

## PAUTAS DE INSULINIZACIÓN EN DIABETES MELLITUS

**Maqueda Villaizán E, Peña Cortés V, García Palomo M\*,  
Sanchón Rodríguez R, Luque Fernández I, López López J.**

**Sección de Endocrinología y Nutrición. Servicio de Farmacia\*. Complejo Hospitalario de Toledo.**

*La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que precisa un tratamiento médico multidisciplinar e integral de todos los factores de riesgo cardiovascular; basado en la educación terapéutica y autocontrol del paciente, para disminuir el riesgo de complicaciones a largo plazo. En este número nos centraremos en las pautas establecidas para el tratamiento con insulina tanto en diabetes mellitus tipo 1 como en tipo 2, intentando acercarnos a la práctica médica diaria que facilite el seguimiento de estos pacientes.*

### INTRODUCCIÓN

La necesidad de iniciar tratamiento con insulina viene determinada por el balance que existe entre su secreción y su resistencia. Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) la precisan desde el inicio y, en el caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuando en su historia natural vaya declinando la función de las células beta del páncreas. En este último aspecto cabe destacar que, cada vez, intentamos preservar más la reserva pancreática y existe una tendencia a insulinar de forma más precoz a los pacientes con DM2. Para discutir este aspecto y con los continuos cambios que se han producido en la cinética de acción, administración y dispositivos de presentación de la insulina hemos realizado una puesta al día que ayude a los distintos profesionales a personalizar el tratamiento de los pacientes con DM.

### CLASIFICACIÓN DE INSULINAS

El aislamiento de la insulina del páncreas canino y la demostración de su eficacia biológica por Banting, Best, Collip y MacLeod en 1921 en la Universidad de Toronto representa uno de los mayores descubrimientos de la medicina moderna. Tras sucesivas investigaciones en 1980, se introdujo la insulina humana, quedando obsoletas las de origen porcino y bovino que habían sido utilizadas con anterioridad. Posteriormente, en los años 90 surgieron los análogos rápidos de insulina con farmacocinéticas más adecuadas para la administración en bolo antes de las comidas<sup>1</sup>. La insulina humana y los análogos producidos por tecnología de ADN recombinante constituyen las insulinas más utilizadas en la mayoría de los países para el tratamiento de los pacientes diabéticos que la precisan. Según su perfil farmacocinético las insulinas se dividen en basales, prandiales (rápidas y ultrarrápidas) y mezclas (tabla 1).

### 1. INSULINAS BASALES

Su función es mantener una cobertura insulínica a lo largo de todo el día para controlar la glucemia basal y preprandial. Se dividen, a su vez, en intermedias y prolongadas.

#### 1.1. Insulinas intermedias NPH y NPL

Están modificadas en forma de suspensión con protamina para retrasar su absorción desde el tejido subcutáneo. NPH es humana y NPL análogo de mayor duración. Se suelen administrar en dos dosis (en DM2, NPL a veces en monodosis) antes del desayuno y cena, bien solas o incluyéndolas en mezclas preestablecidas. Confieren un control glucémico similar cuando se utilizan en terapia intensiva con insulina prandial lispro<sup>2</sup>.

#### 1.2. Insulinas prolongadas:

*Insulina glargina:* es un análogo de insulina de acción prolongada que se desarrolló en un intento de conseguir una insulinemia más constante. Precipita en el medio neutro del tejido subcutáneo, lo que le confiere una duración prolongada. Dura aproximadamente 24 horas, por lo que en la mayoría de las ocasiones se administra en una única inyección. Al igual que detemir es una insulina plana, pues no presenta pico en sangre, lo que le proporciona mayor estabilidad y menor riesgo de hipoglucemia<sup>3</sup>. En estudios bien diseñados a largo plazo mejoró el control glucémico al menos tan eficazmente como otras insulinas basales, disminuyendo frente a NPH el riesgo de hipoglucemia nocturna<sup>4</sup>.

*Insulina detemir:* es otro análogo de insulina de acción prolongada desarrollado mediante una estrategia distinta: la unión a la albúmina. Se acila un ácido graso (mirístico) en el aminoácido B29 y eliminado el B30, con el resultado

de una unión reversible entre la albúmina y el ácido graso acilado a la insulina. Tras la inyección el 98% de la insulina se une a la albúmina y su liberación gradual permite una acción prolongada y mantenida de detemir<sup>5</sup>.

Con respecto al resto de las insulinas basales, produce menor variabilidad intraindividual del perfil glucémico lo que se traduce en un menor riesgo de hipoglucemias, fundamentalmente nocturnas, así como un menor aumento de peso tanto en DM1 como en tipo 2<sup>6</sup>. Hasta disponer de estudios, no debe usarse durante la gestación.

## 2. INSULINAS PRANDIALES

Se administran antes de las comidas principales para mantener el control de la glucemia posterior a la ingesta. Como insulinas prandiales se utilizan la insulina rápida regular y los análogos ultrarrápidos (aspart, glulisina, lispro). Estos últimos tienen un inicio de acción más temprano que la insulina regular, por lo que se administran un poco antes de las comidas sin tener que esperar al menos 30 minutos para iniciar la ingesta, como ocurre con la regular. En este sentido tienen un mayor parecido a la acción fisiológica de la insulina<sup>7,8,9</sup>. También se utilizan para corregir la glucemia de forma más rápida en episodios de hiperglucemia. Para el uso intravenoso se recomienda la insulina regular.

## 3. MEZCLAS DE INSULINA

Existen diferentes combinaciones como se muestra en las tablas 1 y 2. Suelen utilizarse dos o tres veces al día

antes del desayuno y cena y/o antes de la comida. El uso de mezclas evita los posibles problemas que pueden surgir cuando el paciente las realiza utilizando una jeringa. Están indicadas preferentemente en pacientes ancianos, con trastornos visuales o dificultad para el manejo del tratamiento intensivo. Tienen el inconveniente de no permitirnos un fácil ajuste de la insulina prandial y basal, y no se consideran de elección en los pacientes con DM1 ni en los DM2 en los que esté indicado una terapia intensiva. En la tabla 1 se resume el perfil farmacocinético de las insulinas y en la tabla 2 las presentaciones disponibles y el precio.

## TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES MELLITUS

### 1. TRATAMIENTO EN DM1

#### 1.1. Introducción

El tratamiento intensivo con insulina es la terapia de elección en los pacientes con DM1. Uno de los estudios más importantes realizados que demuestra que este tratamiento es capaz de retrasar las complicaciones microvasculares ha sido el DCCT (*The Diabetes Control and Complications Trial*)<sup>10</sup>. Posteriormente el estudio EDIC (*Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*) que continuó al DCCT demostró que además la terapia intensiva era capaz de disminuir la morbilidad y mortalidad cardiovascular<sup>11</sup>.

**Tabla 1: Clasificación de las insulinas por su perfil farmacocinético**

TIPOS DE INSULINA			PERFIL DE ACCIÓN		
			Inicio	Pico máximo	Duración
BASALES	Prolongadas	Lantus® (glargina)	2-3 h	Sin pico	20-24 h
		Levemir® (detemir)	2-3 h	Sin pico	17-20 h
	Intermedias	Humulina NPH® (NPH)	2-3 h	4-12 h	12-16 h
		Insulatard NPH® (NPH)	2-3 h	4-12 h	12-16 h
		Humalog NPL® (NPL)	2-4 h	8-10 h	15-18 h
PRANDIALES	Rápidas	Actrapid® (regular)	30 min.	2-4 h	6-8 h
		Humulina Regular® (regular)			
	Ultrarápidas	Apidra® (glulisina)	5-15 min.	1-3 h	2-5 h
		Humalog® (lispro) Novo Rapid® (aspart)			
MEZCLAS		Humalog Mix 25® (25% lispro/75%NPL)	5-15 min.	0,5-4 h	15-16 h
		Humalog Mix 50® (50% lispro/50% NPL)			
		Humulina30/70® (30% regular/70% NPH)	30 min.	2-8 h	12-16 h
		Mixtard 30® (30% regular/70% NPH)			
		Novomix 30® (30% aspart/70% NPH)	5-15 min.	1-4 h	12-16 h

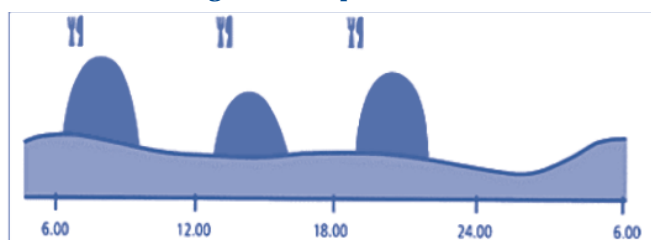
**Tabla 2: Dispositivos disponibles de insulina en el mercado y coste**

	TIPOS DE INSULINA	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE Y PRESENTACIÓN COMERCIAL	COSTE € (PVP)	CTD (€)	
<b>PRANDIALES</b>	Humana	Insulina regular	Actrapid® 100UI/ml vial 10 ml C/1	14,94	0,60	
			Actrapid innolet® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	38,84	1,03	
			Humulina regular® 100 UI/ml vial 10 ml C/1	15,49	0,64	
			Humulina regular pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/6	45,63	1,01	
	Análogo	Insulina lispro	Humalog® 100 UI/ml vial 10 ml C/1	21,45	0,86	
			Humalog pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	46,97	1,25	
			Humalog® 100 UI/ml cartucho 3 ml C/5	41,71	1,11	
		Insulina aspart	Novorapid flexplen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	46,97	1,25	
			Insulina glulisina	Apidra® 100 UI/ml vial 10 ml C/1	31,32	1,25
		Apidra solostar® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5		46,97	1,25	
	Apidra optiset® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	46,97		1,25		
	<b>BASALES</b>	<b>INTERMEDIAS</b>	Humana	Insulina isofánica	Insulatard® 100 UI/ml vial 10 ml C/1	14,94
Insulatard flexpen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5					38,84	1,03
Humulina NPH® 100 UI/ml vial 10 ml C/1					15,49	0,62
Humulina NPH pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/6					45,63	1,01
Análogo		Insulina lispro/protamina	Humalog NPL pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	48,80	1,30	
<b>PROLONGADAS</b>		Análogo	Insulina glargina	Lantus® 100 UI/ml vial 10 ml C/1	51,30	2,05
				Lantus® 100 UI/ml cartucho 3 ml C/5	76,95	2,05
				Lantus® 100 UI/ml cartucho 3 ml optick C/5	76,95	2,05
				Lantus optiset® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	76,95	2,05
				Lantus solostar® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	76,95	2,05
				Insulina detemir	Levemir flexplen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	78,52
			Levemir innolet® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	78,52	2,09	
	<b>MEZCLAS</b>		Humana	insulina regular + isofánica	Mixtard® 30 100 UI/ml vial 10 ml C/1	14,94
Mixtard 30 innolet® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5		38,84			1,03	
Humulina® 30:70 100 UI/ml vial 10 ml C/1		15,17			0,61	
Humulina 30:70 pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/6		45,63			1,01	
Análogo		insulina lispro + lispro/protamina	Humalog mix 25 pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	48,80	1,30	
			Humalog mix 50 pen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	48,80	1,30	
		insulina aspart + aspart/protamina	Novomix 30 flexpen® 100 UI/ml pluma precargada 3 ml C/5	48,80	1,30	

CTD: Coste Tratamiento Día de la dosis diaria definida (40 UI) ; PVP: Precio de Venta al Público  
Fuente: *Nomenclator Digitalis* marzo 2009

El tratamiento insulínico convencional, que consiste en una a tres inyecciones diarias, normalmente con mezclas de insulina que se administran antes del desayuno y de la cena y, a veces, de la comida, no refleja una terapia fisiológica como lo hace el tratamiento intensivo. La terapia intensiva imita mejor la secreción fisiológica de la insulina a través de varias inyecciones al día o con bomba de infusión continua. Se administra, por tanto, una insulina basal y una insulina prandial (rápida o ultrarápida) antes de cada comida. Esto supone una media de 4 inyecciones diarias (una basal y mínimo 3 prandiales). El tratamiento intensivo se puede ver ilustrado en la figura 1.

Figura 1: Terapia intensiva



A pesar de que se recomienda el tratamiento intensivo en la DM1, hay que tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Precisa una educación diabetológica exhaustiva, conociendo la dieta por raciones, el autoajuste diario de la insulina prandial para adecuarla a las raciones de hidratos de carbono así como a la actividad física prevista de acuerdo a unos objetivos glucémicos.
- Necesidad de autocontroles de glucemia capilar frecuentes (4 a 7 diarios) para el autoajuste de dosis.
- Mayor riesgo de hipoglucemias y mejor calidad de vida.
- Mayor coste que la terapia convencional a corto plazo (aproximadamente tres veces superior, según refleja el DCCT)<sup>10</sup> pero más eficaz al prevenir y/o retrasar las complicaciones crónicas<sup>11</sup>.

La terapia intensiva debe iniciarse al diagnóstico de DM1 pues retrasa el agotamiento de la reserva pancreática, según demuestra el DCCT, lo que ayuda a mejorar el control metabólico y buscar el efecto memoria glucémica.

## 1.2. Pautas de tratamiento intensivo

Las dos modalidades de tratamiento intensivo en la DM1 (multidosis y bomba de insulina) deben ser controladas preferentemente desde atención especializada.

### 1.2.1. Tratamiento intensivo con multidosis

**Indicación:** en todos los pacientes con DM1 que hayan recibido un programa estructurado de educación en diabetes, que realicen de 4 a 7 autocontroles glucémicos diarios, que estén capacitados para mantener un autocuidado activo de la enfermedad, siempre que no existan contraindicaciones de la terapia intensiva por riesgo de hipoglucemias severas repetidas o complicaciones avanzadas de la diabetes (neuropatía autonómica, insuficiencia renal y enfermedad cardiovascular evolucionada).

**Pautas de insulinización:** se utilizan diversos regímenes de insulina basal-bolos resumidos en la tabla 3.

Tabla 3: Pautas más utilizadas de tratamiento intensivo en DM 1.

Desayuno	Comida	Merienda*	Cena	Al acostarse
UR	UR	UR	UR	G/D
UR+G/D	UR	UR	UR	
UR	UR+G/D	UR	UR	
UR+G/D	UR	UR	UR	G/D
R/UR+I	R/UR		R/UR+I	
R/UR+I	R/UR+I		R/UR	I

**R: Regular, UR: Ultrarápida, I: Intermedia, G:Glargina, D:Detemir; \* :Opcional al igual que a media mañana (individualizar)**

Las insulinas utilizadas son las siguientes:

#### a) Insulinas basales

- **Insulina glargina:** como comentamos previamente una de sus principales ventajas es que no tiene pico en sangre, es plana durante su tiempo de acción, lo que produce un menor número de hipoglucemias sobre todo nocturnas comparada con NPH<sup>4</sup>. Con respecto a esta última, en la mayor parte de los estudios realizados no ha demostrado mejorar el control glucémico<sup>12</sup>. En DM1 no influye en el control glucémico el momento del día en el que se administre. Puede ponerse antes del desayuno, la comida, la cena o antes de dormir. Parece que su administración antes del desayuno puede disminuir el número de hipoglucemias nocturnas<sup>13</sup>. La mayor parte de los pacientes sólo precisan una dosis de glargina pero un 20% requieren dos dosis porque en ellos es más corta la duración. La insulina glargina no se puede combinar con las actuales insulinas prandiales en la misma jeringa y lugar de inyección.
- **Insulina detemir:** se utiliza también como basal y normalmente en una o dos dosis en los DM1, como NPH, aunque con respecto a ella su duración es mayor. En sucesivos estudios realizados el control glucémico es parecido en ambas, aunque debido a que no presenta pico en sangre y sobre todo a la menor variabilidad en la glucemia, detemir produce menor número de hipoglucemias nocturnas y una menor ganancia de peso<sup>14</sup>.
- **Insulina NPH:** se administra normalmente dos a tres veces al día. Suele presentar un pequeño pico en sangre a las 3-4 horas de su inyección, lo que permite realizar comidas intermedias (media mañana) y no tener que utilizar en esos momentos insulina prandial, como ocurre con las prolongadas. Se puede mezclar en jeringa con las prandiales y disminuir así el número de pinchazos administrados a lo largo del día.

## b) Insulinas prandiales

- Las insulinas aspart, glulisina y lispro presentan por su farmacocinética un perfil muy similar al fisiológico de la insulina pancreática. Tienen la ventaja de reducir más rápido que la insulina regular la glucemia postprandial y disminuir la tasa de hipoglucemias<sup>14,15</sup>. Permiten además una mayor flexibilidad en el horario de comidas.

**Dosificación:** la mayor parte de los pacientes con DM1 de reciente diagnóstico comienzan con una dosis entre 0,3-0,5 UI/kg/día, aunque finalmente la dosis media suele encontrarse entre 0,6-0,9 UI/kg/día. En el periodo del desarrollo puberal suelen precisarse dosis mayores debido a la resistencia insulínica que aparece, y también si hay sobrepeso. En todos los casos, se necesitan controles glucémicos diarios para un correcto autoajuste de la dosis.

Del total de unidades calculadas diarias, se utilizará el 50% como insulina basal y el otro 50% como prandial. Como comentamos anteriormente si la basal es detemir o glargina se administrarán por la mañana o por la noche y si es NPH se repartirá en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena. Las insulinas prandiales se repartirán antes de las comidas, en proporción a las raciones de carbohidratos ingeridos (aproximadamente, 1/3 del total en cada ingesta). Según la actividad física realizada y si la insulina basal utilizada es detemir o glargina en monodosis se suele precisar otra dosis más en las comidas intermedias (media mañana y merienda) cuando se realizan.

### 1.2.2. Terapia con bomba de infusión continua

La bomba administra de forma continua análogos rápidos a través de un catéter por vía subcutánea, la insulina basal cada hora (ritmos basales programables) y bolos prandiales en las comidas.

#### **Indicación:**

- DM1 en tratamiento intensivo con regímenes basal-bolos al menos durante seis meses previos con autoajustes frecuentes de la dosis de insulina y una frecuencia media de 4 autocontroles diarios.
- Haber completado un programa educativo sobre el cuidado de la diabetes.
- HbA1C > 7% a pesar de la terapia intensiva con hipoglucemias recurrentes, amplias variaciones de la glucemia preprandial con desviaciones glucémicas severas o fenómeno del alba con glucemias mayor de 200 mg/dl.

El paciente necesita un adiestramiento sobre el manejo de la bomba y cambios de catéteres, además de reforzar el proceso educativo y la motivación. A pesar del mayor coste, es una modalidad creciente de terapia intensiva complementaria al régimen bolo-basal de la que pueden beneficiarse entre 10 al 15% de los diabéticos tipo 1. Según un meta-análisis publicado recientemente, la HbA1C disminuye entre 0,21%-0,72% con respecto al tratamiento con multidosis, siendo mayor la mejoría en la infusión continua en pacientes que parten de una HbA1C más alta<sup>16</sup>.

## 1.3. Pautas de tratamiento convencional

**Indicación:** pacientes con DM1 en los que el tratamiento intensivo está contraindicado por una diabetes evolucionada con complicaciones severas u otros problemas de salud graves, o no es posible por falta de adherencia o imposibilidad del autocuidado activo (edad avanzada, problemas socioculturales, etc).

**Pautas de Insulinización:** dos a tres inyecciones diarias, normalmente con mezclas de insulina antes del desayuno y de la cena y a veces de la comida. Se debe elegir la mezcla más adecuada de las disponibles según el perfil glucémico. Con este tipo de pauta es más difícil el autoajuste de la insulina.

**Dosificación:** la dosis de inicio es igual a la utilizada en terapia intensiva (0,3-0,5 UI/kg), así como la dosis final (0,6-0,9 UI/kg). Se reparten 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena con ajustes posteriores según los perfiles. En ocasiones se precisa otra dosis antes de la comida.

## 2. TRATAMIENTO EN DM2

### 2.1. Introducción

El mantenimiento de los niveles de glucemia lo más próximo a la normalidad posible ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de los pacientes con DM2<sup>17</sup>, así como las complicaciones macrovasculares a largo plazo<sup>18,19</sup>. El tratamiento de la DM2 se inicia habitualmente con un programa de intervención sobre el estilo de vida, que busque la pérdida de peso y el aumento de la actividad física, asociado (si no existe contraindicación, como primer fármaco de elección) a metformina. Posteriormente, si no se consiguen los objetivos de control, se suelen asociar otros antidiabéticos orales (ADOs)<sup>20</sup>. Sin embargo, cada vez se tiende más a la insulinización precoz del paciente, para intentar preservar la funcionalidad de la célula beta pancreática y por ser, además, el fármaco más eficaz para disminuir la glucemia. En pacientes que no están controlados con dos ADOs, el inicio de insulina es habitualmente menos caro que asociar un tercer ADO, como se demuestra en un estudio de 217 pacientes mal controlados con metformina y sulfonilureas, a los que se les añadió insulina glargina o rosiglitazona<sup>21</sup>. Al final del estudio, la mejoría de la HbA1C fue similar (1,5 %); sin embargo, la insulina glargina fue superior en la disminución de la HbA1C cuando esta era >9,5%. Aunque la insulina se asoció con mayor número de hipoglucemias, hubo menos efectos adversos, una importante mejoría en los lípidos, y fue menos caro.

### 2.2. Criterios de insulinización

#### • Insulinización transitoria

##### 1) En el momento del diagnóstico:

- Criterios mayores: cetonurias intensas con hiperglucemia o embarazo.
- Criterios menores (dos o más): clínica de diabetes de corta evolución (<3-4 semanas), pérdida de peso, poliuria nocturna, edad < 40 años, DM1 en familiar de primer grado, otra enfermedad endocrina autoinmune.

## 2) En el seguimiento:

- a) Infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, enfermedad febril intercurrente y tratamiento con corticoides.
- b) Descompensación aguda hiperglucémica (>250-300 mg/dl).
- c) Embarazo y lactancia.

### • Insulinización definitiva en el seguimiento

- a) Control metabólico deficiente:
  - i. HbA1C>9% en pacientes con ADO a dosis plenas en monoterapia o dos combinados sin dilatar la espera.
  - ii. HbA1C>7% en tratamiento con 2 a 3 ADOs combinados a dosis plenas.
- b) Contraindicación de ADOs por insuficiencia renal, hepática u otra causa

La insulinización precoz en diferentes pautas según la situación evolutiva del paciente es una opción cada vez más recomendada para lograr un mejor control y evitar un mayor deterioro de la función pancreática residual.

## 2.3. Pautas de insulinización en DM2

### 2.3.1. Tratamiento combinado de ADOs con insulina prolongada (basal)

**Indicación:** está indicado de inicio en pacientes con hiperglucemia persistente de predominio basal o pre-prandial >150 mg/dl y postprandiales <200 mg/dl, HbA1c entre 7-9% a pesar del tratamiento con ADOs a dosis máximas.

Múltiples estudios de pacientes mal controlados sólo con ADOs han demostrado que el tratamiento combinado insulina-ADOs mejora el control glucémico tanto como las múltiples dosis de insulina, con menor ganancia de peso<sup>22,23,24</sup>.

**Tipos de insulina:** todavía existe debate sobre qué insulina basal añadir a los ADOs. Actualmente disponemos de dos meta-análisis que comparan una dosis diaria de insulina glargina o detemir, frente a una o dos dosis de insulina NPH<sup>25,26</sup>. La eficacia en el descenso de la HbA1C es similar, sin embargo existen menos hipoglucemias, sobre todo nocturnas, con glargina y detemir frente a NPH y menos ganancia de peso, con la desventaja del alto coste. La guía de práctica clínica sobre DM2 del plan nacional no recomienda el uso generalizado de análogos prolongados; su uso debe valorarse en aquellos pacientes con alto riesgo de hipoglucemias nocturnas<sup>27</sup>.

La insulina basal se puede administrar en la cena, si predomina el aumento de la glucemia basal, para frenar la producción nocturna de glucosa, o en el desayuno si la glucemia está elevada antes de comer o cenar, pero siempre a la misma hora. Habitualmente la insulina NPH, en ocasiones detemir y más raramente glargina, precisan ser administradas en dos dosis.

**Tratamientos combinados:** al introducir la insulina basal se deben mantener los ADOs (sulfonilureas, metformina y glinidas) a igual dosis, e ir ajustando según los perfiles para evitar hipoglucemias. La asociación con pioglitazona ha sido aprobada recientemente por la EMEA (European Medicines Agency), su uso debe ser cauteloso dado que el riesgo de insuficiencia cardíaca

y edemas se incrementa con la asociación. La combinación con sulfonilureas produce un beneficio modesto frente a insulina en monoterapia<sup>28,29,30,31</sup>, es además menos eficaz que insulina-metformina y produce mayor ganancia de peso<sup>22,32,33</sup>

**Dosis:** se debe iniciar con 0,2 U/kg peso (no menos de 10 UI). Ajustar la insulina en función de la glucemia capilar en ayunas (si se administra la insulina por la noche), ir aumentando de 2 en 2U cada 3-7 días hasta alcanzar objetivo de 70-110 mg/dl, siempre que no haya hipoglucemia nocturna. Al inicio es necesario realizar 2 perfiles semanales y luego 1 semanal con pre y postprandiales. Es importante insistir en el control de la dieta. La dosis final suele oscilar entre 0,3-0,5 U/kg/día

### 2.3.2. Tratamiento con dosis de insulina premezclada (prandial/basal) con o sin metformina.

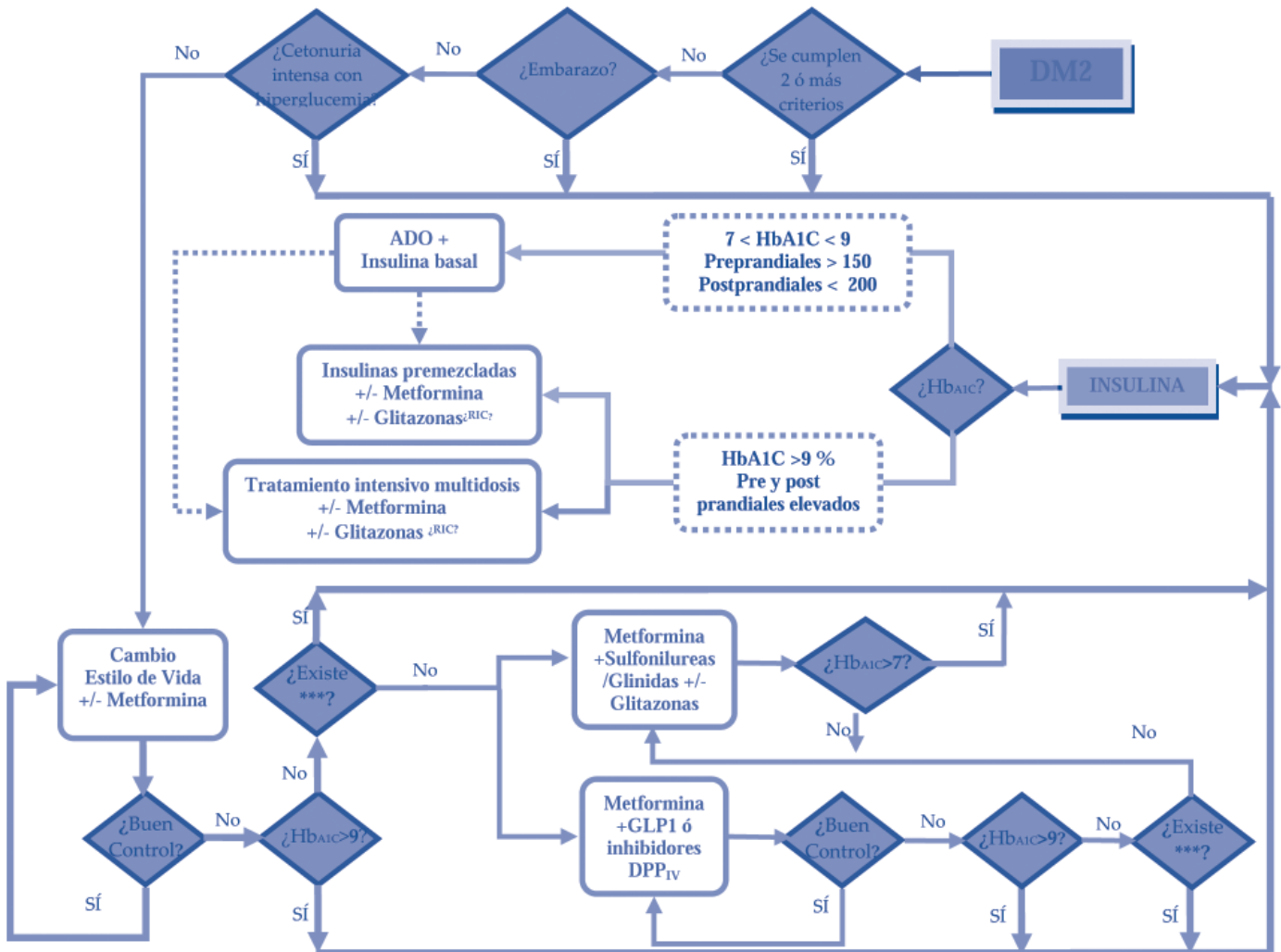
**Indicación:** está indicada de entrada en aquellos pacientes con peor control glucémico inicial (HbA1C>9%), glucemias capilares pre y postprandiales elevadas (>200 mg/dl) y en tratamiento con dosis plenas de antidiabéticos orales, en los que no está indicada la terapia intensiva. Igualmente, estaría indicada en los pacientes con ADOs asociados a una dosis adecuada de insulina prolongada cuando el control metabólico se deteriora (HbA1c>7%) y la terapia intensiva no es posible. Se deben suspender todos los ADOs, salvo metformina, en pacientes obesos. En el seguimiento posterior se puede valorar introducir pioglitazona para aquellos pacientes con mucha resistencia a la insulina, teniendo en cuenta el riesgo de ganancia de peso y de insuficiencia cardíaca.

### Tipos de insulina:

- a) Dos dosis de insulina regular (R) + intermedia NPH en desayuno y cena
- b) Dos dosis de análogo ultrarrápido (UR) + intermedia NPH: Los análogos tienen la ventaja teórica de lograr un mejor control de las glucemias postprandiales con menos riesgo de hipoglucemias tardías. Sin embargo, no se ha encontrado diferencias ni en la HbA1C, ni en los episodios de hipoglucemias entre la insulina regular y los análogos UR<sup>34</sup>. Los análogos tienen la ventaja de poder ser administrados antes de las comidas lo que puede representar una ventaja para el paciente. Serían aconsejables si persiste mal control de las glucemias postprandiales, pacientes con ritmo de alimentación variable y que no pueden guardar el intervalo entre inyección-comida.
- c) Si persistieran glucemias elevadas después de la comida valorar asociar una tercera dosis de insulina rápida o ultrarrápida antes de la comida.

**Dosis:** comenzar con 0,3-0,5 UI/kg (en ancianos 0,2 UI/kg). El reparto inicial es 2/3 (60%) antes del desayuno y 1/3 (40%) antes de la cena, y luego ir ajustando en función de los controles de glucemia capilar (+ 1-2 UI por cada 50 mg/dl que la glucemia se desvíe de los objetivos) comenzando por controlar primero la glucemia basal y luego seguir hasta la cena. Se debe elegir la premezcla disponible más adecuada al perfil glucémico, que debe realizarse 1 a 2 veces a la semana hasta conseguir objetivos y luego semanalmente (individualizar). La dosis final oscila entre 0,5-0,7 UI/kg, aunque en obesos puede ser hasta 1,5 UI/kg/día.

**Figura 2: Tratamiento con insulina en el paciente con DM2**



\*\*\* En cualquier momento del seguimiento si existe cualquiera de :

- Descomposición Aguda
- Embarazo, Lactancia
- Enfermedad Grave, Intercurrente
- Cirugía, corticoides

¿RIC? Valorar Riesgo de Insuficiencia Cardiaca

### 2.3.3. Tratamiento intensivo con multidosis (basal/bolos)

La terapia intensiva en los pacientes con DM 2 es similar a la empleada en los pacientes con DM1, para lo que es necesario un nivel de autocontrol y conocimientos sobre ajuste de insulina y dieta elevado.

**Indicación:** está indicado en pacientes con necesidad de optimización del control glucémico, como pueden ser pacientes menores de 50 años (algunos con diabetes tipo LADA), embarazadas, estilo de vida cambiante con horarios variables y motivado en el autocuidado y en enfermedades intercurrentes donde el control más estricto tiene beneficios.

La terapia intensiva en el diabético tipo 2 ha demostrado disminuir la HbA1C en mayor medida que el tratamiento con insulinas premezcladas, consiguiendo los objetivos de control en un porcentaje superior de pacientes<sup>35</sup>, aunque requiere una cierta educación y colaboración por parte del mismo. En otros estudios se ha observado una menor tendencia a hipoglucemias<sup>36</sup>.

La Sociedad Americana de diabetes (ADA) y la Sociedad Europea para el estudio de la Diabetes publicaron en 2006 un consenso para el manejo de la hiperglucemia en el paciente con DM2<sup>37</sup>, revisado al inicio y final del año 2008, tras la aparición de nuevos grupos de fármacos (inhibidores DPP-V y análogos de GLP-1) y las evidencias sobre los problemas cardiovasculares con la rosiglitazona<sup>20,38</sup>. En dicho consenso proponían un modelo de ajuste de insulina que difiere en algunos puntos de lo que nosotros realizamos en la práctica clínica diaria<sup>39</sup> (figura 2). Según este modelo, prácticamente todos los pacientes con DM2 deberían seguir un tratamiento intensivo con multidosis, y solo emplear las premezclas si se ajustan a la dosis y proporción de insulina lenta/rápida que el paciente precisa.

**Tipos de insulina:** se emplean 3 dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápido antes de las comidas y una o dos dosis de NPH o análogos prolongados como insulina basal.

**Dosis:** comenzar con 0,4-0,6 UI/kg 40-50% como insulina basal y 50-60% como bolos en las comidas y luego ajustar cada insulina según los controles capilares.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cheng A, Zinman B. Insulin's treatment . En: Kahn CR, King GL, Moses AC, Weir GC, Jacobson AM, Smith R (editors). Joslin's Diabetes Mellitus. 14.<sup>a</sup> edición. Lippincott Williams and Wilkins, Boston 2005. Cap 39: 659-670.
- Zinman B, Ross S, Campos RV, et al. Effectiveness of human ultralente versus NPH insulin in providing basal insulin replacement for an insulin lispro multiple daily injection regimen: a double-blind randomized prospective trial. *Diabetes Care* 1999; 22:603-608.
- McKeage K, Goa KL. Insulin glargine: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Adis Drug Evaluation* 2001; 61(11): 1599-1624.
- Rosenstock J, Park G, Zimmerman J, et al. Basal insulin glargine versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 1137-42.
- Chapman TM, Perry CM. Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Adis Drug Evaluation* 2004; 64(22): 2577-2595.
- Vague P, Selam JL, Skeie S, et al. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduce risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003 Mar; 26: 590-6.
- Reynolds N, Wagstaff A. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Adis Drug Evaluation* 2004; 64(17):1957-74.
- Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro :a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Adis Drug Evaluation* 1997; 54(4): 597-614.
- Robinson DM, Wellington K. Insuline glulisine. *Adis Drug Evaluation*. *Drugs* 2006; 66 (6): 861- 869.
- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977.
- Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643.
- Hershon KS, Blevins TC. Once daily insulin glargine compared with twice-daily NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Endocr Pract* 2004;10:10.
- Hamman A, Matthaie S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1738.
- Hermansen K, Fontaine P, Kukulja KK, et al. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetología* 2004; 47:622.
- Brunelle BL, Llewelyn J, Anderson JH Jr, et al. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998;21: 2098.
- Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in Type 1 Diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25 (7): 765-74.
- Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352:837.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359.
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580-91.
- 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* 2008; 31: 1-11.
- Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulphonylurea plus metformin in insulin-naive patients. *Diabetes Care* 2006; 29:554.
- Yki-Järvinen, H, Ryysy, L, Nikkilä, K, et al. Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130:389.
- Yki-Järvinen, H, Kauppila, M, Kujansuu, E, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327: 1426.
- Chow, CC, Tsang, LW, Sorensen, JP, Cockram, CS. Comparison of insulin with or without continuation of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18:307.
- Rosenstock, J, Dailey, G, Massi-Benedetti, M, et al. Reduced hypoglycemic risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28:950.
- 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; CD005613.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBAN.º 2006/08. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_429\\_Diabetes\\_2\\_Osteba\\_resum.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_429_Diabetes_2_Osteba_resum.pdf).
- Johnson, JL, Wolf, SL, Kabadi, UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes: a meta-analysis of the randomized placebo -controlled trials. *Arch Intern Med* 1996; 156:259.
- Wright, A, Burden, AC, Paisey, RB et al. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25:330.
- Pugh, JA, Wagner, ML, Sawyer, J, et al. Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in NIDDM patients? A metaanalysis. *Diabetes Care* 1992; 25:330
- Landstedt-Hallin, L, Adamson, U, Arner, p, et al. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; 18:1183.
- Aviles-Santa, L, Sinding, J, Raskin, P. Effects of metformin in patients with poorly controlled , insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 131:182.
- Wulfele, MG, Kooy, A, Leher, P, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25:2133.
- Siebenhofe, 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; CD 003287.
- Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care* 2008; 31:20.
- Siegmund T, Weber S, Blankenfeld H, et al. Comparison of insulin glargine versus NPH insulin in people with type 2 diabetes mellitus under outpatient-clinic conditions for 18 months using a basal-bolus regimen with a rapid-acting insulin analogue as mealtime insulin. *Exp Clin Endocrinol Diab* 2007; 115:34.
- Nathan, DM, Buse, JB, Davidson, MB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetología* 2006; 29:1963.
- 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* 2008; 31:173-5.
- López J. Proceso de atención integral continuo y compartido del paciente con diabetes. Plan de actuación en la atención a las personas con diabetes tipo 2 del equipo multidisciplinar de atención primaria y de atención especializada. En: Dirección General de Ordenación y Evaluación, Consejería de Salud y Bienestar Social, Junta de Comunidades de Castilla-La Mancha. Anexo al Plan Integral de Diabetes Mellitus de Castilla-La Mancha 2007-2010. Toledo: FISCAM; 2008 p. 19-53.

### Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Marín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Sánchez Cruzado M, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Paraplégicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

**Dirección de correo:** Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

**I.S.S.N.:** 1576-2416

**D.L.:** GU-142-2000