

## Intensificación con mezclas

Alberto Moreno Carazo

Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario de Jaén

Las insulinas premezcladas son uniones estables de una insulina soluble regular humana o de un análogo de insulina de acción rápida (AIAR), lispro o aspart, con insulina de acción retardada humana (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]) o lispro unida a protamina (*neutral protamine lispro* [NPL]), en una proporción variable con objeto de obtener un perfil de acción bifásico: prandial, por su componente de análogo de rápida o de regular humana, y prolongado, por su componente de NPH o NPL.

Las insulinas premezcladas evitan la necesidad de realizar mezclas manuales con sus posibles errores, facilitando por tanto la administración de insulina al paciente. Permiten pautas menos complejas frente a la insulinización bolo basal, aunque sacrificando la flexibilidad y en ocasiones el objetivo compuesto de eficacia frente a riesgo de hipoglucemias.

### RAZONES PARA LA INSULINIZACIÓN PRANDIAL

Como escalón terapéutico en la diabetes mellitus (DM) tipo 2, la insulinización se recomienda cuando los agentes orales han fracasado para mantener el objetivo de glucemia deseable, debido a la progresión en la destrucción funcional de la célula  $\beta$  mientras se mantiene o incrementa la resistencia a la acción de la insulina.

La mayoría de las guías recomiendan asociar insulina basal a los fármacos antidiabéticos orales como el método más sencillo de insulinización comenzando con dosis bajas y ajuste progresivo. Sin embargo, la capacidad de alcanzar valores dentro de objetivos de control metabólico está a menudo limitada por la progresiva alteración de la segunda fase de la secreción de insulina, que provoca que la glucemia posprandial pueda continuar elevándose, o porque la contribución de la glucemia posprandial es relevante en los valores de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ). En algunos estudios, además, la hiperglucemia posprandial es un marcador independiente de riesgo cardiovascular y, por tanto, debería considerarse un objetivo terapéutico.

### ESCENARIOS DE USO DE MEZCLAS DE INSULINA

La presencia de un componente prandial en las insulinas premezcladas permite su utilización en las situaciones de hiperglucemia posprandial que ocurren tanto en el contexto de la historia natural de la DM como en situaciones inducidas por factores externos (exceso de hidratos de carbono [HC] en las comidas, corticoides, etc.).

En casos donde la insulinización basal no ha sido suficiente o se prevé que no lo será, la intensificación puede realizarse con múltiples abordajes, desde la más actual adición de fármacos con menor riesgo de ganancia de peso e hipoglucemias ( $\alpha$ -glucosidasa,  $\alpha$ -glucosidasa, DPP-4 y GLP-1) hasta con insulinas prandiales, bien en forma de premezclas, AIAR o incluso insulina regular humana.

### INICIO DE INSULINIZACIÓN EN PACIENTES CON INSUFICIENTE CONTROL CON ANTIDIABÉTICOS ORALES

En este escenario, la insulinización con mezclas es más compleja que la asociación convencional de insulina basal, generalmente en forma de análogo nocturno manteniendo los fármacos orales, porque supone un aumento del número de inyecciones y de autoanálisis. La frecuencia de hipoglucemias, la dosis de insulina y la ganancia de peso son mayores.

Las ventajas son una mayor potencia hipoglucemiantes superior a la basal en la mayoría de los ensayos y en los metaanálisis realizados, especialmente cuando partimos de muy mal control metabólico ( $HbA_{1c} > 8,5-9\%$ ), y también una mayor durabilidad del control metabólico. En estos casos de muy mal control, la alternativa de iniciar directamente una insulinización con basal y una o varias dosis de AIAR podría ser superior a las premezclas en cuanto al riesgo de hipoglucemias y ganancia ponderal.

**INTENSIFICACIÓN DE LA INSULINIZACIÓN**

**Frente a pauta basal plus**

La pauta basal plus parte de la premisa de que, tras controlar la glucemia basal, si se deteriora el control glucémico lo hará de manera predominante por la glucemia posprandial de alguna de las comidas principales, lo que nos permitirá añadir de manera cómoda para médico y paciente (solo dos inyecciones diarias) un AIAR en la comida con cifras más altas posprandiales o de mayor cantidad de HC, a la espera de que se necesite añadir nuevos bolos prandiales hasta llegar a una pauta compleja de insulina bolo basal.

Aunque en determinados pacientes esta escalada terapéutica es posible, muchos pacientes que fracasan con basal presentan una hiperglucemia posprandial constante durante el día, por lo que las pautas de insulina premezclada que añaden al menos dos insulinas prandiales y un cierto efecto de la dosis retardada de la mañana en la comida son más potentes sin aumento de riesgo de hipoglucemias ni diferencias

en ganancia de peso o calidad de vida en los estudios *head to head*.

**Frente a pauta bolo basal**

La pauta bolo basal constituye el tratamiento insulínico de referencia en la sustitución de insulina. En la DM tipo 1 más del 90 % de los pacientes presenta este tipo de reemplazo que mimetiza de manera más fisiológica la secreción de insulina, es una pauta flexible con los horarios y la distribución de la toma de alimentos y si se acompaña de cálculo de raciones de HC difícilmente puede ser mejorada por ninguna otra pauta. Es asumible que de manera similar ocurrirá en la DM tipo 2.

Sin embargo, con frecuencia la insulinización en la DM tipo 2 no ocurre en una situación de déficit total de insulina endógena, por lo que mimetizar fisiológicamente el reemplazo de insulina puede ser subrogado a otras variables de comodidad y aceptación por el paciente, adaptación a mayor número de tomas o menores necesidades de educación.

**Tabla 1.** Resumen de indicaciones mezclas de insulinas

INDICACIONES	Ventajas	Desventajas	Dosis/pauta
<b>Fracaso con ADO</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A1c &gt; 8,5 %</li> <li>• Predominio de GPP</li> <li>• Obj. GB no posible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Eficacia frente a basal</li> <li>↑ Durabilidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Hipoglucemias</li> <li>↑ Peso</li> <li>Escalada terapéutica posterior</li> </ul>	Dosis 0,3 u/kg Mix 25/30 2/3- 0-1/3 Dosis 5/10 u -0-5/10 u Mix 25/30
<b>Intensificación basal</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frente a basal plus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↑ Eficacia = Hipoglucemias = Calidad de vida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Escalada terapéutica posterior</li> <li>↑ Peso</li> </ul>	Dosis previa basal Mix 25/30 1/2-0-1/2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frente a bolo basal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Complejidad</li> <li>↓ Número de inyecciones</li> <li>↓ Autoanálisis</li> <li>↓ Necesidad de educación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↓ Eficaz = Hipoglucemias = Peso</li> <li>Ajuste estrecho</li> </ul>	Dosis previa basal/ normalmente > 0,5 u/kg 1/3-1/3-1/3 Mix 50-Mix 50-Mix 50 Mix 50-Mix 50-Mix 25/30
<b>Situaciones especiales</b>			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Corticoides especialmente de acción intermedia en dosis única mañana en pacientes con ADO ± basal</li> </ul>	Perfil fisiológico	No estudios relevantes	Dosis Prednisona 10 mg...0,1 u/kg Prednisona 0 mg...0,2 u/kg ..... 40 mg...0,4 u/kg Basal + Mix 50 en desayuno y/o comida
<ul style="list-style-type: none"> <li>• DM1</li> <li>• DM2 con insulinopenia grave</li> </ul>	Mezclas asociadas a pauta bolo basal	Variabilidad	Dosis 0,5-1 u/kg Mix 50/70-AIAR- AIAR/L Mix 50/70-Mix 50/70-AIAR/L R--MIX 50/70-AIAR/L

ADO: antidiabéticos orales; AIAR: análogo de insulina de acción rápida; DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2; GB: glucemia basal; GPP: glucemia posprandial; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; L: análogo de insulina lento.

El avance desde la insulinización basal añadiendo AIAR prandiales se ha mostrado como la mejor estrategia a largo plazo frente a intensificación de mezclas o añadir basal a pautas con solo AIAR, con una eficacia similar con menos hipoglucemias y ganancia de peso.

En la comparación directa de pautas complejas de premezclas (tres inyecciones) frente a bolo basal con AIAR y análogos de insulina de acción lenta, estas últimas muestran superioridad, aunque menor de la esperada, con el 0,22 % de mayor reducción de HbA<sub>1c</sub>, sin diferencias en hipoglucemias ni peso. En el paciente individual en el que la aplicación de la pauta bolo basal sea poco aceptable por la incapacidad

del diabético o de los medios para una suficiente educación, por el aumento del número de inyecciones de insulina, de autoanálisis y del autocontrol necesario o por la adherencia a múltiples tomas de HC, la alternativa de pautas de insulina premezcladas determina un abordaje con escasa desventaja en el control metabólico y sin más riesgo de hipoglucemias y ganancia de peso, especialmente si el paciente realiza comidas y suplementos en horarios relativamente fijos.

#### **PUNTOS CLAVE**

---

Ver el resumen de indicaciones (tabla 1).