

## PREGUNTA 18

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina, ¿cuál es la pauta más adecuada en la continuación del tratamiento insulínico?

Gustavo Mora Navarro

Nuevas evidencias sobre el papel de la insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y el demostrado retraso en el inicio de su uso (inercia clínica), y sobre todo en la intensificación o continuación, hacen precisa una adecuada revisión de las evidencias disponibles sobre esta opción terapéutica de demostrada eficacia y seguridad<sup>1,2</sup>.

En pacientes con mal control metabólico a pesar del tratamiento con una dosis única de insulina basal (NPH [*neutral protamine Hagedorn*], detemir o glargina, habitualmente por la noche y junto con hipoglucemiantes orales como metformina)<sup>2,4</sup>, la intensificación va dirigida a controlar la hiperglucemia posprandial y se enmarca dentro del concepto «**tratamiento inyectable combinado**»<sup>4</sup>, que incluye las tradicionales formas de intensificación junto con otras basadas en nuevas evidencias. El objetivo de control establecido (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>]), la situación clínica del paciente y sus preferencias determinarán la elección de una u otras<sup>2</sup>.

### TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON INSULINA PRANDIAL

Existen dos formas de intensificación añadiendo insulina prandial a la insulina basal<sup>2-6</sup>:

- Agregar bolos de insulina prandial (regular o análogos de acción rápida) antes de las comidas, empezando generalmente con un bolo en la comida principal; se trataría de una **pauta basal plus**. Cuando no se logra el adecuado control es preciso pasar a una **pauta basal bolo** (una dosis de insulina basal y dos o más bolos de insulina prandial)<sup>7</sup>. Varios estudios han demostrado la eficacia de esta estrategia:
  - En un estudio<sup>8</sup> tras 48 semanas de titulación progresiva de insulina prandial antes de las comidas se lograban descensos de un 1,2 % en la HbA<sub>1c</sub>.
  - Davidson et al.<sup>9</sup> demostraron reducciones de HbA<sub>1c</sub> del 0,44, 0,36 y 0,43 % al añadir a una

dosis de insulina glargina una, dos o tres inyecciones de insulina glulisina, respectivamente.

- Otra alternativa sería pasar de la dosis única de insulina basal a dos dosis de **insulina premezclada**. Son mezclas de insulinas rápidas o ultrarápidas con NPH. Dos estudios en diabetes mellitus tipo 2 han demostrado que las premezcladas ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal<sup>10</sup> y que las pautas basal bolo, respectivamente<sup>11-13</sup>. Las pautas con premezcladas pueden cambiarse a pautas basal bolo, y viceversa, con los ajustes pertinentes en cada caso.

La elección de una opción u otra se basa principalmente en la necesidad de un estricto control o no y en las preferencias y posibilidades del paciente a la hora de afrontar el tratamiento<sup>4</sup>. Así, las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en algunos pacientes<sup>2,4,13</sup>. Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad. Es responsabilidad de los profesionales sanitarios explorar estos aspectos para ofrecer a la persona diabética la mejor alternativa.

El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer<sup>6</sup>. La titulación de las dosis de insulina por el paciente es igual de efectiva que la realizada por el profesional sanitario<sup>14,15</sup>.

En general, se recomienda mantener la metformina y suspender el resto de fármacos hipoglucemiantes

una vez intensificada la pauta con insulina prandial<sup>4,13</sup>, lo cual simplifica el tratamiento y es más coste-efectivo<sup>16,17</sup>. Sin embargo, como veremos, algunas combinaciones de fármacos orales e insulina pueden tener beneficio por sus acciones sinérgicas.

### TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON ANÁLOGOS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1

Intensificar el tratamiento añadiendo a la dosis única de insulina basal un análogo de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 es una opción igual o ligeramente más eficaz (reducción de HbA<sub>1c</sub> y glucemia posprandial) que añadir insulina prandial, con menor riesgo de hipoglucemia y con cierta pérdida de peso<sup>18-20</sup>. Los análogos de los receptores similar al glucagón tipo 1 de acción posprandial como la exenatida<sup>21</sup> y la lisixenatida<sup>22</sup> parecen ser los más adecuados, pero los de acción basal como la liraglutida pueden serlo también<sup>23</sup>.

Esta alternativa de intensificación es más cara que la intensificación con insulina (especialmente si se hace con insulina humana)<sup>18,19,24</sup>, pero sería de elección en pacientes con limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como<sup>4,25</sup>:

- Obesos en los que pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Pacientes que no quieren o pueden utilizar múltiples dosis de insulina.

### OTRAS ALTERNATIVAS PARA LA CONTINUACIÓN

En pacientes obesos, con gran resistencia insulínica, que precisan altas dosis de insulina y con mal control, puede ser útil añadir a la insulina hipoglucemiantes orales como los cotransportadores de sodio-glucosa tipo 2<sup>26</sup> y las tiazidas<sup>27,28</sup>, pero teniendo en cuenta en

este último caso el riesgo de retención hídrica, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca y otras comorbilidades.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 1.

### JUSTIFICACIÓN DE LA RECOMENDACIÓN

Del mismo modo que no existen firmes evidencias que establezcan cuándo y con qué pauta iniciar el tratamiento con insulina, tampoco disponemos de estudios que señalen la pauta ideal en el momento de la intensificación en términos de eficacia y seguridad, de manera que solo algunas recomendaciones generales pueden hacerse con un alto nivel de evidencia; otras son meras recomendaciones de consensos, grupos de expertos, etc.

De hecho, una comparación de las recomendaciones de distintas sociedades y consensos pone de manifiesto ciertas divergencias sobre la mejor pauta de continuación con insulina. El consenso de la American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes (ADA/EASD) propugna la utilización de insulina glargina y detemir frente a NPH como insulina basal y los análogos de acción rápida frente a la insulina rápida, y recomienda reservar las premezcladas para situaciones concretas («alternativa menos estudiada que podría también considerarse») en favor de las pautas basal plus y basal bolo. Todo ello muy al contrario del National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la International Diabetes Federation (IDF) y las sociedades australiana y canadiense de diabetes, que colocan la insulina NPH y regular como primera opción a la hora de elegir una insulina basal y una prandial, respectivamente, y que sitúan las premezcladas como una alternativa más a la hora de intensificar la pauta de insulina.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Gale EA. Newer insulins in type 2 diabetes. *BMJ* 2012;345:e4611.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl 1):S14-80.
3. SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010. Disponible en: URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign116.pdf>. [Último acceso: 27 de febrero 2015].
4. National Institute for Health and Clinical Excellence. Type 2 diabetes in adults. Clinical guideline update (draft). London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2015. Disponible en: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-cgwave0612/resources/type-2-diabetes-draft-guideline2> [último acceso: 27 de febrero 2015].
5. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38:140-9.
6. Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:28-34.
7. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while

**Tabla 1** Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1+	En determinados pacientes, especialmente obesos, la continuación del tratamiento con arGLP-1 es, al menos, tan eficaz como añadir insulina prandial, pero con un mayor coste económico
2++	Las insulinas premezcladas o mixtard ofrecen peor control glucémico y mayor riesgo de hipoglucemias que las pautas con una dosis única de insulina basal y que las pautas basal bolo, respectivamente
3	Las pautas con premezcladas son menos flexibles para el ajuste, pero con menor número de inyecciones y menor complejidad, hecho que las hace una buena opción en pacientes con necesidad de controles metabólicos menos estrictos y con peor manejo del autoanálisis o deseo de menos pinchazos
3	Las pautas basal bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones y mayor complejidad
3	El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que parecen más adecuados en pacientes con importantes picos de hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer
Grado de recomendación	Recomendación
A	En la persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina basal que no alcanza los objetivos de control deseables, se recomienda realizar la intensificación del tratamiento añadiendo insulina regular/rápida o análogos de acción rápida. Esta se sugiere, normalmente, antes de la comida principal
B	En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que requieren insulina prandial, no se recomienda el uso de premezcladas como primera opción, aunque estas pueden ser una opción útil en pacientes con objetivos de control menos estrictos, necesidad de regímenes más sencillos y menor número de inyecciones
C	Cuando se intensifica el tratamiento con insulina agregando insulina prandial (rápida/regular o análogos de acción rápida), se recomienda retirar las sulfonilureas
A	En pacientes con un índice de masa corporal > 35 kg/m <sup>2</sup> , obesos, con antecedentes de hipoglucemias o que no quieren múltiples dosis de insulina, se aconseja la alternativa del tratamiento con arGLP-1 antes que la intensificación con insulina prandial
C	La pauta de insulina debe optimizarse titulando la dosis para lograr los objetivos de control deseables minimizando el riesgo de hipoglucemia y la ganancia de peso

arGLP-1: agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1.

- continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month «proof-of-concept» study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
8. Meneghini L, Mersebach H, Kumar S, Svendsen AL, Hermansen K. Comparison of 2 intensification regimens with rapid-acting insulin aspart in type 2 diabetes mellitus inadequately controlled by once-daily insulin detemir and oral antidiabetes drugs: the step-wise randomized study. *Endocr Pract* 2011;17:727-36.
  9. Davidson MB, Raskin P, Tanenberg RJ, Vlajnic A, Hollander P. A stepwise approach to insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus and basal insulin treatment failure. *Endocr Pract* 2011;17:395-403.
  10. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
  11. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of < 7 % in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2011;34:510-7.
  12. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385.
  13. Wallia A, Molitch ME. Insulin therapy for type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2014;311:2315.
  14. Harris SB, Yale J-F, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, et al. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide

similar glycemic control as a physician-managed strategy? results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.

15. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2132-40.
16. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Optimal use recommendations for second and third-line therapy for patients with type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1d. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
17. Asche CV, Bode B, Busk AK, Nair SR. The economic and clinical benefits of adequate insulin initiation and intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2012;14:47-57.
18. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384:2180-1.
19. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
20. Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:485-502.
21. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
22. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28:880-6.
23. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:827-32.
24. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. N.º 1c. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
25. Perfetti R. Combining basal insulin analogs with glucagon-like peptide-1 mimetics. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:873-81.
26. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
27. Charbonnel B, DeFronzo R, Davidson J, Schmitz O, Birkeland K, Pirags V, et al.; PROactive investigators. Pioglitazone use in combination with insulin in the prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events study (PROactive19). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2163-71.
28. Shah PK, Mudaliar S, Chang AR, Aroda V, Andre M, Burke P, et al. Effects of intensive insulin therapy alone and in combination with pioglitazone on body weight, composition, distribution and liver fat content in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:505-10.