

BASES DE LA MEDICINA CLÍNICA

Unidad 7:
DIABETES MELLITUS

Tema 7.4:
INSULINOTERAPIA EN EL PACIENTE AMBULATORIO



INTRODUCCIÓN

En el presente capítulo nos referiremos al manejo ambulatorio del paciente diabético, ya sea, tipo 1 ó tipo 2.

El tema presentado a continuación pretende dejar al alumno en condiciones de indicar un tratamiento insulínico a un paciente diabético en la consulta de atención abierta en forma adecuada, adaptada al paciente en forma personal, considerando su edad, condiciones físicas y actividad.

El presente capítulo requiere de la lectura previa de los siguientes temas:

- Fisiología y fisiopatología de la secreción, liberación y acción y metabolismo de la insulina, tema revisado *in extenso* en el curso de fisiopatología.
- Considerando que la diabetes es una patología AUGE es conveniente estar al tanto de las garantías explícitas y debe leer las normas ministeriales para diabetes mellitus tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional.
- Normas ministeriales sobre el manejo de esta patología basadas en las normas propuestas por ALAD y de la normas sugeridas por ADA.
- Los alumnos deben estar al tanto del arsenal terapéutico de cada Hospital en donde estén realizando su práctica.
- En este capítulo solo nos vamos a detener en la estructura de la insulina, necesario para comprender las modificaciones hechas en los diferentes tipos de insulinas disponibles en la actualidad.

RESUMEN

Para desarrollar el tema “Insulinoterapia en el paciente ambulatorio” se presenta en primer lugar los diferentes tipos de insulinas disponibles en Chile en la actualidad, luego analiza por separado, los tratamientos más frecuentes de la diabetes mellitus tipo 1 (DM 1); el cuando, por qué y cómo debe iniciarse el tratamiento Insulínico en los diabéticos tipo 2 (DM 2) y el tratamiento Insulínico en la diabetes gestacional (DG). Finalmente se presentan algunos casos clínicos representativos del quehacer diario para evaluar la aplicación del tema desarrollado.

Palabras clave: insulinoterapia, diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, normas terapéuticas.

LA INSULINA ENDÓGENA

Hormona secretada por las células beta de los islotes de Langerhans y descubierta por Banting y Best, fue un hecho trascendental en el tratamiento de la diabetes mellitus. La prolongación del efecto mediante el agregado de protamina y zinc fue realizado por Hagedorn.

Posteriormente se perfeccionaron los métodos de extracción de páncreas de animales, se desarrollaron insulinas purificadas denominadas mono componentes, insulinas humanas por transformación bioquímica de la insulina porcina (semisintéticas) y finalmente las producidas por ingeniería genética, las actualmente en uso.

Esta hormona de peso molecular de 6000 está constituida por dos cadenas de aminoácidos unidas por dos puentes disulfuro, la cadena A contiene 21 aminoácidos y B con 30 aminoácidos, cuya secuencia es característica de cada especie.

La célula β forma la insulina a partir de un precursor - preproinsulina- codificada por un solo gen del brazo corto del cromosoma IX. La preproinsulina es una cadena polipeptídica de 110 aminoácidos, que en el retículo endotelio se transforma en proinsulina con la pérdida de 24 aminoácidos.

La proinsulina (FIG 1) consta de 21 aminoácidos (cadena A), luego una secuencia de 30 aminoácidos (péptido C ó conector) y finalmente 30 aminoácidos que constituyen la cadena β . El péptico C cumple la función de guiar el desdoblamiento de la proinsulina para linear los puentes disulfídicos. La proinsulina es transportada al aparato de Golgi, donde se almacena en vesículas, por acción de endopeptidasas libera el péptico C, quedando entonces la insulina.

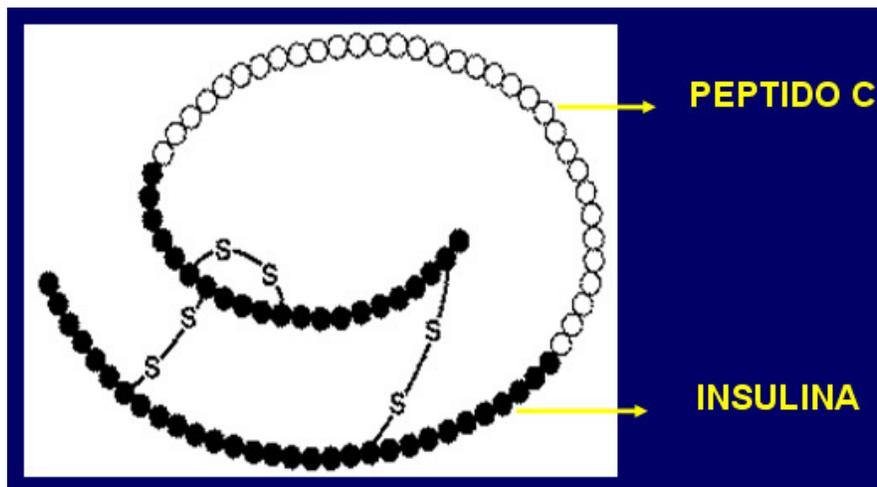


Fig. 1
Estructura de la Proinsulina

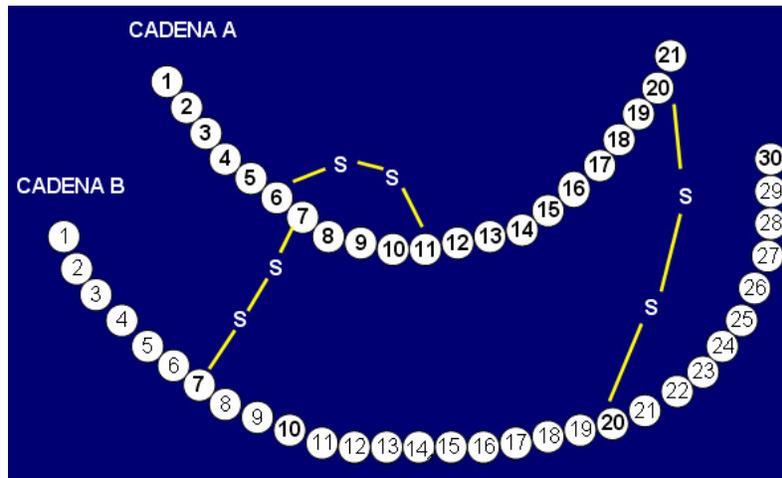


Fig. 2
Estructura de la Insulina

La insulina en la célula beta tiene baja solubilidad y precipita en microcristales, su estructura tridimensional favorece la formación de dímeros y hexámeros en presencia de zinc, el hexámero es la forma de almacenamiento de la insulina en gránulos y preparados farmacéuticos, el monómero es la molécula biológicamente activa, como tal pasa a la circulación sanguínea.

Tanto la insulina como el péptido C pasan a la circulación sanguínea en cantidades equimolares, el péptido C no tiene acción biológica conocida y se le usa para medir la capacidad de secreción de insulina.

La insulina es producida por la célula β , en función de la glicemia, la glucosa es el estímulo para la producción de insulina que es pulsátil, se vierte al territorio porta y en el hígado regula la gluconeogénesis del periodo interprandial, para mantener una glicemia de entre 60 – 90 mg/dl.

Después de la ingesta de alimentos, en el período postprandial, la hiperglicemia induce un rápido y variable incremento de la secreción de insulina en forma bifásica frenando la gluconeogénesis y estimulando la captación de glucosa por los tejidos insulino – dependientes que son el músculo y tejido graso. (1)

Las insulinas de origen farmacéutico o comercial

Desde los extractos de páncreas, hace 87 años, pasando por la primera preparación comercial en 1926, las insulinas se las ha sometido a procesos de concentración, modificaciones farmacológicas que prolongan su tiempo de absorción y de acción y la pureza, hasta 1980, fecha en la que por bio – ingeniería genética las insulinas de origen animal fueron reemplazadas por las producidas por esta tecnología que son idénticas en su secuencia aminoácida a la humana, debido a que éstas insulinas son las únicas disponibles en Chile en la actualidad, será estas las que se desglosen a continuación.

Insulinas humanas

El Laboratorio Lilly en USA, fue el primero en 1987 en producir insulina humana, utilizando un gen de proinsulina que se introduce en un coli no patógeno, posteriormente la proinsulina se divide en insulina y péptido C por acción enzimática. El Laboratorio Novo Nordisk utiliza una levadura como vector en la producción de insulina. Laboratorio Aventis utiliza un gen similar al humano obtenido de un primate y lo introduce en un coli.

Farmacocinética: Comprende el proceso de absorción, distribución, unión a receptores, degradación y excreción, de todos ellos, la absorción es la que puede modificarse ya que depende de la dosis, volumen y concentración, técnica de aplicación y flujo sanguíneo en el tejido en donde se inyecta que a su vez puede modificarse por el ejercicio, temperatura ambiente y masaje local.

Tipos de insulinas humanas

De acuerdo a la duración de su acción se dividen en:

1. Insulina de acción rápida o corriente

Son cristalinas, solubles, puras, de pH neutro y contiene un preservante para evitar su contaminación, son las únicas que pueden administrarse en forma EV, por esta vía su vida media es de 5 minutos y su efecto se acaba a los 25 minutos. Por vía subcutánea se puede administrar sola o mezclada con insulinas de acción intermedia. Cuando se administra por vía subcutánea su efecto se inicia 30 minutos después de la inyección, efecto máximo 2 a 4 horas y total a las 5 a 7 horas. Se la denomina insulina prandial ya que se usa para normalizar la hiperglicemia post prandial.

La insulina de acción rápida logra su efecto máximo después de la hiperglicemia postprandial, es por este motivo que se indica a los pacientes que su administración se realice 30 minutos antes de la ingesta de alimentos. Su presentación puede en frasco ampolla de 10 ml para inyección con jeringa y cartuchos para pen de 3 ml c/u, siempre con 100 unidades por cada 1 ml.

Las disponibles en la actualidad son:

- Actrapid HM de Laboratorio Novo Nordisk
- Insuman R de Laboratorio Aventis
- Humulin R de Laboratorio Lilly USA.

Existen las insulinas chinas e indias, Bioinsugen R y Wosulin R, alguna de las cuales están discontinuadas.

2. Insulina de acción intermedia

Son suspensiones de aspecto lechoso o turbio, tienen una variabilidad de acción en un mismo individuo de 30% a 50 %, que está en relación a la homogenización de la suspensión antes de inyectarla

Insulinas de acción intermedia o NPH (Neutral Protamin Hagerdon) es una suspensión de insulina y protamina en cantidades equimolares (isófana), por este motivo se puede administrar junto a las insulinas rápidas o en forma individual.

Tiene un inicio de acción a 2 horas, efecto máximo a las 6 a 7 horas y un efecto total que no sobrepasa las 22 horas. Se las denomina también insulinas basales ya que están encargadas de normalizar la glicemia de ayunas y pre prandiales.

Las disponibles en la actualidad en Chile son:

- Insulatard HM de Novo Nordisk
- Humulin N de Lilly
- Insuman N de Aventis
- Bioinsugen N y Wosulin N

3. Insulinas humanas premezcladas

Es una mezcla de insulina rápida e intermedia, manteniendo ambas sus efectos y en dos concentraciones, disponibles tanto en frasco ampolla de 10 ml y viales para lápiz de 3 ml c/u, mantienen el aspecto turbio y permite en diabéticos tipo 2, especialmente en los mayores evitar la mezcla de insulinas que puede resultar difícil en ellos y también disminuir el número de pinchazos al día.

Son dos las casas comerciales que tienen estas insulinas y son:

- Laboratorio Novo Nordisk con Mixtard 30/70 y Mixtard 20/80
- Laboratorio Lilly con Humulin 70/30.

ANÁLOGOS DE INSULINAS

1. De acción ultra rápida

Son los primeros que aparecieron como una forma de simplificarles la vida a los pacientes diabéticos tipo 1. Son tres las casas farmacéuticas que tienen análogos ultra rápida y son:

- Laboratorio Lilly con Humalog, también llamada lispro

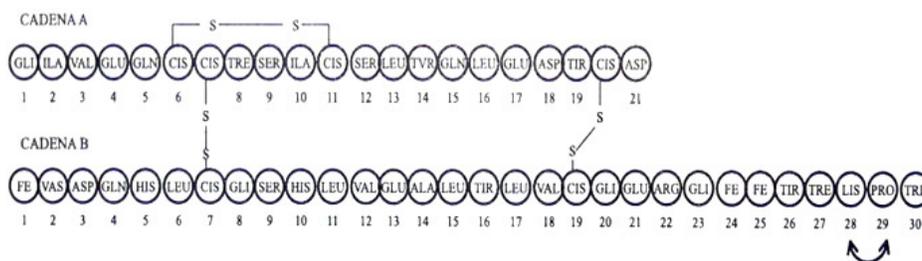


Fig. 3
Insulina Lispro-Humalog®

- Laboratorio Novo Nordisk con Novorapid ó aspártica

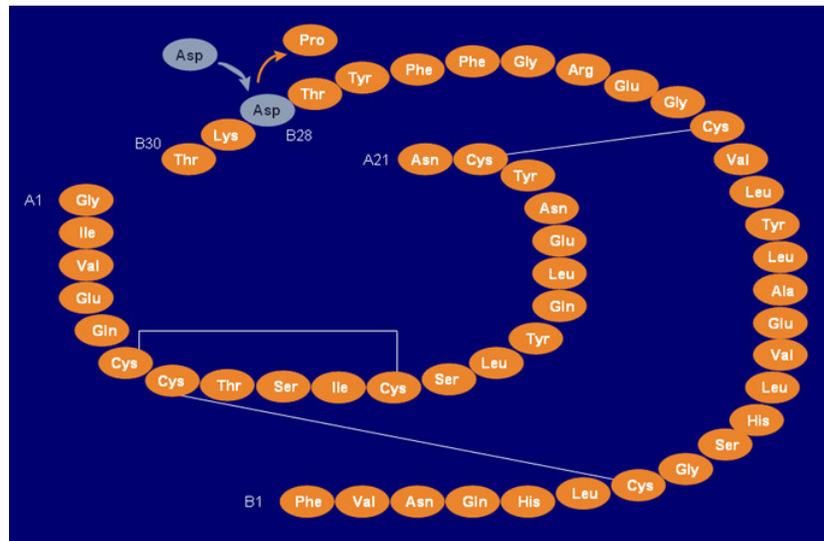


Fig. 4
Insulina Aspártica-NovoRapid®
Facilitada por Laboratorio Novonordisk para docencia

- Laboratorio Aventis con Apidra ó Glulisina

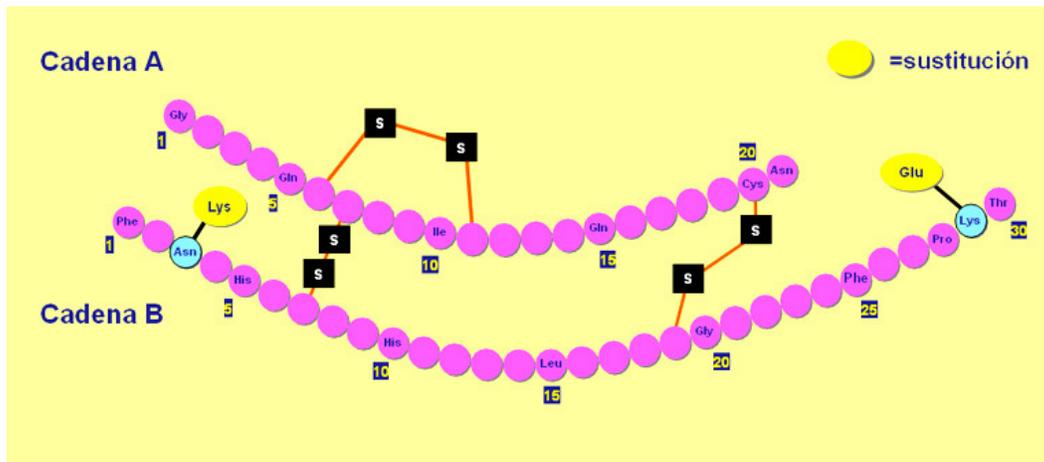


Fig. 5
APIDRA® (insulina glulisina): Un análogo de insulina de acción ultra-rápida
Facilitada por Laboratorio Sanofi-Aventis para docencia

Estos análogos se usan por vía subcutánea (sc) exclusivamente e inician su acción a los 10 minutos después de la inyección, efecto máximo a la 1/2 hora y no dura más allá de las 4 horas, se correlacionan mejor con la hiperglicemia post prandial fisiológica, deben administrarse inmediatamente antes de la ingesta de alimentos e incluso en niños malos para comer, se la puede administrar inmediatamente después, dependiendo de lo que ingieran. Por este mismo efecto corto, son insulinas prandiales y requieren de una insulina basal, de lo contrario siempre presentan hiperglicemia preprandial.

Lispro (Humalog®)

Es un análogo de insulina rápida humana que resulta de invertir los aminoácidos Lisina de la posición 28 a la posición 29 de Prolina y Prolina de la posición 29 a la 28 de Lisina. Tiene una absorción rápida, comienzo de acción muy rápido y actividad de corta duración, posterior a una inyección subcutánea. Fue la primera que apareció en el mercado farmacéutico para simplificarle la vida a los diabéticos tipo 1 que debían levantarse media hora antes, para ponerse la insulina de treinta minutos antes del desayuno. El uso de lispro reduce la incidencia de hipoglicemia nocturna especialmente la temprana. Su uso está permitido en diabéticos tipo 1 y 2 y también en embarazadas.

Aspártica (Novorapid®)

Aquí se sustituye el aminoácido Prolina por ácido aspártico en posición B28, producida por biotecnología usando ADN recombinante a partir de *Sccharomyses Cereviciae*, de esta forma se disminuye la tendencia a formar hexámeros por lo cual es absorbida más rápidamente que la insulina soluble humana y su duración de acción es más corta, actualmente está permitido su uso en embarazadas y en la lactancia.

Glulisina (Apidra®)

Este análogo de acción ultrarrápida se caracteriza por una sustitución de la Asparragina en posición 3 de la cadena beta por una Lisina y de Lisina en posición 29 de la misma cadena por ácido glutámico. Las dos sustituciones favorecen la formación de monómeros y facilitan la rápida absorción desde el tejido celular subcutáneo luego de la inyección subcutánea. Glulisina puede ser administrada con seguridad y eficacia pre y post prandial.

2. Análogos de acción prolongada

Estas insulinas son las denominadas insulinas basales y son necesarias siempre que se usen las insulinas de acción ultrarrápida. Hay 2 de ellas en la actualidad disponibles en Chile:

Insulina glargina (Lantus®)

Análogo de acción prolongada del Laboratorio Aventis, se obtiene modificando su estructura en dos puntos, por un lado se agregan dos moléculas de Arginina al NH₂ de la cadena B que varía el punto isoeléctrico de la insulina de 5,4 a 6,7 y por otro lado se sustituye el aminoácido neutro Asparragina A21 por Glisina que le confiere la propiedad de formar hexámeros estables, estos cambios permiten que glargina permanezca en solución en pH 4 y precipite en el pH neutro del tejido subcutáneo lo que se ve favorecido por la adición de 30 mg/ml de zinc y favorece el retardo de su absorción. Una vez que se inyecta presenta una absorción lenta y continua que se prolonga en forma estable, proporciona un buen sustituto de insulinemia basal, no debe mezclarse con otras insulinas y en ocasiones puede presentar algo de ardor a la inyección, por el pH ácido de la solución. La insulina glargina, debido a sus múltiples modificaciones de la estructura como del medio en el que se encuentra, se estipula que un frasco no debe usarse más de 3 meses.

Insulina detemir (Levemir®)

Es una insulina análoga basal, de pH neutro, derivado acilado de la insulina humana. En el tejido subcutáneo los hexámeros y di – hexámeros de detemir se unen a la albúmina lo que retarda su absorción, en el torrente sanguíneo el 98 % de los monómeros van unidos a la albúmina, lo que prolonga su efecto y reduce la variabilidad, en el tejido blanco los monómeros de levemir llegan a la célula a un ritmo lento, una vez que el monómero de levemir se une al receptor se convierte a biológicamente activo. Hay estudios que demuestran mejor efecto en niños y adolescentes comparado con NPH, también cuando se la compara con NPH respecto de las variaciones de la

glicemia en un mismo individuo (2). En ocasiones es necesario administrarla dos veces al día, lo que resulta beneficioso dado que permite una basal menor en las noches en aquellos pacientes que presentan hipoglicemia con una basal que durante el día este bien.(FIG 6)

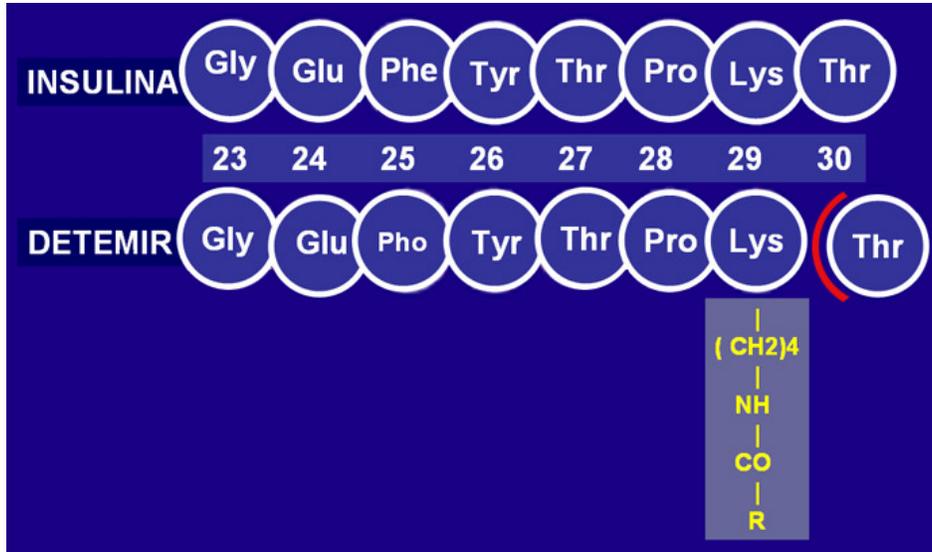


Fig. 6
*Estructura primaria de Lys (B29) –N- α -Tetradecanoyl, Des (B30) - Insulin
Facilitada por Laboratorio Novonordisk para docencia*

En la figura 7 se presenta esquemáticamente cada insulina con sus tiempos de acción y nombres comerciales.

TIPOS DE INSULINAS DISPONIBLES EN CHILE SEGÚN TIEMPO DE ACCION				
TIPO	INICIO DE	PEAK	DURACION	N. COMERCIAL
ULTRA RAPIDA	10 min	1 hora	4 horas	Humalog L. Lilly Novorapid L. Novo Apidra L. Aventis
RAPIDA	½ hora	2 horas	4 a 6 horas	Actrapid L. Novo Insuman R L.Aventis
INTERMEDIA	2 horas	5 a 7 horas	20 a 22 h	Humulin N L. Lilly Insulatard L. Novo Insuman N L.Aventis
PROLONGADA	4 horas	no tiene	24 horas	Levemir Novonordisk Lantus Sanofi-Aventis
				post inyección subcutánea

Fig. 7

Premezcla de Análogos

Existen 2 disponibles en Chile en este momento y son la Novomix 30® (3) que demostró mejor efectividad en regular la glicemia post prandial comparado con insulina intermedia y Humalog Mix 25®, que es una mezcla de 75 % de un análogo de intermedia NPL y 25 % de Humalog (análogo ultrarrápido), ambas se usan más en diabéticos tipo 2.

Presentación, conservación y administración de las insulinas de uso clínico

Todas las insulinas se presentan ya sea en frasco ampolla de 10 ml con 100 unidades por ml ó en cartuchos de 3 ml con 300 unidades; dentro de los lápices de administración de insulina, los hay desechables ó recargables. Cuando se usa lápices para administrar la insulina debe tenerse presente siempre que se debe esperar unos quince a 20 segundos antes de retirar la aguja de la piel, de otra forma no entrará toda la dosis de insulina que se midió. Las agujas de los lápices de inyección de insulina son de 3 medidas diferentes (31G 5 M, 6M y 8M) y deben usarse sólo 3 veces.

Todas las insulinas deben mantenerse refrigeradas, los lápices son aislantes de manera que el paciente puede llevar el lápiz en el bolsillo o cartera, sobre todo necesario cuando el paciente usa tratamiento intensificado con múltiples dosis pre comidas de insulina rápida o ultra rápida.

Las jeringas de administración de insulina son de 3 tipos:

- 1 ml con 100 uds, en ellas cada rayita corresponde a 2 unidades
- 1/2 ml con 50 uds, cada rayita corresponde a una unidad
- 1/3 ml con 30 uds, cada rayita corresponde a una unidad.

Los sitios de punción de la insulina son varios, la parte más usada es el abdomen, debe rotarse cada dos centímetros como en cinturón a cada lado del ombligo, también puede usarse los brazos siete centímetros sobre el codo por la parte posterior, en los muslos debe puncionarse la cara lateral externa de ambos muslos diez centímetros sobre la rodilla; mención especial requiere la insulina glargina para ella debe dejarse una zona del cuerpo en forma exclusiva, también debe rotarse la punción, pero no puede usarse otra insulina en el mismo lugar, muchos pacientes prefieren usar ésta insulinas en los glúteos.

INSULINOTERAPIA

1. En diabetes mellitus tipo 1

En la primera fase de inicio de la enfermedad, con los síntomas y signos típicos de la hiperglicemia, requiere de tratamiento insulínico de inmediato, ambulatorio u hospitalizado, con posterioridad a éste período sigue una fase de remisión parcial, en donde la célula beta recobra parte de su función de producir insulina, período que dura de 2 a 6 meses, esta fase se correlaciona con una disminución de los requerimientos de insulina exógena. Posteriormente se pierde progresivamente la producción de insulina endógena, hasta el año de evolución, en que ya no queda producción propia.

El tratamiento de la diabetes tipo 1 debe adaptarse al período de evolución en que se encuentra el paciente y la actividad física que realice. También debe tenerse presente en niños y adolescentes los horarios de clases para el tratamiento insulínico que le vamos a dejar, en adultos debe considerarse el horario y tipo de trabajo que realice el paciente.

Los esquemas insulínicos que usen los diabéticos tipo 1 son muy variados, dependen de cada paciente en particular y van desde una dosis de insulina intermedia al día antes del desayuno dentro de los primeros meses de la enfermedad, hasta el esquema intensificado con conteo de hidratos de carbono, utilizando insulinas análogas de acción ultra corta y prolongadas.(4,5)

2. En diabetes mellitus tipo 2

El diabético tipo 2 va a necesitar insulina cada vez que presente algún cuadro capaz de descompensar su diabetes en forma importante, como una infección respiratoria severa, una pielonefritis, cuando requiera de tratamiento corticoidal por alguna patología concomitante y cuando presente hiperglicemia con tratamiento con drogas orales. La necesidad de insulina es más precoz en aquellos pacientes que comenzaron su enfermedad antes de los 40 años y en aquellos de peso normal o enflaquecido. A diferencia de los tipo 1, los diabéticos tipo 2 siempre mantienen algo de secreción de insulina, sus glicemia son más estables y requieren dosis mayores de insulina por kg de peso.

La norma actual propuesta por ADA (Asociación Americana de Diabetes) y la Asociación Europea de Diabetes (EASD) (6) se muestra en la FIG 8 y 9, donde puede apreciarse que el inicio de insulino terapia en el diabético tipo 2 es cada vez más precoz y es paralelo a agregar una segunda droga oral. (FIG 10)

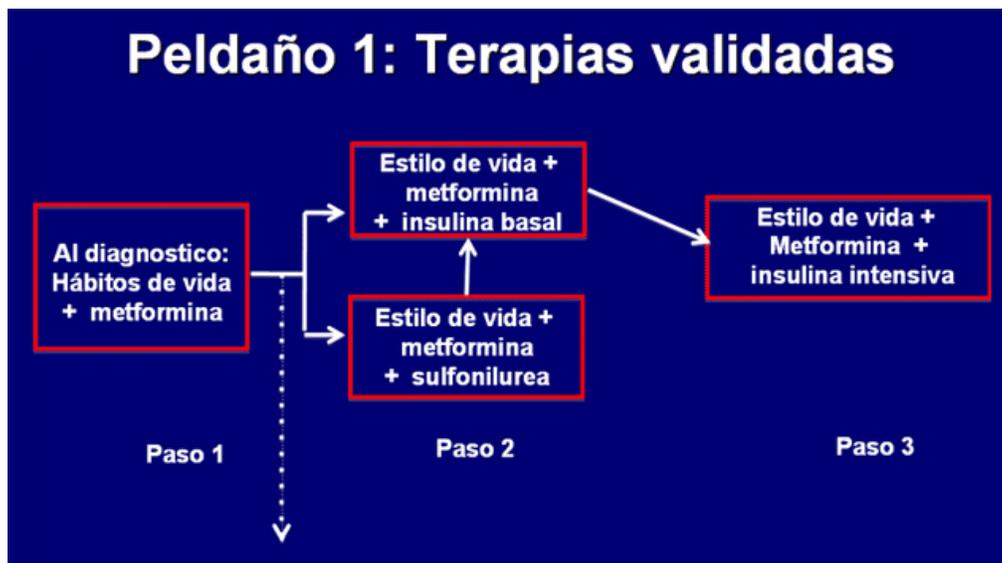


Fig. 8

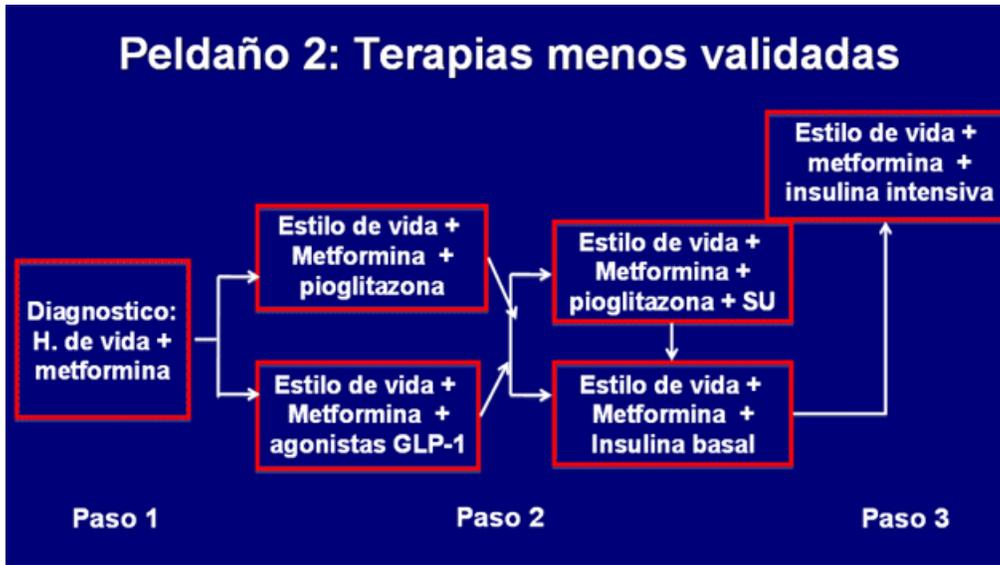


Fig. 9

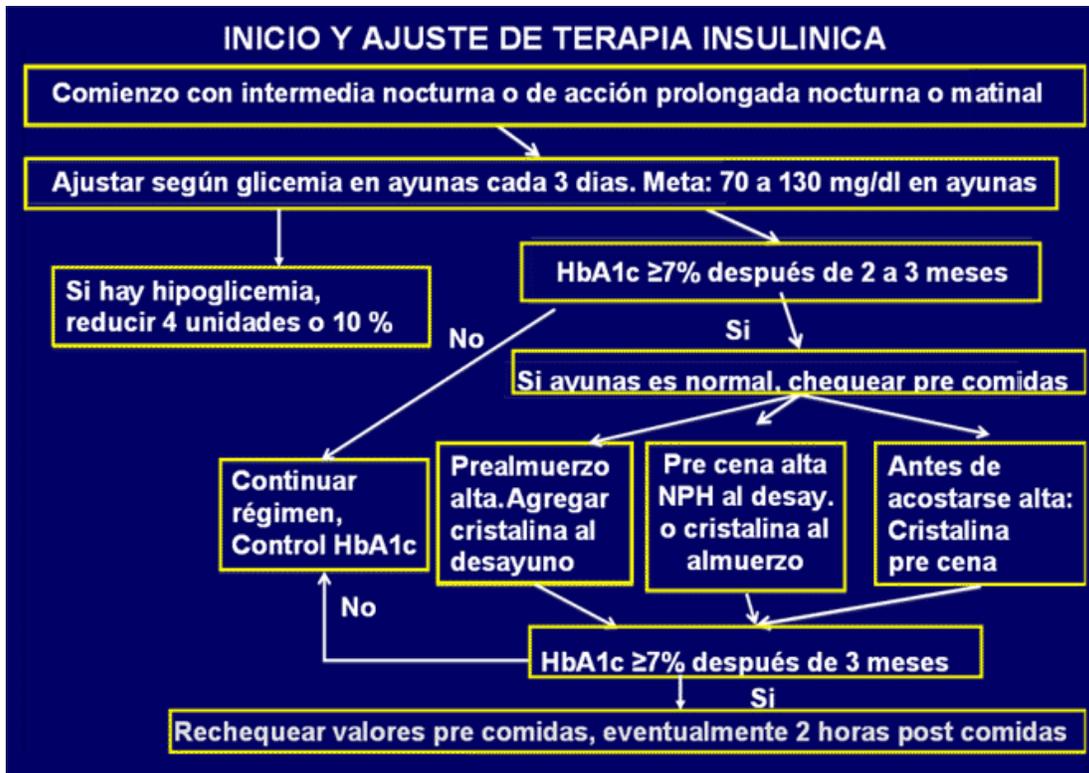


Fig. 10

Inicio y Ajuste de Terapia Insulínica
Nathan D.; *Diabetes Care* 31: 1-11, 2008

En ambos tipos de diabetes nuestra meta es compensar al paciente llegando a una HbA1c < 7%, se intensifica el esquema si es necesario.(7)

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA

Los esquemas y dosis sugeridas son solo un marco de referencia debido a que cada paciente tiene requerimientos individuales y diferentes a lo largo de su vida.

Esquema 1

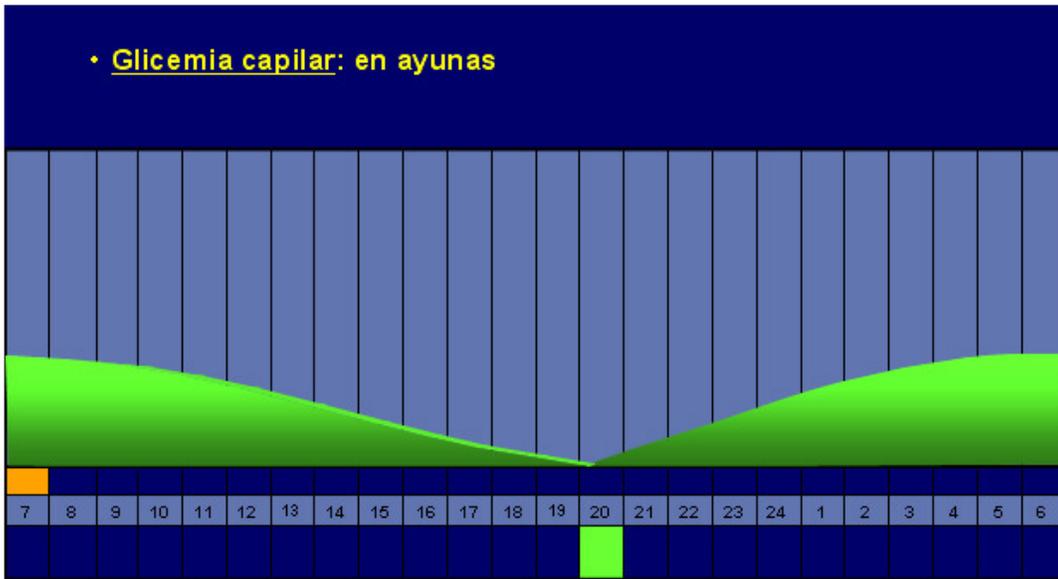
Una dosis de insulina intermedia en la mañana. Es la forma con que se inicia el tratamiento en DM 2 y en DM 1 en su período de luna de miel, con insulina sin estrés, la insulina se inyecta 30 minutos antes del desayuno y la dosis corresponde a 0,2 a 0,4 unidades por kg de peso, las glicemia que deben realizarse con este esquema son las de ayunas y 2 horas después del almuerzo, modificando la dosis en 2 unidades en más o en menos, debe mantenerse las glicemias de ayunas sobre 100 mg/dl y las post prandiales (post almuerzo) inferior a 180 mg/dl. La glicemia de ayunas sobre 100 mg/dl hace menos posible una hipoglicemia nocturna.



Esquema 1
Insulina de acción intermedia

Esquema 2

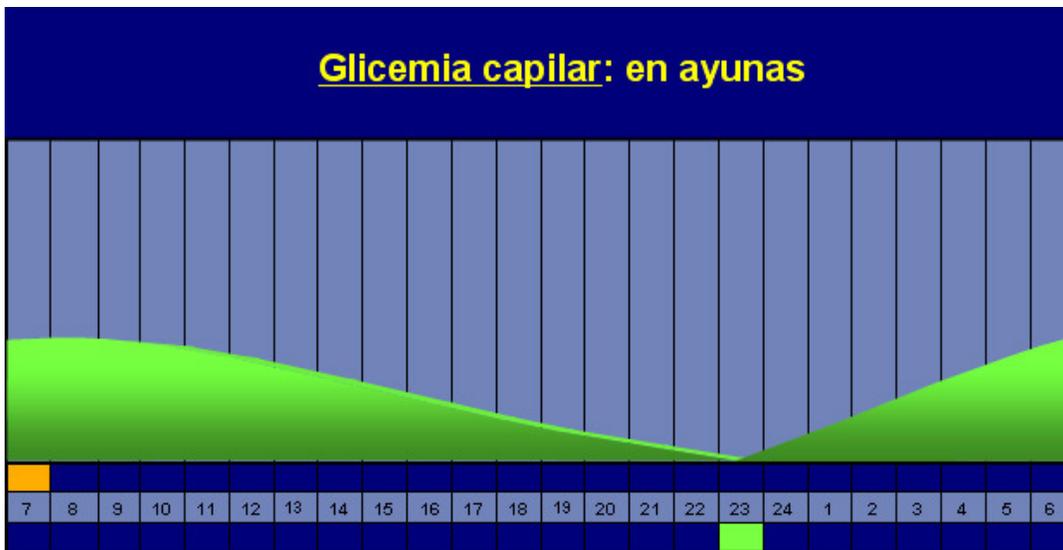
Una dosis de insulina nocturna pre cena. Este esquema se utiliza en diabéticos tipo 2 con fracaso a drogas orales, su finalidad es por un lado evitar o disminuir la producción hepática de glucosa nocturna y por otro lado normalizar la glicemia de ayunas, manteniendo durante el día las drogas orales; la dosis habitualmente es baja 10 a 12 unidades, la glicemia capilar que se realiza para ajustar esta dosis de insulina es la de ayunas.



Esquema 2
Insulina intermedia nocturna

Esquema 3

Cuando la dosis nocturna de insulina intermedia normaliza la glicemia de ayunas pero se mantiene un poco alta la glicemia post desayuno, se puede intentar atrasar la dosis a después de cenar, antes de agregar una dosis de insulina rápida pre desayuno, también permite separar el pico de efecto de la insulina de la fase REM del sueño, lo que permite que las hipoglicemias sean detectadas por el paciente. Se controla también con la glicemia de ayunas y las modificaciones se realizan con 2 unidades de insulina en más o en menos.

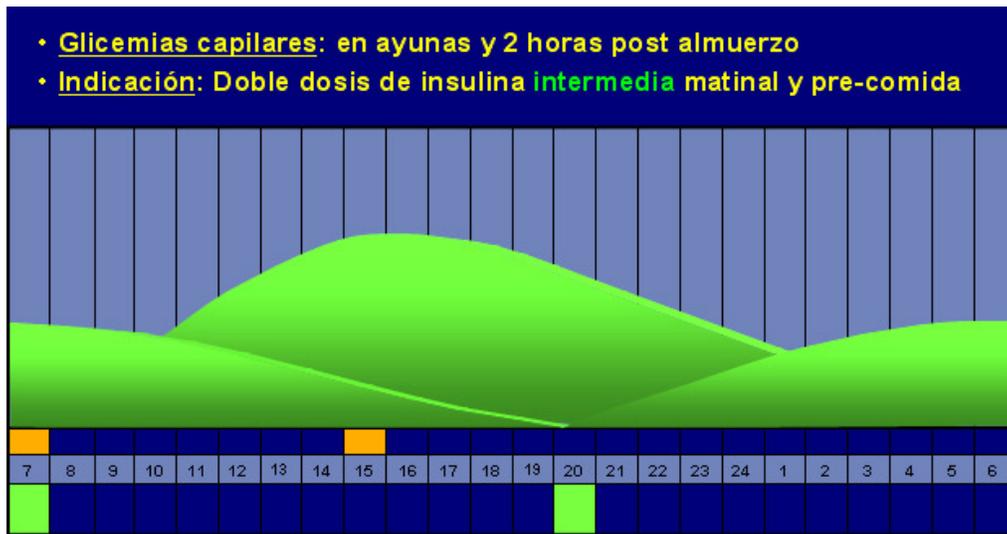


Esquema 3
Insulina intermedia

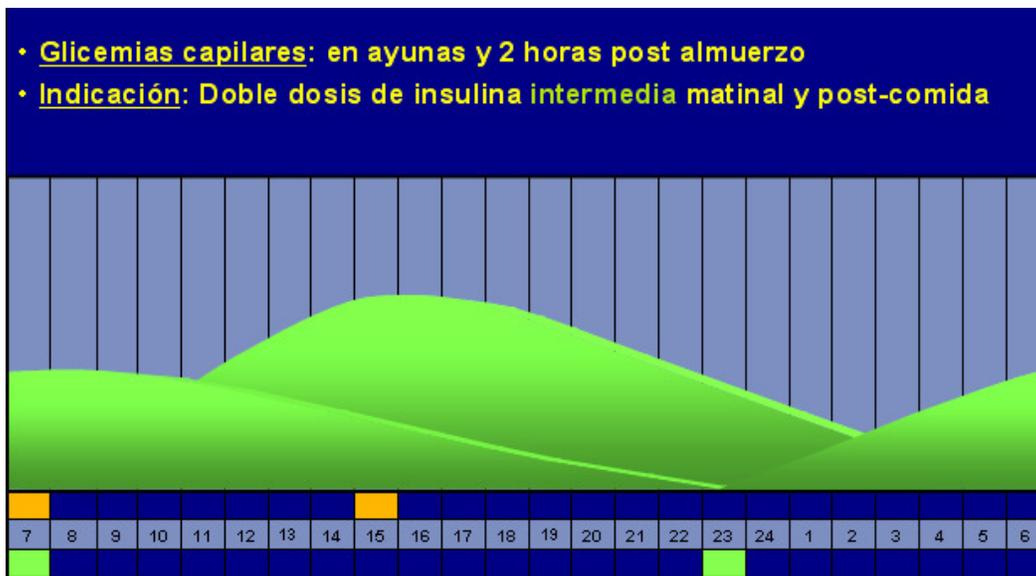
Esquema 4

Dos dosis de insulina intermedia. Si la dosis diurna o la nocturna de insulina intermedia no logran normalizar las glicemias del resto del día, se deja 2 dosis de insulina intermedia, generalmente se distribuye 2/3 en la mañana y 1/3 en la noche, por lo menos al inicio, las glicemias a realizar son la de ayunas para la dosis nocturna de insulina y la de 2 horas después del almuerzo para la dosis matinal de insulina; las modificaciones se hacen subiendo o bajando 2 unidades, la dosis de insulina respectiva. Este esquema es útil en DM2, pero casi nunca compensa de forma adecuada a los DM1.

En este caso la dosis nocturna de insulina intermedia puede mantenerse a las 23 horas.



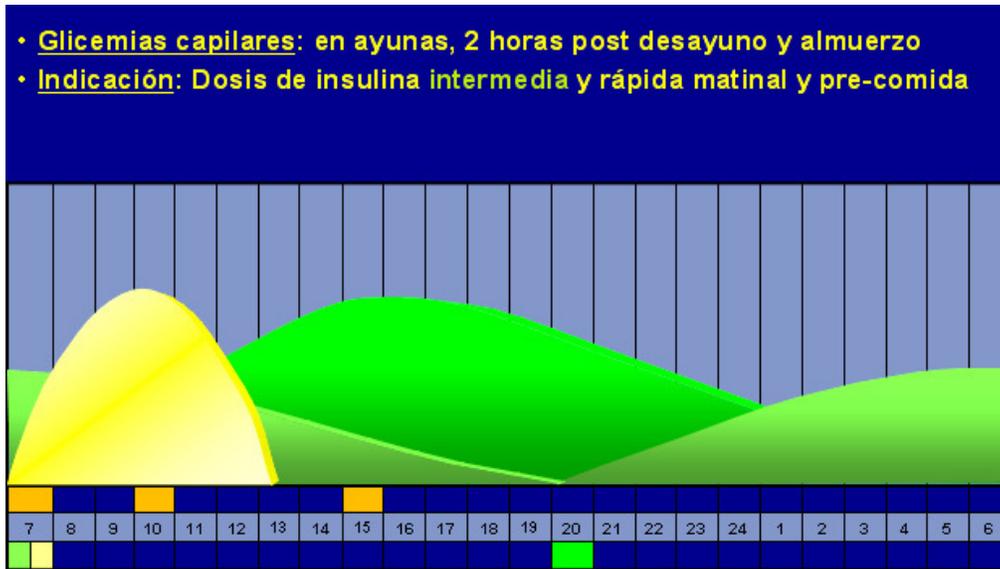
Esquema 4
Insulina intermedia



Insulina intermedia

Esquema 5

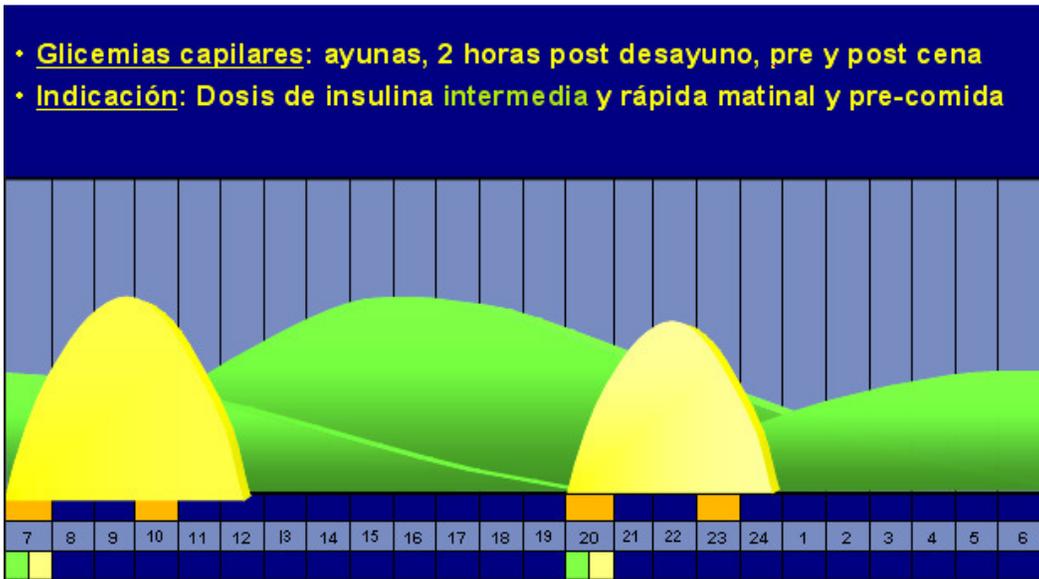
Dos dosis de insulina intermedia al día con una dosis de insulina rápida antes del desayuno. Se usa cuando hay hiperglicemia post desayuno, para el cálculo de la dosis se usa la misma proporción de 2/3 de intermedia y 1/3 de rápida, luego, las modificaciones se hacen de acuerdo a la glicemia de 2 horas después del desayuno, subiendo o bajando en 2 unidades la dosis de insulina. Debe agregarse la colación de media mañana para evitar hipoglicemias antes del almuerzo, momento en el que se superponen ambas dosis de insulina.



Esquema 5
Insulina intermedia

Esquema 6

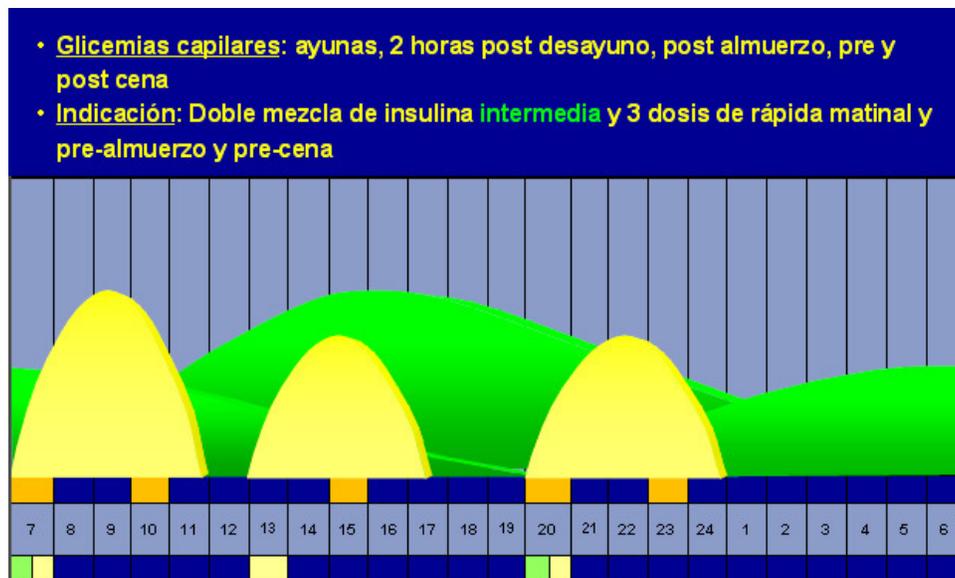
Doble dosis mezcla de intermedia y rápida pre desayuno y pre cena. Este esquema es necesario cuando con el anterior no se logran buenas glicemias 2 horas después de la cena, se agrega una glicemia más al autocontrol domiciliario del paciente y es la glicemia capilar 2 horas después de la cena, para ajustar la dosis de insulina rápida de pre cena. Es el esquema usado en DM 2, en quienes en el sistema público no podemos usar análogos. En los DM 1 antes de los análogos también usábamos este esquema, en la actualidad la mayoría de los DM1 se encuentran con tratamiento intensificado con conteo de H de C, cuando las condiciones lo permiten.



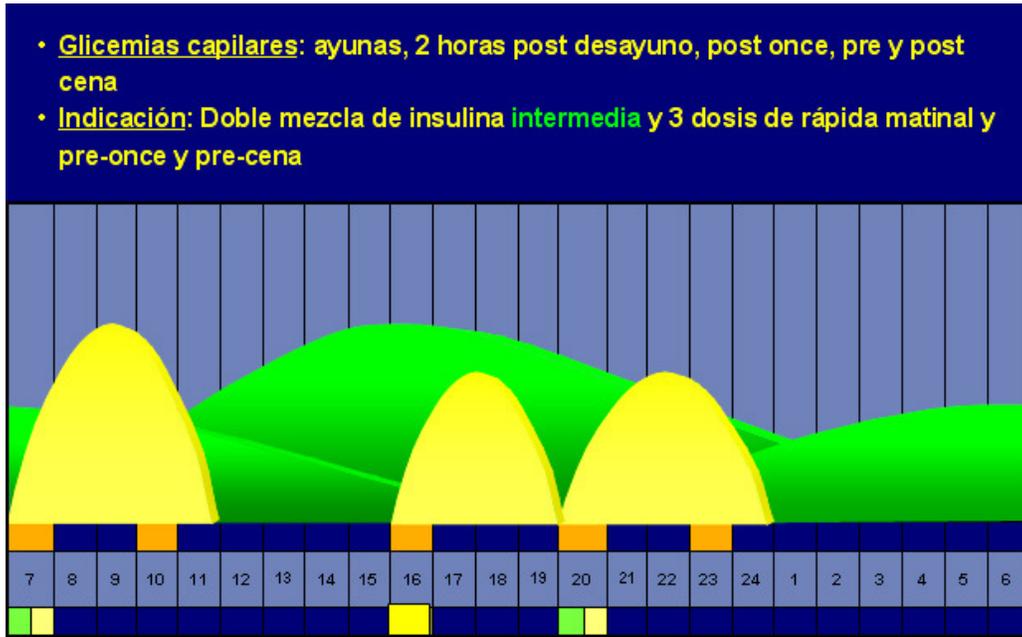
Esquema 6
Insulina Intermedia con Rápida

Esquema 7

Doble dosis de insulina Intermedia con triple dosis de rápida, pre desayuno, pre almuerzo y pre cena. Este esquema se usa cuando no se logra normo glicemia post almuerzo con glicemia normal pre almuerzo, entonces se agrega la tercera dosis de rápida antes de almuerzo, una variante del mismo, consiste en agregar la tercera dosis de rápida antes de once, cuando la hiperglicemia es en la pre cena, habitualmente estos esquema los usamos en las embarazadas. Las modificaciones también se realizan subiendo o bajando en 2 unidades la dosis de insulina correspondiente.



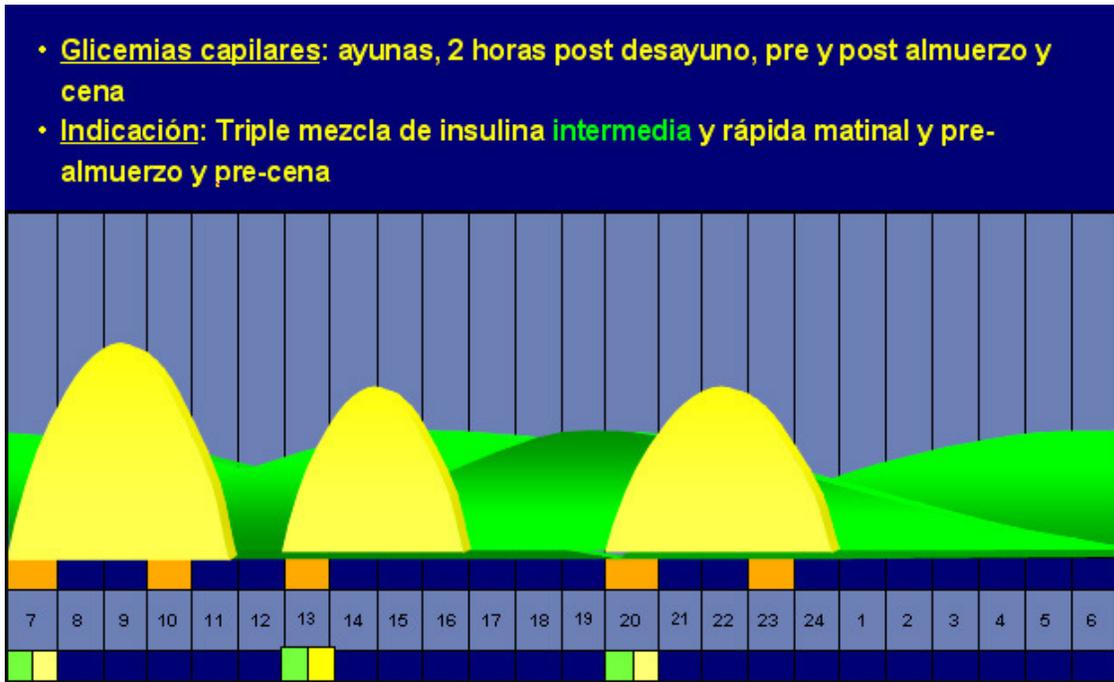
Esquema 7
Insulina Intermedia con Rápida



Insulina Intermedia con Rápida

Esquema 8

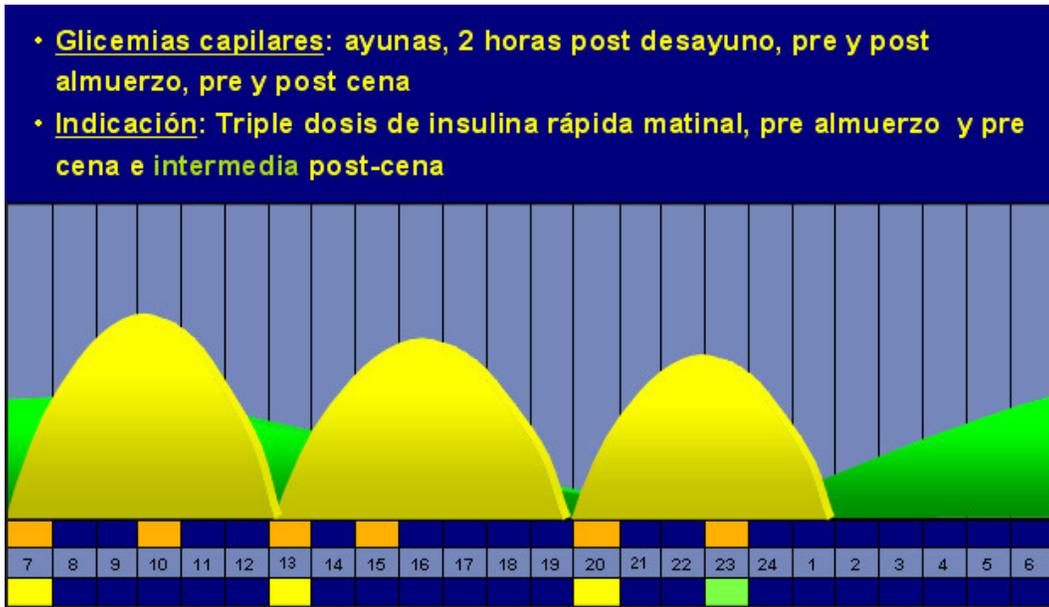
Triple dosis de mezcla de insulina intermedia y rápida. Esquema que se usa en algunos diabéticos tipo 2 y en DM 1 antes de los análogos, aquí se pretende una dosis basal relativamente pareja con las 3 dosis de intermedia y las 3 dosis de rápida antes de las comidas principales para mantener normales las glicemias post prandiales. Aquí las dosis de intermedia se deciden por glicemia y las prandiales pueden ser por glicemia o con conteo de H de C, que se explicará más adelante.



Esquema 8
Insulina Intermedia y Rápida

Esquema 9

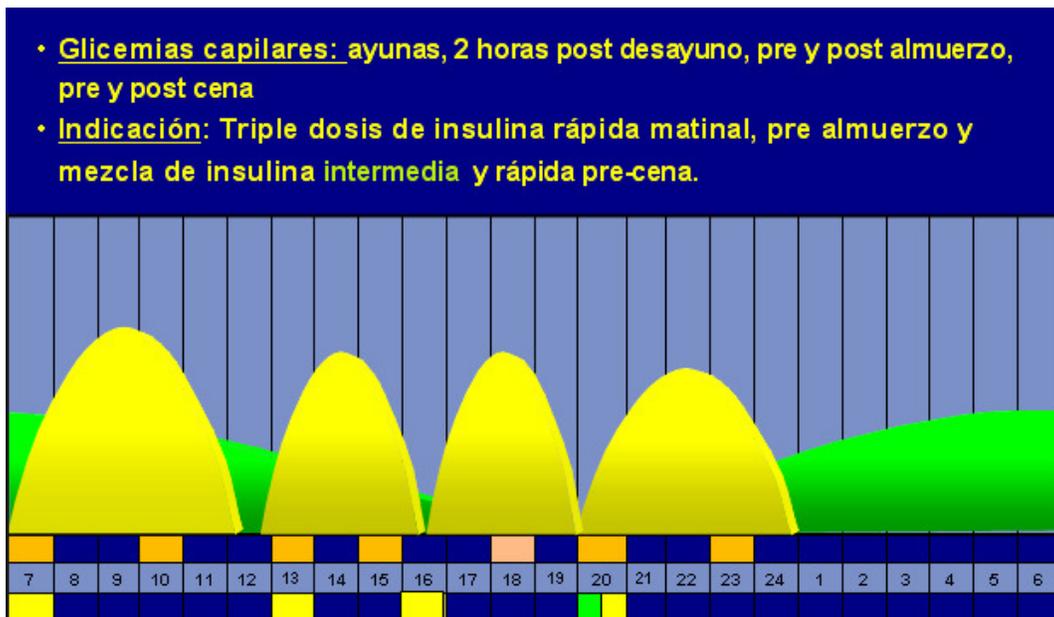
Tres dosis de insulina rápida con una dosis de intermedia pre cena. Este esquema de tratamiento con insulina se usa en algunos diabéticos tipo 2, se usa en aquellos individuos que por trabajo no pueden usar intermedia en la mañana, ejemplo cajeros, profesores, etc. La dosis de intermedia en la noche permite llegar bien a la mañana y las dosis de rápida no solo mantienen bien las glicemias post prandiales, sino además, logran un nivel aceptable de las glicemias pre prandiales dado que su efecto dura de 5 a 6 horas y los DM 2 mantienen siempre algo de producción endógena de insulina.



Esquema 9
Insulina Intermedia y Rápida

Esquema 10

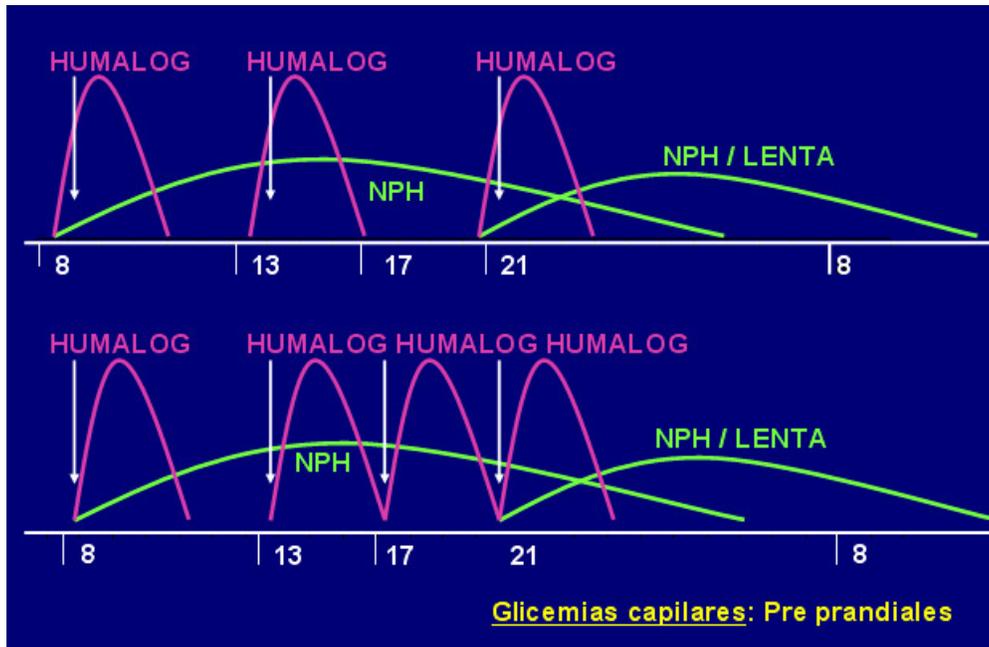
Cuatro dosis de insulina rápida y una de intermedia nocturna. Este esquema es una modificación del anterior y se usa en individuos que siempre toman once y tiene la misma finalidad.



Esquema 10
Insulina Intermedia y Rápida

Esquema 11

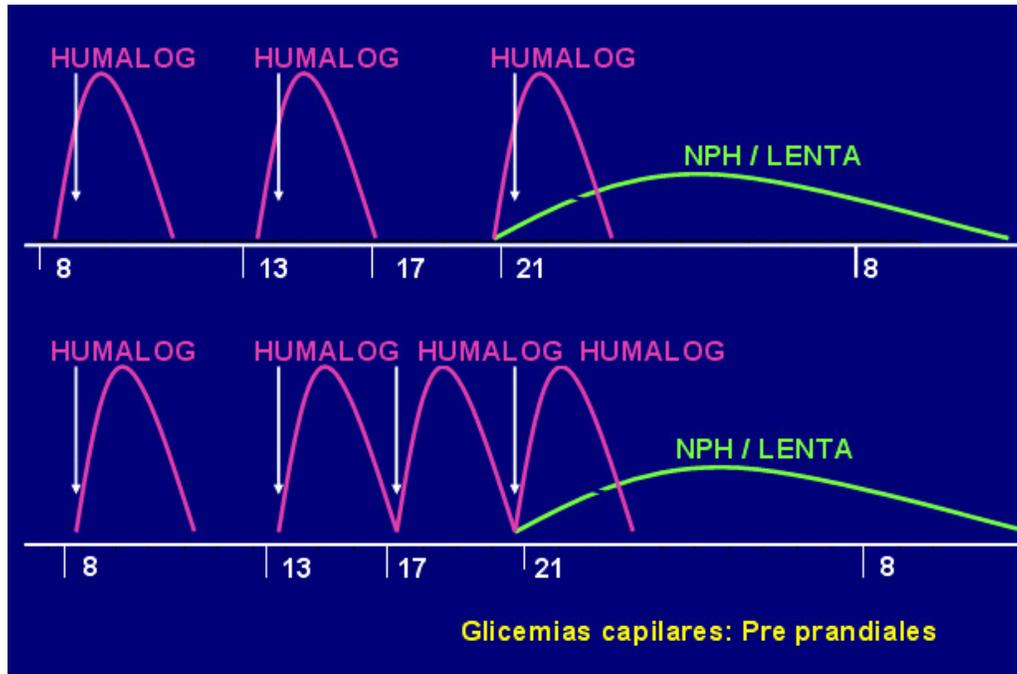
Dos dosis de intermedia con 3 o 4 dosis de ultrarrápida pre comidas. Estos esquemas de insulina se usan de preferencia en DM 1 y la finalidad es que ambas dosis de intermedia otorguen una basal relativamente pareja sin grandes picos y las dosis de ultrarrápidas pre comidas manejen sólo la hiperglicemia post prandial, requiere de un auto monitoreo glicémico domiciliario de a lo menos 3 a 4 glicemias al día.



Esquema 11
Intermedia y Rápida

Esquema 12

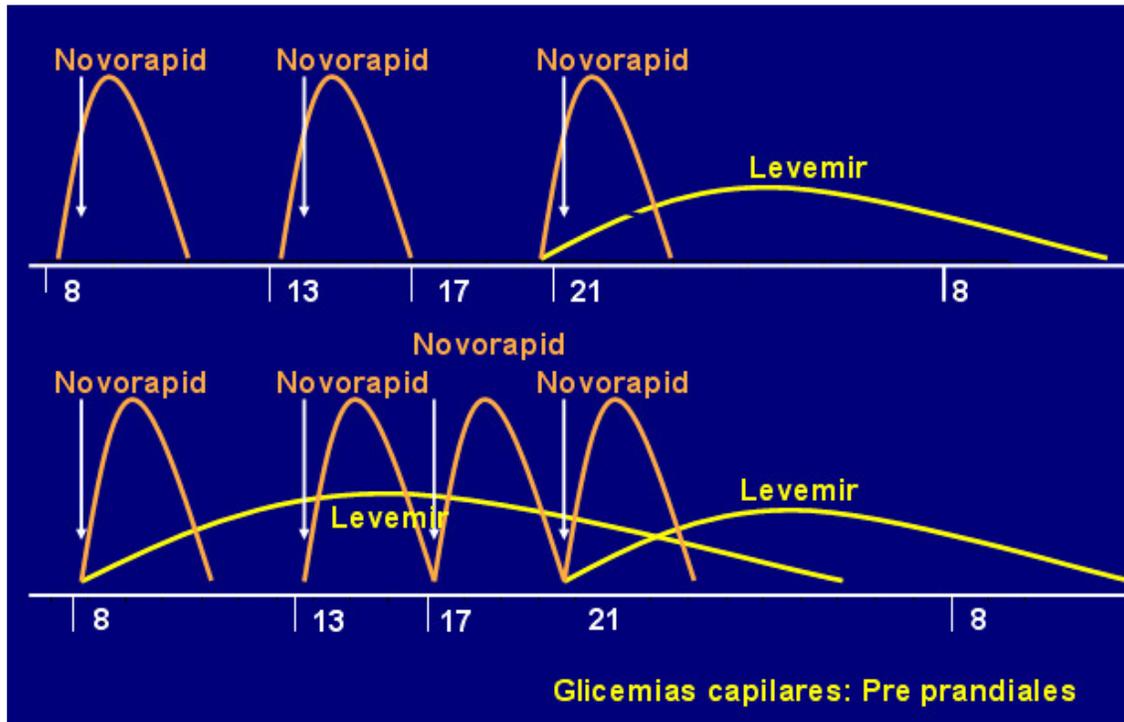
Tres o cuatro dosis de ultrarrápida pre comidas con una dosis de análogo de intermedia antes del desayuno. Esquema utilizado en diabéticos tipo 1 y es uno de los llamados esquemas intensificados y que pueden usarse con o sin conteo de H de C. El auto monitoreo domiciliario que requiere son glicemias pre prandiales para decidir las dosis de las ultrarrápidas y permiten evaluar la dosis basal.



Esquema 12
Intermedia y Rápida

Esquema 13

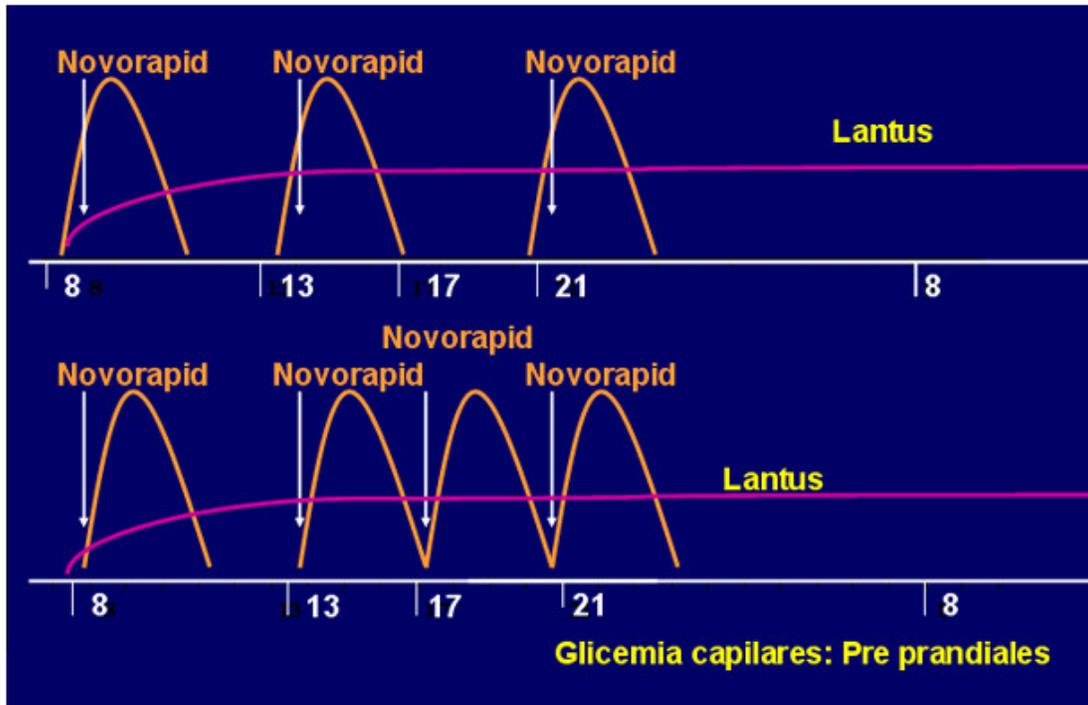
Tres o cuatro dosis de insulina ultrarrápida pre comida y 1 o 2 dosis de insulina Levemir. Usadas también en DM 1 y que permite poner dosis diferentes de basal durante el día y la noche, especialmente indicada en aquellos con hipoglicemias nocturnas con una dosis de Lantus al día. Un esquema más de insulinoterapia intensificada.



Esquema 13
Intermedia y Humalog®

Esquema 14

Tratamiento intensificado con conteo de hidratos de carbono. (8) Es una forma de planificar las comidas, cuyo objetivo es lograr armonizar el control glicémico, con el aporte de hidratos de carbono y las dosis de insulina. Disminuciones o aumentos de los hidratos de carbono no influyen en el control glicémico si la insulina es ajustada al contenido de los H de C de las comidas. Es un método que facilita al paciente con diabetes, cuantificar la cantidad de gramos de H de C que contienen las diferentes preparaciones que va a consumir. (8)



Esquema 14
Lantus® / Novorapid®

Los alimentos contienen cantidades variables de H de C, proteínas, grasas, vitaminas, minerales y agua. No obstante los H de C constituyen el 55 % del plan de alimentación de todas las personas con o sin diabetes. En diabéticos esto es de particular importancia ya que este es el nutriente que más aumenta la glicemia después de ingerirlo. Actualmente se intenta lograr con este método, planes de alimentación más flexibles y personalizados de acuerdo a condiciones laborales, recreacionales y económicas. (9)

Se han identificado 3 niveles de conteo de hidratos de carbono basados en un incremento de la complejidad:

- Nivel básico. Introduce al sujeto en el concepto de conteo de CHO y focaliza el proceso educativo hacia el contenido de este nutriente en los alimentos.
- Nivel intermedio. Relaciona alimentos con medicación, ejercicio y niveles de glicemia e introduce los pasos necesarios para manejar estas variables basadas en los perfiles de glicemia.
- Nivel avanzado. Está diseñado para enseñar a diabéticos tipo 1, que sean usuarios de múltiples dosis o de insulinas de acción corta. Enseña sobre la determinación de la relación Insulina/H de C.

Los tres niveles enfatizan control sobre el tamaño de la porción

En tratamientos intensificados con una dosis de insulina basal e insulina ultra rápida pre prandial, los ajustes se realizan de la siguiente manera:

- Se determina la dosis de insulina basal y se ajusta según la glicemia de ayunas

Unidad 7: DIABETES MELLITUS / Tema 7.4: INSULINOTERAPIA EN EL PACIENTE AMBULATORIO

- b) Para el bolo pre prandial: se usa el algoritmo de 1 unidad cada 15 gramos de hidratos de carbono (Diabetes Care 22:667-673,1999),
- c) Corrección según la glicemia pre prandial, cada vez que se encuentre sobre la glicemia objetivo (*Diabetología. 1994 Jul; 37 (7):713-20.*)
- d) Cálculo de la sensibilidad individual a la insulina, utilizando la regla del 1800 y/o 1500. (Complete guide to carb counting, 2 ed. Walshaw H, Kulkarni K. ADA 2004)

Ejemplo Paciente con: 10 uds. de glargina pre desayuno

AD 60 grs de HC 1 ud c/15 grs de HC + Ajuste= glicemia – 130 / 60

AA 60 grs de HC 1 ud c/15 grs de HC + Ajuste= glicemia – 130 / 60

AO 60 grs de HC 1 ud c/15 grs de HC + Ajuste= glicemia – 130 / 60

AC 60 grs de HC 1 ud c/15 grs de HC + Ajuste= glicemia – 130 / 60

Si El paciente tiene las siguientes glicemias: AD 160, AA 123, AO 190, AC 150.

AD 4 + 1 = 5	AA 4 + 0 = 4	AO 4 + 1 = 5	AC 4 + 0 = 4
↓		↓	↓
Bolo		Ajuste	dosis final

Finalmente para el cálculo de La sensibilidad individual a la insulina, se realiza el siguiente cálculo:

Regla del 1800 y/o 1500

Sumatoria Insulina total día: glargina (10 uds) + UR (18)= 28 uds/día

Como usa análogos se usa 1800.

$1800 / \Sigma \text{ insulinas de 1 día (28) } = 64$

Entonces para futuros cálculos, el Ajuste será: Glicemia – 130 / 64

BIBLIOGRAFÍA

1. Steven E. Kahn, David K. McCulloch and Daniel Porte, Jr. Insulin secretion in the normal and diabetic human. En International Textbook of Diabetes Mellitus, second edition. Volume I. Edited by K.G.M.M. Alberti, P. Zimmet, R.A. DeFronzo and H. Keen. Editorial John Wiley & Sons 1997; 337 – 353.
2. Hermansen K, Fontaine P, Kukuljka KK, et al. Insulin Analogues (insulin detemir and insulin aspart) v/s traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 7: 622 – 629.
3. Garber AJ: Premixed insulin analogues for the treatment of Diabetes Mellitus. *Drugs* 2006; (1): 31 – 49.



Unidad 7: DIABETES MELLITUS / Tema 7.4: INSULINOTERAPIA EN EL PACIENTE AMBULATORIO

4. T.R. Pieber, E. Draeger, A. Kristensen and V. Grill: Comparison of the three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet. Med.* 22, 850 – 857 (2005)
5. Robertson K, Schoenle E, Gucev Z, et al. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 27 – 34.
6. D.M. Nathan, J.B. Buse, M.B. Davison, E. Ferrannini, R.R. Holman, R. Sherwin, B. Zinman: Medical Management of Hyperglycaemia in Type 2 Diabetes. A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 31: 1 – 11, 2008.
7. Rury R. Holman, F.R.C.P., Sanjoy K. Paul Ph. D., M. Angelyn Bethel, M.D., David R. Matthews, F.R.C.P., and H. Andrew W. Neil. F.R.C.P.: 10 – Years Follow – up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med* 2008; 359:1577-89.
8. Complete guide to carb counting, 2 ed. Walshaw H, Kulkarni K. ADA 2004.
9. Karmeen D. Kulkarni, MS, RD, BC – ADM, CDE: Carbohydrate counting: A Practical Meal – Planning Option for People With Diabetes. *Clinical Diabetes* 2005; (23): 120 – 122.