suicidio, los accidentes y la muerte de cama inexplicable (33).

Después del estudio post- mortem se determinó que la muerte inexplicable fue la segunda causa más común, comprendiendo el 22% de todas las muertes en este cohorte. Esto confirma la observación original dada por Tattersall y Gill (34), donde describe el riesgo de muerte que presentan los pacientes jóvenes durante el sueño, debido a su estado diabético.

Es claro que se descartaron causas como las intoxicaciones, pero se sabe que la determinación objetiva de un estado de hipoglucemia en el postmortem es muy difícil.

Por otra parte, se plantean otros mecanismos como la asociación de alcohol e hipoglucemia, lo que alteraría los sistemas de regulación y contrarregulación; así como igualmente son discutidos los mecanismos potenciales productores de arritmia y muerte en hipoglucemia, como posibles explicaciones fisiopatológicas de este fenómeno tan preocupante en dicho grupo de pacientes (34).

Bibliografía

1. Páez E. Piel y diabetes mellitus. *Dermatología Venezolana* 1993; 31(supl. 1):44-45.
2. Ramos A, Farias M. Human insulin-induced lipoatrophy. *Diabetes Care* 2006; 29:926-927.
3. Reeves W, Allen B, Tattersall R. Insulin induced lipoatrophy: evidence for an immune pathogenesis. *Br Med J* 1980; 280: 1500-1550.
4. Choux R, Bongrand P, Atlan-Gepner C, Farnarier C, Xerri L, Brue T, *et al.* Insulin-induced lipoatrophy in type I diabetes. A possible tumor necrosis factor-alpha-mediated dedifferentiation of adipocytes. *Diabetes Care* 1996; 19:1283-1285.
5. Vaquero PM. Paciente con diabetes tipo 1 y con lipoatrofias tratadas con infusión subcutánea continua de insulina. *Av Diabetol* 2006; 22(3):234.
6. Ampudia-Blasco F, Hasburn B, Carmena R. A new case of lipoatrophy with lispro insulin in insulin pump therapy (Letter). *Diabetes Care* 2003; 26:953-954.
7. Griffin M, Feder A, Tamborlane W. Lipoatrophy associated with lispro in insulin pump therapy (Letter). *Diabetes Care* 2001; 24:174.
8. Jermendy G, Nádas J, Sági Z. "Lipoblastoma-like" lipoatrophy induced by human insulin: morphological evidence for local dedifferentiation of adipocytes? *Diabetologia* 2000; 43(7):955-956.
9. Ampudia-Blasco J, Girbes J, Carmena R. A case of Lipoatrophy with Insulin Glargine. Long-acting insulin analogs are not exempt from this complication. *Diabetes Care* 2005; 28:2983.
10. Arranz A, Andia V, López A. A case of Lipoatrophy with Lispro insulin without insulin pump therapy. *Diabetes Care* 2004; 27: 625-626.
11. Kurmar D, *et al.* Use of dexamethasone in treatment of insulin lipoatrophy. *Diabetes* 1977; 26:296-299.
12. Fernández L, Duque S. Allergy to human insulin. *Allergy* 2003; 58:1317.
13. Blanco C, Castillo R, Quiralte J, Delgado J, García I, de Pablos P, *et al.* Anaphylaxis to subcutaneous neutral protamine Hagedorn insulin with simultaneous sensitization to protamine and insulin. *Allergy* 1996; 51(6):421-424.
14. Mandrup-Poulsen T, Molving J, Pildal J, Rasmussen Ak, Andersen L, Skov BG, *et al.* Leucocytoclastic vasculitis induced by subcutaneous injection of human insulin in a patient with type 1 diabetes and essential thrombocytenia. *Diabetes Care* 2002; 25:242-243.
15. Feinglos MN, Jegasothy BV. "Insulin" allergy due to zinc. *Lancet* 1979; 1:122-124.
16. Raap U, liekenbrocker T, Kapp A, Wedi B. Delayed-type hypersensitivity to protamine as a complication of insulin therapy. *Contact Dermatitis* 2005; 53:57-58.
17. Kaya A, Gungor K, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *J Diabetes Complications* 2007; 21:124-127.
18. Baur X, Bossert J, Koops F. IgE-mediated allergy to recombinant human insulin in a diabetic. *Allergy* 2003; 58:676-678.

-
19. Scheer BG, Sitz KV. Suspected insulin anaphylaxis and literature review. *J Ark Med Soc* 2001; 97:311-313.
 20. Heizerling L, Raile K, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008; 63:148-155.
 21. Rajpar SF, Foulds IS, Abdullah A, Maheshwari M. Severe adverse cutaneous reaction to insulin due to cresol sensitivity. *Contact Dermatitis* 2006; 55:119-120.
 22. Abraham MR, Al-sharafi BA, Saavedra GA, Khardori R. Lispro in the treatment of insulin allergy. *Diabetes Care* 1999; 22:1916-1917.
 23. Airghi L, Lorini M, Tedeschi A. The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2001; 24:2000.
 24. Darmon P, Castera V, et al. Type III Allergy to Insulin Detemir. *Diabetes Care* 2005; 28:2950.
 25. Radermecker Rp, Schenn AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23:348-355.
 26. Dejgaard A, Larsen J, Pedersen CR. Type I and type IV allergy to insulin detemir. *Lancet* 2007; 369:1926-1927.
 27. Sola-Gazagnes A, Pecquet C, M'Bemba J, Larger E, Slama G. Type I and type IV allergy to the insulin analogue detemir. *Lancet* 2007; 69:637-638.
 28. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 634-635.
 29. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:395-397.
 30. Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa T. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61:161-166.
 31. Sartor G, Dahlquist G. Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. *Diabet Med* 1995; 12:607-611.
 32. Cox D, Gonder-Frederick L, Clarke W. Driving decrements in type 1 diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes* 1993; 42:239-243.
 33. Dahlquist G, Källén B. Mortality in childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 10:2384-2387.
 34. Tattersall R, Gill G. Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 1991; 8:49-58.
 35. Greca A. Imagen del mes: Lipohipertrofia. (Versión en Internet). Argentina: Clínica-UNR.org; 2006. Disponible en: http://www.clinica-unr.org/Imagen_mes/Imagen_agosto_06.htm.

Este libro se terminó de imprimir
en el mes de octubre del 2009
en los talleres gráficos de
EDITORAMA, S.A.
Tel: (506) 2255-0202
San José, Costa Rica

N° 20,484