

INSULINOTERAPIA INTENSIFICADA CON DISPOSITIVOS TIPO PEN(*)

INTENSIFIED INSULIN THERAPY USING A PEN LIKE DEVICE

Prof. Dr. Jorge T. Jiménez(**)

Summary *Retrospective and prospective studies has shown chronic complications of Diabetes Mellitus begins and progress as a consequence of sustained hyperglycemia. It is very difficult to reproduce the kinetic of insulin and blood glucose hoemeostasis of the subjects in the diabetics. A better understanding of the pharmacokinesis and pharmacodynamic of insulin action has permitted to establish new and more physiologic insulin administration's schemes in order to try to obtain an adequate glycemic control. This aim it is almost an impossible task if the post-prandial blood glucose increases levels are not prevented using rapid acting insulin before meals and a basal insulin level are not maintained interprandially. This pattern of insulin therapy is administered as multiple subcutaneous insulin injections (MI) and with the continuous subcutaneous rapid actin insulin infusion (CSII) through a portable pump, both are known as intensified insulin therapy schemes. Self monitoring blood glucose are necessary using either form of insulin therapy to make the proper insulin dose adjustment to get blood glucose control. This study present the author's experience using pen like device (NOVOPEN) which makes the MI scheme more suitable. It is accurate,*

(*) Trabajo presentado al VIII Congreso de AIAD, en el simposium "Objetivos, alcances y limitaciones de la insulino terapia". Mar del Plata, Argentina, 25-3' de octubre de 1992.

(**) Profesor Asistente de Medicina. Profesor del Departamento de Diabetes y Endocrinología. Tercera Cátedra de Clínica Médica. Hospital de Clínicas de la Universidad Nacional de Asunción, Paraguay.

portable and gives to the patient a more flexible approach. Different MI's insulin patterns are presented and the results of its use in terms of blood glucose control and acceptability of the method are explained. In conclusion; the use of a pen like insulin device makes easier the implementation of a MI's insulin therapy, assure its continuity and therefore the potential benefits of an adequate insulinization for the prevention of the chronic complications of Diabetes.

Resumen

Estudios retrospectivos y prospectivos han demostrado que las complicaciones crónicas de la Diabetes Mellitus se inician y progresan como consecuencia de la hiperglucemia sostenida. Es muy difícil reproducir la cinética y la homeostasia de la glucemia de los individuos no diabéticos en los diabéticos, sin embargo el mejor conocimiento de la farmacodinamia de acción de la insulina aplicada, ha hecho que se desarrollaran esquemas más lógicos de insulino terapia, tendientes a obtener un control glucémico adecuado. Para intentar alcanzar dicho objetivo se hace imprescindible cubrir tanto las excursiones postprandiales de la glucemia, como sus niveles interprandiales y ello solo puede obtenerse administrando bolos de insulina de acción rápida pre-prandiales y sostener la acción de la misma mediante dosis de insulina de acción intermedia o prolongada, esto constituye el llamado esquema de múltiples dosis o inyecciones subcutáneas (MI). Igualmente se logra el objetivo mediante la administración continuada de insulina en infusión subcutánea, constituyendo cada una de ellas, una forma de implementar el esquema de Insulinoterapia Intensificada. Con cualquiera de los dos esquemas es imprescindible el autocontrol glucémico por el paciente, de manera a realizar los ajustes necesarios en las dosis de insulina. En el presente trabajo se expone la experiencia del autor con el uso de un aplicador tipo pluma (NO-VOPEN), que permite realizar el esquema de MI de insulina de una manera más precisa, facilitada para el paciente, por la portabilidad del aparato y por ende la comodidad y flexibilidad que el esquema de MI permite al paciente. Se exponen pautas de administración de insulina con MI y el resultado obtenido con ellas, tanto desde el punto de vista del control glucémico, como de su aceptación. Se concluye que el uso de un aplicador de insulina tipo pluma (Pen), facilita la implementación, y en

consecuencia la aceptación de las MI de insulina, así como su continuidad en el tiempo y por ende en beneficio de un esquema más adecuado de insulinización y el eventual consiguiente beneficio en la búsqueda de la prevención de las complicaciones crónicas de la Diabetes.

Existe una cantidad abrumadora de datos recogidos de la diabetes experimental en animales, así como en estudios prospectivos y retrospectivos en la diabetes mellitus humana, que permiten sostener claramente el concepto de que las complicaciones crónicas o tardías se inician y progresan como consecuencia de la hiperglucemia crónica.

Es muy difícil reproducir la cinética de la insulina y la homeostasia de la glucemia de los individuos no diabéticos en los diabéticos; no obstante, el mejor conocimiento de la farmacodinamia y la farmacocinética de acción de la insulina aplicada, han hecho que en los últimos 12-15 años se desarrollaran esquemas más lógicos de insulinoterapia.

Cuando se diseña un esquema de insulinoterapia, es importante distinguir entre la administración de insulina necesaria para evitar la hiperglucemia post-prandial y aquella necesaria para obtener niveles apropiados de insulina basal, es así que lo que hace ya unos años conocemos como esquemas de Insulinoterapia Intensificada, sea mediante la infusión continua de insulina vía subcutánea (ICISC) o las múltiples inyecciones de insulina (MI), que implican 3 a 5 aplicaciones diarias, ambos esquemas han permitido mejorar el control metabólico de los pacientes diabéticos insulino-dependientes (DID).

La implementación de cualquier esquema de tratamiento insulínico requiere, ciertamente, de una aceptación del método por el paciente, y esto sólo es posible con educación y alguna contrapartida en cuanto a comodidad, facilidad e indudablemente costo-mantenimiento del mismo.

Debido precisamente a su alto costo, para iniciar y mantener, la ICISC se ha visto limitada en su uso. Por el contrario, las MI de insulina constituyen un esquema más accesible para la mayoría de los DID, pero el hacerlo con jeringas convencionales lo hacen poco atractivo, tanto desde el punto de vista económico como social.

En 1985, se desarrolla el primer dispositivo aplicador de insulina tipo pluma NOVOPEN, su utilización permite la aplicación con facilidad y precisión de insulina de acción rápida, haciendo de esta manera más variable la aplicación del esquema de inyecciones o cargas de insulina

rápida de horarios preprandiales y la dosis de insulina de base o basal, en horario nocturno, antes de dormir, mediante el uso de insulina NPH o Lenta, con jeringa convencional de insulina. Al poco tiempo, se publicaron numerosas experiencias, si bien en observaciones por corto período de tiempo, que coincidían en cuanto a su seguridad, eficiencia y aceptación por parte del paciente diabético.

En los últimos cuatro años se desarrollaron varios dispositivos similares, y por sobre todo se hizo factible el modelo que permitiera la aplicación de insulina de acción rápida, así como también la de acción intermedio o NPH, e incluso las insulinas pre-mezcladas en diferente proporción.

Esquemas de insulinoterapia intensiva

El ideal de la terapia con insulina es, combinar el control glucémico, con flexibilidad e hipoglucemia no frecuente, y la insulinoterapia intensiva tiene precisamente como objetivo básico, el conseguir concentraciones plasmáticas de glucosa de 110-130 mg/dl en ayunas y en período post-absortivo y de 150-200 mg/dl 1,5-2 hs. después de cada comida.

La pauta terapéutica más adecuada, fisiológica y farmacológicamente, para intentar conseguir esto, es la de inyecciones de insulina rápida antes de cada comida y la insulina basal, como ya lo señaláramos, mediante la aplicación de insulina NPH o lenta antes de dormir.

La utilización de bolos pre-prandiales se puede ver complementada con la aplicación de una insulina ultralenta a la hora de la pre-cena, este esquema sería de utilidad en aquellos pacientes que presentan hiperglucemia basal y post-desayuno importante.

La necesidad de insulina NPH también a la mañana, pre-desayuno, manteniendo las cargas pre-prandiales de insulina rápida y la NPH de antes de dormir es una alternativa más, sobre todo para intentar corregir los valores de hiperglucemia vespertinos. Sin embargo, otra alternativa para la frecuente circunstancia en nuestros países, donde no pocas veces el intervalo entre comidas es igual o mayor de 6 horas, entre almuerzo y cena específicamente, y con el objeto de prevenir el déficit de insulina a la hora de la cena, puede ser útil la aplicación de la NPH, conjuntamente con la rápida, antes del almuerzo.

En los últimos dos años hemos venido ensayando el uso de la insulina

pre-mezclada en tres aplicaciones antes de las tres principales comidas, con interesante respuesta, sobre todo en aquellos con requerimiento relativamente estable.

La aplicación de NPH y rápida antes del desayuno, rápida antes de la cena y el retraso de la NPH antes de dormir o alrededor de las 22-23 horas, es un esquema conocido y de utilidad para intentar corregir el fenómeno del despertar o la tendencia a la hipoglucemia, que se da con frecuencia aplicando la NPH antes de una cena relativamente temprana.

El cuadro N° 1 muestra esquemáticamente lo expuesto como pautas de múltiples aplicaciones de insulina.

Cuadro N° 1
Insulinoterapia intensificada
Esquemas

	Antes desayuno	Antes almuerzo	Antes cena	Antes dormir
a) R		R	R	N
b) R		R	R-UL	
c) N/R		R	R	N
d) R		N/R	R	N
e) 30/70		30/70	30/70	
f) N/R		R	N	

Nuestra Experiencia

El esquema conocido como Bolo/basal, de insulina rápida en tres cargas pre-prandiales y la NPH antes de dormir lo venimos realizando desde

1987, utilizando el NOVOPEN, el INSUJECT o el NOVOPEN II. Al igual que otros, en una primera observación al inicio de su uso en 14 DID, pudimos notar por sobre toda la aceptación del esquema por su facilidad, precisión y la flexibilidad-comodidad que resaltaron principalmente los pacientes, como ventajas del uso del dispositivo. Tampoco notamos, tal como otros también lo reportaron, una mejoría importante en el grado de control promedio, sobre todo ello se ve reflejado en la observación a mayor tiempo de uso del esquema, pero sí es de destacar una estabilidad mayor en el control.

La disminución de la dosis total de insulina sólo es de notar en algunos pacientes y, principalmente, se observa con la insulina de acción intermedia.

Utilizando la insulina pre-mezclada, en proporción 30/70, hemos notado un aceptable grado de control glucémico y no significativamente diferente al obtenido usando el esquema bolo/basal, sí es significativo el mayor requerimiento de insulina en U/día con el esquema de tres aplicaciones pre-prandiales de insulina 30/70. Creemos que la utilización de esta pauta puede ser de utilidad adaptando la insulina al tiempo-cantidad de ingesta de alimentos y en un paciente con requerimiento relativamente estable (Cuadro N° 2).

Cuadro N° 2

Insulinoterapia intensificada con Pen

Experiencia

a) Bolo/Bosal (3R - N)

N°:	24 DID
Edad:	10 - 39 años
DM:	1 - 23 años
Uso del esquema:	0.5 - 5.3 años
Insulina U/día:	39 ± 14 U
HbA1:	9.4 ± 2.8%

b) MIXT 30/70 - 3:

Nº:	17 DID
Edad:	8 - 57 años
DM:	1.5 - 17 años
Uso del esquema:	0.3 - 2.4 años
Insulina U/día:	42 ± 11 U
HbA1:	9.9 ± 2.2%

La mayoría de nuestros pacientes pasaron a usar el Pen al requerir múltiples dosis de insulina por mal control, y la continuidad con el esquema, en varios de ellos por más de 5 años actualmente, ha sido por la comodidad que les permite en cuanto a horarios de alimentación, aplicabilidad compatible con personas muy activas e incluso costo a largo plazo menor, pues utilizan las agujas hasta 3-5 días antes de cambiarlas por una nueva o incluso sólo cuando cambian de ampolla. Igualmente es de destacar como un hecho positivo sumamente importante, la sensación de confianza e incluso notable independencia del médico, que es de alentarse, sobre todo en aquellos con una clara idea de los objetivos del tratamiento a largo plazo.

Es importante mencionar en este punto, aún cuando quizá no haga tema específico de la insulinoterapia intensificada, que la aceptación del paso a insulina, del diabético no-insulinodependiente en mal control metabólico, se ha hecho más fácil utilizando un aplicador tipo Pen.

Como comentarios finales pudiéramos decir, que ciertamente que el uso del dispositivo Pen permite la implementación de la insulinoterapia intensificada y, por ende, haría posible el alcance de los objetivos racionales y razonables, a largo plazo, y al decir no estamos queriendo inducir a una claudicación en cuanto a lograr esos estrictos rangos de control glucémico antes mencionados, pero si insistir en las limitaciones de una insulinoterapia por vía sistémica, como es la aplicación subcutánea. De esta manera podríamos concluir diciendo que el uso de los dispositivos tipo Pen permiten obtener un aceptable control glucémico, una relativa estabilidad del perfil, consecuencia de la continuidad en su aplicación, fruto a su vez de la concurrencia, pocas veces factible de una relativa comodidad y eficacia de la terapéutica.

Bibliografía

1. Schiffrin, A., Belmonte, M.M.: Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin: a one-year prospective study. *Diabetes* 1982; 72:673 - 680.
2. Saurbrey, M., Arnoldsd-Larsen, S., Moller-Jensen, B., Kuhl, C.: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the Novo Pen. *Diabetic Medicine* 1988; 5: 150-153.
3. Houtzagers, C.M.G., Berntzen, P.A., va der Stap, H. et al.: Efficacy and acceptance of two intensified conventional insulin therapy regimens: A long-term cross-over comparison. *Diabetic Medicine* 1989; 6: 416-421.
4. Marshall, S.M., Home, P.D., Taylor, R., Alberti, KGMM.: Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy: A randomized cross-over trial under usual diabetic clinic conditions. *Diabetic Medicine* 1987; 4: 521-525.
5. Wolffenbittel, B.H.R., van Ouwerker, B.M., Veldhuyzen, P.H., van Doorn, L.G.: Comparative effects of two different multiple injection regimens on blood glucose control and patient acceptance in type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 1990; 7: 695-699.