

La Insulina en el tratamiento de la Diabetes

Dr. Martín López de la Torre

Facultativo especialista Endocrinología y Nutrición

***Sección Endocrinología. Hospital Universitario “Virgen de las Nieves”.
Granada***

El tratamiento con insulina viene siendo utilizado por los pacientes diabéticos tipo 1 y una buena parte de los diabéticos tipo 2 durante más de 80 años. Aunque debemos a Banting y Best su descubrimiento en 1921, hasta 1926 no dispusimos de la insulina cristalina que ha llegado a nuestros días, compuesta por hexámeros de insulina rodeando un núcleo de zinc, con una duración de acción aproximada de 6 horas. Con el fin de prolongar su acción y así disminuir el número de dosis el grupo de Hagedorn le unió la protamina, consiguiendo la llamada insulina NPH (Neutral Protamina Hagedorn). Tanto la insulina cristalina (también llamada regular) como la NPH (también llamada isofana) se obtenían inicialmente de páncreas animales, pero más recientemente la ingeniería genética ha conseguido insulina con estructura igual a la humana, las “insulinas humanas”. Más recientemente se han venido introduciendo en el mercado moléculas de insulina genéticamente modificadas (“análogos de la insulina humana”), consiguiendo en unos casos insulinas de acción más rápida que la cristalina (insulinas lispro, aspart y glulisina), y en otros casos insulinas más lentas y estables que la NPH (insulinas glargina y detemir). Tal diversidad de insulinas ofrece una amplia gama de posibilidades para adaptarse a cada paciente, buscando un esquema de administración personalizado.

La insulina se mide en Unidades Internacionales (UI). Un miligramo del estándar internacional contiene 24 UI de insulina (1 UI equivale a 41 mcgr de insulina). La concentración de los preparados disponibles es de 100 UI/mL. A modo de orientación un diabético tipo 1 suele necesitar entre 0,5 y 1 UI/Kg/día, y un diabético tipo 2 algo más, si bien en cualquier caso las dosis al comienzo de la insulinización son menores para evitar hipoglucemias. Puede decirse que 1 a 1,5 UI de insulina metaboliza 10 gr de hidratos de carbono.

TIPOS DE INSULINA (Figura 1 y Tabla 1)

La forma mas fisiológica de administrar la insulina es por vía intraperitoneal (al sistema

portal), pero en la práctica es difícil salvo en diálisis peritoneal. La vía oral no es útil por la degradación digestiva de la insulina. La vía rectal podría usarse pero no parece más cómoda que la subcutánea. La insulina cristalina por vía intramuscular consigue picos y duración de acción intermedios entre la vía intravenosa y la subcutánea, pero a largo plazo puede producir hematomas, dolor y fibrosis.

La insulina inhalada utilizando insulina en polvo llegó al mercado, con las correspondientes limitaciones para los fumadores, asmáticos mal controlados o pacientes con EPOC avanzada. Su pico y duración de acción es más rápido que la insulina cristalina, adaptándose bien al pico de glucemia postprandial. Fue retirada del mercado a finales del año 2007 por motivos económicos, y todavía no tenemos alternativa.

Las vías de administración intravenosa y subcutánea de la insulina son en definitiva las más utilizadas.

Por vía intravenosa sólo es utilizable la insulina cristalina, sea inyectada directamente o bien diluida en suero salino. Tiene una indicación en situaciones agudas porque su efecto comienza en pocos minutos, alcanzando su máxima acción en 1 a 2 horas, y desapareciendo transcurridas 3 a 4 horas.

Para un uso más prolongado la vía preferida es la subcutánea por su fácil acceso, permitir un almacén de insulina suficiente en el tejido, y no plantear complicaciones importantes. A partir de ahora sólo nos referiremos a esta vía.

En la figura 1 se esquematizan los perfiles farmacocinéticos de las diferentes insulinas disponibles en el mercado. Cabe destacar que la duración media de acción no representa obligadamente lo que ocurra en un paciente concreto, porque la variabilidad es alta entre los individuos e incluso en el mismo individuo sometido a diferentes circunstancias.

1.- Hasta hace poco la única insulina de acción rápida era la insulina humana cristalina o regular (IHC), que queda depositada en el tejido subcutáneo en forma exámeros. Desde allí se disocia para atravesar los capilares y difundir al torrente sanguíneo. Su efecto comienza a los 30-60 minutos, tiene máxima actividad entre 2 y 4 horas y finaliza en torno a las 6 horas (entre 5 y 10 horas). Se administra 20 a 30 minutos antes de la correspondiente comida, como periodo de latencia hasta que empieza su acción, aunque puede ser mayor si la glucemia es elevada o menor si es baja. Su farmacocinética no se adapta muy bien a la secreción fisiológica de insulina, ya que el pico de insulina postprandial ocurre más tarde y dura más. Por esta razón el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía es elevado, y es recomendable la ingesta de un suplemento alimentario transcurridas aproximadamente 3 a 4 horas de la inyección, es decir a media mañana, en merienda y al acostarse si se usa IHC

antes del desayuno, almuerzo y cena. Por su duración de acción ha de inyectarse cada 6 horas, o bien asociarse a otras insulinas de más larga acción

Los análogos de insulina de acción rápida (AnR) son insulinas de acción rápida que han venido a solucionar algunos de los problemas de la IHC. Son obtenidos por tecnología del DNA recombinante, incorporando pequeñas modificaciones de la secuencia de aminoácidos de la insulina humana que evitan la formación de hexámeros. Su absorción es más rápida, su comienzo y pico de acción son más precoces, y su duración más corta que la IHC, adaptándose mejor a la excursión postprandrial de la glucosa, sin perder su unión al receptor y sus acciones tisulares específicas. Por eso se les llama “insulinas prandiales” o “bolos”. Hay tres análogos comercializados. En la insulina lispro se ha cambiado la prolina del aminoácido B28 por la lisina del B29, en la insulina aspart ha cambiado la prolina del aminoácido B28 por ácido aspártico y en la insulina glulisina ha cambiado de asparragina por lisina en el aminoácido B3 y la lisina por glutámico en el aminoácido B29. Esta última es la única que carece de zinc. Todas ellas se administran inmediatamente antes de la comida, lo que permite gran flexibilidad en cuanto a horario y tipo de comida. Se puede inyectar al final de la comida en pacientes que no pueden prever la ingesta a realizar (ancianos con demencia), o cuando la glucemia preprandial es baja. Estas insulinas forman parte de las pautas usadas habitualmente en la mayoría de los diabéticos tipo 1 y en muchos diabéticos tipo 2, consiguiendo controlar mejor que la IHC las hiperglucemias postprandiales con menor riesgo de hipoglucemias. Son también útiles cuando interesa un control rápido de la hiperglucemia, en forma de bolos suplementarios. Por su corta duración de acción se utilizan asociadas a otras insulinas de acción más prolongada.

2.- La insulina humana NPH es una insulina de acción intermedia. Se ha comercializado también un análogo de insulina de acción intermedia precipitando la insulina lispro con protamina (insulina NPL), con una farmacocinética similar a la NPH. La acción de estas dos insulinas comienza a los 60-180 minutos, tiene un pico máximo a las 10-12 horas y deja de actuar a las 16-18 horas, con cierta variabilidad farmacocinética entre los individuos y para el mismo individuo en diferentes momentos. Antes de ser administradas deben ser movidas lenta y repetidamente hasta conseguir una emulsión completa. Al igual que con la IHC, se inyectará 20 a 30 minutos antes de la correspondiente comida. Con ellas se pretende controlar la diabetes con sólo dos dosis diarias, pero no muchos diabéticos lo consiguen, porque no pueden controlar la hiperglucemia postprandial precoz como lo hacen las insulinas rápidas, y el riesgo de hipoglucemia tardía es elevado. Para evitar estos problemas se suelen asociar a insulinas rápidas.

La insulina NPH se puede mezclar de forma estable con IHC, de forma manual extrayendo ambas de su vial mediante una jeringa, o bien adquiriendo plumas premezcladas que vienen ya preparadas a dosis fijas (30% de IHC y 70% de NPH). Las mezclas mejoran el perfil farmacocinética de las insulinas intermedias, pero algunos pacientes siguen sin conseguir un control suficiente de la hiperglucemia postprandial precoz (en las primeras dos horas tras una comida) con el riesgo de hipoglucemia postprandial tardía (transcurridas entre 4 y 6 horas de una comida). Por estas razones las mezclas de insulina humana han venido siendo sustituidas por análogos de insulinas protaminados, que comparten una acción mixta (rápida e intermedia) mejor adaptada al pico postprandial de la glucemia (“insulinas bifásicas”). Tal como ocurre con los AnR se inyectan inmediatamente antes de la comida.

2.- Otros análogos son las insulinas de acción lenta (AnL). La insulina glargina es una de ellas. Es soluble en el vial a pH ácido, pero precipita en microcristales al llegar al tejido subcutáneo, lo que enlentece su absorción. La insulina detemir es otro análogo soluble, que en este caso permanece líquido en el tejido subcutáneo. Llega pronto a la sangre, donde se une a la albúmina a través de una cadena de ácido graso, desde donde se libera de forma constante. Ambos análogos han conseguido una cinética más estable, reproducible y duradera que la NPH, simulando mejor la secreción basal del páncreas normal, con una duración de acción aproximada de 24 horas en diabéticos tipo 1 y algo mayor en diabéticos tipo 2. La mayor ventaja de estas insulinas con respecto a la NPH es su menor incidencia de hipoglucemias, compatible con su perfil más plano. Su uso en una sola dosis se recomienda por la noche, aunque puede hacerse por la mañana (sobre todo en caso de hipoglucemias nocturnas). La glargina y el detemir muestran ligeras diferencias, aunque sean similares en cuanto a la disminución de HbA1C y al riesgo de hipoglucemias^(1,2). La detemir tiene una duración de acción más corta que la glargina, por lo que frecuentemente se distribuye en dos dosis. La detemir precisa mayores dosis que la glargina, tiene menor variabilidad intraindividual, no produce aumento de peso en la diabetes tipo 1, y se asocia a menor ganancia de peso en la diabetes tipo 2. Los AnL no permiten mezclas manuales con insulinas rápidas, por lo que su administración conjunta obliga a recibir de forma separada la insulina rápida y los AnL.

PAUTAS DE ADMINISTRACION SUBCUTANEA DE INSULINA (Tablas 2 a 4)

Los diferentes tipos de insulina se combinan en las llamadas “pautas de insulina”, adaptadas a las circunstancias concretas. Las más utilizadas son las siguientes:

1.- Pauta “sliding scale” (tabla 2, figura 2): Cuando se pretende controlar a un individuo exclusivamente con IHC se puede administrar cada 6 horas por vía subcutánea (antes de desayuno, almuerzo, cena y a mitad de la noche) o bien por vía intravenosa con ajustes periódicos de la infusión. Con modificaciones de diversa índole el uso de una pauta de insulina subcutánea en función de los controles se generalizó desde que su introducción por Joslin en 1934 por su comodidad y sencillez, aunque no se adapta bien a las excursiones glucémicas. No corrige bien la hiperglucemia postprandial y predispone a hipoglucemias postprandiales tardías, por lo que es aconsejable un suplemento unas 3 a 4 horas después de su administración. Por estas razones va siendo sustituida por pautas más modernas que consiguen mayor estabilidad, mejor control y más flexibilidad. Se ha usado en intolerancia o alergia a otras insulinas (lo cual es excepcional), cuando desconocemos las necesidades de insulina (diabetes de debut, ingresos hospitalarios), en circunstancias agudas (preanestesia, cirugía), o cuando no hay información suficiente sobre el tratamiento diabético que viene utilizando el paciente. Se aplica una dosis de insulina inicial en función de los controles glucémicos, que pueden ser muy variadas según las circunstancias particulares de cada paciente (hay algoritmos iniciales diferentes según se las necesidades de insulina del paciente sean altas o bajas). Esta dosis inicial será titulada en las horas siguientes según los controles glucémicos obtenidos. Se administra menos insulina de lo calculado por el algoritmo si el paciente está bajo el efecto de otra medicación antidiabética (o insulina). En los pacientes que no pueden comer el aporte hidrocarbonado vendrá a través de suero glucosado o alimentación parenteral.

2.- Pauta de dos dosis de insulina (tabla 3, figura 3): Hay pacientes que pueden alcanzar aceptable control glucémico con sólo dos dosis de insulina diarias, evitando pautas más incómodas, complicadas y costosas. Esta pauta suele plantearse a pacientes con diabetes tipo 2 que no tienen serias exigencias de prevención de complicaciones crónicas y le sería problemática una terapia intensiva (por ejemplo algunos pacientes seniles). Consiste en administrar una inyección de insulina intermedia antes de desayuno y otra antes de la cena. Para mejorar el control postprandial se suele usar una mezcla de insulina de acción prolongada junto con rápida, siendo preferida en este caso las insulinas bifásicas⁽³⁾. El problema más frecuente cuando se sigue esta pauta es la dificultad para controlar la glucemia postprandial del almuerzo, para la que puede ser necesario añadir una tercera inyección de insulina de acción rápida antes del almuerzo.

3.- Pautas de insulino terapia intensiva (tabla 4, figura 4): Son aquellas que coordinan múltiples autocontroles diarios y al menos 3 inyecciones de insulina, con cambios

oportunos de dieta, ejercicio e insulina, pretendiendo mejorar (hasta la virtual normalización) los niveles glucémicos. Los requerimientos en cuanto a educación diabetológica, implicación del paciente y costo son mayores, pero también la flexibilidad del tratamiento y la posibilidad de conseguir objetivos más rigurosos, por ser la más fisiológica. Es la pauta de elección en los diabéticos tipo 1. La modalidad más frecuente hoy en día es la pauta bolo-basal, que consiste en administrar una insulina “basal” de acción intermedia o lenta una vez al día (generalmente por la noche), asociada a la inyección de “bolos” de insulina rápida antes de desayuno, almuerzo y cena. Para los bolos se prefieren los AnR, y para la basal los AnL, por cursar con menos hipoglucemias y mayor flexibilidad, aunque a mayor costo que las insulinas humanas. La insulina basal se titulará según resultados de los autocontroles basales antes desayuno, y la insulina rápida según los autocontroles postprandiales (dos horas después de las comidas), haciendo los ajustes pertinentes a los cambios en la alimentación y ejercicio físico que va a realizar el paciente en las horas sucesivas. Cuando se elige un AnL no hace falta añadir suplementos alimentarios, pero si se elige una insulina intermedia por la noche, se aconseja añadirlo antes de acostarse para evitar hipoglucemias nocturnas.

4.- Otras pautas de insulinización: Las pautas básicas descritas admiten múltiples variantes. Hay pacientes que pueden controlarse con una sola dosis de insulina de acción intermedia o lenta, en tanto mantengan suficiente reserva pancreática de insulina, generalmente ayudados con antidiabéticos orales. Otros pacientes se pueden beneficiar de distribuir una mezcla de insulina bifásica en cada comida, por ejemplo mix 50 antes del desayuno, mix 50 antes del almuerzo, y mix 25 o mix 30 antes de la cena. En otros casos es necesario usar inyecciones suplementarias de insulina rápida, por ejemplo de madrugada para evitar el fenómeno del alba, o en la merienda para controlar hiperglucemias vespertinas tardías.

5.- Tránsito entre pautas: Para el tránsito desde una pauta “sliding scale” a una pauta en dos dosis, se administra un 20% menos de la dosis total diaria, distribuyéndola 2/3 por la mañana y 1/3 por la noche), titulándola en los días sucesivos. Para pasar de una pauta de dos dosis de insulina a una pauta bolo basal con glargina conviene también reducir inicialmente la dosis un 20% (lo que no hace falta si se va a usar detemir). Para pasar de una pauta de insulina basal lenta a una pauta de dos dosis se administra la mitad de la dosis total antes del desayuno y la mitad antes de la cena comenzando 24 horas después de la última dosis de insulina lenta administrada (se reduce la dosis total un 20% si se sospecha hipoglucemias).

TITULACIÓN DE LAS DOSIS DE INSULINA (Tablas 2 a 4)

Una vez instaurada una pauta de insulina concreta hay que ajustar la dosis de insulina en base a los autocontroles de glucemia realizados por el paciente en diferentes momentos del día. Sólo la mitad de los pacientes tipo 2 sometidos a tratamiento insulínico alcanza niveles de HbA1C menor del 7%, por lo que habría de procurarse una titulación más rigurosa. Las pautas de titulación han de individualizarse para cada paciente y circunstancia. Aunque son diseñadas para que el paciente las administre de forma autónoma, han de ser discutidas con el médico en cada consulta. Son al menos de tres tipos:

1.- Ajustes de anticipación de la insulina: El diabético modifica la dosis de insulina en función de los niveles de glucemia, ejercicio físico y dieta de los días anteriores. Para evitar oscilaciones excesivas el paciente no debe cambiar más de 2 UI en cada dosis. Por ejemplo subirá la dosis de insulina bifásica que se pone por la mañana cuando observe durante varios días un aumento de la glucemia antes de almuerzo y cena. Si el paciente planea realizar un ejercicio físico desacostumbrado puede disminuir la dosis de insulina prevista para ese día. Si va a realizar un exceso de ingesta de hidratos de carbono aumentará la dosis de insulina rápida para esa comida. Los ajustes de anticipación no siempre suponen cambios permanentes de la dosis, ya que se trata de acomodar la dosis de insulina a los cambios de vida del paciente.

2.- Ajustes compensadores de la insulina: En un momento determinado el diabético se puede encontrar con niveles de glucemia inadecuadamente alta o baja de forma inesperada, ante lo cual ha de saber tomar una decisión sobre la administración de insulina. La aparición de una hipoglucemia en el momento en que toca administrar una dosis de insulina obliga a resolver primero la hipoglucemia con una ingesta de hidratos de carbono y a retrasar la dosis de insulina, que sería menor de la prevista. En el caso de contrario de padecer una hiperglucemia el diabéticos tipo 1 puede suplementar 1 UI de insulina por cada 50 mg/dl que exceda la glucemia objetivo, el diabético tipo 2 suplementará 1 UI por cada 30 mg/dl⁽³⁾, aunque esta regla puede variar dependiendo de circunstancias como la dosis y horario de la insulina administrada con anterioridad, la comida y ejercicio a realizar, etc. Una norma general de fácil comprensión para el paciente es añadir 4 UI suplementarias de un AnR cuando el autocontrol supera 300 mg/dl. En estos casos convendría postponer la correspondiente comida, no hacer ejercicio físico, y repetir el control de glucemia y una determinación urinaria de cuerpos cetónicos transcurridas dos horas. Si todavía la glucemia supera los 300 mg/dl, aparece cetonuria y el paciente se encuentra mal habrá de acudir a su médico. Si todavía la glucemia supera los 300 mg/dl sin

cetonuria y se encuentra bien podría añadir otras 4 UI de AnR.

3.- Ajustes coyunturales de la insulina: Los procesos que impidan transitoriamente la ingesta alimentaria (por ejemplo una gastroenteritis aguda) obligan a un ajuste de dosis a la baja, aunque no a suspender la administración de insulina. En una pauta bolo-basal se mantendría la basal, disminuyendo la dosis de los bolos. Otras enfermedades intercurrentes pueden en cambio obligar a ajustes al alza de las dosis de insulina, o a cambiar a una pauta de IHC que permita cambios de dosis más frecuentes. Es el caso de las infecciones o del uso de fármacos como los corticoides.

PROBLEMAS PRÁCTICOS DE CONTROL DE LA DIABETES CON INSULINA

1.- Hiperglucemia basal: Un paciente tratado con insulina que encuentra repetidamente autocontroles de glucemia basal elevados debe valorar la glucemia capilar de madrugada (a las 2 ó 3 AM, y a las 5 AM) y la glucosuria nocturna para determinar si se trata de una falta de insulina nocturna, un efecto Somogyi o un fenómeno del alba.

Si los autocontroles capilares y la glucosuria nocturnos están elevados es preciso aumentar la dosis de insulina lenta o intermedia de la noche.

Si en cambio se detectan hipoglucemias nocturnas que desencadenan hiperglucemias matutinas como una respuesta hormonal contrarreguladora (Efecto Somogyi), la actitud a tomar es bajar la insulina de la noche. En este caso las hipoglucemias acontecidas en la primera parte de la noche pueden solucionarse cambiando IHC por AnR, cambiando la insulina intermedia por un análogo lento, o bajando la dosis de insulina que se pone en la cena. Se puede además añadir o aumentar el suplemento alimentario antes de acostarse. Si la hipoglucemia ocurre más tarde en la madrugada la mejor solución es el cambio de insulina intermedia a un AnL, ajustando la dosis si es necesario. Se sospechará un efecto Somogyi en pacientes con grandes oscilaciones de glucemia antes desayuno, alternando hipoglucemias e hiperglucemias, y cuando la hiperglucemia al levantarse no se soluciona (o incluso empeora) subiendo la dosis de la insulina lenta o intermedia de la noche. La sospecha aumenta en pacientes con glucemia basal elevada a pesar de HbA1C baja.

El Fenómeno del alba es otra causa de hiperglucemia matutina. Consiste en el aumento de la glucemia a últimas horas de la madrugada sin causa aparente y sin hipoglucemia nocturna, que puede prolongarse hasta primeras horas de la mañana, probablemente en relación con el ritmo de secreción fisiológica de hormonas contrarreguladoras. En este caso la glucemia a las 2-3 AM es normal, pero a partir de entonces va aumentando. Se puede solucionar retrasando la dosis de insulina intermedia (a la hora de acostarse), cambiando la

insulina intermedia por un análogo de insulina lenta (que permite aumentar la dosis de insulina administrada con menor riesgo de hipoglucemia), o añadiendo una dosis suplementaria de IHC a las 2-3 AM. Algunos pacientes necesitan una bomba de infusión continua de insulina.

2.- La hiperglucemia postprandial se sospecha en pacientes con autocontroles preprandiales adecuados pero HbA1C elevada. Para descubrirla son necesarios perfiles repetidos de glucemia antes y dos horas después de cada comida y de madrugada (perfil de 7 puntos). La mejoría del control postprandial obliga a coordinar ejercicio con dieta, usar a dosis adecuadas los AnR antes de las comidas (que permitirán mayor dosis de insulina que la IHC con menor riesgo de hipoglucemias) y usar de preferencia las pautas de insulina bifásica e intensiva. Puede ayudar la metformina por mejorar la resistencia insulínica, y si en el caso de diabéticos tipo 2 con suficiente reserva insulínica podrían ser útiles los antidiabéticos orales con efecto postprandial (inhibidores de la glucosidasa intestinal, repaglinida)

3.- La variabilidad intraindividual e interindividual de las necesidades de insulina y de su efecto no son siempre fáciles de detectar y corregir. Analicemos algunos de ellos.

La rapidez de absorción y el pico de insulina alcanzado varían según el lugar de la inyección en orden decreciente abdomen>deltoides>muslo>nalgas, y las inyecciones repetidas en el mismo lugar pueden alterar la absorción. Por esto conviene recomendar la rotación del lugar de la inyección dentro de una misma región, usar el abdomen antes de las comidas cuando se pretende un pico precoz de insulina rápida, y usar los muslos y brazos al acostarse cuando se busca un pico más lento y el paciente no va a realizar ejercicio con ellos. El calor local o una temperatura ambiente elevada aumentan la absorción de insulina. Masajear en el lugar de la inyección o ejercitar el miembro inyectado también.

El aumento de la dosis de IHC aumenta su duración de acción. En otros tipos de insulinas humanas el cambio de la dosis no es lineal con la respuesta farmacocinética conseguida. El 20 al 50% de la insulina inyectada se degrada localmente, lo que puede contribuir a una irregular absorción. Es mayor la variabilidad a mayores concentraciones de insulina y con insulina humana intermedia, por lo que se recomienda la pauta bolo-basal con análogos cuando la variabilidad es significativa. La insulina detemir parece tener la menor variabilidad intraindividual⁽¹⁾.

El pico de acción de la insulina cuando hay hiperglucemia es más tardío, y mayor la duración de acción.

Hay otros problemas de biodisponibilidad menos conocidos o más difíciles de solventar, como la presencia de anticuerpos antiinsulina, que es muy infrecuente.

La falta de cumplimiento de las normas de administración de insulina o la presencia de patologías relacionadas con la respuesta tisular a la misma son otras causas frecuentes de variabilidad⁽⁴⁾: síndromes de resistencia insulínica, patologías endocrinológicas (síndrome de Cushing, feocromocitoma, acromegalia, hipertiroidismo), patologías intercurrentes (cirugía, grandes quemados, infecciones, etc), o cambios de situación hormonal (adolescencia, fenómeno del alba), medicaciones (somatostatinérgicos, corticoides o propranolol), psicopatologías, etc.

Toda esta maraña de interferencias convierte la administración de insulina en un Arte, en cuyo resultado son protagonistas tanto el paciente, como el personal sanitario, el ambiente cultural y social, y en tantas ocasiones la suerte y la inspiración.

¿CUÁNDO INDICAR LA INSULINOTERAPIA?

- 1.- Desde el inicio en la diabetes mellitus tipo 1, donde puede indicarse una pauta de IHC (tabla 2), que permite un control rápido y ayuda a conocer las necesidades de insulina. Al cabo de unos días se busca otra pauta más adecuada a las circunstancias, generalmente la bolo-basal.
- 2.- Desde el inicio en la diabetes mellitus tipo 2 cuando se presenta con muy mal control diabético, con clínica cardinal de diabetes (pérdida de peso, poliuria, polidipsia), glucemia muy elevada (mayor de 250 a 300 mg/dl), cetoacidosis diabética, o ante la falta de respuesta a antidiabéticos orales. Los requerimientos totales aproximados de estos pacientes son 0,6 UI/Kg., de los cuales la mitad irán como insulina intermedia o lenta, y el resto como insulina rápida distribuida antes de las comidas ^(5,6)
- 3.- En diabetes gestacionales cuando no son suficientes los cambios en los hábitos de vida y en pacientes diabéticas cuando quedan embarazadas
- 4.- En toda descompensación diabética aguda o grave
- 5.- En insuficiencia renal y hepáticas graves.
- 6.- En diabetes mellitus tipo 2 que haya sufrido cuadros de cetoacidosis diabética
- 7.- En diabéticos tipo 2 que sufren enfermedades agudas que supongan un stress medico-quirúrgico-traumatológico grave, que dificultan el control con antidiabéticos orales. Patologías como el infarto agudo de miocardio o cualquier otra que suponga un ingreso en UCI, cirugía, politraumatismo, etc empeoran el control del diabético por el estrés que suponen y por las medicaciones o medidas extraordinarias que necesitan.

8.- Cuando fracasan los antidiabéticos orales. La insulina es el arma definitiva cuando los antidiabéticos orales fracasan porque no hay dosis máxima de insulina a partir de la cual se agote su efecto. Se debate el momento y forma de iniciarla, como también si suspender los antidiabéticos orales. ¿Cuándo empezar? Como norma general se plantea tratamiento con insulina cuando la HbA1C se mantiene por encima del 7 a 7,5% durante más de dos o tres meses en un paciente que sigue hábitos de vida adecuados y usa dosis máximas de dos antidiabéticos orales^(7,8), e incluso antes si la hiperglucemia es severa (HbA1C superior a 8,5%, glucemia basal superior a 250 mg/dl, glucemia al azar superior a 300 mg/dl, cetonuria, o síntomas de hiperglucemia). La alternativa de añadir un tercer fármaco oral consigue una eficacia similar, pero a mayor coste y con peor perfil lipídico. ¿Cómo empezar? Aunque podemos indicar directamente una pauta bolo-basal suspendiendo los antidiabéticos orales, la asociación inicial de una dosis de insulina intermedia o lenta con metformina ha sido la pauta más utilizada por su sencillez y por conseguir similar eficacia sobre la HbA1C con menor ganancia de peso, dosis de insulina y episodios de hipoglucemia. La insulina también puede asociarse a una sulfonilurea, pero aumenta el riesgo de hipoglucemia. Aunque lo habitual es empezar por una insulina intermedia o lenta por la noche, dirigida a controlar la glucemia basal (pautas BOT), también se han propuesto pautas con insulinas rápidas dirigidas al control postprandial. La dosis inicial recomendada es 10 UI (o 0.2 UI/Kg./día) de insulina intermedia o lenta en dosis única nocturna, titulándola según el resultado de los autocontroles antes del desayuno (tabla 4). El objetivo es conseguir niveles de glucemia antes desayuno de 100 a 110 mg/dl^(7,8), con las limitaciones que imponga la aparición de hipoglucemias. ¿Con qué insulina empezar? Los nuevos AnL cursan con menor índice de hipoglucemias nocturnas comparados con las insulinas intermedias, lo que permite aumentar la dosis para alcanzar el objetivo de HbA1C en pacientes con tendencia a hipoglucemias nocturnas, aunque a mayor coste^(9,10,11). Si la HbA1C sigue por encima del 7% a pesar de haber conseguido el objetivo de glucemia basal, hay que realizar autocontroles en otros momentos del día. Si encontramos glucemias elevadas antes almuerzo puede ser necesario añadir insulina rápida antes de desayuno, si las hiperglucemias son antes de la cena podemos añadir insulina rápida antes del almuerzo, y si son antes de acostarse puede añadirse insulina rápida antes de la cena. Si las hiperglucemias son tanto antes almuerzo como antes cena, puede añadirse una segunda dosis de insulina intermedia o lenta antes desayuno. Si aun así persiste la HbA1C fuera del objetivo habríamos de determinar también glucemias postprandiales y plantear el

uso de AnR antes de las comidas correspondientes, o pautas de insulina bifásica o bolo-basal(7). Llegado el momento de usar varias dosis de insulina se pueden suspender los medicamentos secretagogos, y seguir el tratamiento con insulina asociada con metformina, si no hay contraindicación. La forma descrita del inicio paulatino de insulina mediante el control basal de las glucemias con una sola dosis de insulina no suele ser suficiente en los pacientes que tenían HbA1C superior a 8,5% con los antidiabéticos orales, en quienes y puede utilizarse desde el principio en una pauta con dos dosis, una pauta bifásica o incluso una pauta bolo-basal⁽¹²⁾. En cualquier caso los antidiabéticos van perdiendo eficacia, y con el tiempo serán necesarias mayores dosis y número de inyecciones de insulina. Para estabilizar al paciente diabético se necesitan 0,42 UI/Kg./día de NPH ó 0,48 UI/Kg./día de glargina asociadas a uno o dos antidiabéticos orales⁽¹¹⁾, que llegan a ser más de 1 UI/Kg. con la insulinización plena, aunque con menor riesgo de hipoglucemia (1 a 3 hipoglucemias severas en 100 pacientes anualmente) que los pacientes tipo 1⁽⁷⁾.

OBJETIVOS DE LA INSULINOTERAPIA

El tratamiento integral del diabético tiene por objetivo incluir su terapia farmacológica en todo un conjunto de medidas que mantengan al paciente asintomático evitándole descompensaciones agudas (hiperglucémicas o hipoglucémicas), a la vez que previniendo complicaciones a más largo plazo (microvasculares, macrovasculares, mortalidad). En este sentido hay que procurar mantener la glucemia preprandrial, la postprandrial y la HbA1C en niveles adecuados, junto a un buen control lipídico, tensional, y de peso corporal, que mejora tanto las perspectivas de vida como la calidad de vida⁽¹³⁾.

Aunque los objetivos de control propuestos por las sociedades científicas son similares para diabéticos tipo 1 y tipo 2, han de ser individualizadas para cada paciente. Se debe buscar como objetivo de control glucémico HbA1C menor del 7% (ADA). Las exigencias de control glucémico pueden ser menores en algunos pacientes, por ejemplo los predispuestos a hipoglucemias frecuentes, asintomáticas y/o severas, cuando una hipoglucemia puede tener serias consecuencias (enfermos coronarios, con arterosclerosis severa, insuficiencia suprarrenal o hipofisaria, o de otros órganos importantes, o en trabajos con riesgo), enfermedades sistémicas importantes (insuficiencia renal, hepática, etc.), psicopatologías, etilismo u otras drogodependencias, o siempre que falte una disposición o capacidad suficiente para tomar adecuadamente decisiones a diario acerca de su insulino terapia, defectos físicos que dificulten el autocontrol (ceguera) o falta de una

respuesta rápida y adecuada a una hipoglucemia, en niños pequeños, o si la terapia intensiva será de dudoso beneficio (complicaciones avanzadas), o en quienes no son buenos cumplidores de tratamiento o tienen dificultades para un seguimiento adecuado^(14, 15).

FORMAS DE ADMINISTRACION DE INSULINA:

La forma clásica para administrar insulina es la jeringa de 1 ml graduada en unidades extraídas de viales de 100 UI/ml, con agujas para administración subcutánea. Si ha de mezclarse IHC con intermedia, se carga primero la IHC. En los últimos años se ha generalizado el uso de plumas precargadas desechables que contienen de 150 a 300 UI de insulina a las que se les cambia periódicamente las agujas, que se facilitan aparte. Destacamos entre sus ventajas la comodidad para el paciente, la mayor seguridad de la dosis administrada, el "clic" durante la carga que orienta a pacientes con visión deteriorada, la posibilidad de dejar preparada la carga a pacientes ancianos, la administración con una sola mano, la mayor exactitud en pacientes con problemas de manipulación, etc. Entre los inconvenientes encontramos la falta de flexibilidad cuando se necesitan proporciones de insulinas distintas de las ofertadas, y su coste. No supone en la práctica un problema la imposibilidad de aspiración para comprobar si la inyección se hizo en un vaso.

Se elige una zona con suficiente grasa, aquellas donde se pueda pellizcar para la inyección. Aunque la insulina puede mantener su actividad a temperatura ambiente hasta 30 días, debe guardarse en el fresco del frigorífico (2-8°C) para evitar el deterioro que ocurre a temperaturas extremas, sacándola poco tiempo antes de su administración, y en el caso de la insulina intermedia debe ser emulsionada con ligeros movimientos del vial o la pluma.

Los sistemas de infusión continua de insulina serán tratados en otro tema.

Otros sistemas de administración no merecen comentarios porque han tenido poco éxito (inyectores "jet", access ports).

COMPLICACIONES DE LA TERAPIA INSULINICA:

Las complicaciones más frecuente de la insulina son la hipoglucemia y la ganancia de peso.

La hipoglucemia será tratada en otro tema.

Se sabe de antiguo que la insulinización se asocia a ganancia de peso, que puede estar relacionada con la acción anabólica de la insulina, la disminución de la glucosuria o el aumento de ingesta por hipoglucemias. Los diabéticos tipo 1 en tratamiento intensivo del

estudio DCCT ganaron 4,75 Kg. más que los que recibieron terapia convencional durante los 3,5 a 9 años de duración del estudio, aunque sin diferencias en la relación cintura-cadera⁽¹⁶⁾. Los pacientes con diabetes tipo 2 del estudio UKPDS sometidos a terapia intensiva con insulina ganaron de 1,4 a 2,3 Kg. más de peso que los tratados con antidiabéticos orales. La estrategia para el inicio de la insulinización con una dosis nocturna de insulina intermedia o lenta asociada a metformina supone menor ganancia de peso que otras estrategias, con ligera ventaja en este sentido para la detemir⁽²⁾. Si importante es para el diabético obeso seguir unos hábitos de vida que permitan perder peso, lo es más cuando se insuliza.

La mejoría rápida del control glucémico como el conseguido con insulina en pacientes mal controlados (HbA1C >10%) puede empeorar la retinopatía diabética, sobre todo si el paciente padecía retinopatía proliferativa con anterioridad, por lo que es recomendable en estas circunstancias alcanzar los objetivos de HbA1C de forma lenta y bajo vigilancia oftalmológica⁽³⁾. Esta alteración retiniana es independiente de los problemas transitorios de la refracción que pueden aparecer en pacientes mal controlados, y que desaparecen al poco tiempo de mejorar.

Otras complicaciones farmacológicas (lipodistrofia hipertrófica o hipertrofia insulínica) o inmunológicas (lipodistrofia lipoatrófica o lipoatrofia insulínica, anticuerpos antiinsulina) son excepcionales.

La aparición de anticuerpos antiinsulina circulantes pueden aparecer en diabéticos que han recibido insulina, aunque también en algunos individuos que nunca la recibieron. Los anticuerpos inactivan parte de la insulina libre en sangre, alargando su vida media y su duración de acción, y disminuyendo el pico de insulina. La liberación de la insulina secuestrada desde el complejo anticuerpo-insulina puede llevar a crisis de hipoglucemia inesperada, seguido de un periodo de hiperglucemia por inactivación de la insulina inyectada hasta que de nuevo queden saturados los anticuerpos. Además parte de estos complejos anticuerpo-insulina son destruidos por el sistema reticulo-endotelial, por lo que las necesidades de esta hormona pueden aumentar. Para complicar aún más las cosas existen medicamentos que rompen la unión del anticuerpo con la insulina, haciendo impredecible la aparición de insulina activa en plasma. Se ha dicho que un aumento de la concentración de anticuerpos antiinsulina superiores al 10% es capaz de alterar de forma significativa el control glucémico, lo cual ocurre sólo excepcionalmente. También es muy rara la reacción alérgica a la insulina de tipo local (menos de un 3% de pacientes con insulina humana), la generalizada (desde urticaria a anafilaxia) dependiente de Ig E o una

forma de alergia a preparados de insulina obtenidos por técnica del DNA-recombinante que cursa con artromialgias, aumento de VSG y anemia normocítica leve, que cede al cambiar de tipo de insulina. Afortunadamente en la práctica no hay peligro de autoinmunidad desencadenada por las modificaciones genéticas de la molécula de insulina. Otras raras complicaciones relacionadas con la insulina son la lipoatrofia (reducción de grasa localizada en la zona donde se inyecta insulina) o la lipohipertrofia (aumento de grasa localizada en la zona donde se inyecta insulina). En tanto la primera puede tratarse inyectando insulina en la zona que la rodea, la segunda se evita rotando los puntos de inyección.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Heise T, Pieber TR. El camino hacia las insulinas de acción prolongada, efecto reproducible y perfil plano. Evaluación de los análogos basales a partir de los estudios de clamp isoglucémico. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2007; 9: 648-59.
- 2.- Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52 week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2008; 51: 408-416.
- 3.- De Witt DE, Hirsch MIB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2003; 289/17: 2254-64.
- 4.- Acosta D. Dificultades en el control glucémico del paciente diabético. *Endocrinol Nutr*. 2007; 54 Supl 3: 8-16.
- 5.- Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: a rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 125-34.
- 6.- Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care*. 2005; 28: 260-265.
- 7.- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglucemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-72
- 8.- Guía IDF. Accedido el 10 de marzo 2008. Disponible en:
<http://www.idf.org/home/index.cfm?node=1549>
- 9.- Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Makelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: The LANMET study. *Diabetologia*. 2006; 49: 442-51
- 10.- Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Ravn GM, Clauson P, Home P, Levemir Treat to Target Study Group. A 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-Naïve people with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(6): 1269-74.
- 11.- Riddle MC, Rosenstock, Gerich J. 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
- 12.- Holman RR, Thorne KJ, Farmer AJ, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1716-30.
- 13.- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008; 358: 580-91.
- 14.- AMERICAN DIABETES ASSOCIATION . Standards of Medical Care in Diabetes—2008. *Diabetes Care*. 2008; 31(Suppl1): S12-S54

15.- National Heart, Lung, and Blood Institute. Accedido el 10 de marzo 2008. Disponible en:

http://www.nhlbi.nih.gov/health/prof/heart/other/accord/q_a.htm#decision

16.- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care. 2001; 24: 1711-21.

Tabla 1.- INSULINAS EN EL MERCADO ESPAÑOL

AVENTIS	TIPO	NOMBRE	DURACIÓN MEDIA	VIALES 10 ml	COSTE	OPTISET	COSTE	SOLOSTAR	COSTE	OPTICLICK	COSTE
Análogos	LENTA	Glargina	24 horas	Lantus	5,13	Lantus	5,13	Lantus	5,13	Lantus	5,13
	RAPIDA	Glulisina	2 horas	Apidra		Apidra		Apidra	3,13		
LILLY				VIALES 10 ml		PEN					
Análogos	RAPIDA	Lispro	2 horas	Humalog	2,06	Humalog	3,13				
	INTERMEDIA	NPL	12 horas			Humalog NPL	3,25				
	BIFASICA	Lispro Bifásica	25% 2 horas / 75% 12 horas			Humalog Mix 25	3,25				
		Lispro Bifásica	50% 2 horas / 50% 12 horas			Humalog Mix 50	3,25				
Humana	RAPIDA	Cristaliina	6 horas	Regular	1,49						
	INTERMEDIA	Isofánica (NPH)	12 horas	Humulina NPH	1,49	Humulina NPH	2,53				
	MEZCLA	NPH bifásica	30% 6 horas / 70% 12 horas	Humulina 30/70	1,46	Humulina 30/70	2,53				
NOVO-NORDISK				VIALES 10 ml		INNOLET		FLEXPEN			
Análogos	RAPIDA	Aspart	2 horas					Novo-Rapid	3,06		
	BIFASICA	Aspart Bifásica	30% 2 horas / 70% 12 horas					Novo-Mix 30	3,18		
Humana	RAPIDA	Cristalina	6 horas	Actrapid	1,49	Actrapid	2,59				
	INTERMEDIA	Isofánica (NPH)	12 horas	Insulatard	1,49			Insulatard	2,59		
	BIFASICA	NPH bifásica	30% 6 horas / 70% 12 horas	Mixtard-30	1,49	Mixtard-30	2,59				
Análogos	LENTA	Detemir	24 horas			Levemir		Levemir	5,23		

Fuente: Vademecum Internacional 2007 y Guía de Prescripción Terapéutica 200

El coste se muestra en€/100 UI

TABLA 2. PAUTA DE TITULACIÓN PARA INSULINA HUMANA CRISTALINA

Control glucemia antes de dosis insulina		Ajuste de dosis previa
Muy baja	<60	- 4 UI
Baja	< 60-79 mg/dL	- 2 UI
Ideal	80 - 110 mg/dL	No cambiar
Ligeramente alta	111 – 139 mg/dL	+ 0 a +2 UI
Alta	141 – 180 mg/dL	+ 2 a +4 UI
Muy alta	> 180 mg/dL	+ 4 a +6 UI

El autocontrol antes del almuerzo servirá para titular la insulina del desayuno., el autocontrol antes de la cena para titular la insulina antes del almuerzo, el autocontrol a las 2 ó 3 AM para titular la insulina de la cena, y el autocontrol antes del desayuno para titular la insulina de la madrugada

TABLA 3. PAUTA DE TITULACIÓN PARA INSULINA INTERMEDIA, LENTA O BIFÁSICA DOS VECES AL DÍA

Control glucemia antes de desayuno y cena	Ajuste de dosis previa	
Muy baja	<60	- 4 UI
Baja	< 60-79 mg/dL	- 2 UI
Ideal	80 - 110 mg/dL	No cambiar
Ligeramente alta	111 – 139 mg/dL	+ 0 a +2 UI
Alta	141 – 180 mg/dL	+ 2 a +4 UI
Muy alta	> 180 mg/Dl	+ 4 a +6 UI

El autocontrol antes del desayuno servirá para titular la insulina de la cena, y el autocontrol antes del almuerzo y la cena para titular la insulina del desayuno.

Si se usa insulina bifásica o se asocia análogo de insulina rápida puede ser necesarios autocontroles postprandriales para completar el ajuste

Todo cambio de insulina por parte del paciente se basará en autocontroles de al menos 3 días consecutivos

TABLA 4. PAUTA DE TITULACIÓN PARA INSULINA BOLO-BASAL

Glucemia antes de desayuno		Ajuste de dosis previa
Muy baja	<60	- 4 UI
Baja	< 60-79 mg/dL	- 2 UI
Ideal	80 - 110 mg/dL	No cambiar
Ligeramente alta	111 – 139 mg/dL	+ 0 a +2 UI
Alta	141 – 180 mg/dL	+ 2 a +4 UI
Muy alta	> 180 mg/DI	+ 4 a +6 UI
Glucemia dos horas después comida		Ajuste de dosis previa
Baja	< 100 mg/dL	- 2 UI
Ideal	100 - 159 mg/dL	No cambiar
Ligeramente Alta	160 – 179 mg/dL	+ 2 UI
Muy alta	> 180 mg/DI	+ 4 UI

El autocontrol antes del desayuno servirá para titular la insulina lenta o basal, y el autocontrol postprandial servirá para titular el análogo de insulina rápida correspondiente a esa comida (bolo)

Todo cambio de insulina basal por parte del paciente se hará en función de autocontroles de al menos 3 días consecutivos. Los cambios sobre los bolos de insulina habrán de considerar cantidad y tipo de comida y ejercicio postprandial a realizar.

Figura 1.- Perfil de acción de las insulinas

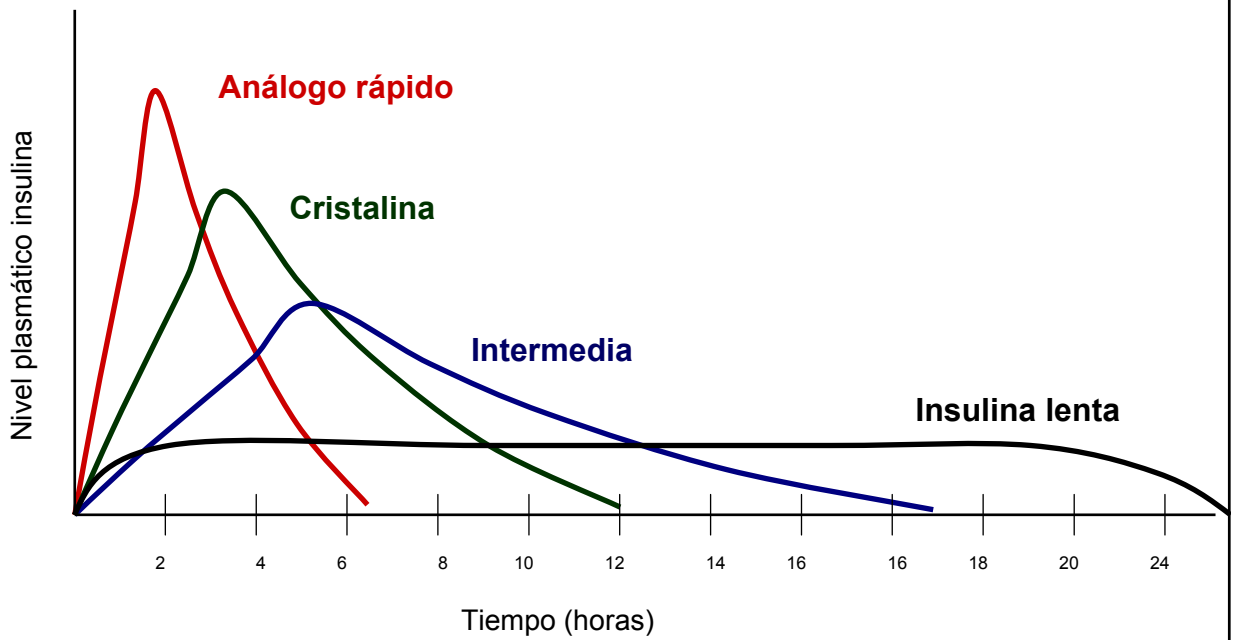
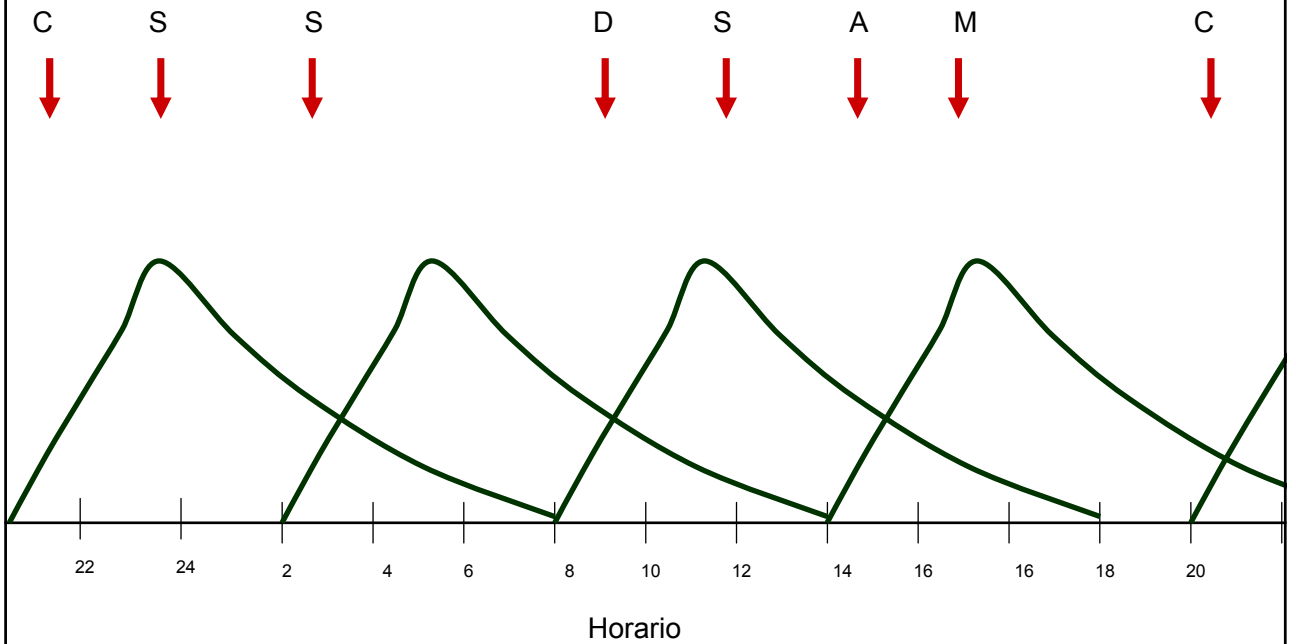
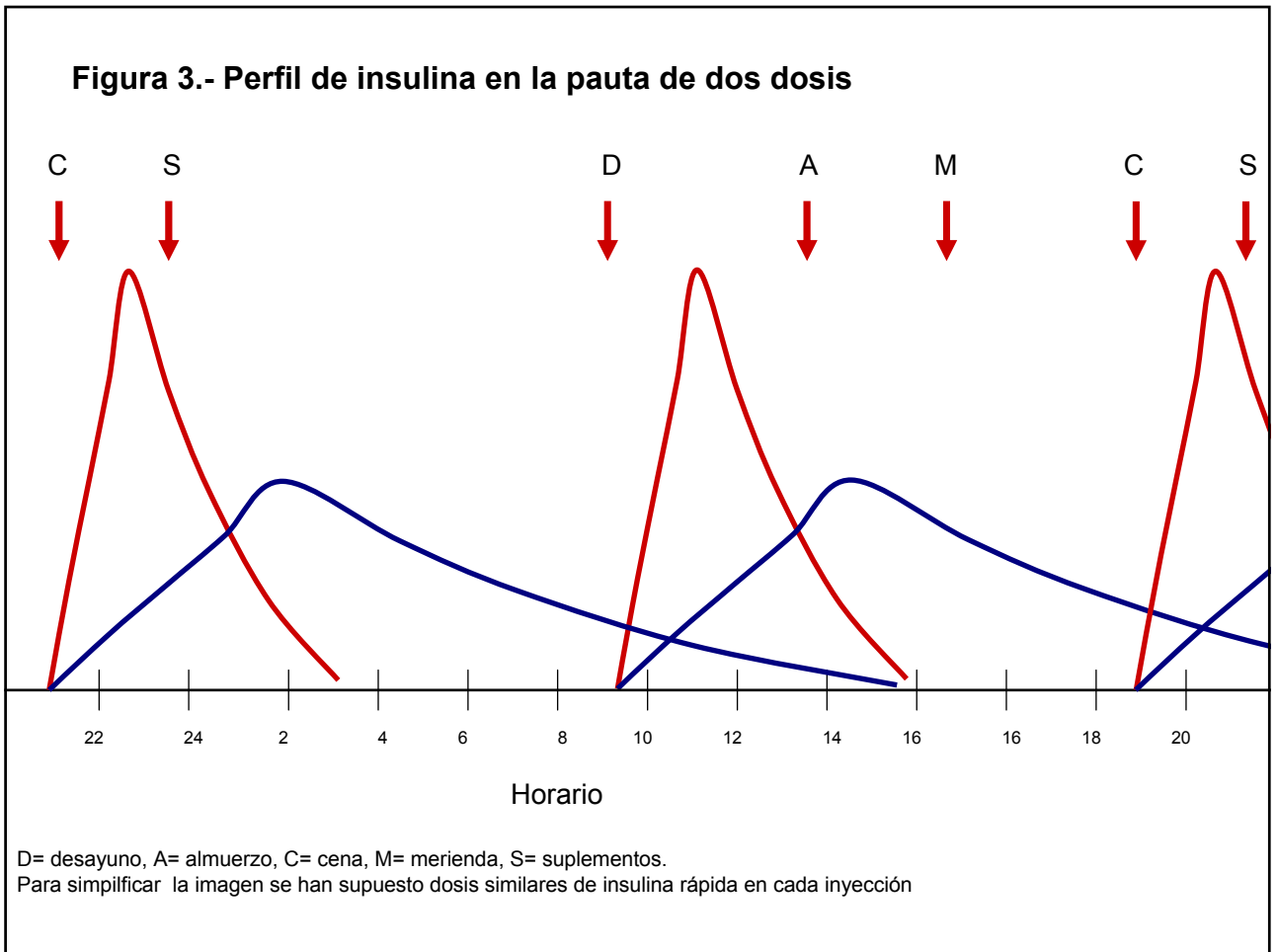


Figura 2.- Perfil de insulina en la pauta sliding scale



D= desayuno, A= almuerzo, C= cena, M= merienda, S= suplementos.
Para simplificar se han supuesto dosis similares de insulina rápida en cada inyección

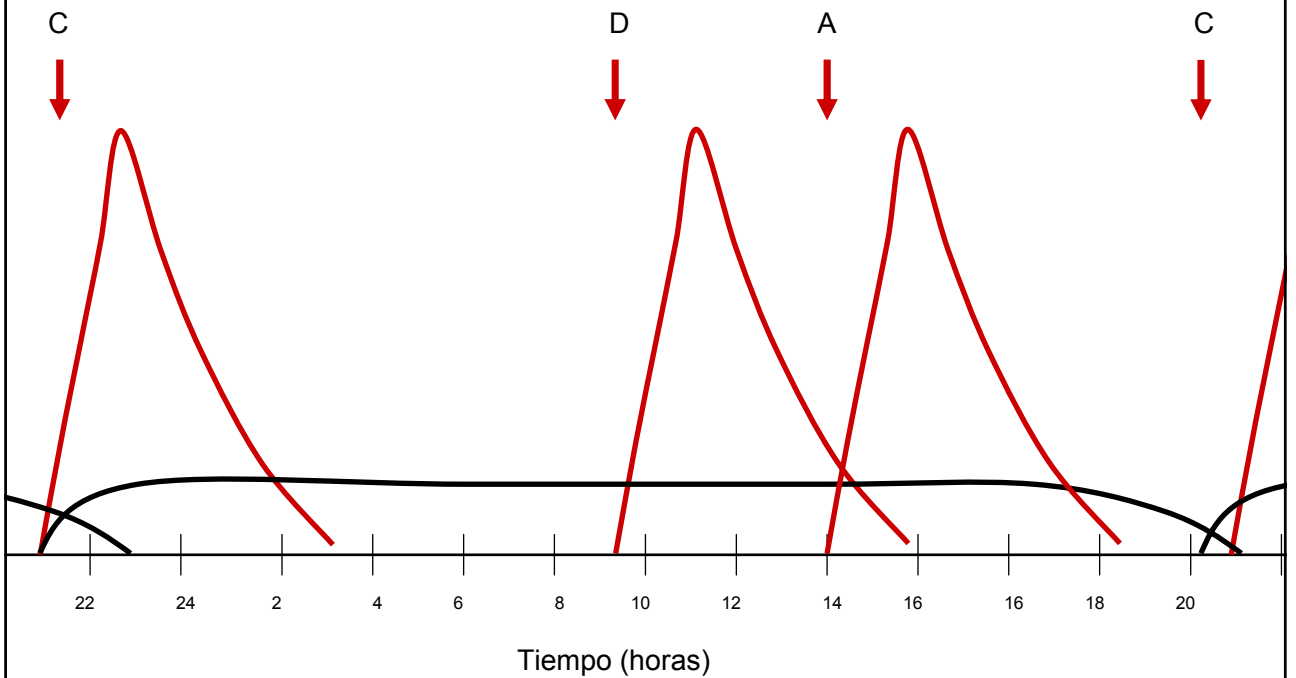
Figura 3.- Perfil de insulina en la pauta de dos dosis



D= desayuno, A= almuerzo, C= cena, M= merienda, S= suplementos.

Para simplificar la imagen se han supuesto dosis similares de insulina rápida en cada inyección

Figura 4.- Perfil de insulina en la pauta bolo-basal



D= desayuno, A= almuerzo, C= cena,

Para simplificar la imagen se han supuesto dosis similares de insulina rápida en cada inyección