

Ajuste de dosis en paciente insulinizado

José Luis Martín Manzano

Médico de familia. Centro de Salud Salvador Caballero. Granada

INTRODUCCIÓN

La secreción fisiológica de insulina tiene dos componentes: uno basal continuo y otro agudo desencadenado por la hiperglucemia (habitualmente tras la ingesta).

Siguiendo el concepto anterior, las insulinas actualmente disponibles se clasifican en tres grandes grupos:

- Insulinas basales: tratan de imitar en lo posible la secreción basal de insulina y controlan especialmente la glucemia basal (GB) y preprandial; éstas, a su vez, se dividen en insulinas de acción intermedia (NPH [Neutral Protamine Hagedorn], NPL [Neutral Protamine Lispro] y aspar protamina [ésta última sólo comercializada en mezclas]) y de acción prolongada (glargina y detemir).
- Insulinas prandiales: tratan de imitar la secreción de insulina que se produce tras la ingesta; se dividen en insulinas rápidas (humulina regular y actrapid) y análogos ultrarrápidos (glulisina, aspar y lispro).
- Mezclas de insulina, con una insulina de acción intermedia junto a una insulina rápida o análogo ultrarrápido, en diversas proporciones (tabla 1).

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN Y AJUSTES DE DOSIS DE INSULINA

Con los tipos de insulina disponibles en la actualidad pueden emplearse muy diversas pautas de insulización, que vamos a dividir en dos grandes grupos:

- Insulinización básica o convencional, cuando la insulina se administra en una o dos dosis en 24 horas.
- Insulinización intensiva, cuando la insulina se administra en tres o más dosis a lo largo del día.

A continuación se mencionarán sólo las pautas de insulización más extendidas y con las que vamos a poder controlar a la mayoría de nuestros pacientes.

Una dosis al día de insulina

Se considera una pauta no fisiológica, dado que no imita la secreción normal de insulina consistente en una secreción basal continua y unos picos prandiales. Sin embargo, ha demostrado claramente su utilidad cuando se utiliza como inicio de la insulización en terapia combinada de insulina más fármacos orales. Se utilizará cualquiera de las insulinas basales disponibles (NPH, NPL, detemir o glargina), en dosis única antes de acostarse, aunque la insulina glargina se puede administrar a cualquier hora del día y preferiblemente antes de desayunar.

Inicio y ajuste de dosis

Se seguirán los siguientes pasos:

- Continuar con los fármacos orales (o sólo dejar la metformina).
- Iniciar con 10 UI o 0,2 UI/kg de insulina en dosis única.
- Ajustar la dosis de insulina según la GB. De forma rutinaria no es necesario realizar perfiles.
- Aumentar la dosis de insulina cada 3-4 días, de dos en dos unidades, siempre que en tres determinaciones seguidas no se alcancen los objetivos de GB que nos hemos fijado en dicho paciente.
- Una vez conseguidos los objetivos en la GB, esperar tres meses y determinar la hemoglobina glucosilada (HbA1c); si está en objetivos, mantener la pauta actual; en caso contrario, realizar varios perfiles o, al menos, las glucemias precomida y precena, para determinar qué glucemias están altas y saber en qué momento hay que añadir una nueva dosis de insulina (damos por supuesto que las medidas higiénico-dietéticas se realizan correctamente) (figura 1).
- En caso de utilizar insulina NPH o NPL, se aconseja dividir la dosis total de insulina en dos cuando la cantidad diaria supere las 30 UI.

Tabla 1: Tipos de insulinas, 2011

Tipo		Nombre comercial	Presentación	Inicio acción (horas)	Efecto máximo (horas)	Duración de acción (horas)
Rápidas (humanas)		Actrapid®	Vial 10 ml	0,5	1-3	6-8
		Actrapid Innolet®	Pluma 3 ml			
		Humulina Regular®	Vial 10 ml			
Ultrarrápidas (análogos)	Aspart	Novorapid®	Vial 10 ml	0,15-0,3	1-2	3-5
		Novorapid Flexpen®	Pluma 3 ml			
	Lispro	Humalog®	Vial 10 ml	0,25	1-2	3-5
		Humalog KwikPen®	Pluma 3 ml			
	Glulisina	Apidra SoloSTAR®	Pluma 3 ml	0,25	1-2	3-5
	Intermedias (humanas)	NPH	Humulina NPH®	Vial 10 ml	1-2	3-8
Humulina NPH Pen®			Pluma 3 ml			
Insulatard®			Vial 10 ml			
Insulatard FlexPen®			Pluma 3 ml			
Intermedias (análogos)	Lispro Protamina	Humalog Basal KwikPen®	Pluma 3 ml	1-2	4-8	16-20
Prolongada (análogos)	Glargina	Lantus®	Vial 10 ml	2	2-20	18-24
			Cartucho 3 ml			
		Lantus Optiset® Lantus soloSTAR®	Pluma 3 ml			
	Detemir	Levemir Innolet®	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24
		Levemir Flexpen®	Pluma 3 ml	1	4-12	18-24
	Mezclas (humanas)	NPH (70%) + Rápida (30%)	Humulina 30:70®	Vial 10 ml		
Humulina 30:70 Pen®			Pluma 3 ml	0,5	1-8	14
Mixtard 30 Innolet®			Jer. 3 ml	0,5	2-8	24
Mezclas (análogos)	Aspart (50%) + Aspart protamina (50%)	Novomix 50 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24
	Aspart (70%) + Aspart protamina (30%)	Novomix 70 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24
	Aspart (30%) + Aspart protamina (70%)	Novomix 30 Flexpen®	Pluma 3 ml	0,15-0,3	1-4	24
	Lispro (25%) + Lispro protamina (75%)	Humalog Mix 25 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5
	Lispro (50%) + Lispro protamina (50%)	Humalog Mix 50 KwikPen®	Pluma 3 ml	0,25	0,5-1,2	2-5

NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

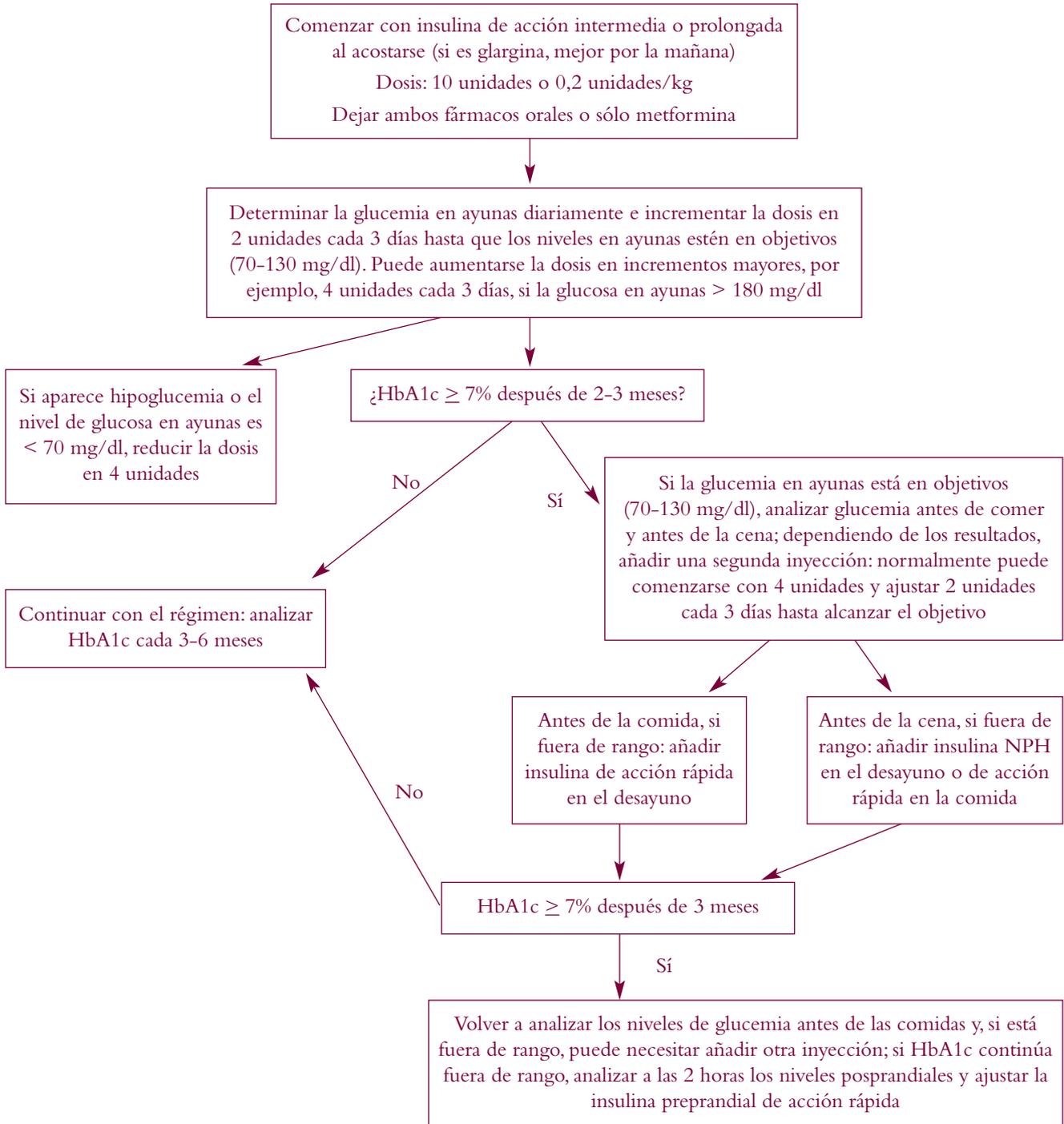
Dos dosis al día de insulina

Vamos a considerar tres posibilidades.

NPH, NPL o detemir antes de desayunar y antes de cenar o al acostarse

Generalmente vamos a llegar a esta situación cuando con una sola dosis al día tenemos que superar las 30 UI, en cuyo

Figura 1: Inicio de insulinización y ajuste de dosis



HbA1c: hemoglobina glucosilada; NPH: Neutral Protamine Hagedorn.

caso dividiremos la dosis total en dos dosis, 60% antes de desayunar y 40% antes de cenar o al acostarse.

La modificación de la dosis de insulina se hará fijándonos en la glucemia de antes de cenar, para variar la insulina de an-

tes de desayunar, y en la glucemia de antes de desayunar, para modificar la dosis de la noche. La forma de modificar la dosis se hará como se ha comentado anteriormente: de dos en dos unidades cuando la glucemia supere en tres ocasiones seguidas los objetivos.

Mezcla de insulina antes de desayunar y antes de cenar

Es la pauta recomendada de inicio cuando un paciente presenta HbA1c por encima de 8,5-9%. En este caso, la dosis de inicio es de 0,3 UI/kg, repartida en 60% antes de desayunar y 40% antes de cenar. La modificación de la dosis se hará de igual manera que en el apartado anterior, es decir, la insulina del desayuno según la glucemia de antes de cenar y la insulina de la cena según la glucemia de antes de desayunar, y también de dos en dos unidades.

Otra forma de llegar a esta pauta es cuando con dos dosis de insulinas intermedias conseguimos controlar las glucemias preprandiales, pero no así las posprandiales (y la dieta se realiza de forma correcta).

Pauta basal-plus

Consiste en añadir a un paciente que está sólo con una dosis de insulina basal al día una dosis de insulina prandial (rápida o análogo ultrarrápido). El momento en que se pone la insulina prandial varía según los autores. Clásicamente la insulina se ponía antes de la ingesta de mayor contenido de hidratos de carbono y/o aquella que se acompaña de la mayor excursión glucémica posprandial; sin embargo, en un reciente documento de la American Diabetes Association (ADA)/European Association for the Study of Diabetes (EASD), se recomienda poner la insulina prandial en la comida anterior a la que presenta la glucemia preprandial más alta, es decir, si la glucemia preprandial más alta es antes de la comida, se pondrá la insulina en el desayuno, y si la glucemia más alta es antes de la cena, la insulina se pondrá en la comida (figura 1).

En este caso, la dosis de inicio suele ser de 4 UI de insulina prandial y se aumentará la dosis de dos en dos unidades hasta conseguir los objetivos.

Insulinización intensiva

Se pretende imitar el perfil de secreción de insulina endógena del sujeto normal. Se trata de conseguir un nivel estable de normogluceemia mediante una insulinización basal y la adición de dosis suplementarias de insulina de acción rápida o ultrarrápida antes de las comidas. Las pautas que se pueden utilizar son muy variadas. A continuación, se mencionan las más utilizadas y se comenta de forma general cómo modificar la dosis de cada tipo de insulina.

Las siglas que se emplean son: R (insulina rápida o análogo ultrarrápido); M (insulina mixta); B (insulina basal).

Tres dosis de insulina

- R + R + M (se suele utilizar mezcla con 25% o 30% de R).
- M + R + M (se suele utilizar mezcla con 25% o 30% de R).
- B + R + R.
- M + M + M (se suele utilizar mezcla de 50% de R antes del desayuno y la comida y mezcla de 25% o 30% de R antes de la cena).

De forma general e independiente de cambios en la ingesta o de adelantos o retrasos en el horario de la insulina R (tabla 2), la insulina B se modifica según las GB, la insulina M de antes de cenar según la GB, la insulina M de antes de desayunar según la glucemia de antes de la cena y la insulina R según la glucemia de 90-120 minutos tras la ingesta.

Cuatro dosis de insulina. Pauta bolo-basal

Se administra insulina B, preferiblemente glargina, y una dosis de R, generalmente análogo ultrarrápido, antes de las tres comidas principales. Es la pauta que normalmente utilizan los diabéticos tipo 1 y de las que mejor imita la secreción de insulina endógena del sujeto normal.

OPTIMIZACIÓN DE LAS PAUTAS DE INSULINA

Se trata de modificaciones en el tratamiento insulínico de base cuando no se consiguen los objetivos de control deseados. Las posibilidades de modificación son muy numerosas y dependen de la pauta de insulinización utilizada. A continuación vamos a comentar dos de las situaciones más frecuentes: a) cuando se utiliza una dosis de insulina B junto a fármacos orales y b) cuando se utilizan dos dosis diarias de mezcla de insulina (tablas 2 y 3).

CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 62 años diagnosticada de diabetes mellitus tipo 2 hace siete años. Hasta hace año y medio ha seguido controles glucémicos aceptables con medidas higiénico-dietéticas, metformina (dos comprimidos al día) y gliempirida 4 mg/día, y desde hace 18 meses sigue tratamiento

Tabla 2: Dosis única de insulina basal antes de acostarse

	Causa	Modificación
Hiperglucemia basal	Dosis insuficiente de insulina nocturna	Aumentar la dosis de insulina nocturna
	Fenómeno de Somogy	Reducir la dosis de insulina o suplemento dietético antes de acostarse
Hiperglucemia antes del almuerzo	Transgresión dietética en el desayuno o a media mañana	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina a partir del desayuno	Añadir R en el desayuno Si está con NPH, NPL o detemir como insulina basal, añadir una segunda dosis antes de desayunar
Hiperglucemia antes de la cena	Transgresión dietética en almuerzo o merienda	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina	Añadir R en la comida Si está con NPH, NPL o detemir como insulina basal, añadir una segunda dosis antes de desayunar
Hiperglucemia posprandial (desayuno o almuerzo)	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Arrastre de hiperglucemia preprandial	Corregir la glucemia preprandial
	Dosis de insulina previa insuficiente	Añadir R antes de la comida
Hiperglucemia posprandial (cena)	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis de insulina previa insuficiente	Poner R antes de la cena

R: insulina rápida o análogo ultrarrápido; NPH: Neutral Protamine Hagedorn; NPL: Neutral Protamine Lispro.

Tabla 3: Dos dosis de mezcla de insulina

	Causa	Modificación
Hiperglucemia basal	Dosis insuficiente de insulina nocturna	Aumentar la dosis de insulina nocturna
	Fenómeno de Somogy	Reducir la dosis nocturna de insulina o suplemento dietético antes de acostarse
Hiperglucemia antes del almuerzo	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina antes del desayuno	Aumentar la dosis de insulina del desayuno Plantear el cambio a una mezcla con mayor proporción de R
Hiperglucemia antes de la cena	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis insuficiente de insulina	Incrementar dosis de insulina intermedia en desayuno o añadir R en la comida
Hiperglucemia posprandial tras desayuno o cena	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Arrastre de hiperglucemia preprandial	Corregir la glucemia preprandial
	Dosis de insulina previa insuficiente	Aumentar la dosis de insulina previa o cambiar a una insulina con mayor proporción de R
Hiperglucemia posprandial tras comida	Transgresión dietética	Corregir la transgresión
	Dosis de insulina previa insuficiente	Añadir insulina R antes de la comida

R: insulina rápida o análogo ultrarrápido.

con metformina más insulina glargina, actualmente con 34 UI antes de desayunar. Hace cinco meses su HbA1c fue de 7,1% con GB en cifras de control. En la analítica actual su HbA1c

es de 7,9% y las glucemias capilares de antes de desayunar están casi todas en cifras de buen control. Refiere realizar correctamente el tratamiento que tenía indicado.

Antecedentes personales

Es ama de casa y vive con su marido, quien goza de buena salud. Tiene dos hijas, ya casadas, que viven fuera de casa. Además de su diabetes, está diagnosticada de sobrepeso y gotartrosis bilateral. No es fumadora.

Su padre murió con 79 años de cáncer de pulmón y su madre era diabética e hipertensa; murió con 76 años de infarto agudo de miocardio.

Exploración física

Talla: 1,69 m; peso: 81 kg; índice de masa corporal: 28,3 kg/m²; perímetro abdominal: 101 cm. Su tensión arterial es de 128/79 mmHg. Índice tobillo-brazo y sensibilidad al monofilamento: normales. El resto de la exploración es completamente normal.

Pruebas complementarias

GB: 127 mg/dl; HbA1c: 7,9%; creatinina: 0,99 mg/dl; estimación del filtrado glomerular: 75 ml/m; colesterol total: 194 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 100 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 58 mg/dl; triglicéridos: 180 mg/dl. Relación albúmina/creatinina en orina: 7 mg/g. Retinografía y electrocardiograma: normales.

Tratamiento actual

Metformina 1 comprimido en el desayuno y la cena, 34 UI de glargina antes de desayunar (hace seis meses se suspendió la glimepirida ante dos cuadros de hipoglucemias leves); paracetamol, cuando los dolores de rodilla son más fuertes.

Decisión terapéutica y evolución

Al ver que previamente la paciente tenía un buen control, pero que en la actualidad su cifra de HbA1c está en 7,9%

y, sin embargo, refiere que las cifras de glucemia capilar antes del desayuno son todas < 130 mg/dl, decidimos solicitarle que se realice varios perfiles glucémicos para determinar en qué momento del día sus cifras de glucemia están altas.

Tras una semana nos trae las cifras que se detallan en la tabla 4.

Como podemos observar, las glucemias preprandiales más altas se localizan antes de la comida. Siguiendo las últimas recomendaciones de la ADA/EASD (figura 1), añadiríamos una dosis de insulina rápida en el desayuno. Iniciaríamos con una dosis de 4 UI y le indicaríamos a la paciente que determinara la glucemia capilar de antes de la comida a diario, aumentando la dosis de insulina R en dos unidades si en tres días seguidos estas glucemias superan los objetivos (habitualmente 130 mg/dl).

Siguiendo estas indicaciones la paciente consiguió controlarse cuando la dosis de insulina R en el desayuno era de 6 UI.

A los tres meses se solicitó una HbA1c, que fue de 6,8%.

DISCUSIÓN

Se trata de una paciente diabética tipo 2 que se ha controlado durante algo más de cinco años con dieta, ejercicio y fármacos orales; hace 18 meses necesitó insulina para un correcto control glucémico y hace seis meses se retiró la glimepirida por hipoglucemias leves.

Seguía tratamiento con insulina glargina y ella misma se modificaba la dosis según los resultados de la glucemia capilar antes de desayunar; sin embargo, a pesar de que estas glucemias eran normales, la HbA1c se estaba elevando, por lo que se hacía necesario determinar en qué momento del día las glucemias estaban más altas. Aunque se le solicitaron varios perfiles de seis puntos, la ADA/EASD recomienda sólo determinar las glucemias preprandiales. Una vez que se determina cuál es la glucemia preprandial más alta, se decide añadir insulina rápida en la comida anterior

Tabla 4: Perfiles glucémicos de la paciente

	Antes del desayuno	Después del desayuno	Antes de la comida	Después de la comida	Antes de la cena	Después de la cena
Día 1	100	170	203	240	176	195
Día 2	108	189	217	234	167	183
Día 3	96	166	191	225	179	198

a ésta, es decir, en nuestro caso, en el desayuno. Esta opinión no es generalizada, ya que otros autores prefieren añadir análogo ultrarrápido justo antes de la comida con ma-

yor excursión glucémica posprandial; es decir, en nuestro caso añadiríamos 4 UI de análogo ultrarrápido antes de la comida del mediodía.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Pascual de la Pisa B, Martín Manzano JL, Núñez García D, Orozco Beltrán D, Fernández Fernández I. Diabetes Mellitus. En: Casado Vicente V, ed. Tratado de Medicina Familiar y Comunitaria. Barcelona: semfYC; 2007. p. 691-724.
- Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2008. Guías de Práctica Clínica en el SNS: OSTEBA N° 2006/08.
- Nice National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes. The management of type 2 diabetes. Nice Clinical Guideline 66. Disponible en: www.nice.org.uk/CG066. NICE short clinical guideline 87 - Type 2 diabetes: newer agents. Disponible en: www.nice.org.uk/CG87.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
- Ampudia FJ, Rosenstock J. Estrategias de insulización en la diabetes mellitus tipo 2. *Av Diabetol* 2008;24(1):7-20.
- Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2008;32 Suppl 1:S53-S57.