

Guía para el manejo de insulina en la Diabetes tipo 2

Dr. Jaime Villena

Dr. Hugo Arbañil

Dr. Sandro Corigliano

Dr. Miguel Pinto

Dr. Helard Manrique

Dra. Cecilia Medina, edición

sanofi aventis

La salud es lo esencial



**SOCIEDAD PERUANA DE
ENDOCRINOLOGIA**



**ASOCIACION DE DIABETES
DEL PERU**

Guía para el manejo de insulina en la Diabetes tipo 2

Dr. Jaime Villena

Dr. Hugo Arbañil

Dr. Sandro Corigliano

Dr. Miguel Pinto

Dr. Helard Manrique

Dra. Cecilia Medina, edición

Copyright@2009: Sanofi aventis del Perú
Cl. Los Sauces 374 - Torre Roja 3^{er} Piso
Fax: 411-4712
www.sanofi-aventis.com
1^{era} Edición
Octubre 2009

Depósito Legal: 2009 - 12947
Corrección : Rosario Rey de Castro Mujica
Diseño : Art maker
Impresión : Megatrazo S.A.C.
RUC 20514200808
Av. José Gálvez 1558 - Lince

ÍNDICE

Presentación	v
Prólogo.....	vi
Introducción	1

Capítulo I

¿Qué es la diabetes y por qué iniciar insulina en mi paciente?

Diabetes Mellitus	5
Alteraciones en la Diabetes Mellitus	5
Resistencia a la insulina	5
Lipotoxicidad y glucotoxicidad	6
Efectos de la insulinoterapia	7

Capítulo II

¿Cuándo debo iniciar insulina en mi paciente?

Indicaciones de uso de la insulina.....	13
Insulinización temprana	14
Uso de insulina transitorio o permanente.....	15
Consideraciones para el inicio de la insulina	15

Capítulo III

¿Qué insulinas puedo usar?

Insulina regular	19
Insulina lispro.....	20
Insulina glulisina.....	21
Insulina NPH.....	22
Insulina glargina.....	22
Insulina premezcladas	23

Capítulo IV

¿Cómo iniciar insulina en mi paciente?

Metas de control a alcanzar con la terapia	27
Esquemas de insulino terapia.....	27
Inicio de la insulino terapia.....	29
Pasos en la insulino terapia	31

Capítulo V

¿Qué problemas podrían presentarse con el uso de insulina?

Efectos colaterales	36
Hipoglicemia.....	36
Síntomas de hipoglicemia	37
Causas de hipoglicemia.....	38
Tratamiento de la hipoglicemia	38
Prevención de la hipoglicemia	39

Capítulo VI

¿Cómo usar la insulina?

Dispositivos para la aplicación de la insulina	44
Zonas de aplicación de la insulina	45
Aplicación correcta de la insulina.....	46
Almacenamiento correcto de la insulina.....	46
Barreras para el uso de insulina	47

PRESENTACIÓN

SANOFI-AVENTIS DEL PERÚ tiene la satisfacción de entregar a la comunidad médica la GUÍA PARA EL MANEJO DE INSULINA EN LA DIABETES TIPO 2, producida con la colaboración de los doctores Jaime Villena, Hugo Arbañil, Sandro Corigliano, Miguel Pinto y Helard Manrique, destacados médicos endocrinólogos en la práctica clínica y en el área de la investigación.

SANOFI-AVENTIS comparte la visión de que la educación del médico, del profesional de la salud y del paciente es la piedra angular para lograr el control de la diabetes mellitus.

A pesar de que la insulina es el más antiguo de los medicamentos actualmente disponibles y que goza de la mayor experiencia clínica, su uso en el paciente diabético tipo 2 es retrasado por múltiples razones. Con el ánimo de desterrar los miedos y mitos en torno a la insulina y contribuir a su uso oportuno, colaborando así a un mejor control metabólico de la diabetes mellitus tipo 2, SANOFI-AVENTIS se planteó este proyecto que hoy ponemos a disposición de los médicos no especialistas encargados del manejo cotidiano de estos pacientes.

Esperamos que la presente guía sea una herramienta útil en el uso de la insulina.

DR. RICARDO CASTILLO
Director Médico
SANOFI-AVENTIS

DRA. CECILIA MEDINA
Asesora Médica
SANOFI-AVENTIS



PRÓLOGO

Desde que Banting y Best aislaron la insulina del páncreas canino y posibilitaron su uso clínico, los preparados terapéuticos de esta hormona tan importante en la fisiología humana han sido objeto de un mejoramiento continuo y progresivo.

El desarrollo sucesivo de las insulinas regular, NPH, lenta y ultralenta; la utilización de la insulina porcina en lugar de la de origen bovino; y el refinamiento en su purificación con la aparición de la insulina monocomponente, constituyeron avances significativos en la insulinoterapia en el siglo pasado. Tales progresos culminan en forma exitosa con la fabricación a gran escala de la insulina humana y el desarrollo de los análogos de acción corta y prolongada, elaborados a base de técnicas sustentadas en la biología molecular.

Paralelamente, se ha registrado una considerable mejora en los dispositivos empleados para la aplicación de la insulina, desde las tradicionales jeringas de vidrio con agujas de acero reusables, a las nuevas jeringas libres de látex con agujas de 0,31 mm (31G) de grosor y 8 mm de longitud, y los lapiceros transportables con el cartucho de insulina incorporado, que hacen confortable la aplicación de cualquier dosis de insulina.

Importantes estudios clínicos realizados en las postrimerías del siglo pasado -como el DCCT, UKPDS, Kumamoto y el reciente estudio ADVANCE-demostraron que el control metabólico estricto es útil en la prevención primaria y secundaria de las complicaciones microvasculares como la retinopatía, la neuropatía y la nefropatía, tanto en la diabetes mellitus tipo 1

como tipo 2. Y si al control de la glicemia se suma el control estricto de los lípidos y de la presión arterial, se logra también prevenir las complicaciones macrovasculares, que son causa importante de muerte en la diabetes tipo 2, como lo demostró el estudio STENO-2.

Apoyadas en estos estudios, diversas instituciones científicas han establecido como guía para el tratamiento de la diabetes mellitus una meta de hemoglobina glicosilada menor a 7%. Para lograr este objetivo es indispensable, por una parte, una adecuada educación del paciente sobre todos los aspectos de la enfermedad, en particular sobre el cambio del estilo de vida y la incorporación de hábitos de vida saludables, como son la práctica de ejercicio regular, dejar de fumar y una dieta sana; y, por otra parte, el automonitoreo de la glucosa, para lo que se ha desarrollado también una variedad de glucómetros que hacen muy fácil y rápido el control de la glucosa capilar.

La diabetes mellitus tipo 2 - la forma más prevalente de la enfermedad, que afecta a ~~un 5%~~ de la población- tiene un carácter progresivo. Es decir, con los años, a pesar de un buen tratamiento, la reserva pancreática de insulina va declinando, hecho que además afecta su adecuado control.

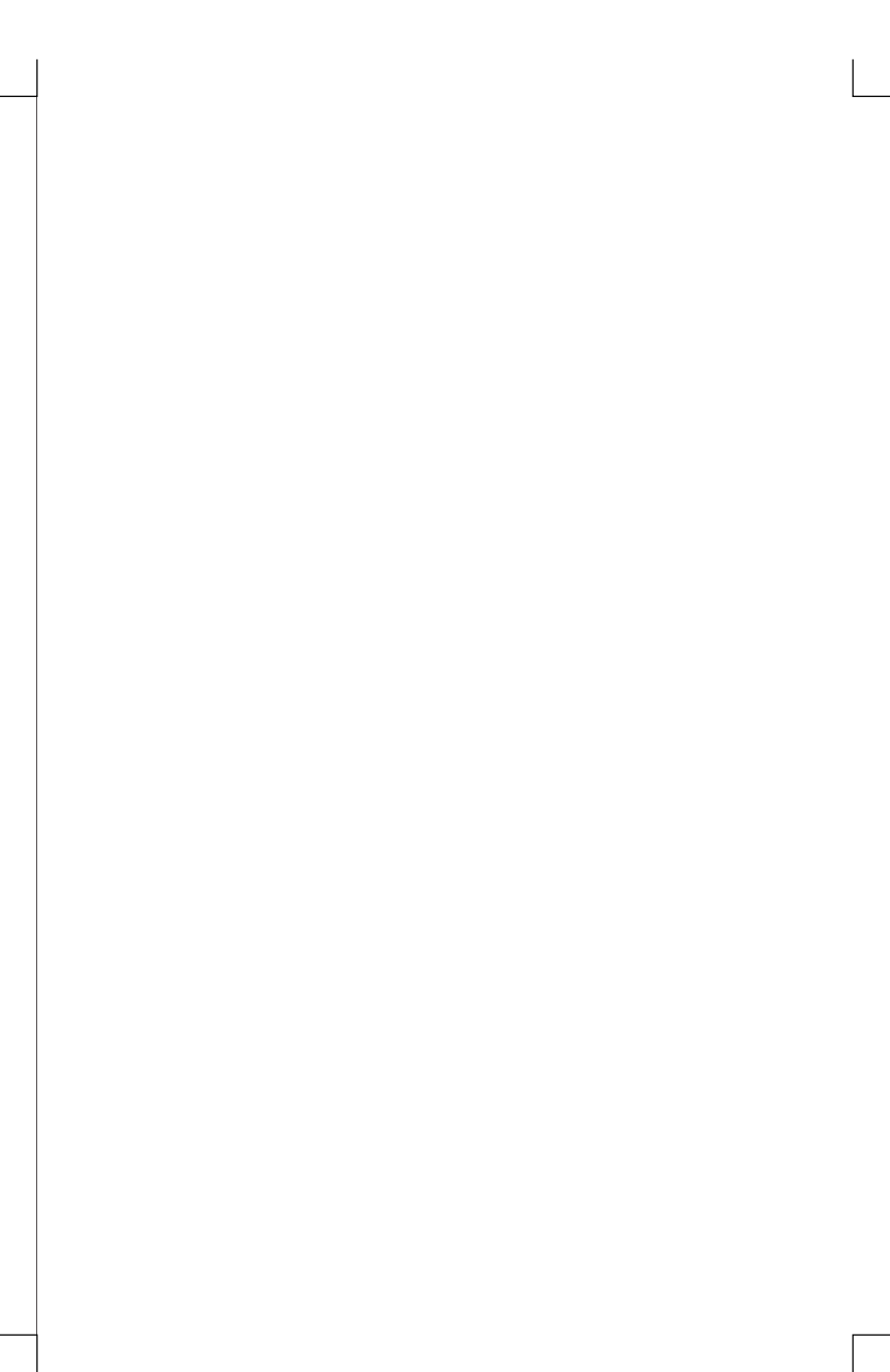
En los estudios clínicos llevados adelante se ha observado que para un adecuado control metabólico de la diabetes tipo 2 es menester un tratamiento farmacológico combinado de dos a cuatro drogas orales, en particular en los casos de mayor evolución, y la introducción temprana de la terapia con insulina, sobre todo cuando los pacientes tienen una hemoglobina glicosilada mayor a 8%. La razón es que esta hormona sigue siendo la droga más potente para disminuir la glicemia, tiene varias formas de presentación y es la única droga útil en el

manejo tanto de la hiperglicemia de ayuno como de la postprandial.

Esta guía presenta los conocimientos básicos para la pronta iniciación de la terapia con insulina en los pacientes ambulatorios con diabetes mellitus tipo 2, y ofrece al médico no especialista las herramientas necesarias para un tratamiento con insulina que conduzca al adecuado control metabólico de su paciente, contribuyendo así al mejoramiento de su calidad de vida. La medicina es una ciencia y un arte, por lo tanto, los lineamientos aquí expuestos tendrán que ser aplicados por el médico tratante en forma individualizada, de acuerdo a la realidad y circunstancia de cada uno de sus pacientes.

Con la finalidad de que la insulina estuviera disponible para todo aquel que la necesitara, Banting y Best renunciaron a cualquier regalía por el aislamiento de esta hormona. A casi cien años de tan importante acontecimiento científico, ese sueño es ya una realidad. Corresponde a los médicos que estamos a cargo de estos pacientes su prescripción oportuna.

LOS AUTORES



INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es ya una epidemia alrededor del mundo. La Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) estima que para el año 2025 habrá más de 330 millones de personas con diabetes, y el 80% de los nuevos casos se presentarán en países en vías de desarrollo como el nuestro⁽¹⁾. Este incremento en la prevalencia de la DM2 está relacionado con el cambio en el estilo de vida de la población, caracterizado principalmente por el sedentarismo, la mayor ingesta calórica y la obesidad.

El Perú no es ajeno a esta realidad. Según la IDF, el 5% de los peruanos tiene diagnóstico de DM2, lo que en términos absolutos representa alrededor de un millón de personas enfermas⁽¹⁾. Estudios clásicos como el DCCT⁽²⁾ y el UKPDS ⁽³⁾ han establecido de manera categórica que el buen control metabólico (es decir, hemoglobina glicosilada menor a 7%) previene la aparición de las características complicaciones microvasculares de la diabetes, como son la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía. Asimismo, estudios como el STENO-2 ⁽⁴⁾, que asocian el control intensivo de los niveles de glucosa, colesterol y presión arterial, han demostrado que también se puede reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular y la mortalidad en estos pacientes.

Por otro lado, en los últimos años hemos sido testigos del avance en el tratamiento de la diabetes y sus complicaciones.

-
1. Siglas de National Health and Nutrition Examination Survey, conducida por el National Center for Health Statistics (NCHS) del Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos.
 2. Siglas de Behavioral Risk Factor Surveillance System, establecido en 1984 por el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos.

Han hecho su aparición nuevos tratamientos como los análogos de insulina, las incretinas y las glitazonas, dirigidos a flexibilizar nuestros esquemas de insulino terapia y reducir el riesgo de hipoglicemia (análogos de insulina), a aumentar de manera directa la resistencia a la insulina (glitazonas) y a mejorar la disfunción de las células beta del páncreas (incretinas). Hoy se encuentran en las primeras fases de investigación clínica nuevos agentes hipoglicemiantes orientados a actuar en diferentes partes del proceso fisiopatológico de la enfermedad. Podemos mencionar a los inhibidores de la glucoquinasa, los análogos de larga duración del GLP-1 y los antagonistas del receptor de glucagon.

A pesar de la sólida evidencia relativa al beneficio del buen control metabólico sobre las complicaciones de la diabetes y de la mayor disponibilidad de agentes hipoglicemiantes, no hemos sido capaces de llevar a nuestros pacientes a las mencionadas metas de control glicémico. Al respecto, dos cohortes norteamericanas, NHANES III y BRFSS, han demostrado que menos del 43% de los pacientes diabéticos alcanzan la meta de hemoglobina glicosilada menor a 7%. El International Diabetes Management Practice Study (IDMPS), recientemente publicado, muestra que en Latinoamérica el 36% de los pacientes diabéticos tipo 2 tiene hemoglobina glicosilada menor a 7%, y apenas el 3,8% consigue además cumplir las metas de presión arterial y colesterol HDL recomendadas⁽⁵⁾. En el Hospital Nacional Cayetano Heredia, por ejemplo, solo el 40% alcanza la meta sugerida de hemoglobina glicosilada.

La diabetes es una enfermedad crónica y progresiva. El estudio UKPDS⁽³⁾ demostró que, al momento del diagnóstico, los pacientes han perdido casi el 50% de su reserva insular pancreática, y la tasa de declinación de esta reserva es de alrededor del 2% por año. Además, demostró que la mayoría de los pacientes van a fracasar a la monoterapia con cualquier agente hipoglicemiante.

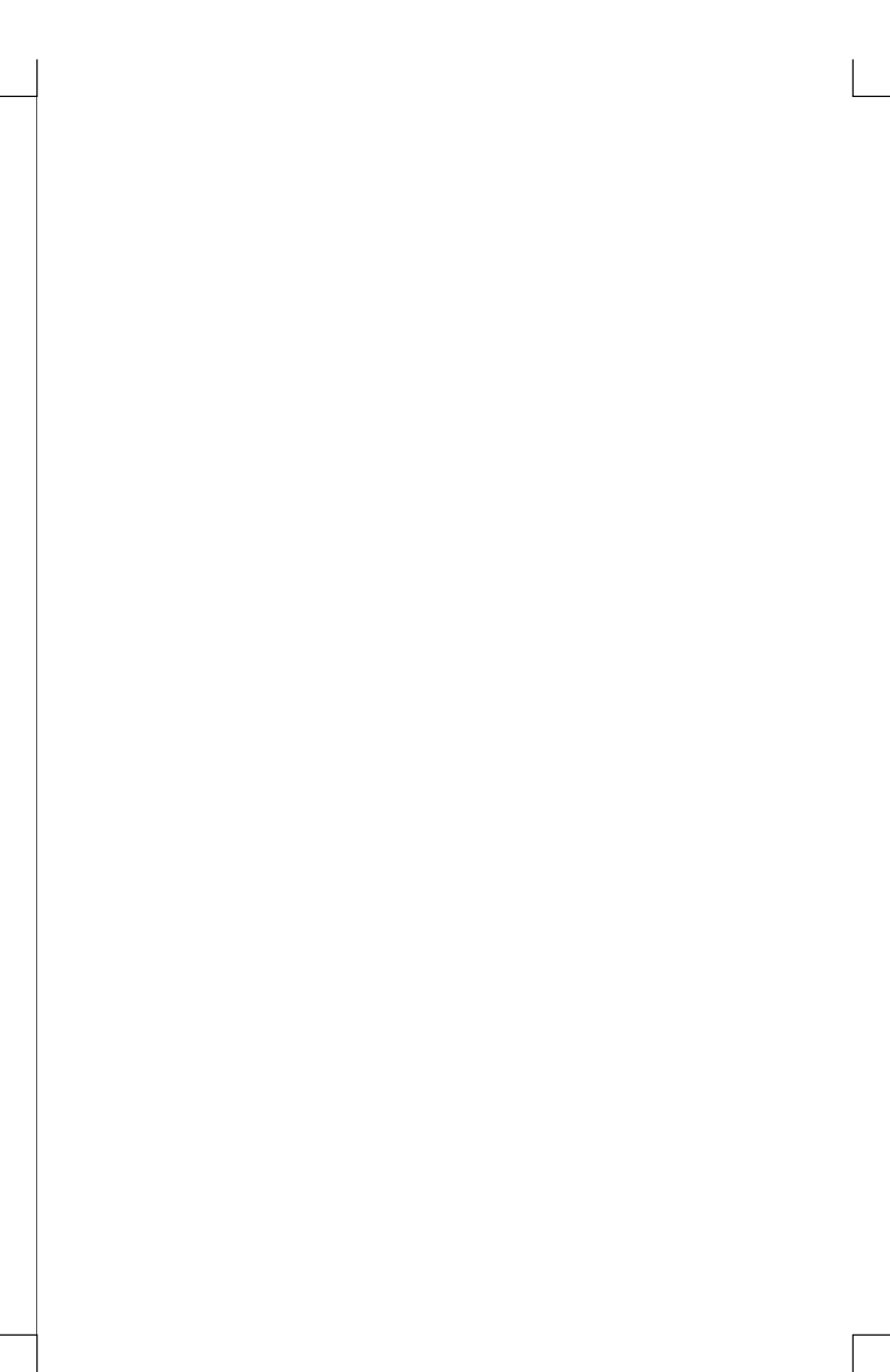
El manejo de la diabetes es un proceso proactivo que debe ser integral (manejo de lípidos, presión arterial y glicemia) y permanente. El nuevo paradigma en el tratamiento de la diabetes debe incluir el reforzamiento continuo de la dieta y el ejercicio regular; la participación activa del paciente y de su entorno familiar; el uso de combinaciones complementarias de agentes hipoglicemiantes; y el empleo temprano de insulina sola o combinada en el tratamiento.

El presente manual está dirigido a los médicos generales y a los médicos especialistas en otras áreas diferentes a la endocrinología que en su actividad diaria atiendan pacientes con DM2 y mal control metabólico. Su objetivo principal es guiar al profesional de la salud en el uso temprano de la insulina con esquemas sencillos de aplicar, previniendo la hipoglicemia.

LOS AUTORES

Referencias bibliográficas

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. Tercera edición, 2006.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
3. U.K. Prospective Diabetes Study Group. U.K. Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: a Progressive Disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
4. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified Multifactorial Intervention in Patients with Diabetes Type 2 and Microalbuminuria. The STENO Type 2 Randomized Study. *Lancet* 1999; 353: 617-622.
5. Chan J, Gagliardino J, Baik SH. Multifaceted Determinants for Achieving Glycemic Control: The International Diabetes Management Practice Study (IDMPS). *Diabetes Care* 2009; 32: 227-233.



I ¿QUÉ ES LA DIABETES Y POR QUÉ INICIAR INSULINA EN MI PACIENTE?

¿Qué es la diabetes mellitus?

La diabetes mellitus alude a un grupo de enfermedades metabólicas que se caracterizan por cursar con hiperglicemia, resultado de defectos en la acción y/o secreción de insulina⁽¹⁾. Estas alteraciones también afectan el metabolismo de los lípidos y proteínas^(2,3). La hiperglicemia crónica está asociada al daño y la disfunción de diversos órganos, en especial los ojos, los riñones, los nervios periféricos, el corazón y los vasos sanguíneos⁽¹⁾.

¿Qué alteraciones se presentan en la diabetes mellitus tipo 2?

La diabetes mellitus tipo 2 representa la etapa final de un proceso crónico y progresivo causado por diversos grados de resistencia a la insulina y la disminución de la función de las células beta, proceso en el que se interrelacionan factores genéticos y medioambientales⁽⁴⁾. Es decir, factores del medio ambiente (obesidad, sedentarismo y envejecimiento) interactúan con factores genéticos (múltiples genes) produciendo resistencia a la insulina y disminución de la capacidad de producir insulina por el páncreas.

¿Qué es la resistencia a la insulina?

Es la incapacidad de una cantidad conocida de insulina para estimular la captación y utilización de glucosa en un individuo, en comparación con una población normal de referencia. Una serie de factores de riesgo metabólico y cardiovascular se encuentra asociados a la resistencia a la insulina⁽⁴⁾.

Entre las causas de resistencia a la insulina se encuentran las siguientes: anomalías genéticas, malnutrición fetal, obesidad central, disminución de la actividad física, aumento de hormonas contrarreguladoras a la acción de la insulina y ciertos fármacos. En el caso de la diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina causa disminución en la captación de glucosa, disminución en la supresión de la lipólisis (exceso de ácidos grasos) y alteraciones en la vasodilatación. Los tejidos más afectados son el hígado, el músculo y el tejido adiposo. En este sentido, otra característica de la resistencia a la insulina es la producción hepática excesiva de glucosa, a pesar de los niveles elevados de insulina plasmática (resistencia hepática a la insulina). En el tejido adiposo, la resistencia a la insulina aumenta la lipólisis con una gran producción de ácidos grasos libres y glicerol. Estos a su vez, van a producir resistencia a la insulina a nivel del músculo estriado, a incrementar la producción endógena de glucosa y a ser utilizados como sustratos para la gluconeogénesis⁽¹⁾.

¿Qué es lipotoxicidad y glucotoxicidad?

La hiperglicemia crónica y los niveles elevados de ácidos grasos libres tienen efectos dañinos sobre las células beta y contribuyen al deterioro de la homeostasis de la glucosa⁽⁶⁾. La lipotoxicidad disminuye la secreción de insulina inducida por glucosa y la expresión del gen de la insulina⁽⁷⁾. Estos efectos adversos se presentan de manera progresiva y resultan del tiempo de exposición de las células beta a la hiperglicemia, de tal manera que, en una primera etapa, si la hiperglicemia es transitoria, se produce una desensibilización reversible de las células beta (la maquinaria enzimática encargada de la exocitosis de la insulina no responde a los estímulos). En una segunda etapa, las células beta se agotan (depleción de la reserva intracelular de insulina). Finalmente, debido a la glucotoxicidad, se van a alterar de manera irreversible la síntesis y la secreción de insulina producto de los cambios genéticos inducidos por la hiperglicemia crónica

sostenida. Además, la hiperglicemia crónica puede disminuir la masa celular beta al inducir la apoptosis de estas células⁽⁸⁾. Otro mecanismo propuesto sería la producción excesiva de radicales libres de oxígeno, que produciría daño de manera directa en las células beta o, de manera indirecta, al inducir apoptosis^(9,10).

Los niveles excesivos de ácidos grasos libres inhiben la secreción de insulina inducida por glucosa y también la expresión del gen de insulina. En modelos animales, inducen la apoptosis de las células beta⁽¹¹⁾. El mecanismo de acción de la lipotoxicidad incluiría la acumulación intracitoplasmática de ácidos grasos de cadena larga, que, asociados con niveles elevados de glucosa, alterarían la secreción de insulina.

¿Qué efectos tiene la insulino terapia sobre la glucotoxicidad y lipotoxicidad?

El control intensivo de la glucosa, especialmente con el uso temprano de insulina, ha demostrado disminuir el deterioro progresivo de la función de las células beta⁽¹²⁾. La normoglicemia reduciría la resistencia a la insulina y mejoraría la secreción de insulina.

Aparentemente, estos beneficios serían mayores en los pacientes con reciente diagnóstico de diabetes, sin embargo, aquellos que han fracasado al uso de hipoglicemiantes orales también se beneficiarían. Estudios previos^(13,14) han demostrado una remisión temporal de la diabetes con el uso intensivo de insulina. La aplicación temprana de la insulino terapia, limitando o inhibiendo la glucotoxicidad y la lipotoxicidad en los pacientes con reciente diagnóstico de diabetes tipo 2, podría restaurar la respuesta normal de la insulina, reducir la resistencia a la insulina, mejorar la función de las células beta e inducir la remisión a largo plazo de la hiperglicemia, es decir, mantener la normoglicemia por un período relativamente extenso sin la necesidad de utilizar hipoglicemiantes orales o insulina⁽¹⁵⁾.

En conclusión, el uso intensivo de insulina, especialmente en pacientes con reciente diagnóstico de diabetes tipo 2, puede inducir la remisión de la hiperglicemia al corregir los principales factores relacionados con la resistencia a la insulina y la disfunción de la célula beta (glucotoxicidad y lipotoxicidad).

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2008; 31 (Suppl 1): S55.
2. Harris MI. Definition and Classification of Diabetes Mellitus and the New Criteria for Diagnosis. En: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editores. *Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text*. Segunda edición. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000: 326.
3. Bennett PH, Knowler WC. Definition, Diagnosis, and Classification of Diabetes Mellitus and Glucose Homeostasis. En: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editores. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Decimocuarta edición. Boston: Joslin Diabetes Center, 2005: 331.
4. Lebovitz HE. Insulin Resistance: Definition and Consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109 (Suppl 2): S135.
5. Matthaie S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and Pharmacological Treatment of Insulin Resistance. *Endocr Rev* 2000; 21: 585.
6. Poitout V, Robertson RP. Minireview: Secondary Beta-cell Failure in Type 2 Diabetes-A Convergence of Glucotoxicity and Lipotoxicity. *Endocrinology* 2002; 143: 339.
7. Robertson RP, Harmon JS, Tanaka Y, Sacchi G, Tran PO, Gleason CE, Poitout V. Glucose Toxicity of the Beta-cell: Cellular and Molecular Mechanisms. En: LeRoith D, Taylor SI, Olefsky JM, editores. *Diabetes Mellitus. A Fundamental and Clinical Text*. Segunda edición. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000: 125.
8. Donath MY, Gross DJ, Cerasi E, Kaiser N. Hiperglicemia-induced Beta-cell Apoptosis in Pancreatic Islets of Psammomys Obesus During Development of Diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 738.
9. Stumvoll M, Goldstein BJ, Van Haeften TW. Type 2 Diabetes: Principles of Pathogenesis and Therapy. *The Lancet* 2005; 365: 1333.

10. Lupi R, Del Prato S. Beta cell Apoptosis in Type 2 Diabetes: Quantitative and Functional Consequences. *Diabetes Metab* 2008; 34 (Suppl 2): S56.
11. McGarry JD, Dobbins RL. Fatty Acids, Lipotoxicity and Insulin Secretion. *Diabetologia* 1999; 42: 128.
12. Wajchenberg BL. Beta Cell Failure in Diabetes and Preservation by Clinical Treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187.
13. Ryan EA, Imes S, Wallace C. Short-term Intensive Insulin Therapy in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 1028.
14. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng JP. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients is Associated with Improvement of Beta Cell Function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597.
15. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of Intensive Insulin Therapy on Beta Cell Function and Glycaemic Control in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: a Multicentre Randomised Parallel-group Trial. *The Lancet* 2008; 371: 1753.

Anexo 1

Categorías de tolerancia a la glucosa

Glucosa alterada en ayunas	Glucosa plasmática 100-125 mg/dl después del ayuno nocturno
Intolerancia a la glucosa	Glucosa plasmática 140-199 mg/dl 2 horas post carga de 75 g glucosa anhidra
Diabetes	Glucosa al azar >200 mg/dl con síntomas y/o Glucosa plasmática en ayunas > 126 mg/dl * y/o Glucosa plasmática >200 mg/dl * post carga de 75 g de glucosa anhidra

*Repetir en un día posterior a menos que se presenten síntomas.

Fuente: National Diabetes Education Program. Guiding Principles for Diabetes Care: For Health Care Professionals, 2009.

Anexo 2

Criterios diagnósticos de la diabetes

1. Síntomas de diabetes más una glucosa casual mayor a 200 mg/dL
Los síntomas clásicos de la diabetes son poliuria, polidipsia y pérdida de peso.
Glucosa casual es aquella que se obtiene en cualquier momento del día, sin importar el tiempo transcurrido desde la última comida.
2. Glucosa en ayunas mayor a 126 mg/dL
Ayunas se define como la no ingesta de alimentos por al menos 8 horas.
3. Glucosa a las 2 horas mayor a 200 mg/dL durante un test de tolerancia oral a la glucosa (TTOG)
El TTOG se debe realizar con 75 gramos de glucosa anhidra disuelta en 250 ml de agua.

Nota: Los criterios 2 y 3 deben ser repetidos y confirmados en días diferentes, si no hay antecedente de hiperglicemia.

Fuente: American Diabetes Association, 2008.

Anexo 3

Complicaciones de la diabetes

- Causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal
Entre 20-30% de pacientes con diabetes presentan algún grado de nefropatía diabética.
- Causa más frecuente de ceguera
El 100% de pacientes con diabetes tipo 1 y el 60% de pacientes con diabetes tipo 2 desarrollan algún grado de retinopatía diabética después de veinte años de enfermedad.
- Primera causa de amputación no traumática de miembros inferiores
600 000 mil amputaciones por año.

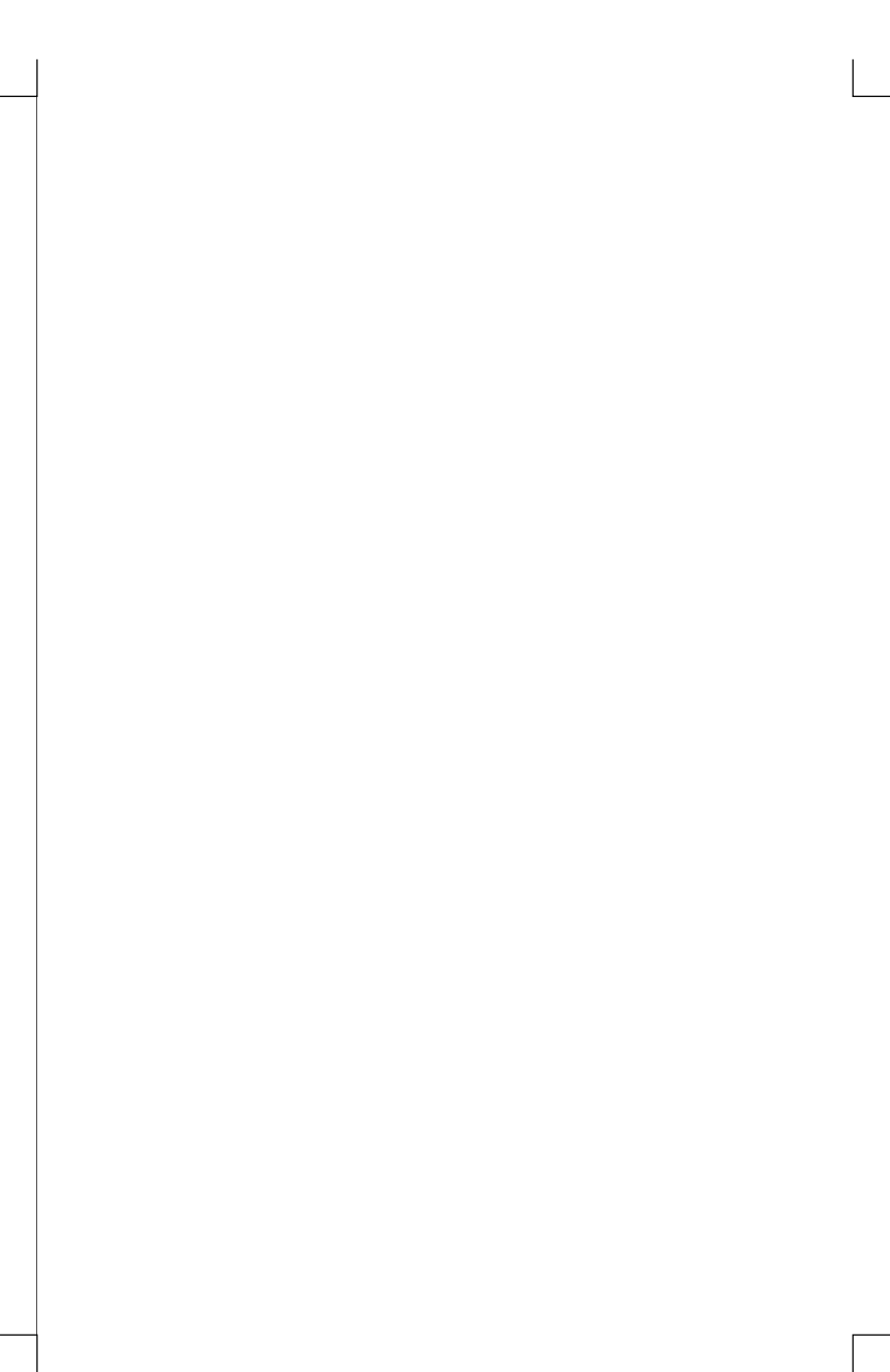
Fuentes: American Diabetes Association, 2008; International Consensus on the Diabetic Foot, 1999.

Anexo 4

Mortalidad por diabetes (a nivel mundial)

- Causa 3 200 000 muertes por año.
- Una de cada 20 muertes está vinculada a la diabetes (8700 muertes por día, 6 muertes por minuto).
- Al menos una muerte de cada 10 en personas adultas (35-64 años).
- En personas menores de 35 años con diabetes, 3 de cada 4 muertes están relacionadas con alguna complicación crónica.

Fuente: Diabetes Voice 2004; 49: 27.



II

¿CUÁNDO DEBO INICIAR INSULINA EN MI PACIENTE?

¿En qué circunstancias mi paciente deberá utilizar insulina?

- Si presenta hiperglicemia significativa al inicio de la enfermedad con niveles mayores a 200 mg/dL, glucosuria, cetonuria y baja de peso importante^(1,2).
- Si estando en monoterapia tiene una hemoglobina glicosilada mayor a 8,5%⁽³⁾.
- Si no logra controlar los niveles de glicemia con terapia oral combinada a dosis máximas y tiene una hemoglobina glicosilada mayor a 7%⁽³⁾.
- Si está gestando o planea gestar^(1,2,4).
- Si tiene enfermedad renal, hepática o enfermedad crónica consuntiva (tuberculosis, cáncer).
- Si presenta una complicación aguda, como cetoacidosis diabética o estado hiperglicémico hiperosmolar^(1,2,4).
- Si tiene una enfermedad intercurrente, como proceso infeccioso, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, traumatismo, quemaduras, admisión a cuidados intensivos^(1,2,4).
- Si va a ser sometido a procedimiento quirúrgico^(1,2,4).
- Si además recibe o recibirá tratamiento con corticoides, antiretrovirales, antineoplásicos y otras drogas que eleven los niveles de glucosa⁽⁴⁾.

¿Qué tan temprano deberé iniciar la insulino terapia en mi paciente?

El uso de insulina no debe ser visto como el "último recurso" después de un prolongado tratamiento con agentes hipoglicemiantes, sino como una herramienta terapéutica cuyo empleo oportuno y racional nos va a ayudar a lograr las metas del control metabólico de manera temprana y a retardar la progresión natural de la enfermedad ⁽⁵⁾.

El control metabólico adecuado, es decir, niveles de hemoglobina glicosilada menores a 7%, ha demostrado reducir el riesgo de sufrir complicaciones crónicas asociadas a la diabetes (ceguera, amputaciones, insuficiencia renal). El tratamiento de la diabetes es un proceso proactivo y dinámico en el que podemos iniciar la insulino terapia (sola o en combinación con agentes hipoglicemiantes) de manera temprana e intermitente⁽⁶⁾.

En general, la insulino terapia se inicia cuando el paciente no ha logrado un control adecuado de la glicemia con las dosis máximas tolerables de agentes hipoglicemiantes en un período de tres meses ⁽³⁾.

El algoritmo propuesto por las asociaciones de Diabetes Americana (ADA) y Europea (EASD) plantea que si después de tres meses de iniciar cambios de estilo de vida y metformina a dosis eficaces y tolerables no se ha logrado la meta de hemoglobina glicosilada menor a 7% o un control estable de la glicemia, se deberán hacer cambios en el tratamiento. La más costo-efectiva y bien validada dentro de las opciones sugeridas es adicionar insulina basal al tratamiento, sobre todo si la hemoglobina glicosilada es mayor a 8,5%. Si después de tres meses de iniciada esta terapia no se ha alcanzado la meta de hemoglobina glicosilada, se deberá añadir insulina prandial, es decir, agregar bolos de insulina antes de cada comida. Otra opción podría ser adicionar un tercer agente oral, sin embargo, el costo del tratamiento sería mayor (véase el anexo 1).

¿El uso de insulina es transitorio o permanente?

No siempre la insulino terapia es definitiva. Puede ser transitoria en circunstancias como las ya enumeradas, en las que luego de alcanzar el control de la glucosa plasmática el paciente puede regresar a su tratamiento anterior con agentes hipoglicemiantes.

Diversos estudios han demostrado que al momento del diagnóstico de la enfermedad el 50% de la función de las células beta ya se ha perdido, y que después de seis años la pérdida de la reserva insular pancreática es cercana al 75%⁽⁷⁾. En la evolución natural de la enfermedad, el requerimiento permanente de insulina será clínicamente evidente cuando nuestro paciente presente alguna de las siguientes condiciones⁽⁴⁾:

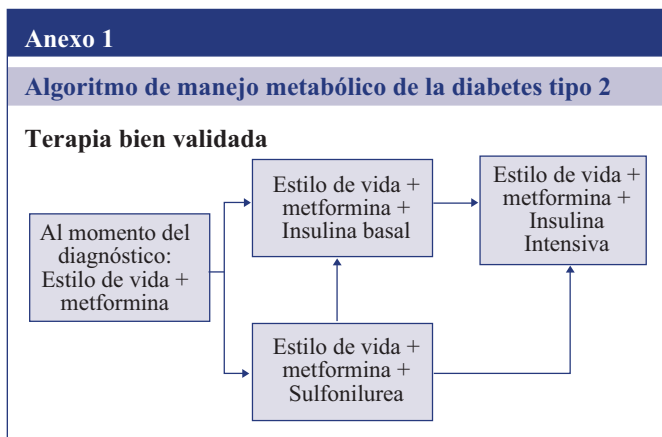
- No logra mantener niveles adecuados de hemoglobina glicosilada (HbA1c 7%) a pesar del uso de dos o más agentes hipoglicemiantes a dosis máximas.
- Pierde aceleradamente peso con hiperglicemia sostenida.
- Tiene tendencia a la cetosis.
- Aparece una enfermedad crónica concomitante que descompensa la diabetes en forma directa o a través de su tratamiento (insuficiencia hepática o renal, artritis reumatoidea, lupus eritemoso, etc.).
- Se identifica una causa secundaria que compromete severamente la acción y/o producción de insulina (cáncer de páncreas, pancreatitis crónica).
- Hay contraindicación para el uso de agentes orales.

¿Qué consideraciones deberá tener al iniciar la insulino terapia?

En primer lugar, debemos explicarle al paciente las razones y las ventajas de iniciar la insulino terapia, desterrando los mitos que el uso de insulina puede causar dependencia o que la

insulina es el último recurso para tratar su diabetes. Otro aspecto fundamental es la educación del paciente y de su entorno familiar acerca de los síntomas y signos de hipoglicemia, y sobre todo, de su tratamiento ⁽²⁾.

Es importante que el paciente tenga acceso a un glucómetro y a tiras reactivas para poder realizar el automonitoreo en casa. Esta herramienta ayudará a hacer los ajustes necesarios en la dosificación de la insulina, además de ser útil en el reconocimiento y confirmación de la hipoglicemia.

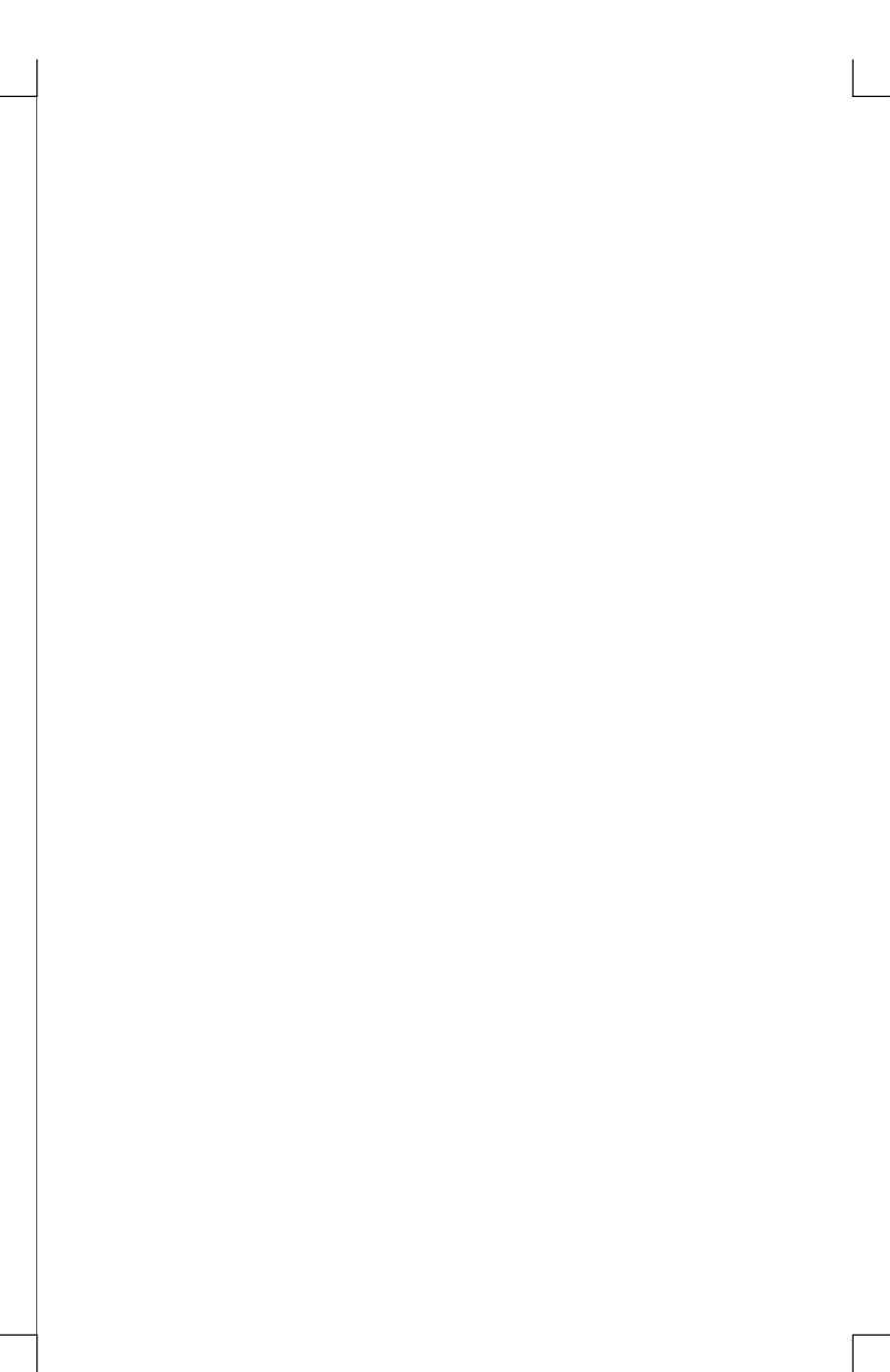


La HbA1C debe medirse cada 3 meses y cambiar de estrategia terapéutica si la A1C es mayor o igual a 7%.

Adaptado de: American Diabetes Association, 2009; A Consensus Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes.

Referencias bibliográficas

1. Mudaliar S, Edelman SV. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 935.
2. Davis T, Edelman SV. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Med Clin North Am* 2004; 88: 865.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193.
4. Insulinoterapia. Guías ALAD de diagnóstico, control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Organización Panamericana de la Salud, 2008: 33-38.
5. Wyne KL, Mora PF. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocr Research* 2007; 32: 71.
6. United Kingdom Prospective Diabetes Study 16. Overview of 6 Years' Therapy of Type II Diabetes: A Progressive Disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249.
7. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: A 6-Year, Randomized, Controlled Trial Comparing Sulfonylurea, Insulin, and Metformin Therapy in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes that could not be Controlled with Diet Therapy. *Ann Intern Med* 1998; 128: 165.



III

¿QUÉ INSULINAS PUEDO USAR?

Hasta la década de 1980, la insulina era extraída y purificada a partir de páncreas bovinos y porcinos. Hoy contamos con insulinas obtenidas por tecnología de ADN recombinante, como las insulinas humanas y los análogos de ésta ⁽¹⁾. En el Perú están disponibles los siguientes tipos de insulinas:

- Insulinas humanas

Acción corta:	insulina regular
Acción intermedia:	insulina NPH

- Análogos de insulina

Acción rápida:	insulinas lispro, glulisine
Acción prolongada:	insulina glargina

- Insulinas premezcladas

Humana	70/30 (70% insulina NPH, 30% insulina regular)
Análogos	75/25 (75% insulina lispro protamina, 25% insulina lispro)

En el anexo 1 se muestra la farmacocinética de estas presentaciones cuando se aplican por vía subcutánea (sc) ⁽¹⁻⁴⁾.

Insulina regular: insulina de acción rápida

Tiene un inicio de acción entre 15 a 60 minutos y una duración de acción de 2 a 4 horas. Por su lento inicio de acción, no es capaz de imitar la secreción fisiológica de insulina que se

produce después de la ingesta de alimentos. Debido a su farmacodinamia, produce un período de latencia (tiempo entre la inyección y los efectos perceptibles de descenso de la glucosa) más largo y menos predecible que los análogos de acción rápida. Puede ser una opción de insulina en bolo en regímenes de inyecciones múltiples, como en el esquema basal-plus y basal-bolo. Debe ser administrada entre 30 a 45 minutos antes de las comidas, para poder coincidir con el pico de la absorción de carbohidratos después de los alimentos ⁽¹⁾.

Presentaciones:

- Vial x 10 ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.
- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador recargable.

Insulina lispro

La insulina lispro fue la primera insulina análoga de acción rápida aprobada para uso humano. Es también resultado de la tecnología de ADN recombinante. Un cambio en la secuencia de aminoácidos le permite una acción más rápida y corta. La insulina lispro tiene un inicio de acción rápida de aproximadamente de 10 a 15 minutos y una duración reducida de 4 a 5 horas. Esta insulina ha sido diseñada para imitar la secreción fisiológica de insulina después de los alimentos. Por tanto, la insulina lispro se puede administrar inmediatamente antes de las comidas principales e incluso inmediatamente después de éstas ⁽¹⁾.

Presentaciones:

- Vial x 10 ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.
- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador recargable.

Insulina glulisina

La insulina glulisina es un nuevo análogo de insulina de acción rápida. Tiene un inicio de acción más rápido y una duración de acción más corta, simulando mejor la respuesta endógena de la insulina después de los alimentos. A diferencia de la insulina regular, reduce el riesgo de hipoglicemia postprandial. Además, tiene la ventaja de poder ser aplicada inmediatamente antes o después de las comidas ⁽⁷⁾.

Los estudios han demostrado que los perfiles de acción-tiempo de la insulina regular cambian con el grosor del tejido celular subcutáneo, mientras la glulisina tiene un comportamiento estable ^(8,9). Es utilizada como insulina en bolo (preprandial) en el esquema basal-plus y basal-bolo.

Presentaciones:

- Vial x 10 ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.
- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador recargable.

- Lapicero aplicador descartable x 3 ml ; concentración 100 UI/mL; cantidad total de insulina x lapicero: 300 UI.

Insulina NPH: insulina de acción intermedia

La insulina (NPH: insulina Hagedorn protamina neutra) se absorbe lentamente debido a la adición de protamina a la insulina regular; tiene, entonces, una mayor duración de acción que ésta. El inicio de acción se produce entre 2.5 a 3 horas de la inyección, con un pico de acción de 5 a 7 horas y una duración de acción entre 13 a 16 horas. La insulina NPH se utiliza comúnmente como insulina basal una o dos veces al día ⁽¹⁾.

Presentaciones:

- Vial x 10 ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.
- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador.

Insulina glargina

La insulina glargina fue el primer análogo de insulina de acción larga aprobado para su uso clínico. Se desarrolló con el objetivo de brindar niveles de insulina más constantes que los proporcionados por la insulina NPH. Tiene un perfil de acción constante durante las 24 horas sin picos, lo que la diferencia de la insulina NPH. Esta modalidad de acción permite, por ejemplo, lograr un buen control de la glucemia durante la noche, evitando el riesgo de hipoglicemia nocturna. Se utiliza como

insulina basal con una sola aplicación al día en pacientes que reciben hipoglicemiantes orales o como insulina basal en los esquemas basal-plus y basal-bolo ^(1,5,6).

Presentaciones:

- Vial x 10 mL; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.
- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador recargable.
- Lapicero aplicador descartable x 3 ml; concentración 100 UI/mL; cantidad total de insulina x lapicero: 300 UI.

Insulinas premezcladas

Las insulinas premezcladas son preparaciones que contienen insulinas de acción corta y de acción intermedia. La más común es la insulina 70/30, que contiene 70% de insulina NPH y 30% de insulina regular. También está disponible una insulina que contiene 75% de insulina lispro ligada a protamina (NPL) y 25% de insulina lispro.

Este tipo de preparaciones no permiten el ajuste fácil de la insulina preprandial (bolo) ni de la basal, sin embargo, son frecuentemente usadas en pacientes diabéticos tipo 2 que utilizan dosis estables de insulina ⁽¹⁾.

Presentaciones:

- Vial x 10 ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 1000 UI; forma de aplicación: jeringas de insulinas 30UI, 50UI y 100UI.

- Cartucho x 3ml; concentración 100UI/ mL; cantidad total de insulina x vial: 300 UI; forma de aplicación: lapicero aplicador.

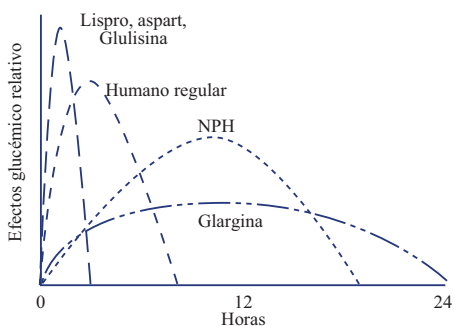
Anexo 1

Farmacocinética de los diferentes tipos de insulina disponible en el mercado peruano

Tipos de insulina	Inicio de la acción	Acción máxima (h)	Duración de la acción (h)
Insulina regular	15-60 min	2-4	5-8
Lispro	10-15 min	1-1,5	4-5
Glulisina	5-15 min	1-2	4-6
NPH	2.5-3 h	5-7	13-16
Glargina	2-3 h	No pico	24

Grafico 1

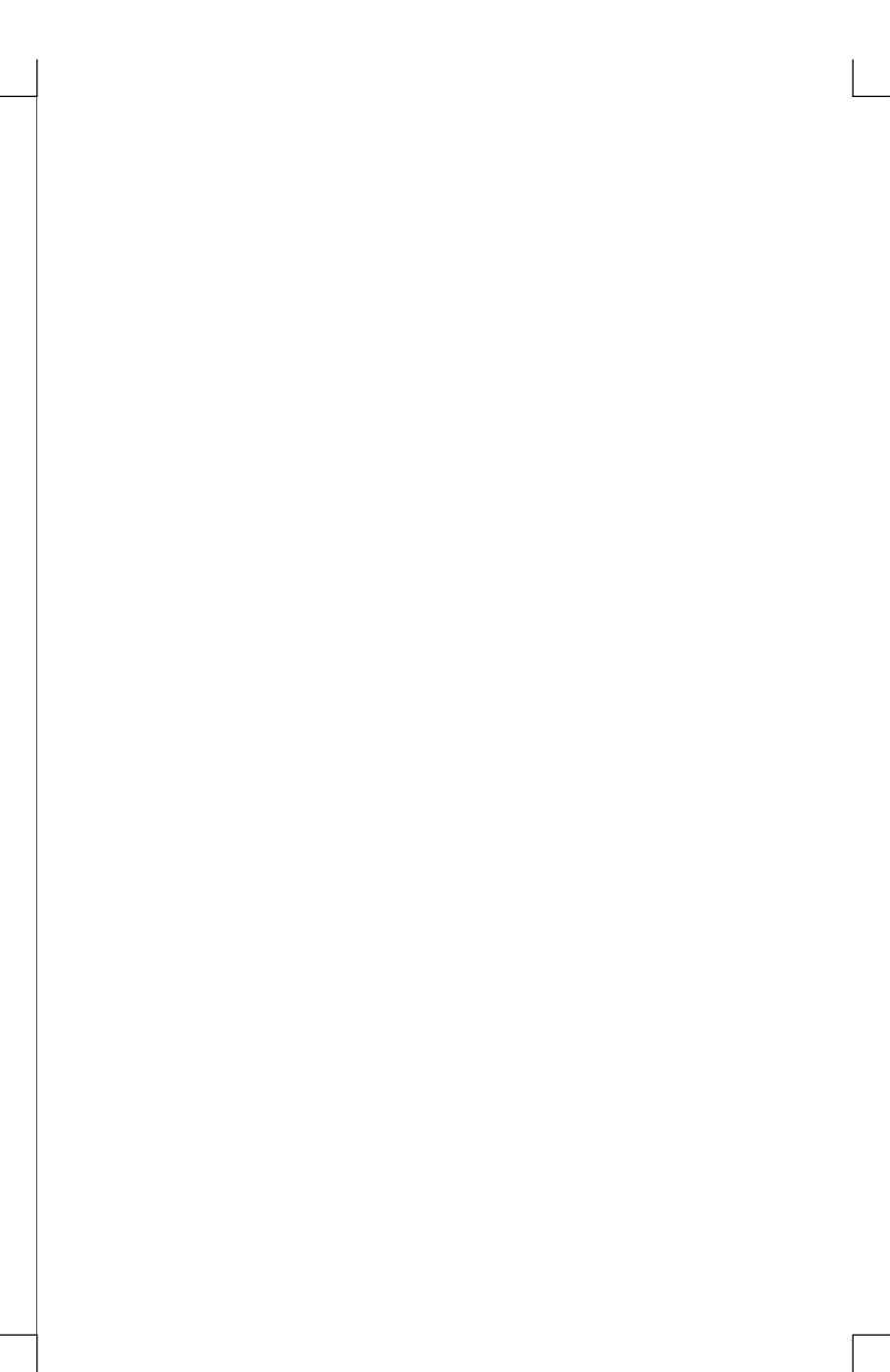
Bosquejo del perfil farmacocinético de las insulinas



Adaptado de: McMahon GT and Dluhy RG. Intention to Treat — Initiating Insulin and the 4-T Study. NEJM 2007; 357:1759

Referencias bibliográficas

1. Cheng Alice YY, Zinman B. Principles of Insulin Therapy. Capítulo 39. Joslin's Diabetes Mellitus. Decimocuarta edición. Lippincott Williams & Wilkins, 2005, p. 660.
2. Chan JL, Abrahamson MJ. Pharmacological Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Rationale for Rational Use of Insulin. Mayo Clin Proc 2003; 78: 459.
3. Thomson PDR. Physicians' Desk Reference. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2007.
4. Meneghini L. Demonstrating Strategies for Initiation of Insulin Therapy: Matching the Right Insulin to the Right Patient. Int J Clin Pract 2008; 62: 1255.
5. Sanofi-Aventis. Monografía Lantus (información sobre el producto para prescribir).
6. Lepore M, Pamapelli S, Fanelli C y otros. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Subcutaneous Injection of Long-acting Human Insulin Analog Glargine, NPH Insulin, and Ultralente Human Insulin and Continuous Subcutaneous Infusion of Insulin Lispro. Diabetes 2000; 49: 21.
7. Sanofi-Aventis. Monografía Aprida (información sobre el producto para prescribir).
8. Luzio S, Peter R, Dunseath GJ, Mustafa L, Owens D. A Comparison of Preprandial Insulin Glulisine Versus Insulin Lispro in People with Type 2 Diabetes over a 12-h Period. Diabetes Res Clin Pract 2008; 79: 269.
9. Becker RHA, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholz H. Insulin Glulisine, a New Rapid-Acting Insulin Analogue, Displays a Rapid Time-Action Profile in Obese Non-Diabetic Subjects. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005; 113: 435.



IV

¿CÓMO INICIAR INSULINA EN MI PACIENTE?

¿Cuáles son las metas de control a alcanzar con la terapia?

El manejo del paciente diabético implica conocer cuáles son los objetivos del control metabólico. De acuerdo con las recomendaciones de la ADA⁽¹⁾, las metas glicémicas en el paciente adulto son las siguientes:

- Glicemia en ayunas entre 70 y 130 mg/dL
- Glicemia postprandial menor a 180 mg/dL
- Hemoglobina glicosilada A1c < 7%

Estas metas de control metabólico han sido respaldadas por el Programa Nacional de Educación en Diabetes (NDEP por sus siglas en inglés) de los Estados Unidos⁽²⁾ y por los resultados obtenidos en el estudio ACCORD⁽³⁾.

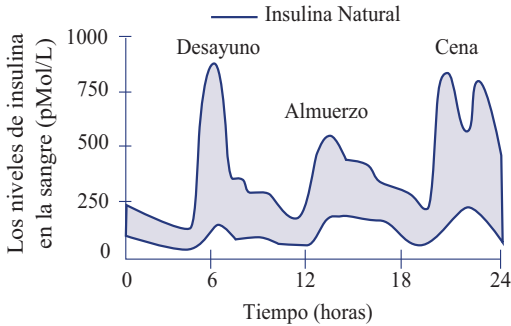
¿Cuáles son los esquemas de insulino terapia?

Para entender los esquemas de insulino terapia, es importante tener en cuenta los siguientes conceptos:

- La hiperglicemia de ayuno es el principal contribuyente de la hiperglicemia diurna global en los pacientes diabéticos mal controlados (HbA1c \geq 8.5%), mientras que la hiperglicemia postprandial juega un papel central en el desequilibrio metabólico de los pacientes con hiperglicemia leve o moderada⁽⁴⁾.
- Idealmente, la insulino terapia debe imitar el patrón fisiológico de secreción endógena de la insulina^(5,6). (véase el gráfico 1)

Grafico 1

Secreción de la Insulina Endógena



- La insulina basal es la destinada a controlar la producción hepática de glucosa entre comidas, y durante la noche. Representa generalmente el 50% de la dosis total diaria de insulina que recibirá el paciente.
- El bolo de insulina limita la hiperglicemia postprandial y se aplica por lo tanto antes de la ingesta de la(s) principal(es) comida(s).

1. Esquema basal

Esquema inicial para el manejo del paciente que no logra las metas con la terapia oral, y consiste en el uso de insulinas de acción intermedia (NPH) o prolongada (glargina). El objetivo de este esquema es controlar la glicemia de ayuno, titulando la dosis de insulina hasta alcanzar la meta (glicemia entre 70

y 130 mg/dL, en promedio 100 mg/dL)

La eficacia y efectividad de añadir insulina basal a la terapia hipoglicemiante oral fue demostrada en el estudio Treat-to-Target ⁽⁷⁾, que comparó la adición de insulina NPH o insulina glargina administrada en la noche. Este esquema disminuyó la hemoglobina glicosilada (A1C) de 8,6% a 6,9% en 24 semanas de tratamiento, con una menor incidencia de hipoglicemia en el grupo tratado con glargina. Otros estudios también muestran evidencia de las ventajas de este esquema ⁽⁸⁻¹⁰⁾.

2. Esquema basal-plus

Primer paso en la intensificación de la insulino terapia con la adición de un bolo de insulina de acción corta (insulina regular) o rápida (lispro, glulisina) antes de la principal comida del día, además de la insulina basal. Este esquema está indicado cuando, a pesar de haber logrado glicemias en ayunas de 70 a 130 mg/dL, los niveles de HbA1c aún no están en la meta⁽¹¹⁾.

3. Esquema basal-bolo

Es la intensificación de la insulino terapia con la adición de dosis de insulina pre-prandial. Las insulinas de acción intermedia o prolongada se complementan con bolos de insulina de acción corta o rápida antes de cada comida ^(11,12).

¿Cómo inicio la insulino terapia en mi paciente?

Es importante tener en cuenta que el tratamiento con insulina es individualizado y dependerá del tipo de paciente, así por ejemplo:

Si está en tratamiento con antidiabéticos orales.

El primer paso en un paciente con tratamiento oral que no ha logrado las metas de control es la adición de una dosis de insulina basal. Esta medida se ve reforzada por el resultado de numerosos estudios clínicos que muestran el beneficio de añadir una dosis de insulina basal a pacientes que están recibiendo secretagogos de insulina, metformina, inhibidores de alfa glucosidasa, glitazonas e inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV ^(7, 13-23)

Es importante tener cuidado con el uso concomitante de glitazonas e insulina en los pacientes con compromiso cardiaco o renal, pues existe la posibilidad de una mayor frecuencia de insuficiencia cardiaca por retención hídrica⁽²⁴⁾.

Los pasos para iniciar la terapia son los siguientes^(7,11,17,25,26):

- Continuar el agente oral a la misma dosis.
- Agregar una dosis de insulina basal (glargina o NPH) a la hora de acostarse. En aquellos pacientes con tendencia a hipoglicemia de ayuno (insuficiencia renal, hipopituitarismo, enfermedad hepática crónica, enfermedad consuntiva, entre otras) se puede aplicar la dosis en la mañana.
- La forma más práctica es iniciar con 10 unidades vía subcutánea en la noche. Deben usarse dosis menores (6 a 8 unidades) en ancianos, pacientes delgados o con enfermedad crónica consuntiva.
- El paciente debe practicarse mediciones diarias de glucosa capilar o por lo menos cada tres días.
- Si el valor de la glucosa capilar está por encima de 130 mg/dL, deberá aumentar la dosis de insulina basal en 2 unidades hasta llegar a la meta de glicemia en ayunas entre 70 a 130 mg/dL. En general, debe buscarse una meta de 100 mg/dL en promedio.

- Si ocurriera hipoglicemia o glucosa capilar en ayunas menor de 70 mg/dL, se debe disminuir la dosis en 4 unidades o disminuir 10% la dosis, si ésta fuera mayor de 60 unidades.
- Medir la HbA1c a los dos o tres meses de iniciado el tratamiento. Si ésta estuviera dentro la meta, el paciente queda con la dosis de insulina alcanzada.

¿Cuál es el siguiente paso si se controla la glicemia en ayunas, pero no la HbA1c?

Cuando se ha alcanzado la meta de glicemia en ayunas (70 a 130 mg/dL) pero no la de HbA1c, el siguiente paso es intensificar la insulinoterapia, con la aplicación sucesiva de los esquemas basal-plus y basal-bolo, según la evolución, lo cual requiere manejo más especializado ^(11, 29,30).

La educación es una herramienta necesaria para lograr la aceptación de la insulinoterapia. Por tanto es importante:

- Reforzar los beneficios a corto plazo de su uso: disminución de nicturia y aumento de energía.
- Resaltar los beneficios a largo plazo: disminución del riesgo de complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y neuropatía).
- Informar sobre los nuevos dispositivos de aplicación de insulina que facilitan la inyección (lapiceros aplicadores). Las agujas de estos lapiceros hacen la terapia esencialmente indolora.

Finalmente, reiteramos que la terapia con insulina debe ser individualizada y que su introducción temprana permite obtener con mayor frecuencia las metas de un control metabólico óptimo que cuando se emplea tardíamente en la evolución de la diabetes.

Anexo 1

Metas de control

Hemoglobina glicosilada A1c	<7% *
Glucosa plasmática en ayunas	70 -130 mg/dl
Glucosa plasmática postprandial	<180 mg/dl (usualmente 1 ó 2 horas después del inicio de una comida)
Presión Arterial	<130/80
Colesterol LDL	< 100 mg/dl
Colesterol HDL	Hombres >40 mg/dl Mujeres >50 mg/dl
Triglicéridos	<150 mg/dl

*Individualizar las metas como sea apropiado. Por ejemplo considerar niveles menos estrictos de control de HbA1c en pacientes con hipoglicemia severa, expectativa de vida limitada, condiciones comorbidas, complicaciones micro - o macrovasculares avanzadas, o diabetes de larga data.

Fuente: National Diabetes Education Program. Guiding Principles for Diabetes Care: For Health Care Professionals, 2009.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care. Diabetes Care 2008; 31 (Suppl 1): S55.
2. National Diabetes Education Program. Guiding Principles for Diabetes Care: For Health Care Professionals. 2009
3. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Eng J Med 2008; 358: 2545.
4. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contribution of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2003; 26: 881.
5. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins Today and Beyond. Lancet 2001; 358: 739.
6. Rosenstock J. Insulin Therapy: Optimizing Control in Type 1 and Type 2 Diabetes. Clin Cornerstone 2001; 4: 50.
7. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized Addition of Glargine or Human NPH Insulin to Oral Therapy of Type 2 Diabetes Patients. Diabetes Care 2003; 26: 3080.
8. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M. Less Nocturnal Hypoglycemia and Better Post-Dinner Glucose Control with Bedtime Insulin Glargine Compared with Bedtime NPH Insulin During Insulin Combination Therapy in Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1130.
9. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring H-U. Glimepiride Combined with Morning Insulin Glargine, Bedtime Neutral Protamine Hagedorn Insulin, or Bedtime Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Controlled Trial. Ann Intern Med 2003; 138: 952.
10. Standl E, Maxeiner S, Raptis S, Karimi-Anderesi Z, Schweitzer MA. Good Glycemic Control with Flexibility in Timing of Basal Insulin Supply: A 24-Week Comparison of Insulin Glargine Given Once Daily in The Morning or at Bedtime in Combination with Morning Glimepiride. Diabetes Care 2005; 28: 419.
11. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2009; 32: 193.
12. Raccach D, Bretzel RG, Owens D, Riddle M. When Basal Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus is not Enough - What Next? Diabetes Metab Res Rev 2007; 23: 257.

13. Yki-Jarvinen H. Combination Therapies with Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758.
14. Davies M. The Reality of Glycaemic Control in Insulintreated Diabetes: Defining the Clinical Challenges. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28 (Suppl 2): S14.
15. Rosenstock J. Basal Insulin Supplementation in Type 2 Diabetes: Refining the Tactics. *Am J Med* 2004, 116 (3A):10S.
16. Matthew C. Riddle Timely Initiation of Basal Insulin. *Am J Med* 2004, 116 (3A): 3S-9S.
17. Federación Internacional de Diabetes (FID). Guía global para la diabetes tipo 2. Capítulo 10: Control de la glucosa: tratamiento con insulina. Bruselas, FID, 2005, pp. 39-42.
18. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R para el AT-LANTUS Study Group. Improvement of Glycemic Control in Subjects with Poorly Controlled Type 2 Diabetes: Comparison of two Treatment Algorithms using Insulin Glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-1288.
19. David SH, Bel I. Insulin Therapy in Diabetes Mellitus. How Can the Currently Available Injectable Insulins be Most Prudently and Efficaciously Utilised? *Drugs* 2007; 67 (13): 1813-1827.
20. Unger J. Current Strategies for Evaluating, Monitoring, and Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*; 2008: 121, S3-S8.
21. Tibaldi J. Initiating and Intensifying Insulin Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*; 2008: 121, S20-S29.
22. Schreiber SA. Insulin glargine in type 2 diabetes in everyday clinical practice: 7 years experience. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 10 (Suppl. 2), 2008, 24-34
23. Janka HU. Insulin Therapy in Elderly Patients with Type 2 Diabetes: the Role of Insulin Glargine. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10 (Suppl. 2): 35-41.
24. Lago RM, Singh PP y Nesto RW. Congestive Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients with Prediabetes and Type 2 Diabetes Given Thiazolidinediones: a Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Lancet* 2007; 370: 1129.
25. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, Tulokas T, Hulme S, Hardy K y otros. Insulin Glargine or NPH Combined with Metformin in Type 2 Diabetes: the LANMET Study. *Diabetologia* 2006; 49: 442.
26. Insulinoterapia. Guías ALAD de diagnóstico control y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Organización Panamericana de la Salud, 2008: 33-38.
27. Li Y, Xu W, Liao Z, Yao B, Chen X, Huang Z, Hu G, Weng JP. Induction of Long-term Glycemic Control in Newly Diagnosed Type 2 Diabetic Patients

is Associated with Improvement of Beta Cell Function. *Diabetes Care* 2004; 27: 2597.

28. Weng J, Li Y, Xu W y otros. Effect of Intensive Insulin Therapy on Beta Cell Function and Glycaemic Control in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes: A Multicentre Randomised Parallel-group Trial. *The Lancet* 2008; 371: 1753.
29. Raccach D. Options for the Intensification of Insulin Therapy when Basal Insulin is not Enough in Type 2 Diabetes Mellitus . *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008; 10 (Suppl. 2): 76-82.
30. George E. Dailey Using Prandial Insulin to Achieve Glycemic Control in Type 2 Diabetes. A Stepped Approach to Postprandial Hyperglycemia -Including Prandial Insulin- is Key. *The Journal of Family Practice* 2007; 56: 735-742.



V

¿QUÉ PROBLEMAS PODRÍAN PRESENTARSE CON EL USO DE INSULINA?

¿Qué efectos colaterales tiene el uso de insulina?

Los principales efectos colaterales del uso de insulina son los siguientes:

- Ganancia de peso. Es el evento adverso más frecuente. Se debe generalmente a la resolución de la glucosuria, al aumento del apetito, a la mayor ingesta de colaciones para evitar la hipoglicemia, a la retención hídrica y probablemente también a la hipoglicemia inadvertida^(1,2). La ganancia de peso será menor cuando se complementa el tratamiento con agentes orales, especialmente con metformina⁽¹⁻³⁾. En usuarios recientes de insulina, el aumento de peso es de 0.5 kg por cada 1% de descenso en la HbA1c, cuando se usa en combinación con metformina. Cuando se utiliza en combinación con sulfonilurea. La lipohipertrofia^(13,14) debida al efecto de la insulina sobre el tejido adiposo local es de presentación más frecuente, pudiendo afectar hasta a la mitad de los pacientes, sobre todo aquellos que utilizan terapia con bomba de infusión subcutánea. La duración del uso de insulina, la frecuencia de la rotación de los sitios de inyección y del cambio de las agujas son factores que influyen en su desarrollo⁽¹³⁾.
- Hipoglicemia. Se presenta en menor proporción que en los pacientes con diabetes tipo 1. Los análogos de insulina (glargina, lispro, glulisina) tienen menor riesgo de hipoglicemia que las insulinas humanas (4). En el estudio Treat-to-

Target (5), el uso de glargina redujo el riesgo de hipoglicemia nocturna en 42%.

En general, con análogos de acción prolongada se obtiene un control metabólico similar que con NPH pero con menor frecuencia de hipoglicemias, especialmente nocturnas y severas (6-8).⁽³⁹⁾

- Edema. Es un evento adverso poco común que se presenta sobre todo en pacientes con bajo peso. Se debe a la mayor absorción renal de sodio promovido por la insulina y a una mayor permeabilidad vascular. Ocurre al inicio del tratamiento y suele ser transitorio. En algunos casos podría ser severo, con ascitis y ~~a-nasarea~~ (9,10).
- Lipodistrofia. La lipoatrofia fue un evento adverso frecuente cuando se usaba insulina de buey y de cerdo, debido a una reacción inmune en la zona de aplicación. Es poco común con la insulina humana y los análogos^(11,12).

La lipohipertrofia (13,14) debida al efecto de la insulina sobre el tejido adiposo local es de presentación más frecuente, pudiendo afectar hasta a la mitad de los pacientes, sobre todo aquellos que utilizan terapia con bomba de infusión subcutánea. La duración del uso de insulina, la frecuencia de la rotación de los sitios de inyección y del cambio de las agujas son factores que influyen en su desarrollo⁽¹³⁾.

¿Cuándo decimos que hay hipoglicemia?

De una manera práctica, el grupo de trabajo de la ADA define hipoglicemia cuando los niveles de glucosa en sangre están por debajo de 70 mg/dL. Esta cifra no debe ser usada como referente

para el diagnóstico de hipoglicemia en pacientes no diabéticos o de otra etiología ⁽¹⁴⁾.

¿Qué es hipoglicemia severa?

Es el evento de hipoglicemia que requiere que otra persona asista al paciente en la administración de carbohidratos, dextrosa o glucagon, debido al compromiso neurológico que presenta el paciente ⁽¹⁵⁾.

¿Qué es hipoglicemia sintomática documentada?

Es el evento en el que el paciente con los síntomas típicos de hipoglicemia logra registrar de niveles de glucosa menores a 70 mg/dL ⁽¹⁵⁾.

¿Cuáles son los síntomas de hipoglicemia?

Los síntomas de hipoglicemia pueden ser divididos en adrenérgicos y neuroglucopénicos.

Los síntomas adrenérgicos son resultado de la descarga simpático-adrenal en respuesta a los niveles bajos de glicemia. Incluyen síntomas como palpitaciones, temblor, ansiedad, sudoración, hambre o parestesias.

Los síntomas neuroglucopénicos son el resultado de la privación de glucosa a nivel del sistema nervioso central. Pueden presentarse cambios en la conducta, confusión, fatiga. Algunos pacientes pueden perder la capacidad de reconocer los síntomas de alerta (hipoglicemia desapercibida). La hipoglicemia desapercibida ocurre más comúnmente en

pacientes diabéticos tipo 1 de larga data que han tenido frecuentes episodios de hipoglicemia ⁽¹⁵⁾.

¿Cuáles son las causas de hipoglicemia?

En pacientes que usan insulina, la hipoglicemia puede darse si ⁽¹⁶⁾:

- el paciente disminuyó la porción de los alimentos, retardó su ingesta o no los consumió
- el paciente incrementó su actividad física
- el paciente consumió bebidas alcohólicas en exceso
- el paciente se administró por error una dosis mayor que la indicada

¿Cómo se trata la hipoglicemia?

Si el paciente cree que puede tener hipoglicemia, lo primero que debe hacer es medirse la glucosa con el glucómetro. Si el nivel de glucosa es bajo (menor a 70 mg/dL), el paciente debe tratar la hipoglicemia prontamente, y consumir una de las siguientes opciones ^(16,17,18):

- ½ taza de jugo de fruta
- ½ taza de bebida gaseosa regular
- 1 taza de leche
- 5 ó 6 caramelos
- 2 cucharaditas de miel o azúcar

El siguiente paso es controlar nuevamente la glucosa a los 15 minutos, para verificar que el nivel de glicemia haya subido.

Si el nivel de glucosa no subió y los síntomas permanecen, el paciente debe consumir nuevamente una de las opciones indicadas hasta que los niveles se eleven a 70 mg/dL o más. Una vez recuperado del cuadro, si la siguiente comida será en más de una hora, entonces debe ingerir un pequeño refrigerio y mantener los horarios habituales de sus alimentos.

¿Cómo se trata la hipoglicemia severa?

Si el paciente está inconciente y no puede deglutir, se recomienda la administración de 25 gr de dextrosa vía endovenosa o la aplicación de 1 mg de glucagon (no disponible en el Perú). También puede aplicarse glucosa en gel o miel en las encías. En este caso el paciente debe ser llevado a un servicio de emergencia ^(16,17).

¿Cómo se previene la hipoglicemia?

Un buen control de la diabetes, es el mejor modo de prevenir la hipoglicemia. El paciente debe aprender a reconocer los primeros síntomas de hipoglicemia (adrenérgicos) y tratar el cuadro antes de que empeore ⁽¹⁷⁾.

Referencias bibliográficas

1. Mudaliar S, Edelman SV. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30: 935.
2. Davis T, Edelman SV. Insulin Therapy in Type 2 Diabetes. *Med Clin North Am* 2004; 88: 865.
3. Yki-Jarvinen H. Combination Therapies with Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 758.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, Zinman B. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. A Consensus Statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 193.
5. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Treat-to-Target Trial: Randomized Addition of Glargine or Human NPH Insulin to Oral Therapy of Type 2 Diabetes Patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080.
6. Rolla A. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Advantages of Insulin Analogues and Premixed Insulin Analogues Over Human Insulins: Impact on Efficacy and Safety. *The American Journal of Medicine* 2008; 121: S9-S19.
7. Mullins P, Sharplin P, Yki-Jarvinen H, Riddle MC, Haring HU. Negative Binomial Meta-regression Analysis of Combined Glycosylated Hemoglobin and Hypoglycemia Outcomes Across Eleven Phase III and IV Studies of Insulinglargine Compared with Neutral Protamine Hagedorn Insulin in Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther* 2007; 29: 1607-1619.
8. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced Hypoglycemia Risk with Insulin Glargine: A Meta-analysis Comparing Insulin Glargine with Human NPH Insulin in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955.
9. Evans DJ, Pritchard-Jones K y Trotman-Dickenson B. Insulin oedema. *Postgraduate Medical Journal* 1986; 62: 665-668.
10. Hirshberg B, Muszkat M, Marom T, Shalit M. Natural Course of Insulin Edema. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 187-188.
11. Radermecker RP, Piérard GE, Scheen AJ. Lipodystrophy Reactions to Insulin: Effects of Continuous Insulin Infusion and New Insulin Analogs. *Am J Clin Dermatol* 2007; 8: 21-28.

12. Lopez X, Castells M, Ricker A, Velazquez EF, Mun E, Goldfine AB. Human Insulin Analog-Induced Lipotrophy. *Diabetes Care* 2008; 31: 442-444.
13. Vardar B, Kizilci S. Incidence of Lipohypertrophy in Diabetic Patients and a Study of Influencing Factors. *Diabetes Res Clin Pract* 2007; 77: 231-236.
14. American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and Reporting Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245-1249.
15. Cryer PE. Glucose Homeostasis and Hypoglycemia. Capítulo 33. *Kronenberg Williams Textbook of Endocrinology*. Décimo primera edición.
16. <http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/hypoglycemia/>. Consulta realizada el 10 de febrero de 2009.
17. <http://www.diabetes.org/type-2-diabetes/hypoglycemia.jsp>. Consulta realizada el 10 de febrero de 2009.
18. American Diabetes Association. *Complete Guide to Diabetes*. Cuarta edición. Virginia; 2005.



VI

¿CÓMO USAR LA INSULINA?

¿Qué dispositivos tenemos para la aplicación de insulina?

Actualmente en el mercado peruano, existen diferentes dispositivos para la aplicación de insulina. Como se detalló en el capítulo III, las insulinas tienen diferentes formas de presentación por lo que requieren diferentes dispositivos, así contamos con:

- Jeringas de insulina de 30 UI, 50 UI y 100 UI. Estas se utilizan para cargar las insulinas cuya presentación es el vial.
- En las jeringas de 100 UI, cada línea equivale a 2 unidades de insulina, mientras que en las de 50 UI y las de 30 UI, cada línea equivale a 1 unidad de insulina.
- Lapiceros aplicadores recargables usados para la aplicación de las insulinas cuya forma de presentación son los cartuchos.
- Lapiceros aplicadores descartables que vienen pre-llenados y son desechados una vez que la insulina se ha terminado.

Ambos lapiceros aplicadores (recargables y descartables) tienen selectores o diales que marcarán el número de unidades de insulina a aplicarse.

Los lapiceros aplicadores son convenientes y precisos en la administración de la dosis de insulina, son fáciles de llevar y por su diseño simplifican la aplicación de insulina en pacientes con problemas visuales o que tienen limitaciones funcionales ⁽¹⁾.

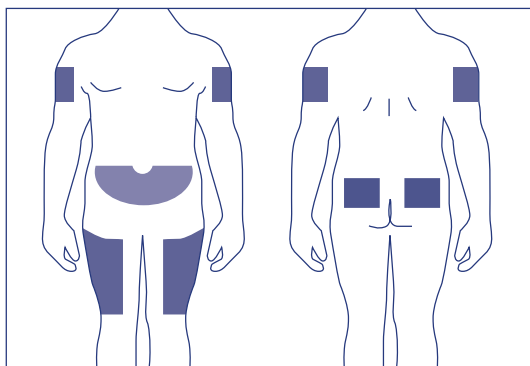
¿Cuáles son las zonas de aplicación de insulina?

La insulina funciona mejor y de una forma estable cuando es inyectada en el tejido celular subcutáneo, debajo de la piel y por encima del músculo.

Las zonas en las que se suele aplicar insulina son la parte pósterio-superior del brazo, la parte anterior y lateral del muslo, y la región abdominal. La absorción de la insulina inyectada en el abdomen es más constante y rápida, mientras que la velocidad de absorción es media en el brazo y lenta en el muslo. La aplicación de insulina en el abdomen debe respetar la zona periumbilical, es decir, debe aplicarse a 4 centímetros o 3 dedos de este. La zona de las nalgas también se usa para la inyección de insulina ⁽¹⁾.

Grafico 1

Zonas de aplicación de la insulina



■ Muslos

■ Abdomen

■ Brazos

■ Gluteos

¿Cómo se aplica correctamente la insulina?

Los pasos siguientes son los que debe seguir el paciente para una correcta aplicación de la insulina ⁽¹⁾:

- Lavarse bien las manos y elegir la zona de aplicación
- Preparar la jeringa o el lapicero aplicador con la dosis indicada
- Si la insulina es lechosa, el paciente debe rodar el vial o el lapicero aplicador en sus manos para que se homogenice. No debe sacudirlos, porque esto puede condicionar burbujas de aire.
- Si el paciente tiene una cantidad de tejido adiposo normal, debe hacer un pliegue en la piel y aplicar la jeringa o el lapicero aplicador en línea recta.
- Si el paciente es delgado, debe aplicar la jeringa o el lapicero aplicador en ángulo de 45°.
- Si el paciente es obeso, la aplicación será en ángulo de 90°, y si la zona de aplicación es el abdomen, no necesitará hacer el pliegue.
- La aguja debe permanecer por lo menos 15 segundos en el tejido celular subcutáneo antes de retirarla.
- No se debe masajear ni colocar bolsas de agua caliente en la zona.

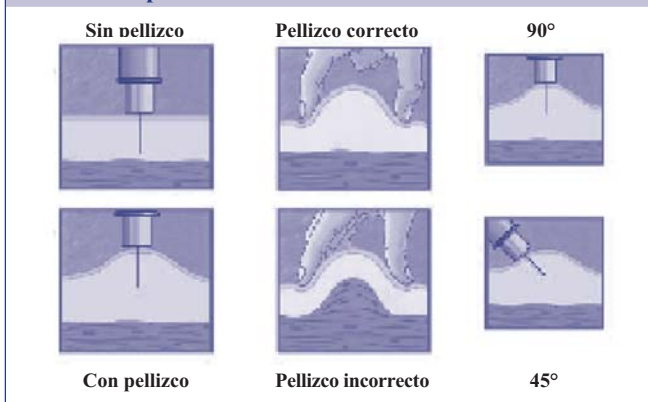
Es importante rotar la zona de aplicación de la insulina, para evitar problemas degenerativos de la región y perjudicar la absorción. La rotación de la inyección se realiza dentro de una misma zona; esto condiciona un comportamiento más predecible de la insulina aplicada.

¿Cómo se almacena correctamente la insulina?

La insulina que está en uso puede ser almacenada a temperatura ambiente, siempre y cuando no exceda los 25°C, y protegida de la luz y el calor, y por un tiempo no mayor a 30 días. Los viales, cartuchos o lapiceros desechables que contienen

Grafico 2

Forma de aplicación de la insulina



insulina y no están en uso deben mantenerse refrigeradas a una temperatura entre 2° y 8°C. No deben congelarse.

¿Qué barreras existen para el uso de insulina?

A pesar de que la insulina es uno de los medicamentos más antiguos actualmente disponibles, y que cuenta con un amplio respaldo y experiencia clínicos, los pacientes no son sometidos tempranamente a tratamiento con esta hormona por las razones que se esbozan a continuación^(2,3).

- Resistencia del paciente.
- Falta de reconocimiento de la necesidad de insulina.
- Miedo a las inyecciones.
- Complejidad de los esquemas.
- Dolor, lipohipertrofia.
- Resistencia del médico.

- Desconocimiento de las metas de control metabólico y de su importancia para evitar las complicaciones microvasculares.
- Falta de conocimiento, tiempo y recursos para supervisar el tratamiento.
- Limitaciones del tratamiento.
- Hipoglicemia.

La educación es la clave para ganar la aceptación del paciente cuando se decide iniciar la insulino terapia.

- Refuerce los beneficios a corto plazo del control de la glicemia, incluyendo la disminución de la nicturia y la mejora en el nivel de energía.
- Refuerce los beneficios del control glicémico en la disminución de las complicaciones crónicas (retinopatía, neuropatía, nefropatía, enfermedad cardiovascular)
- Enséñele al paciente que el tratamiento con insulina no es un signo de falla.
- No pretenda incrementar la adherencia del paciente a cambios en el estilo de vida o a otra terapia, usando la posibilidad de iniciar la insulina como "una amenaza".
- Precísele al paciente las ventajas sobre los nuevos dispositivos y sobre las menores molestias (dolor) que las nuevas agujas causan.

Referencias bibliográficas

1. American Diabetes Association. Complete Guide to Diabetes. Cuarta edición. Virginia; 2005.
2. Korytkowski M. When Oral Agents Fail: Practical Barrier to Starting Insulin. Int J Obes Relat Metab Disord 2002; 26: S18-S24
3. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman S. Psychological Insulin Resistance in Patients with Type 2 Diabetes: The Scope of the Problem. Diabetes Care 2005; 28: 2543-2545.

AUTORES

Dr. Jaime Villena Chávez

Profesor Principal de Medicina, Universidad Peruana Cayetano Heredia
Médico asistente, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional
Cayetano Heredia

Dr. Hugo Arbañil Huamán

Jefe de Servicio de Endocrinología, Hospital Dos de Mayo
Tutor de residentes de endocrinología UNMSM
Profesor, Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres
Past - Presidente SPE

Dr. Sandro Corigliano Carrillo

Médico asistente, Servicio de Endocrinología, Clínica Anglo Americana

Dr. Miguel Pinto Valdivia

Médico asistente, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional
Cayetano Heredia
Profesor, Facultad de Medicina Alberto Hurtado, Universidad Peruana
Cayetano Heredia

Dr. Helard Manrique Hurtado

Médico asistente, Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional
Arzobispo Loayza
Miembro del Comité Científico de la Asociación de Diabetes del Perú

Dra. Cecilia Medina Sánchez

Médico asistente, Servicio de Endocrinología, Clínica Internacional
Asesora Médica, sanofi-aventis

