

Ajustando la dosis de insulina

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

INTRODUCCIÓN

Debido a que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 es una enfermedad crónica y progresiva, será preciso modificar el tratamiento de los pacientes a lo largo de su evolución de una manera escalonada. Si los objetivos glucémicos individualizados no se alcanzan, se debe intensificar la intervención. En este sentido, todas las guías clínicas reservan el uso de insulina en aquellos pacientes en los que no se consigue el buen control con el resto de las medidas terapéuticas o en aquellos casos en los que, por la existencia de circunstancias clínicas de gravedad o intolerancia, lo hacen necesario.

En cuanto a las evidencias de los beneficios a largo plazo del tratamiento con insulina en pacientes con DM tipo 2, estas se han obtenido a partir de una serie de estudios entre los que queremos destacar el United Kingdom Prospective Diabetes Study¹ y su prolongación durante otros 10 años², en los que se ha visto que en el grupo de tratamiento intensivo con insulina se producía una reducción de las complicaciones microvasculares en un 25 % ya en los primeros 10 años, mientras que la reducción de la mortalidad y de las complicaciones macrovasculares no fue significativa hasta pasados 20 años del inicio del estudio. Recientemente, se ha publicado el estudio ORIGIN, en el que se ha podido ver que en el grupo de tratamiento intensivo de pacientes con DM tipo 2 de reciente diagnóstico con una dosis de insulina glargina durante seis años no había diferencias significativas en reducción de complicaciones, mortalidad o desarrollo de cáncer con respecto al tratamiento convencional³, lo cual refrenda la seguridad del uso de insulina a largo plazo.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

- DM tipo 1.

- DM gestacional.
- DM tipo 2:
 - Fracaso del tratamiento con otros antidiabéticos a pesar de combinación en dosis plenas.
 - Descompensaciones hiperglucémicas agudas.
 - Enfermedades intercurrentes: sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral o insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda.
 - Embarazo.
 - Cetonuria intensa o pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica.

CONDICIONES PREVIAS A LA INSULINIZACIÓN (EDUCACIÓN TERAPÉUTICA)

Antes de instaurar el tratamiento con insulina es preciso que el paciente o su cuidador aprendan una serie de contenidos sin los cuales no será posible un tratamiento adecuado; por ello, la educación terapéutica en DM y la colaboración entre médico, enfermera y paciente son cruciales para conseguir los objetivos propuestos con el tratamiento con insulina. Los contenidos educativos deben centrarse sobre todo en:

- **Técnica y utilidad de los autocontroles de glucemia capilar.** Para realizar el ajuste de la dosis de insulina es preciso conocer los valores de glucemia a lo largo del día, por lo que es recomendable que los pacientes aprendan la técnica para determinar la glucemia mediante el uso de glucómetros. Además, debemos enseñar al paciente en qué horario ha de realizar las determinaciones, lo cual dependerá, sobre todo, de la pauta de insulina que reciba. También podremos enseñarle a llevar a cabo los ajustes en el tratamiento dependiendo del resultado obtenido.
- **Técnica de manejo de la insulina.** Antes de que el paciente inicie la administración de insulina

es imprescindible que aprenda a manejar el dispositivo (colocar la aguja, purgarla y seleccionar las unidades de insulina) y que conozca cómo se debe efectuar la punción, en qué zonas del cuerpo y la necesidad de ir rotando el lugar en que se realizará cada punción.

- **Dieta por raciones.** La cantidad de insulina que se administrará dependerá, al menos en parte, de la cantidad de raciones de hidratos de carbono que ingiera el paciente a lo largo del día. Esto es de especial importancia en aquellos casos en que se utiliza insulina rápida en la terapia, ya que la dosis necesaria dependerá de la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta en que se administra. Por tanto, los pacientes deben saber qué alimentos contienen hidratos de carbono en su composición y cómo cuantificarlos.
- **Reconocer y tratar las hipoglucemias.** Debido a que la insulina es una terapia que en algún momento puede producir hipoglucemias, los pacientes y sus convivientes deben aprender a prevenirlas, reconocerlas y tratarlas.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN

En la actualidad se recomiendan varias pautas de administración de la terapia insulínica, por lo que se utilizará aquella que sea la más adecuada dependiendo de las características de cada paciente. Emplearemos como referencia las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) acerca del manejo de la hiperglucemia en pacientes con DM tipo 2 (figura 1)⁴. Es conveniente recordar que el valor de la glucemia antes de las comidas debe estar entre 80 y 130 mg/dl y por debajo de 180 mg/dl dos horas después de las comidas.

Administración de una dosis de insulina basal

Es la pauta inicial de elección en pacientes con DM tipo 2 cuando ya no se consigue controlar con otros anti-diabéticos. En esta pauta se añade al tratamiento con metformina una dosis de insulina intermedia (*neutral protamine Hagedorn* [NPH]) antes de acostarse o una dosis de insulina prolongada (glargina, detemir o degludec) a cualquier hora. Se puede comenzar con una dosis de insulina de 10 UI o también 0,1-0,2 UI/kg/día.

A continuación, habrá que ajustar progresivamente la dosis de insulina hasta lograr un buen control. El parámetro

que nos va a dirigir en este proceso es el valor de la glucemia capilar en ayunas, que será medido por el paciente mediante la realización de autocontroles.

Las modificaciones en el tratamiento insulínico se recomienda hacerlas lenta y progresivamente, por lo que el paciente aumentará la dosis inicial de insulina en 2 UI cada tres días hasta conseguir que la glucemia en ayunas sea menor de 130 mg/dl. Si los valores de partida están muy alterados (glucemia en ayunas > 180 mg/dl), se incrementará la dosis en 4 UI cada tres días.

Al cabo de 2-3 meses de haber ajustado la dosis de insulina, se determinará la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Si su valor está dentro del objetivo individualizado de HbA_{1c} para ese paciente, se mantendrá el tratamiento; si su valor es mayor del objetivo, se efectuará un perfil glucémico con seis mediciones (antes y 2 horas después del desayuno, comida y cena), en dos días diferentes (un día de semana y otro de fin de semana) con el fin de buscar, sobre todo, la existencia de episodios de hiperglucemia posprandial, lo cual requeriría la administración de múltiples dosis de insulina para su buen control.

En cuanto al tratamiento antidiabético que recibía el paciente antes de iniciar el tratamiento con insulina, se recomienda continuar siempre que sea posible con la metformina, y se puede retirar el resto de tratamientos.

Adjuntamos una tabla con los diferentes tipos de insulina comercializados en España y sus principales características (tabla 1).

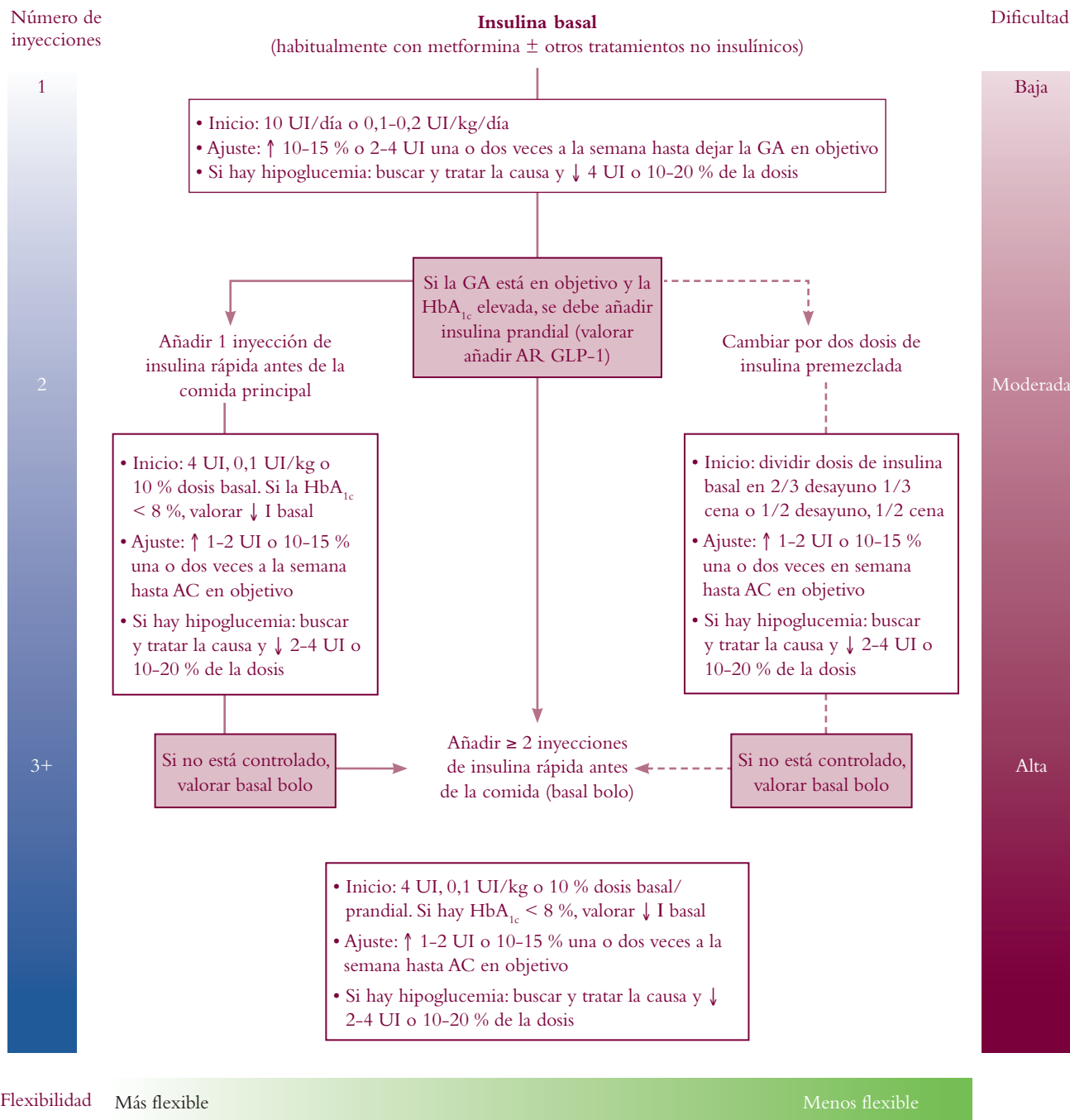
Administración de múltiples dosis de insulina

En aquellos pacientes en los que no se consiga un adecuado control con la administración de una dosis de insulina basal, será preciso emplear múltiples dosis de insulina (para lo que existen diversas pautas); sin embargo, hay algunos pacientes en los que, debido a sus características, no se recomienda la intensificación del tratamiento insulínico (tabla 2). A continuación revisaremos brevemente las diferentes pautas de intensificación del tratamiento con insulina.

Terapia basal plus

Es la pauta de intensificación del tratamiento con insulina recomendada de manera preferente por el consenso de la ADA y la EASD⁴. Consiste en la adición de una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida del día en

Figura 1. Inicio y ajuste de la dosis de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2⁴



AC: autocontrol; AR GLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1; GA: glucemia en ayunas; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; I: insulina.

que la glucemia posprandial sea más elevada, según los valores de los autocontroles de glucemia. Esta pauta se utilizará en pacientes previamente tratados con una dosis de insulina basal y mal control glucémico a pesar de haber ajustado la dosis de insulina basal.

Para saber cuál es la glucemia posprandial más elevada, el paciente llevará a cabo la determinación de dos perfiles glucémicos de seis puntos (antes y 2 horas después de desayuno, comida y cena) en dos días diferentes (uno de semana y otro de fin de semana).

Tabla 1. Insulinas comercializadas en España y sus características

Insulinas comercializadas (2016)							
Insulina				Nombre comercial	Inicio	Pico	Duración
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart*		NovoRapid FlexPen®	10-15 min	1-2 h	3-5 h
		Lispro*	100 UI	Humalog 100 KwikPen®			
			200 UI	Humalog 200 KwikPen®			
	Glulisina*		Apidra SoloStar®				
	Rápida			Actrapid InnoLet®	30 min	2-4 h	6 h
Basales	Intermedias	NPH		Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h
			Prolongadas	Detemir*	Levemir FlexPen® Levemir InnoLet®	1-2 h	Sin pico
	Glargina*	100 UI		Lantus SoloStar® Abasaglar KwikPen®	1-2 h	Sin pico	20-24 h
		300 UI		Toujeo SoloStar®	1-2 h	Sin pico	36 h
		Degludec*		Tresiba FlexTouch®	30-90 min	Sin pico	42 h
Mezclas	Rápida + NPH			Mixtard 30 InnoLet® Humulina 30/70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h
	Aspart* + NPA*			NovoMix 30 FlexPen® NovoMix 50 FlexPen® NovoMix 70 FlexPen®	10-15 min	Doble	12 h
	Lispro* + NPL*			Humalog Mix 25 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h
				Humalog Mix 50 KwikPen®			

NPA: *neutral protamine aspart*; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: *neutral protamine lispro*.
* Análogo de insulina.

Tabla 2. Situaciones en las que no es aconsejable intensificar el tratamiento con insulina

¿Cuándo no intensificar?
Cuando la relación riesgo-beneficio es menos favorable:
<ul style="list-style-type: none"> • Complicaciones micro y macroangiopáticas avanzadas • Hipoglucemias graves o inadvertidas por neuropatía autonómica • Pacientes ancianos con esperanza de vida reducida • Enfermedad coronaria o cerebrovascular avanzadas • Paciente poco motivado • Escasez de recursos o de experiencia por el profesional

Una vez detectada la glucemia posprandial más elevada (que suele coincidir con la comida principal), se le indicará al paciente que se administre una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en la comida correspondiente. Se comenzará con 4 UI y se aumentará la dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial de esa comida sea menor de 180 mg/dl.

A continuación se esperarán 2-3 meses para realizar una determinación de HbA_{1c} con el fin de valorar el control glucémico. Si su valor está dentro del objetivo, se mantendrá la pauta actual; en caso contrario, será preciso añadir una segunda dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que tenga la glucemia posprandial más elevada, por lo que de nuevo será necesario realizar dos perfiles glucémicos de seis puntos. Se comenzará nuevamente con 4 UI y se aumentará su dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial correspondiente sea menor de 180 mg/dl. De nuevo se esperarán 2-3 meses para determinar la HbA_{1c} y, si su valor persiste por encima del objetivo, se añadirá una tercera dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que aún no la tenía, procediendo de igual manera que en los casos anteriores (figura 1).

Tratamiento con insulina premezclada

En aquellos casos en que no se consiga un control glucémico adecuado con una dosis de insulina basal, sobre todo

a expensas de una elevación de las glucemias posprandiales, la administración de insulinas premezcladas puede ser una opción adecuada.

Las insulinas premezcladas suelen utilizarse habitualmente en dos dosis, una en el desayuno y otra en la cena. Para hacer el cambio, inicialmente se dividirá la dosis de insulina basal que recibía el paciente en dos dosis, de manera que se administrará la mitad de la cantidad de insulina al desayuno y la otra mitad a la cena en forma de insulina premezclada. Es mejor comenzar por una mezcla con un porcentaje de insulina rápida bajo (el 25 o el 30 %) (tabla 1). La dosis de insulina matutina se ajustará en función de la glucemia antes de la cena y la dosis de insulina de la cena por la glucemia antes del desayuno, de manera que se aumentarán sus dosis en 2 UI cada tres días hasta que los valores de glucemia antes de desayuno y cena sean menores de 130 mg/dl. Posteriormente, monitorizaremos las glucemias posprandiales del desayuno y de la cena. Si sus valores son mayores de 180 mg/dl, cambiaremos la insulina premezclada por otra con un mayor porcentaje de insulina rápida (habitualmente al 50 %) y, nuevamente, ajustaremos la dosis de insulina según los valores de glucemia antes y después del desayuno y de la cena.

En algunos casos los pacientes presentan glucemias posprandiales elevadas tras la comida del mediodía, por lo que podrán precisar una tercera dosis de insulina al mediodía, que podrá ser de insulina premezclada o de insulina rápida.

La ventaja del uso de las insulinas premezcladas es la necesidad de un menor número de pinchazos, pero tiene como

inconveniente una mayor dificultad para conseguir un ajuste glucémico estricto. En pacientes que tienen el hábito de realizar un desayuno y una cena abundantes con una comida ligera al mediodía, suele ser una buena opción; sin embargo, en aquellos para los que las comidas principales son la del mediodía y la cena, es preferible el uso de una dosis de insulina basal con suplementos de insulina rápida al mediodía y a la cena (terapia basal plus). Por lo tanto, el candidato ideal para la utilización de insulinas premezcladas es aquel en el que no precisamos un ajuste glucémico estricto, queremos utilizar un menor número de pinchazos y sus comidas principales son el desayuno y la cena.

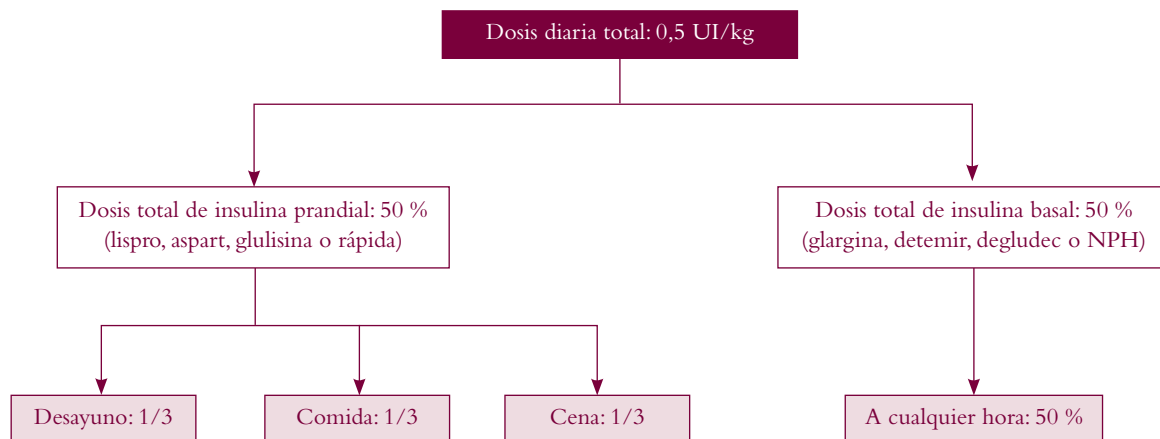
Terapia basal bolo

Es aquella pauta en la que se administra una dosis al día de insulina basal y, además, una de insulina prandial en cada comida. Se puede haber llegado a esta pauta de manera progresiva a través de la adición de una en una de las dosis de insulina prandial mediante la utilización de la terapia basal plus, pero también puede instaurarse esta pauta desde el inicio, tal y como ocurre en pacientes con DM tipo 1.

Cuando se decide iniciar el uso de insulina con esta pauta, se suele comenzar con una dosis total diaria de 0,5 UI/kg/día, de manera que se distribuye un 50 % del total de la dosis en forma de un análogo de insulina basal (glargina, detemir, degludec o NPH) y el 50 % restante en forma de insulina prandial, por lo que se administrará 1/6 de la dosis total en forma de insulina rápida en cada comida (figura 2).

Posteriormente, se ajustarán las dosis: la insulina basal, en función de la glucemia en ayunas, y las dosis de insulina rápi-

Figura 2. Dosis inicial de insulina en terapia basal bolo



NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

da, en función de la glucemia preprandial y de las raciones de hidratos de carbono que se ingieran en la comida correspondiente. Por lo tanto, esta pauta es de elección en aquellos pacientes en los que queremos mantener un control intensivo y con capacidad de aprendizaje para realizar el ajuste de la dosis.

Para el ajuste de dosis de insulina rápida debemos calcular el factor de sensibilidad a la insulina del paciente a través de la fórmula $1800/\text{dosis total diaria de insulina}$ o mediante el uso de una calculadora (accesible en: <http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/tasaEGDR.aspx>), que nos indicará en cuántos miligramos por decilitro se reducirá la glucemia por cada unidad de insulina rápida que administremos. Y también deberemos calcular el índice insulina/hidratos de carbono mediante la fórmula $500/\text{dosis total diaria de insulina}$ o mediante el uso de una calculadora (accesible en: <http://www.sediabetes.org/calculadoras/calculadoras/insulina.aspx>), que nos indicará los gramos de hidratos de carbono que es capaz de metabolizar cada unidad de insulina rápida.

Otra alternativa es adiestrar al paciente para que tome una cantidad constante de hidratos de carbono en cada comida, lo cual facilitará el uso de la terapia basal bolo, ya que se administrará siempre la misma dosis de insulina rápida en cada comida.

Por lo tanto, dependiendo de las características de cada paciente, podremos elegir entre una u otra pauta de intensificación de la insulino terapia (tabla 3)⁵.

RESUMEN

- La terapia insulínica se utilizará en aquellos pacientes con DM tipo 2 muy sintomáticos al comienzo o en aquellos en los que no se consigue un control adecuado con la terapia no insulínica.
- Antes de iniciar el tratamiento con insulina, es necesario realizar una intervención educativa en la que los pacientes sean adiestrados en la realización de autocontroles, técnica de manejo de la insulina, aprendizaje de la dieta por raciones y en el manejo de las hipoglucemias.
- Se comenzará administrando una dosis de insulina basal al día, empezando por 10 UI/día y ajustando su dosis cada tres días hasta conseguir una glucemia en ayunas por debajo de 130 mg/dl.
- En aquellos pacientes en que no se consiga un control con una dosis de insulina basal, será necesario intensificar la pauta de insulina mediante la adición de insulina rápida o cambiando la insulina basal por insulina premezclada.
- Las principales pautas de intensificación del tratamiento con insulina son la basal plus, la basal bolo y el uso de insulina premezclada. Dependiendo de las características de cada paciente, será preferible administrar una u otra, aunque en las recomendaciones de la ADA/EASD se prioriza el uso de la pauta basal plus.

Tabla 3. Factores condicionantes a la hora de elegir la pauta de insulinización intensiva⁵

Elección de la pauta de insulina. Factores condicionantes			
	Basal bolo	Premezclada	Basal plus
Preferencia por un menor número de inyecciones		+	+
Patrón variable de comidas	+		+
Rutina diaria variable	+		
Capacidad limitada (deterioro cognitivo, destreza)		+	
Mejora del control posprandial	+		+
No deseo de automonitorización intensiva		+	
SopORTE familiar y médico escaso		+	+

BIBLIOGRAFÍA

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.
2. Holman R, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
3. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319-28.
4. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
5. Barnett A, Begg A, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J ClinPract* 2008;62:1647-53.