

Inicio de insulinización

Sara Artola Menéndez

Médico de familia. Centro de Salud José Marv, Madrid. Fundación redGDPS

INICIO DE INSULINIZACIÓN

Cuándo

La insulinización puede hacerse en el momento del diagnóstico o en el seguimiento:

- Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes. Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) > 9 %.
- Durante el seguimiento puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones, etc.) o la insulinización permanente, cuando con fármacos no insulínicos no se consiga el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente.

Las guías de práctica clínica establecen unos criterios de ayuda para decidir el momento de inicio de insulinoterapia: según la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE)¹, la insulinización debe iniciarse cuando la terapia con modificaciones de estilo de vida más antidiabéticos no insulínicos no alcanza el objetivo de control glucémico; o siempre que un paciente, *nave* o no, presente síntomas de hiperglucemia. El posicionamiento de la American Diabetes Association (ADA) en 2017² considera que, en aquellos pacientes en los que el control de glucemia sea insuficiente a pesar de la utilización de tres fármacos antihiperglucemiantes en combinación, debe valorarse el inicio de una insulinización.

También contempla la indicación de iniciar la terapia con insulina si la HbA_{1c} \geq 10 %, glucemia venosa \geq 300 mg/dl o el paciente presenta marcados síntomas cardinales. Debe considerarse un tratamiento combinado que incluya insulina

hasta que se resuelva la glucotoxicidad. Una vez resuelta, se puede adaptar a un régimen más sencillo de antidiabéticos no insulínicos.

Cómo

En pacientes asintomáticos con insuficiente control con los fármacos antidiabéticos, se puede optar por añadir una dosis de insulina basal antes de acostarse de 10 U o 0,2 U/kg en obesos (tabla 1). La utilización inicial de un análogo basal parece más recomendable por el menor riesgo de hipoglucemia. El ajuste de dosis se realiza en función de las glucemias basales, tal como se indica en la tabla 1. Esta forma de titular la insulina puede ser realizada por el propio paciente, debidamente instruido, o por el profesional sanitario. Es fundamental conseguir una glucemia basal en ayunas de 80-130 mg/dl según las recomendaciones actuales^{1,2}. En el caso de utilizar insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), a partir de la dosis de 30 U debe valorarse la administración en dos dosis para no aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna o sustituirse por un análogo basal.

Tabla 1. Insulinización basal

- Continuar con los fármacos antidiabéticos no insulínicos en la misma dosis (metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2). Valorar disminuir o suspender sulfonilureas, glinidas o pioglitazona
- Comenzar con 10 U:
 - NPH o detemir antes de acostarse
 - Glargina 100 U/ml, 300 U/ml o degludec a cualquier hora
- Ajustar la dosis de insulina según la GB:
 - Aumentar 2 U cada 3 días hasta alcanzar una GB < 130 mg/dl
 - Disminuir 2 U si la GB < 80 mg/dl

GB: glucemia basal; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

Si en 3-4 meses no se consiguen los objetivos glucémicos de HbA_{1c} a pesar de haber ajustado adecuadamente la dosis de insulina basal para lograr una glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, habría que plantearse la intensificación terapéutica: bien transición a otros regímenes de insulina, bien añadir otros fármacos antihiper glucémicos. Antes de intensificar el tratamiento es conveniente intentar conseguir unas glucemias basales adecuadas aumentando la dosis de insulina basal y, si aparecen hipoglucemias, probar primero a cambiar la insulina NPH por un análogo basal.

Existen otras formas de inicio de insulinización con insulina regular o mezclas, aunque menos recomendables. La opción de iniciar el tratamiento con insulinas premezcladas se evaluó en tres estudios³⁻⁵ que comparaban mezclas con análogos de acción lenta. Las insulinas premezcladas parecen ser más eficaces solo en pacientes con mayor deterioro glucémico ($HbA_{1c} > 9\%$), aunque inducen mayor ganancia de peso (+5,4 kg, con insulina aspart bifásica frente a +3,5 kg con insulina glargina; $p < 0,01$) e incrementan unas cinco veces el riesgo de hipoglucemias con insulina aspart bifásica (3,4 episodios-año frente a 0,7 con insulina glargina; $p < 0,05$). En varios estudios^{6,7} se constata que las insulinas premezcladas, análogos o humanas, consiguen reducciones mayores de HbA_{1c} que los análogos de acción prolongada y podrían utilizarse para obtener valores objetivo de HbA_{1c} más bajos. Otra opción es añadir insulinas prandiales (análogos ultrarrápidos o humana regular) cuando los valores previos de HbA_{1c} con antidiabéticos orales + insulina basal necesitan mejorarse.

Las pautas que incluyen mezclas fijas son, por tanto, una alternativa terapéutica y permiten conseguir valores de $HbA_{1c} < 7\%$ en aproximadamente el 40 % de los pacientes que no alcanzan un buen control con fármacos orales. La dosis media requerida oscila alrededor de 0,5 U/kg/día para pacientes con un índice de masa corporal de 28-30 kg/m². El estudio 4T⁸ ha permitido comparar las tres líneas de insulinización combinada con antidiabéticos orales. En dicho ensayo se inició con una de las tres opciones: aspart bifásica 2 veces al día, aspart prandial 3 veces al día o detemir basal una vez al día. Tras el primer año, la HbA_{1c} fue similar en dos de los grupos (bifásica, 7,3 %; prandial, 7,2 %) y peor en el grupo basal (7,6 %; $p < 0,001$), con un número de hipoglucemias pacientes/año de 5,7, 12,0 y 2,3, respectivamente ($p < 0,001$), y una ganancia de peso de 4,7, 5,9 y 1,9 kg ($p < 0,001$). A los tres años⁹, la reducción media sobre la basal fue similar, del 1,3 % en el grupo bifásico, el 1,4 % en el grupo prandial y el 1,2 % en el grupo basal (alrededor del 6,9 %; $p = 0,28$, en los tres grupos). Hubo menos aumento de peso en el grupo basal (3,6 kg) que en el bifásico (5,7 kg; $p = 0,005$) y en el prandial (6,4 kg; $p < 0,001$). La tasa de hipoglucemias (núme-

ro por paciente-año) fue menor en los grupos basal (1,7) y bifásico (3,0; $p < 0,001$) y más alta en el prandial (5,7; $p < 0,001$). La mayor ganancia de peso en los grupos prandial y bifásico concuerda con la mayor tasa de hipoglucemias.

En la práctica, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 **muy sintomáticos** (poliuria, polidipsia y especialmente si presentan pérdida de peso), con marcada hiperglucemia basal ($> 280-300$ mg/dl) o cetonuria, la pauta de insulina basal de una dosis diaria suele ser insuficiente, requiriendo en un período breve un programa de intensificación. Las opciones son diversas (según el tipo de paciente, preferencias personales, etc.): se puede optar por usar NPH en dos dosis, premezclas o basal bolos (véase el artículo correspondiente).

Clásicamente, se ha utilizado la insulina NPH en dosis inicial de 0,3 U/kg/peso (ancianos: 0,2 U/kg/peso) distribuyéndola en 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena, con posterior ajuste de la dosis de insulina administrada. Así, la dosis de insulina de la mañana se modificará según las glucemias de antes de la cena, y la dosis de insulina de la noche se modificará según las glucemias basales. En estos casos, el mayor riesgo de hipoglucemia se presenta antes de la comida y de madrugada. Esta pauta convencional no se considera una pauta fisiológica de administrar insulina (aunque puede dar resultado si se conserva aún cierta reserva pancreática), ya que con este régimen no se controlan adecuadamente las glucemias de después del desayuno y después de la cena, por lo que en estas situaciones se tiene la opción de utilizar insulinas premezcladas en tres dosis e incluso terapia intensiva basal bolo.

FÁRMACOS NO INSULÍNICOS QUE SE USAN EN COMBINACIÓN CON INSULINA

La insulinización con insulina basal es la pauta de elección tras el fracaso del tratamiento con fármacos antidiabéticos no insulínicos^{1,2}. Sin embargo, no existen posturas claras respecto a qué fármacos pueden usarse en combinación con la insulina basal.

En el momento actual, la situación más frecuente es la de una persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con doble o triple terapia. Se debe tomar la decisión de qué antidiabético mantener o suspender al iniciar el tratamiento con insulina basal.

En general, se recomienda mantener el tratamiento con metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 si ya los estaban tomando, y valorar la pioglitazona,

por el mayor riesgo de edemas¹⁰. En cuanto a las sulfonilureas, existen diferentes criterios. En el caso de suspenderlas, es importante explicar al paciente que puede experimentar un empeoramiento inicial de la glucemia hasta la titulación de la insulina basal con la dosis requerida para conseguir un objetivo de glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, siguiendo

las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En caso de mantenerlas, se aconseja reducir su dosis por el mayor riesgo de hipoglucemia con insulina¹¹. En cualquier caso, las sulfonilureas/secretagogos sí deben suspenderse cuando se intensifique el tratamiento insulínico con insulina rápida o mezclas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract* 2017;23:207-38.
2. ADA. Standards of medical care in diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1): S64-74.
3. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. 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.
4. 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; 28:260-5.
5. Malone JK, Bai S, Campaigne BN, Reviriego J, Augendre Ferrante B. Twice-daily pre-mixed insulin rather than basal insulin therapy alone results in better overall glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005;22:374-81.
6. Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence. *Diabet Obes Metabol* 2009;11:415-32.
7. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia* 2009;52: 1990-2000.
8. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al.; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
9. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
10. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012;41:119-44.
11. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:814-22.