



# ASPECTOS DE LA TERAPIA INSULÍNICA EN DIABETES MELLITUS

**OBJETIVO** Presentar una visión actualizada del tratamiento insulínico en diabetes mellitus (DM). **MATERIAL Y MÉTODOS** Se revisaron las recomendaciones actuales de la terapia insulínica y su aplicación en la práctica clínica: la guía de la Sociedad Americana de Diabetes (ADA): "Estándares de atención médica en diabetes" 2019, cuyo objetivo es proporcionar recomendaciones de detección, diagnóstico y tratamiento en diabetes; la guía de actualización en diabetes – Fundación RedGDPS, que resume las recomendaciones para la práctica clínica en función de las evidencias más recientes; UptoDate®, recurso de información médica basada en la evidencia, que recoge los principios generales de la terapia insulínica en DM; y boletines de información terapéutica con las últimas actualizaciones sobre tratamiento y aportación terapéutica de las nuevas insulinas. Siguiendo la evidencia disponible, se presentan las recomendaciones de administración, monitorización y prevención de errores de administración. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES** Todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DM1) necesitarán tratamiento con insulina, así como muchos de los pacientes con diabetes mellitus (DM2) en las fases avanzadas de la enfermedad. Se recomienda iniciar la insulinización en pacientes con DM2 cuando las medidas no farmacológicas, junto con doble o triple terapia no insulínica, resultan insuficientes para alcanzar los objetivos de glucemia. Los análogos de insulina humana basales han demostrado menor riesgo de hipoglucemias y constituyen la alternativa en pacientes de riesgo. Las insulinas son medicamentos de alto riesgo, que pueden producir reacciones adversas importantes: hipoglucemias, aumento de peso y lipodistrofia, por lo que los errores en la prescripción pueden ocasionar consecuencias graves. La información del profesional y la educación al paciente son medidas para evitar errores en la utilización de la insulina. **PALABRAS CLAVE** Diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, insulina.

MARÍA TERESA ACÍN GERICO  
Unidad de Farmacia de Atención Primaria. SNS-O

## índice

### Introducción

#### ¿Qué pacientes necesitan insulina?

Terapia insulínica en DM1

Terapia insulínica en DM2

#### Medición de la HbA1c

Elementos de decisión utilizados para determinar los objetivos óptimos de HbA1c

Razonamiento/Justificación de la recomendación

#### Utilización de insulina en la enfermedad renal crónica

#### Medición de la glucemia

Monitorización de la glucosa en sangre

Monitorización continua de glucosa

#### Clasificación de insulinas

Insulinas prandiales

Insulinas basales

Insulinas premezcladas

#### Reacciones de hipersensibilidad a insulinas

#### Errores prevenibles en la utilización de insulinas

#### Interacciones de insulina más frecuentes

#### Prescripción de insulinas en Navarra (2018)

#### Reflexiones y conclusiones

#### Conflictos de intereses de las guías utilizadas

#### Agradecimientos

## Introducción

La insulina es la base de la terapia en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y en muchos casos de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), cuando no se alcanza el control glucémico con antidiabéticos orales en combinación, o en el momento del diagnóstico si la hiperglucemia es severa<sup>1</sup>. La insulina además se utiliza en el tratamiento de pacientes con diabetes gestacional u otras situaciones de hiperglucemia.

El objetivo de este boletín es la revisión de la terapia insulínica en DM1 y DM2, que incluye la monitorización de la glucemia, la clasificación de los tipos de insulina según su farmacocinética, las presentaciones comerciales disponibles y la importancia de la prevención de errores de medicación.

## ¿Qué pacientes necesitan insulina?

La insulina es una hormona natural de origen pancreático y estructura polipeptídica, con actividad hipoglucemiante por inhibir la gluconeogénesis hepática y favorecer la utilización de la glucosa en los tejidos periféricos. La necesidad de insulina depende del equilibrio entre la secreción de insulina y la resistencia a la insulina<sup>2</sup>.

### Terapia insulínica en DM1

La insulina es el único tratamiento en DM1. En general, la dosis inicial de insulina se basa en el peso, con dosis totales de insulina que oscilan entre 0,4 y 1,0 unidades/kg/día. Se requieren mayores cantidades durante la pubertad. Se recomienda la administración diaria de insulina prandial e insulina basal o bomba con análogos de insulina de acción rápida para reducir el riesgo de hipoglucemia<sup>1</sup>.

### Terapia insulínica en DM2

El fármaco de elección de la DM2 es metformina, salvo intolerancia o contraindicación<sup>3</sup>. Puede ser administrada en combinación con otros medicamentos, incluida la insulina<sup>1</sup>.

Será necesario el tratamiento con insulina en aquellos pacientes con DM2 cuyas células beta hayan perdido una capacidad importante de secreción de insulina<sup>3</sup>, en aquellos pacientes con DM2 recién diagnosticada, sintomáticos (pérdida de peso, poliuria, polidipsia), con HbA1c  $\geq 10\%$  (86 mmol / mol) y / o glucemia  $\geq 300$  mg / dL (16,7 mmol / L)<sup>1</sup>. Se debe considerar iniciar la terapia dual junto con metformina en pacientes con DM2 recién diagnosticada que tienen HbA1c  $\geq 9\%$  (75 mmol / mol)<sup>1,4</sup>.

Es importante no retrasar el inicio de la terapia con insulina por las consecuencias que conlleva la hiperglucemia prolongada. Para ello se debe adiestrar al paciente y afrontar los prejuicios sobre el uso de insulina<sup>5</sup>. Los pacientes deben ser conscientes de que la iniciación con insulina no representa un "fracaso" en el control personal y que muchos pacientes con DM2 finalmente requerirán insulina exógena, debido a la disminución de la producción de insulina endógena<sup>1</sup>.

## Medición de la HbA1c

La guía ADA 2019 recomienda la medición de la HbA1c al menos dos veces al año en pacientes que cumplen los objetivos del tratamiento y tienen un control glucémico estable. Recomienda medirla trimestralmente en pacientes cuyo tratamiento haya cambiado o que no cumplan con los objetivos glucémicos<sup>1</sup>.

El objetivo estándar en menores de 65 años es alcanzar niveles de HbA1c  $< 7\%$  en adultos y  $< 7,5\%$  en niños y adolescentes, pero estos objetivos deben individualizarse en función de las comorbilidades, el riesgo de hipoglucemia y la esperanza de vida<sup>3,7</sup>.

Los objetivos de HbA1c menos estrictos ( $< 8,0\%$  [64 mmol / mol]) pueden ser apropiados para pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, esperanza de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares, comorbilidad grave o diabetes de larga duración en quienes tienen dificultad en cumplir el objetivo a pesar de haber recibido información adecuada para el autocontrol de la diabetes<sup>1</sup>.

Edad	Duración de la DM, presencia de complicaciones o comorbilidades	HbA1c objetivo
≤ 65 años	Sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %*
	> 15 años de evolución o con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,0 %
66-75 años	≤ 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	< 7,0 %
	> 15 años de evolución sin complicaciones o comorbilidades graves	7,0 - 8,0 %
	Con complicaciones o comorbilidades graves	< 8,5 %**
> 75 años	—	< 8,5 %**

(\*) Puede plantearse un objetivo de HbA1c ≤ 6,5 % en los pacientes más jóvenes y de corta evolución de la diabetes en tratamiento no farmacológico o con monoterapia.

(\*\*) No se debe renunciar al control de los síntomas de hiperglucemia, independientemente del objetivo de HbA1c.

Extraído de referencia<sup>3</sup>.

### Elementos de decisión utilizados para determinar los objetivos óptimos de HbA1c

El objetivo de control viene condicionado por la duración de la enfermedad, esperanza de vida, comorbilidades, complicaciones vasculares, riesgos potenciales asociados con hipoglucemia, efectos adversos causados por fármacos así como la actitud del paciente y los recursos sanitarios y sociales<sup>1</sup>.

Pueden plantearse objetivos de HbA1c de 7,5-8,5% en ancianos frágiles, en pacientes con enfermedades de larga evolución, historial de hipoglucemias graves, complicaciones micro y macrovasculares, comorbilidades graves, esperanza de vida reducida y/o problemas psicológicos<sup>3</sup>.

### Razonamiento/Justificación de la recomendación

Existe incertidumbre en el balance entre los beneficios y riesgos con un control más intensivo. No hay pruebas

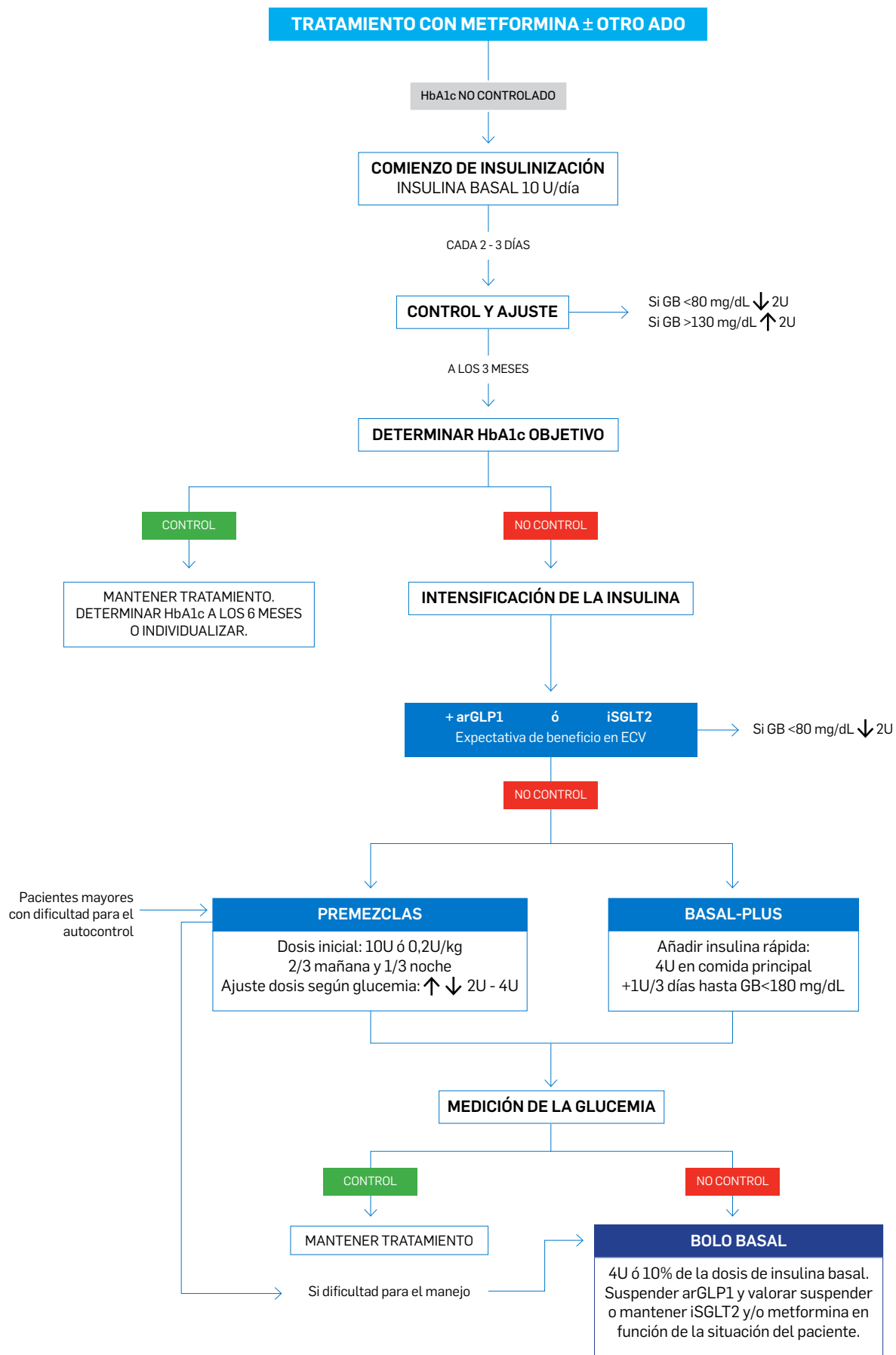
suficientes que demuestren que el control intensivo de la glucosa frente al convencional disminuya la mortalidad cardiovascular o por cualquier causa. La utilización de una terapia intensiva, destinada a conseguir cifras de HbA1c por debajo del 6%, durante 3,5 años aumentó la mortalidad y no redujo significativamente los eventos cardiovasculares<sup>5</sup>. Estos resultados identifican un daño de la reducción intensiva de la glucemia en pacientes de alto riesgo con DM2.

Se requieren más ensayos que evalúen desenlaces críticos en grupos concretos de pacientes como aquellos más jóvenes, recién diagnosticados o de edad avanzada, para permitir identificar cifras a partir de las cuales considerar el inicio de un tratamiento farmacológico<sup>6</sup>.

A modo de orientación, en la página siguiente se presenta un algoritmo de insulización en el que se recomienda iniciar el tratamiento con insulina basal, de acción prolongada, considerando el ajuste de glucemia basal para conseguir el objetivo<sup>3</sup>.

Características del paciente/enfermedad	Aproximación a la individualización de los objetivos de glucemia HbA1c = 7,0%		
	Objetivo más estricto	↔	Objetivo menos estricto
Riesgos potencialmente asociados con hipoglucemia y otros efectos adversos	Bajo	–	Alto
Duración de la enfermedad	Diagnóstico reciente	–	De largo recorrido
Esperanza de vida	Prolongada	–	Escasa
Comorbilidades importantes	Ausentes	Algunas	Graves
Complicaciones vasculares establecidas	Ausentes	Algunas	Graves
Preferencias del paciente	Motivado, excelentes capacidades de autocuidado	–	Preferencia por una terapia menos molesta
Recursos y sistema de apoyo	Fácilmente disponibles	–	Limitados

Adaptado de referencia<sup>1</sup>.



arGLP1 Agonista de los receptores GLP-1    iSGLT2 Inhibidor del cotransportador 2 de sodio y glucosa

ECV Enfermedad cardiovascular    GB Glucemia basal    HbA1c Hemoglobina glicosilada    U Unidades    ↑ Aumentar    ↓ Disminuir

Adaptada de la referencia<sup>3</sup>.

## Utilización de insulina en la enfermedad renal crónica

La insuficiencia renal crónica se asocia a un descenso del catabolismo renal de la insulina. Por ello, los niveles de glucemia de los pacientes diabéticos con insuficiencia renal en tratamiento insulínico se deben monitorizar de forma estrecha<sup>7</sup>.

La insulina se puede utilizar en cualquier estadio de enfermedad renal crónica<sup>3</sup>. El régimen de insulina se adaptará al objetivo de control y puede ser una terapia convencional o un tratamiento intensivo. Como normas iniciales, que deben adaptarse a cada paciente, podemos señalar: filtración glomerular (FG) > 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, no se precisa ajuste de dosis; FG: 50-10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, precisará una reducción del 25% de la dosis previa de insulina; FG < 10 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, precisará una reducción del 50% de la dosis previa de insulina<sup>8</sup>.

## Medición de la glucemia

Su finalidad es evitar alcanzar niveles de glucosa en sangre menores de 70 mg/dL y glucemias en ayunas superiores a 140 mg/dL, así como complicaciones a largo plazo como la retinopatía, la nefropatía o la polineuropatía diabéticas; y para hacer ajustes del tratamiento farmacológico, dieta y actividad física.

Existen dos tipos de medición de la glucemia:

### Monitorización de la glucosa en sangre

Los pacientes en tratamiento con regímenes intensivos de insulina (de inyección diaria múltiple o terapia con bomba de insulina) deben realizar autoanálisis en sangre antes de las comidas, a la hora de acostarse, ocasionalmente postprandialmente, antes del ejercicio, en caso de sospecha de hipoglucemia, después del tratamiento de la hipoglucemia hasta alcanzar la normoglucemia, y antes de tareas críticas como la conducción.

La evidencia apoya una correlación entre la frecuencia del autoanálisis en sangre y una menor HbA1c en pacientes tratados con insulina. En cualquier caso, se recomienda evaluar la técnica con el paciente así como la necesidad y frecuencia de la medición<sup>1</sup>.

### Monitorización continua de glucosa

En la actualidad se han desarrollado sistemas de monitorización continua a tiempo real que miden los niveles de glucosa en el fluido intersticial del tejido celular subcutáneo. Su evolución se correlaciona con la glucosa plasmática<sup>1</sup>. La lectura de glucosa continua a lo largo del día puede prevenir los periodos de hipo e hiperglucemias, frente al sistema de autocontrol de la glucemia en san-

## Los objetivos de glucemia serán más o menos estrictos en función de la presencia de complicaciones o comorbilidades

gre capilar tradicional. Los estudios realizados de efectividad hasta la fecha han mostrado resultados variables respecto a la prevención de la hipoglucemia. En ensayos multicéntricos la monitorización continua comparada con el análisis convencional redujo la HbA1c durante 24 semanas y redujo la hipoglucemia en DM1 en tratamiento con inyecciones múltiples. El tiempo en hipoglucemia bioquímica (<70 mg/dL) fue de 43 minutos/día en el grupo de monitorización continua frente a 80 minutos/día en el grupo control. La incidencia de hipoglucemia grave fue escasa y similar en ambos grupos<sup>9</sup>. Otro ensayo clínico en pacientes con DM1 en tratamiento con inyecciones múltiples de insulina diaria, obtuvo una media más baja de HbA1c en 26 semanas de seguimiento en el caso de monitorización continua de glucosa (63 mmol/mol) frente al tratamiento convencional (68 mmol/mol). De un total de 142 pacientes que fueron incluidos en estudio, 5 pacientes en el grupo de tratamiento convencional y 1 paciente en el grupo de monitorización continua tuvieron eventos de hipoglucemia grave<sup>10</sup>.

Los tipos de sistemas de monitorización continua de la glucosa comercializados actualmente son: Dexcom® G4/G5 de Dexcom, Enlite® de Medtronic y el dispositivo FreeStyle Libre® de Abbott, sistema flash de detección de glucosa.

Un informe de evaluación de tecnologías sanitarias sobre efectividad, seguridad y coste efectividad del sistema flash (FreeStyle Libre®) de monitorización continua de glucosa para DM1 y DM2 concluye que se trata de sistemas seguros en general. Tan solo producen efectos adversos leves en la zona de inserción del sensor. La evidencia es de calidad moderada con respecto a su efectividad para reducir las tasas de hipoglucemia y el tiempo en hipoglucemia bioquímica<sup>11</sup>.

Ante estos resultados, se considera que son necesarios estudios que evalúen la efectividad a largo plazo, así como los resultados clínicos y efectos adversos.

Por otra parte, es importante conocer la existencia del llamado decalaje fisiológico en la medición de la glucosa intersticial respecto a la glucosa plasmática (entre

5 y 20 minutos), por el cual los cambios glucémicos plasmáticos tienen un cierto retardo en ser detectados por el sensor. Este desajuste es mayor si los niveles de glucemia son rápidamente cambiantes o inestables, y en ocasiones condicionan la precisión de estas mediciones<sup>12</sup>.

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) considera de utilidad de la monitorización continua de glucosa para conseguir los objetivos de HbA1c en DM1 cuando no se cumplen con los objetivos glucémicos, siempre que haya una adecuada gestión de la enfermedad y autocontrol por parte del paciente<sup>1</sup>.

### Clasificación de insulinas

Según su origen, las insulinas se clasifican en insulinas humanas o análogos de la insulina humana, obtenidas mediante técnicas de recombinación genética, con el fin de modificar su estructura tridimensional y así mejorar su perfil farmacocinético. Los análogos de acción rápida tienen menor tendencia a asociarse en complejos hexaméricos que la insulina humana y se absorben con más facilidad, por lo que su comienzo de acción es más precoz, el pico más elevado y su eliminación más rápida<sup>15</sup>.

### Insulinas prandiales

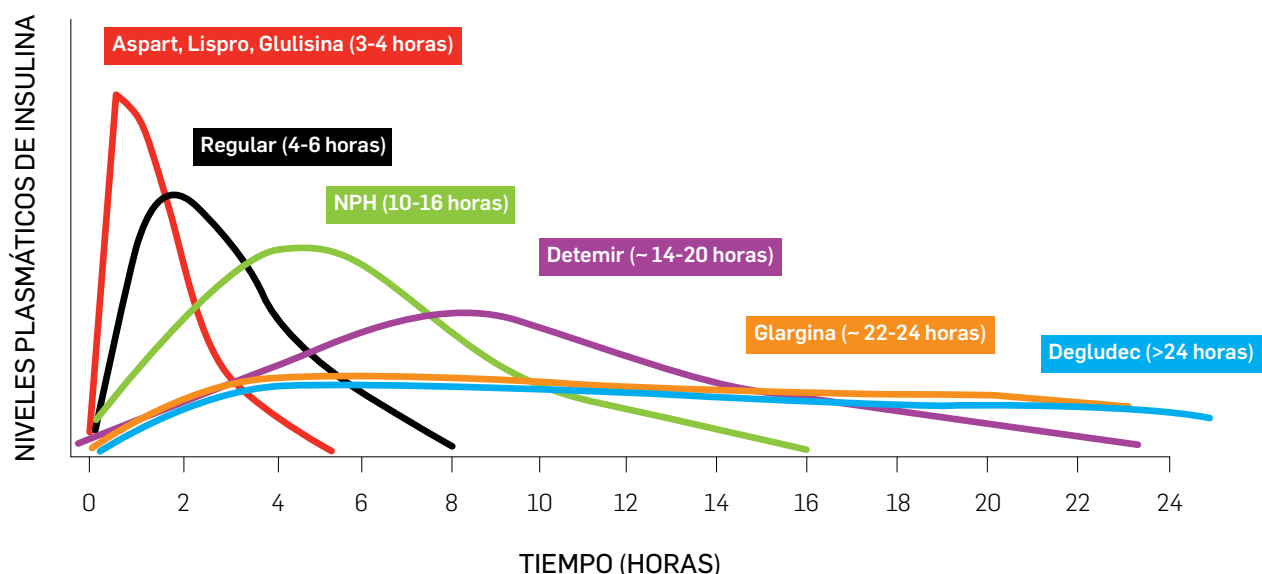
Se administran antes de las comidas y pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos<sup>3,19</sup>.

### Acción ultrarrápida

Las insulinas lispro (Humalog®), aspart (Novorapid®) y glulisina (Apidra®) son análogos de la insulina humana, en la que se modifican alguno de los aminoácidos con el fin de acelerar su absorción. El tiempo de disociación de los aminoácidos condiciona el comienzo de acción de las diferentes insulinas de acción rápida<sup>15</sup>. Son equiparables en sus características: comienzan a ser activas a los 3-15 minutos tras su administración subcutánea, su pico de actividad es a los 45-70 minutos y su duración de acción es entre 2 y 4 horas. Estas insulinas deben administrarse justo antes de las comidas<sup>16</sup>.

Existe una nueva presentación de insulina aspart (Fiasp®), en la cual la adición de nicotinamida (vitamina B3) produce una absorción inicial de insulina más rápida en comparación con NovoRapid®. Está disponible en solución inyectable en pluma precargada. Su eficacia en la reducción de la glucemia como parte del tratamiento de la diabetes se ha demostrado en tres estudios principales. En dos de ellos se demostró que Fiasp® era al menos tan eficaz como con NovoRapid®. En un tercer estudio, se demostró que la adición en las comidas de Fiasp® al tratamiento con una insulina de acción prolongada y con metformina mejoró el control de la glucemia. Su aprobación se basa en estudios comparativos con la insulina aspart ya autorizada (NovoRapid®), la reducción de la glucemia es más rápida con Fiasp®, pero la magnitud del efecto total de reducción es similar<sup>17</sup>.

**Perfiles farmacocinéticos de las insulinas** (adaptado de: <https://www.diabepedia.com.ar/nueva-insulina-degludec-tresiba>).



**Características farmacocinéticas de las insulinas<sup>13,14</sup>.**

Insulina			Nombres comerciales	Inicio de acción	Efecto máximo	Duración del efecto
Pandriales	Ultrarrápida	Lispro*	Humalog®	3-15 min	45-75 min	2-4h
		Aspart*	Novorapid® Fiasp®			
		Glulisina*	Apidra®			
	Rápida	Regular	Actrapid® Humulina®	30 min	2-4h	5-8h
Basales	Intermedia	NPH o isofánica	Insulatard®, Humulina®	2h	4-12h	8-18h (~12h)
	Prolongada	Detemir*	Levemir®	2h	3-9h	6-24h
		Glargina*	Lantus® Toujeo®	2h	Sin pico	20->24h
		Degludec*	Tresiba®	2h	Sin pico	>40h
Mezclas	Regular + NPH ó isofánica		Humulina® Mixtard®	30 min	2-8h	24h
	Lispro + NPL*		Humalog®	15 min	1-8h	24h
	Aspart + NPA*		Novomix®	10-20 min	1-3h	24h

(\*) Análogos de insulina. NPH: insulina isofánica; NPL: insulina lispro protamina; NPA: insulina aspart protamina.

Su efecto adverso más frecuente (que puede afectar a más de 1 de cada 10 pacientes) es la hipoglucemia, que puede producirse con mayor rapidez con Fiasp® que con otras insulinas administradas con las comidas. Según los estudios de seguridad, entre el 94% y 98% de los pacientes en ambos ensayos experimentaron algún episodio de hipoglucemia. Tanto en DM1 como en DM2, la tasa de hipoglucemias confirmadas o graves fue mayor para Fiasp® que para NovoRapid® 1 ó 2 horas tras el inicio de la ingesta, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en el resto de horarios post ingesta evaluados<sup>18</sup>.

Entre las insulinas de acción ultrarrápida, se encuentra una formulación concentrada de insulina lispro de acción rápida de 200 U/mL (Humalog KwikPen®200). Estas preparaciones concentradas pueden ser más cómodas para el paciente y pueden mejorar la adherencia de los pacientes con resistencia a la insulina que requieren dosis elevadas<sup>19</sup>.

**Acción rápida**

Las insulinas regular o humana (Actrapid®) tiene un inicio de acción a los 30 minutos tras su administración. Su pico de actividad es a las 2-4 horas y su duración es de 5-8 horas<sup>19</sup>.

**Insulinas basales**

Se consideran insulinas basales aquellas que cubren los requerimientos de insulina entre las comidas<sup>19</sup>.

**Acción intermedia**

Las insulinas isofánica o insulina Neutral Protamine Hagedorn (NPH) se obtiene añadiendo protamina a la insulina humana regular. Se puede administrar en combinación con fármacos orales. Generalmente, se inicia su administración a la hora de dormir para reducir el riesgo de hipoglucemia nocturna<sup>19</sup>.

**Acción prolongada o lenta**

Las diferencias en la farmacocinética de estos análogos frente a NPH parecen traducirse en la consecución de unos niveles plasmáticos más homogéneos y una acción más prolongada, posibilitando una pauta de administración de una o dos dosis diaria en un alto porcentaje de pacientes<sup>19</sup>.

Las insulinas detemir (Levemir®) se puede utilizar como insulina basal sola o en combinación con bolos de insulina. También se puede utilizar en combinación con antidiabéticos orales y/o agonistas del receptor de GLP-1.

Cuando detemir se utiliza en combinación con antidiabéticos orales o añadido a agonistas del receptor de GLP-1, se recomienda su administración una vez al día, inicialmente a dosis de 0,1–0,2 unidades/kg o de 10 unidades en pacientes adultos, ajustando luego a las necesidades individuales del paciente. Cuando se añade un agonista del receptor de GLP-1 a detemir, se recomienda reducir la dosis de insulina en un 20% para minimizar el riesgo de hipoglucemia y ajustar posteriormente<sup>19,20</sup>.

La insulina glargina 100 unidades/mL (Lantus®) presenta una duración de acción prolongada y debe administrarse una vez al día a cualquier hora pero todos los días a la misma hora<sup>19</sup>.

En pacientes con DM2, la insulina glargina también se puede administrar junto con antidiabéticos orales. Su potencia se establece en unidades exclusivas de glargina y no son las mismas que las unidades utilizadas para expresar la potencia de otros análogos de insulina. La duración de acción más prolongada de la insulina glargina subcutánea está relacionada directamente con su menor tasa de absorción y respalda su administración una vez al día. En las pruebas de cuantificación de la secreción y medición de la resistencia de glargina en sujetos sanos y en pacientes con DM1, su inicio de acción fue más lento que el de la insulina NPH, su perfil de acción fue suave y sin pico, y la duración de su efecto prolongada<sup>21</sup>.

La insulina glargina biosimilar 100 unidades/mL (Abasglar®) es semejante al fármaco biológico de referencia (Lantus®), con perfil de acción similar y eficacia equivalente<sup>22</sup>.

La insulina glargina (Toujeo®) es una formulación concentrada de 300 unidades/mL. La pluma precargada contiene 450 unidades y permite administrar en un volumen más pequeño una dosis mayor<sup>2</sup>. En los ensayos que compararon la insulina glargina 300 unidades/mL con insulina glargina 100 unidades/mL en pacientes con DM2 inadecuadamente controlados con fármacos hipoglucemiantes y/o insulina, los niveles de HbA1c disminuyeron de forma similar en ambos grupos de glargina, sin diferencias en hipoglucemia grave y escasa diferencia en hipoglucemia nocturna<sup>23</sup>.

El perfil de seguridad de la insulina glargina 300 unidades/mL es similar en gran parte a la de 100 unidades/mL, pero no son equivalentes y no son intercambiables sin ajuste de dosis<sup>24,25</sup>.

La insulina glargina no se puede mezclar con las insulinas de acción rápida, ya que se alterarían las cinéticas de ambas insulinas<sup>2</sup>.

La insulina degludec (Tresiba®) es un análogo de insulina cuya modificación molecular le confiere una duración de acción prolongada (< 40 horas) y reduce la variabilidad en la concentración plasmática con una dosis única diaria<sup>2</sup>.

## La insulina es un medicamento de alto riesgo

En los ensayos clínicos, degludec fue no inferior a glargina y detemir en la reducción de la HbA1c. La ventaja de degludec frente a glargina respecto a los eventos hipoglucémicos nocturnos (1,5 eventos menos por paciente y año en DM1 y 0,45 eventos menos en DM2) desaparece cuando se amplía en 2 horas el horario considerado nocturno (0 a 8 h en lugar de 0 a 6 h), tal como se observó en un metaanálisis realizado por la FDA<sup>14,26</sup>.

### Insulinas premezcladas

Consisten en suspensiones compuestas de mezclas de un análogo rápido (prandial) con su correspondiente asociación protamínica de acción intermedia semejante a la de insulina NPH (basal).

La mezcla de una insulina rápida con una intermedia o prolongada en distintas proporciones permite conseguir una acción rápida y duradera al mismo tiempo, así como una mayor reducción en la glucemia postprandial<sup>27</sup>.

El uso de insulinas premezcladas puede plantearse en pacientes que parten de niveles elevados de HbA1c ( $\geq 9\%$ ) previos a la insulinización o en aquellos casos en los que ya se ha optimizado la dosis de insulina basal y se requiere además un control prandial<sup>28</sup>.

### Reacciones de hipersensibilidad a insulinas

Se han descrito varios tipos de reacciones de hipersensibilidad a las preparaciones de insulina como irritación en el sitio de inyección o dermatitis atópica. Pueden ser causadas por la insulina en sí o por excipientes de la formulación. Las reacciones de hipersensibilidad a la insulina no son frecuentes, pero algunas son graves y pueden dificultar el manejo de la diabetes del paciente<sup>29</sup>.

### Errores prevenibles en la utilización de insulinas

La insulina está clasificada como medicamento de riesgo por el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Los errores pueden producirse en cualquier etapa del circuito de utilización de la insulina. Las numerosas presentaciones de insulina y los envases similares suponen una fuente de confusión en la prescripción, en la dispensación y en la administración. Los errores pueden también deberse al uso de abreviaturas en la prescripción o en la utilización de abreviaturas no estandarizadas.



Entre las posibles consecuencias están la sobredosificación (hipoglucemia) o la infradosificación (hiperglucemia). Los síntomas de la hipoglucemia pueden variar desde hambre, ansiedad, irritabilidad, palpitaciones, sudoración hasta síntomas de gravedad como convulsiones, pérdida de conciencia y coma.

En todas las situaciones, incluida la diabetes en el embarazo, se recomienda que los pacientes tengan cerca una fuente de glucosa rápida y si procede, la administración de glucagón intramuscular<sup>30-31</sup>.

Se deben evitar actuaciones como utilizar una jeringa para retirar insulina de una pluma precargada, de un cartucho o de una bomba de insulina porque pueden provocar errores de dosificación<sup>32</sup>. Otro caso de error es el uso de una jeringa de tuberculina en lugar de una jeringa de insulina<sup>33</sup>. La utilización de una misma pluma de inyección para varios pacientes conlleva el riesgo de contaminación viral<sup>30</sup>.

Estos errores son prevenibles, por lo que es necesario que el profesional se asegure que los pacientes, tanto niños como adultos, reciben una guía clara de asesoramiento y ayuda para el cuidado y control, que incluya información sobre la técnica de administración y ajuste de la dosis de insulina<sup>31</sup>.

Ante la aparición de nuevas presentaciones de insulinas de concentraciones superiores a 100 unidades/mL, como insulina lispro 200 unidades/mL (Humalog® Kwikpen) o insulina glargina 300 unidades/mL (Toujeo®), se recuerda que sólo se deben utilizar con la pluma precargada que se suministra. Hay diferencias en la forma de administración respecto a la formulación de insulina estándar y por tanto, un riesgo de errores de administración y confusiones accidentales. No hay una bioequivalencia para el cambio de una insulina de concentración alta a una estándar y, por tanto, el ajuste de dosis debe ser en función del objetivo de glucemia. Por ejemplo, la insulina glargina 300 unidades/mL no es bioequivalente a la insulina glargina 100 unidades/mL, lo que significa que estas insulinas no son intercambiables. Cuando se cambia de glargina de 100 unidades/mL a 300 unidades/mL puede hacerse de una unidad a otra, pero puede ser necesaria una dosis más alta de glargina 300 unidades/mL (aproximadamente 10-18%) para alcanzar el objetivo de glucemia en plasma<sup>34</sup>.

### Interacciones de insulina más frecuentes

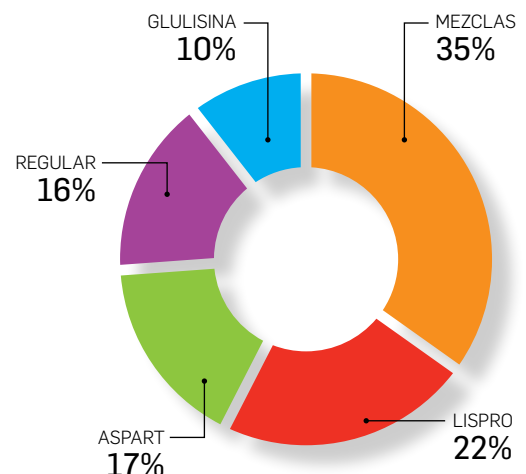
Los requerimientos de insulina pueden ser menores en caso de combinación con fármacos hipoglucemiantes: inhibidores de la dipeptidil-peptidasa (sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina, linagliptina, alogliptina), análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida, lixisenatida, dulaglutida), inhibidores de la SGLT-2 (dapaglifozina, empaglifozina, canaglifozina) y pioglitazona. En el caso de la combinación con pioglitazona puede empeorar la insuficiencia cardíaca.

## Involucrar a profesionales y pacientes es fundamental para el uso seguro de la insulina

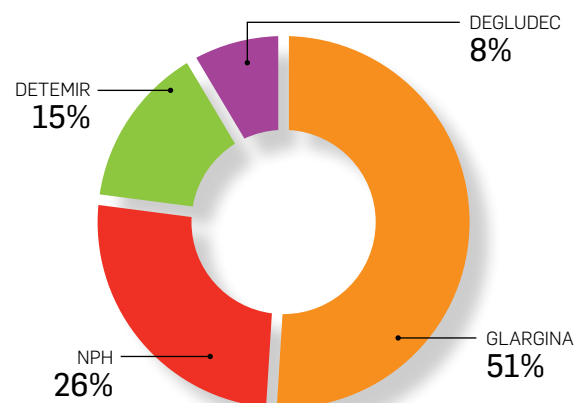
Otros fármacos que pueden interactuar con la insulina son los andrógenos (nandrolona, testosterona, oxandrolona), beta-bloqueantes, IMAO, quinolonas, salicilatos, ISRS, diuréticos tiazídicos. También pueden interactuar las plantas con propiedades hipoglucemiantes como alfalfa, aloe, arándano, melón amargo, apio, ajo, jengibre, ginseng (americano), malvavisco, ortiga<sup>35</sup>.

### Prescripción de insulinas en Navarra (2018)

#### Insulinas rápidas (%DDD)



#### Insulinas basales (%DDD)



Datos procedentes del Sistema de información del Servicio de Prestaciones Farmacéuticas del SNS-O.

## Reflexiones y conclusiones

La insulina es el tratamiento esencial para todos los pacientes con DM1 y determinados pacientes con DM2. Respecto a resultados a corto plazo, como los niveles de HbA1c o riesgo de hipoglucemia, los análogos de insulina de acción rápida pueden tener una ventaja marginal sobre la insulina regular en pacientes con DM1, pero no en DM2. En DM2, las insulinas de acción prolongada (glargina, detemir y degludec) pueden tener algunas ventajas clínicas modestas sobre la NPH en hipoglucemia sintomática y nocturna<sup>2</sup>.

Son medicamentos de alto riesgo y pueden producir efectos adversos importantes (hipoglucemias, aumento de peso, lipodistrofia). Por ello es importante que el profesional cuente con la suficiente y actualizada información sobre los tipos de insulina, mecanismo de acción, presentaciones comerciales y posibles efectos secundarios para su correcta prescripción, dispensación y utilización, para evitar errores de administración. Así mismo, es fundamental la educación terapéutica en diabetes para motivar y capacitar al paciente y su familia en la gestión de la enfermedad. Estas pautas educativas deben incluir habilidades de autocuidado y autocontrol dirigidas al cambio de conducta y la autorresponsabilidad del paciente ante la enfermedad. Las intervenciones educativas en diabetes mejoran a corto y medio plazo la HbA1c, el perfil lipídico, el peso, los conocimientos sobre la diabetes y un estilo de vida saludable<sup>3</sup>.

## Conflictos de intereses de las guías utilizadas

Los miembros del comité redactor de la Guía ADA 2019 declararon los conflictos de interés disponibles en: Diabetes Care 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S184-S186. <https://doi.org/10.2337/dc19-Sdis01>

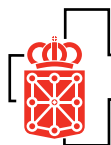
En la Guía de diabetes tipo 2 para clínicos de la Fundación redGDPs no se señalan los conflictos de interés. Esta parte del texto está entrecortada. No está bien impreso el texto.

## Agradecimientos

Se agradece a María Arraiza Fernández, de la Unidad de Comunicación y Diseño del Centro de Investigación Biomédica Navarrabiomed, por su colaboración en el diseño del algoritmo de insulinización, y a Javier Lafita Tejedor, del Servicio de Efectividad y Seguridad Asistencial, por sus valiosas sugerencias.

## Bibliografía

1. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2019 Jan; 42 (Supplement 1): S1-S2.
2. McCulloch, MD. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
3. Fundación RedGDPS. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS. 2018.
4. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Walter K, Chantal M, Geltrude M, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018;61:2461-98.
5. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
6. Guía de Práctica Clínica sobre Diabetes tipo 2. Pregunta N° 5. ¿Cuáles son las cifras objetivo de hemoglobina glicosilada en pacientes con DM2? Servicio Vasco de Salud - Osakidetza 2013.
7. Sola E, Morillas C, Jover A, Teruel JL, Coronel F. Tratamiento con antidiabéticos en la enfermedad renal crónica. *Nefrología al día*. 2018.
8. Franch J, Artola S, Díez J, Mata M, redGDPS. Evolución de los indicadores de calidad asistencial al diabético tipo 2 en Atención Primaria (1996-2007). Programa de mejora continua de calidad de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud. *Med Clin (Barc)*. 2010;135:600-607.
9. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Jan 24;317(4):371-378
10. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;317(4):379-387.
11. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud. Efectividad, seguridad y coste efectividad de los sistemas de monitorización continua de glucosa intersticial en tiempo real (SMCG-TR) para la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS; 2015.
12. Amor J, Sanz N, De Casas S. Utilidad de los sistemas de monitorización flash de la glucosa en Atención Primaria. *Diabetes Práctica* 2017;08(03):97-144.
13. Pharmacokinetics of the most commonly used insulin preparations. Insulin therapy. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc.
14. Actualización de insulinas. Información farmacoterapéutica INFAC. 2017; 25 (3).
15. Nuevas insulinas. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2006; 22(5).
16. Análogos de insulina. *BullGroc* 2006; 19(3):9-12.
17. Ficha técnica Fiasp®.
18. Informe de Posicionamiento Terapéutico de insulina asparta (Fiasp®) en diabetes mellitus.
19. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la RedGDPS. Suplemento Extraordinario. *Diabetes práctica. Actualización y habilidades en Atención Primaria. Diabetes Práctica* 2017; 08 (Supl Extr 4):1-24.
20. Ficha técnica insulina Levemir®.
21. Ficha técnica Lantus®.
22. European Medicines Agency. Product Information. Abasaglar® (insulin glargine). EMEA/H/C/002835 - T/0018.
23. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naive people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(4):386-94.
24. National Institute for Health and Care Excellence Guidance. Type 1 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). Evidence summary [ESNM62].
25. National Institute for Health and Care Excellence Guidance. Type 2 diabetes mellitus in adults: high-strength insulin glargine 300 units/ml (Toujeo). Evidence summary [ESNM65].
26. Ficha evaluación insulina degludec. Comité de evaluación de nuevos medicamentos. Osakidetza. 2016. N°238.
27. Update on insulin analogues. *Drug Ther Bull*. 2004; 42(10):77-80.
28. Ezkurra Loiola P. Intensificación del tratamiento con insulina. Transición de pautas. *Diabetes Práctica* 2017; 08(Supl Extr 4):1-24.
29. Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya. 2015; 13 (2).
30. Recomendaciones para la prevención de errores de medicación. ISMP-España. 2013 (36).
31. National Institute for Health and Care Excellence. Safer insulin prescribing. Key therapeutic topic [KTT20].
32. Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. AEMPS. Diciembre, 2017.
33. Prescrire Editorial Staff. Insulin use: preventable errors. *Prescrire Int* 2014; 23 (145): 14-17.
34. European Medicines Agency. Guidance on prevention of medication errors with high-strength insulins. EMA/134145/2015.
35. Insulin. In: Lexi-Comp Online TM, Lexi-Drugs Online TM. Hudson (OH): Lexi.Comp, Inc.; Acceso via UpToDate. 10 Dic 2018.



**Servicio Navarro de Salud  
Osasunbidea**

---

**ISSN**

1138-1043

**DEPÓSITO LEGAL**

NA-1263/1997

**INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES**

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea  
Plaza de la Paz, s/n  
31002 Pamplona  
T 848429047  
F 848429010

**E-mail**

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

**Web**

www.bit.navarra.es

**COMITÉ EDITORIAL**

**PRESIDENTE**

Antonio López Andrés

**VOCALES**

Cristina Agudo Pascual

M<sup>a</sup> José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Idoia Gaminde Inda

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

Juan Simó Miñana

Amaya Echeverría Gorriti

**EDITOR**

Javier Garjón Parra