

## DIABETES MELLITUS: TRATAMIENTO Y MONITORIZACION

MV- Esp-Elber A. Soler Arias ([endovett@gmail.com](mailto:endovett@gmail.com)), Universidad de Buenos Aires, Argentina.

### I. ¿CUÁL INSULINA ELEGIR?

La terapia con insulina es necesaria para la supervivencia de la mayoría de los perros y gatos diabéticos. Sin embargo, las formulaciones de insulina varían en:

- Perfil y promedio de tiempo de acción
- Variabilidad diaria
- Método de administración

Actualmente hay dos formulaciones de insulina veterinaria (Caninsulin y Prozinc) y más de una docena de otras formulaciones "humanas" disponibles en el mercado. La evidencia en veterinaria hasta la fecha no sugiere que exista una ventaja al usar un tipo de insulina en particular que sea mejor que la otra.

Debemos elegir la insulina de forma "inteligente", lo que significa elegirla en función de un individuo y de su familia, no elegirla con base en los resultados obtenidos sobre una población en general. Sin embargo, a la hora de elegir debemos tener en cuenta algunos factores:

- a) Fisiopatología de la enfermedad en ese paciente (símil-DM1 o símil-DM2), incluyendo las enfermedades concurrentes.
- b) Factores relacionados con la insulina (duración, variabilidad, dosis, costo y disponibilidad).
- c) Tipo de tutor y familia (cumplimiento del tratamiento)
- d) Dieta (composición, frecuencia, horarios) y hábitos de ejercicio del animal (caminatas, etc.)
- e) Estrategia de monitorización (Intensa, moderada o leve)
- f) Objetivos específicos de la terapia para ese paciente (Ej. remisión)

#### **¿Es importante conocer el patrón de secreción de insulina en animales sanos?**

La secreción endógena de insulina se puede dividir en dos fases: la fase "basal", en la que la insulina se secreta continuamente a una velocidad relativamente constante a lo largo del día, y la fase de "bolos", en la que la insulina se secreta en respuesta a los nutrientes digeridos y absorbidos por el intestino. Conocer esta información es esencial a la hora de elegir una insulina, ya que podemos elegir la que más se adapte a estos patrones fisiológicos.

#### **¿El patrón de secreción de insulina en perros y gatos es igual al humano?**

En las personas, la fase de "bolo" de la insulina dura solo 2 a 4 horas y su amplitud o aumento es de 5 veces si tenemos en cuenta la línea de base.

En los perros sanos, la fase de "bolo" alcanza su punto máximo a los 30' (5 a 7 veces la basal), y puede permanecer aumentada durante 6-9 horas dependiendo de la dieta.

En los gatos sanos, la secreción de insulina "bolo" tiene una duración más larga (6 – >12h) con una sola comida. Sin embargo, cuando el gato es alimentado 4 veces al día, el aumento de insulina plasmática es mínimo y se mantiene durante todo el período de 24 horas.

#### **¿Cuál es el tratamiento para un diabético completamente deficientes en insulina?**

(Aplicable a la mayoría de los perros y algunos gatos)

Idealmente, el que imite el patrón "basal-bolo". Lamentablemente, no es una opción practica debido al costo y la necesidad de múltiples inyecciones diarias. Entonces, Cuáles son las alternativas:

1. *Elegir una insulina que imite un patrón Basal o una insulina con un patrón Bolo.* Si elegimos una insulina con un patrón tipo Bolos, esta debe ser lo más parecido al patrón fisiológico de la insulina endógena (según perro/gato). En este caso, las insulinas de acción "intermedia" como NPH [protamina neutra Hagedorn], Canininsulin o Prozinc [PZI, Zinc protamina], podrían proporcionar una mejor aproximación a la secreción de insulina en Bolo en muchos perros, respecto a las típicas insulinas de acción rápida (aspártica, Apidra), las cuales se utilizan típicamente para ese propósito en las personas diabéticas.  
Aunque la insulina Glargina U100 y Detemir son catalogadas como insulinas de larga acción, en veterinaria se utilizan generalmente como formulaciones de acción "intermedia", pero se les emplea como insulinas con un patrón Basal, dos veces al día.
2. *Elegir una formulación de acción "Intermedia" que se pueda dar cada 12 horas y que además el pico de acción sea congruente con el pico de glucemia.* Aunque las insulinas de acción "intermedia" (Ej. NPH, Canininsulin o PZI) parecen una buena opción, tienen ciertas limitaciones:
  - Alcanzan su pico máximo entre las 3-6 horas después de ser inyectada, resultando en una incongruencia con el horario del pico de absorción de la glucosa si se alimenta el animal al mismo tiempo.
  - Variabilidad diaria sustancial, lo que limita aún más la congruencia de la insulina requerida y entregada y también aumenta el riesgo de hipoglucemia.

### **¿Cuál es el tratamiento para el diabéticos parcialmente deficientes en insulina?**

(La mayoría de los gatos y algunos perros)

En pacientes con alguna función de células beta residuales, como muchos gatos diabéticos, administrar solo una insulina "basal" podría conducir a una normalización completa de las concentraciones de glucosa en sangre, si la secreción de insulina endógena postprandial es suficiente para compensar el requisito de "bolo". Esto es especialmente cierto en los gatos en los que el requisito de insulina postprandial no es requerido, debido al lento tiempo de tránsito gastrointestinal, la alimentación varias veces al día y/o la alimentación de una dieta baja en carbohidratos. En este caso, la aplicación de insulina Glargina cada 12 horas es una excelente opción.

### **¿Insulinas preparadas en suspensión o insulinas en solución?**

Las formulaciones suministradas como suspensiones: NPH, Canininsulin, PZI requieren agitarse para homogenizarse antes de cargar una dosis, lo que disminuye la previsibilidad de la dosis. Por el contrario, las insulinas en solución: insulina Glargina, Detemir y Degludec no requieren homogenización antes de aplicarse, aumentando la previsibilidad de la dosis. En general, se observa una variabilidad diaria mucho mayor cuando se utilizan suspensiones en comparación con las soluciones, como resultado de una dosis más precisa (el proceso de suspensión es inconsistente), así como de una absorción más predecible en el subcutáneo.

### **¿Administración de insulina en jeringas o el lápiz?**

Hay varias ventajas al usar el lápiz de dosificación de insulina sobre el vial de dosis múltiples y aguja de jeringa. La gente prefiere el lápiz a la jeringa por ser más fácil de usar, especialmente para aquellos con discapacidad visual o problemas de destreza. Además, se ha demostrado que los bolígrafos de inyección tienen una mejor precisión de dosificación y precisión en comparación con las jeringas de insulina.

## II. COMO DEBEMOS MONITORIZAR A UN PACIENTE DIABÉTICO

La monitorización de los diabéticos y los ajustes en la terapia con insulina deben basarse principalmente en las observaciones del tutor, y complementadas con el examen periódico en el consultorio veterinario. Estas últimas deben incluir el peso corporal, el examen físico y las concentraciones séricas de glucosa y/o fructosamina. Idealmente, la determinación de los niveles de glucosa y las curvas de glucosa deberían ser realizadas en la casa del animal a través de una muestra de sangre capilar con la ayuda de un medidor de glucosa portátil (MGP) o a través del Sistema de Monitorización Continua de la Glucosa Flash (SMCGF, FreeStyle Libre, Abbott).

### **¿Con que frecuencia realizamos los controles a un paciente con diabetes?**

Normalmente se requiere de 1 a 2 meses de tratamiento antes de lograr un control glucémico razonable y estable en un animal diabético. En algunos, el proceso es sencillo y lleva poco tiempo. En otros, los ajustes en la insulina y otros factores nunca pararán. El monitoreo periódico se utiliza para ayudar a garantizar un tratamiento seguro y eficaz. Luego del diagnóstico, se recomiendan reevaluaciones tras la 1 a 2 semana de tratamiento, luego en la 4 semana, y posteriormente cada 8 semanas. Finalmente, los perros y los gatos suelen ser examinados cada 4 meses o antes si reaparecen los signos de DM.

### **Qué debemos evaluar en el control del paciente diabético?**

Los parámetros más relevantes para la evaluación del control glucémico son las opiniones de los tutores con respecto a su mascota, específicamente el estado de la PU/PD/PP, el peso corporal y la salud general. Se enfatiza en el peso corporal, ya que los diabéticos con dosis insuficientes de insulina tienden a perder peso y los diabéticos con sobredosis de insulina a subir de peso. Los diabéticos bien controlados tienen un peso corporal estable y casi ideal. Si el tutor está satisfecho, el peso corporal es estable y el examen físico es consistente con un buen control glucémico, las pruebas adicionales (enfocadas a la glucemia) solo están dirigidas a evitar la sobredosis de insulina.

La persistencia o recurrencia de los signos clínicos o el cambio no deseado en el peso sugieren un mal control de la diabetes o la presencia de una enfermedad concurrente.

En cuanto al control glucémico, podemos emplear varias estrategias que van desde las mediciones aisladas de la glucosa en casa a través de un medidor portátil de glucosa sanguínea (MPG), curvas de glucosa en sangre (CGS), monitorización de glucosa en orina, determinación de proteínas glicosiladas como la fructosamina o la hemoglobina glicosilada (HbA1c), y el empleo de los Sistemas de Monitorización Continuos de la Glucosa (SMCG) para lograr descubrir y evitar periodos de hipoglucemia.

*“Es importante recordar que ni la normo glucemia ni la fructosamina normal o la HbA1c deben ser el objetivo terapéutico cuando se trata a perros o gatos con DM”*

Las concentraciones de glucosa en sangre en animales con DM bien controlados fluctúan entre el umbral normal y ligeramente por encima del umbral renal. Los perros y gatos bien controlados suelen tener una hiperglucemia moderada a lo largo del día.

### **¿Una sola muestra con un medidor portátil de glucosa sanguínea (MPG) es suficiente?**

La sangre capilar se puede obtener utilizando dispositivos de lanceta en varios sitios: cara interna de la oreja, mucosa del labio superior o la almohadilla de la pata. Los tutores deben estar completamente familiarizados con su MGP. Un buen momento para introducir el concepto de monitoreo en el hogar es a partir de la 2 semana de tratamiento. Para ese momento, el tutor estará familiarizado con la DM

y el uso de la aplicación de insulina. La glucosa en sangre debería medirse antes de cada aplicación de insulina y de administrar el alimento (mañana y tarde). Este esquema, solo permite sospechar de un tiempo muy corto o muy largo de la acción de la insulina en caso de valores muy elevados o muy bajos de la glucosa, respectivamente. La hiperglucemia de rebote y la resistencia a la insulina no pueden ser diferenciadas de esta manera.

Una sola medición de la glucosa en sangre rara vez es útil para controlar la DM, con la excepción de encontrar un resultado bajo, siempre indicativo de una sobredosis. Las mediciones únicas de glucosa pueden ser suficientes cuando el tutor percibe normalidad en los signos del perro, el examen físico es normal y las concentraciones séricas de fructosamina son indicativas de un buen control glucémico (por ejemplo, menos de 100  $\mu\text{mol/L}$  por encima del rango de referencia superior del laboratorio). En tales casos, las concentraciones de glucosa entre 180 y 250  $\text{mg/dL}$  en el momento de la inyección de insulina son consistentes con un buen control. De los MPG veterinarios, el AlphaTRAK y VetMate han mostrado ser precisos con un valor estable del hematocrito. Si hay alguna duda con respecto a la precisión, las mediciones se pueden comparar con los resultados de laboratorio.

### ¿Son útiles las curvas de glucosa?

En medicina veterinaria, las curvas de glucosa en sangre (CG) se han utilizado tradicionalmente para estudiar el efecto de la insulina exógena. Sin embargo, las CG no solo reflejan el efecto de la insulina exógena que aplicamos, sino también el efecto de la insulina endógena en caso de estar presente, las hormonas contrarreguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas, cortisol [estrés]), los efectos de la alimentación (tipo, frecuencia, tránsito intestinal) y el ejercicio. Por lo tanto, su reproductibilidad día a día varía acorde a los cambios en uno o más de los anteriores factores mencionados.

Si son tan variables día a día, ¿Cuál es su utilidad?

Una CG permite al veterinario determinar:

- Si la insulina administrada es efectiva
- Identificar el nadir o la tendencia del nadir de glucosa
- Duración del efecto de la insulina
- Grado de fluctuación de las concentraciones de glucosa en sangre.

En DM bien controlado, las concentraciones de glucosa deben permanecer **entre 80 y 250-300**  $\text{mg/dL}$ . La eficacia de la insulina se evalúa, en parte, determinando la diferencia entre las concentraciones más altas y más bajas de glucosa. Los parámetros más importantes son la glucosa nadir y la duración del efecto de la insulina. La glucosa nadir debería, idealmente, estar entre **80 y 150  $\text{mg/dL}$** . Un nadir más bajo puede ser causado por sobredosis de insulina, superposición excesiva de la acción de la insulina (común si se utilizan análogos de insulina de acción prolongada), períodos prolongados sin comida (el perro se negó a comer en el hospital) o ejercicio extenuante. Un nadir de glucosa **>160  $\text{mg/dL}$**  puede ser causado por una dosis insuficiente de insulina, resistencia a la insulina (Ej. > 1.5 U/kg por inyección) y problemas técnicos atribuibles a los tutores.

La duración de la acción de la insulina:

1. La duración es el tiempo desde la inyección de la insulina hasta que ocurre el nadir de glucosa y va hasta cuando la concentración de glucosa supera los 250  $\text{mg/dL}$ .
2. Duración corta (Ej. <8 horas), generalmente se muestran signos de DM.
3. Duración larga (Ej. >14 horas), el riesgo de hipoglucemia es mayor.

La falta de coherencia en los resultados de CG puede crear frustración al tutor. Cuando el cambio de dosis deba realizarse, éste no debe exceder el 10 % al 25 %. Sin embargo, en caso de hipoglucemia, la dosis debe reducirse en aproximadamente un 50 %. Las dosis de insulina no deben modificarse con más frecuencia que cada 5 a 7 días, excepto en la hipoglucemia.

Aunque muchos autores describen la realización de las CG en la clínica, estas son preferibles de hacer en casa a través de un MGP o preferentemente con el SMCG. Las determinaciones de la glucosa se llevan a cabo cada 2 horas a lo largo del día, comenzando antes de la primera aplicación de insulina de la mañana hasta la de la noche inclusive. La falta de apetito afecta los resultados de la CG.

### **¿Es útil el empleo de fructosamina para monitorización del tratamiento?**

El empleo de la fructosamina refleja el control glucémico en el 50% de perros con diabetes, por lo que su empleo como único indicador del control glucémico es inapropiado. Este debe correlacionarse con los signos clínicos y el examen físico. Existe una amplia variación en los rangos de referencia, por lo que cada laboratorio deberá establecer su propio valor. Lo ideal es que la fructosamina sérica esté ligeramente por encima del rango de referencia. Un valor de fructosamina sérica dentro de los intervalos de referencia (especialmente en la mitad inferior) es sugerente de episodios prolongados de hipoglucemia debidos a una sobredosis de insulina. La utilidad real de la fructosamina radica en establecer una concentración basal de proteína glicada para un paciente individual y luego poder monitorizar su tendencia individual en el tiempo.

### **Monitoreo de glucosa en orina**

El tutor puede controlar la glucosa en la orina. Es aceptable una pequeña cantidad de glucosa en la orina, con algún negativo ocasional. Sin embargo, la ausencia persistente de glucosa puede indicar una sobredosis de insulina o un excelente control glucémico. No se debe ajustar la dosis de insulina sobre la base de la glucosa en la orina de la mañana porque esto comúnmente conduce a una sobredosis de insulina y aumenta la probabilidad de hipoglucemia.

### **Sistema continuo de monitorización de la glucosa flash (SCMGF)**

Los SCMGF se emplean de forma rutinaria en perros y gatos diabéticos para controlar las concentraciones de glucosa sin necesidad de realizar extracciones de muestras repetidas de sangre. El SCMGF mide la concentraciones de glucosa intersticial (IG) con una buena correlación con la glucosa en sangre. El SCMGF (Freestyle Libre (Abbott), producido para humanos, consiste en un sensor pequeño, redondo, desechable y resistente al agua que mide continuamente la glucosa en el fluido intersticial por medio de un pequeño filamento de 5 mm de largo × 0,4 mm de ancho, que permanece insertado en el subcutáneo. El SCMGF genera información cada minuto, y las lecturas se almacenan automáticamente en intervalos de 15 minutos durante un máximo de 14 días. Las concentraciones intersticiales de glucosa se muestran cuando el sensor se escanea de forma inalámbrica con un teléfono inteligente. Luego, el teléfono inteligente muestra las últimas 8 horas de información sobre glucosa, incluida la glucosa actual, un gráfico de tendencia y una flecha de tendencia que indica la dirección de la concentración actual de glucosa del paciente con respecto a los resultados anteriores. Las lecturas de FGMS son menos precisas para las concentraciones de glucosa <90 mg/dl) y la precisión parece verse afectada por el grosor de la piel, siendo más impreciso en perros con piel más delgada (<5 mm). Este sistema permite hacer una curva de glucosa a lo largo del día y la noche, mostrando la tendencia del nadir y de los episodios de hipoglucemia más fácilmente y de manera más completa que con un MGP. Con el FGMS, los datos de glucosa se almacenan en la nube y son fácilmente visibles para el médico a través de LibreView (el sitio web de FreeStyle Libre).