

PROTOSCOLOS DIABETES MELLITUS TIPO 2

Coordinador
Ángel Sánchez Rodríguez

CAPÍTULO XI

Insulinoterapia en la diabetes mellitus tipo 2

R. GÓMEZ HUELGAS

Servicio de Medicina Interna. Hospital Carlos Haya. Málaga

INTRODUCCIÓN

La DM2 es una enfermedad crónica de carácter progresivo, caracterizada desde el punto de vista fisiopatológico por un estado de RI y una disfunción gradual de las células β que conducen a una situación de insulinopenia relativa o absoluta. En consecuencia, el tratamiento con insulina es, para muchos pacientes con DM2, la única opción disponible para alcanzar los objetivos terapéuticos.

La insulina no sólo es el fármaco antidiabético más antiguo, sino también el más efectivo. Es el único fármaco antidiabético con una potencia hipoglucemiante ilimitada, lo que nos permite normalizar cualquier valor de HbA_{1c} y la convierte en un tratamiento insustituible en situaciones de descompensación o en pacientes sin reserva pancreática. A diferencia de otros antidiabéticos, no hay una dosis máxima de insulina; su única limitación es la hipoglucemia.

En la práctica clínica hay una importante resistencia a iniciar la insulinización del paciente con DM2 debido a factores atribuibles al paciente (impacto en la calidad de vida, ganancia de peso, miedo a las inyecciones, necesidad de autocontroles, modificación de

hábitos, necesidad de revisiones frecuentes y estigmatización social) y al propio médico (miedo a la hipoglucemia, inercia terapéutica y sobrecarga asistencial¹). Muchos estudios indican que los médicos sólo nos decidimos a insulinar tras períodos largos de mal control metabólico por fracaso de los ADO, con una HbA_{1c} que a menudo es > 9%.

Por otro lado, la DM2 es una enfermedad heterogénea que afecta a un amplio espectro de pacientes. Por tanto, los objetivos y el plan terapéutico deben individualizarse en función de las características del paciente (edad, peso, HbA_{1c}, tiempo de evolución de la diabetes, comorbilidad, nivel educativo, apoyo sociofamiliar, expectativas y preferencias)².

¿CUÁNDO INSULINIZAR? INDICACIONES DE INSULINOTERAPIA EN LA DIABETES TIPO 2

Debemos iniciar la insulino terapia cuando no podamos alcanzar los objetivos terapéuticos (en general, cuando la HbA_{1c} sea > 7-7,5%) con la modificación del estilo de vida y los fármacos antidiabéticos. En pacientes con DM2 asintomáticos, clínicamente estables, el tratamiento con insulina se contempla, en general, como tercer escalón cuando no se consiguen los objetivos terapéuticos con dos fármacos antidiabéticos. La alternativa de añadir un tercer ADO consigue una eficacia similar a corto plazo, pero a mayor coste y con peor perfil lipídico^{3,4}.

El consenso conjunto de la ADA-EASD contempla, por primera vez, la utilización de la insulina como segundo escalón, considerándola la opción más eficaz, y recomienda expresamente introducir una insulina basal si la HbA_{1c} es > 8,5% en pacientes (tanto con normopeso como obesos) tratados con modificación del estilo de vida y metformina⁵.

Tabla I. Indicaciones de insulinización en la DM2

PERMANENTE

- Hiperglucemia no controlada previamente con dieta, ejercicio y ADO (fracaso secundario)
- Insulinopenia
- Insuficiencia renal o hepática graves

TRANSITORIA

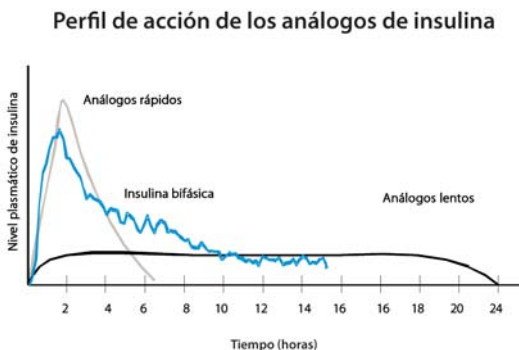
- Descompensación por enfermedad intercurrente
- Cirugía mayor
- Gestación (diabetes gestacional)
- Tratamiento con glucocorticoides
- Mayor aporte calórico en pacientes con pérdida de peso

Las indicaciones de tratamiento permanente o transitorio con insulina en la DM2 se resumen en la **Tabla I**. También puede contemplarse la insulinización temprana si la HbA_{1c} está muy elevada (> 9-9,5%), puesto que los fármacos antidiabéticos no suelen bajarla más de dos puntos.

¿CON QUÉ INSULINIZAR? TIPOS DE INSULINA

Actualmente, todas las insulinas se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética (ADN recombinante) que consiguen reproducir la estructura de la insulina humana (“insulinas humanas”) o alterar la secuencia de aminoácidos de la insulina humana para modificar su farmacocinética (“análogos de insulina humana”). Un aspecto destacable es la amplia variabilidad interindividual, incluso intraindividual, en los perfiles farmacocinéticos de las distintas insulinas. Los nuevos análogos de insulina parecen tener un perfil más estable y predecible que las insulinas

Figura 1. Perfil de acción de los análogos de insulina



humanas (**Figura 1**). Desde un punto de vista práctico, podemos clasificar las insulinas en tres grupos: rápidas, basales (intermedias y lentas) y bifásicas. En la **Tabla 2** se recogen los distintos tipos de insulina comercializados en España (a fecha de agosto de 2009).

Tabla 2. Insulinas comercializadas en España (agosto 2009)

Perfil de acción	Tipo de insulina	Nombre comercial
Insulinas rápidas		
Humana	Regular o cristalina	Actrapid vial 10 ml
		Actrapid Innolet Humulina Regular vial 10 ml
Análogos	Aspártica	NovoRapid FlexPen
		Humalog vial 10 ml Humalog Kwikpen
	Glulisina	Apidra vial 10 ml
		Apidra Optiset Apidra Solostar

Tabla 2. Insulinas comercializadas en España (agosto 2009) (cont).

Perfil de acción	Tipo de insulina	Nombre comercial
Insulinas intermedias		
Humana	NPH	Insulatard vial 10 ml Insulatard FlexPen Humulina NPH vial 10 ml Humulina NPH Pen
Análogos	SILP	Humalog basal Kwikpen
Insulinas de acción prolongada		
Análogos	Glargina	Lantus vial 5 y 10 ml Lantus Optiset (2-40 UI) Lantus Opticlick (1-80 UI) Lantus SoloSTAR (1-80 UI)
	Detemir	Levemir Innolet (1-50 UI) Levemir FlexPen (1-60 UI)
Insulinas bifásicas		
Humanas	Regular 30%-NPH 70%	Mixtard 30 vial 10 ml Mixtard 30 Innolet Humulina 30/70 vial 10 ml Humulina 30/70 Pen
Análogos	Aspart (30%-50%-70%)-NPA	NovoMix 30 FlexPen NovoMix 50 FlexPen NovoMix 70 FlexPen
	Lispro (25%-50%)-SLIP	Humalog Mix 25 Kwikpen Humalog Mix 50 Kwikpen

Insulinas rápidas

Insulina rápida, regular, soluble o cristalina

Es una insulina humana sin retardantes añadidos. Está constituida por hexámeros de insulina que rodean un núcleo de cinc. Cuando se administra por vía subcutánea, tiene un inicio de acción rápido (30-60 min), una concentración máxima a las 2-4 h y una duración máxima de acción de 6 h (entre 5 y 10 h). Suele administrarse 20-30 min antes de las comidas, aunque este tiempo puede demorarse o acortarse si la glucemia preprandial está elevada o baja, respectivamente. El perfil farmacocinético de insulina regular (comienzo de acción relativamente lento y duración excesiva) se adapta mal a la secreción fisiológica de insulina posprandial, por lo que hay riesgo de hipoglucemia posprandial tardía, que puede minimizarse recomendando la ingesta de un suplemento alimentario a las 3-4 h de la inyección de insulina.

Insulina regular es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa, bien en bolo o, bien en infusión continua, y es la insulina de elección en situaciones agudas. Por vía intravenosa tiene un inicio de acción en pocos minutos, una acción máxima en 1-2 h y una duración de 3-4 h.

Análogos de insulina rápida (ultrarrápidas)

Incluyen insulinas lispro, aspártica y glulisina. Tienen en común que no se agregan en hexámeros cuando se inyectan por vía subcutánea, por lo que los monómeros de los análogos rápidos se absorben directamente acortándose de manera considerable el inicio de su acción (5-15 min), su efecto máximo (30-90 min) y su duración (4-6 h). Su perfil farmacocinético se adapta mejor a la excursión de la glucemia posprandial y consigue tanto un mejor control de ésta como una reducción del riesgo de hipoglucemias posprandiales tardías⁶⁻⁸. Debe enfatizarse que, con los análogos rápidos, los controles posprandiales deben realizarse a los 60-90 min de la

ingesta. Dado que su inicio de acción es muy rápido, pueden administrarse en el mismo momento de la ingesta, lo que permite una mayor flexibilidad en individuos con horarios irregulares de comidas. Incluso pueden administrarse al final de la comida o posprandialmente en las situaciones clínicas en las que no está garantizada la cuantía de la ingesta oral (pacientes con demencia, hiporexia, náuseas o intolerancia alimentaria) o si la glucemia preprandial es baja.

Sus principales inconvenientes respecto a insulina regular son su mayor coste y, en algunos casos, el no poder administrarse por vía intravenosa (glulisina). El empleo de insulinas aspart y lispro está autorizado en embarazadas.

Insulinas basales

Insulinas intermedias

- Insulina NPH o isofánica (*Neutral Protamina Hagedorn*). La adición de protamina a la insulina humana regular le confiere una absorción más lenta, con un inicio de acción a las 2-4 h, un pico máximo a las 4-8 h y una duración máxima de 14-18 h, aunque habitualmente la duración efectiva es de 12 h.
- Análogos de insulina intermedia. Insulina SILP (*Suspensión de Insulina Lispro Protamina*). Es el resultado de añadir protamina al análogo de insulina lispro. Tiene un perfil farmacocinético similar a NPH.
- Análogos de insulina de acción prolongada. Incluyen insulina glargina e insulina detemir. Insulina glargina sólo es soluble en medio ácido, por lo que, al precipitar en microcristales tras su administración subcutánea, se enlentece su absorción. Insulina detemir tiene una elevada afinidad por la albúmina, lo que facilita su liberación de manera constante. Los análogos basales se caracteri-

zan por tener un perfil fármacocinético más estable y reproducible que NPH, con una curva de acción más plana y prolongada que reproduce mejor la secreción basal fisiológica de insulina. Insulina glargina inicia su efecto a las 4-6 h, con una duración de 20-24 h que permite su administración en dosis única. Insulina detemir tiene un comienzo de acción a las 4-6 h y una duración de efecto de 18-20 h. La duración de acción de insulina detemir es dependiente de la dosis, y es de 12 h para dosis de 0,2 U/kg y de 24 h para dosis de 0,4 U/kg. En aproximadamente un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis de detemir para cubrir de forma adecuada las 24 h. Insulina detemir tiene menor variabilidad intraindividual que glargina y requiere mayores dosis (20-30% más) que insulinas glargina y NPH⁹.

Generalmente, los análogos basales se administran en una dosis única nocturna (*bed time*). Algunos pacientes se controlan mejor con una dosis matutina¹⁰. Si se presentan hipoglucemias nocturnas, es preferible administrarlas por la mañana. Los análogos basales no se ha demostrado que proporcionen un mejor control glucémico que insulina NPH^{11,12}. Su principal ventaja es su menor incidencia de hipoglucemias, sobre todo nocturnas¹³⁻¹⁷. Insulina detemir, por un mecanismo aún no bien conocido, induce menor ganancia de peso que glargina y NPH¹⁸⁻²⁰. Por su facilidad de administración (dosis única, titulación sencilla de la dosis), los análogos basales han contribuido a simplificar el tratamiento²¹. Entre sus inconvenientes cabe destacar su mayor precio y que su uso en embarazadas no está soportado por su ficha técnica.

Insulinas bifásicas (mezclas fijas)

Son preparados comerciales de distintas mezclas de insulinas rápidas (humana o análogos ultrarrápidos) con insulinas intermedias humanas (NPH) o análogos (SILP, NPA). Existen comercializadas mezclas con una proporción de insulina rápida del 30% y de aná-

logos ultrarrápidos del 25, el 30, el 50 y el 70%. Con frecuencia, las mezclas de insulinas humanas no consiguen un adecuado control de hiperglucemia posprandial temprana (por la lentitud de inicio de insulina regular) y pueden inducir hipoglucemia posprandial tardía, entre 4 y 6 h después de la ingesta (al superponerse los picos de acción de insulina regular y NPH). Por ello, las mezclas de insulinas humanas están siendo sustituidas por mezclas fijas con análogos ultrarrápidos que, por su acción más rápida y corta, permiten un mejor control de la glucemia posprandial con menos riesgo de hipoglucemia. Es previsible que, en un plazo relativamente corto, las mezclas humanas vayan desapareciendo.

En comparación con la pauta basal-bolo, las pautas con mezclas fijas tienen como principal ventaja su mayor comodidad al requerir menos inyecciones. Sus inconvenientes son su menor flexibilidad y el mayor riesgo de hipoglucemias si intentamos un control intensivo. Por tanto, constituyen una opción razonable para los pacientes que no requieran un control glucémico estricto.

A la hora de individualizar el tratamiento insulínico, deberemos plantearnos, en función de los objetivos terapéuticos y las características del paciente, no sólo la pauta de insulinoterapia más adecuada, sino también el dispositivo más ajustado a las necesidades del paciente (p. ej., en pacientes que requieran ajustes finos de dosis, evitando dispositivos de insulina que no admiten dosis impares; o soslayando dispositivos complejos en pacientes ancianos, con déficit visual o sin apoyo sociofamiliar).

¿CÓMO INSULINIZAR? PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN SUBCUTÁNEA DE INSULINA

Fisiológicamente, la secreción pancreática de insulina se divide casi por igual en dos componentes: basal (cantidad de insulina necesaria para evitar la hiperglucemia de ayuno) y prandial (insu-

lina precisa para cubrir las comidas sin desarrollar hiperglucemia posprandial). La mayoría de los pacientes con DM2 tiene cierta reserva pancreática que le permite cubrir parte de sus necesidades fisiológicas de insulina mediante su secreción endógena. Sin embargo, algunos pueden acabar desarrollando un estado de insulinopenia similar al de la DM1. Algunas características clínicas que pueden indicar la presencia de deficiencia de insulina en la DM2 son:

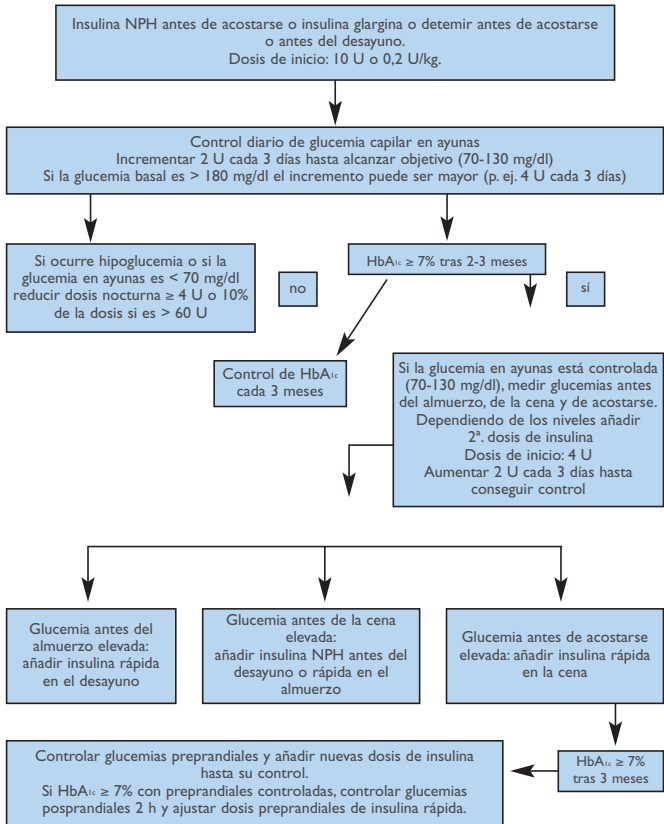
- Antecedentes de pancreatoclectomía o disfunción pancreática.
- Historia de fluctuaciones amplias en las concentraciones plasmáticas de glucosa.
- Antecedentes de cetoacidosis diabética.
- Necesidad de insulina durante más de 5 años y/o diabetes de más de 10 años de evolución.
- Pérdida espontánea de peso.

Son pocos los estudios que analizan de manera directa qué pauta inicial de insulinización es la de elección^{22,23}. En cualquier caso, las pautas de insulinización deben individualizarse según el paciente y sus circunstancias. En la **Figura 2** se recoge el algoritmo propuesto por la ADA-EASD para el inicio y el ajuste del tratamiento con insulina en la DM2⁵.

Tratamiento combinado o BOT (Basal Oral Therapy)

Habitualmente, la insulinización se inicia con una dosis nocturna de insulina basal (NPH, glargina, detemir). En algunas circunstancias (pacientes con HbA_{1c} > 8,5%, glucemias basales > 250 mg/dl, glucemia casual > 300 mg/dl, cetonuria o síntomas cardinales), la pauta de insulina basal puede ser insuficiente y pueden requerirse dos dosis de insulina, una pauta bifásica o incluso un tratamiento basal-bolo²².

Figura 2. Inicio y ajuste de la insulinoterapia en la diabetes tipo 2.



HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; NPH: insulina intermedia humana.

Adaptado de: Nathan DM, et al. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203. El algoritmo sólo es una recomendación básica, que deberá adaptarse al estilo de vida y horarios del paciente, así como a los objetivos individualizados. Las mezclas no son recomendables durante el ajuste de dosis. Pueden usarse, generalmente antes del desayuno y/o cena, si la dosis de insulina rápida e intermedia es similar a las mezclas fijas.

En la mayoría de las guías se recomienda mantener el tratamiento con metformina cuando vaya a iniciarse la insulización, pues disminuye los requerimientos insulínicos y reduce los efectos adversos de la insulina (hipoglucemias, ganancia de peso)²⁴⁻²⁹. La combinación de insulina con otros ADO es más controvertida. El uso combinado de sulfonilureas e insulina se acepta por la Canadian Diabetes Association³⁰ y la NICE³¹, pero la ADA-EASD⁵ la desaconseja, dado el mayor riesgo de hipoglucemias y la mayor ganancia ponderal.

La combinación de glitazonas e insulina es desaconsejable porque induce mayor retención hidrosalina, más riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor ganancia ponderal y, posiblemente, un incremento del riesgo cardiovascular en algunos pacientes. El uso combinado de inhibidores de la DPP-4 con insulina parece prometedor, pero está poco estudiado y aún no aparece en ficha técnica. No disponemos de suficientes pruebas científicas que soporten la asociación de insulina a otros antidiabéticos (glinidas, inhibidores de las alfa-glucosidasas, análogos de GLP-1) aunque algunas de estas combinaciones se utilizan en la práctica clínica.

La dosis única nocturna de insulina basal suele preferirse porque proporciona un mejor control de la glucemia en ayunas que la insulina en dosis única matutina. La pauta clásica inicial de insulización con insulina NPH en dosis única nocturna tiene el inconveniente de asociarse a frecuentes hipoglucemias nocturnas y requerir con frecuencia dos dosis por la corta semivida de NPH. En general, si la dosis nocturna de NPH es mayor de 20-30 U, el riesgo de hipoglucemia nocturna es elevado, por lo que suele ser necesario, en caso de insuficiente control glucémico, pautar NPH en dos dosis, repartiendo el 60% de la dosis diaria antes del desayuno y el 40% antes de la cena^{32,33}.

Hay una tendencia a sustituir insulina NPH por los nuevos análogos basales de acción prolongada (glargina, detemir), que tienen

un efecto más predecible (con menor variabilidad), más estable (con menos pico) y más prolongado que NPH, proporcionando una mayor seguridad clínica (podemos pautar dosis nocturnas más elevadas que con NPH y producen un 25-50% menos de hipoglucemias que ésta, sobre todo nocturnas) y facilidad posológica (en general, sólo precisan una dosis diaria)¹³⁻¹⁷. Sin embargo, dos estudios recientes realizados en pacientes con DM2 encuentran que NPH frente a glargina en pacientes ambulatorios³⁴ y la pauta NPH-regular frente a detemir-aspart en pacientes hospitalizados³⁵ proporcionan un similar control glucémico sin mayor riesgo de hipoglucemias.

A diferencia de los pacientes con DMI, que, en ausencia de estrés médico o cambios importantes en el estilo de vida, suelen requerir una dosis de insulina bastante predecible (entre 0,5 y 1 U/kg/día), las necesidades insulínicas del diabético tipo 2 presentan un intervalo más amplio, dependiendo del peso corporal, su reserva pancreática, el grado de insulinoresistencia y su ingesta calórica. La dosis de inicio recomendada para las insulinas basales es de 10 U o 0,15-0,2 U/kg (0,1 U/kg en sujetos no obesos o en ancianos). A la hora de iniciar la insulinización, la clave es comenzar con dosis bajas e ir ajustándolas con frecuencia hasta conseguir el objetivo de control o hasta que aparezcan hipoglucemias. Las hipoglucemias son el único límite de la dosis de insulina. Un algoritmo práctico consiste en la determinación de al menos tres glucemias en ayunas a la semana. Si la media de las tres glucemias es superior a 110-130 mg/d, se aumentan 2 U de insulina; si las glucemias en ayunas están muy elevadas (> 180 mg/dl), el incremento de dosis puede ser mayor (p. ej., 4 U). Si alguna glucemia es inferior a 70 mg/dl, se bajan 2 U (o el 10% de la dosis de insulina si es > 60 U/día). En pacientes ancianos o con comorbilidad grave asociada, el objetivo puede ser más conservador.

Las dosis final suele estar en torno a 0,3-0,7 U/kg/d, aunque en obesos puede llegar a 1,5 U/kg/d. Los ancianos pueden requerir

dosis finales más bajas (0,2 U/kg/día). Hay que tener en cuenta que la dosis de análogos suele ser un 30% superior que la de NPH.

En un paciente con buena adhesión a las medidas higiénico-dietéticas y una correcta técnica de inyección (rotación, cambio de agujas), el fracaso de la pauta BOT puede deberse a dos circunstancias:

1. Aparición de hipoglucemias que impiden incrementar la dosis de insulina para normalizar la glucemia en ayunas. En este supuesto, tenemos varias opciones: a) en caso de utilizar NPH, cambiar a análogo basal; b) pautar la insulina basal en dos dosis (el 60% de la dosis antes del desayuno y el 40% antes de la cena); o c) si lo consideramos conveniente, realizar un perfil de 6 puntos de glucemia y plantearse una pauta insulínica más compleja.
2. Conseguimos objetivos de glucemia en ayunas, pero el paciente continua con $HbA_{1c} > 7\%$. En este supuesto, la cuestión prioritaria es decidir si es necesario mejorar el control metabólico en función de las características del paciente (edad, comorbilidad, expectativa de vida, grado de colaboración y preferencias del paciente). Si decidimos intensificar el tratamiento pasaríamos a otra pauta insulínica más compleja que mejore el control de las glucemias posprandiales: a) tratamiento basal-plus; b) premezclas 2-3 veces al día; y c) insulino terapia intensiva (tratamiento basal-bolo).

Insulina prandial

Consiste en iniciar la insulinización administrando, en vez de la pauta habitual de insulina basal, una o varias dosis de insulina rápida (generalmente un análogo rápido antes del almuerzo). Aunque es una pauta popular en algunos países europeos, es poco utilizada en nuestro medio.

Tratamiento basal plus

En pacientes tratados con insulina basal, que continúan con HbA_{1c} elevadas a pesar de presentar glucemias en ayunas controladas, el objetivo debe ser controlar la hiperglucemia posprandial. Un paso intermedio, antes de plantear una terapia basal-bolo, sería el administrar una dosis de insulina rápida antes de la comida que se asocia a una mayor hiperglucemia posprandial. Generalmente se opta por un análogo rápido antes del almuerzo.

Insulina bifásica

La administración de 2 dosis de insulina bifásica, antes del desayuno y la cena, es una alternativa útil en diabéticos tipo 2 que no tienen indicación de control glucémico estricto (p. ej., pacientes seniles o con elevada comorbilidad). Con esta pauta, puede ser difícil controlar la glucemia posprandial del almuerzo. Si se considerase preciso, puede ser necesario añadir una tercera dosis de insulina (bien un análogo rápido, bien una insulina bifásica). Frecuentemente se opta por usar mezclas altas (el 50 o el 70% de análogo rápido) antes del desayuno y el almuerzo y una mezcla en dosis baja (el 25 o el 30% de rápida) antes de la cena para reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna y asegurar un mejor control de la glucemia en ayunas.

Las mezclas de insulina (en dos o tres dosis) pueden mejorar el control glucémico respecto a las pautas de insulina basal a costa de incrementar las hipoglucemias y la ganancia de peso^{22,36-39}. En comparación con dos dosis de mezclas bajas (30% de análogos rápidos), tres dosis de mezclas altas ofrecen un mejor control glucémico posprandial con menos riesgo de hipoglucemias nocturnas⁴⁰. Las pautas insulínicas con mezclas altas (el 50 y el 70% de análogos rápidos) administradas tres veces al día, antes de las comidas, son una alternativa de intensificación fácil, y con menos

inyecciones diarias se proporciona una eficacia y una seguridad comparables al tratamiento basal-bolo⁴¹ (**Figuras 3 y 4**).

Figura 3. Pauta con tres análogos bifásicos de insulina.

Pauta con tres análogos bifásicos de insulina

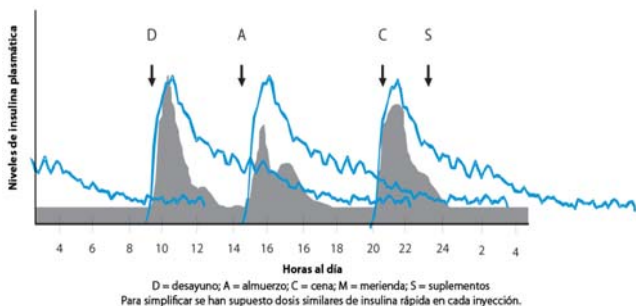
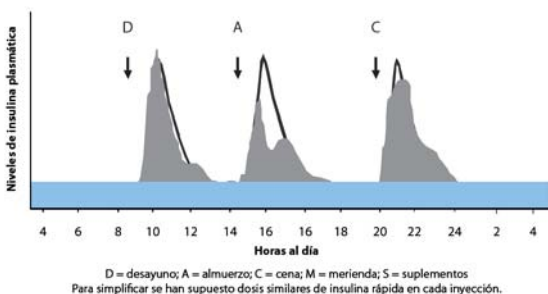


Figura 4. Tratamiento basal: bolo. Pauta con análogo basal y rápido de insulina.

**Terapia basal-bolo
Pauta con análogo basal y rápido de insulina**



Tratamiento intensivo. Tratamiento basal-bolo

Es la pauta de elección en los pacientes con DMI y en aquellos con DM2 en los que nos planteemos un control glucémico estricto.

También es el tratamiento recomendado en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados⁴². Consiste en administrar una insulina basal (NPH, SILP o, preferentemente, un análogo lento) con bolos preprandiales de insulina rápida (en general, un análogo rápido).

Las pautas de insulinoterapia intensiva precisan cuatro o cinco dosis diarias de insulina más múltiples autocontroles glucémicos. Requieren una alta implicación del paciente y un buen nivel de educación diabetológica. Su ventaja radica en su mayor flexibilidad y en su mejor perfil fisiológico, que permiten alcanzar un control glucémico más riguroso.

Es práctico considerar el “pentálogo de ajuste” de la dosis de insulina:

1. Nunca se cambiará la dosis antes de comprobar que la variación no es debida a alteraciones de la dieta, el ejercicio o errores de administración.
2. Una determinación aislada no es suficiente. Antes de hacer un cambio, debe comprobarse la presencia de una tendencia.
3. Nunca hay que cambiar la dosis en más de una inyección del día, salvo situaciones particulares.
4. Se debe iniciar el ajuste tratando de adecuar la glucemia en ayunas y después, controlar las glucemias posprandiales.
5. Todos los cambios deben ser pequeños y prudentes.

En la **Figura 5** se muestra cómo realizar los ajustes de insulina con pautas bifásica y basal-bolo.

Figura 5. Ajuste de dosis de insulina con pauta bifásica y bolo-basal.
Ajuste de dosis de insulinas bifásicas

Se ajusta cada dosis de insulina según las siguientes glucemias:

Glucemia	Desayuno		Almuerzo		Cena		Modificación de la dosis
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos	
Insulina antes del desayuno		●	●				Aumentar la dosis
Insulina antes del almuerzo				●	●		Reducir la dosis
Insulina antes de la cena	●					●	Cambiar a mezcla más alta

Posprandial	Preprandial siguiente	Modificación de la dosis
↓	↓	Aumentar la dosis
↓	↓	Reducir la dosis
↓	↓	Cambiar a mezcla más alta
↓	↓	Cambiar a mezcla más baja

Ajuste de dosis de pauta basal-bolo

 3 dosis preprandiales de análogo rápido y 1 dosis *bed-time* de insulina basal

Glucemia	Desayuno		Almuerzo		Cena	
	Pre	Pos	Pre	Pos	Pre	Pos
Insulina antes del desayuno		●				
Insulina antes del almuerzo				●		
Insulina antes de la cena						●
Insulina basal <i>bed-time</i>	●					

PROBLEMAS CLÍNICOS FRECUENTES

Tránsito entre pautas

- Pasar de NPH a glargina. Si reciben una dosis diaria de NPH, hay que mantener la dosis de glargina. Si pasamos de dos dosis de NPH a una dosis de glargina, se debe reducir la dosis un 20-30%.
- Pasar de NPH a detemir: mantener la misma dosis.
- Pasar de NPH a SILP: mantener la misma dosis.
- Pasar de una dosis de insulina basal a dos dosis de mezclas: repartir el 50% de la dosis antes del desayuno y la cena, comenzando a las 24 h de haber recibido la última dosis de insulina basal; si se sospecha hipoglucemia, reducir la dosis total un 20%.

Insulinización transitoria

La hiperglucemia crónica disminuye la secreción pancreática de insulina e incrementa la RI. Este efecto glucotóxico puede revertirse con un adecuado control glucémico. En determinadas situaciones clínicas (pacientes con DM2 de corta evolución mal controlada o DM2 descompensada por procesos intercurrentes) podemos plantearnos una insulinización transitoria. Si, una vez estabilizado el paciente, requiere una dosis total de insulina menor de 0,3 U/kg/d, podríamos valorar la posibilidad de suspender la insulina y pasar a ADO.

Efectos adversos

- Hipoglucemia. El principal riesgo del tratamiento con insulina es la hipoglucemia, aunque el riesgo hipoglucemia grave (definida como la que requiere asistencia de otras personas) es mucho menor en la DM2 (1-3/100 pacientes-año en los ensayos clínicos que perseguían objetivos de $HbA_{1c} < 7\%$) que en la DM1 (61/100 pacientes-año en el DCCT)⁴³⁻⁴⁵. Los análogos rápidos reducen el riesgo de hipoglucemias respecto a insulina regular⁶⁻⁸; esta reducción es más modesta con los análogos basales respecto a NPH¹².
- Ganancia de peso. El tratamiento con insulina se asocia a una ganancia de 2-4 kg de peso debido a su acción anabólica, la corrección de la glucemia y la reducción de la glucosuria. Las hipoglucemias frecuentes pueden incrementar la ganancia de peso por el “picoteo defensivo”. La asociación de metformina²⁴⁻²⁹ y el uso de detemir¹⁸⁻²⁰ pueden paliar en parte este problema.
- En pacientes muy mal controlados ($HbA_{1c} > 9-10\%$), no es recomendable una rápida mejoría del control glucé-

mico, sobre todo si presentan retinopatía proliferativa o si tienen un riesgo cardiovascular alto, puesto que una rápida consecución de la normoglucemia puede empeorar la retinopatía diabética⁴⁶ e incrementar la morbimortalidad cardiovascular.

- Otras complicaciones poco frecuentes son las lipodistrofias, las alergias (locales y generalizadas), los anticuerpos antiinsulina y los edemas por insulinización.

CONCLUSIONES

La DM2 se caracteriza por un deterioro progresivo de la función de las células β . Es importante explicar al paciente que la insulinización no representa un fracaso, sino que puede formar parte de la historia natural de la enfermedad.

Las recomendaciones actuales sobre la insulinoterapia en la DM2 incluyen los siguientes puntos: a) tendencia a la insulinización temprana para revertir la glucotoxicidad y preservar la masa funcional de células β ; b) emplear tratamiento combinado de insulina con otros antidiabéticos, especialmente con metformina; c) recomendación general de emplear análogos de la insulina por su mayor perfil de seguridad que las insulinas humanas y permitir un ajuste de dosis más rápido y seguro que éstas y d) individualizar las pautas de insulina y los objetivos de control según las características y las preferencias del paciente.

Bibliografía

1. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers. Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28:2673-9.

- American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S13-61.
- Schwartz S, Sievers R, Strange P, et al. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care*. 2003;26:2238-43.
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care*. 2006;29:554-9.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care*. 2009;32:193-203.
- Banerjee S, Tran K, Li H, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2): CD003287.
- Dailey G, Rosenstock J, Moses RG, et al. Insulin glulisine provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:2363-8.
- Heise T, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53:1614-20.
- Fritsche A. Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bed-

time insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003;138:952-9.

11. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 2:CD005613.
12. Long-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: meta-analyses of clinical outcomes. Update of CADTH Technology Report No. 92. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
13. Rosenstock J. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:950-5.
14. Schreiber SA, Haak T. Insulin glargine benefits patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral antidiabetic treatment: an observational study of everyday practice in 12,216 patients. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:31-8.
15. Riddle MC, et al. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2003;26:3080-6.
16. Hermansen K, 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1269-74.
17. Philis-Tsimikas A. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clinical Therapeutics.* 2006;28:1569-81.
18. Fritsche A, Häring H. At last, a weight neutral insulin? *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004;28 Suppl 2:S41-6.

19. Meneghini LF, Rosenberg KH, Koenen C, et al. Insulin detemir improves glycaemic control with less hypoglycaemia and no weight gain in patients with type 2 diabetes who were insulin naive or treated with NPH or insulin glargine: clinical practice experience from a German subgroup of the PREDICTIVE study. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:418-27.
20. Lüddecke HJ, et al. PREDICTIVE- a global, prospective observational study to evaluate insulin detemir treatment in types 1 and 2 diabetes: baseline characteristics and predictors of hypoglycaemia from the European cohort. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:428-34.
21. Davies M, et al. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care.* 2005;28:1282-8.
22. Holman RR, Thorne KJ, Farmer AJ. Addition of biphasic, prandial or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-30.
23. McMahon GT, Dluhy RG. Intention to treat: initiating insulin and the 4-T study. *N Engl J Med.* 2007;357:1759-61.
24. Yki-Järvinen H. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1999;130:389-96.
25. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003418.
26. Douek IF, Allen SE, Ewings P, et al. Continuing metformin when starting insulin in patients with type 2 diabetes: a dou-

- ble-blind randomized placebo-controlled trial. *Diabet Med.* 2005;22:634-40.
27. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, et al. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
 28. Kvapil M, Swatko A, Hilberg C, et al. Biphasic insulin aspart 30 plus metformin: an effective combination in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8:39-48.
 29. Goudswaard AN, Stolk RP, Zuithoff P, et al. Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care. *J Fam Pract.* 2004;53:393-9.
 30. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2008 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2008;3 Suppl 1:S1-S201.
 31. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians; 2009.
 32. Moradian AD, Bernbaun M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med.* 2006;145:125-34.
 33. Raskin P, Allen E, Hollander P. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2008; 28:260-5.
 34. Esposito K, et al. Addition of neutral protamine lispro insulin or insulin glargine to oral type 2 diabetes regimens for patients with suboptimal glycemic control: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2008;149:531-9.

35. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine Hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:564-9.
36. Janka HU. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005;28:254-9.
37. Raskin P. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care.* 2005;28:260-5.
38. Goudswaard AN, Furlong NJ, Rutten GE, et al. Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD003418.
39. Levy P. Insulin analogs or premixed insulin analogs in combination with oral agents for treatment of type 2 diabetes. *Med Gen Med.* 2007;9:12.
40. Clements M, Thivolet C, Ligthelm RJ, et al. Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:229-37.
41. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al. Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections: a randomised open-label parallel group four months comparison in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006;114:511-9.
42. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in hospital setting. *N Engl J Med.* 2006;355:1903-11.

43. Abaira C, Johnson N, Colwell J, et al. Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). Results of the feasibility trial. Veterans Affairs Cooperative Study in Type II Diabetes. Diabetes Care. 1995;18:1113-23.
44. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. Diabetes Care. 2005;28:2948-61.
45. Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, et al. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med. 2005;161:1653-9.
46. De Witt DE, Hirsch MIB. Outpatient insulin therapy in type I and type 2 diabetes mellitus. JAMA. 2003;289:2254-64.