INSULINOTERAPIA

INSULINOTHERAPHY

DR. ANDRÉS KUZMANIC V. (1).

(1) Departamento de Medicina Interna. Unidad de Diabetes. Clínica Las Condes. akuzmanic@clc.cl

RESUMEN

En los últimos años, luego de los resultados de dos grandes estudios el Diabetes Control Complications Trial, DCCT (1), en diabetes tipo 1, publicado en 1993, y el United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS (2), en diabetes tipo 2, publicado en 1998, se demostró convincentemente que un adecuado control de la Diabetes Mellitus disminuye significativamente las complicaciones microvasculares y también, aunque en menor magnitud las macrovasculares. Por lo anteriormente expuesto el manejo adecuado de las diversas estrategias de tratamiento es fundamental y dentro de ellas la insulinoterapia tiene un lugar preponderante.

En este artículo se hace una revisión detallada de los diferentes tipos de insulina y análogos de ella, con énfasis en sus diferencias farmacocinéticas, disponibles en nuestro medio, de sus ventajas y desventajas y se actualizan las indicaciones de ellas en ciertas circunstancias especiales.

Palabras clave: Diabetes mellitus, insulina, análogos de insulina.

SUMMARY

In the last few years, two major prospective studies were published; the Diabetes Complications Control Trial, DCCT (1), on diabetes type 1, in 1993, and the United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS (2), on diabetes type 2, in 1998. These proved that a tight control of Diabetes Mellitus produce a significant decrease in the microvascular complications, and also, though in less magnitude, in the macrovascular. Because of this, the good management of the different strategies of treatment results very important and, among them, the insulinotherapy has a preponderant role.

In this article, there is a detailed review of the different types of insuline and insuline analogues, with emphasis in their pharmacokinetics differences, available in our country, about their benefits and limitations and there is an update in their prescriptions in special circumstances.

Key words: Diabetes mellitus, insuline, insulinea analogs.

Artículo recibido: 06-05-09
Artículo aprobado para publicación: 17-08-09

INTRODUCCIÓN

Han transcurrido más de 85 años desde que Banting y Best aislaran por primera vez la insulina desde el páncreas de un perro en 1921 y desde la primera inyección de insulina a un paciente diabético el 12 de Enero de 1922, en el Hospital General de Toronto. En los siguientes años se mejoraron las técnicas de aislamiento y purificación, convirtiéndose rápidamente en un tratamiento eficaz para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1; pero, debido a su corta acción, eran necesarias múltiples inyecciones al día. Por lo que otro hito trascendental ocurrió en 1936 cuando Hagedorn descubrió que la actividad biológica de la insulina puede ser prolongada con la adición de diversas proteínas básicas como la protamina, proveniente del salmón, dando origen a la insulina NPH (Neutral Protamin Hagedorn). Ese mismo año Scott y Fisher demuestran que la adición de zinc también podía prolongar la vida media de la insulina.

Estructuralmente la insulina es un polipéptido de 51 aminoácidos dispuesto en dos cadenas, unidas por diferentes puentes disulfuro. La insulina es sintetizada a partir de un precursor de cadena única conocido como proinsulina, esta síntesis y su posterior almacenamiento ocurren en el páncreas, específicamente en las células beta de los islotes de Langerhans.

Inicialmente las insulinas utilizadas eran de origen animal: bovino y porcino, que si bien tienen algunas diferencias en la secuencia aminoacídica con la humana, tienen un perfil de acción biológico similar. Posteriormente con el uso de la ingeniería genética ha sido posible sintetizar insulina humana, dando lugar a la insulina semisintética (obtenida a partir de insulina porcina por sustitución en la cadena B del aminoácido alanina por treonina) y a la insulina biosintética (obtenida por biotecnología con ADN recombinante de origen bacteriano o de levadura).

Los últimos avances han conducido al desarrollo de los análogos de insulina, logrados mediante modificación de la estructura primaria de la insulina, cuyo objetivo es mejorar el perfil farmacocinético de la insulinas convencionales y superar así las limitaciones que éstas presentaban en algunos pacientes para mantener un control glicémico adecuado.

La secreción de insulina fisiológica tiene dos componentes, uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglicemia. En personas sanas, inmediatamente después de ingerir alimentos se secreta insulina desde las células beta a la circulación portal, alcanzando insulinemias elevadas, con niveles máximos de hasta 80 uU/ml a los 30 minutos (3), seguido por una disminución de los valores basales al cabo de 2-3 horas. La insulina secretada, se une a las células del tejido adiposo, hígado y músculo estimulando la entrada de nutrientes a la célula y evitando así un ascenso excesivo de la glicemia en el período post prandial.

Por otro lado durante el período de ayunas, la insulina conocida en esta fase como insulina basal, desempeña un papel crucial ya que inhibe la neoglucogénesis hepática y evita la hiperglicemia en ayunas. Otra de sus funciones durante este período es la de inhibir la lipólisis desde el tejido adiposo, lo que produce un descenso en el aporte de ácidos grasos al hígado, evitándose así la cetogénesis.

La secreción basal de insulina al sistema porta se produce en forma continua, aunque en niveles muy bajos, alcanzando directamente el hígado donde ejerce su principal función. Si bien la secreción de insulina es continua durante el período comprendido entre 2 comidas, los valores varían durante el día, de modo que los requerimientos de insulina basal son un 30% superiores en la madrugada en relación a las primeras horas de la noche.

Cuando se administra insulina exógena a pacientes diabéticos, dicha insulina no se libera de forma directa a la circulación portal, ni imita las variaciones en los niveles de insulina basal tal como ocurre en el sujeto sano.

TIPOS DE INSULINA

Se pueden dividir en insulinas convencionales, análogos de la insulina y premezcladas.

Insulinas convencionales

Dado que la insulina tiene una vida media muy corta, se desarrollaron técnicas para aumentar la duración de su acción. Estas incluyen la unión a proteínas tipo protamina y la cristalización controlada, técnica que permite la formación de cristales más o menos grandes, de modo que cuanto mayor sea el tamaño del cristal más lentamente se liberará la insulina. Las insulinas convencionales incluyen:

• *Insulina regular o rápida:* esta insulina es obtenida por recristalización de la insulina, sin adición de sustancias retardantes. Sus cristales corresponden a hexámeros de insulina producidos por agregados de la hormona unidos entre si a través de la cadena B. Su aspecto es de una solución transparente. En caso necesario puede ser usado vía intravenosa. Su lenta absorción determina un retraso en el inicio de la acción que comienza a los 30-60 minutos, lo que obliga a inyectársela entre 20-30 minutos antes de las comidas. El efecto máximo se alcanza a las 1-3 horas y la duración total de su acción es entre 5-7 horas, lo que aumenta el riesgo de hipoglicemia post prandial. Esta insulina actúa casi inmediatamente cuando se administra vía intravenosa.

• *Insulina de acción intermedia:* es también conocida como insulina isofánica o NPH (insulina Hagedorn Protamina Neutra), se caracteriza por una lenta absorción debido a la adición de protamina a la insulina regular, es una solución de aspecto lechoso que debe ser batida, no agitada, previo a usarla. Su acción se inicia a las 2 horas y tiene una duración total de 13 a 18 horas con una acción máxima entre las 5 y 8 horas siguientes a su administración que sólo puede ser subcutánea (4). Una de sus desventajas es una variación intraindividual de hasta 30% lo que produce una respuesta clínica a veces impredecible (5, 6).

Análogos de Insulina

Se han desarrollado en los últimos años modificando la estructura primaria de la insulina, lo que les confieren cambios en el perfil farmacocinético con disminución de la variabilidad de absorción tanto intra como interindividual. Se clasifican en análogos de acción rápida y de acción lenta.

Análogos de insulina de acción rápida

Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a agruparse en complejos hexaméricos en relación con la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más rápido el efecto máximo es más precoz y la duración del efecto es más corta. En este grupo se enmarcan las insulina lispro, aspártica y glulisina.

• Insulina Lispro (Humalog®)

Fue el primer análogo desarrollado e introducido en el mercado en la década de los noventa. Debe su nombre a la inversión de los residuos prolina en posición B-28 y lisina en B-29. Este cambio estructural de la cadena B reduce 300 veces la dimerización de las cadenas proteicas. Su espectro de acción es el siguiente: actúa a los 5-15 minutos de su inyección, presenta un nivel de concentración máximo a los 60 minutos y desaparece a las 2-4 horas (7). La absorción más rápida de la insulina lispro produce un efecto de más rápido, más intenso y más corto en comparación con la insulina regular, lo cual es más adecuada para el manejo de la hiperglicemia post prandial. Por su rápido inicio de acción debe administrarse inmediatamente antes de comenzar a comer (8) aunque también puede inyectarse inmediatamente después de ingerir alimentos, hecho de gran utilidad especialmente en los niños, en que la ingesta de alimentos, es a veces impredecible. Sus principales inconvenientes incluyen un mayor costo y la falta de efecto al cabo de 4-6 horas lo que obliga a aumentar la dosis de insulina basal para evitar una hiperglicemia pre-prandial.

Insulina Aspártica (Novorapid®)

Es idéntica estructuralmente a la insulina humana regular salvo por la sustitución del residuo de prolina en posición 28 de la cadena B por un ácido aspártico, lo que reduce la tendencia a la agregación de los monómeros. Su apariencia es clara e incolora. Presenta un tiempo de inicio, efecto máximo y duración idénticos a los de la insulina lispro. En relación con la insulina humana regular, se absorbe el doble de rápido, alcanza una concentración sérica dos veces mayor y dura la mitad del tiempo (9). Su perfil farmacocinético no se afecta significativamente en casos de disfunción hepática o renal, si bien las concentraciones de insulina pueden incrementarse en dichas situaciones lo que obliga a un control más frecuente de estos pacientes. En lo que respecta a la afinidad de este análogo por los distintos receptores, su afinidad por el receptor de insulina y por el receptor IGF-1 es similar a la de la insulina humana regular.

Insulina Glulisina (Apidra®)

Es el último análogo de insulina rápida comercializado y al igual que las anteriores presenta modificaciones estructurales, en concreto, cambio del residuo lisina en B-29 por ácido glutámico y reemplazo de asparragina en B-3 por lisina. Sus características farmacocinéticas son similares a las de los dos análogos anteriores (10).

En suma los beneficios de los análos ultra-rápidos, al comportarse como verdaderas insulinas prandiales, se traducen en una mejor calidad de vida, una disminución de las hipoglicemia y de la hemoglobina glicosilada (11, 12). Su uso induce menos reacciones inmunológicas que la insulina NPH y que la insulina regular humana (13).

ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN LENTA

Producen una liberación de insulina más lenta y sin picos, por lo que disminuye la frecuencia de hipoglicemias nocturnas. En este grupo contamos con glargina y detemir.

Insulina glargina (Lantus®)

Se produce al añadir a la insulina humana, por técnicas de recombinación genética, dos argininas en la región C-terminal de la cadena B y sustituir la asparragina por glicina en la posición 21 de la cadena A. Estos cambios dan lugar a una insulina estable en el pH ácido del frasco, pero que precipita en el pH neutro del lugar de inyección (14). El precipitado se disocia lentamente en hexámeros y posteriormente en dímeros y monómeros dando lugar a una absorción sostenida y lenta que determina niveles plasmáticos planos. Esta insulina se caracteriza por presentar una menor variabilidad de su absorción desde el sitio de inyección en comparación con las insulinas basales convencionales. Su acción se inicia aproximadamente una hora después de su administración y se alcanza su concentración máxima a las 4-5 horas. La duración del efecto es de aproximadamente 24 horas, por lo que puede administrarse en dosis única diaria, a cualquier hora del día (15), consiguiéndose así una insulinemia basal, que se asocia frecuentemente a análogos ultra-rápidos que se administran con las comidas.

A diferencia del resto de las insulinas de acción intermedia y prolongada, la insulina glargina es transparente al igual que la insulina regular y los análogos de rápida acción, por lo que esto debe ser tenido en cuenta para evitar posibles errores.

El cambio de tratamiento desde insulina NPH a insulina glargina permite una disminución de la dosis de insulina en 20-30%(16); por otro lado pacientes que tienen hipoglicemias nocturnas utilizando insulina NPH las disminuyen significativamente al usar insulina glargina.

La administración de este tipo de insulina, se realiza por vía subcutánea y no debe usarse por vía intravenosa. Se recomienda disminuir la dosis en casos de insuficiencia renal o hepática. No está aprobado su uso durante el embarazo y lactancia.

No se aconseja diluir la glargina con otra insulina, ya que su pH es ácido y por lo tanto no puede mezclarse con insulinas de pH neutro.

Entre sus principales inconvenientes están:

• Debido a su perfil farmacocinético, algunos pacientes pueden necesitar mayores dosis de insulina rápida antes de las comidas.
• Al no poder mezclarse en la misma jeringa con otras insulinas, son necesarias mayor número de inyecciones.
• Alto costo.
• Recientemente se ha reportado estudios retrospectivos que vincularían el uso crónico de la insulina glargina con una discreta mayor probabilidad de desarrollar algunos tipos de neoplasias. Sin embargo, la falta de estudios prospectivos y concluyentes, que aporten evidencia científicamente validada de relación causa-efecto, ha hecho que, tanto la FDA como su equivalente europea EMEA, recomendara en Julio del 2009, mantener una conducta expectante y no tomar medidas en espera de evidencia más sólida (24).

Insulina detemir (Levemir)

Debe su efecto prolongado a un mecanismo diferente a los otros análogos: la adición de ácido mirístico, un ácido graso de 14 carbonos a la lisina en B-29 le confiere capacidad para unirse a la albúmina y de esta forma actúa como un reservorio de insulina, prolongando su efecto. La remoción de una treonina en B-30 facilita la formación de hexámeros alargando su acción.

Este análogo está unido a la albúmina en más de un 98% y sólo su fracción libre puede unirse a los receptores de insulina de las células diana. Es soluble a pH neutro, por lo luego de su administración por vía subcutánea permanece líquida, produciendo una menor variabilidad en su absorción, convirtiéndola en la insulina basal con la menor variabilidad intraindividual entre las dosis (5, 6).

Su potencia hipoglicemiante es inferior respecto a la de la insulina NPH lo que obliga a administrarla en una dosis mayor que la anterior para conseguir una potencia hipoglicemiante equivalente.
En cuanto a la farmacocinética, la insulina detemir presenta una duración de aproximadamente 20 horas, con un perfil más plano que la insulina NPH y ninguna alteración en su espectro en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
La insulina detemir se relaciona con menos riesgo de hipoglicemias nocturnas y menor ganancia de peso que la insulina NPH (17).

TABLA 1. RECOMENDACIONES PARA EL ALMACENAMIENTO DE INSULINA COMITÉ CMPM (REFERENCIA ICH / 380 / 95)

Frascos y Cartridges no utilizados		
Temperatura 2º - 8º		**Hasta fecha de vencimiento**
Temperature 15º - 30º		**4 semanas**
Envases ya utilizados por lo menos una vez		
Frascos	Humalog	4 semanas
	Actrapid	4 semanas
	Humulin R Y N	4 semanas
	Insulatard	4 semanas
	Lantus	4 semanas
Cartridges	Humalog	4 semanas
	Insulatard 3 ml	14 días
	Mixtard 30/70 3 ml	10 días

ADA. Practical Insulin, 2002.
Recomendación Laboratorio Lilly, 2003.

Insulinas Pre-Mezcladas

Están compuestas por mezclas en proporciones fijas de insulinas de acción rápida o análogos de rápida acción e insulinas de acción intermedia.
Están indicadas en la terapia insulínica convencional actuando tanto como insulinas basales como pre-prandiales. Habitualmente se administran antes de desayuno y cena, y tienen como principal ventaja la comodidad de la administración, pero como desventaja tienen la falta de flexibilidad para adecuar la dosis de insulina en relación con la ingesta de alimentos y/o con la actividad física. En un estudio reciente de García de los Ríos y cols. se demostró que en un grupo de 154 pacientes mal controlados con su terapia habitual, la insulina aspártica bifásica (30% insulina aspártica soluble de acción rápida y 70% insulina aspártica retardada con protamina) logró disminuir la HbA1c en el 62% de los pacientes a las 12 semanas de seguimiento, requiriendo para ello el 74% de los pacientes la administración de 2 dosis diarias (18).

PRESENTACION, ALMACENAMIENTO Y ADMINISTRACION DE LA INSULINA

Las insulinas que se venden en Chile tienen una concentración de 100 U.I./ml, y se presentan en diferentes formas:

• Frascos o viales de vidrio que contienen 10ml (1000 U.I.) de insulina, con tapas puncionables de goma, para ser usadas con jeringas especiales para insulina. En nuestro medio disponemos de jeringas desechables de 30 U, 50 U y 100 unidades, que se usaran dependiendo la dosis de insulina a administrar.
• Ampollas o Cartridges de 3ml (300 U.I.) de insulina, que se usan con unos lápices especiales para administración y que son diferentes

dependiendo de cada laboratorio, por lo que no se debe nunca utilizar un cartridge de una determinada marca en un lápiz de otra.
• Lápices desechables, que contienen 3 ml (300 U.I.), que se eliminan completamente una vez terminada la insulina.

La estabilidad de los preparados de insulina es fundamental, para preservar su efecto biológico, por lo que los frascos y/o cartridges en uso, pueden ser mantenidos a temperatura ambiente, pero evitando que estén expuestos al sol o a altas temperaturas. Los frascos y/o cartridges de repuesto deberían ser mantenidos en el refrigerador, no congelados, a temperatura entre 2-8ºC.

En los últimos años se ha demostrado que los frascos y ampollas que están en uso pueden tener una disminución de su actividad farmacológica dependiendo del tiempo de uso, lo que ha llevado a recomendaciones que se especifican en la Tabla Nº1. Los frascos y ampollas que no se han usado mantienen su actividad biológica hasta la fecha de vencimiento indicada por el fabricante, siempre y cuando se conserven adecuadamente.

La inyección debe ser administrada en el tejido subcutáneo del abdomen por fuera de los 5 cms. alrededor del ombligo, en cara externa de brazos, región glútea y cara anterior y lateral de los muslos. Es preferible rotar la inyección en una misma área que estar cambiando permanente los sitios de administración porque la insulina no se absorbe igual en los distintos sitios, siendo más rápida en orden decreciente en abdomen, brazo, muslo y glúteo.

INDICACIONES Y USO DE LA INSULINA

Diabetes Mellitus tipo 1

La indicación clásica de insulina es en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1, y de acuerdo a los resultados del DCCT, el objetivo del tratamiento debe ser conseguir HbA1c menores de 7%, lo cual es muy difícil de lograr y se requieren, con frecuencia, esquemas de insulinoterapia con múltiples dosis. La forma más frecuente de tratar a estos pacientes es con una o dos dosis de insulinas de acción intermedia y/o análogos de acción lenta, más refuerzos pre- comidas de insulina cristalina y/o análogos de acción rápida, estos últimos han demostrado en numerosos estudios ser mejores que la insulina regular, al lograr mejorías de HbA1c y menor riesgo de hipoglicemia. Es fundamental que la insulinoterapia sea acompañada de una adecuada educación y de técnicas de autocontrol con medición de glicemia capilar varias veces al día para ajustar las dosis oportunamente.

En los últimos años, con el avance tecnológico, se han vuelto a usar bombas de infusión continua de insulina, que es un dispositivo que permite administrar insulina en forma continua, su tamaño es similar al de un buscapersonas, y tiene en su interior un dispositivo para colocar el depósito de insulina. Va conectado por una cánula, que debe ser cambiada cada 3 días, al tejido subcutáneo. La insulina se administra de 2 formas:

• ***Basal*** tratando de reproducir la curva de un sujeto sano, se administran dosis variables durante el día y la noche.
• ***Bolos*** previo a cada comida dependiendo de la glicemia y de la cantidad de hidratos de carbono a ingerir y de la actividad física a realizar.
Su uso ha sido de gran ayuda en muchos pacientes, permitiéndole disminuir las dosis diaria de insulina en un 30% y mejorar su HbA1c, (19, 20) pero, no está exento de riesgos, los pacientes que las usan tienen una mayor frecuencia de cetoacidosis diabética por falla en el suministro de insulina, así como también de infecciones cutáneas en el sitio de inserción de la cánula. Su uso además está limitado por su alto costo

Diabetes Mellitus tipo 2

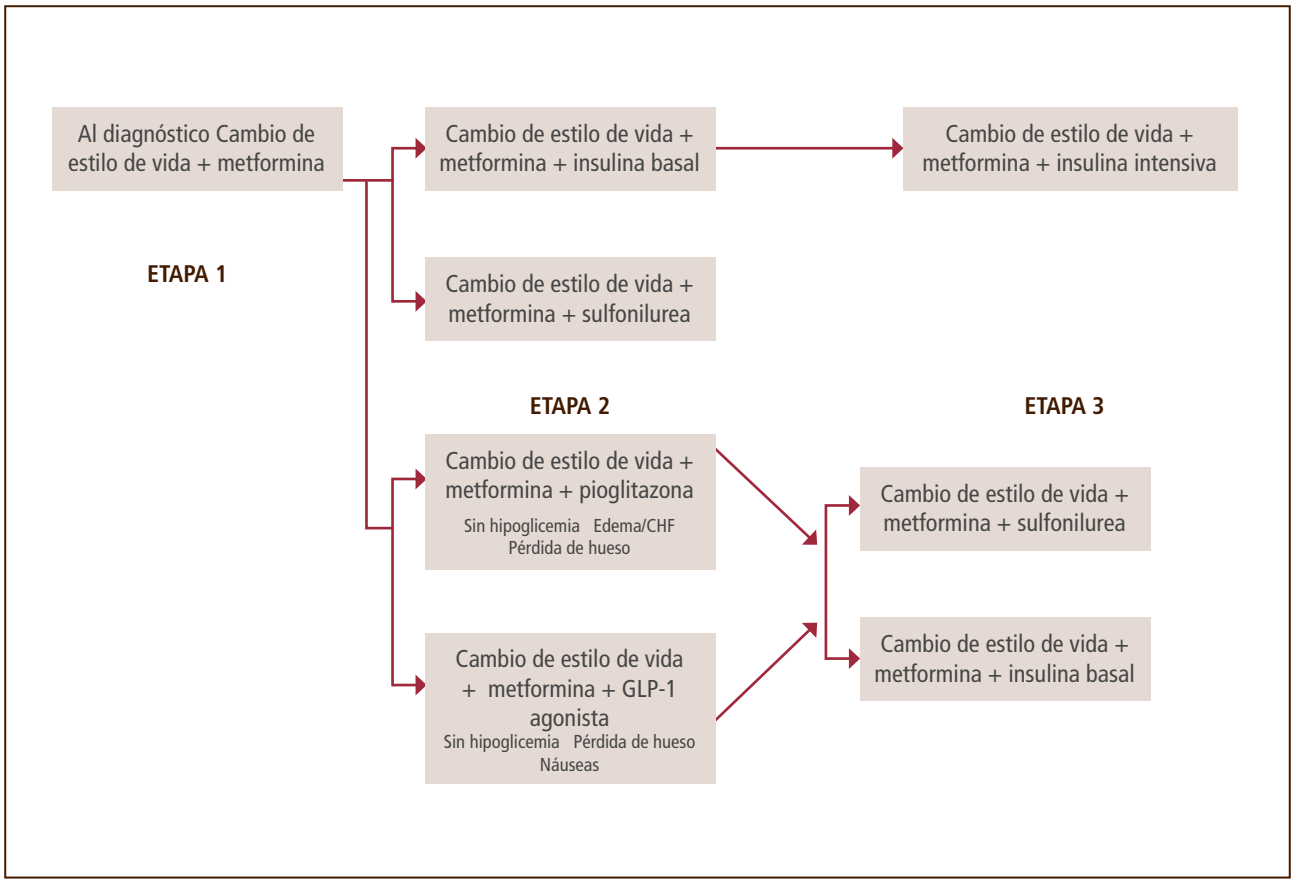
El uso de insulina en estos pacientes lo podríamos dividir en transitorio y definitivo.

Uso Transitorio de insulina

Una persona con Diabetes Mellitus tipo 2 puede necesitar usar insulina en forma temporal en ciertas ocasiones, siendo las más frecuentes las siguientes:
• Infecciones que provoquen inestabilidad metabólica.
• Infarto agudo del miocardio.
• Enfermedad Cerebro Vascular.
• Pacientes Críticos en cuidado intensivo.
• Alteraciones gastrointestinales agudas cuando no se tolera la vía oral.
• Politraumatismo que provoquen inestabilidad metabólica.
• Quemaduras que provoquen inestabilidad metabólica.
• Contrarrestar el efecto de medicamentos con efecto hiperglicemiantes: glucocorticides, inmunosupresores, etc.
• Cirugía mayor con anestesia general cuando la glicemia es mayor de 180 mg/dl al suspender los hipoglicemiantes orales.
• Embarazo cuando con régimen no se logra un control satisfactorio de glicemias en ayunas y preprandiales menores de 100 y 1 hora post prandial menores de 120 mg/dl.

La insulinoterapia administrada en forma adecuada para cubrir los requerimientos diarios es la forma más rápida y eficiente de controlar la glicemia en pacientes que se encuentran metabólicamente inestables por estados de descompensación aguda. En algunos estudios clínicos controlados se ha demostrado que un adecuado control de la glicemia con metas de glicemia menores de 180 mg/dl puede mejorar el pronóstico de los pacientes en unidades de cuidados intensivos (21) con menor morbilidad y la misma mortalidad que si se aspira a metas más exigentes. En los pacientes con infarto agudo del miocardio, la glicemia de ingreso es un factor predictivo de morbimortalidad y el uso de insulina mejora el pronóstico (22), situación similar ocurre con los pacientes con enfermedad cerebrovascular. Estos pacientes requieren controles glicéricos frecuentes y la insulina se administrará vía infusión continua intravenosa o subcutánea intermitente dependiendo de cada caso.

FIGURA 1. ALGORITMO DE MANEJO DE DM TIPO 2 PLANTEADO POR LA ADA Y EASD (23)



Si el paciente tolera la vía oral se puede utilizar insulinoterapia intensificada, con dosis de insulina cristalina o análogos de acción rápida pre comida, más insulina NPH o análogos de acción lenta una o dos veces al día, comenzando su uso con una dosis pre cena. En general se busca que el paciente hospitalizado con enfermedad intercurrente mantenga glicemias entre 100 y 199 mg/dl.

Si el paciente no tolera la vía oral o ésta debe ser suspendida por un procedimiento que requiera ayunas o una intervención quirúrgica, se puede mantener una infusión de una unidad de insulina cristalina por hora y agregar 5 gramos de glucosa por cada unidad de insulina, ajustando el goteo de insulina para mantener la glicemia estable.

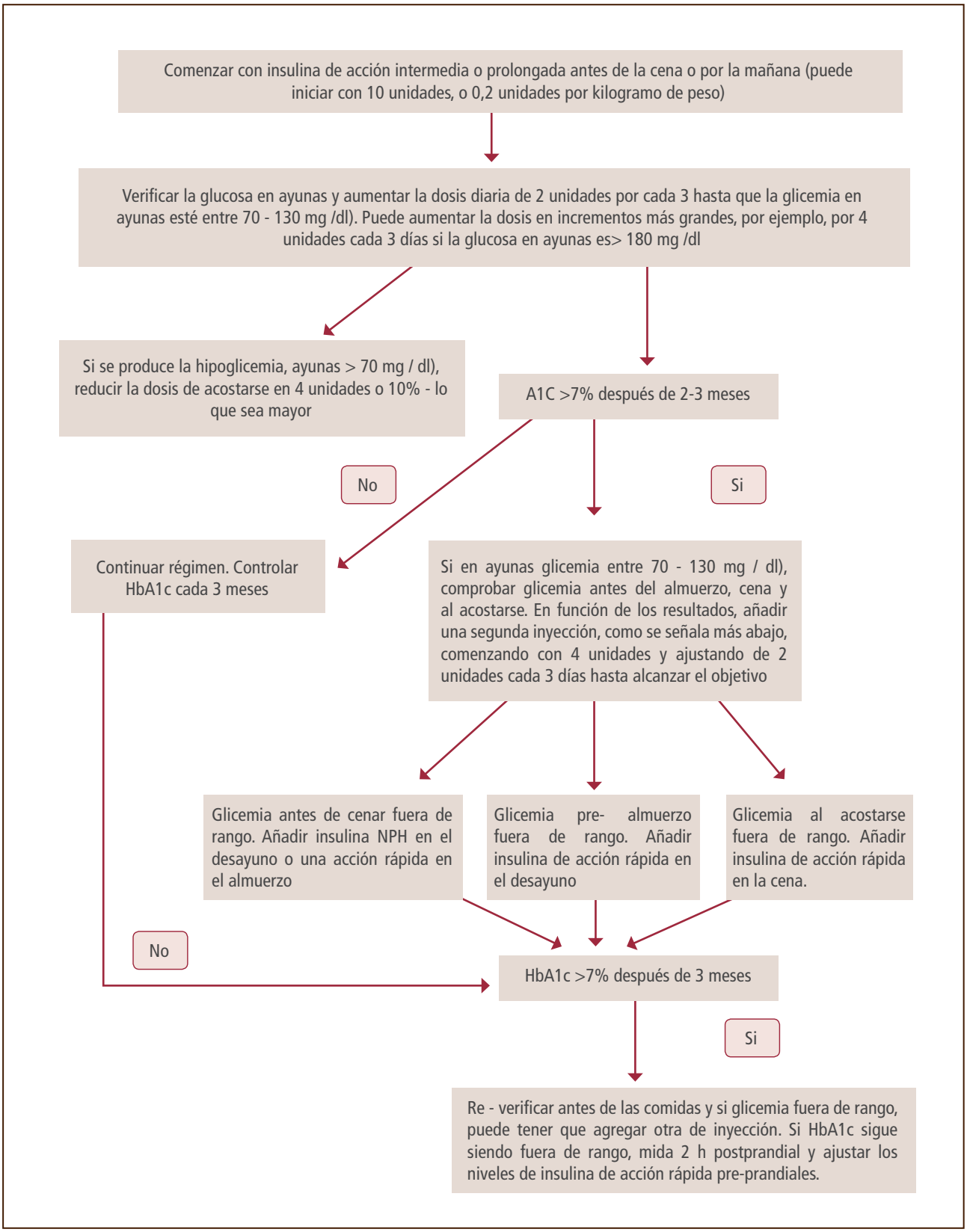
Uso permanente de insulina

En los últimos años hemos aprendido que la Diabetes tipo 2 es una enfermedad progresiva, y que esta progresión está dada por la disminución de la capacidad de producir insulina producida por la pérdida progresiva de la masa de células beta. Por otro lado la American Diabetes Association (ADA), estima basándose en el United Kingdom Prospective Diabetes Study, que un 1% de aumento de la HbA1c aumenta el riesgo de mortalidad en un 25%, el de complicaciones crónicas microvasculares en un 35% y el infarto al miocardio fatal y no fatal en un 18%.

Actualmente se debe iniciar insulinoterapia en un paciente diabético tipo 2 cuando no logra un adecuado control metabólico aun con dosis submáximas de hipoglicemiantes orales, combinando diferentes mecanismos de acción, en la figura1 se detalla el algoritmo de tratamiento planteado recientemente tanto por la American Diabetes Association (ADA) como la Europe Associatios for the Study Diabetes (EASD) (23).

En un principio se recomienda agregar insulina basal (insulina NPH o análogos de acción) al tratamiento manteniendo los sensibilizadores de acción de insulina, pero no los secretagogos, se debe iniciar insulina pre-cena si el principal problema es la hiperglicemia en ayunas y con insulina en la mañana si predominan las hiperglicemias diurnas especialmente en las tardes, luego se van agregando otras dosis y otros tipos de insulina como se muestra en la figura 2 también extraído del consenso ADA y EASD (23).

FIGURA 2. ALGORITMO DE INSULINOTERAPIA DM TIPO 2 PLANTEADO POR LA ADA Y EASD (23)



COMPLICACIONES

1. Hipoglicemia

Es la complicación más frecuente y temida de la terapia insulínica. Dado que en los últimos años con los nuevos conocimientos cada vez aspiramos a metas terapéuticas más ambiciosas, todos los pacientes diabéticos deben ser educados para reconocer oportunamente y tratar adecuadamente una hipoglicemia como se describe en otro capítulo de esta revista.

2. Aumento de peso

Cualquier tratamiento que estabilice metabólicamente a un paciente diabético descompensado producirá un aumento de peso, no obstante el tratamiento con insulina puede además favorecer la ganancia de peso un estímulo lipogénico directo de la insulina sobre el tejido adiposo, independiente de la ingesta, por lo que es fundamental un tratamiento dietético estricto.

3. Lipodistrofias, se puede presentar de 2 formas:

• Lipodistrofia atrófica, que se manifiestan por un hundimiento de la piel en el sitio de inyección, producida por un fenómeno inmunológico que produce pérdida de tejido graso. El tratamiento fundamental es cambiar el tipo de insulina, afortunadamente con el uso de insulinas humanas ha disminuído significativamente su incidencia.

• Lipodistrofia hipertrófica se manifiestan como "pequeños tumores" subcutáneos y son producidos por inicialmente hipertrofia del tejido graso y luego del tejido fibroso estimulado por las inyecciones frecuentes de insulina. Su frecuencia no ha variado con el uso de insulinas humanas y su tratamiento fundamental es dejar de inyectar la zona por un tiempo esperando su regresión espontánea.

4. Cambios de refracción del cristalino: se debe a variaciones bruscas e importantes de la glicemia (presbiopenia), por disminución de la osmolaridad del humor acuoso e hidratación del cristalino, produciéndose una hipermetropía importante y transitoria que puede llegar a impedir la lectura por 2 a 3 semanas.

5. Edema insulínico es poco frecuente y se presenta especialmente en diabéticos enflaquecidos con períodos prolongados de hiperglicemia, aparece 8 a 15 día después de la compensación, preferentemente en extremidades inferiores, pero a veces es generalizado. Se debería a cambios en la reabsorción de sodio en el túbulo renal, después de un período prolongado de diuresis osmótica. Desaparece a los pocos días con la restricción de sodio en la dieta.

6. Infecciones en el sitio de inyección, son infrecuentes a pesar de las mínimas condiciones de asepsia que mantienen los pacientes no se presentan probablemente debido a la acción bacteriostática de los preparados farmacológicos.

7. Alergia a la insulina ocurre en el 2-3% de los pacientes, siendo más frecuente en los con antecedentes atópicos, puede deberse a la insulina misma, a la proteína de la NPH, a los aditivos e incluso al látex de la tapa de los frascos. Puede presentarse como alergia local aguda, mediada por IgE; alergia local tardía, mediada por IgG o alergia generalizada mediada por IgE e IgG.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. The diabetes control complications trial research group. N. Engl.J Med. 1993; 329: 977-86.

2. UK PROSPECTIVE DIABETES STUDY (UKPDS) GROUP. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with 2 diabetes (UKPDS 33) Lancet 1998; 352: 837-53.

3. Ciofetta M, Lalli C, Del Sindaco P, Torlone E, Pampanelli S, Mauro L et al. Contribution of post prandial versus interprandial blood glucose to HbA1c in type 1 diabetes on physiologic intensive therapy with lispro insuilin at meal time.
Diabetes Care 1999; 22: 795-800.

4. Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. Diabet Med 1989; 6: 239-44.

5. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endahl L, Heinemann L, Kapitza C et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes 2004; 53:1614-1620.

6. Danne T, Lupke K, Walte K, Von Schuetz W, Gall MA. Insulin detemir is characterized by a consistent pharmacokinetic profile across age-groups in children, adolescents and adults with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 3087-92.

7. Holleman F, Hoekstra JB, Insulin Lispro. N. Engl J Med 1997; 337: 176-83.

8. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Kovisto VA, Pfutzner A, Trauttmann ME, Vignati L et al. Reduction of post prandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. Diabetes 1997; 46: 265-70.

9. Mortensen HB, Lindholm A, Olse BS, Hylleberg B. Rapid appearance and onset of action of insulin aspart in paediatric patients with type 1 diabetes. Eur. J. Pediatr; 2000: 159: 483-8.

10. Barlocco D. Insulin glulisine. Aventis Pharma Curr Opin Investig Drugs 2003; 4: 1240-4.

11. Standl E. Insulin analogues-state of the art. Horm. Res 2002; 57 Suppl 1: 40-5.

12. Williams RM, Dunger DB. Insulin treatment in children and adolescents. Acta Paediatr 2004; 93: 440-6.

13. Yasuda H, Nagata M, Moriyama H, Fujhira K, Kotani R, Yamada K et al. Human Insulin analog insulin aspar does not cause insulin allergy. Diabetes Care 2001; 24: 2008-9.

14. Gillies PS, Figgitt DP, Lamb HM. Insulin Glargine. Drugs 2000; 59:253-60.

15. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003; 26: 1738-44.

16. Tan CY, MWilson D, Buckingham B. Initiation of insulin glargine in children and adolescents with type 1 diabetes. Pediatr. Diabetes 2004; 5: 80-6.

17. Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JWF et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycaemic control and lower risk og hypoglycaemia compared with NPH insulin in subjects with type 1 diabetes. Diabetologia 2002, suplemento 2: A 51 (NN 304-1243).

18. García de los Ríos M, Wolff C, Duarte E. Tratamiento con insulina aspártica bifásica en pacientes con diabetes en mal control metabólico. Experiencia clínica programada. Rev Méd Chile 2007; 135: 1253-60.

19. Bruce W, Bode, MD and Poul Strange, MD, PHD. Efficacy, Safety, Compatibility of Insulin Aspart Used in Continuos Subcutaneous Insulin Infusion in Patients with Type 1 Diabetes. Diabetes Care 2001; 24: 69-72.

20. Wissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R. Insulin Pump Therapy. Diabetes Care 2003; 26: 1079-87.

21. The NICE SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. N Engl J Med 2009; 360: 1283-97.

22. Malmberg K, Rydén L, Wedel H et al. Intensive metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. Eur Heart J 2005; 26: 650-61.

23. Nathan D, Buse J, Davidson M, Ferrannini E, Holman R et cols. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. Diabetes Care 2009; 32: 1-11.

24. Hemkens L.G., Grouven U, Bender R, Günster C, Gutschmidt S, Selke G.W et cols. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. Diabetologia DOI 10.1007/s00125-009-1418-4.

El autor declara no tener conflictos de interés con los laboratorios.