

# EL USO DE LAS NUEVAS INSULINAS EN LA EDAD PEDIÁTRICA

Actualización en la farmacoterapia pediátrica.  
Programa InForMed. 15 Mayo 2008

Maria Caimari Jaume. Pediatra Endocrino. HUSD

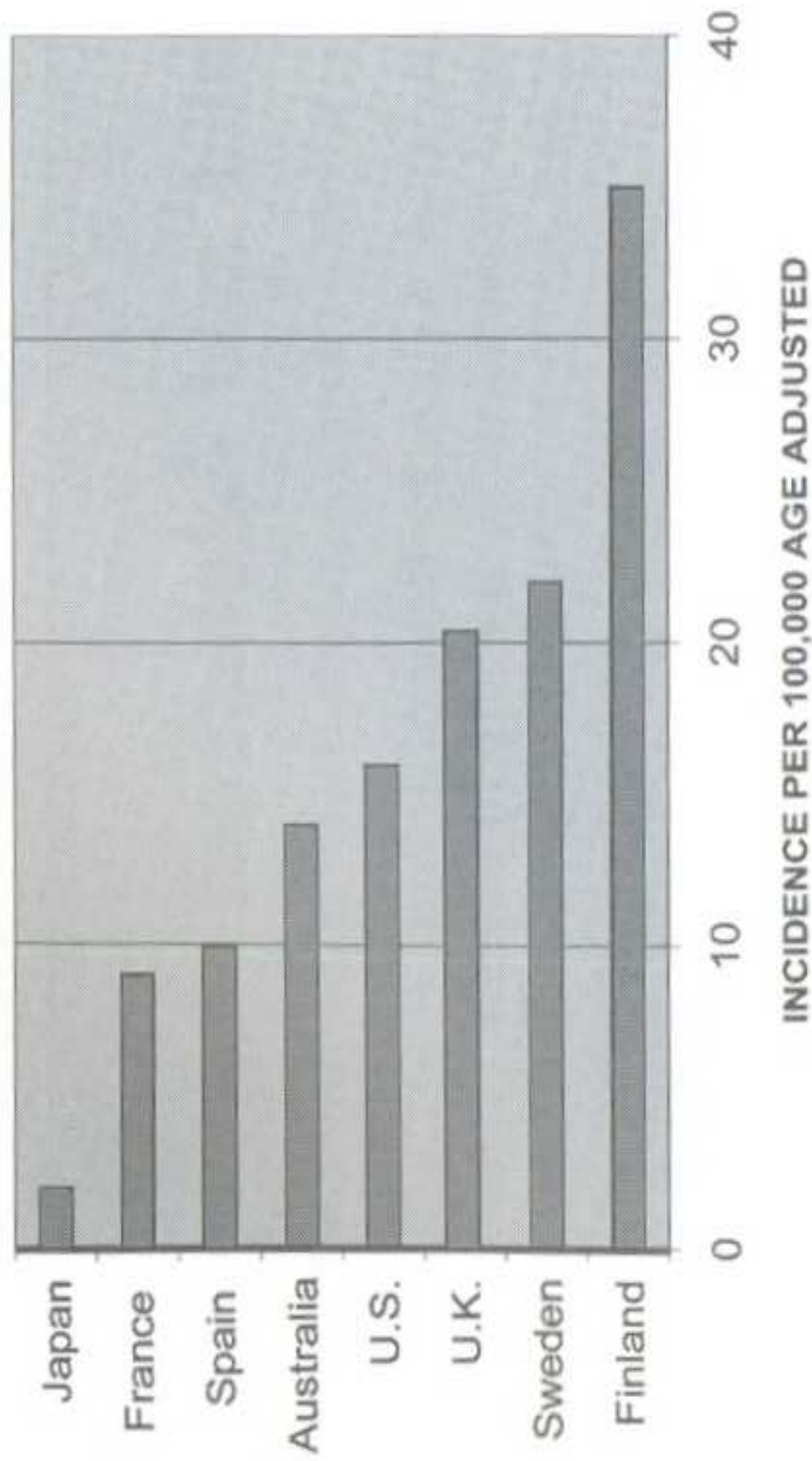
# DIABETES MELLITUS. Epidemiología

- Prevalencia mundo occidental: 1-3%  
(0,2% tipo 1)  
Incidencia de DM tipo 1 es 10-12 casos  
nuevos/100.000 hab/año.

# INCIDENCIA

- Norte de Europa y Cerdeña:  
25-30/100.000 hab/año
- España, EEUU, Canadá: 10-12/100.000  
hab/año
- Países mediterráneos y Japón:  
5-8/100.000 hab/año
- Aumento de niños menores de 5 años

## INCIDENCE OF T1D IN CHILDREN



**Figure 1** Incidence of Type 1 diabetes mellitus in children. Incidence per 100,000 age-adjusted varies greatly from country to country even in the same geographic region.

# ETIOPATOGENIA

- Factores genéticos
- Factores ambientales
- Autoinmunidad

# DIABETES MELLITUS Etiopatogenia

- Predisposición genética.
- Factor desencadenante desconocido.
- Respuesta autoinmune activa frente a las células beta.
- Reducción progresiva de masa células b.
- Diabetes mellitus clínica con secreción residual de insulina ( péptido C ).
- DM clínica sin secreción de insulina.

# Factores genéticos

- 50% gemelos
- 10-15% de familias con más de 1 afecto.
- Riesgo Relativo en familiares de primer grado 6-18% ( 0,3% población general)
- HLA en el cromosoma 6: DR3, DR4, DQ
- Existe una predisposición genética sin ningún marcador génico específico.

# Factores ambientales

- Virus: coxsackie, rubeola, citomegalovirus, parotiditis.
- Tóxicos: alloxan, estreptozina, raticidas, nitratos.
- Vacunación sistemática, no demostrado
- Nutrientes: proteínas de leche bovina, cereales, soja.

# Factores inmunológicos

- 85-90% de pacientes con DM 1 presentan fenómeno de autoinmunidad que lleva a la destrucción progresiva de la célula beta.
- En niños y adolescentes tienen Ac contra los islotes, insulina, proteínas de la membrana de la célula beta en el suero años antes del debut (1-10 años)
- Otras patologías autoinmunes

# CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

- Diabetes tipo 1 :
  - carencia total de insulina por destrucción de las células beta y debuta en infancia y adolescencia.
  - Autoinmune
  - Idiopática

# CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

- Diabetes tipo 2:
  - insulina normal o disminuída pero hay insulinoresistencia y fallo secretor de las células beta, relacionado con sobrepeso y obesidad

# CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

- Defectos de base genética:
  - MODY
  - Defectos mitocondriales
  - Gen de la insulina (insulinorresistencia)
  - Síndromes genéticos ( Prader-Willi, Wolfram, Down, Klinefelter, etc)

# CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA

- Endocrinopatías: Cushing, corticoides, feocromocitoma, hipertiroidismo
- Enfermedades del páncreas exocrino: Fibrosis quística, pancreatitis, trauma
- Diabetes gestacional
- Infecciones: citomegalovirus, rubeola
- Medicamentos: pentamidina, hormonas tiroideas, glucocorticoides, dilantin,

# DIAGNÓSTICO

- Hiperglucemia
- Síntomas+ glucemia >200 mg/dl
- Glucemia en ayunas >126 mg/dl
- Glucemia a las 2h del TSOG >200mg/dl
- Intolerancia a la glucosa : glucemia > 140-200 mg/dl a las 2h del TSOG.
- Alteración de la glucosa en ayunas: 100-125 mg/dl

# DIAGNÓSTICO

- Glucemia al azar  $> 200$  mg/dl+ síntomas
- Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mgr/dl
- Sobrecarga oral de glucosa (SOG):  
glucemia 120'  $> 200$  mg/dl.

\*Una glucemia esporádica con o sin estrés,  
sin signos clásicos, NO iniciar insulina.

# CRITERIOS DIAGNOSTICOS

- Tríada: poliuria, polidipsia y polifagia con pérdida de peso y astenia.
- Hiperglucemia  $> 200$  mg/dl
- Glucosuria y cetonuria/ cetonemia.
- Debut con cetoacidosis : obnubilación, respiración acidótica, acidosis metabólica y analítica citada.

# TRATAMIENTO DEL DIABETICO

- INSULINA
- CUIDADOS ALIMENTARIOS
- EJERCICIO FISICO
- AUTOCONTROL

# OBJETIVOS

- Control metabólico óptimo (= endógena)
- Mantener vida normal, evitar hipos, conocer y evitar sus riesgos.
- Garantizar crecimiento y desarrollo adecuado.
- Prevenir complicaciones crónicas con el tratamiento intensificado

# OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO

- Control metabólico
- Vida normal
- Desarrollo adecuado
- Evitar complicaciones

- Tratamiento intensivo ( múltiples dosis de insulina o bomba de insulina) reduce las complicaciones vasculares.
- El tratamiento con insulina debe iniciarse lo antes posible ( en las 6h siguientes si existe cetonuria) para evitar la cetoacidosis.

# Objetivos glucémicos

- Glucemia en ayunas-antes comidas:80-140mg/dl
- Glucemia 2h postingesta: 100-180 mg/dl
- Glucemia a las 3h de la mañana > 80 mg/dl
  
- \*\*Individualizados

# FUNCIONES de la INSULINA

- Permite el paso de glucosa al interior de las células.
- Estimula el almacenamiento de glucosa en el hígado (glucógeno)
- Estimula el desarrollo de tejido adiposo a partir del exceso de carbohidratos.
- Estimula la producción de proteínas en el cuerpo.

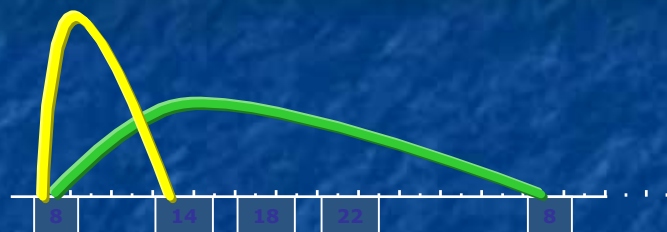
# Insulina

- Músculo: favorece la incorporación de glucosa y aác. Convierte en proteínas.
- Hígado: regula producción de glucosa.
- Inhibe el glucagón en páncreas.
- Inhibe secreción h. contrarregulación.
- Valores 50-100 uUI/ml. Ayunas 5-10uUI/.

Valores  $>10\text{uUI/ml}$ . Glucemia  $<40\text{mg/dl}$  indican estado de hiperinsulinismo.

# Las mezclas de insulinas

## Rápida+NPH



%

Nombres

30+70 Mixtard 30; Humulina 30

## Análogo rápido+NP



%

Nombres

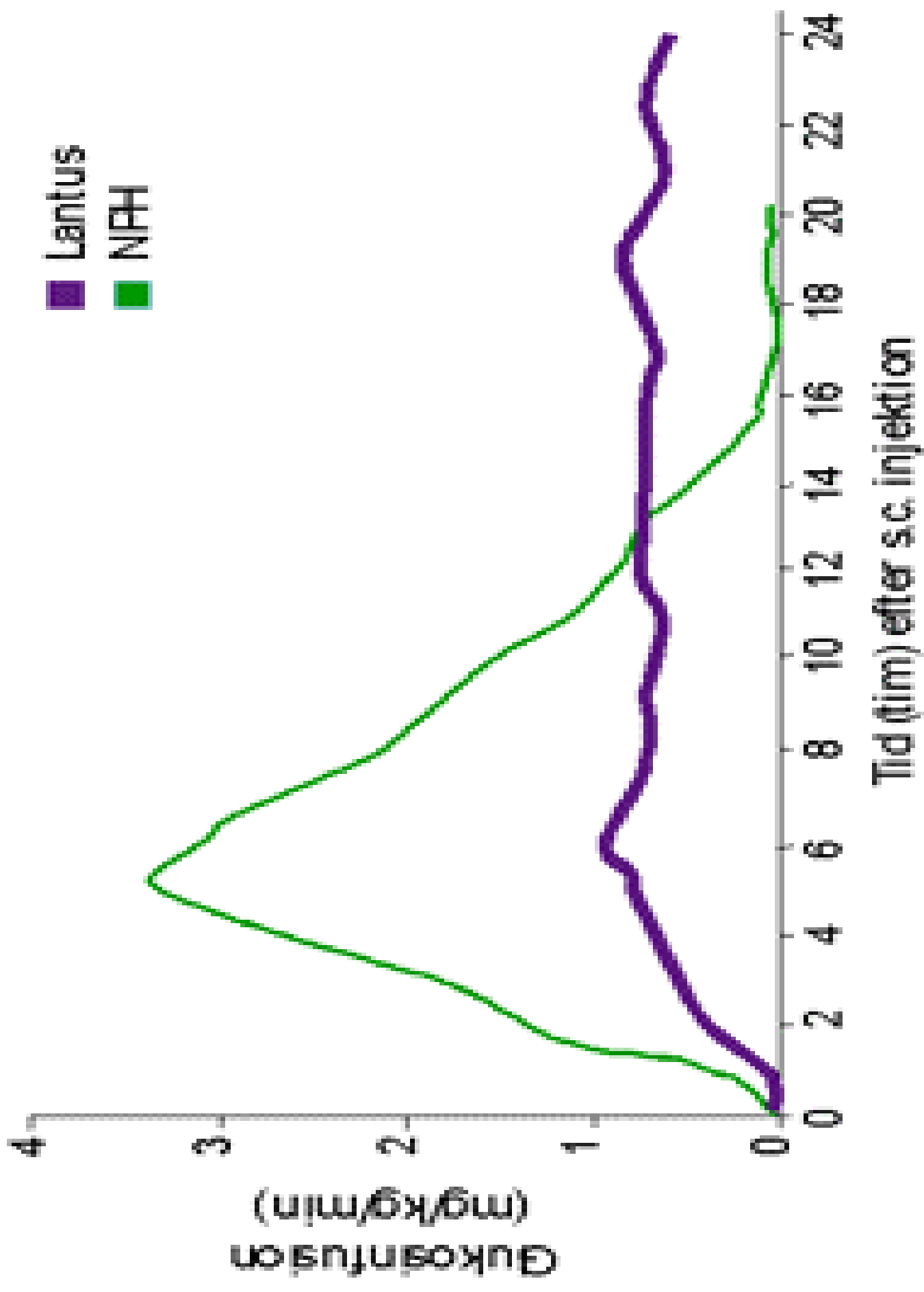
25+75 Humalog Mix 25

30+70 NovoMix 30

50+50 Humalog Mix 50

# Análogos de insulina de acción prolongada, lenta o basal

- Insulina Glargina.
- Se presenta en solución (es transparente) ácida a pH 4. No puede mezclarse con otras insulinas ni diluirse.
- Tras su administración (únicamente subcutánea), su pH se neutraliza en el tejido subcutáneo, formando un microprecipitado a partir del cual se libera insulina lentamente.
- Esto le da un perfil de acción de 24 horas, uniforme, sin picos significativos, parecido a la secreción basal pancreática.



## ANÁLOGOS DE ACCIÓN LENTA → COMPARACIÓN CON INSULINA NPH

### ■ **INSULINA GLARGINA**

#### ■ *Ventajas*

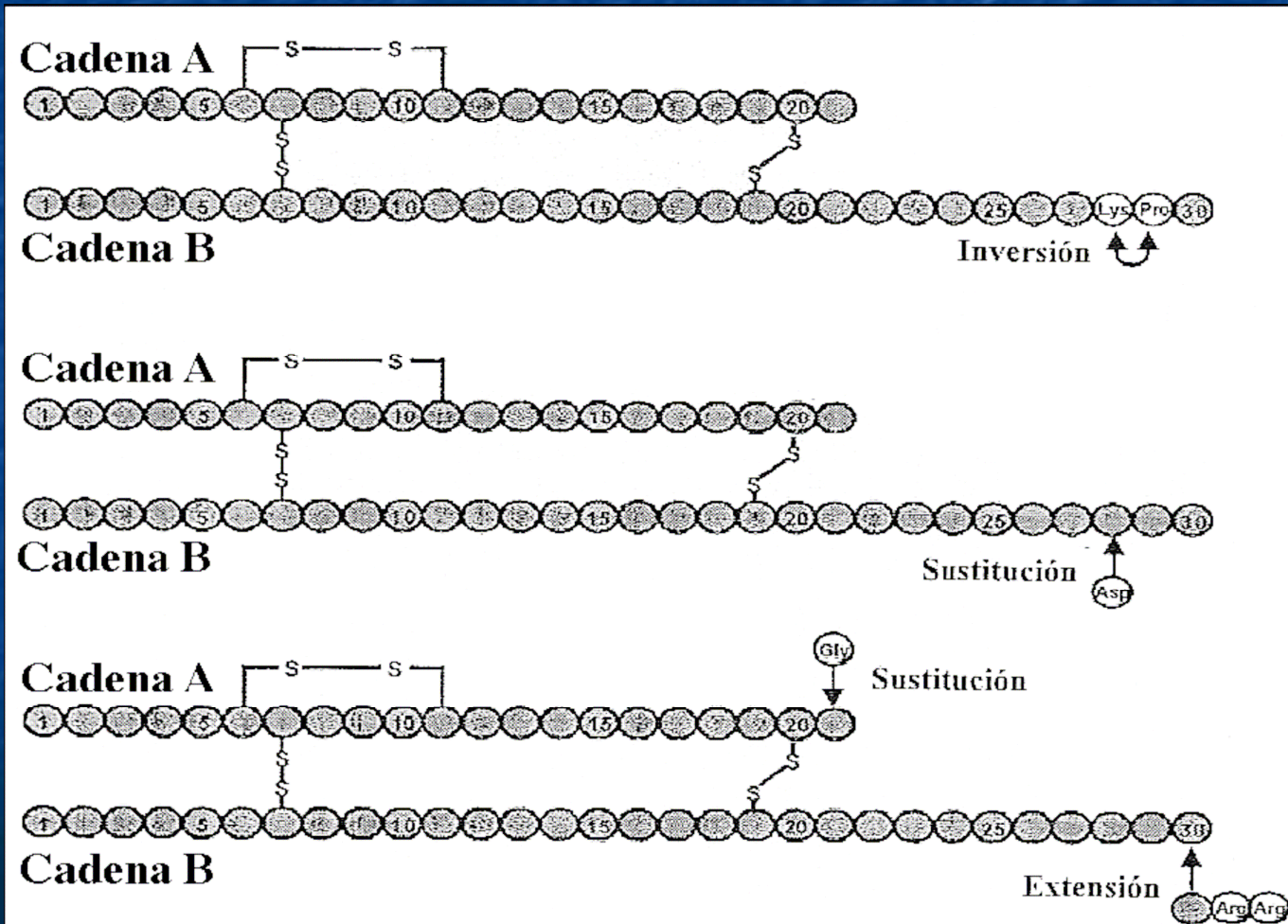
- Administración una vez al día.
- Perfil farmacocinético más estable.
- Menor número de hipoglucemias nocturnas.

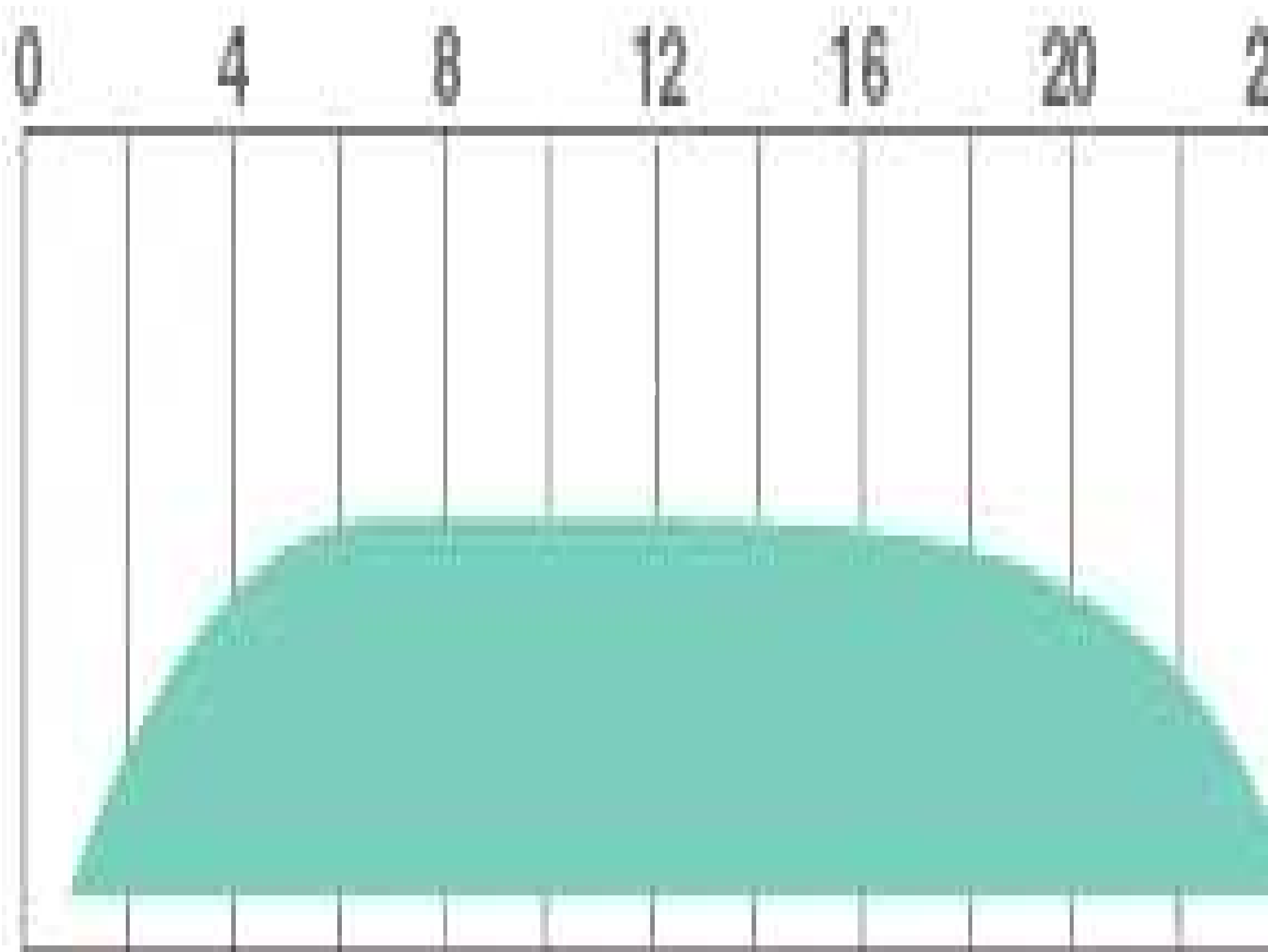
# INSULINA GLARGINA

## ■ *Inconvenientes*

- • Puede precisar aumento de la dosis de insulina de acción rápida preprandrial.
- • No se puede mezclar en la misma jeringa con otras insulinas, por lo que se necesitan 2 inyecciones.
- • Puede producir más dolor en el lugar de inyección.
- • No existen suficientes datos acerca de su efecto en niños menores de 6 años, embarazadas y en la lactancia.
- • Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.

# ESTRUCTURAS MOLECULARES PRIMARIAS DE LOS ANÁLOGOS DE INSULINA





# Insulina Detemir

- Se presenta en una solución transparente a pH neutro y se administra una o dos veces al día.
- La mayoría de los estudios realizados con esta insulina se han llevado a cabo en pacientes diabéticos tipo 1, no evidenciándose diferencias en cuanto al grado de control glucémico, si en cuanto a hipoglucemias nocturnas que parecen ser menores con Insulina Detemir.
- Tampoco sus efectos a largo plazo han sido claramente definidos.

# INSULINA DETEMIR

- *Ventajas*

- Efecto más constante por su perfil farmacocinético más estable.
- Menor acción mitógena por la menor afinidad por el receptor de IGF-1.
- Menor riesgo de hipoglucemias totales y nocturnas.
- Menor ganancia de peso.

# INSULINA DETEMIR

- ***Inconvenientes***
- Menor potencia hipoglucemiante por lo que es necesario mayor dosis.
- No existen suficientes datos acerca de su efecto en niños menores de 6 años, embarazadas y en la lactancia.
- Seguridad y beneficio a largo plazo sin establecer.

**LEVEMIR® FLEXPEN®**

**100 U/ml**

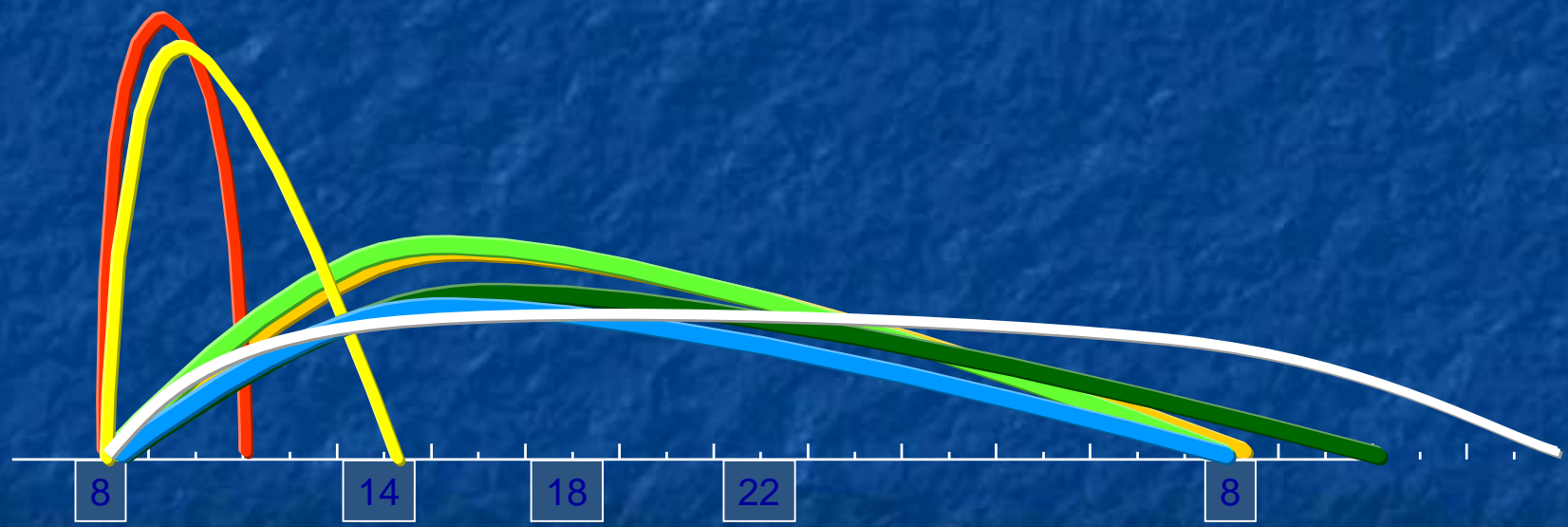
■ Junio 2004



# FARMACOCINÉTICA DE LOS DIFERENTES TIPOS DE INSULINA

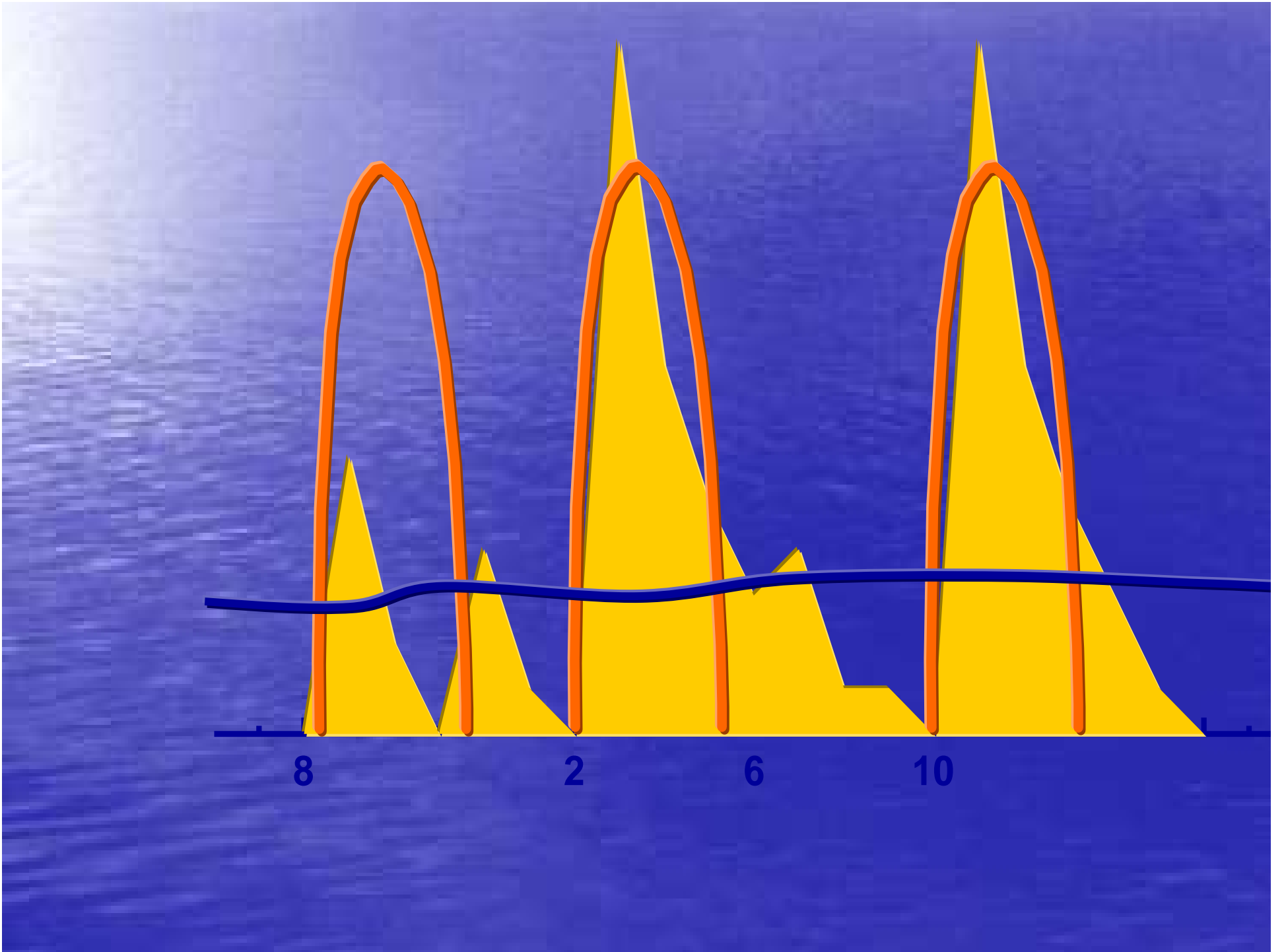
TIPO DE INSULINA	COMIENZO DE ACCIÓN	ACCIÓN MÁXIMA	TIEMPO DE ACCIÓN
■ <b>Insulina humana regular</b>	30-60 min	2 a 4	5-7
■ <b>Insulina lispro</b>	5-15 min	1 a 2	2-4
■ <b>Insulina aspart</b>	5-15 min	1 a 2	2-5
■ <b>Insulina NPH</b>	1-2 horas	5 a 7	12-13
■ <b>Insulina glargina</b>	1-2 horas	4 a 5	< 24
■ <b>Insulina detemir</b>	1-2 horas	6 a 8	10-18

- Análogo rápido (3 h de duración)
- Rápida (6-8 h de duración)
- NPH (24 horas de duración)
- Intermedia Zn (24 horas de duración)
- Prolongada (Ultra 28 horas de duración)
- NPL (24 horas de duración)
- Glargina (28-32 horas de duración)



- Los análogos de larga acción (basal ) tienen menos variaciones que la NPH. En algunos países no están aprobados para niños menores de 6 años, aunque hay estudios en niños de 1- 5 años. Son más caros ( 50-100%)
- Concentración de la insulina : 100 IU/ ml. En niños muy pequeños se puede diluir a 10 IU/ml o 50 IU/ml , utilizar jeringillas con mucho cuidado en dosificar, sólo pueden guardarse un mes.
- Almacenamiento fuera de nevera 1 mes.
- Sitios de inyección. Complicaciones en sitios de inyección. Factores que influyen la absorción.

- Los análogos de insulina de acción prolongada, actúan como la insulina «Basal» de nuestro organismo, siendo los encargados de mantener la glucemia controlada durante los periodos de ayuno.
- Al comer, tenemos que utilizar insulina «Precomidas» que generalmente, será uno de los análogos rápidos de insulina.



# T I F = Tratamiento Insulínico Flexible + LIBERTAD + INDEPENDENCIA

Simplemente antes de cada comida, tiene que responder a estas cuatro preguntas:

1. ¿Qué nivel de glucemia tengo en este momento?
2. ¿Voy a comer más o menos cantidad de lo habitual?
3. ¿Voy a hacer más o menos actividad física de lo habitual?
4. ¿Qué me sucedió en circunstancias parecidas en otras ocasiones?

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines  
2006–2007:

- Cochrane 2006: análogos rápidos
  - < HbA1c -0,1%      -0,2% (CSII)
  - < episodios de hipoglucemias - 0.2

Análogos lentos: poco efecto sobre HbA1c  
pero < HIPOGLUCEMIAS

# Aspectos prácticos

- Almacenaje
- Dispositivos de administración
- Técnicas de inyección
- Autoinyección 8-10 años, lo antes posible. Supervisado.
- Control no adecuado a pesar de educación y dosis de insulina: problemas psicosociales, enf intercurrentes, deficiencia en la técnica, cambios dietéticos.

# Factores que modifican la absorción subcutánea de insulina

- Zona de inyección
- Profundidad de la inyección
- Factores exógenos
- Dosis y concentración de insulina  
(preferible dosis frecuentes y pequeñas)
- Lipodistrofias: lipohipertrofia- atrofia

ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2006–2007  
Insulin treatment

**Pediatric Diabetes 2007: 8: 88–102**

Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC, Jarosz-  
Chobot P, Urakami T, Hanas R.

Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud

Vol. 28–N.º 2-2004

*Aragón Alonso*