



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Nuevos dispositivos en el tratamiento de la diabetes tipo 1:
Bombas de insulina**

Autora: Andrea Asensio Martínez

Tutora: Felisa Repilado Grillo

Convocatoria: Junio 2019

Resumen

A diferencia de la diabetes tipo 2, la diabetes tipo 1 se debe a razones autoinmunes donde queda anulada por completo la secreción de insulina. La insulina es una hormona pancreática que tiene un papel inimitable en la regulación de la glucemia. Permite la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos e inhibe la liberación de glucosa por parte del hígado, bajando así los niveles de glucosa en sangre. En el tratamiento de esta enfermedad se han hecho muchos avances en las últimas décadas, encaminados a mejorar la calidad de vida del paciente y alargar su esperanza de vida pero todavía no se ha encontrado una cura. En esta línea destaca la bomba de perfusión continua de insulina que presenta numerosas ventajas frente al régimen de múltiples inyecciones diarias. El dispositivo está las 24 horas del día conectado al paciente y administra la dosis de hormona de manera más exacta, mejorando su variabilidad glucémica y disminuyendo las complicaciones agudas potencialmente mortales. Esto es así porque la dosis de insulina necesaria está personalizada según los parámetros configurados en la bomba de insulina.

Introducción y antecedentes

La diabetes mellitus es un síndrome metabólico, conjunto de varias enfermedades metabólicas que se caracteriza por un crónico aumento de glucosa en sangre. Es un trastorno metabólico común con una prevalencia de aproximadamente 4% en el mundo occidental (1). La hiperglucemia es debida, ya sea por una falta total de secreción de insulina (DMI) o por una insuficiente secreción o resistencia al efecto de esta hormona (DMII). Provocando alteraciones en el metabolismo de lípidos, proteínas y sobre todo de glúcidos.

La concentración de glucosa en la circulación depende del equilibrio entre la entrada de glucosa en sangre y su utilización por parte de los tejidos periféricos. El control de los niveles glucémicos se mantiene principalmente gracias a dos hormonas pancreáticas con acciones opuestas: la insulina (hipoglucemiante) y el glucagón (hiperglucemiante).

La insulina es una hormona polipeptídica inimitable ya que no hay otra hormona que realice su función hipoglucemiante. Es secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, tienen un sensor de los niveles de glucosa (GLUT2) y tras su activación se produce una cascada de señales para finalmente secretar a la sangre la insulina.(2)

La insulina circulando en sangre es reconocida por el receptor de insulina, se transduce la cascada de señales intracelulares para que se produzca la exocitosis del transportador de glucosa GLUT4. Así, el transportador queda en la membrana permitiendo la entrada de la glucosa a la célula para utilizarla en vías anabólicas. Este transportador se encuentra en tejidos concretos que representan el mayor porcentaje de la masa corporal, siendo el músculo esquelético, cardiaco y tejido adiposo.(2)

En definitiva, la glucosa procedente de la dieta estimula la secreción de insulina siendo necesaria para que la glucosa circulante sea aprovechada para su oxidación (obtención de

energía), la síntesis de glucógeno, síntesis de grasa y síntesis proteica. Y, por consiguiente se restablecen los valores normales de glucemia: 90-110 mg/dL.

En otras palabras, la insulina aumenta: la absorción de glucosa por los miocitos, adipocitos (GLUT4), y hepatocitos (mecanismo distinto); la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos (tejido adiposo) y la síntesis de glucógeno y proteínas en el hígado y músculo esquelético. Al mismo tiempo la insulina disminuye las vías catabólicas, glucogenólisis, lipólisis, proteólisis y la síntesis de glucosa y cuerpos cetónicos en el hígado.

Por el contrario, en ausencia de insulina el transportador GLUT4 queda retenido en vesículas en el citoplasma celular, invirtiendo la situación. Por ejemplo en situaciones de ayuno, donde se requiere movilizar las reservas energéticas retenidas en los tejidos, ejerce su función la otra hormona mencionada, el glucagón.

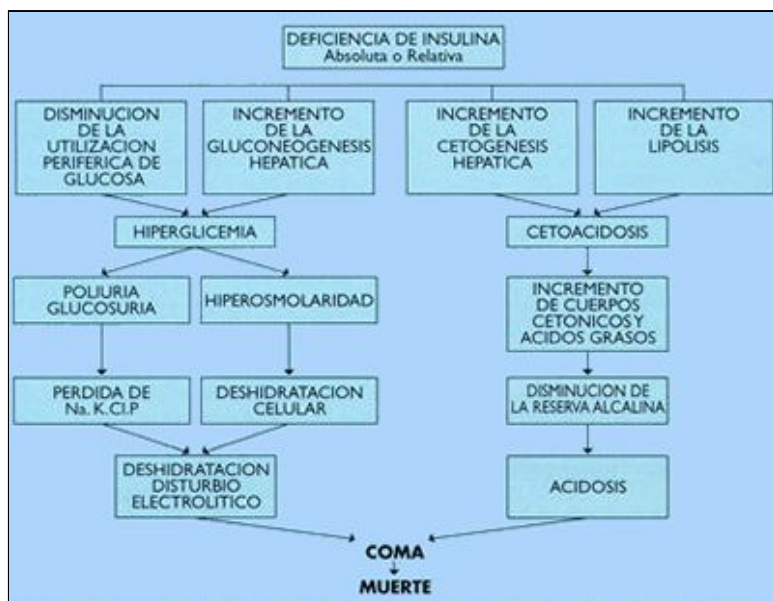
El glucagón es una hormona polipeptídica sintetizada por las células alfa de los islotes del páncreas. En general, tiene funciones opuestas a la insulina: estimula en el hígado la síntesis de glucosa y de cuerpos cetónicos (son fuente de energía en situaciones críticas cuando no hay glucosa) y promueve la lisis del glucógeno hepático, en el tejido adiposo activa la lipólisis. Todas estas acciones están encaminadas a aumentar los niveles de glucosa en sangre (hiperglucemiante).

Como se puede apreciar, es el balance de ambas hormonas pancreáticas el que mantiene la homeostasia de la glucosa en sangre.

Diabetes mellitus tipo 1

Esta enfermedad afecta aproximadamente al 15% de los pacientes diabéticos (3). En España se han descrito tasas de incidencia anual entre 10 y 17 casos nuevos por 100.000 habitantes/año (12). Es más frecuente en niños y adolescentes, pero puede ocurrir a cualquier edad, incluso en ancianos. Es una patología autoinmune, por la que el propio sistema inmune

destruye las células beta del páncreas dando por resultado un fracaso total de la secreción de insulina. En este ataque inmunológico intervienen factores genéticos, agentes ambientales, víricos o químicos. Se va desarrollando de forma progresiva pero cuando la enfermedad debuta ya se ha perdido la capacidad de secreción hormonal de manera irreversible. El debut es brusco y severo dando lugar a cetoacidosis, suele ser la primera manifestación clínica.



(2)

Figura 1: Consecuencias metabólicas de la deficiencia de insulina.

La cetoacidosis diabética es la complicación aguda más característica del diabético tipo 1. Tras no disponer de insulina, disminuye la utilización de glucosa por parte de los tejidos insulino dependientes y comienza el catabolismo de las reservas energéticas. Por un lado, el tejido adiposo comienza la lipólisis, que liberará al torrente sanguíneo ácidos grasos libres y glicerol. El músculo utiliza esos ácidos grasos para la producción de energía, mientras que el hígado los utiliza para la obtención de cuerpos cetónicos. Estos son de naturaleza ácida pueden llegar a acumularse y producir cetonemia y cetonuria dando lugar a una acidosis metabólica.

Por otra parte, en el músculo comienza la proteólisis obteniéndose aminoácidos encaminados hacia el hígado para la gluconeogénesis, liberando más glucosa en sangre. Eso agrava la situación de hiperglucemia. El organismo lo compensa eliminando glucosa por orina (glucosuria) lo que provoca una hiperosmolaridad en la orina y, por consiguiente, deshidratación (el efecto osmótico de la glucosa en el túbulo renal reduce mucho la absorción de líquido por lo que, se elimina más de lo debido) y pérdida de electrolitos.

El resultado es una pérdida masiva de líquidos, poliuria, lo cual lleva a un descenso del volumen sanguíneo. La hipovolemia estimula la síntesis de aldosterona que activa el centro de la sed, dando como resultado polidipsia como medida compensatoria. De igual manera se observa polifagia ya que las células reclaman energía y al no poder obtenerla de la glucosa se ingiere más alimento. Estos tres hechos, poliuria, polidipsia y polifagia junto con la pérdida de peso son los principales síntomas de un enfermo de diabetes tipo 1. (2, 9)

La diabetes mellitus también se caracteriza por sus complicaciones crónicas que aparecen a largo plazo. Son frecuentes las que afectan a los vasos circulantes de pequeño calibre o microangiopatía, y los vasos de gran calibre, o macroangiopatía. La microangiopatía son las lesiones de la pared debido a un aumento en el grosor de la membrana basal, con la consecuente disminución de la luz del vaso. Las más destacadas son la retinopatía, siendo la causa más frecuente de ceguera no congénita en los países occidentales. La nefropatía, se debe a un aumento del grosor de la membrana basal del glomérulo renal, que afecta a su permeabilidad y se eliminan proteínas por orina. Por último, la neuropatía que se produce por una lesión en las fibras nerviosas debido a una alteración de la mielina y de la irrigación. Como consecuencia se puede originar pérdida de la sensibilidad, percepciones incorrectas o un dolor excesivo. En cuanto a la macroangiopatía o aterosclerosis acelerada conduce a enfermedad coronaria cardíaca prematura.(2,3)

Los resultados de estudios clínicos prospectivos a largo plazo demuestran que mejorar el control glucémico, mantener los niveles de glucemia dentro de los márgenes fisiológicos, reduce notablemente el riesgo de complicaciones microvasculares (1, 10-13). Para obtener este control glucémico adecuado es de vital importancia la educación diabetológica de profesionales de la salud así como la dieta, ejercicio, tratamiento insulínico y autocontrol. La

diabetes es una enfermedad incurable donde el paciente tiene que ser responsable de su propia patología por lo que la motivación del paciente es fundamental. Los objetivos del tratamiento son: por un lado, aliviar los síntomas agudos y prevenir las complicaciones agudas y, por otro lado, prevenir las complicaciones a largo plazo.

Objetivos

El objetivo de este trabajo consiste en profundizar en los mecanismos de acción de la insulina integrada en bombas de infusión continua, como último tratamiento para la diabetes mellitus tipo 1, mediante la revisión bibliográfica exhaustiva para demostrar una clara mayor efectividad frente a los tratamientos convencionales.

Metodología

Para la realización del presente trabajo se han consultado numerosos artículos, tesis doctorales, libros de bioquímica clínica y trabajos de fin de grado, tanto en inglés como en español. Las bases de datos utilizadas para la revisión de dichas publicaciones han sido MEDES, Google Académico, Scielo, Dialnet, Medline y Science Direct, entre otras. Algunos de los términos empleados para la búsqueda bibliográfica han sido “diabetes” “bombas de insulina” “diabetes mellitus” “diabetes tipo 1” “infusor de insulina” “diabetes insulino dependiente”.

Resultados y Discusión

Este capítulo se ha estructurado explicando la terapéutica con insulina en el tratamiento de la diabetes tipo 1, para terminar desarrollando el funcionamiento y ventajas de la bombas de perfusión continua de insulina.

En cuanto a los objetivos del tratamiento ideal se encuentran (15, 19):

- eliminar síntomas atribuibles a la enfermedad
- evitar las complicaciones agudas: el peligroso coma hiperglucémico o shock hipoglucémico
- prevenir las complicaciones a largo plazo, dentro de las lesiones vasculares (ceguera, insuficiencia renal, infarto de miocardio)
- conseguir una esperanza de vida igual a la de sujetos no diabéticos

Dentro de la insulino terapia de actualidad, las insulinas de origen bovino o porcino han sido desplazadas en el mercado por insulinas humanas obtenidas por ingeniería genética. Esto es debido a su menor índice de antigenicidad y a su producción ilimitada.(18)

Se pueden diferenciar en función del tiempo de acción: los análogos de insulina de acción rápida y de acción prolongada. En la **tabla 1** se encuentran clasificadas dichas insulinas artificiales. Se tratan de insulinas modificadas, análogos de insulina humana que se obtienen de manera artificial por la técnica de ADN recombinante en *Saccharomyces cerevisiae* (Novorapid, Levemir) y *Escherichia Coli* (Humalog, Lantus)

Tipos de insulina						
Tiempo de acción	Nombre comercial	Tipo de insulina	Comienzo de acción	Pico de acción	Duración de acción	Referencias
Rápido	NOVORAPID	Insulina aspart	10-20 min	1-3 h	3-5 h	(4, 14)
	HUMALOG	Insulina lispro	15 min	30-70 min	2-5 h	(5, 14)
Prolongado	LEVEMIR	Insulina detemir	En 2 dosis diarias, estabilización en 2-3 dosis	No. Meseta 6-8 h	12-24 h	(7,8,14)
	LANTUS	Insulina glargina	En 1 dosis diaria, estabilización 2-4 días después	No. Meseta 5-18h	18-24 h	(6,14)

Tabla 1: Clasificación de las principales insulinas en el mercado utilizadas en el tratamiento de diabetes tipo 1.

La explicación de los diferentes perfiles de absorción de los análogos de insulina que se muestran en la **tabla 1** se deben a modificaciones en la cadena peptídica (14):

- La insulina asparta tiene menor tendencia a formar agregados moleculares o hexámeros, que la insulina humana, disolviéndose más rápidamente tras su administración.
- La insulina lispro se absorbe más rápidamente que la insulina humana tras su administración, ya que los hexámeros se disocian con mayor facilidad.
- La insulina detemir, de acción prolongada, presenta una fuerte autoasociación de las moléculas en el lugar de la inyección. Por otro lado, en la estructura peptídica de la insulina se ha incorporado un ácido graso, el ácido mirístico, que reacciona con el receptor de la albúmina de manera reversible. Como consecuencia de estos dos hechos, se lentifica su absorción y así prolonga su acción.
- La insulina glargina es completamente soluble a pH ácido pero precipita a pH fisiológico cuando se administra subcutáneamente. Esto da lugar a la formación de un

microprecipitado a este nivel desde donde se liberará lenta y continuamente pequeñas cantidades de hormona durante 18-24 horas.

Al tratarse de una molécula de estructura proteínica no pueden administrarse por vía oral, ya que sería degradada por las enzimas del tubo digestivo. Por esta razón la vía usual de administración es la subcutánea y de manera urgente y excepcional (coma diabético) se recurre a la vía intravenosa, administrada por un profesional sanitario (14, 18).

Los lugares recomendados para la inyección de insulina son los brazos, muslos, nalgas y abdomen. Generalmente en un pliegue de piel, lo cual minimiza el riesgo de administración intramuscular. Es importante que el punto de inyección no se repita demasiado para evitar problemas de absorción o trastornos en el metabolismo graso (lipodistrofia). Al administrar en el abdomen, se consigue una absorción más rápida mientras que la administración en el muslo es más lenta pero menos variable (14, 18).

Existen diferentes formas de presentación de la solución inyectable de la hormona: en cartucho, en viales o en plumas precargadas. El método más común de administración es mediante jeringuillas especiales graduadas en unidades de insulina. Han alcanzado aceptación los aparatos inyectoros en forma de pluma estilográfica, que facilitan los regímenes de varias inyecciones diarias. Pero las jeringas precargadas son capaces de dosificar con precisión en incrementos de 2 UI y útiles para varias aplicaciones (reemplazando la aguja).(14)

Todas han de almacenarse en el frigorífico (4 °C) y antes de aplicarse, los viales deben removerse entre las palmas de las manos para resuspender la insulina y obtener un aspecto uniforme turbio o lechoso. No se aconseja agitar fuertemente ya que puede producir espuma que interferiría en la correcta medida de la dosis. Una vez resuspendida, se procederá a preparar la jeringa siguiendo las instrucciones del médico.

Terapia de múltiples inyecciones diarias

Para cubrir las necesidades diarias de insulina, y así mantener el equilibrio entre la glucosa y la hormona, el diabético insulino dependiente combina los dos tipos de insulinas.

Por un lado, una insulina de acción prolongada que asemeja a la insulina secretada por el páncreas sano cada pocos minutos, las 24 horas del día. Es la denominada insulina basal: se produce de manera fisiológica entre las comidas y durante las horas de sueño para que la insulina liberada por el hígado sea aprovechada por las células y obtengan la energía necesaria.

Por otro lado, una insulina de acción rápida que se administra antes de cada comida. Es la denominada insulina en bolus: destinada para cubrir el aumento de glucosa que llega al torrente sanguíneo tras la ingesta de alimento. De este modo se produce un pico brusco de insulina para satisfacer las necesidades metabólicas derivadas de la digestión de la comida.

En la **figura 2** se puede apreciar la pauta de inyecciones que un diabético ha de seguir en su día a día con la terapia de múltiples inyecciones diarias (MDI: Multiple Daily Injections).

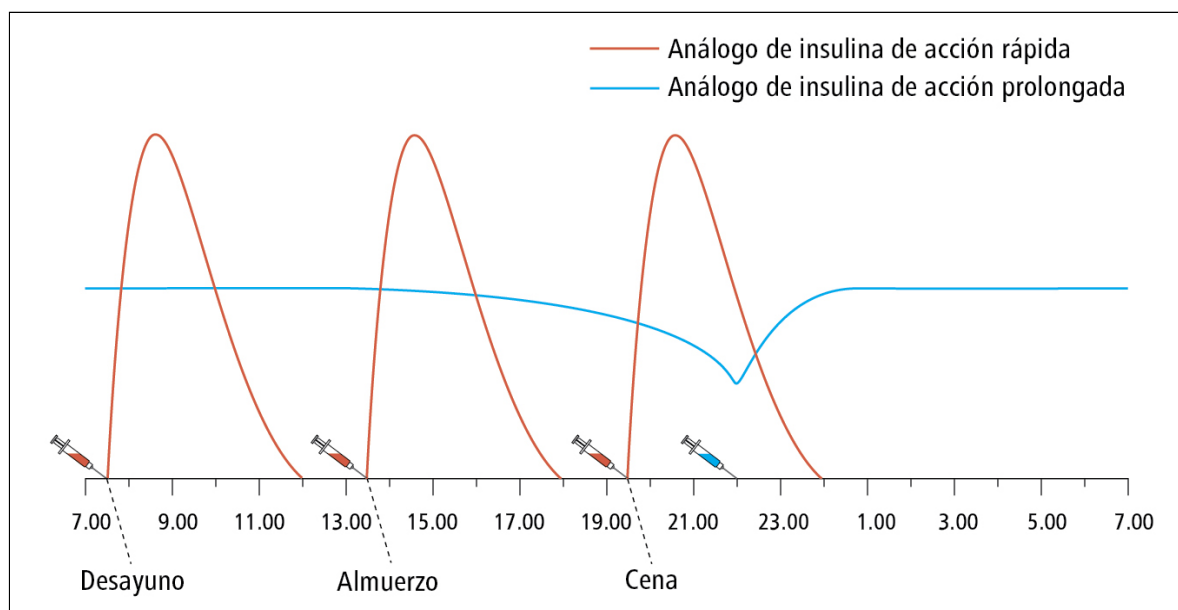


Figura 2: Insulinoterapia dosificada en pauta de 4 inyecciones de insulina: combinación de 3 análogos de acción rápida y un análogo de acción prolongada. (8)

Entrenamiento para el manejo correcto de la diabetes:

1. Dominar los aspectos básicos de la enfermedad y su tratamiento con insulina. El diabético debe tener claros los conceptos de la insulinoterapia basada en dosis bolo-basal. Asimismo debe conocer los objetivos del tratamiento y reconocer los síntomas de complicaciones agudas (hipoglucemia y cetosis) debidas a la terapia para actuar correctamente.
2. Conocer las metas glucémicas deseadas y saber cómo realizar los ajustes de dosis de insulina y correcciones de glucemia cuando corresponda.
3. Conocimiento y control del conteo de hidratos de carbono, relación insulina/hidratos de carbono y factores de sensibilidad o corrección. Se explican más adelante.
4. Dedicación al cuidado de la diabetes y autocontrol de los niveles de glucosa capilar.
5. Motivación y adherencia al tratamiento. Tanto el paciente como su familia deben ser responsables del tratamiento demandante que exige dedicación permanente.
6. Buena comunicación con el equipo de salud a cargo del diabético.
7. Nivel de educación, nivel cognitivo adecuado del paciente y/o familia para comprender el manejo integral de la diabetes.

Inconvenientes:

La insulina de acción prolongada presenta gran variabilidad de absorción, lo cual hace difícil mantener los niveles de glucosa en un intervalo razonable. Esto contribuye a la aparición de episodios de hipoglucemia e hiperglucemia.(20)

Este mismo tipo de insulina se inyecta en grandes cantidades una o dos veces al día. Tras su aplicación no se puede controlar cuándo se absorberá. No puede aumentarse o reducirse para adaptar la cantidad a sus necesidades variables. Ni se puede ajustar por cambios de última hora en su rutina cotidiana.(20)

Por otro lado, los análogos de la insulina de acción rápida tienen un inicio de efectos rápido y poco duradero. Esto hace de gran importancia la ingesta de alimentos ricos en carbohidratos una vez inyectada la dosis, para evitar una hipoglucemia.

La hipoglucemia es la reacción adversa más común del tratamiento, suele ser debida a una sobredosis de insulina. Es importante que el paciente reconozca los síntomas (sudoración fría, piel pálida y fría, nerviosismo y ansiedad, cefalea, palpitaciones...) para poder actuar en consecuencia. Se recomienda tener hábitos dietéticos iguales (no saltarse alguna comida) o no practicar ejercicio físico más intenso de lo planeado al inyectar la dosis de hormona. Esta situación puede deberse también a situaciones puntuales como emociones, estrés, una patología (insuficiencia renal, hepática) o en pacientes debilitados o desnutridos. También las enfermedades o infecciones de cualquier tipo pueden hacer que los niveles de glucosa aumenten, presentando riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética. Todas estas situaciones requieren un mayor control de la glucemia y un reajuste de dosis de insulina.(14)

También se han descrito otras reacciones adversas como el efecto de Somogyi. Consiste en una hiperglucemia de rebote tras una hipoglucemia producida tras un exceso de insulina o el ayuno nocturno. Esta hipoglucemia desencadenó la liberación de catecolaminas, glucagón, corticoides y resultó en hiperglucemia. (14, 18)

Tras esta serie de factores surgió la necesidad de encontrar una alternativa con una mayor adaptabilidad intraindividual, y con ello mejorar la flexibilidad horaria y calidad de vida.

Bombas de perfusión continua de insulina

Una bomba de insulina es un dispositivo electrónico de pequeño tamaño diseñado para administrar insulina de manera continua y sin interrupción. Se infunde a nivel del tejido subcutáneo y pretende cubrir las necesidades fisiológicas de la hormona, simulando más fielmente a un páncreas sano. (9,15, 21-24)

Dentro de la bomba de insulina se encuentra un reservorio con análogo de insulina rápida que viaja a través del catéter para infundir debajo de piel por la cánula. **Figura 4.**

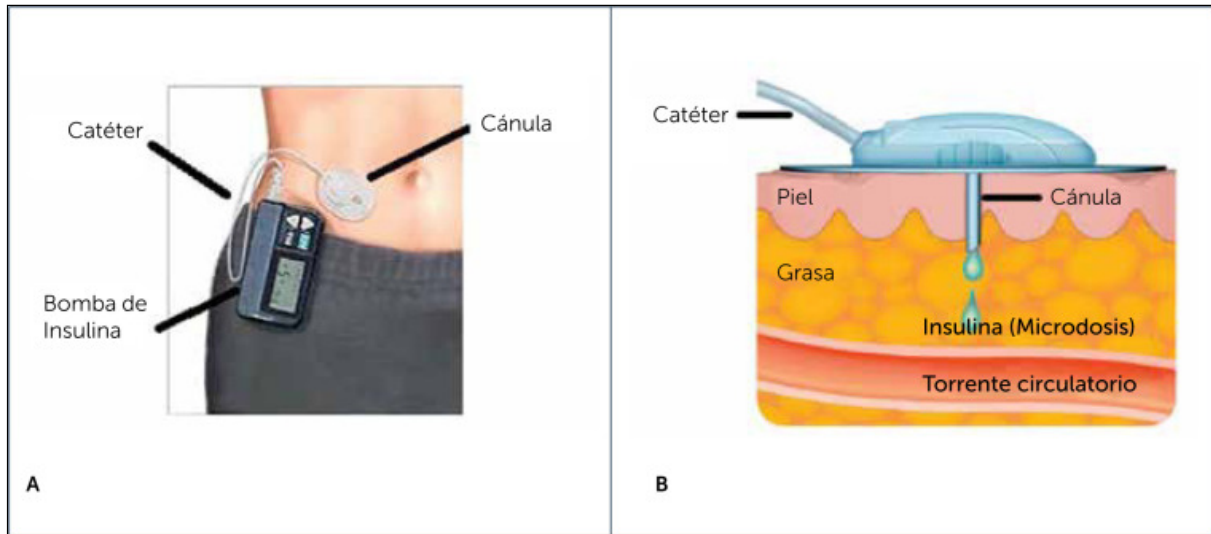


Figura 4: Partes de la bomba de insulina y set de infusión (A). Esquema de infusión de la insulina en el tejido subcutáneo (B) (15)

Siguiendo el régimen de insulina bolo-basal que se tenía con la técnica de multi inyecciones, la bomba lo mantiene únicamente con un tipo de insulina de acción rápida. Pasando a un solo pinchazo cada 2 - 3 días, periodo de tiempo en el que se recomienda reemplazar y rotar el sitio de inserción de la cánula para evitar infecciones cutáneas y lipodistrofia. (9)

Para programar la dosis de insulina basal que se infunde al paciente se debe hacer bajo supervisión médica, quien determina los horarios y dosis para todo el día. Esto es importante porque los requerimientos del portador pueden ser distintos a lo largo de las 24 horas (15, 20). Es decir, se programa de manera individualizada teniendo en cuenta los segmentos del día donde tenga mayor insulinoresistencia (se administrará mayor dosis/hora) y más sensibilidad (aplicando menor cantidad/hora). Este índice de sensibilidad depende de factores como la edad, sexo, peso o estilo de vida, ejercicio físico y dieta principalmente (16,17).

Los rangos de aumento o bajada de la cantidad perfundida por hora son mucho más pequeños y específicos de lo que lo permiten los bolígrafos de insulina usados en terapia de múltiple inyección.

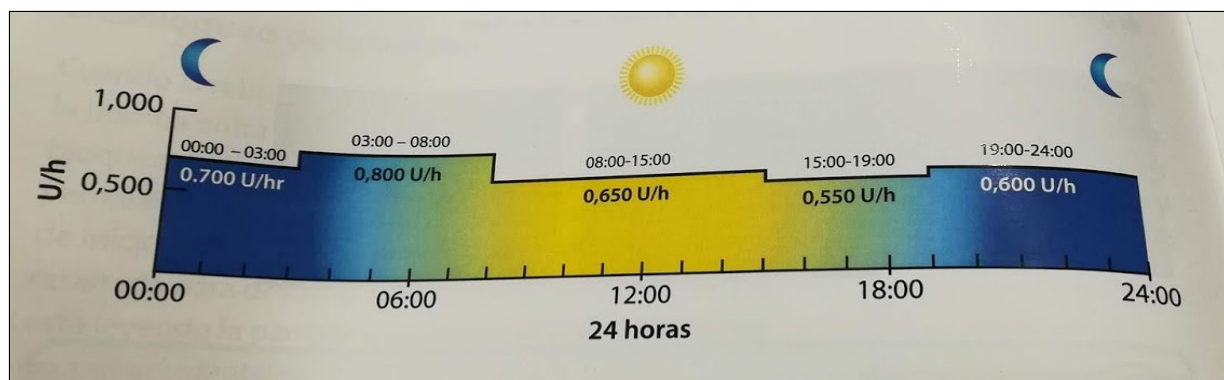


Figura 5: Ejemplo de patrón basal donde incluye 5 índices basales diferentes a lo largo de las 24 horas del día, programos con la bomba de insulina.(21)

Por otro lado, la aplicación de la insulina en bolus corresponde a aportes agudos de insulina que son indicados por el paciente antes de cada comida o en caso de corrección de hiperglucemias. De este modo, la insulina es infundida rápidamente y en mayor dosis que el aporte basal continuo. El objetivo de estos bolos es lograr unos niveles altos de insulina en sangre que se producen de manera fisiológica después de la ingesta de alimentos (periodo prandial) (15).

La mayoría de bombas poseen un programa que calcula la dosis adecuada de bolo: cada diabético posee un perfil de sensibilidad o de corrección a la hormona, que teóricamente corresponde a cuántos mg/dL de glucemia baja una unidad de insulina infundida. Por otro lado tiene en cuenta la relación de insulina por hidratos de carbono ingeridos. Es decir, la cantidad en gramos de hidratos de carbono que metaboliza una unidad de insulina. Ambos parámetros son individuales y van cambiando dentro de cada paciente. En cambio el cálculo de las raciones para el asistente de bolos es el mismo que se emplea para calcular la cantidad de insulina prandial en la terapia de múltiples inyecciones diarias. (15)

Para el cálculo de los bolus primero hay que aprender a contar raciones de hidratos de carbono para asegurarse de que se administra la cantidad correcta de insulina para la comida que se ingiere. El segundo paso supone determinar la cantidad correcta de insulina que debe administrarse para las raciones de hidratos de carbono que se ingiere.

Cuando se usa una bomba de insulina, hay dos razones por las que se necesita administrar un bolus (20):

- Un bolus para la comida: insulina administrada para cubrir el aumento de los niveles de glucosa resultantes después de la ingesta de alimentos o bebidas que contienen hidratos de carbono.
- Un bolus de corrección: insulina administrada para corregir un nivel de glucemia en sangre que está por encima del rango deseado.

Cálculo de los bolus para la comida:

Se necesita el dato de las raciones de hidratos de carbono ingeridos y la ratio insulina/ración de hidratos de carbono. Por ejemplo si este cociente es 0,5 significa que se necesita 0,5

unidades de insulina por cada ración de hidratos de carbono. Sabiendo que una ración de hidratos de carbono equivale a 10 gramos de los mismos. La ratio se ha de multiplicar por el número de raciones que van a ser ingeridas. (20)

El valor de la ratio varía a lo largo del día en la mayoría de las personas. Este valor de ratio se puede incluir en el programa de la bomba para diferentes horarios de comida. Así permite suministrar bolus de insulina de forma muy precisa e incluso suministrar bolus en dosis inferiores a una unidad.

Fórmula del bolus para la comida (20)

Nº de raciones x ratio insulina/ración = unidades de insulina

EJEMPLO 1: DESAYUNO

EJEMPLO 2: ALMUERZO

2 tostadas	30 g carbohidratos	$\frac{1}{2}$ sándwich de pavo	15 g carbohidratos
1 huevo	0 g	1 ensalada pequeña	5 g
1 loncha de jamón	0 g	1 tazón de sopa de verduras	15 g
2 naranjas	45 g	1 manzana pequeña	15 g
Raciones totales	$75 \text{ g}/10 = 7,5$ raciones	Raciones totales	$50 \text{ g}/10 = 5$ raciones

Ratio =1,5

$7,5 \text{ raciones} \times 1,5 \text{ (ratio)} = 11,25$ unids de insulina

Ratio =1

$5 \text{ raciones} \times 1 = 5$ unids de insulina

En ambos ejemplos (20) se puede apreciar la variabilidad de ratio en función de la hora del día siendo también distinto para cada diabético. Este dato se programa en la bomba de insulina.

Como se ha mencionado anteriormente la mayoría de bombas disponen de un programa que calcula la cantidad de insulina a administrar tanto, para un bolus para la comida o un bolus de corrección por separado como para ambos bolus al mismo tiempo. Pero aunque el diabético no necesite hacer estos cálculos, es importante que sepa cómo se determina esta cantidad para cada bolus. Esto reforzará su confianza en que la cantidad sugerida por el programa es correcta. Es más, siempre será el portador de la bomba quien confirme si se administra la cantidad recomendada o no.

Otra función de este programa hace un seguimiento de la cantidad de insulina que requiere y la registra, y también registra las raciones de hidratos de carbono que ingiere y mantiene un historial de las lecturas de la glucemia. Esta información se puede revisar fácilmente en el Historial de bolus de la bomba. Además, toda la función de los bolus se puede descargar en un ordenador y organizar en informes de fácil lectura.(20)

Cálculo de los bolus de corrección:

La segunda razón por la que se administra un bolus es para corregir un episodio de hiperglucemia. El cálculo del bolus de este tipo se basa en cuatro factores (20):

- Glucemia actual: la lectura actual de glucosa capilar
- Glucemia deseada: el valor de glucosa que está intentando alcanzar cuando corrige un nivel que está por encima o por debajo del rango ideal.
 - el médico ayuda a determinar el nivel deseado en sangre
 - el nivel deseado se incluye en el programa de la bomba
- Factor de sensibilidad a la insulina (FSI): la cantidad en mg/dL que 1 unidad de insulina consigue reducir su glucemia
 - el médico ayuda a determinar el FSI
 - el FSI se incluye en el programa de la bomba
- Insulina activa: la cantidad de insulina que aún continúa activa en el cuerpo procedente de bolus anteriores y que podría continuar reduciendo la glucemia
 - el programa de la bomba de insulina siempre comprueba la cantidad de insulina activa que hay en el cuerpo antes de recomendar la cantidad de hormona para un bolus de corrección

Fórmula para el bolus de corrección (20)

$(\text{Glucemia actual} - \text{Glucemia deseada}) \div \text{FSI} = \text{Unidades de insulina}$

EJEMPLO 3:

$(250 \text{ mg/dL} - 100 \text{ mg/dL}) \div 50 \text{ (FSI)} = 3,0 \text{ unidades de insulina}$

Esto significa que se necesitan 3 unidades de insulina para reducir el nivel de hiperglucemia (250 mg/dL) a la glucemia deseada 100 mg/dL.

Lo que es lo mismo, 3 unidades de insulina reducen la glucemia de este caso aproximadamente 150 mg/dL.

Al igual que el valor de la ratio, los distintos factores de sensibilidad FSI a lo largo del día se pueden programar en función de las necesidades del diabético.(20)

Cálculo del bolus total:

Resulta de la suma del bolus calculado para los alimentos a ingerir y del bolus de corrección. El programa incluido en la bomba de insulina calcula ambos bolus por separado y luego los suma para tener el valor del bolus total.

Este caso se da cuando antes de comer, el diabético presenta altos niveles de glucosa. Por lo que se deberá administrar la cantidad de insulina necesaria para cubrir las raciones de hidratos de carbono incorporados y al mismo tiempo la dosis de hormona necesaria para restablecer la glucemia deseada (20).

Cálculo de una corrección negativa:

En esta situación se produce de manera opuesta. Presenta valores bajos de glucosa en sangre antes de comer. Por lo que debería administrarse menos insulina que, la calculada si presentase normoglucemia.

Por ejemplo, si usamos el bolus del desayuno del **ejemplo 1** se necesitaría 11,5 unidades de insulina. Pero la persona en cuestión presenta antes de comer valor de glucemia 75 mg/dL siendo la glucemia deseada 100 mg/dL y FSI 50 mg/dL.

$(75 \text{ mg/dL} - 100 \text{ mg/dL}) \div 50 = -0,5$ unidades de insulina

Esto significa que el bolus del desayuno se debe rebajar 0,5 unidades:

$11,5 - 0,5 = 11$ unidades de insulina es la cantidad estimada como bolus total.

Pero cuando la glucemia está por debajo de 70 mg/dL antes de una comida, se recomienda corregir este valor ingiriendo hidratos de carbono de acción rápida antes de administrarse insulina. Después se calcula la insulina necesaria para las raciones que vaya a ingerir en dicha comida. (20)

No es tan sencillo como podría parecer y, es por eso que, las primeras semanas se requiere un trabajo estrecho con el equipo de profesionales de la salud para ajustar la programación inicial de la bomba de insulina.

El tratamiento con la bomba de insulina logra deshacerse de las inyecciones frecuentes, pero necesita que el paciente participe de forma activa indicando a la bomba que realice el aporte de bolos antes de cada comida y/o corrección de glucemia. Para ello se requiere una monitorización de la glucemia capilar. Esta técnica de autocontrol determina la glucosa en sangre capilar mediante tiras reactivas acopladas a otro aparato que indica con extraordinaria precisión los valores de glucemia en el momento (18).



Figura 6. Ejemplo de análisis glucémico de una gota de sangre capilar (17)

Comprobar regularmente la glucemia y responder adecuadamente a esas lecturas son dos cosas muy importantes que pueden garantizar el éxito del tratamiento con la bomba de insulina. Al inicio del tratamiento se necesita comprobar la glucemia con más regularidad, porque son estos los que proporcionarán la información necesaria para ajustar los parámetros de manera personalizada. Estos parámetros son los mencionados: tasa basal, la ratio entre insulina y los hidratos de carbono, el factor de sensibilidad (FSI), los intervalos de glucemia deseados y el tiempo de insulina activa.

El médico es el que dice con cuánta frecuencia y a qué horas se debe comprobar la glucemia cuando se empieza a usar la bomba pero a grandes rasgos este es el calendario (20):

- Antes de cada comida y 2 horas después de desayuno, comida y cena: comparar los niveles de glucemia antes y después de las comidas permite determinar si la proporción entre insulina e hidratos de carbono (la ratio) está correctamente establecida
- A la hora de acostarse, a mitad del sueño (o cada 3 o 4 horas durante el sueño) y al despertar: comprobar estos 3 valores permite determinar si la tasa basal durante el sueño está bien establecida

Al inicio del tratamiento se recomienda hacer de 8 a 10 controles de glucemia. Una vez que los valores de glucemia están la mayor parte del tiempo en el intervalo deseado, se rebaja el número aconsejado a unos 6 controles, siempre conforme a las instrucciones del médico. Algunas bombas disponen de conexión por bluetooth y se sincronizan ambos aparatos al instante (20).

Inicio del tratamiento con bomba de perfusión continua de insulina:

No todos los diabéticos son candidatos para usar la bomba de insulina, deben cumplir una serie de requisitos para proceder al cambio de tratamiento desde la terapia de múltiples inyecciones diarias. Esto depende de la motivación del paciente, del conocimiento y entrenamiento en su enfermedad, del compromiso para la adherencia del tratamiento del paciente y/o familia (15).

Los requisitos mínimos se pueden enumerar en:

- Uso previo de la insulino terapia basada en múltiples dosis bolo-basal
- Autocontroles de glucemia frecuentes
- Motivación para conseguir un mejor control metabólico
- Manejar a la perfección los conceptos de insulina basal y prandial
- Conocimiento del conteo de hidratos de carbono
- Utilizar y aplicar la ratio y FSI
- Reconocer los síntomas de las complicaciones agudas del tratamiento
- Capacidad de ajustar la dosis basal
- Compromiso a la adhesión al tratamiento

- Contacto frecuente con el equipo de profesionales de la salud responsables del seguimiento
- Expectativas realistas del uso de la bomba de insulina

Ventajas en el uso de la bomba de perfusión continua de insulina:

1. Reducción significativa de la hemoglobina glicosilada HbA1c. (20-24) La medición de este parámetro ofrece una medición global de la glucosa en sangre en los últimos 2-3 meses.
2. Mejor control glucémico (21, 22). Actualmente la HbA1c supone la mejor prueba que demuestra el control glucémico del diabético. Como consecuencia de ello disminuye también la aparición o empeoramiento de enfermedades cardiovasculares (1, 10-13, 22)

En la práctica clínica, el beneficio metabólico de la terapia con bomba de insulina es dependiente del uso que le da el portador, teniendo en cuenta la dedicación y control que haga por su enfermedad (15). Esto confirma lo anteriormente mencionado en la importancia de la buena selección del paciente y entrenamiento en la terapia.

3. Disminución de incidencia de hipoglucemias severas.(21- 24) Esto es debido a que la bomba detiene rápidamente la perfusión de insulina al subcutáneo para no agravar este estado. En cambio con la terapia de múltiples inyecciones no se puede corregir la dosis administrada una vez inyectada y su efecto puede extenderse horas. Por esta razón es de vital importancia que el portador reconozca los síntomas para frenar al infusor.
4. Reducción de hipoglucemias leves debido a la mayor flexibilidad en la programación y administración de la dosis de hormona. En los pacientes más pequeños, la posibilidad de infundir dosis ínfimas de insulina más acordes a sus requerimientos, hace que el riesgo disminuya significativamente (15).
5. Disminución del número de inyecciones ya que el dispositivo se encarga de administrar la insulina prandial (15, 24). Esto permite una mayor adherencia a la terapia y una mayor flexibilidad en la alimentación tanto en horario, tipo y cantidad de comida.
6. Dosificación más fácil: el cálculo de la cantidad de insulina necesaria en cada momento es una tarea complicada con diversos aspectos a considerar. El asistente de la bomba de insulina calcula la dosis de hormona a infundir teniendo en cuenta la insulina activa, el nivel de glucemia y la cantidad de carbohidratos a ingerir (15, 20, 24).
7. Ajuste de hiperglucemias aisladas más sencilla (15, 24): el mismo asistente permite la infusión de un bolus de corrección de glucemia sin necesidad de inyecciones extra, con la dosis exacta para restablecer los valores al rango deseado.

8. Mayor flexibilidad (15, 20-24): la bomba de insulina se puede ajustar al momento para entregar bolus pequeños para cubrir tentempiés, pulsando un botón en lugar de emplear una inyección. Por otro lado, permite modificar la tasa basal temporalmente pudiendo ajustarse proporcionalmente, subiendo o reduciendo la dosis, a una situación puntual como es durante una actividad física o una enfermedad.
9. Mejoría potencial de la calidad de vida (23) Artículos demuestran un beneficio en aspectos como el grado de satisfacción, impacto y estilo de vida.

Efectos adversos y potenciales problemas de su uso

1. Hiperglucemia y cetoacidosis diabética (15, 23, 24) Aunque disminuye la frecuencia de este tipo de eventos con el uso de la bomba de insulina, hay una mayor facilidad para desarrollarlas. Esto es causado por el uso de insulina de acción rápida que no deja un depósito debajo de la piel en caso de fallo mecánico del dispositivo. Este tipo de fallos puede ser un problema en el lugar de inserción, en el catéter, en la conexión entre el reservorio y equipo de infusión, que el reservorio esté vacío o que la insulina esté defectuosa...

Para solventarlos la bomba dispone de alarmas cuando detecta que hay algo que impide la administración de insulina. Asimismo, las bombas cuentan con símbolos en su pantalla que muestran la cantidad de insulina que queda en el reservorio y la carga de pila.

2. Infecciones cutáneas, lo cual está solucionado con el recambio del set de infusión en el tiempo recomendado (cada 2-3 días) y manteniendo las condiciones de asepsia en el momento de inserción. (15, 20-24)

También se han observado casos de irritación y/o alergia a los adhesivos, cicatrices y lipodistrofias. (15)

3. Ganancia de peso relacionado con el aumento de ingesta entre horas debido a que siempre está disponible un bolo prandial. No es un efecto adverso relacionado con la bomba en sí misma si no al uso generalizado de esta. Al contrario, al disminuir la frecuencia de hipoglucemias (debido a la flexibilidad de la terapia insulínica) disminuye la necesidad de ingerir alimentos para corregir esta hipoglucemia. Esta característica es usada por pacientes para perder peso.
4. Precio. El coste del tratamiento con bomba de insulina es mayor pero se vería compensado con los beneficios terapéuticos a largo plazo. El mejor control glucémico disminuye la frecuencia de las complicaciones vasculares que supondría un ahorro en su tratamiento crónico. Así como la disminución de los episodios de hipoglucemia severa. Muchos artículos demuestran beneficioso el balance efectividad-coste. (15, 23, 26)

5. Percepciones personales. Para algunas personas el uso de la bomba supone una mayor atadura a su enfermedad al hecho de estar las 24 horas del día, permanentemente unido al dispositivo.(15)

Conclusiones

- La diabetes es una enfermedad crónica incurable. Por esta razón mantener la salud mental del paciente es de vital importancia para conseguir una mejor adherencia y motivación. Hay que concienciarse y así, asumir el control de la enfermedad.
- Para el tratamiento correcto de la diabetes, la insulino terapia no es suficiente, también hay que prestar interés a la dieta, el ejercicio físico y entrenamiento diabetológico para obtener resultados óptimos.
- Para una misma persona, existe gran variabilidad en la sensibilidad de los tejidos periféricos a la insulina, en diferentes segmentos del día y a lo largo de la edad. Este aspecto condiciona la cantidad de hormona para cada momento que se puede programar en la bomba de insulina.
- Conseguir la administración de la dosis exacta de insulina según las necesidades del paciente, reduce el riesgo de hipoglucemias y otras complicaciones agudas (potencialmente mortales). Llevar a cabo el cálculo de la dosis es una tarea complicada porque hay que tener en cuenta varios parámetros.
- Para corregir los desajustes glucémicos es crucial que el diabético reconozca los síntomas y así actuar en consecuencia a tiempo. Por esta razón la implicación del paciente debe ser total y el autocontrol de la glucemia capilar ha de ser regular.
- La bomba de insulina permite un efecto más predecible porque se requiere un análogo de insulina de acción rápida. Por lo que se obtienen efectos es a los pocos minutos.
- Tras valorar el funcionamiento y ventajas de la bomba de perfusión continua de insulina presenta un gran beneficio con respecto a la terapia de múltiples inyecciones. Además de la libertad que proporciona, esta terapia permite un control más exacto de las glucemias, mejorando notablemente el autocontrol general y con ello la calidad de vida de estas personas, reduciendo la aparición de complicaciones a largo plazo.

Bibliografía

1. Marshall W, Bangert S, Lapsley M. Bioquímica clínica. Barcelona: Elsevier; 2013.
2. González Hernández Á. Principios de bioquímica clínica y patología molecular. Barcelona [etc.]: Elsevier; 2011.
3. Gaw A, Murphy M, Srivastava R, Cowan R, O'Reilly D. Bioquímica clínica. 5th ed. Barcelona: Elsevier España; 2015.
4. FICHA TECNICA NOVORAPID FLEXPEN 100 U/ml, SOLUCION INYECTABLE EN UNA PLUMA PRECARGADA [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [cited 13 May 2019].
5. [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [cited 13 May 2019].
6. FICHA TECNICA LEVEMIR INNOLET 100 U/ml SOLUCION INYECTABLE EN UNA PLUMA PRECARGADA [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [cited 13 May 2019].
7. FICHA TECNICA LANTUS SOLOSTAR 100 UNIDADES/ml SOLUCION INYECTABLE EN PLUMA PRECARGADA [Internet]. Cima.aemps.es. 2019 [cited 13 May 2019].
8. interna M, MIBE M, carbono T, mellitus D. Diabetes mellitus [Internet]. Ependium.com. 2019 [cited 14 May 2019].
9. Diabetes F. Bomba de insulina [Internet]. Fundaciondiabetes.org. 2019 [cited 14 May 2019].
10. Reyes J Andrés, Urquizo A. Guillermo. Hemoglobina glucosilada A1C como parámetro de control metabólico en pacientes con diabetes mellitus. Cuad. - Hosp. Clín. [revista en la Internet]. 2008 [citado 2019 Mayo 14] ; 53(2): 54-58.
11. Prat J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4400 patients observed. Diabetes Care 1998; 1:168-188 y 252 a 263
12. Montilla-Pérez Manuel, Mena-López Natalia, López-de-Andrés Ana. Efectividad de la educación diabetológica sistematizada en niños que debutan con Diabetes Mellitus tipo 1. Index Enferm [Internet]. 2012 Jun [citado 2019 Mayo 14] ; 21(1-2): 18-22.
13. Lange Karin, Swift Peter, Pankowska Ewa, Danne Thomas. Diabetes education in children and adolescents. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines. 2014; 15 (Suppl 20): 77-85.
14. Catálogo de medicamentos. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2012.
15. Apablaza Pamela, Soto Néstor, Román Rossana, Codner Ethel. Nuevas tecnologías en diabetes. Revista Médica Clínica Las Condes. 2016 March; 27 (2): 213-226.
16. Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A. Atlas de farmacología. Barcelona (España): Ed. Científicas y Técnicas; 1992.
17. Glucemia capilar [Internet]. 2019 [cited 16 May 2019].

18. Bonal de Falgás J. Farmacia clínica. Madrid: Editorial Síntesis; 1999, Volumen I(167-184).
19. Zaragoza F, Benedí J, Castillo C, Cuéllar S, de las Heras B, Delpón E et al. Avances en farmacología y farmacoterapia. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España; 2004.Módulo IV.
20. Medtronic. Fundamentos del tratamiento con Bomba de Insulina. Manual para el usuario.
21. Medtronic. Guía de inicio del Sistema MiniMed® 640G.
22. Hissa Miguel N., Hissa Ana Sofia R., Bruin Veralice M.S. de. Tratamento do diabetes mellitus tipo 1 com bomba de infusão subcutânea contínua de insulina e insulina lispro. Arq Bras Endocrinol Metab [Internet]. 2001 Oct [cited 2019 May 19]; 45(5): 487-493..
23. Levy I, Vidal M, Jansa M. Bombas de insulina. Una alternativa en el tratamiento de la DM1 [Internet]. Analesdepediatria.org. 2019 [cited 20 May 2019].
24. ¿Qué es una terapia con bomba de insulina? [Internet]. Medtronic España. 2019 [cited 20 May 2019].
25. Lacomba-Trejo Laura, Valero-Moreno Selene, Casaña-Granell Sara, Prado-Gascó Vicente Javier, Pérez-Marín Marián, Montoya-Castilla Inmaculada. Questionnaire on adaptation to type 1 diabetes among children and its relationship to psychological disorders. Rev. Latino-Am. Enfermagem [Internet]. 2018 [cited 2019 May 20]; 26: e3088.
26. Gomez A, Alfonso-Cristancho R, Orozco J, Lynch P, Prieto D, Saunders R et al. Beneficios clínicos y económicos de la terapia con bomba de insulina integrada a sistema de monitoreo continuo de glucosa en los pacientes diabéticos tipo 1 en Colombia. Endocrinología y Nutrición. 2016;63(9):466-474.