

## Mesa Redonda: Diabetes Mellitus

### Tratamiento: nuevas insulinas

F. HERMOSO

*Servicio de Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universidad de Valladolid.*

En el momento actual no es posible prevenir o disponer de un tratamiento curativo de la diabetes mellitus tipo 1. Las nuevas investigaciones genéticas, inmunológicas y de biología celular pronostican un futuro muy favorable en la evolución del paciente afecto de diabetes.

Los resultados del estudio prospectivo realizado en Estados Unidos y Canadá, sobre la influencia del control glucémico en la aparición de las complicaciones microvasculares en la diabetes mellitus tipo 1 realizado en adolescentes y adultos (DCCT)<sup>(1)</sup>, demostraron que el tratamiento intensivo que permite un control estricto de la glucemia, disminuye el riesgo a largo plazo de las complicaciones crónicas, aunque este tratamiento incrementaba las hipoglucemias graves y generaba un aumento de peso.

A partir del resultado del estudio DCCT, mantener valores de glucemia y hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), tan próximos a la normalidad como sea posible, sin someter al paciente a un riesgo elevado de hipoglucemias, es el objetivo óptimo.

La necesidad de tratamiento intensivo en el niño más pequeño está más discutida, ya que existen datos contradictorios sobre la repercusión del control glucémico y la aparición posterior de complicaciones diabéticas en estas edades y además por tener las hipoglucemias una mayor repercusión en los primeros años de la vida, debiéndose evitar especialmente en el niño menor de 7 años.

Recordemos los objetivos terapéuticos prioritarios, en la diabetes mellitus infanto-juvenil:

1. Normalizar el metabolismo de los hidratos de carbono y las grasas.
2. Prevenir las complicaciones agudas y crónicas.

3. Permitir un crecimiento y desarrollo normal.

Para conseguir estos objetivos terapéuticos, disponemos de la administración de insulina, de una **nutrición adecuada** y el **ejercicio físico**, que junto a una buena educación diabetológica, permitirá un tratamiento intensivo individualizado para conseguir un buen control glucémico, que a ser posible se acerque a la normalidad, y de esta forma obtener un control metabólico óptimo.

Esta terapia precisa algo más que la administración intensiva de insulina ( tres o más dosis al día o una bomba continua de insulina), pues sin un mínimo de cuatro glucemias capilares diarias, sería imposible adaptar las necesidades de insulina con la dieta y el ejercicio irregular o las situaciones no habituales o intercurrentes. Este control debe ser realizado por la familia y/o el paciente, y por ello, precisa un aprendizaje continuado y progresivo con una constante motivación y apoyo por parte del equipo diabetológico, de esta forma se conseguirá la aceptación y adhesión al tratamiento para lograr los objetivos.

#### Educación diabetológica

Se debe ofrecer a los padres del paciente y al niño a partir de aproximadamente los 8 años; una información general al diagnóstico, para el manejo de los primeros días, posteriormente una vez superado el impacto psicológico del diagnóstico y de acuerdo a la capacidad y habilidad de la familia y del niño se realizará una educación periódica.

#### *Educación diabetológica de sobrevivencia*

- Explicar la razón de los síntomas.

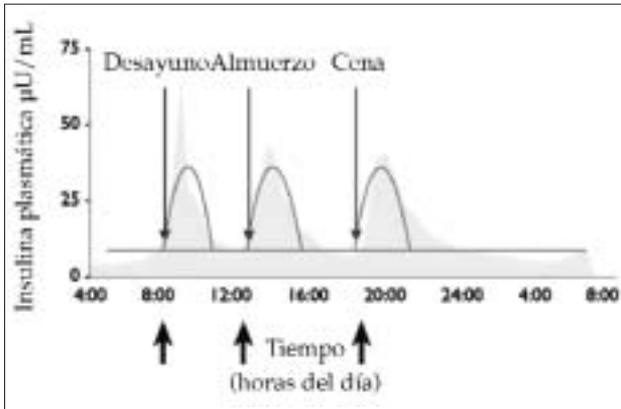


Figura 1. Patrón ideal de absorción de insulina basal más bolos de insulina.

- Resumen sencillo sobre el desconocimiento de la causa de la diabetes, sin inculpación alguna.
- Necesidades de insulina y manejo para obtener los objetivos glucémicos.
- Administración de insulina, conservación.
- Monitorización de la glucemia.
- Manejo de la alimentación.
- Valoración y tratamiento de hipoglucemia, hiperglucemia y cetosis.
- Diabetes y enfermedad concomitante.
- Control en casa, en el colegio y con ejercicio físico.

#### Educación diabetológica periódica

- Epidemiológica, patofisiología, clasificación.
- Secreción de insulina, acción fisiológica.
- Lugar de administración de la insulina, absorción, perfil, variabilidad y ajustes.
- Nutrición, plan de comidas, regulación de los hidratos de carbono, grasas, proteínas, fibra, combinación de alimentos.
- Monitorización de HbA1c para control.
- Prevención de hipoglucemias, reconocimiento y manejo con alimentos o glucagón.
- Actuación con enfermedades intercurrentes, hiperglucemia, cetosis, prevención de la cetosis.

#### Educación por edades

**Niños preescolares:** total dependencia de los padres, alimentación, inyección, monitorización. Se le debe advertir

las posibles comidas erráticas. Reconocer que la hipoglucemia es más severa y más frecuente y forma de expresarse (v.g. rabietas).

**Niños escolares:** aprender a ponerse las inyecciones y monitorización de la glucemia.

Reconocer síntomas y comprender el manejo. Adaptar la diabetes a la escuela, comida, ejercicio y deporte. Advertir a los padres la conveniencia del gradual desarrollo de los niños, independencia y posible peso de responsabilidad.

**Adolescentes:** promover independencia, responsabilidad, auto manejo apropiado a los niveles de madurez y comprensión.

Aprender estrategias, con dietas indiscretas, enfermedad, deporte, irregularidad horaria. Discusión emocional, negociación, prioridades.

#### Insulinoterapia

La insulinoterapia se debe iniciar tan pronto como sea posible tras el diagnóstico, para evitar una descompensación metabólica y cetoacidosis diabética.

Existen muchas pautas de tratamiento, pero en el momento actual, las nuevas generaciones de insulina, nos permiten realizar pautas que remedan a la secreción fisiológica de insulina, es decir, una secreción basal (5-10  $\mu$ UI/mL) entre comidas y durante la noche y los picos de estímulo de insulina en respuesta a las comidas (60-80  $\mu$ UI/mL) durante 2-4 horas (Figura 1).

La dosis inicial de insulina teórica puede oscilar de **0,3 a 1,2 UI/kg/día**.

La pauta más habitual suele ser, **tres dosis diarias**, combinando **insulina rápida regular** o **rápida análogo más NPH**, inyectadas antes del desayuno, comida y cena (Figura 2), la distribución puede ser:

Desayuno: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Comida: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Cena: 1/3 insulina NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

Posteriormente, las dosis se ajustarán individualmente según se obtengan los controles glucémicos, siempre iniciando el ajuste por la insulina rápida, en relación a los valores de glucemia a las dos horas de la ingesta. El intervalo entre las dosis de insulina rápida análogo y la ingesta de ali-

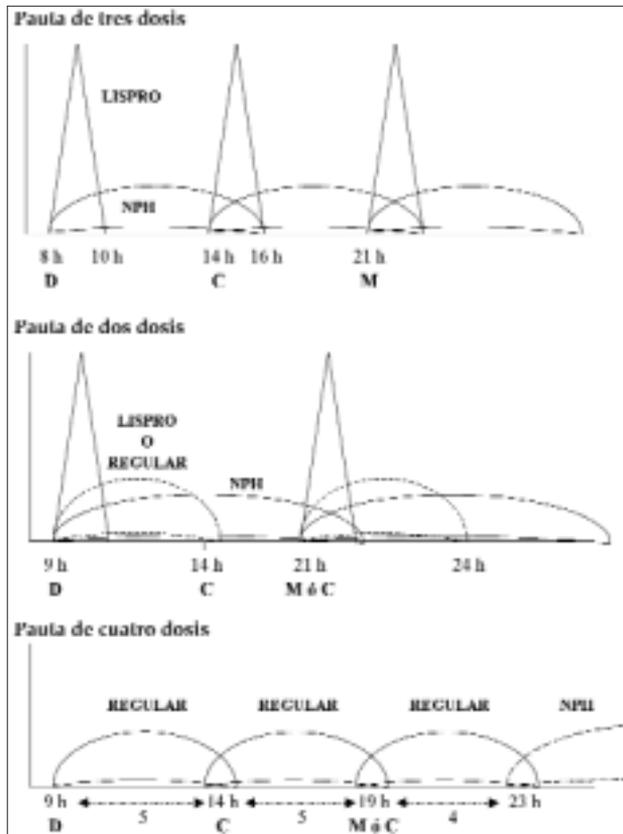


Figura 2. Pautas de administración de insulina.

mentos, será de 10 minutos si la glucemia está en valores superiores a 100 mg/dL, aumentando el tiempo de espera en 5 minutos por cada 50 mg/dL superiores a 100 mg/dL. Si el valor es inferior a 100 mg/dL, se debe iniciar la comida y administrar la insulina una vez iniciada la ingesta.

En niños pequeños con dificultades para asegurar la ingesta, se puede poner la insulina después de la comida para asegurarnos la toma de alimentos.

Se debe mantener una separación superior a 6 horas, entre cada inyección de NPH, para no sumar actuación.

La pauta de **dos dosis diarias**, en etapas iniciales (necesidades de insulina inferior a 0,5 UI/kg/día) puede ser eficaz, la dosis total se reparte en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de merienda o cena, combinado NPH+ rápida análogo o rápida regular (Figura 2), la distribución será:

Desayuno: 2/3 insulina NPH 70% + insulina rápida regular 30% o NPH 80%+ insulina rápida análogo 20%.

TABLA I. SUPLEMENTOS DE INSULINA PARA CORRECCIÓN GLUCEMIA

Valores de glucemia mg/dL	Suplementos de insulina UI
150-200	0,5-1
200-250	1-2
250-300	1,5-3

Merienda o cena: 1/3 insulina NPH 70 % + insulina rápida regular 30% ó NPH 80% + insulina rápida análogo 20%.

El intervalo entre la dosis de insulina rápida-regular y la ingesta de alimentos será de 30' si la glucemia está en torno a 100 mg/dL, incrementándose el intervalo si la glucemia es superior.

La pauta de **cuatro dosis diarias**, realizando desayuno y comida, mezcla de rápida más NPH, cena rápida y a la hora de acostarse NPH, puede ser útil, cuando las glucemias previas al desayuno sean altas y los valores de madrugada sean adecuados (100-120 mg/dL) en etapas puberales o cuando existe resistencia a NPH, o incluso solamente insulina rápida al desayuno, comida y cena y NPH a la hora de acostarse (Figura 2).

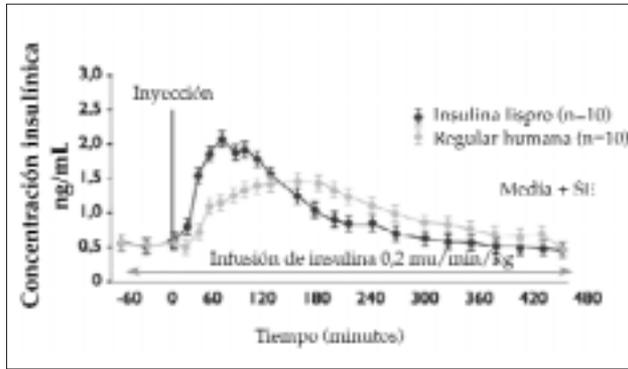
Se añadirán suplementos de insulina rápida-análogo a media mañana o tarde para alcanzar los objetivos glucémicos (Tabla I).

Los objetivos glucémicos deben ser individualizados para cada paciente, pero se aconseja mantener una glucemia en ayunas y **antes de las comidas** entre 80-140 mg/dL, dos horas **postingesta** inferior a 180 mg/dL y **nocturno** 100-140 mg/dL.

### Nuevas insulinas

Con las insulinas rápidas convencionales es difícil controlar con eficacia la hiperglucemia postprandial. El inicio de su acción y la duración de su efecto apenas tienen semejanza con la secreción fisiológica de insulina durante las comidas. Por otro lado, como empiezan actuar después de la inyección subcutánea, relativamente tarde, requiere inyectarla como mínimo 30 minutos antes de empezar a comer, limitando la flexibilidad de horario.

Los análogos de insulina de acción rápida han evitado las limitaciones de la insulina humana regular<sup>(2)</sup>. Son moléculas de insulina modificadas con una tendencia menor a



**Figura 3.** Concentración sérica de insulina Lispro y Regular. Diferencia actuación.

la agregación (cristales hexámeros y tetrámeros pasan a ser monómeros) y en consecuencia permiten una liberación mucho más rápida en las zonas de inyección subcutánea. La gran disponibilidad resultante de insulina poco después de la inyección, supone que se puede mejorar el control de la glucosa postprandial con inyecciones en el momento de la comida.

En el momento actual disponemos de dos análogos de acción rápida, llamados Lispro y Aspart.

El **análogo Lispro** (Humalog®) tiene la molécula de insulina modificada en su cadena B, reemplazando el aminoácido prolina B28 por lisina. Tiene un inicio de acción a los 10 minutos, con un pico entre 30 y 90 minutos y una duración de 2 a 2,5 horas. Este perfil se asemeja al de la insulina liberada por el páncreas con la ingesta.

El **análogo Aspart** (NovoRapid®) se ha sustituido el aminoácido prolina por ácido aspártico en la posición B28. Tiene un inicio de acción a los 15 minutos, con un pico entre los 30 y 120 minutos y una duración de 2,5 a 3,5 horas.

Han sido comparados ambos análogos rápidos y las diferencias en su actuación no han sido estadísticamente significativas<sup>(3)</sup>, el período de tiempo desde la inyección hasta obtener el 50% del pico máximo, fue más corto con Lispro, lo que indica una absorción más rápida, así como el descenso de la misma, presentando un área bajo la curva más amplio para Aspart. Desde el punto de vista clínico, ambos análogos se absorben mucho más rápido que la insulina humana regular, con un pico máximo temprano y de corta duración (Figura 3).

**TABLA II.** INDICACIONES PARA EL USO DE ANÁLOGOS DE INSULINA RÁPIDA EN DIABETES INFANTIL

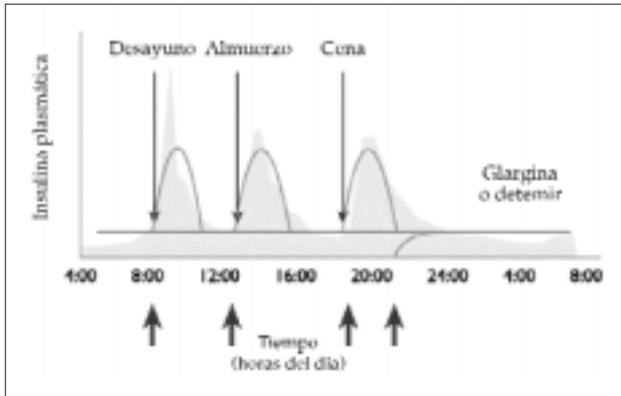
- Hiperglucemia postprandial conocida
- Hipoglucemia nocturna
- Inconvenientes para el niño o cuidadores para inyectar la insulina 30 minutos como mínimo antes de la comida
- Si el niño-adolescente quiere reducir la toma de alimento de media mañana o tarde
- Si el niño quiere hacer comidas extraordinarias fuera del horario habitual
- Si el niño quiere comer de forma variable o con aumentos de alimentos en cada comida
- Para mejorar los valores de HbA1c

El **análogo Glargine** (Lantus®) es una nueva insulina de acción lenta, que se ha obtenido mediante tecnología DNA recombinante, utilizando una cepa no patógena de *Escherichia Coli*, difiere de la insulina humana por la adición de dos argininas en el COOH terminal de la cadena B y la sustitución de una asparaginasa terminal por glicina en la cadena A. Tiene un pH ligeramente ácido (pH 4) y precipita en el tejido celular subcutáneo con un pH neutro.

La molécula resultante no tiene pico de acción y una vida media prolongada, con un perfil de duración de 24 horas, similar a la adquirida por una infusión subcutánea continua. Estos hechos permiten que la Glargine pueda ser administrada en inyección única. Estas propiedades le permiten una menor incidencia de hipoglucemia, particularmente la hipoglucemia nocturna<sup>(4)</sup> según se ha comprobado en el estudio comparativo entre NPH y Glargine realizada en niños y adolescentes.

La dosis de Glargine se determina individualmente, basándose en la dosis de insulina previa, se recomienda iniciarlo con una reducción del 20% de la dosis total de NPH. Se administra a la hora de acostarse.

La absorción es similar en abdomen, deltoides y muslos y se recomienda no repetir zona de inyección al menos en 1 a 2 semanas. Su vida media está en relación directa a la tasa de zinc que contenga. Su administración se realiza por vía subcutánea con los dispositivos convencionales, jeringa o pluma. Por la característica de su pH no puede ser mezclada con otras insulinas. Los autores indican que la administración de una dosis diaria subcutánea de insulina Glargine permite un perfil ideal de insulinoterapia basal, pro-



**Figura 4.** Pauta de insulina con análogo de acción prolongada y análogos rápidos. Los análogos de insulina de acción prolongada proveen el perfil ideal para la insulino terapia basal.

vee un control de glucemia 24 horas, evitando hipoglucemias, sobre todo la nocturna, siendo bien tolerada<sup>(6)</sup>. La administración de análogos de acción rápida administrados con las principales comidas y una dosis diaria de glargine, proporciona una pauta de insulino terapia semejante a la secreción fisiológica de insulina (Figura 4).

### Alimentación

La alimentación debe ser saludable, recordemos el diagrama de la guía sanitaria (Figura 5).

Adecuada para la edad, tipo de vida, conseguir niveles óptimos de glucemia y un buen crecimiento y desarrollo.

#### Cálculo calórico:

1. Cálculo calórico suficiente para el crecimiento, supone aproximadamente 1.000 calorías 1º año de vida + (edad x 100). **Máximo 2.400 calorías en niños y 2.000 calorías en niñas (ajustar con necesidades individuales).**
2. Del total del cálculo calórico energético, distribuir aproximadamente de la siguiente manera:
  - Carbohidratos > 50%: complejos no refinados, con alto contenido en fibra. Moderada cantidad de sacarosa.
  - Grasa 30%: de las cuales sean 10% saturada, 10% poliinsaturada, 10% monoinsaturada.
  - Proteínas 10-15%: disminuir con la edad.

**Cálculo de carbohidratos:** porciones de 10 gramos de carbohidratos.

Número de porciones de 10 gramos:

$$\frac{50-60\% \text{ de la energía total calculada}}{40}$$

40

**TABLA III.** NUEVAS INSULINAS

Nombre	Inicio acción	Máxima acción	Final acción
<b>Análogos acción rápida</b>			
Lispro (Humalog®)	10'	0'5-1'5 h	2-2'5 h
Aspártico (Novo Rapid®)	15'	0'5-2'5 h	2'5-3'5 h
<b>Análogos bifásicos</b>			
Lispro + NPL (Humalog Mix 25, 50®)	10'	1'5	2-3/8-10 h
Aspártico + Asparticoprotamina (Novo Mix 30®)	15'	2h	3-4/8-10 h
<b>Análogos de acción lenta</b>			
Glargina (Lantus®)	2h	-	20-24 h



**Figura 5.** Guía alimentaria.

**Distribución carbohidratos en el día:** desayuno 20%, media mañana 5-10% comida 30-35%, merienda 5-10%, cena 30-35%.

Distribuir el aporte energético de los alimentos e ingesta de carbohidratos concordante con los perfiles de insulina pautados.

Para conseguir un buen control metabólico se deben realizar una media de 4-5 glucemias capilares al día o más en los eventos especiales (ejercicio irregular, enfermedad, etc.).

Los valores de HbA1c consensuados por el estudio DCTT<sup>(1)</sup>, medidos cada 2 o 3 meses deben encontrarse en valores inferiores a 8'5% en niños menores de 8 años y valores próximos a 7'5% en mayores de 8 años.

Si los objetivos glucémicos y de HbA1c no se consiguen, realizar una reevaluación técnica de la insulino terapia, alimentación, descartar enfermedades autoinmunes frecuen-

tes, patología tiroidea, enfermedad celíaca, problemas psicológicos incumplimiento del tratamiento, resistencia a la insulina con obesidad y en la pubertad, título de anticuerpos antiinsulina, etc.

Es frecuente encontrarnos con problemas psicológicos o alteraciones psiquiátricas en el joven diabético o en los miembros de la familia que precisaran soporte y atención psiquiátrica.

Valorar el fondo de ojo cuando la evolución sea mayor de 10 años o de 5 años si ha llegado a la pubertad, con una periodicidad anual (fotografía fundus con dilatación pupilar o angiografía con fluoresceína).

La microalbuminuria será otro patrón a valorar en esas etapas, pues el incremento y la persistencia de microalbuminuria elevada suele predecir la nefropatía diabética.

La definición de microalbuminuria persistente, condiciona presentar un mínimo de 3 determinaciones positivas en el espacio de 3 a 6 meses (tasa de albuminuria 20-300 µg/minuto en la orina matinal, o 30-300 mg/24 horas). Excluir otras causas de microalbuminuria, infección, menstruación, ejercicio intenso.

Aconsejar para la contracepción, sin juzgar la actividad sexual, los riesgos de embrio-fetopatía diabética con mal control metabólico.

Informar particularmente de los peligros del alcohol, los efectos hepáticos por inhibición gluconeogénesis y riesgo de hipoglucemia y es importante la administración de carbohidratos para evitarlo.

Advertir el daño adicional vascular con el tabaco.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Groups the effect of intensive of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *New Engl J. Med* 1993; **329**: 977-86.
2. Buze MR, Schade DS, Insulins. *Endocrinol Clin North Am* 1997; **26**: 575-98.
3. Christina A. Hedman, Toubjorn Lindstrom, Hans J. Arnquist. Direct comparison of insulin Lispro and Aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001; **24**, 6.
4. Edith Schober, Eugen Schoenle. The Pediatric Study Group of insulin Glargine. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 2001; **24**, 11.
5. Kate Mc Keage, Karen L. Goa. Insuline Glargine. A review of its therapeutic use as a Long-Acting Agent for the management of type 1 diabetes mellitus. *Drugs* 2001; **61** (11): 1599-624.