

Opiniones y recomendaciones Tratamiento de la diabetes mellitus con insulina Actualización año 2007

José E. Costa Gil, Graciela Fuente, Ana Lía Cagide, Susana Salzberg, Carlos J. Buso, Miriam Tonietti, Blanca Ozuna.

Grupo de Expertos del documento año 2004: Alvariñas Jorge, Cagide Ana Lía, Caíno Héctor, Calvagno Martha, Conejero Ángela, Costa Gil José E., Damiano Mónica, De Loredo Luis, De Marco Rubén, Ferraro Mabel, Ferrari Norma, Giorgini Daniel, Litwak León E., Mazza Carmen, Roa Rubén, Ruiz María L., Ruiz Maximino, Salzberg Susana.

Coordinadores: Costa Gil José E., De Marco Rubén

Insulinas en la Argentina

Introducción

La insulina es una hormona secretada por las células beta en los islotes de Langerhans del páncreas cuya actividad es fundamental para el normal funcionamiento del metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y grasas.

La insulina *para uso terapéutico* se obtiene por tres procedimientos:

1. Elaboración desde páncreas de origen animal (bovino o porcino)
2. Transpeptidación de insulina porcina (insulina semisintética)
3. Técnica de ADN recombinante (o biosintética)

Los *análogos* se han desarrollados a través de modificaciones en la estructura molecular de la insulina (cambios en la secuencia, remociones o adiciones en los aminoácidos, asilación, etc.)

Diferencias básicas en la estructura de insulina según su origen

INSULINA	CADENA A aa 8	CADENA A aa 10	CADENA B aa 30
Humana	Treonina	Isoleucina	Treonina
Porcina	Treonina	Isoleucina	Alanina
Bovina	Alanina	Treonina	Alanina

Análogos de insulina

Denominación	Acción	Modificaciones estructurales
LisPro	Rápida	Translocación de aminoácidos 28-29 en la cadena B (Prolina-Lisina, cambia a Lisina-Prolina).
Aspártica	Rápida	Sustitución de aminoácido Prolina por Ácido Aspártico en posición B28
Glulisina	Rápida	Sustitución del aminoácido Asparagina por lisina en B3 y de Lisina por Ácido Glutámico en B29
Glargina	Extendida	Sustitución de aminoácido Glicina por Asparagina en posición A21 y adición de 2 aminoácidos Arginina al carbono terminal de cadena B.
Determir	Extendida	Remoción del aminoácido Treonina de B30 y agregado de un ácido graso de 14 carbonos (Mirístico) a la Lisina en posición B29

Tipos de Insulinas

De acuerdo al inicio y a la duración de su actividad, las insulinas se dividen en *acción*:

Rápida y corta

Corta:

Análogos rápidos (LisPro, Aspartica y Glulisina)

Insulina regular, corriente o cristalina

<i>Intermedia:</i>	Insulina NPH y lenta
<i>Prolongada o Extendida</i>	Análogo lento (Glargina y Detemir) Insulina zinc protamina
<i>Bifásica:</i>	Premezclas en diferentes proporciones de insulina intermedia con insulina regular o de análogo rápido protaminizado (que extiende su tiempo de acción) con análogo rápido.

Análogos rápidos y de acción corta (Lispro, Aspártica y Glulisina).

La modificación química de aminoácidos reduce la tendencia a formar hexámeros y produce una absorción más rápida en el tejido adiposo subcutáneo y su tiempo de acción es mas corto (comparada con la insulina soluble regular).

Insulina regular o corriente

Es cristalina, soluble, contiene 0.43 a 0.90 % de zinc y es de acción rápida. Puede aplicarse en forma endovenosa y en este caso su vida media es de 5 minutos, agotándose su acción a los 25 minutos. Se puede inyectar sola o en mezcla con otras insulinas

Insulina NPH

Contiene zinc y protamina y el producto final es insoluble y de acción intermedia

Insulina Lenta

No tiene agregado de proteína. Consiste en insulina precipitada con zinc y suspendida en un medio a ph 7.2.

Insulina Ultralenta

El tamaño de sus cristales está modificado lo que prolonga su acción y determina la disminución de picos de acción máxima.

Análogo Glargina

El agregado de dos moléculas de arginina a la cadena B cambian el punto isoeléctrico de pH 5.4 a 6.7. El pH neutro del tejido subcutáneo favorece su cristalización, que da como resultado una absorción lenta, estable (sin pico) y una duración de acción prolongada (alrededor de 24 horas).

No se puede mezclar o diluir con otros tipos de insulina.

Análogo Detemir

Se inyecta en forma de hexámeros que se agregan por el contacto entre las cadenas laterales del ácido graso. El contenido del Acido Mirístico de 14 carbonos en B29 le confiere propiedades hidrofóbicas y capacidad para unirse a la albúmina intersticial. Luego de su absorción, como monómero nuevamente se une a la albúmina circulante en más de un 98% para su distribución en los tejidos blanco. Esto determina las propiedades farmacocinéticas en la que extiende su velocidad de absorción (menos de 24 hs), sin pico de acción y reduce la variabilidad en la respuesta. Es soluble a pH neutro y es apta para mezclar con otras insulinas.

Insulinas bifásicas

Se constituyen por premezclas de insulina regular (30%, 20%, 10%) con intermedia (70%-80%-90%). También se producen mediante análogo aspártico soluble (30%) y aspártico protaminizado (NPA - 70%) y análogo Lisro soluble (25 o 50%) con Lispro protaminizado suspensión (NPL 75% o 50%).

Tiempos de acción y duración de cada tipo de insulina

Insulina	Inicio	Máximo	Finalización
Aspártica	10-20 min	45 min	3 - 5 hs
Lispro	10-15 min	30 - 90 min	4 hs
Glulisina	5 - 15 min	60-120 min	3 - 4 hs
Regular	30 min	3 hs	6 hs
Intermedia	1-2 hs	6-12 hs	18 hs
Prolongada	2-3 hs	8 - 20 hs	30 hs
Detemir	1-2 hs	No tiene pico	16 - 18 hs
Glargina	1 h	No tiene pico	20 - 24 hs
Bifásica con Regular	10 - 20 min	2 a 8 hs	18 - 24 hs
Bifásica con Aspártica	10 - 20 min	1 a 4 hs	18 - 24 hs
Bifasica con Lispro	10 - 20 min	1 a 4 hs	18 - 24 hs

Formas de presentación y concentraciones

La insulina se presenta en forma de frasco ampolla de vidrio con tapón de goma y con capacidad de 5 y 10 cm³ o en cartuchos de 1.5 y

3 ml para utilizarse en los sistemas de aplicación de tipo lapicera o lapiceras descartables.

Las insulinas se expenden en tres concentraciones: 40, 80 y 100 u por cc. Se tiende a unificar las concentraciones en la de 100 u. por cc. para evitar confusiones en su administración.

Insulinas en la Argentina en 2007

Producto	Especie	Concentración	Laboratorio
Insulina Regular			
Actrapid HM	Humana biosintética	100 U/mL	Novo Nordisk
Betasint	Bovina y porcina	40 – 80 – 100 U/mL	Beta
Betalin H	Humana semisintética	40 - 100 U/ml	Beta
Densulin R	Humana biosintética	100 UI/mL	Denver Farma
Insuman C	Humana biosintética	100 U/mL	Aventis
Humulin R	Humana biosintética	100 U/mL	Lilly

Insulina NPH	Especie	Concentración	Laboratorio
Betasint	Bovina y porcina	40 – 80 - 100 U/mL	Beta
Betalin H	Humana semisintética	40 – 100 U/mL	Beta
Densulin N	Humana biosintética	100 UI/mL	Denver Farma
Humulin N	Humana biosintética	100 U/mL	Lilly
Insulatard HM	Humana biosintética	100 U/mL	Novo Nordisk
Insuman N	Humana biosintética	100 U/mL	Aventis

Insulina Lenta	Especie	Concentración	Laboratorio
Betasint	Bovina y porcina	40 – 80 – 100 U/ml	Beta
Betalin H	Humana semisintética	40 – 100 U/ml	Beta
Humulin L	Humana biosintética	100 U/ml	Lilly
Monotard HM	Humana biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk

Insulina Ultralenta	Especie	Concentración	Laboratorio
Humulin U	Humana biosintética	100 U/ml	Lilly

Insulina Bifásica	Especie	Concentración	Laboratorio
Humulin 70/30	Humana biosintética	100 U/ml	Lilly
Betalin Mix	Humana semisintética	100 U/ml	Beta
Mixtard 10 HM	Humana biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk
Mixtard 20 HM	Humana biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk
Mixtard 30 HM	Humana biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk

Análogos	Fármaco	Especie	Concentración	Laboratorio
Humalog	Lyspro	Biosintética	100 U/ml	Lilly
NovoRapid	Aspártica	Biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk
Apidra	Glulisina	Biosintética	100 U/ml	Aventis
Lantus	Glargina	Biosintética	100 U/ml	Aventis
Levemir	Detemir	Biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk
NovoMix 30	Aspártica bifásica	Biosintética	100 U/ml	Novo Nordisk
Humalog Mix 25	Lispro bifásica	Biosintética	100 U/ml	Lilly
Humalog Mix 50	Lispro bifásica	Biosintética	100 U/ml	Lilly

Cuidados para la preservación óptima del producto

La insulina debe conservarse alejada de la luz solar y a temperatura de 2 a 8° C. La Insulina que *se encuentra en uso* se puede conservar a temperatura ambiente siempre que ésta sea inferior a 30° C hasta 30 días. Nunca se debe congelar.

Se tiene que descartar la insulina que no se homogeniza por mala preservación, así como también las insulinas transparentes (regular, análogos rápidos, glargina, etc.) que presentan turbidez.

Vía, forma y zonas de administración

Vías de Administración:

- Endovenosa.
- Intramuscular.
- Subcutánea.

Las vías *intravenosa* e *intramuscular* se utilizan en situaciones de emergencia con descompensación metabólica: cetoacidosis, acidosis química y estado hiperosmolar, situaciones de stress y cirugía.

En el tratamiento crónico la forma de administración es la *subcutánea* ya sea a través de jeringas específicas (1cc) para insulina con escala de 40 – 80 o 100 UI/cc o lapiceras con cartuchos descartables o prellenadas con escalas de unidades de 0.5 – 1 – 2 U. Existen agujas de diferentes longitudes adaptables al método de administración que se utilice y a las características del espesor del tejido adiposo subcutáneo del paciente.

También se dispone de jeringas de 0.3 y 0.5 cc para insulina de 100 U, con aguja incorporada, que facilita la administración de dosis pequeñas y es particularmente útil en niños.

Recomendaciones para la aplicación

Las manos y del sitio de inyección deberán estar perfectamente limpios.

En el uso de insulinas NPH y bifásicas se deberá homogeneizar la mezcla por método de “rolado” (“rolling” o movimiento de frotación del cartucho colocado entre las palmas de ambos manos enfrentadas) hasta que se observe uniforme a través del vidrio transparente del cartucho, jeringa o vial.

En la aplicación con jeringa se deberá inyectar aire dentro del frasco ampolla igual a la dosis de insulina y luego cargar la cantidad exacta de unidades. Para evitar el espacio muerto se debe asegurar que haya una gota de insulina en el extremo de la aguja y verificar que no existan burbujas de aire que modifiquen la dosis total requerida.

En caso que se utilice una mezcla artesanal, primero se carga en la jeringa la insulina regular o corta y luego la NPH o lenta. Se aplica inmediatamente para que evitar se desvirtúen los tiempo de acción de cada insulina.

La inyección deberá realizarse en forma perpendicular al plano de la piel. En individuos delgados o en niños se puede aplicar a 45° para no administrar en el músculo. Conviene que permanezca en el tejido adiposo subcutáneo durante 5 – 10 segundos, para asegurar el ingreso de la dosis total. Con inyector del tipo lapicera se recomienda retirar la aguja al principio con lentitud (“en dos tiempos”), para evitar la pérdida de insulina.

Para que no se produzca dolor por la inyección, se aconseja:

1. Administrar la insulina a temperatura ambiente;
2. Asegurar la ausencia de burbujas en la jeringa;
3. Aguardar que el alcohol tópico se evapore;
4. Relajar el músculo de la zona;
5. Penetrar rápidamente la piel;
6. Mantener la dirección de la aguja.

La aplicación se realiza en la zona deltoidea, la cara anterior de los muslos, el abdomen o los glúteos. Cada lugar suele tener una velocidad de absorción diferente (el abdomen es el área que absorbe con mayor rapidez), aunque se puede también modificar por otros factores (ver adelante).

Los lugares más convenientes para la inyección *en niños*, se encuentran por debajo del deltoides en el área externa tricipital (donde hay mas tejido adiposo subcutáneo) y en la parte externa de los muslos.

Planes y métodos de administración de insulina

Aunque existen esquemas terapéuticos, *cada persona con diabetes tiene su propio plan de tratamiento* (terapéutica “a medida”). De allí que por fuera de las emergencias, importa conocer rigurosamente a la insulina (características del medicamento, comportamiento del fármaco en el organismo, vías y técnicas de administración, etc.) y minuciosamente al paciente (tipo y antigüedad de la diabetes, momento biológico, estado clínico y estilo de vida).

Se debe minimizar tanto el impacto de la enfermedad y sus complicaciones, como los efectos colaterales del tratamiento.

Factores que influyen en la indicación de la insulina

1. Tipo, forma clínica y estado evolutivo de la diabetes.

2. Situación y momento biológico del paciente: crecimiento, desarrollo, madurez, embarazo, climaterio, vejez.
3. Síndromes fisiopatológicos concomitantes o preexistentes: Intercurrencias, emergencias, complicaciones crónicas, otros medicamentos.
4. Alimentación, estado nutricional, condición y actividad física.
5. Actitud frente a la diabetes, estilo de vida y educación diabetológica.
6. Situación económico-social (recursos).

Insulinoterapia: Indicaciones clásicas

1. Uso prolongado o crónico
 - a. Diabetes Mellitus tipo 1
 - i. De comienzo agudo
 - ii. De comienzo lento
 - b. Diabetes Mellitus tipo 2
 - i. Hiperglucemia sintomática
 - ii. No se llega a objetivos terapéuticos por respuesta pobre o insuficiente a dosis adecuadas de agentes orales
 - iii. Complicaciones o situaciones especiales
 - c. Pancreatopatía o pancreatectomía
2. Uso transitorio (por períodos limitados)
 - a. Emergencias o estrés agudo que agrava una DM2
 - b. Embarazo. Diabetes gestacional que no logra los objetivos de glucemia con alimentación y actividad adecuadas o pregestacional de tipo 2.
 - c. Síndromes endocrinos asociados
 - d. Diabéticos desnutridos

Métodos y esquemas básicos de administración

La dosis apropiada para una persona con diabetes depende de diversos factores: la glucemia en el momento de inyectarse, de la respuesta a las comidas y a la actividad que realice el individuo, del tipo de insulina e incluso de la técnica que utilice para la inyección.

El plan de administración y el algoritmo que se adopte (distribución y momentos para administrar las dosis) se relacionará a los

requerimientos de la persona (niveles de glucemia, alimentación, actividad física), a los objetivos clínicos y bioquímicos, la determinación de cuáles son las insulinas apropiadas (tipo, inicio, nivel máximo y duración de acción) y no se pueden lograr sin la participación y cooperación del paciente.

La insulina se administra como *única forma farmacológica de tratamiento* (en DM1 y DM2) o *en combinación con agentes orales para la diabetes* (en la DM2). En el primer caso se reconocen dos maneras generales de aplicación: *la forma convencional y el método intensificado*.

Insulinoterapia

1. Forma convencional
2. Método intensificado
 - a. Inyecciones múltiples
 - b. Bombas de infusión de insulina
3. Insulina combinada con agentes orales para la diabetes

La persona con diabetes: el protagonista más importante

No hay otra afección con participación tan importante y activa del paciente en el tratamiento como en la DM, ya que si se maneja un plan de *insulinoterapia intensificada* debe aceptar la responsabilidad para *tomar decisiones* no médicas en el tratamiento.

El *tratamiento intensificado* también depende en gran medida de la actitud docente y motivadora del equipo de salud, de la forma que se define las particulares circunstancias del enfermo y de la manera que se compromete junto a la persona con diabetes, con la finalidad de educarlo y entrenarlo para que colabore en la toma de decisiones sobre su tratamiento.

Factores que puede producir variabilidad en el efecto de la terapéutica

Existen componentes y situaciones que pueden modificar la respuesta al tratamiento tanto entre sujetos como en la misma persona:

1. **De la insulina**
 - a. Absorción
 - b. Volumen de inyección y concentración (40, 80, 100 UI)
 - c. Estado físico de la insulina (pH, cristales poliméricos, etc.)
 - d. Flujo sanguíneo
 - e. Degradación de la insulina en el sitio de inyección
 - f. Distribución en el organismo
 - g. Insulina endógena

- h. Suma de efectos por otras insulinas administradas
- i. Anticuerpos antiinsulina
- j. Catabolismo

2. De la Terapéutica

- a. Forma de preparación
- b. Dosis y concentración de la insulina
- c. Sitio (abdomen, brazos, piernas, glúteos) y método de aplicación (técnica de inyección / bomba de insulina)
- d. Actividad física
- e. Temperatura ambiente
- f. Masaje local

- b. En sujetos con rechazo o dificultades para realizar insulino terapia intensificada.
- c. En tratamiento combinado con agentes orales en la DM2.

2. Ventajas:

- a. Menos pinchazos por inyecciones.
- b. Simpleza.

3. Desventajas

- a. Tratamiento poco flexible.
- b. Variables de ajuste: el momento, calidad y cantidad de comidas y de actividad física (que se deben coordinar con la insulina).
- c. Limitación para modificar las comidas (tipo / momento).
- d. Problemas para realizar actividad física no planeada.

Automonitoreo de la glucemia

Todo paciente en tratamiento con insulina debería realizar, en lo posible, el automonitoreo de la glucemia capilar (AMG con tirillas de lectura visual o por aparato glucómetro para mayor precisión) y su registro para revisar la terapéutica. Los ajustes de dosis y momentos de aplicación se adaptan y ajustan de acuerdo al AMG.

La glucemia varía en forma permanente por diversas razones y durante el tratamiento se encuentra influida por la velocidad de absorción y la sensibilidad a la insulina, el ejercicio, el estrés, las características de la absorción de las comidas y con referencia a la persona: momento de la vida (niñez, adolescencia, embarazo, etc.), cambios hormonales (pubertad, ciclo menstrual, etc.), enfermedades, comorbilidades, complicaciones y cualquier cambio en la rutina (viajes, vacaciones, comidas o actividades no esperadas, etc.). Estas situaciones pueden obligar a aumentar la frecuencia del monitoreo.

Con el AMG se avanza en el diagnóstico, se puede *tomar decisiones* y manejar situaciones especiales, por lo cual se mejora el control de la diabetes y evita o retarda la aparición o la evolución de complicaciones.

Insulinoterapia convencional

El paciente debe realizar una vida con una alimentación planificada (calidad, cantidad y horarios) y actividad física establecida, en alguna medida condicionada o ajustada al régimen de la insulina indicada por el equipo de salud.

La dosis de inicio suele ser de 0.2 a 1 UI / Kg de peso. En general se usa una administración de insulina intermedia o prolongada o dos dosis de insulina intermedia o una inyección de análogo lento.

También se pueden utilizar insulinas premezcladas. Esto es ventajoso en pacientes con dificultad (de cualquier tipo) para preparar mezclas de insulina, pues permite una cómoda y precisa combinación de insulinas.

1. Se puede usar:
 - a. Al inicio en una DM1

Insulinoterapia intensificada

El diabético *adecua la insulina* a su alimentación y a su ritmo de vida. Se requiere una correcta educación diabetológica.

Se puede realizar a través de inyecciones múltiples de insulina (IMI) o mediante la infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) a través de bombas portables (que se trata en otro documento de la Sociedad Argentina de Diabetes).

Además de las múltiples inyecciones de diferentes insulinas, para el tratamiento intensificado es indispensable:

1. Realizar el auto monitoreo glucémico;
2. Que el paciente sepa tomar decisiones para que en caso de necesidad pueda modificar el tipo de insulina, las dosis y los momentos de aplicación (ajuste activo)
3. Fijar objetivos de glucemias pre y post comidas y de Hemoglobina Glicosilada.

Para facilitar la toma de decisión sobre la dosis en bolo se educa a la persona con diabetes en la estimación de los carbohidratos de la comida ("conteo de carbohidratos").

Con IMI el propósito es asemejar o simular la cinética de la insulina de las personas no diabéticas a través de una administración basal, con dosis en bolos antes de las comidas y con la realización de correcciones ante los desajustes metabólicos.

1. Se puede usar
 - a. En todo diabético entrenado
2. Fortalezas
 - a. Flexibilidad
 - b. Justeza
 - c. Disminuye, retarda o evita complicaciones microvasculares
3. Debilidades

- a. Exigente y consume tiempo para el paciente y el equipo de salud

Dosis basal

Intenta cubrir la actividad de insulina en los largos períodos interprandiales. Representa alrededor del 40-50% del total de insulina diaria.

Es la forma de aplicación que plantea mayores dificultades (el cálculo de dosis y del momento de inyección se hace un tiempo antes que actúe el fármaco en su nivel máximo). En el tratamiento mediante inyecciones se utiliza *insulinas de depósito de tipo intermedio o prolongado o análogo lento*. En nuestro País por la distribución alimentaria y laboral, las insulinas intermedias *NPH o Lenta* se aplican en 2 dosis (con desayuno y cena) o en 3 dosis (con desayuno, con almuerzo o merienda y con cena o al acostarse).

También se utilizan *análogos lentos*, debido a que, en general, con una *única aplicación* su absorción sostenida confiere estabilidad y en sujetos lábiles se evitan los picos de insulina que favorecen la producción de hipoglucemias o los descensos que facilitan momentos de hiperglucemia (por ejemplo los fenómenos del “amanecer” y del “atardecer”, etc).

Dosis en bolos para las comidas

Se recomienda que la *insulina regular o corriente* se aplique 30 minutos antes de comer, pues si no se respeta este lapso disminuye su capacidad para evitar la rápida elevación prandial de la glucemia e incluso se incrementa el riesgo de hipoglucemia postcomida tardía. Se extiende su tiempo de acción en la medida que las dosis son más elevadas.

Los *análogos rápidos* se inyectan desde 15 minutos antes hasta inmediatamente finalizada la comida.

Para el cálculo de dosis en *bolo* se suelen tomar dos variables principales: el valor de glucemia pre prandial y el tipo / cantidad de comida, para lo cual es conveniente que el paciente sepa evaluar los nutrientes de su comida (“conteo de carbohidratos”).

A modo de orientación en adultos se considera que por cada 10 g de carbohidratos de la comida se debe aplicar 1 UI de insulina o análogo rápido.

En forma de *corrección*, por cada 50 mg/dL de glucemia por encima del “valor objetivo fijado” (por ejemplo 110 mg/dL) se tendría que sumar 1 UI más a lo determinado por la comida. Luego se harán los ajustes según cada persona.

Combinación de insulina y agentes orales para la diabetes

Hay signos que sugieren una insulinopenia severa en un diabético tipo 2 en correcto plan con Agentes Orales:

1. Paciente adelgazado o con pérdida de peso no intencional
2. Hiperglucemia marcada y/o sintomática
3. Cetonuria
4. Patrón inestable de glucosa
5. Hiperglucemia matinal significativa
Hiperglucemia postprandial

En diabéticos tipo 2 que atraviesen las siguientes condiciones o situaciones se debería utilizar insulina (cualquiera sea el momento evolutivo):

1. Muy sintomático o con hiperglucemia severa
2. No se logra el objetivo de Hemoglobina Glicosilada con tratamiento adecuado de agentes orales.(tipo, dosis, distribución de fármacos, etc.).
3. Paciente con
 - a. Adelgazamiento no intencional
 - b. Intercurrencia
 - c. Cetosis
 - d. Medicación hiperglucemiante
4. LADA
5. Embarazo
6. Complicación
7. Cirugía de mediana o alta complejidad

El equipo de salud tiene que iniciar con insulina o adicionarla al tratamiento con agentes orales si este se encuentra bien prescripto y cumplido en una persona con DM2, cuando no se logran los objetivos metabólicos (glucemia y/o hemoglobina glicosilada) ni clínicos.

El tratamiento combinado de insulina y agentes orales para la diabetes tiene los siguientes beneficios:

1. Mejora el control de la glucemia por tratar anomalías fisiológicas múltiples
2. Necesita menos insulina para lograr un buen control metabólico
3. Reduce la posibilidad de aumento del peso corporal
4. Disminuye los efectos secundarios o la toxicidad de los agentes orales
5. Baja el riesgo de hipoglucemias y el número de inyecciones.
6. Mejora la adherencia al tratamiento, ya que es más sencillo el inicio que cuando sólo se utiliza insulina

Para determinar el tipo y dosis de insulina se debe evaluar el momento y las circunstancias de mayor hiperglucemia. En principio se pueden mantener los agentes orales insulinosensibilizadores (metformina) o

insulinosecretagogos con diferentes tiempo de acción.

Las posibilidades son diversas:

1. Hiperglucemia predominante en ayunas: se podrá comenzar con una insulina intermedia (NPH, Lenta o Premezclada) o con un análogo de acción prolongada, en el horario de la cena o al acostarse
2. Hiperglucemia al final de la tarde o pre-cena: se tendrá que adicionar una insulina intermedia o pre-mezclada con el desayuno o el almuerzo.
3. Sin momentos claros de predominio de hiperglucemia: se podrá intentar una insulinización de base con 2-3 inyecciones de intermedias o premezcladas o una de análogo lento (en general por la noche).

Cuando la dificultad es que los agentes orales no logran mantener los objetivos de glucemia

postprandial, se podrán mantener agentes orales (de actividad prolongada) y adicionar insulina o análogos rápidos con las comidas.

Se desaconseja utilizar juntos insulina y tiazolidionas en pacientes con edemas y particularmente en quienes tienen insuficiencia cardiaca.

Situaciones especiales

Hay situaciones especiales, vacaciones y viajes en las que el paciente debe convenir con el equipo de salud sobre los planes de insulinoterapia más convenientes.

Durante enfermedades o interurrencias con vómitos el paciente no deberá suspender la insulina principalmente si hay cuerpos cetónicos, situación que por el contrario puede demandar más insulina. Es conveniente que se ponga en contacto con su equipo de salud asistente o con un servicio de emergencias.

Objetivos de control metabólico

	Valor o nivel
Glucemia en ayunas	80 á 110 mg/dL
Glucemia preprandial	80 á 120 mg/dL
Glucemia postprandial (2 hs.)	90 á 140 mg/dL
HbA _{1c}	< 6.5 % (con valor de referencia 6.0%)
Cetonuria	Negativa
Evitar hipoglucemias o glucemias de	< 60 mg/dL

Uso en niños y en adolescentes

Introducción

Los niños y los adolescentes con diabetes tipo 1 dependen de la insulina para preservar su vida y en ellos, los objetivos de la insulinoterapia son:

1. Mantener al paciente libre de síntomas y descompensaciones
2. Promover un crecimiento y desarrollo normal
3. Mantener las glucemias en niveles lo más cercanos a lo normal posible, para evitar el comienzo o retardar la progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes.

Una terapéutica sustitutiva adecuada comprende el reemplazo basal y prandial de la insulina. Para ajustar las dosis, se debe realizar el automonitoreo de la glucemia al menos en cuatro momentos al día.

Esta última meta se debe plantear desde los primeros años de la enfermedad. Para alcanzar el objetivo, es indispensable que el paciente y su familia adquieran una adecuada educación y se utilicen planes de reemplazo fisiológico de la insulina. Asimismo, se minimiza el riesgo de hipoglucemias.

Los objetivos metabólicos (Glucemia y HbA_{1c}) varían en relación a la edad del paciente.

El plan de insulina se debe individualizar de acuerdo a:

1. Edad
2. Grado de desarrollo puberal
3. Nivel de independencia
4. Capacidades motoras, intelectuales y emocionales
5. Aptitudes para el automanejo
6. Actividades del niño.

Tratamiento en el momento del diagnóstico

Cuando se diagnostica la diabetes en un paciente que ingresa sin una condición de

emergencia (cetoacidosis), se debe comenzar el tratamiento con insulina en las primeras 24 horas para evitar la descompensación metabólica severa.

Por el contrario, si el diagnóstico se realiza en un niño que se encuentra seriamente comprometido y descompensado, una vez que se supera la etapa del shock, se comienza a administrar insulina regular en infusión endovenosa continua o en forma horaria, por vía intramuscular o subcutánea en pequeñas dosis, para disminuir el riesgo de hipoglucemia. Simultáneamente, se debe promover la recuperación nutricional ya que en el momento del debut, la mayoría de los niños y adolescentes con DM1 tienen un grado variable de adelgazamiento (en muchas oportunidades intenso).

En esta etapa el control de la glucemia, se debe alcanzar gradualmente.

La dosis inicial de insulina NPH es de alrededor de 0.5 UI/Kg/día que se va adecuando hasta el logro del objetivo de glucemia. Si bien es muy variable y depende de múltiples factores, suele hallarse en un rango de 0.7 a 1.2 UI/kg. Puede ser mayor por:

1. Insulinorresistencia por hiperglucemia crónica;
2. Pubertad;
3. Recuperación nutricional.

Se debe recordar que la depleción corporal de minerales (K, Mg, P) por la poliuria y por deshidratación crónica, pueden favorecer la resistencia a la insulina.

Plan terapéutico inicial

Es prudente comenzar con regímenes de administración de dos dosis diarias de acción intermedia como insulina basal y con insulina regular o análogos en dosis prandiales.

Los planes de una sola dosis diaria de insulina de base, suelen ser en general inadecuados para mantener buen control metabólico y debido a que en esta etapa se implementa el mayor esfuerzo de educación, conviene sentar las pautas del tratamiento desde el inicio. Esto facilita la aceptación psicológica para el futuro y es más fácil para el paciente y su familia, si se incorporan estos conceptos desde del comienzo de la enfermedad.

La distribución más frecuente es de 2/3 predesayuno y un 1/3 precena de una insulina de acción intermedia. Como las dosis de insulina basal son variables, es beneficioso educar al niño y a la familia en planes de ajustes de acuerdo a los monitoreos de la glucemia.

La dosis de insulina preprandial (bolo) se indicará de acuerdo al valor de glucemia que se obtiene por monitoreo y a la escala de correcciones que establezca y prescriba el equipo de salud.

Tipo, concentración y especie

En niños y en adolescentes los tipos de preparados que se usan con mayor frecuencia son las insulinas de acción intermedias para el reemplazo basal y la insulina regular o los análogos rápidos para el bolo prandial.

Análogos de acción rápida

La hiperglucemia postprandial se puede mejorar con la utilización de análogos rápidos que minimizan el riesgo de hipoglucemia, algo particularmente útil en niños pequeños porque por su rápida absorción se pueden utilizar incluso inmediatamente después de la comida y en los casos en que los pacientes no puedan esperar el tiempo adecuado entre la administración de insulina regular y el comienzo de la comida.

Análogos de acción lenta

Si bien no hay suficiente experiencia en niños, al igual que en adultos con diabetes tipo 1 el objetivo de su utilización es alcanzar un nivel estable de insulinemia basal minimizando los riesgos de hipoglucemias particularmente nocturnas.

Se ha aprobado su uso a partir de los 6 años.

Preparaciones premezcladas

Se utilizan en algunos países especialmente en púberes y adolescentes en dos a tres dosis diarias. La ventaja puede ser la comodidad de la preparación que limita los errores en la mezcla y el menor número de aplicaciones con lapiceras inyectoras.

Es posible implementar el tratamiento con premezclas en adolescentes. Sin embargo de esta manera se restringe las ventajas que representa el ajuste por separado de las insulinas en administración de base, en bolo y como correcciones.

Especie

La mayoría de los pacientes comienzan con insulina humana.

Sin embargo algunas escuelas pediátricas prefieren comenzar el tratamiento con insulina porcina altamente purificada, ya que consideran que las insulinas humanas tienen un tiempo de acción más corto, más rápida absorción y a una tendencia ligeramente mayor a provocar hipoglucemia, particularmente en niños pequeños que son muy lábiles, con tendencia a sufrir de descensos bruscos de la glucemia luego de la aplicación de insulina.

Concentraciones

Para niños pequeños a los que se les administra con jeringa, puede ser útil usar insulinas de menor concentración (40 UI) para dosificar con menos error, aunque la tendencia

mundial es unificar las concentraciones en 100 UI y utilizar jeringas de 0.3ml o 0.5 ml para insulinas 100 UI en los más pequeños, ya que permiten dosificaciones de 0.5 UI.

Cuando se utilizan lapiceras inyectoras se deben elegir aquellas que permiten seleccionar dosis de a 0.5 a 1 UI.

Sitios para la inyección

Los sitios habituales son:

1. *Frente* y zonas laterales de muslos (área preferida a causa de la facilidad de acceso, administración y más lenta absorción con mayor duración).
2. Abdomen: lugar que se elige cuando se requiere acción más rápida, ya que se afecta menos por la actividad física y el ejercicio.
3. Glúteos (puede ser utilidad en niños pequeños).
4. Zona lateral del brazo por debajo del deltoides. Absorción rápida. Hay que ser precavido en los más pequeños porque puede inyectarse en el músculo.

En función del espesor del tejido adiposo subcutáneo, se debe poner especial atención en la *longitud de la aguja*.

Se recomienda en los niños la aplicación en la misma área para una hora determinada aunque se tiene que prescindir de repetir la inyección en el mismo punto para evitar las lipodistrofias, que se observan con mayor frecuencia que en los adultos. La lipohipertrofia sucede con mayor asiduidad con insulina porcina purificada y humana. La forma atrófica es menos común desde que se introdujeron las insulinas altamente purificadas.

Absorción

En niños los perfiles de acción de la insulina suelen mostrar variabilidad intra e intersujeto. Pueden ser influidos por múltiples factores: el tipo, especie y la concentración de la insulina, el sitio y profundidad de la inyección, la actividad física, la temperatura, el espesor del tejido subcutáneo, la circulación sanguínea y el masaje local.

Situación o factor que influye	Absorción
Edad: en pequeños con escaso tejido adiposo	Más rápida
Masa grasa	Más lenta
Lipodistrofia	Errática
Dosis pequeñas	Más rápida
Ejercicios	Más rápida
Temperatura ambiente: calor	Más rápida
Masaje	Más rápida (hasta 60%)

La absorción más rápida se acompaña de un tiempo de acción más breve.

Auto inyección

Hay gran variación individual en la edad adecuada para la autoadministración en la infancia. Se considera más en relación con la maduración que con la edad cronológica. La mayoría de los niños de 10 años pueden empezar a autoadministrarse con ayuda y supervisión.

El paciente y su entorno deben estar familiarizados con la utilización de jeringas.

La responsabilidad de la administración en niños y adolescentes es de los padres o del adulto a cargo.

Lapiceras

Ofrecen ventajas en referencia a la comodidad, precisión, adherencia al tratamiento e independencia.

Remisión (luna de miel)

En las primeras semanas después del comienzo clínico, entre el 30 y el 60 % de niños y adolescentes pueden presentar una fase de

remisión parcial, que se prolonga de 1 a 6 meses. Entre el 7 y el 10 % la remisión puede ser total. Se recomienda, siempre que sea posible por las hipoglucemias, mantener dosis mínimas de insulina, para la protección de la función residual de la célula beta y para evitar el desajuste emocional del paciente ante la reaparición de la hiperglucemia.

Fase de estabilización. Implementación del tratamiento a largo plazo

Luego de la remisión, con la disminución progresiva de la secreción de la célula beta, los requerimientos se incrementan gradualmente hasta llegar a la dosis que representa el reemplazo total a través de la insulina exógena.

La dosis diaria de insulina varía marcadamente entre individuos y cambia a lo largo del tiempo. Esto requiere una permanente revaloración a través del control clínico nutricional, del crecimiento y de los valores de glucemia y de HbA_{1c}.

Los niños prepúberes tienen un requerimiento total (basal y prandial) que oscila entre 0.6 a 1.2 u/kg /día mientras que los púberes por la insulinoresistencia, la ingesta calórica propia del brote de crecimiento y los cambios en el patrón

de secreción hormonal, pueden requerir hasta 1.8 UI/kg/d.

Después de la pubertad los requerimientos decrecen nuevamente a alrededor de 1.0 UI/kg/d.

Objetivos terapéuticos en niños

	Óptimo			Aceptable		
	Edad en años			Edad en años		
	0-5	5-10	más de 10	0-5	5-10	más de 10
Glucemia en ayunas (mg/dL)	80-180	80-160	80-140			
Postprandial (mg/dL)	<250	<200	<180			
Glucemia antes de dormir (mg/dL)	180	150	130			
Hb A _{1c} (%)	<9%	<8	<7.6	<9.5	<8.5	<8.

Una disminución del 10% de la HbA_{1c}, desde cualquier valor previo produciría un descenso del 40%-50% del riesgo de progresión de complicaciones

Plan de insulino terapia

Aún no existe ningún plan de insulino terapia que imite exactamente la fisiología normal. Por lo tanto los diversos regímenes terapéuticos representan grados variables de adecuación para alcanzar los niveles de glucosa plasmáticas lo más cercanos posibles a lo normal.

Idealmente los planes de insulino terapia deberían tener ambos componentes de la secreción normal de insulina:

Insulina prandial

El mejor procedimiento es la administración en forma de bolo de insulina regular o análogo rápido antes de la comida, en el momento adecuado y teniendo en cuenta la glucemia, el tiempo de absorción y en el caso de que se implementen métodos intensificados, la ingesta de hidratos de carbono.

Insulina basal

Se puede administrar insulina de acción intermedia (2 a 3 dosis diarias) o análogos de acción lenta en una dosis diaria (que en estos últimos se acompaña con dosis de insulina o análogos rápidos en bolo).

Elección del plan de insulino terapia

Va a depender en la etapa pediátrica de numerosos factores, tales como: edad, duración de la diabetes, estilo de vida, objetivos metabólicos, disponibilidad de recursos y características de la familia y el entorno.

Las formas de administración pueden ser:

Convencional

Se aconseja para la mayoría de los niños por lo menos dos inyecciones de insulina de acción intermedia.

Intensificado

Modo de tratamiento de la diabetes que tiene como objetivo alcanzar valores lo más cercanos posibles a la normoglucemia, con el uso de todos los recursos disponibles para ese propósito. Estos incluyen: la educación permanente y adecuada a la edad de cada paciente y a su familia, el contacto asiduo y el control clínico del equipo de salud, el automonitoreo glucémico frecuente y la administración de insulina en relación a sus resultados, esquemas de insulinización de dosis múltiples o sistemas de infusión continua y el entrenamiento alimentario para realizar la evaluación de los carbohidratos de la dieta ("conteo" de hidratos de carbono).

Factores a considerar para indicar métodos intensivos

1. Edad
2. Habilidad para implementar el tratamiento
3. Control metabólico previo
4. Capacidad para reconocer las hipoglucemias
5. Estilo de vida
6. Nivel de soporte familiar

En el régimen intensificado la dosis de insulina basal representa entre el 50 al 70 % del requerimiento total mientras que la dosis prandial corresponde al 30 a 50%.

Como parte del tratamiento se debe entrenar a los pacientes (y a entorno) con algún método para calcular la ingesta de carbohidratos en los que se pueden establecer una cantidad de insulina por gramo de glúcidos variables de

acuerdo a la edad (Por ejemplo, 1 UI / 15-20 g. de ingesta de carbohidratos).

Como parte de la educación diabetológica se debe capacitar a los pacientes (y su entorno) para que puedan realizar un cálculo de la ingesta de hidratos de carbono y así luego, poder establecer la recomendación de la cantidad de insulina a recibir por gramo de glúcido, adaptada ésta a la edad del paciente (por ejemplo: 1UI de insulina por cada 10 a 15g de ingesta de hidratos)

Conclusiones

El desafío para el logro de los objetivos planteados en la etapa pediátrica es minimizar el riesgo de la hipoglucemia y garantizar el suministro de los elementos indispensables para el óptimo control y tratamiento.

La diabetes es una enfermedad crónica que compromete al niño en su familia y contexto social. El manejo en lo posible, debe estar a cargo de equipos multidisciplinarios coordinados por un pediatra especializado en diabetes

Diabetes y embarazo

Objetivos de control metabólico en la diabética embarazada

	Valor o nivel
Glucemia en ayunas	70 a 90 mg/dL
Glucemia 1 h postprandial	90 a 120 mg/dL
Glucemia 2 hs postprandial	70 a 113 mg/dL
HbA _{1c} mensual	< 6.5% (con valor de referencia 6.0%)
Fructosamina cada 3 semanas	< 280 mmol/l
Cetonuria *	Negativa
Evitar hipoglucemias o glucemias de	< 60 mg/dL

* En la primera orina de la mañana y ante glucemias elevadas.

Automonitoreo glucémico y cetonúrico

El número de determinaciones de la glucemia capilar y el horario en que se realicen, dependen de las necesidades propias de cada embarazada con diabetes.

Paciente con diabetes gestacional en tratamiento con insulino terapia

Se debe iniciar si después de 3 a 7 días * de tratamiento dietoterápico los valores de automonitoreos glucémicos en *varias determinaciones* son:

1. Ayunas: ≥ 90 mg/dL
2. Postprandial > 120 mg/dL

* El período dependerá de los valores de la glucemia y del criterio médico.

Se hará en forma ambulatoria, si cumple con las siguientes premisas:

1. Apropia da comunicación con el equipo tratante
2. Adecuada comprensión de las indicaciones
3. Correcta adherencia al control y al tratamiento

Conviene internar a la paciente si no se cumplen las premisas anteriores

Criterios para establecer la dosis de inicio de Insulinoterapia en diabetes gestacional

Insulina NPH

Se recomienda comenzar con 0.1 á 0.2 U por kg de peso actual por día de insulina humana de acción intermedia, con correcciones de los valores prandiales con insulina regular humana o análogo aspártico.

Posteriormente se adecuará el esquema de insulinización en forma personalizada de acuerdo al automonitoreo glucémico. Por lo tanto, el número de dosis y el momento de aplicación dependerá de las necesidades propias de cada paciente.

Insulina regular

Se puede iniciar con insulina regular (preferentemente humana) a demanda según el perfil de la glucemia durante 24 á 48 hs.

Se pasa luego a NPH o a mezclas de insulina humana en forma personalizada.

Análogos rápidos

Se ha autorizado el análogo Aspártico para su uso en diabetes gestacional y pregestacional.

Insulinoterapia en diabetes pregestacional

Insulinoterapia intensificada

1. Convencional intensificado de inyecciones múltiples, personalizada según el perfil glucémico
2. Bomba de infusión de insulina

El uso de insulina humana es ideal para minimizar la formación de anticuerpos antiinsulina que se podrían generar por el uso de insulinas de origen animal (bovina, porcina).

En las pacientes que se encuentran en tratamiento con bomba de insulina se continuará con este sistema. El embarazo no es indicación absoluta de bomba de infusión de insulina.

Trabajo de parto y cesárea no programada en gestantes con insulinoterapia

Objetivo

Mantener glucemias entre 70 y 120 mg/dl.

Tratamiento ideal:

1. Infusión de glucosa 6 á 10 g/h ó 2.5 mg/kg/min;
2. Control de glucemia con tiras reactivas en forma horaria;
3. Infusión de insulina intravenosa de 1 á 3 U/h.

Mínimo:

1. Insulina regular humana en forma subcutánea;
2. Monitoreo glucémico cada 2 á 3 hs;
3. Se aconseja realizar control cetónico al comenzar y entre la 4^º y 6^º hora del trabajo de parto.

Cesárea programada en gestantes con insulinoterapia

Objetivo

Mantener glucemias entre 70 y 120 mg/dl

Recomendaciones

1. Realizar en las primeras horas de la mañana.
2. Suspender la dosis matinal de insulina
3. Tratar igual a la cesárea no programada

Trabajo de parto y cesárea en diabéticas gestacionales sin insulinoterapia

Infusión de glucosa (igual que el grupo anterior).

Se administrará insulina si no se cumplen con los objetivos de glucemia programados para el parto y la cesárea

Maduración pulmonar fetal con corticoides

Se realizará:

1. Bajo internación;
2. Con manutención estricta del objetivo de glucemia;
3. Insulinoterapia intensificada.

Uso de insulina en la nefropatía diabética

Nefropatía incipiente

En la etapa de **nefropatía diabética incipiente** el tratamiento es insulinoterapia convencional o intensificada para lograr un buen control metabólico en el diabético tipo 1.

En la DM2, cuando no se logra HbA_{1c} por debajo del 7% es recomendable iniciar tratamiento con insulina en sus dos modalidades referidas anteriormente. También se enfatiza el buen control metabólico en esta etapa. Se debe mantener la hemoglobina glicosilada por debajo del 7%. Se pueden utilizar las diferentes insulinas presentes en el mercado.

Nefropatía clínica

El tratamiento con insulina puede ser convencional o intensificado (preferentemente) dependiendo del control metabólico previo. Se recomienda utilizar insulinas humanas de depósito o análogo lento con análogo rápido.

En esta etapa se jerarquiza el control metabólico por automonitoreo glucémico para evitar factores de error en la determinación de la HbA_{1c} debido a la anemia de la insuficiencia renal. Además se debe adaptar el plan alimentario al estado funcional del riñón, a la valoración nutricional del paciente y a la insulinoterapia indicada.

Período predialítico

En el **período predialítico** de la nefropatía diabética en la etapa de insuficiencia renal crónica se debe mantener el control metabólico estricto, a través de un tratamiento intensificado con insulina realizando correcciones de acuerdo con la glucemia, el recuento de hidratos de carbono y proteínas en el paciente con diabetes tipo 1 y tipo 2.

Se ha demostrado un incremento en los niveles circulantes de insulina en la insuficiencia renal, por lo tanto se necesita un minucioso monitoreo de la glucemia y el ajuste de la dosis de insulina cuyos requerimientos en esta etapa suelen reducirse. Así se podrá prevenir y evitar el efecto adverso más frecuente, que son las hipoglucemias.

Métodos sustitutivos de la función renal

Entre **los métodos sustitutivos**, la hemodiálisis, es el que se utiliza con mayor frecuencia. Se debe ajustar la dosis de insulina en los días de hemodiálisis y respetar los horarios de comida junto con las colaciones para evitar los episodios de hipoglucemia.

Se pueden disminuir los requerimientos de insulina debido a la prolongación de la vida media de la misma como ocurre con otras insulinas.

En **la diálisis continua ambulatoria** se indican dos esquemas de insulinoterapia por:

1. **Vía intraperitoneal**,
 - a. 5 UI de insulina regular en las bolsas glucosadas al 1.5%
 - b. 15 UI de insulina regular en bolsas glucosadas al 4.25%.
2. **Vía subcutánea**
 - a. Insulinoterapia intensificada con intermedias o análogo lento y bolos/correcciones con insulina regular o análogos rápidos de acuerdo al AMG

Cualquiera de las dos modalidades, intraperitoneal o subcutánea o una técnica mixta, sirven para mantener un buen control metabólico.

Si bien la vía peritoneal parece ser más fisiológica, dado el paso por la vía portal, la experiencia mundial es similar tanto en una modalidad como en la otra.

En las etapas de nefropatía clínica, hemodiálisis o diálisis peritoneal ambulatoria es importante la participación del equipo integrado por el nefrólogo, diabetólogo y nutricionista en el tratamiento del paciente.

Las experiencias realizadas con insulina glargina en pacientes con fallo renal sugieren que esta insulina es efectiva y bien tolerada en la insuficiencia renal y hemodiálisis.

Trasplante renal

En el paciente con trasplante renal la insulinoterapia debe ser intensificada (de inyecciones múltiples o con bomba de insulina) para proteger el riñón trasplantado. Se debe mantener el tratamiento intensificado para lograr HbA_{1c} por debajo del 7% con la utilización de las insulinas disponibles en el mercado farmacéutico.

Efectos adversos y complicaciones de la insulinoterapia

Con el uso continuado de insulina aparecen en muchas ocasiones manifestaciones no deseadas en diversos sectores de la economía, donde influyen la susceptibilidad individual, la adecuación del plan de insulina a la persona con diabetes y la resiliencia (proceso dinámico que tiene como resultado la adaptación positiva ante contextos de gran adversidad) establecida en la consulta.

Las alteraciones más frecuentes son

1. Metabólicas
 - a. Hipoglucemia
 - b. Aumento de peso: sobrepeso y obesidad
2. Lipodistrofia
3. Alergia
 - a. Local
 - b. General
4. Cutáneas
5. Edema por insulina

Hipoglucemia

Es el cuadro clínico caracterizado por manifestaciones autonómicas y neuroglucopénicas, que se presenta con valores de glucosa plasmática por debajo de 60 mg/dL.

Representa el desajuste del tratamiento de la diabetes más frecuente en pacientes tratados con insulina, pero que también ocurre con agentes orales. Los signos y síntomas suelen variar entre pacientes o en la misma persona con la evolución de la diabetes. La intensidad y celeridad de las manifestaciones no es la misma en diabéticos tipo 1 que en pacientes con DM2 insulinotratados.

En muchas oportunidades se pueden evitar las hipoglucemias y esto depende de la correcta prescripción y cumplimiento de la terapéutica y de la posibilidad que cada paciente tiene de entrenarse, interpretar y actuar ante los síntomas de hipoglucemia desde su comienzo.

Pueden existir situaciones en las que las manifestaciones suelen ser exageradas o en otras oportunidades no suelen percibirse ("hipoglucemias inadvertidas o sin avisos"). En pacientes con hiperglucemia sostenida, un descenso de la glucosa plasmática a niveles normales, puede generar síntomas de hipoglucemia. Por el contrario en aquellos con glucemias ajustadas e hipoglucemias a repetición, la sintomatología no suele presentarse hasta alcanzar niveles inferiores a 30 mg/dL y el sujeto padecer una brusca neuroglucopenia. El mismo caso puede darse en personas con diabetes que tienen su sistema de contrarregulación alterado por la antigüedad del trastorno metabólico y/o el uso de betabloqueantes. Es común observar

síntomas de hipoglucemias con mayor frecuencia en pacientes de 15 a 45 años de edad, que no superan los diez años de inicio de la afección.

Los eventos de hipoglucemia serían más frecuentes con insulino terapia intensificada. La incorporación de análogos (Glargina, Detemir, Lispro, Aspártica y Glulisina) ha permitido observar una importante disminución de la incidencia y severidad de hipoglucemias.

Causas de hipoglucemia

1. Alteraciones en la rutina de tratamiento (constituyen el 80-90% de las causas explicables)
 - a. Equivocación en la dosis o de horario de aplicación de insulina
 - b. Retraso, omisión de comidas y/o disminución o inapropiada elección del tipo de alimentos
 - c. Incremento o realización no habitual de actividad física
2. Error de técnica de inyección (Incorrecta interpretación del paciente o inadecuada indicación del profesional)
3. Aumento de la absorción de la droga (masaje, calor o por actividad exagerada con el miembro usado para la inyección, etc)
4. Enfermedad intercurrente que incrementa la vida media de la insulina
5. Ingesta excesiva de bebidas alcohólicas
6. Fármacos que potencian el descenso de la glucemia
 - a. Alcohol
 - b. Betabloqueantes
 - c. Calcio
 - d. Cloroquina
 - e. Clofibrato
 - f. Fenilbutazona
 - g. Carbonato de Litio
 - h. IMAO
 - i. Mebendazol
 - j. Fenilbutazona
 - k. Piridoxina
 - l. Ranitidina y cimetidina
 - m. Salicilatos
 - n. Sulfonamidas
 - o. Sulfonamidas
 - p. Tetraciclinas

Clínica de la hipoglucemia

Se deben distinguir dos situaciones

1. Hipoglucemia leve o moderada: No existe alteración de la conciencia y es el paciente quien resuelve su reacción (es imprescindible el entrenamiento aportado por el equipo de salud).

2. Hipoglucemia grave o severa: Hay alteración de la conciencia y el paciente debe ser auxiliado por terceros.

Los síntomas están causados inicialmente por estimulación del sistema simpático adrenérgico y a posteriori por neuroglucopenia

1. Síntomas leves o adrenérgicos
 - a. Sudoración, taquicardia, sensación de hambre
 - b. Aumento de la salivación
 - c. Temblor de manos, parestesias
 - d. Visión borrosa
 - e. Debilidad, ansiedad
2. Síntomas y signos neuroglucopénicos
 - a. Cefalea
 - b. Conducta anormal: delirio, confusión, agresividad, alucinaciones
 - c. Trastornos del lenguaje
 - d. Alteración de la conciencia
 - e. Ataxia
3. Coma hipoglucémico

En la hipoglucemia *sin aviso o inadvertidas* el diabético no percibe las manifestaciones de alarma por el descenso de la glucemia

Influye:

1. La antigüedad de la DM
2. Haber sufrido frecuentes o severas hipoglucemias
3. El control glucémico ajustado
4. La velocidad de descenso de la glucemia
5. La Edad (más severa en niños y jóvenes)

Se deben prevenir las *hipoglucemias nocturnas* que pueden pasar desapercibidas (1 de 3 diabéticos insulino tratados tendrían hipoglucemias nocturnas). Ante la sospecha (hiperglucemia matinal "de rebote", pesadillas, despertar sudoroso, etc) tiene que *realizar monitoreo glucémico* entre las 02 y 05 hs para la detección de posibles hipoglucemias y se replanteará la *organización terapéutica con el uso racional de las insulinas y el cuidado de la glucemia al acostarse*.

Tratamiento

Tiene por finalidad elevar el nivel de glucosa plasmática de forma rápida y adecuada

En los cuadros leves o moderados se ingerirán carbohidratos de rápida absorción: jugos naturales, bebidas glucocarbonatadas, comprimidos de glucosa, sobres o terrones de azúcar. Los síntomas deben desaparecer entre los 5 y 15'; de no ser así se repetirá la ingesta de estos alimentos hasta la remisión de los mismos. En lo posible, se sugiere la medición de la glucemia (monitoreo por tirillas reactivas) para contar con una correcta apreciación del valor glucémico en esos momentos.

A posteriori se recomienda la ingesta de carbohidratos de lenta absorción o inicio de la próxima comida si estuviera cercana en el tiempo.

En casos severos con compromiso de la conciencia, se colocará al paciente en decúbito lateral para evitar una bronco aspiración y mantener libre la vía respiratoria. Se administrará Glucagon IM o SC que se repetirá en caso de no lograr adecuada recuperación de los síntomas al cabo de 10'. Una vez recuperada la conciencia se *debe ingerir carbohidratos*. Si no se recupera la conciencia, el paciente deberá ser trasladado a un centro asistencial, donde se podrá administrar Solución Glucosada Hipertónica en forma intravenosa.

En los casos que el alcohol sea el responsable de la hipoglucemia debe recurrirse directamente a la solución glucosada hipertónica, debido a que el alcohol inhibe la acción del glucagon y frena la glucogenolisis hepática.

El diabético debe permanecer en reposo hasta la completa desaparición de los síntomas.

En lo que se refiere a hipoglucemia asintomática nocturna, el tratamiento se basa reorganización terapéutica de la insulina y en la ingesta de colaciones proteicas con glúcidos por la noche.

Aumento de peso

Durante la insulino terapia intensificada se suele producir un incremento del peso corporal (se recomienda advertir a los pacientes).

El propio restablecimiento metabólico y en oportunidades el edema por la insulina, provocan el aumento del peso. Sin embargo los motivos más comunes son por un lado los abusos alimentarios que se cubren con ajustes en la insulina y por otro las hipoglucemias a repetición que obligan a ingerir carbohidratos en exceso. En forma transitoria suele influir también el edema por insulina.

Se evita mediante la educación del paciente para reorganizar los hábitos alimentarios, aumentar la actividad física y el adecuado manejo intensificado de la insulina.

Alergia local y general

Si bien no es frecuente la aparición de cuadros de alergia a la insulina, estos pueden ser generalizados como shock anafiláctico, urticaria, etc. o localizados en el sitio de la inyección, como prurito local. Cuando son severos en un diabético tipo 1, puede obligar a planes de desensibilización. Son mas frecuentes de observar con las insulinas de origen animal que las humanas.

Lipodistrofias

Pueden ocurrir casos de lipoatrofias con el uso de insulinas bovinas. Más frecuentemente se observan lipohipertrofias con la utilización de insulinas humanas y las altamente purificadas aplicadas con un déficit en la rotación de las zonas de inyección. La lipoatrofia por insulinas de

origen animal, se corrige con la aplicación de insulina humana en el sitio afectado y la lipohipertrofia se previene con los cambios en los sitios de inyección, donde es imprescindible tener en cuenta la posible absorción errática de la insulina en lugares con distrofias.

Lesiones en la piel

Las manifestaciones cutáneas de induraciones o por infección en el sitio de inyección son infrecuentes y debidas a descuidos en la asepsia de la zona de aplicación. La adecuada higiene sirve como profilaxis de este problema. En caso de estar en curso el proceso infeccioso se recurrirá a cefalosporinas como antibiótico de primera elección. Además, es prudente que se descarten todos los elementos que venían utilizándose, por el riesgo de que se encuentren contaminados (vial de insulina, jeringa, inyector descartable, etc.)

Edema local y general por insulina

Se puede presentar edema localizado, periorbitario, pretibial o sacro. También suele observarse en forma generalizada. Se trata de una alteración poco frecuente caracterizada por la retención sódica debida a una desregulación del sistema renina - aldosterona, que aparece especialmente en pacientes crónicamente descontrolados cuando reingresan al buen control metabólico. Las manifestaciones persisten por 4 a 6 días.

Su tratamiento se efectuará con antialdosterónicos y reposo en el caso que se presenten principalmente en los miembros inferiores.

Costos directos y análisis de costo eficiencia

El Impacto socio económico de la diabetes mellitus

La DM constituye un problema creciente en el mundo y contribuye significativamente a la carga que representan las enfermedades crónicas, especialmente en los países en desarrollo. Indudablemente impone altos costos para el paciente y su familia, para el sistema de salud y para la sociedad toda.

Las complicaciones macrovasculares (enfermedad arterial coronaria, cerebral y periférica), microvasculares (insuficiencia renal y ceguera), las debidas a la neuropatía (periférica y autonómica) y a las amputaciones, generan un aumento del número de discapacidades y una reducción de la expectativa de vida, en etapas en que las personas se encuentran en su máxima capacidad laboral.

Por otra parte la DM tiene una evolución progresiva y para mantener los objetivos metabólicos, requiere cada vez mayor número de controles, una más amplia terapia farmacológica y un aumento de las interconsultas y del uso de métodos complementarios de diagnóstico. El equipo de salud tratante deberá estar alerta para detectar el grado creciente de desajustes metabólicos con el fin de proporcionar el tratamiento más adecuado (cualitativa y cuantitativamente) en el momento más oportuno.

La carga por la diabetes es uno de los problemas sanitarios más desafiantes del siglo XXI

Legislación actual. Programas de Atención en el ámbito nacional

Nuestro país posee un sistema de salud universal e inclusivo: todo individuo que habita en la Argentina tiene acceso al sistema nacional de salud, con atención en hospitales nacionales, provinciales y municipales.

En lo que respecta a patologías crónicas como la diabetes, la cobertura de la medicación es francamente solidaria y posiciona a la Argentina en una situación de privilegio en América del Sur. Existe un marco legal que rige la atención de pacientes diabéticos a nivel nacional: La Ley del Diabético y el Programa Médico Obligatorio.

Ley del diabético

En el año 1.989 se sancionó la *Ley Nacional N° 23.753*, reglamentada por el *Decreto del Poder Ejecutivo Nacional N° 1271* en el año 1998.

La Ley establece que el Seguro de Salud debe dar *cobertura del 100%* para:

1. Insulinas (bovina, porcina, humana),
2. Jeringas y agujas,

y cobertura del *70 %* para:

1. Ciertos agentes orales para la diabetes
2. Insumos para la administración de insulina
3. Insumos para el autocontrol de la glucemia/glucosuria/cetonuria.

Existe *un límite anual* para esta cobertura:

Pacientes diabéticos no insulino-tratados	50 tiras por año
Pacientes diabéticos insulino-tratados	400 tiras por año
Pacientes diabéticos insulino-tratados lábiles	800 tiras por año

Al tratarse de un país federal, para aplicar la Ley del Diabético se debe aprobar en cada una de las provincias. En la actualidad está reglamentada en todas las provincias a excepción de Jujuy, Chubut y Santa Cruz.

La Sociedad Argentina de Diabetes ha elaborado recientemente un Documento sobre **Opiniones y Recomendaciones sobre Automonitoreo y Monitoreo la glucosa y la cetona** con el objetivo de señalar la forma y oportunidad de implementar estos recursos para el control en las diferentes situaciones clínicas que atraviesan las personas con diabetes, bajo los criterios de calidad y de costo efectividad.

Programa Médico Obligatorio

En 1996 se reglamentó el *Programa Médico Obligatorio* que establece una cobertura del *70 %* en el tratamiento farmacológico de patologías crónicas de alta prevalencia, entre las que se encuentra la diabetes mellitus tipo 2, la dislipidemia y la hipertensión arterial.

Bajo la Ley de Emergencia Nacional se aprobó el *Programa Médico Obligatorio de Emergencia* en el año 2003, cuya vigencia se mantiene.

El escenario económico actual

La Argentina vivió, a fines del año 2001, el fin de la convertibilidad y una grave crisis económico financiera.

En el año 2008 se observan francos signos de recuperación económica, el ingreso promedio en los ciudadanos asalariados es de \$ 991 y el PBI *per capita* en la Argentina se acerca a US\$ 6.000. Sin embargo el 31% de la población se halla por debajo de la línea de pobreza y el 11% por debajo de la línea de indigencia (con diferencias regionales) y existe inequidad en la distribución de la riqueza.

Costos de la Diabetes

Los gastos en el área de la salud resultan *cuatro veces más altos* para personas con DM que para aquellos sin la enfermedad y se considera que los principales costos se deben a la internación (entre el 50 y el 62%), motivadas mayoritariamente por las complicaciones crónicas.

Estas comprenden:

1. El infarto de miocardio,
2. La insuficiencia cardiaca congestiva,
3. El accidente cerebral vascular,
4. La terapia de reemplazo renal,
5. La amputación de miembros inferiores y
6. La demencia.

Asimismo, la atención de personas debe incluir estrategias de educación continua en el plan nutricional, la actividad física y el autocuidado. El equipo tratante tiene que ser accesible frente a la emergencia y a la intercurrencia. Este tipo de abordaje asistencia requiere de tiempo y es costoso.

En el caso especial de pacientes tratados con insulina, sean diabéticos tipo 1 como diabéticos tipo 2 o diabéticas gestacionales, un tratamiento

con insulina orientado a alcanzar el objetivo glucémico requiere de:

1. Educación sistematizada para el paciente y por parte del equipo tratante;
2. Contacto con el equipo (incluso a través de soporte telefónico);
3. Automonitoreo glucémico adecuado a la situación del enfermo;
4. Titulación de la dosis;
5. Comprensión de la alimentación y posibilidades del reconocimiento de los hidratos de carbonos dietarios;
6. Manejo de la hipoglucemia;
7. Capacidad para conducirse ante cambios agudos en el control glucémico;
8. Asistencia y soporte por un equipo capacitado y experimentado

Se recomienda que toda persona en tratamiento con insulina que se halle dirigido a alcanzar el objetivo glucémico, sea en diabéticos tipo 1, tipo 2 o en diabéticas gestacionales:

1. Reciba educación terapéutica;
2. Realice el automonitoreo de la glucemia y de la acetona;
3. Comprenda la dieta;
4. Conozca como actuar cuando efectúa actividad física;
5. Sepa titular las dosis, en lo posible;
6. Resuelva:
 - a. La hipoglucemia
 - b. Los cambios agudos en el control de la glucemia
 - c. Situaciones especiales (modificaciones de horarios alimentarios, viajes, vacaciones, etc.)
7. Acceda con facilidad y obtenga el soporte de profesionales o de un equipo de salud entrenados y experimentados en el uso de insulina.

La actividad profesional asistencial, prácticamente nunca se remunera de una manera acorde en nuestro país. Sin embargo, se debe tener en cuenta en los cálculos de los costos de la atención de los pacientes, especialmente en aquellos diabéticos insulino-tratados.

En otro orden, las personas con DM suelen requerir *el triple* de prescripciones farmacológicas (con respecto a personas no diabéticas) por la terapéutica de la afección en sí misma y de las comorbilidades asociadas (dislipidemias, hipertensión arterial, etc.).

Cualquiera sea quien financia la atención de la salud (sector de la salud pública, de las Obras Sociales o del sector privado) es importante optimizar el empleo de los recursos disponibles para minimizar el *costo de oportunidad*, el cual se define como *el recurso que se deja de tener al emplearlo en una intervención y no en otra*.

Evaluaciones económicas en diabetes

Para definir y seleccionar intervenciones en el cuidado de la diabetes cada estrategia se analiza no sólo mediante el cálculo de sus costos directos e indirectos, sino mediante el análisis del costo beneficio, costo-efectividad y costo-utilidad de cada una de ellas.

En el análisis, se tiene que considerar la relación entre el gasto en salud y el porcentaje de PBI *per capita* de cada país. Así, muchas de las guías y consensos que se disponen provienen de economías de países desarrollados donde el PBI es de alrededor de US\$ 20.000/habitante. Por ejemplo, en el Reino Unido, el umbral de costo efectividad para la adopción de una nueva intervención es de US\$ 30 000.

Hasta el momento, se han publicado cuatro *análisis económicos* del costo ocasionado por la atención intensificada vs. convencional de personas con diabetes:

1. UKPDS,
2. DCCT,
3. Estudio de Estocolmo,
4. Kumamoto.

Costo incremental y costo efectividad

Los estudios revelan un aumento del costo incremental en la rama de atención intensificada de pacientes en relación a la que recibió tratamiento convencional.

En el *DCCT*, que se realizó en diabéticos tipo 1, el costo incremental del tratamiento intensificado fue mayor, ya que utilizó más recursos y fue sustancialmente más caro. Sin embargo *el resultado fue que el tratamiento intensificado redujo significativamente la aparición/evolución de complicaciones* (retinopatía, microalbuminuria, neuropatía clínica) y el costo incremental por año de vida ganado fue de US\$ 28.661 (perspectiva del ente financiador), una cifra muy aceptable para la sociedad donde se realizó el estudio (Estados Unidos)

En el *UKPDS* efectuado en *diabéticos tipo 2*, la principal medida de *efectividad* fue el tiempo de 8.8 años *hasta el primer evento* en el grupo convencional vs. 9.17 años en el grupo intensificado.

La principal medida de *costo efectividad* fue el costo incremental (a nivel de la práctica médica estándar) de £ 563 por año ganado libre de evento y se concluyó que *el costo adicional por el tratamiento intensivo se supera ampliamente por la reducción en el costo del tratamiento de las complicaciones de la diabetes y que dicha terapéutica es costo efectivo*.

Repercusión económica en Argentina

Nuestro país cuenta con profesionales altamente capacitados en la atención de la diabetes, absolutamente conscientes de la necesidad de implementar tareas de prevención,

de educación, de manejo transdisciplinario, de contención y de disponibilidad horaria continua.

El ente financiador no siempre reconoce la dedicación y el tiempo que conlleva al equipo de salud el tratamiento de personas con diabetes y que especialmente requieren los pacientes insulinotratados. La implementación de la terapéutica y la capacidad asistencial sustentable se debería tener en cuenta en los costos directos de la atención y se tendría que admitir económicamente por el ente financiador.

En la Argentina, la demanda es elevada en los pacientes insulinotratados. Así, en el sector privado (estudio realizado en el año 2002) se triplica la tasa de utilización de servicios en relación a afiliados no diabéticos.

Desde la *perspectiva del paciente*, la cobertura en medicación existente disminuye su costo de bolsillo, le permite sostener los múltiples tratamientos crónicos y favorece la adherencia. Esto es especialmente importante en el caso de la cobertura de las insulinas y tiras reactivas.

Desde la *perspectiva del ente financiador* la distribución del costo en la atención del paciente diabético insulinotratado es diferente al publicado a nivel internacional, se destina el:

1. 5 % al pago de honorarios médicos,
2. 11% a la realización de prácticas ambulatorias
3. 34 % a la internación
4. 50 % a los medicamentos e insumos para la diabetes.

A esto se suma el costo incremental originado en el tratamiento farmacológico para las comorbilidades más frecuentes en diabetes mellitus, como la dislipidemia y la hipertensión arterial, que cuenta con cobertura del 70 % por el PMO.

Si se toma a modo de ejemplo un paciente con una dosis diaria de insulina humana de

acción intermedia de 40 UI/día, que se corrige con insulina regular en dosis de 10 UI diarias, y que se monitorea dos veces por día con tira para lectura en glucómetro, el costo mensual equivale a alrededor del 43 % del salario promedio de un ciudadano (marzo 2008).

Los fondos para cubrir el tratamiento provienen de las Obras Sociales, de la Medicina Privada y de la Salud Pública, según el subsector de la Salud donde se atiende el paciente. En el caso de las dos primeras, no existe reintegro por entidad nacional del costo generado.

La prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes

Los estudios publicados revelan que el tratamiento intensificado de la diabetes que alcanza los objetivos de buen control metabólico, es costo efectivo, por cuanto en el mediano y el largo plazo se reducen las complicaciones crónicas y las internaciones. Más aun, se ha descrito que en el corto plazo el descenso de la hemoglobina glicosilada en un 1%, reduce el costo de la atención en los tres años siguientes.

La condición *sine qua non* para alcanzar este logro a nivel poblacional es que el equipo de salud *indique el tratamiento más adecuado para cada paciente*, que se intensifique en lo posible ante quien lo requiera, con una utilización racional de los recursos disponibles y una reducción del costo de oportunidad. Solo así podrá alcanzarse un tratamiento costo efectivo para el universo de pacientes a asistir.

Se debe disponer de insulina en forma universal para las personas con diabetes, así como de los insumos esenciales para su aplicación y el monitoreo de la glucosa y de la acetona, de manera que se pueda cumplir con los objetivos terapéuticos. Las autoridades tendrían la función de colaborar y velar para que esto suceda, ya que la diabetes forma parte de las patologías que se cubre por los sistemas de la Salud Pública.