

# Adaptación y desarrollo de los algoritmos de insulinización

Sara Artola Menéndez<sup>1</sup>, Josep Franch Nadal<sup>2</sup>, Esmeralda Martín González<sup>3</sup>, Francisco Javier García Soidán<sup>4</sup>, Juan José Gorgojo Martínez<sup>5</sup>, Albert Goday Arno<sup>6</sup>, Jorge Navarro Pérez<sup>7</sup>, Gustavo Mora Navarro<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Centro de Salud Hereza, Leganés (Madrid). <sup>2</sup>Área Básica de Salud Raval Sud, Barcelona. <sup>3</sup>Hospital Severo Ochoa, Leganés (Madrid). <sup>4</sup>Centro de Salud Porriño, Vigo (Pontevedra). <sup>5</sup>Fundación de Alcorcón, Madrid. <sup>6</sup>Hospital del Mar, Barcelona. <sup>7</sup>Centro de Salud Salvador Pau, Valencia. <sup>8</sup>Centro de Salud Alpes, Madrid

Las personas con diabetes tipo 2 (DM2) pueden necesitar insulina en algún momento a lo largo de su vida para el tratamiento de su enfermedad, bien de manera permanente o bien de forma transitoria, para superar descompensaciones agudas. Por tanto, deberán conocer su manejo para que, llegado el momento, se encuentren capacitadas para hacer un uso adecuado. Este aprendizaje debería incluirse de forma natural en el programa de educación terapéutica para personas con DM2, ya que en diversos ensayos clínicos se ha demostrado el efecto beneficioso y la seguridad del tratamiento con insulina a largo plazo<sup>1,2</sup>.

Lo habitual en pacientes con DM2 es comenzar el tratamiento con insulina cuando debido a la natural progresión de la enfermedad ya no se consigue un control adecuado con el uso de tratamiento no insulínico, anti-diabéticos orales o análogos del *glucagon-like peptide-1* (GLP-1), y como consecuencia se requiere el uso de insulina de manera permanente.

Sin embargo, existen algunas circunstancias que nos obligan a comenzar el tratamiento desde el inicio con insulina, como ocurre cuando aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o hiperglucemia grave acompañada de síntomas (tabla 1).

También existen múltiples circunstancias en las que se requiere insulinizar temporalmente a los pacientes, como es el caso de las descompensaciones hiperglucémicas agudas, el embarazo o la presencia de enfermedades intercurrentes graves (tabla 1). En estos casos hay que tener en cuenta que, una vez resuelta la causa que hizo precisa la insulinización, es posible retirar la insulina y pasar al tratamiento no insulínico en la mayor parte de los casos.

Las guías de práctica clínica (GPC) nos presentan unas recomendaciones basadas en la evidencia para ayudar a los

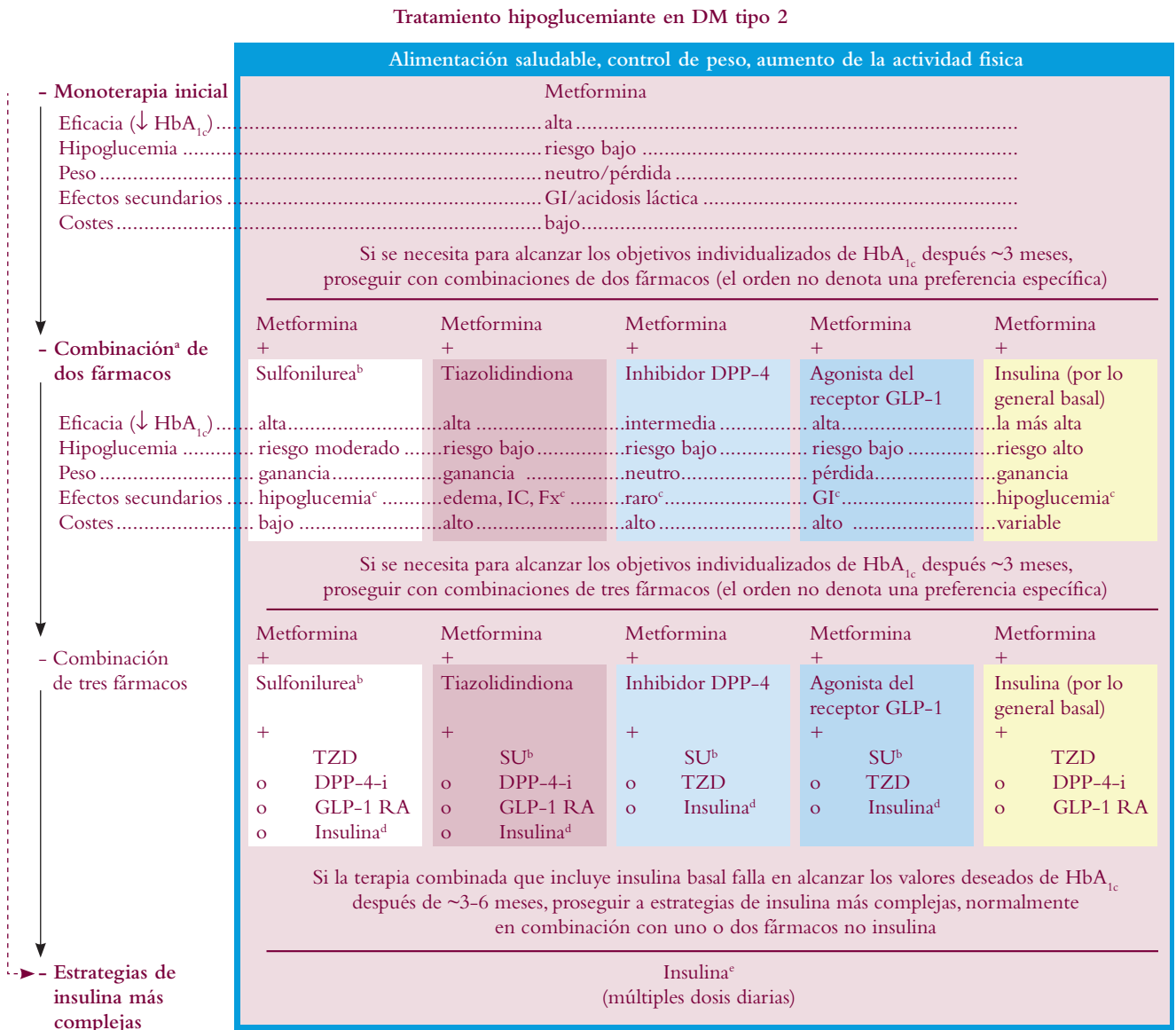
**Tabla 1.** Indicaciones de insulinización en pacientes con diabetes tipo 2

1. Fracaso de la terapia no insulínica (antidiabéticos orales o análogos del GLP-1), a pesar de estar combinados en dosis plenas
2. Descompensaciones hiperglucémicas agudas: cetoacidosis, complicación hiperosmolar
3. Enfermedades intercurrentes:
  - Sepsis
  - Infarto agudo de miocardio
  - Cirugía mayor
  - Traumatismo grave
  - Intolerancia oral
  - Insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda
4. Embarazo
5. Pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica
6. Cetonuria intensa

GLP-1: *glucagon-like peptide-1*.

clínicos a seleccionar la mejor estrategia posible en el manejo de una enfermedad o su tratamiento. En el caso de la insulinización, la GPC más difundida es la que estableció el Consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) en 2006<sup>3</sup>, recientemente actualizado<sup>4</sup>, y que tomaremos como referencia. En este consenso se recomienda iniciar en todos los diabéticos tipo 2 desde el diagnóstico el tratamiento con medidas higiénico-dietéticas y metformina (figura 1). En este aspecto existe cierta controversia, ya que no todos los grupos de expertos coinciden en la recomendación de iniciar el tratamiento con metformina desde el diagnóstico, sino que en principio recomiendan comenzar únicamente con los cambios en el estilo de vida e introducir la metformina cuando el control empeora<sup>5-8</sup>.

**Figura 1.** Algoritmo terapéutico de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes 2012



DM: diabetes mellitus; DPP-4: dipeptidil peptidasa; DPP-4-i: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; Fx: fracturas óseas; GI: gastrointestinales; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; GLP-1 RA: agonista del receptor del GLP-1; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; SU: sulfonilurea; TZD: tiazolidindiona.

<sup>a</sup>Considerar como tratamiento inicial en pacientes con muy mal control (HbA<sub>1c</sub> > 9 %).

<sup>b</sup>Considerar el uso de repaglinida en pacientes con horario de comida irregular y que desarrollan hipoglucemia tardía con SU.

<sup>c</sup>Posibilidad de otros efectos adversos y riesgos.

<sup>d</sup>Habitualmente una insulina basal (NPH, glargina o detemir).

<sup>e</sup>Mantener si no está contraindicado el tratamiento con metformina.

Modificado de ADA/EASD. Diabetes Care 2012;35:1364-79.

Con el paso del tiempo, debido a la progresiva evolución de la enfermedad, el control se irá deteriorando, por lo que tendrá que intensificarse el tratamiento. Cuando esto ocurre, y continuando con las recomendaciones del Consenso de la

ADA/EASD, es precisa la adición de un segundo fármaco a la metformina. En este caso se podrá añadir un segundo fármaco oral o inyectable de los siguientes grupos terapéuticos: sulfonilureas, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4

(DPP-4), glitazonas, análogo del GLP-1 o insulina. La elección deberá hacerse teniendo en cuenta las características y preferencias del paciente, por lo que habrá que considerar una serie de parámetros, como son su edad, su situación ponderal, el riesgo de hipoglucemia y la presencia de comorbilidades o complicaciones, de tal manera que si presenta un riesgo elevado de hipoglucemias es preferible utilizar un inhibidor de la DPP-4, un análogo del GLP-1 o la pioglitazona, pero si lo que queremos es evitar que aumente de peso sería preferible añadir un inhibidor de la DPP-4 o un análogo del GLP-1 y, por último, si preferimos utilizar una opción más económica sería preferible añadir una sulfonilurea o insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*).

Del mismo modo que tendremos en cuenta las características del paciente a la hora de elegir los fármacos que ha de utilizar, también lo tendremos en cuenta a la hora de marcar el objetivo de control que se ha de alcanzar, y en este caso, además de la edad del paciente, el riesgo de hipoglucemia y la presencia de comorbilidades y/o complicaciones, también tendremos en cuenta la duración de la enfermedad y la situación psicológica y socio-económica del paciente (figura 2)<sup>9</sup>.

Cuando con el tiempo sea insuficiente el tratamiento con dos fármacos, se puede optar por añadir un tercer fármaco oral, un análogo del GLP-1 o una dosis de insulina basal.

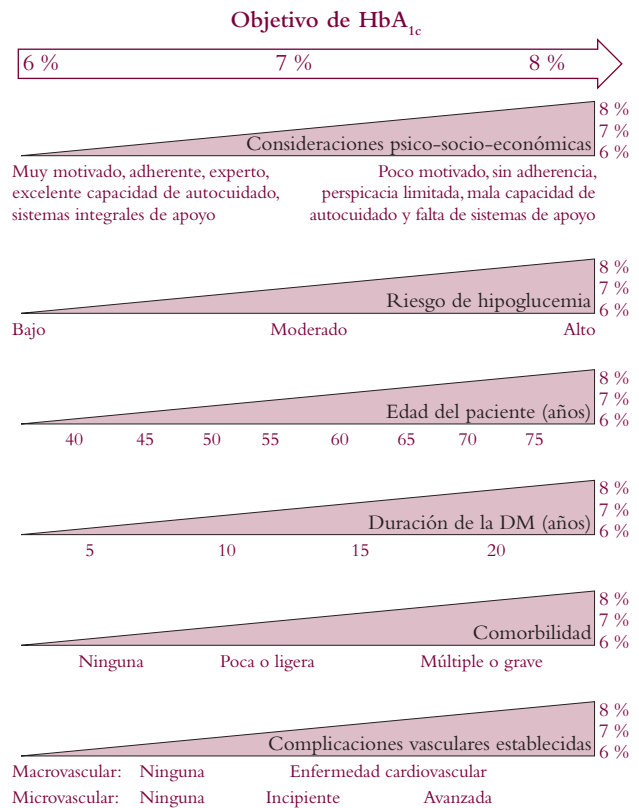
Por último, cuando todas las opciones anteriores sean insuficientes, será preciso recurrir al último paso, que consiste en la insulinización en múltiples dosis, además de la metformina.

Para controlar la eficacia del tratamiento se recomienda realizar una determinación de hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) cada tres meses hasta que su valor sea menor del objetivo propuesto para cada paciente (por lo general, HbA<sub>1c</sub> < 7 %); posteriormente, sería suficiente una determinación de la HbA<sub>1c</sub> cada seis meses.

## INICIO Y AJUSTE DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

Lo habitual en personas con DM2 es añadir una dosis de insulina basal al tratamiento no insulínico (antidiabéticos orales o análogo del GLP-1) cuando con estos no se consigue un control adecuado (tabla 2). Se recomienda mantener siempre que sea posible el tratamiento con metformina conjuntamente con la insulina basal, y es opcional la continuidad del resto de los fármacos. Cuando no

**Figura 2.** Objetivo individualizado de control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2



DM: diabetes mellitus; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada. Modificado de Isamil-Beigi F, et al. Ann Intern Med 2011;154: 554-59.

se alcance el objetivo de control tras haber añadido y ajustado una dosis de insulina basal, se añadirá preferentemente una dosis de insulina prandial (rápida) en aquella comida en que la glucemia posprandial sea más elevada. También podría realizarse un cambio de pauta utilizando dos dosis de insulina premezclada. Por último, cuando no sean suficientes dos dosis de insulina (generalmente una dosis de insulina basal más otra de insulina rápida) para conseguir un control adecuado, se recomienda la adición de una segunda o una tercera dosis de insulina rápida en aquellas comidas que aún no la recibían (figura 3)<sup>4</sup>.

En el momento de iniciar el tratamiento con insulina basal, se recomienda hacerlo con una dosis de insulina intermedia (NPH o NPL [*neutral protamine Lispro*]) por la noche o con un análogo de insulina prolongada (glargina o detemir) a cualquier hora (tabla 2). La dosis inicial recomendada es de 10 unidades o 0,2 UI/kg/día (figura 4).

Posteriormente, es preciso ir ajustando esa dosis de insulina hasta conseguir un control adecuado. El parámetro

**Tabla 2.** Recomendaciones para la insulinización en pacientes con diabetes tipo 2

1. La adición de insulina basal al tratamiento previo con antidiabéticos orales es el paso más simple, seguro y eficaz
2. La elección de un análogo de insulina de acción prolongada frente a insulina NPH se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas<sup>10</sup>. En algunos estudios se ha asociado el uso de insulina detemir con una menor ganancia de peso
3. La principal diferencia entre los análogos de insulina de acción prolongada es la duración de acción y la dosis: insulina glargina puede administrarse una vez al día y en cualquier momento, e insulina detemir puede administrarse una o dos veces al día. La menor potencia molar de la insulina detemir hace que las dosis eficaces deban ser mayores que las de las insulinas NPH o glargina
4. Cuando el tratamiento con insulina basal más antidiabéticos orales es insuficiente, se recomienda introducir insulina prandial (regular o análogos de acción rápida), inicialmente con la comida que mayor excursión glucémica induzca
5. Siempre que no haya contraindicación, se mantendrá la metformina en combinación con la insulina. También pueden utilizarse conjuntamente con metformina e insulina las sulfonilureas, pioglitazona, inhibidores de la DPP-4 y análogos del GLP-1, dependiendo de las características de los pacientes. En pautas que utilicen insulina prandial, se suprimirán los secretagogos
6. La monitorización de la HbA<sub>1c</sub> se recomienda cada tres meses hasta que se alcance el objetivo propuesto (como norma general, HbA<sub>1c</sub> < 7 %). Después, es suficiente el control cada seis meses
7. La triple terapia oral se puede usar. Sin embargo, es preferible la insulinización basal y la terapia intensiva con insulina, fundamentalmente por su eficacia
8. Los pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria deben insulinizarse inicialmente

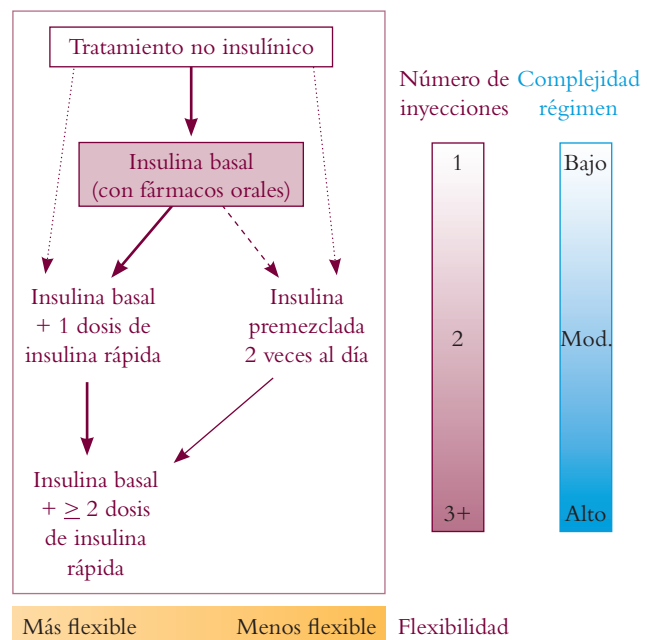
DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; GLP-1: *glucagon-like peptide-1*; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

que utilizaremos para guiarnos en el ajuste de la insulina basal es la glucemia capilar en ayunas y nuestro objetivo será reducirla por debajo de 130 mg/dl (tabla 3)<sup>11</sup>. Para realizar el ajuste se instruirá al paciente o a su cuidador para que incrementen la dosis de insulina basal en 2 UI cada tres días mientras el valor de la glucemia en ayunas sea superior a 130 mg/dl. Si partimos de valores de glucemia en ayunas superiores a los 180 mg/dl, se podrá aumentar la dosis de insulina en 4 UI cada tres días, con el fin de conseguir el ajuste en menor espacio de tiempo<sup>3,12</sup>.

Una vez que consigamos valores de glucemia capilar en ayunas inferiores a los 130 mg/dl, se determinará al cabo de dos a tres meses la HbA<sub>1c</sub>. Si su valor es menor del objetivo marcado de manera individualizada para nuestro paciente, no haremos más modificaciones, pero en caso de que sea mayor habría que realizar un perfil glucémico de seis puntos (antes y dos horas después de las tres comidas), con el fin de encontrar desajustes en otros momentos a lo largo del día, lo cual suele producirse en las glucemias posprandiales.

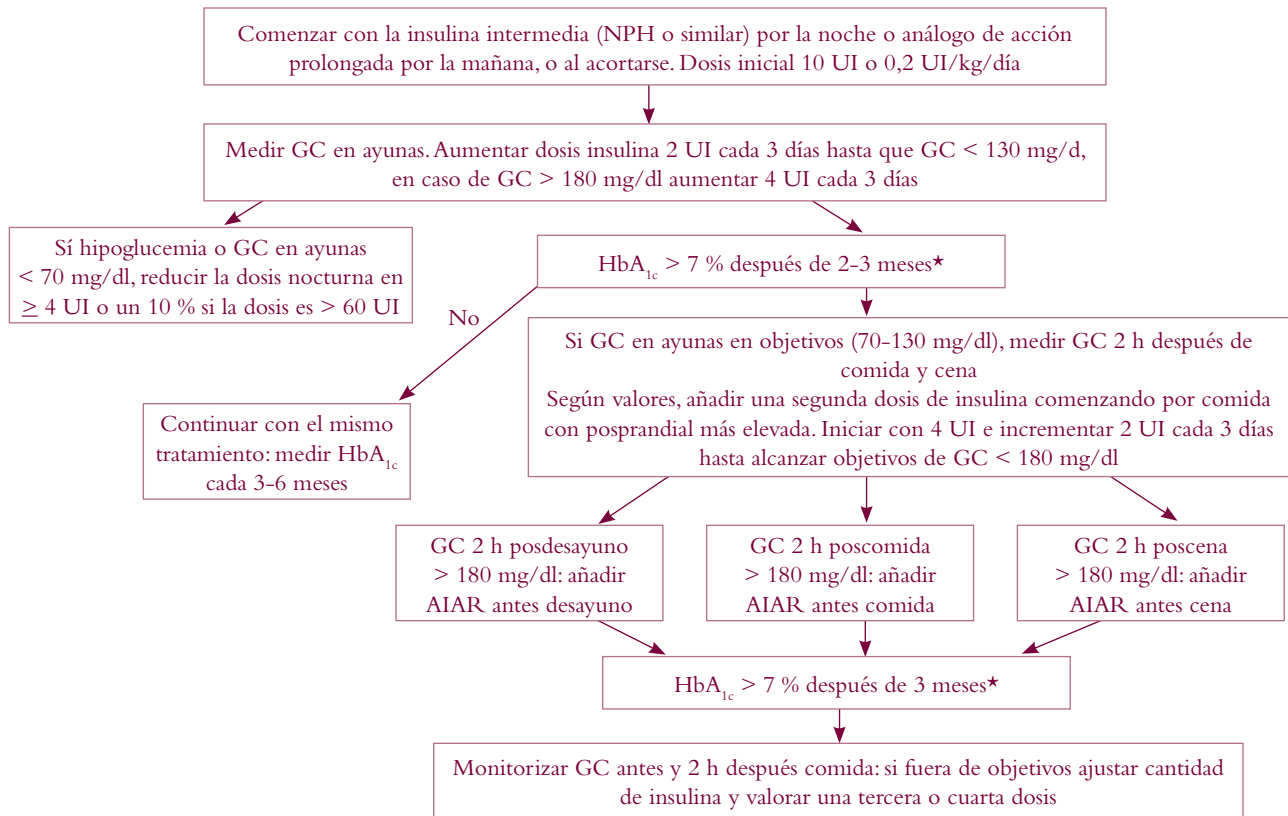
Para conseguir un buen control de las hiperglucemias posprandiales, es preciso añadir insulina rápida antes de

**Figura 3.** Estrategia de insulinización secuencial en la diabetes tipo 2



ADA-EASD, Diabetes Care 2012;35:1364-79.

**Figura 4.** Algoritmo de inicio y ajuste del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes tipo 2



AIAR: análogo de insulina de acción rápida; GC: glucemia capilar; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.  
 \*La cifra de HbA<sub>1c</sub> ≥ 7% es orientativa, debe individualizarse en función de la edad, la esperanza de vida y la comorbilidad.

**Tabla 3.** Objetivos de control glucémico: hemoglobina glucosilada, glucemia en ayunas y posprandial (American Diabetes Association)

Control glucémico	ADA <sup>+</sup>
HbA <sub>1c</sub> (%)	< 7,0
GPA (mg/dl)	70-130
GPP (mg/dl)	< 180

+Los objetivos deben personalizarse basándose en:

1. Duración de la diabetes
2. Edad/expectativas de vida
3. Comorbilidades
4. Presencia de enfermedad cardiovascular o complicaciones microvasculares avanzadas
5. Pacientes sin capacidad para detectar hipoglucemias
6. Consideraciones particulares

La GPP debe ajustarse si no se alcanza el objetivo de HbA<sub>1c</sub> una vez controlada la GPA

ADA: American Diabetes Association; GPA: glucemia en ayunas; GPP: glucemia posprandial; HbA<sub>1c</sub>: hemoglobina glucosilada. American Diabetes Association (ADA). Diabetes Care 2012;35 (suppl 1):s11-63.

aquellas comidas en que se producen estas elevaciones, ya sea mediante una dosis de insulina rápida o utilizando mezclas de insulina (tabla 4). El objetivo es reducir la glucemia posprandial por debajo de los 180 mg/dl. Como ya hemos mencionado con anterioridad, el consenso de la ADA/EASD recomienda de manera preferente añadir en primer lugar una dosis de insulina rápida en aquella comida en que la glucemia posprandial es más elevada, comenzando con 4 UI y aumentando su dosis en 2 UI cada tres días hasta conseguir un buen control de la glucemia posprandial correspondiente (< 180 mg/dl) (figura 4)<sup>3,4,11</sup>. Posteriormente se repetirá la determinación de la HbA<sub>1c</sub> al cabo de dos o tres meses y, si su valor continúa por encima del objetivo propuesto, se añadirán una segunda e incluso una tercera dosis de insulina rápida en las restantes comidas, de manera similar a como se inició y ajustó la primera dosis de insulina rápida. Esta es la llamada pauta de insulización basal-plus<sup>3,4,13</sup>. En aquellos pacientes en los que no sea preciso realizar un control óptimo y que una vez informados así lo prefieran, el uso de dos dosis de una insulina premezclada puede ser una opción aceptable.

**Tabla 4.** Insulinas disponibles en España en 2012

Insulina		Viales	Jeringa precargada (bolígrafos)*	Inicio	Pico máximo	Duración	Aspecto	
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart <sup>a</sup>	NovoRapid <sup>®</sup>	NovoRapid FlexPen <sup>®</sup>	10-15 m	1-2 h	3-5 h	Claro
		Lispro <sup>a</sup>	Humalog <sup>®</sup>	Humalog KwikPen <sup>®</sup>				
	Glulisina <sup>a</sup>	Apidra <sup>®</sup>	Apidra Solostar <sup>®</sup>					
	Rápida	Actrapid <sup>®</sup> Humulina Regular <sup>®</sup>	Actrapid Innolet <sup>®</sup>	30 m	2-4 h	6 h	Claro	
Basales	Intermedias	NPH	Insulatard <sup>®</sup> Humulina NPH <sup>®</sup>	Insulatard FlexPen <sup>®</sup> Humulina NPH KwikPen <sup>®</sup>	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio
		NPL <sup>a</sup>		Humalog Basal KwikPen <sup>®</sup>	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio
	Prolongadas	Glargina <sup>a</sup>	Lantus <sup>®</sup>	Lantus Solostar <sup>®</sup>	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
		Detemir <sup>a</sup>		Levemir FlexPen <sup>®</sup> Levemir Innolet <sup>®</sup>	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro
Mezclas**	Rápida + NPH	Mixtard 30 <sup>®</sup> Humulina 30/70 <sup>®</sup>	Mixtard 30 Innolet <sup>®</sup> Humulina 30/70 KwikPen <sup>®</sup>	30 m	Doble	12 h	Turbio	
	Aspart + NPA***		NovoMix 30 FlexPen <sup>®</sup> NovoMix 50 FlexPen <sup>®</sup> NovoMix 70 FlexPen <sup>®</sup>	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	
	Lispro + NPL		Humalog Mix 25 KwiKPen <sup>®</sup> Humalog Mix 50 KwikPen <sup>®</sup>	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	

<sup>a</sup> Análogo de insulina.

\* **Plumas o bolígrafos:** su nombre consta de dos palabras: la primera se refiere al nombre comercial de la insulina; la segunda es el nombre del tipo de dispositivo (bolígrafo).

\*\* **Mezclas:** el número que aparece (si solo hay uno) o el primero que aparece (si hay dos) hace referencia a la proporción de insulina prandial que lleva la mezcla.

- Mixtard 30 Innolet<sup>®</sup>: 30 % de rápida y 70 % de NPH (*neutral protamine Hagedorn*).

- Humalog Mix 50 KwikPen<sup>®</sup>: 50 % de Lispro y 50 % de NPL (*neutral protamine lispro*).

\*\*\* **NPA (*neutral protamine aspart*):** es un análogo de acción intermedia que no existe comercializado por sí mismo, pero sí en esta mezcla. Su perfil es como el de NPH y NPL.