

AP TRENDS IN



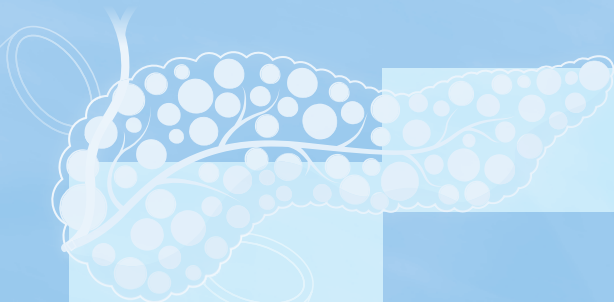
DIABETES

Situación de la insulina en el momento actual

NÚM. 2

**GRUPO DE TRABAJO
DIABETES**

Coordinadores
Dr. Ezequiel Arranz Martínez
Dra. Flora López Simarro





ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3	CRITERIOS DE INSULINIZACIÓN	18
• Generalidades: fisiopatología y epidemiología	4	PAUTAS DE INSULINIZACIÓN E INTENSIFICACIÓN	20
• Control metabólico. Objetivos	4	• Insulinización basal	22
• Objetivos de HbA1c según las características clínicas del paciente	5	• Insulinización basal-plus	23
• Individualización del tratamiento	6	• Insulinización basal-bolos	24
• Características clínicas	6	• Insulinización con premezclas	25
• Características psico-socioeconómicas		• Adición de otras terapias no insulínicas	25
ALGORITMOS Y GUÍAS TERAPÉUTICAS	7	AJUSTES DE DOSIS	26
CLASIFICACIÓN DE INSULINAS	9	• Generalidades	28
• Insulinas de acción rápida (prandiales)	13	• Ajuste de insulina basal y bolos	28
• Insulinas basales	15	• Ajustes de insulinas premezclas (o 2 dosis de insulina basal)	29
• Insulinas premezcladas o bifásicas	16	• Insulinización en situaciones especiales	30
		BIBLIOGRAFÍA	31

GRUPO DE TRABAJO DIABETES · SEMERGEN

COORDINADORES

Dr. Ezequiel Arranz Martínez

Coordinador del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

Dra. Flora López Simarro

Responsable de formación del Grupo de Trabajo de Diabetes de SEMERGEN

AUTORES

Dr. Antonio Abril Rubio

Médico Especialista en Endocrinología y Nutrición. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. UGC Colmenar. Distrito Sanitario Málaga Este-Axarquía. Miembro del Grupo Nacional de Diabetes de SEMERGEN

Dr. Antonio Hormigo Pozo

Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria en UGC San Andrés-Torcal. Distrito Sanitario Málaga-Guadalhorce. Miembro del Grupo Nacional de Diabetes de SEMERGEN y de la redGDPS

© Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN)
Jorge Juan 66-local. 28009-Madrid
www.semergen.es

Diseño, realización y coordinación
editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

ISBN: 978-84-19458-20-9

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Esto es una recopilación parcial y no exhaustiva de artículos publicados. Los datos que aparecen pueden no estar aprobados en el registro de los productos. Por favor, consulte la ficha técnica.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) supone hoy en día una de las patologías más prevalentes en las consultas del médico de Atención Primaria; en nuestro país afecta al 13,8 % de la población, si bien una parte no es conocida por los propios pacientes. Desde el punto de vista económico, los costes que suponen la asistencia sanitaria en consultas, el consumo de fármacos para controlar la enfermedad y las complicaciones micro y macrovasculares que el desarrollo de la enfermedad producen se ven incrementados año tras año por distintas razones: el incremento de personas diagnosticadas de DM2, la supervivencia de estas personas, que lleva a que su abordaje clínico-terapéutico vaya en aumento, y la aparición de nuevas moléculas para el tratamiento de la propia enfermedad.

El uso de la insulina, si bien suele producirse en la DM2 en estadios finales de la enfermedad, en ocasiones es necesario su uso tras el diagnóstico inicial como consecuencia de la presencia de síntomas de glucotoxicidad (poliuria, polidipsia y pérdida de peso). De forma habitual, la insulinización definitiva se produce como consecuencia de la ausencia de control con diferentes tratamientos farmacológicos no insulínicos, si bien pueden existir situaciones de uso transitorio: gestación, enfermedades intercurrentes, cirugía mayor, toma de corticoides, etc., que, tras su indicación temporal, se puede volver a su tratamiento de base no insulínico.

La idea y objetivo principal de este trabajo es revisar, actualizar y presentar las novedades aparecidas en los últimos años en torno a la insulinización, con revisión de los algoritmos más utilizados por los médicos de Atención Primaria, las indicaciones de los sistemas sanitarios en los que trabajan y las guías nacionales e internacionales publicadas en los últimos años.

Es nuestro deseo que este trabajo sea de utilidad en el día a día asistencial de nuestros compañeros.

GENERALIDADES: FISIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La DM2 es una enfermedad importante, compleja, costosa y cada vez más frecuente en todo el mundo. Concretamente en nuestro país, los últimos estudios han elevado su prevalencia hasta el 13,8 % de la población adulta, con la característica añadida de que el 6% era desconocida. Se conoce que la mortalidad cardiovascular en la DM2 es extraordinariamente elevada, alrededor del 70 %.

El estudio STENO-2 demostró que el tratamiento intensivo y multifactorial de la persona con diabetes reducía el riesgo de macro y microangiopatía (53 % y 60 %, respectivamente) respecto al tratamiento convencional y disminuía sustancialmente la mortalidad, incluso en el seguimiento a largo plazo. Además, el seguimiento a largo plazo de estos pacientes apreció una reducción sustancial de la mortalidad⁽¹⁻³⁾.

Con los años de evolución de la DM2 se aprecia un deterioro de la célula beta. Se estima que en el momento del diagnóstico la función β -pancreática se ha reducido un 50 %, continuando con una pérdida anual de células β del 6 %, lo que provocaría el fracaso terapéutico en la DM2. Es por ello que en muchos casos necesitarán de tratamiento insulínico en las últimas etapas de la enfermedad.

CONTROL METABÓLICO. OBJETIVOS

El abordaje terapéutico y la modificación de estilos de vida para conseguir un buen control metabólico puede evitar o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares. En el año 2008, los resultados del estudio UKPDS demostraron que un descenso del 0,9 % de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) disminuía significativamente las complicaciones microvasculares, pero tuvo un menor efecto sobre las complicaciones macrovasculares⁽⁴⁾. Las recomendaciones de la American Diabetes Associa-

tion (ADA) 2023 para el control y seguimiento de la persona con diabetes son⁽⁵⁾:

Control glucémico		Control lipídico		Presión arterial	Otras medidas
HbA1c	< 7 % Individualizar	Colesterol LDL	< 70 mg/dl y reducción 50 %	< 130/80 mmHg	Abandono del tabaco
Glucemia preprandial	80-130 mg/dl	Colesterol HDL	> 40 mg/dl (V) > 50 mg/dl (M)		
Glucemia posprandial	< 180 mg/dl	Triglicéridos	< 150 mg/dl		

Extraída de la referencia 5.

Debemos reseñar que no existe un objetivo de control de presión arterial común entre las diferentes sociedades. Así, por ejemplo, la Sociedad Europea de Cardiología 2021 establece < 140/85 mmHg, pudiendo disminuir la presión arterial sistólica a < 130 mmHg; la American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) de 2017 recomienda < 130/80 mmHg, y el Proceso Asistencial Integrado de Diabetes de Andalucía y la Fundación redGDPS 2017 cifras < 140/80 mmHg⁽⁶⁻¹⁰⁾.

OBJETIVOS DE HbA1c SEGÚN LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PACIENTE

Una de las principales decisiones en el abordaje de la DM2 es establecer los objetivos de control glucémico. Cada vez se enfatiza más en la necesidad de individualizar los objetivos metabólicos; hasta ahora existen consejos generales, sin haber establecido métodos para aplicar unos criterios definidos de individualización.

Edad	Duración de la diabetes	Complicaciones macrovasculares		Complicaciones microvasculares	Objetivo de HbA1c
< 45	Cualquiera	No	y	No o precoz	< 6,5 %
		Sí	y/o	Avanzada	≤ 7 %
45-65	Corta	No	y	No o precoz	5,1-7 %
	Larga	No	y	No o precoz	≤ 7 %
	Cualquiera	Establecida	y/o	Avanzada	7-8 %
> 65	Corta	No	y	No o precoz	≤ 7 %
	Larga	No	y	No o precoz	7-8 %
	Cualquiera	Establecida	y/o	Avanzada	≤ 8 %
> 75	Cualquiera	Cualquiera	y/o	Cualquiera	
Terminal	Cualquiera	Cualquiera	y/o	Cualquiera	

Extraída de la referencia 5.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Para establecer unos objetivos glucémicos a partir de los cuales se tome la decisión de insulinar a las personas con DM2, deberemos tener presentes un conjunto de variables clínicas⁽¹¹⁾ y psico-socioeconómicas⁽⁶⁾ que son individuales para cada paciente.

INDIVIDUALIZACIÓN DEL TRATAMIENTO

Dentro de estas, debemos valorar:

- **Comorbilidad:** la presencia de otras enfermedades asociadas que condicionen la esperanza de vida y, por tanto, acorten el periodo previsible de desarrollo de complicaciones deben hacernos establecer un objetivo menos estricto.

- **Edad:** a menor edad del paciente, mayor riesgo acumulado de probabilidad de aparición de complicaciones. A pesar de que no hay ensayos en personas con DM2 de debut menores de 45 años, se propone para ellos un objetivo glucémico próximo a la normalidad.
- **Duración de la diabetes:** el tratamiento intensivo tiene más probabilidad de ser beneficioso en cuanto a reducción de complicaciones futuras cuando se instaura al inicio de la evolución de la enfermedad.
- **Presencia de enfermedad cardiovascular (ECV):** se debe establecer un objetivo menos estricto. Se recomienda añadir al tratamiento un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón (arGLP1), si lo requiere.
- **Presencia de complicaciones microvasculares (tener en cuenta el filtrado glomerular):** hay que considerar un control más estricto en los pacientes con microalbuminuria sin elevación de la creatinina sérica o en pacientes con retinopatía incipiente. Muy pocos datos indican el beneficio del estricto control glucémico en la progresión de la enfermedad renal una vez que la creatinina está elevada (en general, > 2,5 mg/dl). Se debe tener especial precaución en los pacientes con neuropatía autonómica, por el riesgo de hipoglucemias inadvertidas y muerte súbita.
- **Historia de hipoglucemias graves:** la presencia de hipoglucemias graves es un marcador de riesgo de futuras hipoglucemias. En estos casos, el objetivo debe ser más laxo.

CARACTERÍSTICAS PSICO-SOCIOECONÓMICAS

Dentro de estas, debemos valorar:

- **Problemas de seguridad y sistemas de apoyo:** la seguridad está muy asociada a las condiciones de vida: vivir solo, sin una rutina diaria, rela-

ción con familiares, amigos y vecinos serían criterios para un objetivo menos estricto.

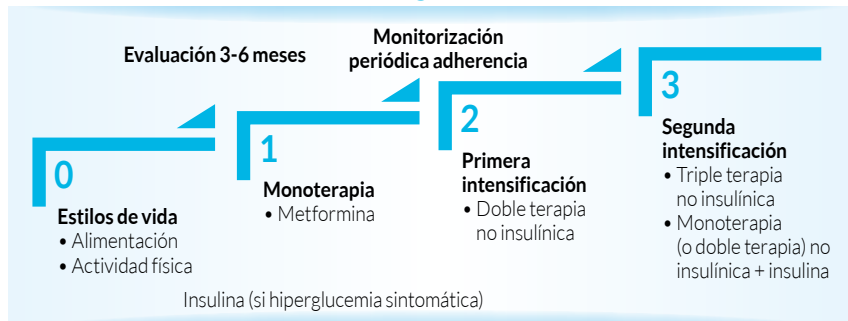
- **Efectos adversos de los fármacos:** incluyen la ganancia de peso e hipoglucemias asociadas a insulinas o sulfonilureas. Edemas, ganancia de peso, insuficiencia cardíaca, fracturas, etc. asociados a glitazonas son algunos de los efectos secundarios de los antidiabéticos. En general, dado que el control intensivo requiere múltiples tratamientos, la adición de un nuevo antidiabético debe ser considerada con precaución.
- **Estado psicológico y cognitivo:** la depresión y el deterioro cognitivo, más frecuentes en población con diabetes, son un limitante para alcanzar los objetivos de control.
- **Consideraciones económicas:** el coste de los fármacos y las tiras reactivas puede ser una limitación para muchos pacientes.
- **Calidad de vida:** la diabetes se asocia con una prevalencia doble a triple de discapacidad funcional debida a ECV u obesidad. El objetivo último del tratamiento es mejorar la esperanza y la calidad de vida, aspectos a tener en cuenta cuando se definan los objetivos individuales.

ALGORITMOS Y GUÍAS TERAPÉUTICAS

Aunque existen múltiples guías terapéuticas y algoritmos sobre el tratamiento insulínico en la persona con DM2, la mayoría de ellos recomiendan iniciar tratamiento con insulina basal en caso de hiperglucemia sintomática (cetosis o síntomas cardinales de la diabetes) o cuando no se consiguen los objetivos de control glucémico con agentes orales o arGLP1 combinados. En estos casos se propone mantener la metformina (de elección y siempre que no exista contraindicación) y/o sulfonilureas y revisar sus dosis por el riesgo de hipoglucemia. Esto es debido a que el tratamiento con hipoglucemiantes orales, en monoterapia o en combinación, aunque inicialmente es eficaz, suele ser insuficiente con el tiempo. Generalmente, tras 10 años, la mayoría de los pacientes necesitarán tratamiento con insulina para alcanzar o mantener objetivos de HbA1c < 7 %.

A continuación, destacamos los algoritmos y guías de práctica clínica más recomendados y adaptados a nuestro entorno.

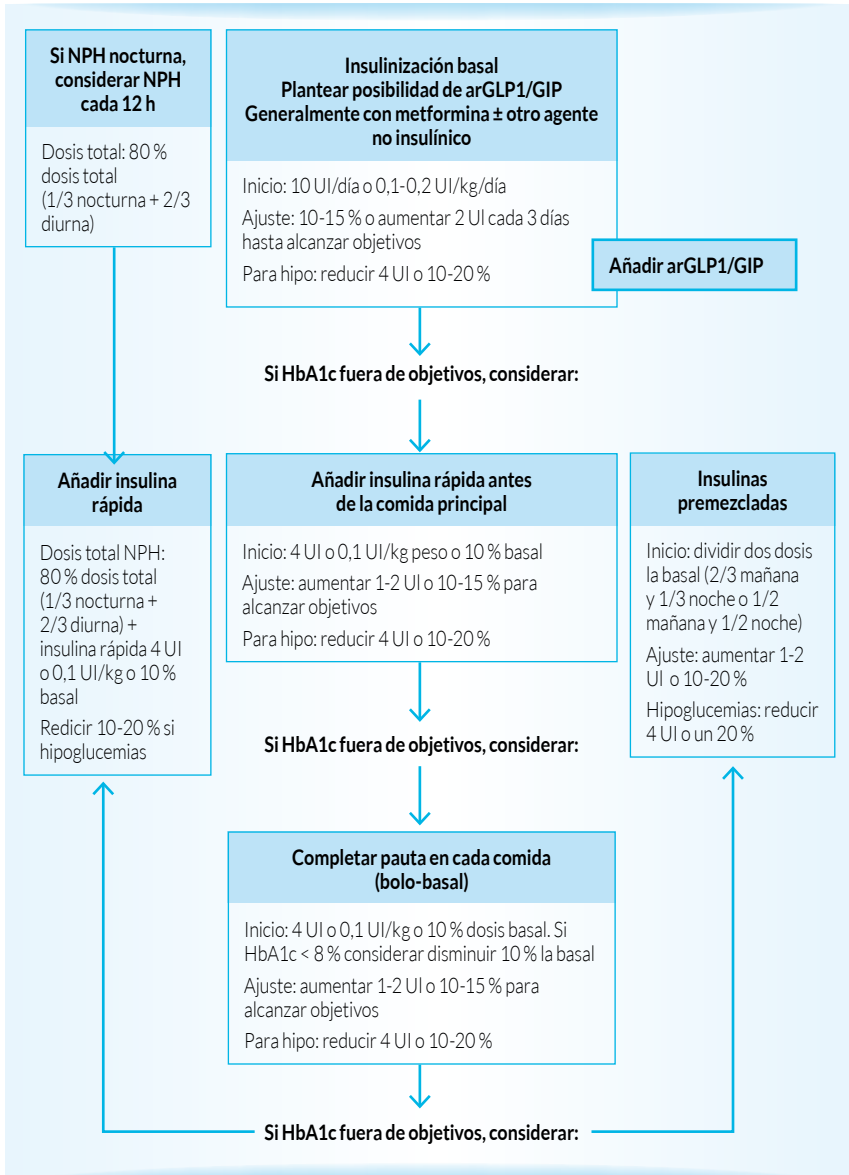
Guía de Proceso Asistencial Integrado Diabetes Mellitus Andalucía



Extraída de la referencia 6.

SITUACIÓN DE LA INSULINA EN EL MOMENTO ACTUAL

Algoritmos y guías terapéuticas



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón; GIP: péptido insulínotropo dependiente de glucosa; HbA1c: hemoglobina glicosilada.

Extraída de la referencia 12.

Algoritmo de insulinización redGDPS



ALGORITMO DE INSULINIZACIÓN DE LA DM2 | redGDPS 2022

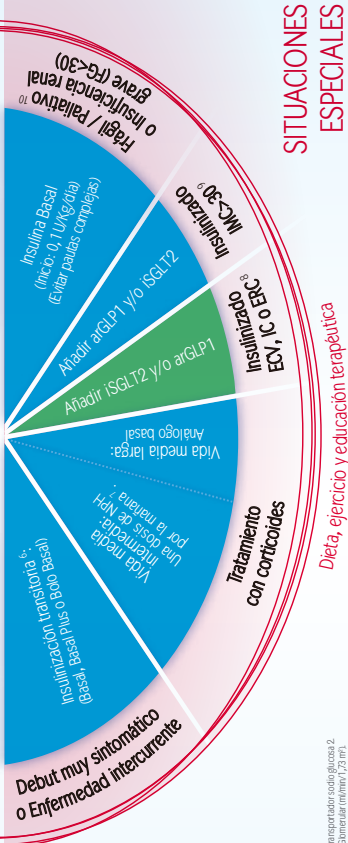
1. Antes del inicio de la insulina, valorar como primer objetivo el A1c en pacientes con IMC<30.
2. Rotar dosis o suspender SI.
3. Añadir arGLP1 (SGLT2) según riesgo cardiovascular, pérdida de peso, comorbilidades hipoglucémicas. Suspender arGLP1 si se añade arGLP1.
4. Suspender SI. Permitir más flexibilidad horaria, con lentos.
5. Suspender SI. Requiere hábitos y horarios consistentes.
6. Dosis inicial: 0,3-0,5 U/kg basal. Si se opta por bolo-basal: 50% basal y 20% por dosis repartidas antes de las 3 comidas.
7. Ajustar la dosis de IMH con la glucemia precoma.
8. En C y EBC de elección: iSGLT2 con beneficios demostrados.
9. Si IMC<30, es preferible arGLP1. Considerar la cirugía bariátrica.
10. Evitar hipoglucemias y glucemias >200 mg/dL.

- Nota: CUANDO DESINTENSIFICAR?**
Consejar la retirada progresiva de insulina en:
- 1) Insulinización durante un ingreso, o proceso intercurrente, con control glucémico previo adecuado.
 - 2) Insulinización desde el debut con buen control metabólico.
 - 3) Control adecuado con dosis <0,5 U/kg/día y duración de su diabetes < 10 años.
 - 4) Pacientes sometidos a cirugía bariátrica.

ARGLP1: arGLP1.
arGLP1: agonista del receptor de GLP-1. iSGLT2: inhibidor del cotransportador sodio glucosa 2.
SI: Sulimónres. EV: Eplerenemol cardiovascular. IM: Insulina Generación intermedia (7,25 U/ml).
EBC: Eficacia demostrada en pacientes con diabetes tipo 2. IMC: Índice de masa corporal. U/ml/min: Unidades. IMH: Insulina Humana de Nalgobion.
E: Insulinización con EBC. E: Insulinización con arGLP1.

INICIO E INTENSIFICACIÓN

Dieta, ejercicio y educación terapéutica



Dieta, ejercicio y educación terapéutica

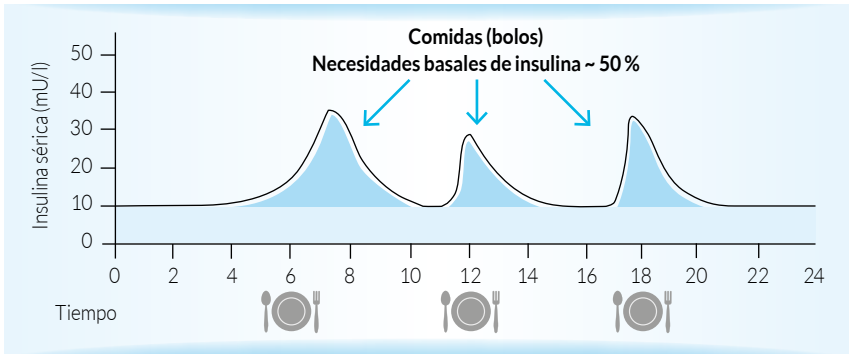
CLASIFICACIÓN DE INSULINAS

	Tipo de insulina	Perfil de acción/Inicio/Pico máximo/Duración			Presentación
Insulinas prandiales - A10AB					
Ultrarrápidas					
Lispro Humalog®	Análogo (100 UI/ml)	5-15 minutos	60 minutos	2-4 horas	Vial/KwikPen®
Lispro Humalog 200®	Análogo (200 UI/ml)	5-15 minutos	60 minutos	2-4 horas	KwikPen®
Glulisina Apidra®	Análogo	5-15 minutos	60 minutos	2-4 horas	SoloStar®/ JuniorStar®
Aspart NovoRapid®	Análogo	5-15 minutos	60 minutos	2-4 horas	Vial/FlexPen®
Fast Aspart Fiasp®	Análogo	5-10 minutos	50 minutos	1-3 horas	Vial/FlexTouch®
Rápidas					
Regular Humulina®	Humana	30 minutos	2-4 horas	6 horas	Vial
Regular Actrapid®	Humana	30 minutos	2-4 horas	6 horas	Vial/InnoLet®
Insulinas basales					
Intermedias - A10AC					
NPH Humulina NPH®	Humana	≤ 90 minutos	≤ 6 horas	12-14 horas	Vial/KwikPen®
NPH Insulatard®	Humana	≤ 90 minutos	≤ 6 horas	12-14 horas	Vial/InnoLet®

	Tipo de insulina	Perfil de acción/Inicio/Pico máximo/ Duración			Presentación
Prolongadas - A10AE					
Glargina U-100 Lantus®	Análogo (100 UI/ml)	2-4 horas		22-24 horas	Vial/SoloStar®/ JuniorStar®
Glargina U-300 Toujeo®	Análogo (100 UI/ml)	2-4 horas		22-24 horas	Vial/SoloStar®/ JuniorStar®/ DoubleStar®
Biosimilar Glargina U-100 Abasaglar®	Análogo (100 UI/ml) biosimilar	2-4 horas		22-24 horas	KwikPen®
Biosimilar Glargina U-100 Semglee®	Análogo (100 UI/ml) biosimilar	2-4 horas		22-24 horas	Pluma precargada
Degludec Tresiba®	Análogo	2-4 horas		> 40 horas	FlexTouch®
Detemir LeveMir®	Análogo	2-4 horas		18-22 horas	FlexPen®/ InnoLet®
Insulinas premezcladas - A10AD					
Bifásica con análogos Humalog Mix-25® y Mix-50®	Análogo Lispro + NPL	10-15 minutos	60 minutos	14-16 horas	KwikPen®
Bifásica con análogos NovoMix 30®/50® y 70®	Análogo Aspart + NPA	10-15 minutos	60 minutos	14-16 horas	FlexPen®
Bifásica humana Humulina 30:70®	Humana Regular 30% + NPH 70%	30 minutos	2-3 horas	12-14 horas	Vial/KwikPen®
Bifásica humana Mixtard 30®	Humana Regular 30% + NPH 70%	30 minutos	2-3 horas	12-14 horas	Vial/InnoLet®

Extraída de la referencia 13.

Perfil de la secreción endógena de insulina



Extraída de la referencia 14.

INSULINAS DE ACCIÓN RÁPIDA (PRANDIALES)

Análogos

Pertenecen a este grupo las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novo-Rapid®), glulisina (Apidra®) y aspart de acción ultrarrápida (Fiasp®). Se caracterizan por su rapidez de inicio, simulando la secreción endógena de insulina tras la ingesta, por lo que son eficaces, sobre todo reduciendo las glucemias posprandiales, con menor riesgo de hipoglucemias. Pueden administrarse al inicio de las comidas o durante ellas y por ello permiten mayor flexibilidad. La insulina lispro 200 (Humalog 200 KwikPen®) es un análogo con una concentración dos veces la de la insulina lispro estándar. Debe reservarse para pacientes que usan más de 20 UI de acción rápida al día y nunca debe extraerse de la pluma para ser inyectada con jeringuilla, pues presenta distinta concentración. La insulina aspart de acción ultrarrápida (Fiasp®) es de un inicio más rápido que las anteriores, lo que requiere iniciar justo en el momento de la ingesta, con un pico a la hora de la administración.

Humanas

También denominadas regulares o cristalinas (Actrapid®, Humulina Regular®). Aportan menor flexibilidad, por precisar su administración 15-30 minutos antes de la ingesta y mayor riesgo de hipoglucemias posprandiales que los análogos de insulina rápida.

INSULINAS BASALES

Análogos

Se incluyen en este grupo a las insulinas detemir (Levemir®), glargina U-100 (Lantus® y Abasaglar®, Semglee®), glargina U-300 (Toujeo®) y degludec (Tresiba®). Controlan la glucemia durante el periodo basal (nocturno e interprandial), mejorando la producción hepática de glucosa y la respuesta insulínica a la ingesta.

- Destacan por su estabilidad y menor variabilidad inter e intraindividual.
- Se diferencian por la duración de su acción, siendo, de mayor a menor: degludec (Tresiba®), glargina U-300 (Toujeo®), glargina U-100 (Lantus®, Abasaglar® y Semglee®) y detemir (Levemir®). En general, pueden administrarse en 1 sola dosis diaria (a cualquier hora del día, pero preferiblemente a la misma hora).
- A diferencia de la insulina NPH o isofánica, aportan el beneficio de una menor incidencia de hipoglucemias nocturnas, por lo que están especialmente indicadas en ancianos, personas que viven solas y con cuidador, así como a pacientes con episodios de hipoglucemia recurrentes y con sintomatología.
- Insulina detemir (Levemir®): respecto a la insulina glargina, su duración de acción es menor de 24 horas y en muchos pacientes son necesarias 2 dosis y mayor cantidad. Presenta una eficacia similar a NPH, con menor riesgo de hipoglucemia y con menor ganancia de peso.

- Insulina glargina U-100 (Lantus® y biosimilares Abasaglar® y Semglee®): sin pico apreciable y duración de acción de 24 horas. Tiene una eficacia similar a NPH, menor variabilidad en su absorción y también en hipoglucemias sintomáticas y nocturnas. Las insulinas biosimilares son fármacos biológicos similares a la insulina existente (glargina), pero que por el proceso de fabricación no puede ser considerada una insulina idéntica. No implican intercambiabilidad y necesitan ser consultadas por su médico prescriptor para el cambio de insulina. Tienen la ventaja de que se comercializan a un precio menor, generando un ahorro de costes sociosanitarios.
- Insulina glargina U-300 (Toujeo®): es una insulina glargina a una concentración mayor y con un volumen reducido (1/3), lo que puede ser una ventaja para pacientes que requieren altas dosis de insulina. Con respecto a la glargina U-100, tiene una duración de acción superior, se requieren mayores dosis y presenta menor riesgo de hipoglucemias nocturnas en DM2. Se puede administrar hasta 3 horas antes o después de su hora de administración habitual.
- Insulina degludec (Tresiba®): es un análogo de acción prolongada con una duración superior a 40 horas y con menor variabilidad plasmática intraindividual con 1 única dosis diaria. Aunque se recomienda administrar a la misma hora una vez al día, permite una administración más flexible, asegurando siempre que pasen un mínimo de 8 horas entre las inyecciones. Su eficacia es similar a glargina U-100, pero con una menor tasa de hipoglucemias severas y un coste superior. Requiere visado de Inspección.

Humanas

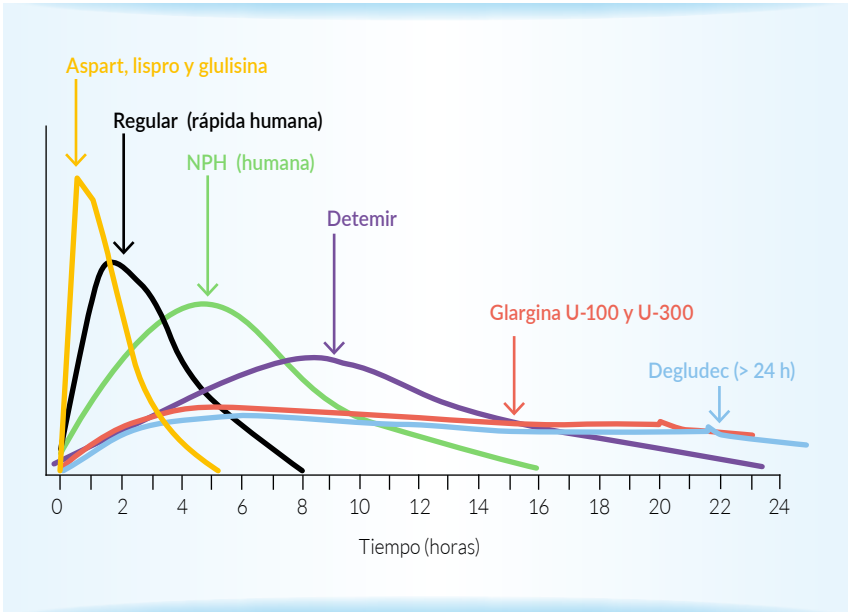
Insulina NPH. Con amplia experiencia en su uso y de administración inicialmente nocturna, con el fin de normalizar la glucemia en ayunas, presenta un pico de acción de unas 6 horas y por ello mayor riesgo de hipoglucemias por la noche. Tiene una duración máxima de 14 horas, precisando por ello, en muchos casos, la administración de 2 dosis y mayor variabilidad inter e intraindividual.

Aunque los análogos basales de insulina han demostrado menor riesgo de hipoglucemia, la insulinización basal con insulina NPH puede seguir considerándose una opción coste-efectiva en personas con bajo riesgo de hipoglucemia o de sus consecuencias, siempre que puedan ser controladas con 1 única dosis y se confirme la ausencia de hipoglucemias bajo este tratamiento.

INSULINAS PREMEZCLADAS O BIFÁSICAS

- Son preparados premezclados con porcentajes fijos de insulina rápida (regular) o ultrarrápida (lispro o aspart) más insulina de acción intermedia (humanas o análogos de insulina). El número que las acompaña en su nombre comercial hace referencia al porcentaje de insulina rápida o ultrarrápida que contienen y el resto, hasta el 100 %, el porcentaje de insulina intermedia.
- Estas insulinas se utilizan de forma similar a las de acción intermedia NPH y, en ocasiones, se administran en 3 dosis, una antes de cada comida. Pueden ser más cómodas, ya que controlan en una misma inyección la insulinemia basal y posprandial, pero tienen los inconvenientes de una menor flexibilidad para el paciente, mayor dificultad en el ajuste de la dosis y mayor riesgo de hipoglucemia e incremento de peso.
- Se ha demostrado que las mezclas de análogos, por sus propiedades farmacocinéticas, proporcionan un mejor control glucémico que las mezclas con humanas.

Perfil de los distintos tipos de insulina



Extraída de las referencias 15-20.

CRITERIOS DE INSULINIZACIÓN

Podemos dividir los criterios de insulinización en dos grupos:

- Insulinización permanente:
 - Fracaso del tratamiento con terapias no insulínicas (antidiabéticos orales y arGLP1) a pesar de estar en dosis plenas, sobre todo en pacientes con HbA1c > 8 y larga data en los que se prevé que otra terapia farmacológica no va a disminuir las cifras objetivo de HbA1c.
 - Alergia o contraindicación a terapias no insulínicas.
 - Diabetes secundaria a insuficiencia pancreática.
 - Pacientes diagnosticados *de novo* en los que se evidencie un déficit insulínico severo.
 - Diabetes tipo 1 y LADA (diabetes autoinmune latente en adultos): pacientes delgados, con edad > 30-35 años en los que, con cierta frecuencia se detecta la presencia de anticuerpos anticélulas de los islotes (ICA) o anti-descarboxilasa del ácido glutámico (anti-GAD) y con niveles bajos de péptido C.
- Insulinización transitoria:
 - Descompensaciones hiperglucémicas agudas.
 - Enfermedades intercurrentes.
 - Ingreso hospitalario en pacientes que tomaba anteriormente anti-diabéticos orales.
 - Embarazo y lactancia.

SITUACIÓN DE LA INSULINA EN EL MOMENTO ACTUAL

Criterios de insulización

- Tratamiento con glucocorticoides.
- Paciente en situación de glucotoxicidad (nuevos diagnósticos de diabetes con HbA1c > a 10 % o glucemias > 300-350 mg/dl).
- Pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica o cetonuria intensa.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN E INTENSIFICACIÓN

En cuanto a la pauta de insulina de inicio, ante el fracaso de terapias no insulínicas, hasta el momento no disponemos de datos de morbimortalidad, calidad de vida, adherencia y coste-efectividad a medio y largo plazo, por lo que en la elección se deberían tener en cuenta las preferencias del paciente, el riesgo de efectos adversos (especialmente de hipoglucemia) y los costes, principalmente con las nuevas insulinas.

De gran utilidad para el clínico supone el International Diabetes Center (IDC) de Minneapolis, que valora determinadas características del paciente a la hora de iniciar y elegir la pauta de insulina más adecuada en cada caso y, por tanto, incidir en la individualización de la misma:

Factores a valorar a la hora de insulinar IDC1 Minneapolis

Régimen	Características del paciente	Destreza/capacidad	Estilo de vida	Patrón glucémico
Basal	<ul style="list-style-type: none">• Sobrepeso• Resistencia• Miedo a inyecciones• Factores emocionales	<ul style="list-style-type: none">• Necesita asistencia para inyección• Plan de comidas difícil	<ul style="list-style-type: none">• Ingesta de HC moderada• Raramente toma <i>snacks</i>	<ul style="list-style-type: none">• Elevada: GPA preferentemente• Orales cubren bien GPP
Basal/bolos	<ul style="list-style-type: none">• Busca control estrecho• Acepta dosis múltiples• Acepta autocontroles	<ul style="list-style-type: none">• Capaz de contar HC• Puede solventar problemas• Puede calcular dosis	<ul style="list-style-type: none">• Busca pautas de ingestas y ejercicio flexibles• Viaja• Trabaja en turnos• Cambia cuando no trabaja	<ul style="list-style-type: none">• Elevadas: GPA y/o GPP
Mezclas	<ul style="list-style-type: none">• No quiere > 2 inyecciones• No quiere inyección a mediodía• <i>Snacks</i> regulares	<ul style="list-style-type: none">• Poca destreza manual• Mala visión• Necesita ayuda• Sigue plan de comidas básico	<ul style="list-style-type: none">• Horarios de ingesta y cantidad de HC regulares• Menos de 12 h entre desayuno y cena	<ul style="list-style-type: none">• Elevada: GPP• Glucemia alta todo el día

HC: hidratos de carbono; GPA: glucosa plasmática en ayunas; GPP: glucosa posprandial.
Extraída de la referencia 21.

INSULINIZACIÓN BASAL

Una dosis de insulina al día: NPH (Insulatard® y Humulina NPH®), detemir (Levemir®), glargina U-100 (Lantus®, Abasaglar®, Semglee®), glargina U-300 (Toujeo®) y degludec (Tresiba®).

- Se recomienda iniciar el tratamiento con una dosis nocturna o “*bed time*” de insulina para compensar el aumento de producción hepática de glucosa de la mañana. Si se inicia con insulina glargina o degludec, puede administrarse a cualquier hora del día.
- Aunque los análogos de insulina lenta han demostrado menor riesgo de hipoglucemia, la insulinización basal con insulina NPH puede seguir considerándose una opción coste-efectiva en personas con bajo riesgo de hipoglucemias o de sus consecuencias, siempre que puedan ser controladas con una única dosis y se confirme la ausencia de hipoglucemias bajo este tratamiento.
- En pacientes que requieran grandes cantidades de insulina (> 40 UI/día), las preparaciones concentradas de glargina U-300 (Toujeo®) pueden considerarse como una alternativa efectiva a glargina U-100 (Lantus®, Abasaglar® y Semglee®) en términos de reducción de HbA1c y asociada a una reducción leve del riesgo de hipoglucemia nocturna.
- En general, de inicio se mantendrán las terapias no insulínicas, aunque la tendencia es realizar una retirada progresiva de antidiabéticos orales secretagogos, manteniendo la metformina por su característica de fármaco insulinfacilitador.
- La dosis de inicio de insulina es de 0,1-0,2 UI/kg/día.
- Una dosis de insulina al día (NPH, detemir, glargina o degludec).
- Dos dosis de insulina al día: NPH (Insulatard® y Humulina NPH®) o detemir (Levemir®). Indicada cuando con una dosis de insulina NPH o detemir llegamos a dosis superiores a 25-35 UI/día, o cuando conseguimos controlar la glucemia en ayunas, pero no las del resto del día.

- Se recomienda mantener metformina.
- Induce un mayor riesgo de hipoglucemias antes de la comida y de madrugada, sobre todo si usamos insulina NPH, por lo que se recomienda utilizar suplementos a media mañana y antes de acostarse. En personas con riesgo de hipoglucemia, en general, se recomienda el uso de insulina glargina U-100 frente a NPH y, sobre todo, el uso de glargina U-300 o detemir si existe un mayor riesgo de hipoglucemias nocturnas.
- La dosis de inicio de insulina es de 0,1-0,2 UI/kg/día (0,2 UI/kg/día en ancianos, en pacientes con insuficiencia renal crónica y en aquellos con dosis elevadas de sulfonilureas anteriormente). Repartiremos la dosis calculada, 2/3 por la mañana y 1/3 por la noche.

Dos dosis de insulina al día: NPH o detemir.

INSULINIZACIÓN BASAL-PLUS

Pauta basal-plus:

- Esta pauta se puede utilizar bien al inicio o para intensificar el tratamiento cuando no llegamos a objetivos terapéuticos con una insuliniización basal.
- En general, se mantiene la insulina basal (1 o 2 dosis) y se añade insulina regular humana (Actrapid®) o análogos rápidos (Humalog®, Apidra®, NovoRapid® o Fiasp®) antes de la comida con mayor glucemia preprandial o con mayor contenido de hidratos de carbono.
- La dosis de inicio de insulina es de 4 UI o 0,1 UI/kg o 10 % de la dosis de la basal, incrementándola posteriormente hasta conseguir posprandiales dentro de objetivos.
- Sus desventajas son el mayor aumento del peso y de las hipoglucemias y que precisan mayor adiestramiento y autocontrol.

INSULINIZACIÓN BASAL-BOLOS

Pauta basal-bolos:

- Es la pauta que mejor simula la secreción fisiológica de insulina, por lo que es la pauta habitual de insulinización en la DM1 y en la DM2 sin reserva pancreática.
- Habitualmente, la dosis total de insulina diaria se calcula a razón de 0,3-0,5 UI/kg/día, distribuyendo un 50 % de la dosis calculada en forma de insulina basal (en 1 o 2 dosis según la utilizada) y el 50 % restante en forma de bolos (regular o análogos rápidos antes de las comidas), dosis que se distribuye a su vez en un 10 % antes del desayuno, un 20 % antes del almuerzo y un 20 % antes de la cena.
- En el paso de insulinización basal a intensiva, las sulfonilureas y las meglitinidas deben suspenderse para evitar riesgos de hipoglucemias. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (iDPP-4), los iSGLT-2 y los arGLP-1 pueden mantenerse, valorando en cada paciente de forma individual.
- Estas pautas permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones (4 o 5), autoanálisis y mayor complejidad, por lo que requieren de un importante adiestramiento del paciente.

INSULINIZACIÓN CON PREMEZCLAS

- Habitualmente se utilizan 2 dosis (en desayuno y cena) de la misma mezcla con análogos al 25 o 30 %, calculando la dosis a partir del peso a razón de 0,3 UI/kg/día y repartirla un 60 % antes del desayuno y un 40 % antes de la cena. También es posible utilizar una tercera dosis

en la comida si existieran glucemias precena elevadas. En este caso, se comienza con 4 UI o el 10 % de la dosis diaria total.

- Si el paciente estuviera en tratamiento con antidiabéticos orales (ADO), debemos considerar la retirada de secretagogos, ya que las necesidades de insulina basal y bolos se cubren con la mezcla.
- Las pautas con insulinas premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero requieren un menor número de inyecciones y menor complejidad, lo que las hace una buena opción en algunos pacientes, como aquellos con horarios fijos de comidas, aquellos en los que es difícil conseguir una buena adherencia a un tratamiento más complejo, como es el régimen basal bolo, y en los pacientes en los que el autoajuste del tratamiento no es posible.
- Para pasar desde insulina basal a dos inyecciones de mezcla, existen dos posibilidades:
 - **Opción A: incrementar un 20 % la dosis de insulina basal y administrar la mitad antes del desayuno y la otra mitad antes de la cena.**
 - **Opción B: calcular la dosis de inicio según 0,3-0,5 UI/kg/día y se administran 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena.**

ADICIÓN DE OTRAS TERAPIAS NO INSULÍNICAS

- Los secretagogos, sulfonilureas y glinidas, en combinación con insulina, pueden mejorar el control de la glucemia posprandial, pero aumentan el riesgo de hipoglucemias. No deben mantenerse en pautas de intensificación insulínica.
- La asociación con pioglitazona aumenta el peso por edema y el riesgo de insuficiencia cardiaca.

- Los iDPP-4 pueden mejorar el control glucémico, limitar los requerimientos de insulina basal y disminuir el riesgo de hipoglucemia.
- Los iSGLT-2 con insulina basal mejoran el control glucémico, con reducción del peso y sin aumentar la hipoglucemia, e incluso con una disminución de la dosis de insulina.
- Añadir un arGLP1 a la insulina basal consigue un control similar a la estrategia de aumentar la dosis de insulina, pero con una menor dosis, mayor descenso de peso y menor tasa de hipoglucemias. Las últimas guías la contemplan como una posibilidad, especialmente para pacientes seleccionados obesos que no puedan o deseen administrarse múltiples dosis de insulina o con necesidades de insulina basal muy altas; también se recomienda en personas obesas que han sufrido un evento cardiovascular o con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de tenerlas. Por razones de coste-efectividad, deben suspenderse si a los 6 meses de iniciado el tratamiento no se consigue una reducción de la HbA1c superior al 1 % y una pérdida de peso superior al 3 %.

GENERALIDADES

- Realizar anamnesis sobre dieta, intervalo entre inyección e ingesta, rotación de inyección y áreas de lipodistrofia, ejercicio (horario e intensidad) y enfermedades intercurrentes previas al ajuste de dosis, ya que las causas de hiperglucemia suelen ser multifactoriales.
- Antes de realizar un ajuste, revisar al menos tres o cuatro perfiles para valorar que se trata de una alteración persistente y de que existe una “tendencia”.
- Modificar la dosis de insulina de forma escalonada y no más de 1 dosis de insulina cada vez, salvo en caso de un pésimo control glucémico. Los cambios deben ser pequeños y prudentes.
- La variación de dosis no debe ser más de 2-4 UI cada vez, y esperar de nuevo 2-3 días para valorar resultados.
- Las prioridades en el ajuste de pauta deben ser, en primer lugar, corregir la hipoglucemia, especialmente la nocturna; posteriormente, la hiperglucemia en ayunas, por el efecto de arrastre a lo largo del día; controlar posteriormente la hiperglucemia mantenida a lo largo del día y, finalmente, corregir las glucemias posprandiales evitando las hipoglucemias.
- El algoritmo de inicio y ajuste que mejor explica la insulinización desde el inicio hasta la terapia bolo-basal es el de Nathan *et al*⁽²²⁾.

AJUSTE DE INSULINA BASAL Y BOLOS

El ajuste de la insulina basal se realiza según la media de las glucemias capilares realizadas en ayunas, durante al menos 2-3 días consecutivos. Si esta glucemia es superior al rango objetivo para cada paciente (> 130 mg/dl, generalmente) y no han aparecido hipoglucemias, se incrementa la insulina en 2 UI. Si la glucemia es superior a 180 mg/dl, se incrementa la dosis de insulina basal 4 UI.

Una vez que las glucemias en ayunas estén en objetivos de control, se determinará la HbA1c pasados 2-3 meses, y si es $> 7\%$ (o superior al objetivo establecido) se realizarán glucemias capilares (GC) antes de la comida, cena y al acostarse:

- Si la GC de antes de la comida está elevada, añadir insulina rápida en desayuno.
- Si la GC de antes de la cena está elevada, añadir insulina rápida en comida o NPH en desayuno.
- Si la GC de antes de acostarse está elevada, añadir insulina rápida en la cena.

Si las glucemias preprandiales están en objetivos y la HbA1c a los 2-3 meses persiste elevada, se realizarán GC posprandiales y se ajustará la dosis de insulina rápida o bolos hasta alcanzar la glucemia posprandial < 140 mg/dl, incrementando 2 UI cada 2-3 días elevados.

AJUSTES DE INSULINAS PREMEZCLAS (O 2 DOSIS DE INSULINA BASAL)

El ajuste de la insulina precena o nocturna se realizará según la GC de antes del desayuno una vez que se ha descartado la presencia de hipoglucemia nocturna. De tal manera que se incrementarán o se reducirán 2 UI de insulina, si el control basal está elevado o bajo, respectivamente.

El ajuste de la dosis de insulina matutina se realizará del mismo modo que la insulina nocturna, pero teniendo en cuenta ahora las cifras de GC de antes del almuerzo y/o la cena y siempre que no aparezcan episodios de hipoglucemia a media mañana.

INSULINIZACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES

- En pacientes en tratamiento con corticoides y glucemia basal > 200 mg/dl, la insulina es el fármaco de elección, requiriendo ajustar la dosis de insulina en función de las cifras de glucemia antes de la cena. En personas sin insulina previa y tratamiento con corticoides de duración intermedia (< 12 horas) se recomienda 1 dosis de insulina NPH, con la adición de otros antidiabéticos no insulínicos, manteniendo un control de < 140 mg/dl. En caso de corticoides de acción larga (> 12 horas) se recomienda 2 dosis de insulina NPH (2/3 en el desayuno y 1/3 en la cena) o 1 dosis de insulina glargina o detemir. En caso de glucemias > 300 mg/dl se recomienda añadir al tratamiento insulina regular. En caso de estar previamente en tratamiento con insulina se recomienda aumentar un 20-30 % la dosis habitual.
- En los pacientes ancianos frágiles se recomienda el ajuste por dosis más bajas (0,1 UI/kg/día), priorizando los análogos de insulina en insulización basal por menor riesgo de hipoglucemias. En los pacientes paliativos se recomienda evitar tanto hipoglucemias como hiperglucemias mantenidas, intentando simplificar la pauta lo máximo posible.
- En pacientes con enfermedad renal crónica con un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min se recomienda reducir un 25 % la dosis, mientras que con un FG < 5 ml/min se recomienda la reducción del 50 % de la dosis basal.
- En el contexto del ayuno por Ramadán se recomienda usar insulinas con menor riesgo de hipoglucemias y ajustar en función de controles. Si no se consigue ajustar la glucemia con dosis de insulina basal, se recomienda administrar análogos rápidos en las principales comidas del día.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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(6):580-91.
2. Pedersen O, Gaede P. Intensified multifactorial intervention and cardiovascular outcome in type 2 diabetes: the Steno-2 study. *Metabolism*. 2003;52(8 Suppl 1):19-23. Disponible en : [https://doi.org/10.1016/s0026-0495\(03\)00213-0](https://doi.org/10.1016/s0026-0495(03)00213-0).
3. Gæde P, Oellgaard J, Carstensen B, Rossing P, Lund-Andersen H, Parving HH, et al. Years of life gained by multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: 21 years follow-up on the Steno-2 randomised trial. *Diabetologia*. 2016;59(11):2298-2307. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4065-6>.
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;9:359(15):1577-89. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>.
5. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S97-S110.
6. Diabetes Mellitus. Proceso Asistencial Integrado. Servicio Andaluz de Salud. Actualización 2017. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyconsumo/areas/calidad-investigacion-conocimiento/gestion-conocimiento/paginas/pai-diabetes.html>.
7. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, Navarro Pérez J, Martín González E. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):1-24.
8. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ortega Millán C, Cebrían Cuenca MA, Ezkurra Loiola P, Navarro Pérez J, et al. Algoritmo de insulinización de la DM2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2022;2(Supl Extr 2):1-30.
9. Visseren FL, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Böck M, Et al. ESC Scientific Document Group, 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* 2021;42(34): 3227-3337. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab484>.
10. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Guidelines for Management of Dyslipidemia and Prevention of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017;Suppl2;23:1-87. Disponible en: <https://doi.org/10.4158/EP171764.APPGL>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1530891X20429593>.
11. Fau E, Mata M, Morros R, Pellicer MA, Ricart W, Vallès JA, et al. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacològic de la diabetis mellitus tipus 2. N1/2017. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefndmkaj/https://catsalut.gencat.cat/web/content/minisite/catsalut/proveidors_professionals/medicaments_farmacia/harmonitzacio/pautes/diabetis-mellitus-tipus2/pauta_diabetis.pdf.

12. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care*. 2023;46(Suppl 1):S140-S157.
13. López-Simarro F, Cols-Sagarra C, Mediavilla Bravo JJ, Cañis-Olivé J, Hernández-Teixidó C, González Mohino MB. Actualización en el uso de insulinas para el médico de familia. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2022;48(1):54-62.
14. Bergenstal RM. *Endocr Pract*. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes. 2000;6(1):93-7.
15. <https://www.diabepedia.com.ar/nueva-insulina-degludec-tresiba/>.
16. Ficha técnica de insulina Lantus®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/00134033/FT_00134033.html.
17. Ficha técnica Insulina Toujeo®. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/DocsPub/15/2181>
18. Ficha técnica de insulina Levemir®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04278008/FT_04278008.html.
19. Ficha técnica de insulina Degludec®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1120807007/FT_1120807007.html.
20. Ficha técnica de insulina Fiasp®. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1161160007/FT_1161160007.html.
21. Pearson J, Powers MA. Systematically initiating insulin: the staged diabetes management approach. *Diabetes Educ*. 2006;32(1 Suppl):19S-28S.
22. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005 Dec 22;353(25):2643-53. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa052187>.



ACCEDE AQUÍ AL
VÍDEOPODCAST



