



# Insulinoterapia

A. García Mingo, J. C. Hernández Criado,  
E. Puerto Pérez y Á. Romero Alegría

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Salamanca. España.

## Introducción

Los objetivos del tratamiento con insulina son: evitar los síntomas atribuibles a la enfermedad, evitar los síntomas agudos asociados, prevenir las complicaciones crónicas asociadas y lograr en estos pacientes una calidad y expectativas de vida semejantes a las personas no diabéticas (tabla 1).

Para lograr estos objetivos en el paciente diabético necesitamos alcanzar niveles de insulinemia y glucemia similares a la normalidad. La secreción fisiológica de la insulina tiene 2 fases:

1. Una secreción basal constante, que controla la producción hepática de glucosa.

2. Unos picos de secreción inmediatamente después de la ingesta, de cantidades muy superiores de insulina, de unas 2 horas de duración, con un pico máximo a los 30 minutos. Su objetivo es introducir la glucosa recientemente absorbida en hígado y músculo, manteniendo así la homeostasis de la misma<sup>1</sup>.

La secreción insulínica se realiza vía portal, con eliminación hepática de gran parte de la misma, lo que hace que los niveles sistémicos sean inferiores a los portales.

Todos los regímenes actuales de tratamiento con insulina tienen el inconveniente, respecto a la producción endógena, de que se administran a nivel de un sitio no fisiológico como es el tejido subcutáneo, de actuar a nivel sistémico, lo que supone una sobredosificación a este nivel y una infradosificación en el sistema portal<sup>2</sup>.

Dos grandes estudios han demostrado la importancia del adecuado control glucémico en los pacientes diabéticos. En el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y su continuación el *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC)<sup>3,4</sup>, en los diabéticos tipo 1 se observó que el riguroso control glucémico y el descenso de la hemoglobina glucada (HbA1c) previenen las complicaciones micro- y macrovasculares. Por otra parte, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS)<sup>5</sup> realizado en los diabéticos tipo 2, ha objetivado los mismos resultados en las complicaciones microvasculares. Sin embargo, el beneficio del tratamiento intensivo para las complicaciones macrovasculares no ha podido ser demostrado en un ensayo clínico aleatorizado. En ambos estudios el tributo del tratamiento intensivo fue el mayor riesgo de hipoglucemias.

## PUNTOS CLAVE

**Tipos de insulina.** Las insulinas de acción prolongada incluyen la insulina de acción intermedia y los análogos de acción prolongada: glargina y detemir. Aportan niveles basales de insulina. Dentro de las insulinas rápidas encontramos la insulina regular y los análogos rápidos. Este grupo de insulinas deben administrarse en bolo antes de la ingesta para cubrir las necesidades insulínicas tras la absorción del alimento. Las mixtas o insulinas premezcladas son mezclas fijas de insulinas prolongadas y rápidas.

### Modos de administración de la insulina.

Los sistemas de administración de la insulina actualmente son múltiples y variados. Las jeringas desechables, plumas inyectoras y jeringas precargadas, son los dispositivos habitualmente utilizados por los diabéticos para administrarse insulina. La insulina se administra de forma subcutánea en muslos y pared abdominal.

### Indicaciones del tratamiento con insulina.

En todos los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1. En DM tipo 2 con fracaso o contraindicaciones para tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), descompensaciones agudas, embarazo, insuficiencia renal o hepática y circunstancia agudas intercurrentes.

**Efectos secundarios.** La hipoglucemia, la ganancia ponderal y la lipoatrofia/lipohipertrofia son alteraciones frecuentes.

**Esquemas terapéuticos.** En la DM tipo 1 el déficit de insulina resultante de la destrucción de las células beta pancreáticas condiciona el inicio del tratamiento con insulina desde el diagnóstico de la enfermedad, recomendándose regímenes a base de pautas bolo-basal o bombas de insulina. En la DM tipo 2 el déficit de insulina es progresivo a lo largo de la evolución de la enfermedad, y un porcentaje elevado asocian obesidad y/o insulinoresistencia. Las opciones de tratamiento en estos pacientes son la terapia combinada insulina + ADO, las insulinas premezcladas 2 o más veces al día y la terapia intensiva si el control glucémico es subóptimo con las pautas previas.

TABLA 1  
Objetivos generales del tratamiento insulínico

Desaparición de los síntomas
Retrasar la aparición de las complicaciones
Retrasar la progresión de las complicaciones
Aumentar la calidad de vida

TABLA 2  
Objetivos en el control de la diabetes

Parámetro	ADA	IDF
HbA1c	< 7%*	< 6,5%
Glucemia preprandial	70-130	< 110
Glucemia posprandial	< 180	< 135

\*Control más estricto HbA1c < 6%: personas jóvenes, embarazadas. Control menos estricto HbA1c 7% - 8%: mayores, poca esperanza de vida, hipoglucemias frecuentes. Modificada de ADA. IDF<sup>6,7</sup>  
ADA: American Diabetes Association; IDF: International Diabetes Federation.

En la actualidad, la proposición de los últimos consensos es mantener un control glucémico que permita mantener una HbA1c inferior al 6,5% de acuerdo con la normativa de la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>6</sup>. La *American Diabetes Association* (ADA) recomienda una HbA1c por debajo del 7% para la población general, por debajo del 6% o lo más bajo posible evitando hipoglucemias para pacientes individualizados y superior al 7%, sin especificar la cifra, para pacientes con historia de hipoglucemias graves, expectativa de vida limitadas, niños, con enfermedades graves asociadas, así como en diabéticos de larga evolución con mínimas o estables complicaciones microvasculares. También recomienda un tratamiento más agresivo en pacientes con enfermedades agudas graves, perioperatorio, tras un infarto agudo de miocardio o en embarazadas<sup>7</sup> (tabla 2).

El tipo de insulina empleado inicialmente dependerá de las necesidades y estilo de vida del paciente, fomentando así la adherencia al tratamiento y el autocontrol. Recientemente se ha acuñado la terminología de “tratamiento convencional” para describir aquellos regímenes insulínicos que tan sólo requieren una o dos inyecciones al día de insulina regular y/o NPH o mezclas antes de desayuno y cena, en cantidades fijas. La terapia combinada se basa en la eficacia demostrada de la combinación terapéutica de insulina y fármacos orales. En contraposición al convencional se encuentra el “tratamiento intensivo”, que describe el régimen en el que se emplean múltiples inyecciones, tres o más veces al día, o el uso de bombas o inyección subcutánea continuada de insulina (ISCI). Estos dispositivos, inicialmente empleados en diabetes tipo 1, en pacientes tipo 2 también logran mantener un control glucémico deseado a medida que la función de la célula beta va declinando. Este régimen requiere esquemas a menudo algo complejos y una alta motivación por parte del sujeto, pudiendo poner en riesgo la adherencia al tratamiento.

## Tipos de insulina

La insulina se utiliza en el tratamiento de la diabetes hace más de 70 años. Inicialmente se usaron derivados porcinos y bovi-

nos. Actualmente se utilizan insulinas humanas biosintéticas obtenidas por ingeniería genética. En los últimos años se han desarrollado análogos de la insulina con la estructura molecular modificada (fig. 1). La insulina puede clasificarse según su origen o por su rapidez de acción (tablas 3 y 4 y fig. 2).

## Insulinas de acción prolongada

Incluye la insulina de acción intermedia (NPH) y los análogos de acción prolongada: glargina y detemir. Aportan niveles basales de insulina las 24 horas del día, disminuyendo los picos y evitando así la hipoglucemia. El empleo de este grupo de insulinas está dirigido a mimetizar la pequeña pero constante producción de insulina que regula la producción hepática de glucosa, pero en dosis suficientes para suprimir también la lipólisis y la disminución de la producción de ácidos grasos libres que tiene lugar durante el ayuno, la noche y los periodos interprandiales. De esta manera y de forma tremendamente importante, no sólo se logra una mejoría del perfil basal, sino también de las glucemias posprandiales (tabla 5).

### Insulinas de acción intermedia

**NPH.** La insulina NPH alcanza su pico máximo de forma muy variable entre 4 y 8 horas, y sus niveles caen rápidamente con una duración total de entre 10-12 horas. Para sujetos que padecen diabetes mellitus tipo 2, la insulina glargina, detemir y la NPH mantienen niveles similares de HbA1c, sin embargo, la administración de esta última produce una mayor frecuencia de hipoglucemias nocturnas<sup>9</sup>.

### Análogos de insulinas de acción prolongada

**Glargina.** La adición en la molécula de insulina de dos argininas en la región c-terminal de la cadena B30 y la sustitución de asparragina por glicina en posición A21 constituyen la insulina glargina, una insulina con un perfil de acción estable de 24 horas que asegura un buen control de las glucemias basales. La modificación molecular atribuye a la nueva molécula una baja solubilidad a un pH fisiológico, por lo que, después de una solución subcutánea, la solución ácida de la insulina glargina se neutraliza y forma microprecipitados, lo que retrasa su absorción pero le otorga la mayor de sus ventajas: la liberación gradual durante 24 horas. Por este mismo motivo no puede administrarse con ninguna otra insulina ni de forma intravenosa.

El uso de insulina glargina desde el punto de vista práctico es tremendamente sencillo, pues puede administrarse a cualquier hora del día, simplificando el tratamiento, o incluso dividirse en dos dosis si el efecto se reduce a las 24 horas. Algunos de los últimos estudios han concluido que el riesgo de hipoglucemias, incluidas las sintomáticas nocturnas en DM tipo 2 en tratamiento con glargina y un antidiabético oral (ADO), es hasta un 50% menor que aquéllos en tratamiento con dos inyecciones diarias de una insulina mixta (NPH: 70%; insulina rápida: 30%). Sin embargo, en la comparación con una mezcla de análogos, el objetivo de una HbA1c < 6,5% se obtuvo en el 65%, frente al 39% del grupo de la glargina.

El menor riesgo de hipoglucemias, sobre todo las nocturnas, ha colocado a la insulina glargina en el punto de mira de todas las recientes revisiones y en un puesto privilegiado en el mercado de las insulinas. El dolor o quemazón en el lugar de inyección es su efecto colateral más significativo.

**Detemir.** Se trata de un análogo de la insulina de acción prolongada en la que se elimina de la posición 30 de la cadena beta una treonina y se sustituye por un ácido mirístico. Se ha demostrado una buena unión a la albúmina, (por medio de la cadena lateral del ácido graso) en tejido subcutáneo, sin interferir en fármacos con alta unión a la albúmina ni influirse por la hipoalbuminemia o la albuminuria. La concentración máxima en suero, tras su absorción, se presenta a las 6-8 horas de su administración, ejerciendo hasta el 50% de su efecto a las 3-4 horas con un efecto que dura aproximadamente 14 horas. Aprobada desde junio de 2005, la pauta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 ha de ser una o dos inyecciones diarias para lograr un buen control glucémico. Esta pauta se ha comparado con la NPH, con la ventaja con respecto a ésta del menor riesgo de hipoglucemias nocturnas y un menor aumento de peso.

## Insulinas rápidas

Dentro de este grupo nos encontramos con la insulina regular y los análogos rápidos. Este grupo de insulinas deben administrarse en bolo antes de la ingesta para cubrir las necesidades insulínicas tras la absorción del alimento. Los análogos se desarrollaron como reacción a la incapacidad de la insulina regular para actuar igual que la secreción fisiológica de la hormona, por lo que, tras realizar modificaciones en la estructura molecular de la insulina, se logró evitar que las moléculas de insulina formaran hexámeros ni polímeros que en caso de formarse impiden una absorción adecuada, produciendo, en consecuencia, un retraso en la actuación del fármaco.

## Insulina humana regular

Su lento ritmo de absorción subcutánea hace que requiera del orden de 30-40 minutos para comenzar su acción, por lo que debe ser administrada con la misma antelación antes de las comidas. La duración de la acción de la insulina regular es de 6-8 horas, y su aclaramiento del organismo es lento, por lo que el riesgo de hipoglucemia entre las comidas está aumentado.

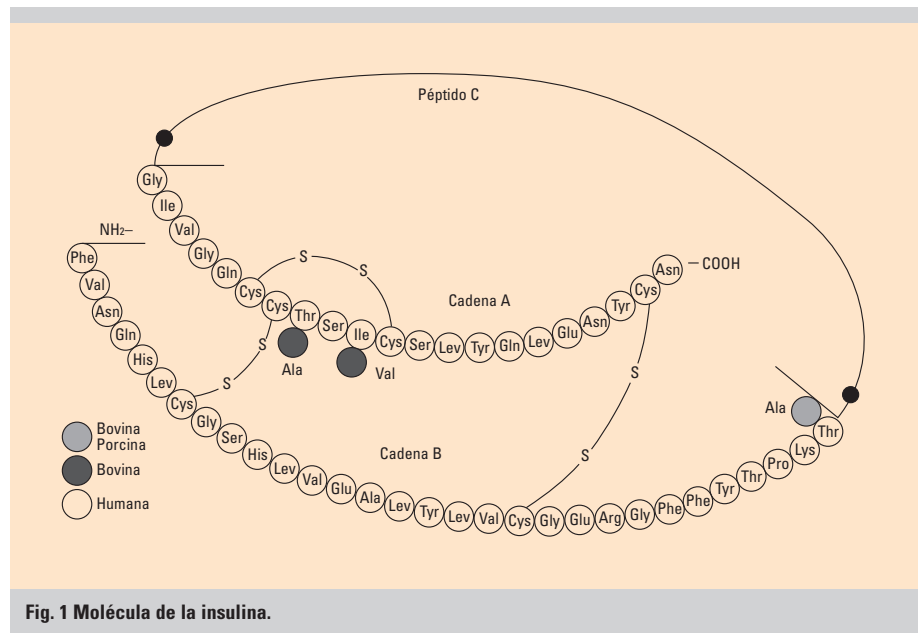


TABLA 3

### Clasificación de las insulinas

#### Según su origen

*Humanas o biosintéticas*

Soluble, regular o rápida

Isodifásica o NPH

Insulina zinc

*Análogos de insulina*

De acción rápida: lispro, aspar, glilina

De acción prolongada: glargina, detemir

#### Según su rapidez de acción

*Intermedias o lentas*

Insulina NPH, NPL

Análogos de acción prolongada: glargina, detemir

*Rápida*

Insulina regular

Análogos de acción rápida

*Mezclas de insulina o insulinas premezcladas*

De regular con NPH.

Análogos de acción rápida con NPH/NPL

TABLA 4

### Características farmacocinéticas de los distintos tipos de insulina

Insulinas	Distintos tipos	Comienzo de acción	Pico de acción	Duración de la acción
Rápidas	Lispro, aspart: glulisine	5-15 m	45-75m	2-4 h
	Regular	30-60 m	2-4 h	5-8 h
	Inhalada	10-20 m	1-2 h	6 h
Prolongadas	NPH	1-2 h	4-8 h	10-20 h
	Glargina	1-2 h	Sin pico	Hasta 30 h
	Detemir	1-2 h	Sin pico	Hasta 24 h
Mixtas	Análogos	10-20 m	1-3 h	18 h

Modificada de Hawkins Carranza F, et al<sup>8</sup>.

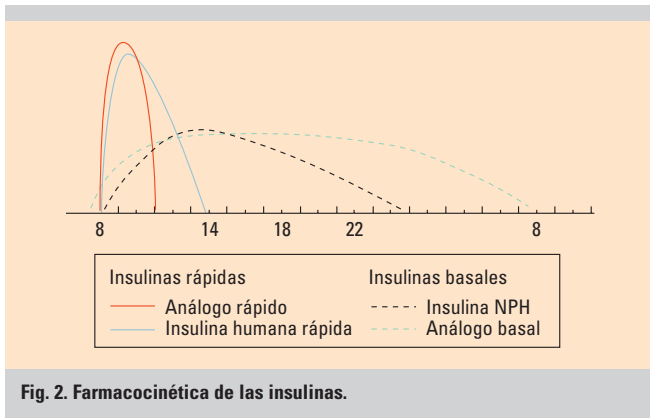


Fig. 2. Farmacocinética de las insulinas.

TABLA 5  
Características diferenciales entre NPH y análogos basales

	NPH	Análogos basales	
		Glargina	Detemir
Objetivo HbA1c < 7%	Similar	Similar	
Hipoglucemias	Mayor riesgo	Menor riesgo	
Flexibilidad	Menor	Mayor	Menor
Cobertura	16 horas	>24 horas	Hasta 24 horas
Ganancia de peso	+	+	-
Variabilidad	+	+	-

Fuente: Heise T, et al<sup>9</sup>.

**Análogos de insulina de acción rápida**

La importancia de la aparición de análogos de insulina rápida radica en su capacidad de mimetizar la secreción fisiológica de insulina endógena. Mediante técnicas de biología molecular se ha logrado modificar la secuencia de aminoácidos de la cadena de insulina humana, mejorando los perfiles de absorción. Así, tanto numerosos estudios como la práctica diaria han demostrado que estos análogos administrados inmediatamente antes de la comida son más eficaces que la insulina humana regular administrada 30-40 minutos antes de la comida.

La introducción de análogos de insulina de acción prolongada ha impulsado todavía más la utilización de análogos de acción rápida que permiten flexibilizar la terapia gracias a su farmacocinética, pudiendo adaptar la dosis de la insulina prandial según la ingesta de hidratos de carbono, así como la corrección y ajuste de dosis de la insulina rápida en función de la glucemia posprandial.

**Insulina lispro.** Se obtiene de la sustitución del aminoácido prolina por lisina en la posición 28 y de lisina por prolina en la posición 29 de la cadena beta de la insulina. Fue el primer análogo que se introdujo en la práctica clínica. Comienza su acción a los 10 minutos de su inyección, alcanza su pico en una hora y su acción dura unas 4 horas.

**Insulina aspart.** Se obtiene de la sustitución de la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena beta. Esta modificación reduce la tendencia de la insulina humana soluble a formar hexámeros, por lo que acelera su absorción.

Así, la acción comienza a los 10-20 minutos de la inyección, alcanza el efecto máximo a las 1-3 horas de la inyección y el efecto total dura aproximadamente unas 3-5 horas.

**Insulina glulisina.** Es un análogo desarrollado a partir del reemplazo de la asparagina de la posición 3 de la cadena beta por lisina y de la lisina ubicada en la posición 29 por ácido glutámico, favoreciendo la formación de monómeros de insulina, lo que a su vez favorece su absorción y una farmacocinética similar a la insulina lispro y la aspart simulando un perfil similar al de la liberación endógena de insulina. En la farmacocinética de la insulina glulisina destaca que ésta no se modifica en función de la grasa subcutánea.

**Insulina inhalada**

Se trata de una insulina recombinante en polvo, actualmente retirada del mercado en España por diversos motivos. Tiene una absorción más rápida que la insulina regular y similar a la insulina lispro, sin diferencias en cuanto al control de la seguridad y con un efecto mínimo sobre la función pulmonar.

La importancia de estas insulinas radica en el efecto hipoglucemiante de la glucemia posprandial y la disminución del riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina humana regular. Sin embargo, a menudo su administración aislada no cubre las necesidades basales de insulina en el individuo, por lo que deberán ser combinadas en diferentes pautas con insulina de acción prolongada.

**Mixtas o insulinas premezcladas**

Para aquellos pacientes que prefieren una pauta insulínica más sencilla, sin comprometer el control glucémico, la mezcla de análogos de insulina puede resultar una buena opción. Éstos tienen la ventaja adicional de poder ser administrados inmediatamente antes de las comidas. Este esquema terapéutico es de especial importancia en pacientes mayores con impedimentos visuales, así como en pacientes en transición de antidiabéticos orales a insulino terapia, en el que un número limitado de inyecciones favorece la aceptación y adherencia al tratamiento.

Otro grupo de pacientes que pueden optar a esta pauta son aquellos que requieren insulina rápida antes de las comidas además de la insulina basal con la que comenzaron en pauta junto con antidiabéticos orales. Estos pacientes pueden beneficiarse de las insulinas mixtas. La combinación de insulina NPH e insulina rápida logra un manejo adecuado de la diabetes tipo 2 con tan sólo dos inyecciones al día, que es recomendado se realicen inmediatamente antes del desayuno y cena, aunque en ocasiones se añade una tercera dosis antes de la comida. Actualmente, se encuentran en el mercado las siguientes mezclas:

1. NovoMix 30<sup>®</sup>: insulina aspart con insulina aspart cristalizada con protamina en proporción 30/70.
2. HumalogMix 25<sup>®</sup>: la insulina lispro con suspensión de insulina lispro con protamina en proporción 25/75.
3. HumalogMix 50<sup>®</sup>: la insulina lispro con suspensión de insulina lispro con protamina en proporción 50/50.

4. Mixtard 30®: insulina humana regular e insulina de acción intermedia (NPH).

El pico de acción de las insulinas mixtas depende de la proporción de regular o rápida existente en la combinación. La necesidad de un ajuste continuo mediante bolos de insulina rápida antes de las comidas hace que el empleo de las insulinas mixtas en la diabetes tipo 1 no esté incluido en la guía de la ADA como una pauta recomendada<sup>7</sup>.

## Modo de administración de la insulina

Los sistemas de administración de la insulina actualmente son múltiples y variados. Es necesario tener presente a aquellos pacientes con deficiencias motoras, visuales y especialmente a aquellos que utilicen varios tipos diferentes de insulinas y puedan llegar a confundirlas.

Las jeringas desechables, plumas inyectoras y jeringas precargadas son los dispositivos habitualmente utilizados por los diabéticos para administrarse insulina. Las jeringas y agujas están diseñadas para un solo uso, pudiendo con su reutilización aumentar los efectos secundarios o alterar la absorción de la insulina. Para evitar los riesgos biológicos por pinchazos accidentales se recomiendan agujas con dispositivos de seguridad.

Habitualmente la insulina se administra de forma subcutánea en muslos y pared abdominal, sin embargo también puede utilizarse la región glútea o deltoidea, teniendo siempre presente que los puntos de inyección deben rotarse dentro de la misma zona (figs. 3 y 4).

Una de las causas más frecuentes de la irregularidad en la absorción de la insulina es precisamente el lugar donde se administra, habiéndose demostrado una absorción rápida en abdomen, intermedia en región deltoidea y lenta en muslos y glúteos. Este hecho puede tener una importancia trascendental cuando se individualiza el tratamiento insulínico si consideramos que la insulina rápida requiere una rápida absorción (tabla 6). La técnica de inyección correcta, así como el empleo de agujas adecuadas, por ejemplo en el caso de los pacientes obesos (que requieren agujas de 12 mm), deben ser tenidos en cuenta. El ángulo de entrada y la profundidad de la penetración de la aguja afectan a la tasa de absorción.

## Indicaciones del tratamiento con insulina

Se resumen en la tabla 7.

## Efectos secundarios del tratamiento con insulina

### Hipoglucemia

Es el efecto adverso más frecuente y grave del tratamiento con insulina. La disminución de la ingesta, el ejercicio o el tratamiento con insulina pueden desencadenar episodios. El haber padecido previamente episodios repetidos de hipoglucemia es

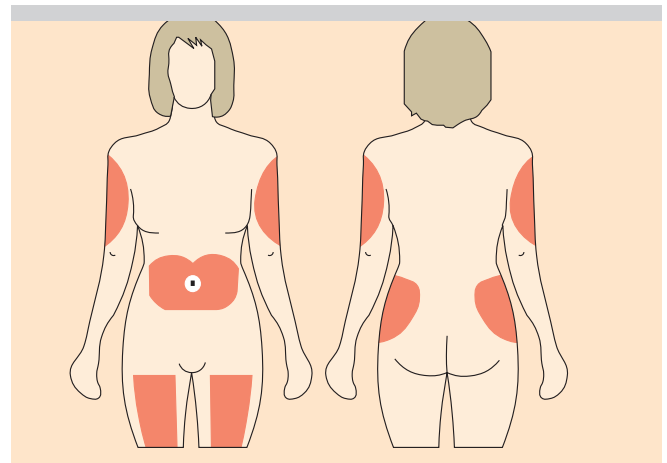


Fig. 3 Puntos de inyección subcutánea de insulina.

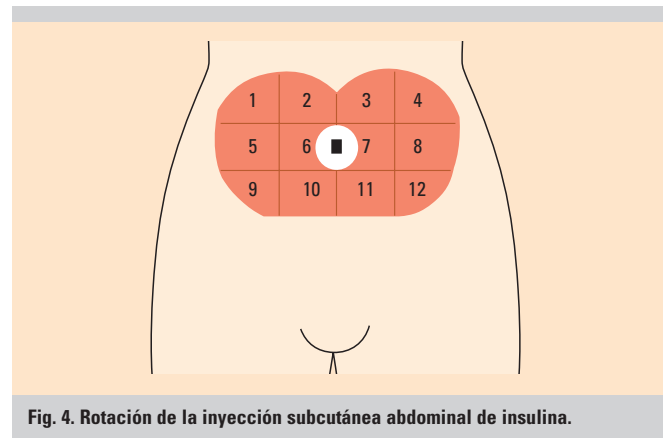


Fig. 4. Rotación de la inyección subcutánea abdominal de insulina.

TABLA 6

### Factores que modifican la absorción de la insulina

- Tipo de insulina:** varía hasta 25-50% en las insulinas de larga duración y menos en las rápidas
- Técnica de inyección:** ángulo, profundidad: más lenta en el tejido celular subcutáneo y más rápida en músculo y piel
- Lugar de inyección**
- Flujo sanguíneo subcutáneo:** disminuye con tabaco y aumenta con ejercicio, masaje, sauna, aumento de temperatura
- Dosis:** a mayor dosis mayor duración y absorción más irregular

un factor de riesgo de episodios graves. En el DCCT se vio mayor número de hipoglucemias graves en los pacientes con terapia intensiva, siendo inversamente proporcional al descenso de la HbA1c. Esto es aplicable también a la DM tipo 2, aunque la tasa de episodios de hipoglucemia es menor.

### Ganancia ponderal

Se han propuesto varios mecanismos: la disminución de la pérdida de calorías por la orina al disminuir la glucosuria, un efecto lipogénico directo sobre el tejido adiposo, un aumen-

TABLA 7  
**Indicaciones de insulino terapia**

<b>Todos los pacientes con DM tipo 1</b>
<b>DM secundaria a patología pancreática</b>
<b>DM tipo 2:</b> Fracaso o contraindicaciones para tratamiento con ADO Descompensaciones agudas hiperosmolares, cetoacidosis, etc. Embarazo Insuficiencia renal o hepática severa Circunstancias agudas intercurrentes como cirugía, infarto de miocardio
<b>Diabetes gestacional cuando fracasa el tratamiento dietético. Lactancia</b>
ADO: antidiabéticos orales; DM: diabetes mellitus.

TABLA 8  
**Complicaciones del tratamiento con insulina**

Metabólicas	Lugar de inyección	Sistémicas
Hipoglucemia	Lipodistrofia	Resistencia autoinmune
Aumento de peso	Reacciones alérgicas	Anafilaxia
Edema insulínico	Lipoatrofia	
	Reacciones locales	

to de la ingesta entre las comidas para prevención de las hipoglucemias. La ganancia de peso es variable, pudiendo ser superior a 5 kg. y se ha observado tanto en DM tipo 1 como en la de tipo 2.

### Lipoatrofia/lipohipertrofia

Son alteraciones benignas bastante frecuentes (20-25%). Se asocian a inadecuada técnica de inyección, rotación inadecuada de las zonas de inyección, o reutilización de las agujas. Producen una deformidad estética, una posible alteración de la absorción de la insulina (errática) y un mayor riesgo de infección.

### Edema insulínico

Aparece tras periodos de mal control y está relacionado con la retención de sodio y agua junto con la actividad vasodilatadora de la insulina.

### Empeoramiento de la retinopatía diabética

Ocurre en pacientes con HbA1c > 10, por un rápido control de la glucemia, y se recomienda bajar lentamente, (2% al año como norma).

### Presbiopía insulínica

Es debida a cambios osmóticos en el cristalino por variaciones rápidas de la glucemia. Se normaliza de manera espontánea en 2-4 semanas.

TABLA 9  
**Situaciones que modifican los requerimientos de insulina**

	Aumentan	Disminuyen
Fármacos	Glucocorticoides, ácido nicotínico, litio, fenitoína, simpaticomiméticos	Salicilatos, tetraciclinas, ciclofosfamida, ADO, IMAO, alcohol
Hormonas	Corticoides, glucagón, estrógenos, gestágenos, GH	Insuficiencia suprarrenal, déficit de GH
Enfermedades	Enfermedades febriles	Insuficiencia renal

ADO: antidiabéticos orales; GH: hormona de crecimiento; IMAO: inhibidores de la monoaminooxidasa.

### Arteriosclerosis

Se ha relacionado con la hiperinsulinemia, sin embargo los resultados de los estudios no avalan esta teoría (UKPDS-34) (tabla 8).

### Interacciones

Los fármacos que pueden potenciar la acción de la insulina son: ADO (siendo este efecto en la mayoría de las ocasiones beneficioso para el tratamiento), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA), fibratos, bloqueadores beta (se pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos), lanreotido y octreotido, disopiramida, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO) etc. Fármacos que pueden disminuir la acción de la insulina o tener efecto hiperglucemiante: corticosteroides, nifedipino (tabla 9).

### Esquemas terapéuticos

#### Diabetes mellitus tipo 1

En estos pacientes el déficit de insulina resultante de la destrucción de las células beta pancreáticas condiciona el inicio del tratamiento con insulina desde el diagnóstico de la enfermedad. Se han empleado distintos regímenes terapéuticos desde que se dispone para su uso de la molécula de la insulina. En la actualidad el tratamiento de estos pacientes se basa en lo que denominamos *tratamiento intensivo*. Éste ha demostrado su eficacia frente al tratamiento convencional con un mejor control glucémico, disminuyendo el número de complicaciones microvasculares, a costa de un mayor número de inyecciones y autocontroles, así como de episodios de hipoglucemia (DCCT)<sup>4</sup>. La introducción de los análogos de insulina con un perfil más fisiológico se ha asociado con una disminución de las hipoglucemias para el mismo descenso de la HbA1c<sup>11,12</sup>.

Según las recomendaciones de la ADA y la IDF debe utilizarse este tipo de regímenes a base de pautas bolo-basal o bombas de insulina desde el comienzo, relegando las pautas a base de insulinas premezcladas<sup>6,7</sup>. Hay que considerar que estos tratamientos pueden estar limitados en algunos pacientes como: los que tienen dificultad o incapacidad para realizarse autocontroles, los niños menores de 2 años y los pacientes con complicaciones crónicas en situación avanzada o con enferme-

dades asociadas de carácter muy limitante. En estos pacientes habrá que valorar el tratamiento convencional.

### Tratamiento intensivo con terapia bolo-basal o inyecciones múltiples

Consiste en intentar emular las condiciones fisiológicas de secreción de insulina con una insulina basal (glargina, detemir o NPH) antes de acostarse o en dos dosis, junto con bolos de insulina rápida o análogos rápidos preprandiales. Como hemos visto antes, estos regímenes suponen la administración de al menos 4 inyecciones diarias de insulina, así como numerosos controles glucémicos. Requiere una adecuada educación diabetológica y motivación en el autocuidado, al mismo tiempo que condiciona una mayor flexibilidad en las comidas y el ejercicio.

Una aproximación inicial consistiría en aquellos pacientes que no han recibido previamente insulina, en una dosis total de 0,5 U/kg/día (rango: 0,5-1UI/kg/día) que se podrían repartir en 50% de insulina basal antes de acostarse y el otro 50% en 3 bolos preprandiales. El ajuste de la insulina basal debe hacerse en función de las glucemias preprandiales, mientras que las posprandiales nos permitirán el ajuste de la insulina rápida (fig. 5).

### Tratamiento con bomba o infusión subcutánea continuada de insulina

La necesidad de optimizar las pautas de insulina, tanto en la DM tipo 1 en el debut de la enfermedad, como en casos concretos en DM tipo 2, así como la necesidad de un estricto control glucémico con el objetivo de evitar las complicaciones crónicas de la enfermedad, llevaron a introducir en los años setenta el tratamiento insulínico de infusión continua o las bombas de insulina. Se trata de unos dispositivos subcutáneos que, simulando la producción endógena del páncreas, administran insulina durante las 24 horas. Las dosis de insulina son administradas de la siguiente manera:

1. *Basal*: mantiene los niveles glucémicos en rango durante la noche y las horas de ayuno.
2. *En bolo*: cubre los hidratos de carbono administrados en las comidas.
3. *Correcciones puntuales*: dosis suplementarias cuando la glucosa preprandial no se encuentra dentro del rango óptimo.

El inicio de la administración comienza por medir las necesidades basales de insulina realizando un perfil diario, du-

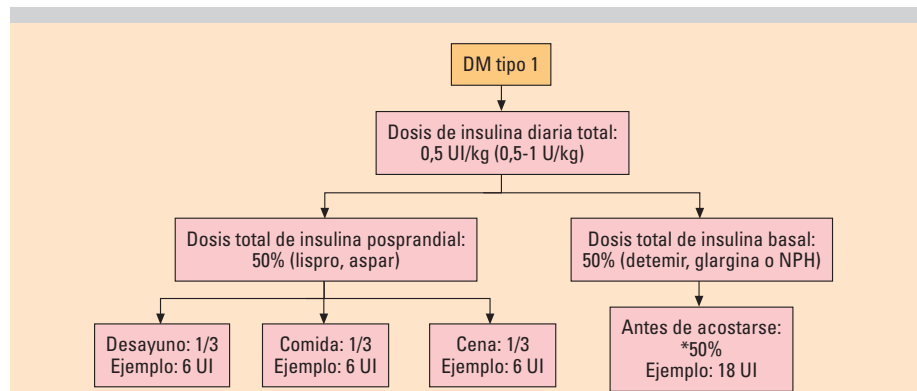


Fig. 5. Insulinoterapia bolo-basal o inyecciones múltiples en diabetes tipo 1. \*A cualquier hora del día, siempre a la misma.

Modificada de Cheng AY, et al<sup>10</sup>.

TABLA 10

### Ventajas y desventajas de la infusión subcutánea continuada

Ventajas	Inconvenientes
Eliminación de las inyecciones individuales	Puede causar ganancia de peso
Mayor exactitud en la administración de la dosis de insulina	Posibilidad de producir cetoacidosis si la aguja se desconecta, ya que el paciente puede no percatarse y no recibir insulina durante horas. Esto se debe a que la administración es en perfusión continua y no existe depósito subcutáneo de insulina
Reducción de los episodios de hipoglucemia	Infecciones locales si no se cambian las agujas cada 2-3 días como está recomendado en las medidas de asepsia
Mayor flexibilidad en la dieta	Precio elevado
Mejoría en la calidad de vida	Intolerancia por parte de muchos pacientes al tener que llevar la bomba consigo permanentemente
Eliminación de los efectos impredecibles de la insulina de acción intermedia	

rante varios días. A continuación, se resta un 20-30% de las necesidades calculadas que ha requerido el paciente mediante múltiples dosis de insulina y de lo restante se reparte un 40-50% de insulina basal que se administrará proporcionalmente a lo largo de 24 horas, y un 50-60% de insulina rápida en bolos (ésta última administrada en función de los perfiles preprandiales y la dosis calculada de hidratos de carbono de la ingesta). Una vez comenzada la pauta, el ajuste horario se realizará en función de las subidas y bajadas de la glucemia, aumentando la dosis si se encuentra el fenómeno del alba o disminuyéndola durante las actividades diarias, hasta llegar, poco a poco, a una programación definitiva.

Tanto la insulina lispro, como la aspart y glulisina han sido aprobadas para su administración de forma continua numerosos metaanálisis demuestran que tienen lugar un menor número de hipoglucemias con el uso de estos análogos<sup>13</sup>. Los dispositivos que se pueden encontrar actualmente son fácilmente transportables y programables (tabla 10).

Así, hoy por hoy, las indicaciones de las bombas de insulina deben ajustarse a pacientes colaboradores, con mal perfil glucémico a pesar de las múltiples inyecciones, hipoglucemias asintomáticas, fenómenos del alba acusados o a aquellos pacientes que deseen mejorar su perfil y lograr una flexibilidad en su horario de vida laboral o en el de las comidas. Numerosos estudios han concluido la ventaja de la terapia intensiva con perfusión subcutánea de insulina con respecto a las múltiples inyecciones subcutáneas, en términos de dismi-

nución de la HbA1c de hasta 0,4-0,5%, una reducción de las complicaciones microvasculares de hasta un 50%, así como un importante impacto en la calidad de vida en los sujetos que han incluido la bomba de insulina en su día a día y la manejan con familiaridad.

## Diabetes mellitus tipo 2

En estos pacientes, a la hora de instaurar el tratamiento con insulina, hay que tener en cuenta que el déficit de insulina es progresivo desde el momento del diagnóstico a lo largo de la evolución de la enfermedad, y que un porcentaje elevado asocian obesidad y/o insulinorresistencia. Por otro lado, la insulinización precoz desde el diagnóstico, podría, según algunos estudios, prevenir el deterioro de la célula beta y disminuir las complicaciones vasculares a largo plazo<sup>14</sup> (tabla 11).

La mayor parte de los diabéticos tipo 2, salvo algunas excepciones (ver indicaciones de insulinización en DM tipo 2), pueden ser tratados con fármacos orales al inicio de la enfermedad. Las guías actuales de la ADA/EASD (*European Association for Study of Diabetes*)<sup>15</sup> recomiendan comenzar con cambios en el estilo de vida junto con metformina. Ante el fracaso o la no consecución de los objetivos de tratamiento (niveles de HbA1c >7%) incluyen la terapia combinada con ADO-insulina como la opción más eficaz, siendo también en la actualidad la más segura desde el punto de vista cardiovascular, frente a la posibilidad de añadir sulfonilureas o glitazonas. Respecto a las últimas, ante la aparición de varios estudios donde se relacionan con mayor riesgo de infarto de miocardio y de insuficiencia cardiaca congestiva, habrá que mantener cuidado con su uso y valorar situaciones previas. Además, con las insulinas disponibles en la actualidad se puede obtener un buen control glucémico con bajo riesgo de hipoglucemias y sin apenas aumento de peso. También recomiendan la insulinización precoz en pacientes con pérdida de peso, síntomas graves o glucemias mayores de 250-300 mg/dl.

La terapia combinada insulina + ADO ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DM tipo 2. También se puede considerar el uso de insulinas premezcladas 2 o más veces al día o la terapia intensiva bolo-basal, si el control glucémico es subóptimo con las pautas previas (HbA1c >7% en el plazo de tres meses). La terapia combinada consiste en añadir una insulina basal: glargina, detemir o NPH, pudiendo mantener los ADO a dosis máximas toleradas, como recomienda la ADA. Desde el punto de vista fisiopatológico, todos los ADO pueden combinarse con insulina, pero la legislación farmacéutica en España sólo permite sulfonilureas, glinidas, metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa. En cuanto a la insulina, los análogos de acción prolongada presentan algunas ventajas respecto a la insulina NPH, como una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas. En general se inician a dosis más bajas que en monoterapia: 0,2 U/kg de peso o 10-14 unidades/día. NPH y detemir, por su vida media más corta, se administran antes de acostarse. La insulina glargina puede administrarse a cualquier hora del día por su vida media más larga, aconsejándose su empleo por la

TABLA 11

### Ventajas y desventajas de la insulinoterapia en diabetes mellitus tipo 2

#### Ventajas

Mejoría de la insulinosecreción e insulinorresistencia  
Mejoría de los FRCV (dislipemia)  
Disminución de las complicaciones microvasculares y posiblemente macrovasculares  
Menor mortalidad post IAM y pacientes en UCI tras insulinoterapia intensiva  
Actividad antiinflamatoria, vasodilatadora e inhibición plaquetaria

#### Desventajas

Hipoglucemia  
Obesidad  
Falta de aceptación por parte del paciente  
Aterogénesis (no demostrada, UKPDS)

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; IAM: infarto de miocardio; UCI: unidad de cuidados intensivos; UKPDS: *United Kingdom Prospective Diabetes Study*.

TABLA 12

### Ajuste de insulina basal según glucemias

Glucemias basales (mg/dl)	Dosis de insulina
<55	-4
55-70	-2
70-110	0
110-145	+2 UI
145-160	+4 UI
160-180	+6 UI
> 180	+8 UI

Modificada de Philis-Tsimikas A, et al<sup>18</sup>.

mañana para prevenir las hipoglucemias nocturnas<sup>16</sup>. Para los ajustes de la insulina glargina y detemir se pueden emplear los algoritmos de Riddle y Rosenstock para la primera y de Hermansen para la detemir<sup>9,17</sup>. En general, se aumentan las dosis cada 3 días hasta conseguir glucemias basales de 70-130. La dosis de insulina puede llegar eventualmente a 50-100 UI diarias (tabla 12).

La *pauta convencional de insulinoterapia* consiste en repartir la dosis total de insulina en 2 dosis, administrando generalmente dos tercios antes del desayuno y un tercio antes de la cena. En cuanto a las insulinas premezcladas, se prefiere por lo general las mezclas con análogos de acción rápida por su mejor perfil y mayor comodidad, ya que se asocian a menos hipoglucemias entre comidas y su administración puede realizarse inmediatamente antes de la comida. El tratamiento intensivo es semejante al descrito para los pacientes con diabetes tipo 1. Al iniciar tratamientos convencionales o intensivos, en pacientes previamente tratados con ADO, se recomienda en general suspender los fármacos secretagogos, pero se pueden mantener los fármacos sensibilizadores como la metformina o glitazonas. Las dosis necesarias dependen principalmente del grado de reserva de la célula beta y del grado de resistencia a la insulina, variando desde 0,2 U/kg/día en pacientes tipo 2 con reserva funcional, hasta 0,5-1 U/kg/día o 1-1,5 U/kg/día en no obesos y obesos respectivamente, en pacientes tipo 1 o tipo 2 con reserva funcional agotada.



## Bibliografía

● Importante   ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis                      ✓ Artículo de revisión  
 ✓ Ensayo clínico controlado      ✓ Guía de práctica clínica  
 ✓ Epidemiología

1. Zinman B. The physiological replacement of insulin. An elusive goal. *N Engl J Med* 1989;321:363-70.
2. Owens DR, Zinman B, Bolli GB: Insulins today and beyond. *Lancet*. 2001;358:739.
3. ● The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
4. ● DCCT-EDIC: Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications Research Group. *N Engl J Med*. 2000;342:381-9.
5. ● Stratton IM, Adler AL, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, et al. Association of glycaemia with microvascular and macrovascular complications of type 2 diabetes. (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321:405-12.
6. ●● IDF. Clinical Guidelines Task Force. Directrices mundiales para la diabetes tipo 2: recomendaciones para el tratamiento convencional, integral y mínimo. *Diabet Med*. 2006;23:579-593.
7. ●● ADA. Standards of Medical Care in Diabetes-2008. *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 1:S12-54.
8. Hawkins Carranza F, Azriel Mira S, Hawkins González G. Avances en el tratamiento con insulina. Nuevos fármacos. Indicações. Contraindicaciones. Aplicaciones prácticas. *Medicine*. 2007;9(92):5931-41.
9. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or Human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetes patients. *Diabetes Care*. 2003;26:3080-6.
10. Cheng AY, Zinman B. Insulin for treating type 1 and type 2 diabetes. En: Gerstein HC, Haynes RB, editors. Evidence-based diabetes care. Hamilton, Ontario: BC Decker; 2001.
11. ● DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA*. 2003;289:2254-64.
12. Rosenstock J, Dailey G, Maiz-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:950-5.
13. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glusiline when given by continuous subcutaneous infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006;38:429-33.
14. ● Alvarsson M, Sundkvist G, Lager I, Henricsson M, Berntorp K, Fernqvist-Forbes E, et al. Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26(8):2231-7.
15. ●● Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-72.
16. Fritsche A, Schweitzer MA, Haring HU; 4001 Study Group. Glimperide combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138:952-9.
17. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. 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;29:1269-74.
18. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2006;28(10):1569-81.
19. Heise T, Nosek L, Ronn BB, Endhal L, Heinemann L, Draeger E. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004;53(6):1614-20.