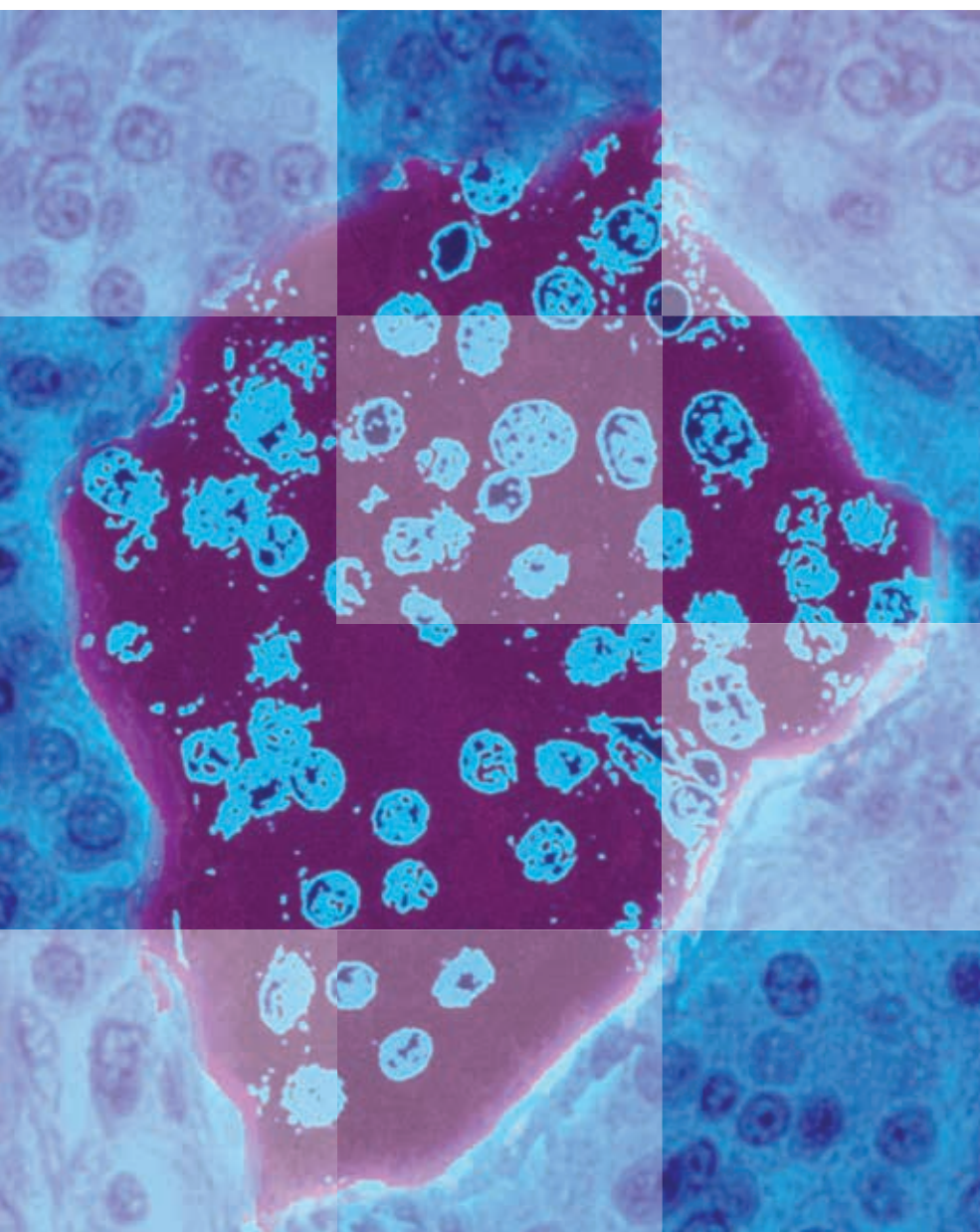


S U P L E M E N T O E X T R A O R D I N A R I O

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria



El uso de la insulina en el nuevo algoritmo de tratamiento de la DM2 en la redGDPS (2014)

Coordinador:

José Manuel Millaruelo Trillo

Autores:

Sara Artola Menéndez
José Juan Alemán Sánchez
José Manuel Millaruelo Trillo
Francisco Javier Sangrós González
Manel Mata Cases
Francisco Javier García Soidán
José Luis Torres Baile

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO Diabetes práctica

Actualización y habilidades en Atención Primaria

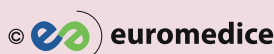


Director:
José Manuel Millaruelo Trillo
Secretario de redacción:
Josep Franch Nadal

Comité editorial:
Sara Artola Menéndez
Javier Díez Espino
Francisco Javier García Soidán

Asesores:
Patxi Ezcurra Loiola
José Luis Martín Manzano
Manel Mata Cases
Javier Mediavilla Bravo
Jorge Navarro Pérez
Mateu Seguí Díaz
Rosario Serrano Martín

Web redGDPS:
www.redgdps.org



Avda. dels Vents, 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Depósito legal: B-21312-2012
ISSN: 2013-9071

© Copyright 2014: De los autores.
© Copyright de la edición 2014: EUROMEDICE, Ediciones Médicas, S.L.
Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Como ilustración general de la temática tratada en esta publicación, la portada muestra los islotes de Langerhans que producen la insulina.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail redaccion@redgedaps.org.

SUMARIO:

EDITORIAL

- El uso de la insulina en el nuevo algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS (2014)** 2
Sara Artola Menéndez
- El nuevo algoritmo de la redGDPS para el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2: abordaje según grado de control glucémico** 4
José Juan Alemán Sánchez
- Fijando los objetivos individualizados del control glucémico
*A modo de justificación de la necesidad de individualizar los objetivos*** 9
José Manuel Millaruelo Trillo
- Los objetivos individualizados de nuestro algoritmo y su justificación*** 11
Francisco Javier Sangrós González
- El uso de insulina en el nuevo algoritmo de la redGDPS** 13
Manel Mata Cases
- Esquemas de inicio de insulinización, ajuste de dosis e intensificación de insulina** 18
Francisco Javier García Soidán
- A modo de resumen** 23
José Luis Torres Baile

El uso de la insulina en el nuevo algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS (2014)

Sara Artola Menéndez

Coordinadora de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria (redGDPS)

En el número de mayo de 2014 de *Diabetes Práctica*¹, se presentó el algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), con lo que se actualizaba la última versión de 2009. Dicho algoritmo enfoca el tratamiento de la DM2 de forma personalizada. Para decidir la mejor opción terapéutica, el clínico debe contemplar las características particulares de la enfermedad, la comorbilidad, las preferencias del paciente y los recursos disponibles.

El control glucémico es un factor clave para la prevención de complicaciones a largo plazo.

Es conocida la dificultad para optimizar el control metabólico², debido, entre otros factores, a la propia naturaleza progresiva de la enfermedad, que obliga en una mayoría de los casos en las fases avanzadas a la terapia con insulina. En todos los ámbitos de la práctica clínica el uso de la insulina tiende a retrasarse. En una encuesta multinacional que involucró a 66 000 pacientes diabéticos, la hemoglobina glucosilada media en el momento del inicio de la insulinización fue del 9,5 %, y el 90 % de los participantes tenía ya algún tipo de complicación al iniciar dicha insulinización³. Existen múltiples barreras en el inicio de la terapia con insulina: riesgo de hipoglucemia, aumento de peso, miedo a las inyecciones, connotaciones de la terapia de insulina tales como enfermedad avanzada y fracaso personal, etc.; pero, con todo, a menudo es más el médico que el paciente quien decide posponer la terapia con insulina⁴.

Dentro de las opciones terapéuticas, la insulina constituye un elemento insustituible para el control de los pacientes en cualquiera de las fases evolutivas de la enfermedad. En algunas circunstancias, se utiliza desde el momento del diagnóstico, cuando el control metabólico está alterado por procesos intercurrentes, procedimientos diagnósticos o terapéuticos, así como a más largo plazo en la evolución tardía de la enfermedad. La forma de insulinar también se adapta a las distintas condiciones, bien de inicio o de

intensificación terapéutica (insulinización basal, basal plus, bolo basal, premezclas, etc.). Existen varias formas de terapia que ofrecen efectos complementarios adecuados a las necesidades individuales, valoran las circunstancias en las que la insulina se puede utilizar, consideran regímenes de combinación y plantean algunas orientaciones en objetivos personalizados y tácticas para el control glucémico en la DM2.

El algoritmo de la redGDPS dibuja de forma esquemática la posición de la insulina en las distintas fases evolutivas de la enfermedad, pero es difícil definir un punto específico individual para iniciar la terapia con insulina. La mayoría de los médicos no utiliza un esquema «algorítmico» en las decisiones terapéuticas, de ahí que quizá sea más apropiado abordar la insulinización a partir de la pregunta ¿cuáles son las opciones para un individuo que necesita mejorar el control glucémico?, y proporcionar un listado resumiendo ventajas/inconvenientes, evidencias, etc., que sirvan de guía para adoptar finalmente la mejor decisión terapéutica.

Parece necesario desarrollar de forma más amplia el uso y manejo de las diferentes pautas según los distintos escenarios clínicos.

En este monográfico de *Diabetes Práctica* sobre el uso de la insulina en el nuevo algoritmo de la redGDPS, el Dr. Alemán explica la finalidad del propio algoritmo, los Dres. Millaruelo y Sangrós revisan los objetivos individualizados del control glucémico y el Dr. Mata introduce la insulinización basal y la intensificación en pacientes sintomáticos, seguido del Dr. García, que desarrolla las pautas de ajuste terapéutico. Finaliza el Dr. Torres con el resumen de las conclusiones.

A pesar de la larga historia sobre el uso de la insulina, queda mucho por aprender acerca de la insulino terapia como piedra angular del manejo de la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;05(01):1-48.
2. Vinagre I, Mata-Cases M, Hermsilla E, Morros R, Fina F, Rosell M, et al. Control of glycemia and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes in primary care in Catalonia (Spain). *Diabetes Care* 2012;35(4):774-9.
3. Home P, Naggar NE, Khamseh M, González-Gálvez G, Shen C, Chakkarwar P, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A1chieve study. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:352-63.
4. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al.; International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care* 2005;28:2673-9.

El nuevo algoritmo de la redGDPS para el tratamiento individualizado de la diabetes mellitus tipo 2: abordaje según grado de control glucémico

José Juan Alemán Sánchez

Médico de familia. Centro de Salud de Tacorente, Tenerife. Miembro de la redGDPS

En el adecuado abordaje de la diabetes mellitus (DM), los profesionales de la salud han de dar respuesta a las diversas y variadas necesidades del paciente. Para ello, la intervención se ha de iniciar con una valoración integral que comprenda no solo los aspectos clínicos de la DM y las potenciales comorbilidades, sino también los factores familiares y sociales coexistentes. Todas estas variables han de tenerse presentes a la hora de definir el plan de intervención. Este plan ha de cumplir con el requisito de atender a la particular situación de cada paciente en aras de lograr un abordaje personalizado o, como algunos autores lo denominan, un «tratamiento de precisión».

Entre las necesidades que se han de atender se incluye, obviamente, el control metabólico glucémico. Los objetivos fundamentales del tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes diabéticos son, fundamentalmente, tres:

- Mejorar la calidad de vida y mantener al paciente libre de síntomas.
- Prevenir, disminuir o retrasar las complicaciones.
- Reducir la mortalidad.

Para dar respuesta a las diversas situaciones, los clínicos disponen actualmente de un arsenal terapéutico que facilita la personalización del tratamiento. Sin embargo, esta labor es cada día más compleja. Las recomendaciones de las sociedades científicas ayudan a orientar a los clínicos en esta tarea.

En este sentido, la redGDPS, consciente de esta necesidad y del papel que desempeña en la atención a los pacientes diabéticos en nuestro entorno, ha elaborado el presente algoritmo (figura 1), disponible en <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>, con la finalidad de ayudar a los clínicos a orientar la estrategia terapéutica farmacológica en los pacientes con DM tipo 2 (excluyendo a las embarazadas).

Como ya señalan los autores: «Las recomendaciones que en él se contemplan no están destinadas a servir como una norma obligatoria y no sustituyen al juicio clínico, ni excluyen otras opciones terapéuticas que pudieran ser igualmente válidas o complementarias. En definitiva, se proponen recomendaciones generales que han de ser valoradas y personalizadas por el clínico».

El algoritmo ofrece dos opciones de entrada:

- Según el «grado de control glucémico». Son recomendaciones que toman como base las cifras de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) o glucemia media estimada (GME) que presente el paciente. Las distintas posibilidades de tratamiento quedan recogidas gráficamente en la mitad superior del algoritmo.
- Según el «condicionante clínico predominante». Son recomendaciones para cuando el paciente presenta al menos una de las tres situaciones clínicas siguientes: un filtrado glomerular (FG) inferior a 30 ml/min/1,73 m², una edad superior a 75 años o bien cumpla criterios de fragilidad y obesidad de grado 2 o mayor. Estas tres situaciones clínicas mantienen una jerarquía de importancia de mayor a menor en el orden en el que se han señalado. Las distintas posibilidades de tratamiento quedan recogidas gráficamente en la mitad inferior del algoritmo.

Es importante señalar que estas dos opciones no son excluyentes entre sí y permiten valorar un mayor número de posibilidades terapéuticas que ayuden a personalizar el tratamiento. Además, estas opciones se pueden aplicar tanto en el comienzo de la DM (iniciando el escalonamiento) como en el transcurso de la enfermedad (aplicando los escalones intermedios).

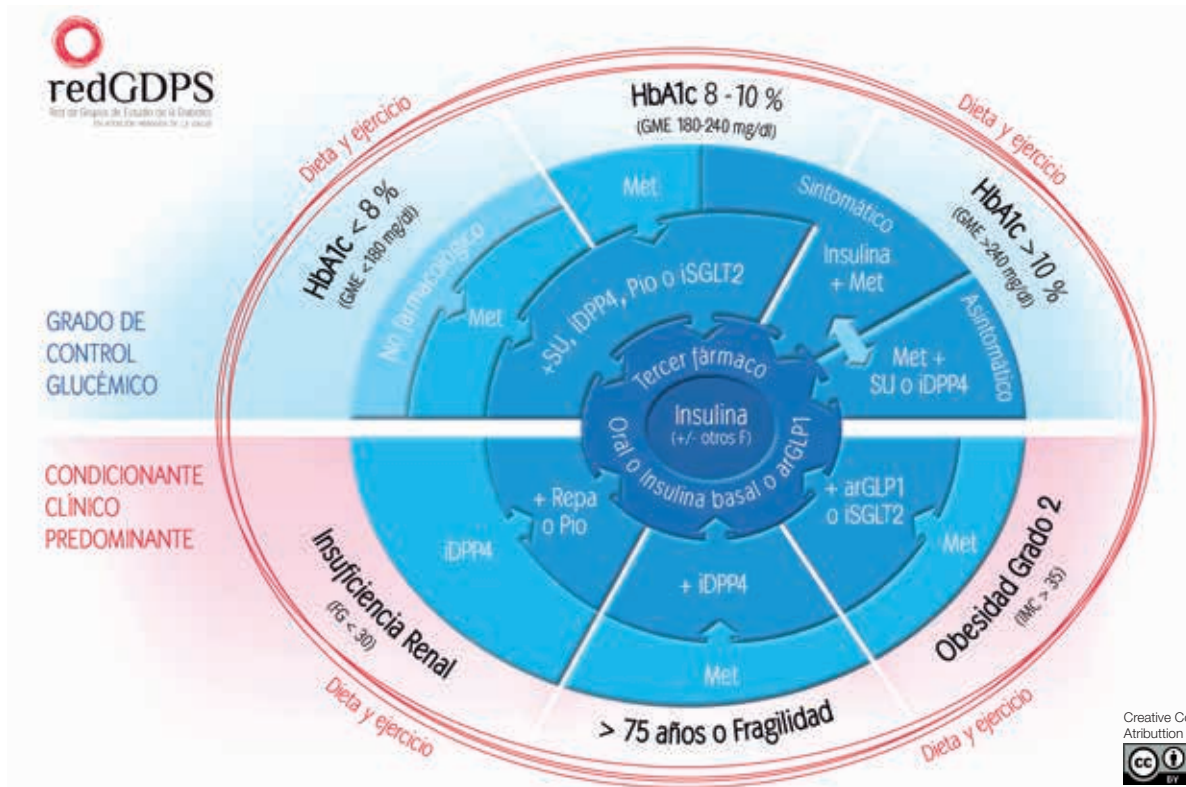
A continuación se describirán sucintamente las distintas alternativas de escalonamiento farmacológico para cada una de estas dos opciones de entrada.

SEGÚN EL «GRADO DE CONTROL GLUCÉMICO»

Para el abordaje según el grado de control glucémico se establecen tres niveles de HbA_{1c} /GME a fin de distinguir distintos escenarios clínicos en los que se exige una toma de decisiones bien diferenciada:

- $HbA_{1c} < 8\%$ (GME < 180 mg/dl).
- HbA_{1c} entre el 8 y el 10 % (GME entre 180 y 240 mg/dl).
- $HbA_{1c} > 10\%$ (GME > 240 mg/dl).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la DM2 (redGDPS 2014)



arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; F: fármacos; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; IMC: índice de masa corporal; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida; SU: sulfonilureas.

HbA_{1c} < 8 % (glucemia media estimada < 180 mg/dl)

Este escenario clínico suele corresponder al comienzo de la DM o a un control subóptimo de esta.

En los pacientes de reciente diagnóstico se iniciará la intervención con medidas no farmacológicas (alimentación y actividad física) durante un período mínimo de tres meses. De no alcanzar con ello una reducción satisfactoria de la HbA_{1c} que nos indique la posibilidad de lograr el objetivo acordado, se iniciará tratamiento en monoterapia con metformina. Este se realizará con una estrategia de titulación progresiva de dosis que minimice la aparición de efectos adversos gastrointestinales.

En aquellos casos en los que se presente intolerancia o contraindicación a la metformina, se optará por una sulfonilurea (SU), preferentemente gliclazida o glibequirida, o un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP4) si hay riesgo elevado de hipoglucemias, edad avanzada o insuficiencia renal.

Los pacientes en monoterapia con metformina en dosis media-alta (1770–2000 mg/día) que no logren el objetivo glucémico serán candidatos a la biterapia oral, añadiendo a

la metformina una SU (gliclazida o glibequirida), un iDPP4, pioglitazona o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (iSGLT2). Aunque las SU constituyen la opción más coste-efectiva, la elección del segundo fármaco se realizará según las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

Si fracasa la biterapia oral se optará por la triple terapia oral o por añadir un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1), especialmente si hay una obesidad de grado 2 o superior, o bien insulina basal. Si las primeras opciones fallan se procederá a la insulínización, manteniendo la metformina (en algunos casos seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis). Una opción a la triple terapia es indicar directamente insulina combinada con metformina.

HbA_{1c} entre el 8 y el 10 % (glucemia media estimada entre 180 y 240 mg/dl)

Los pacientes de reciente diagnóstico iniciarán la intervención directamente con medidas farmacológicas simultá-

neamente a las medidas no farmacológicas, comenzando con metformina con la correspondiente titulación de la dosis.

Si tras el tratamiento en monoterapia con metformina en dosis media-alta (1770-2000 mg/día) no se logra el objetivo glucémico, se añadirá un segundo fármaco oral: una SU, un iDPP4, pioglitazona o un iSGLT2. La elección del segundo fármaco dependerá de las preferencias del paciente y del profesional, atendiendo especialmente a la eficacia clínica de los fármacos (potencia hipoglucemiante), al riesgo de hipoglucemias y al peso corporal.

En los eventuales casos de pacientes sintomáticos (poco frecuentes con este rango de hiperglucemia), especialmente si presentan cetonuria, estos serán candidatos a comenzar tratamiento con insulina y metformina desde el inicio. Posteriormente se valorará la suspensión de la insulinización si se presume que se logrará el control glucémico con terapia oral.

En los casos de biterapia oral, si esta fracasa se optará por la triple terapia oral o por añadir un arGLP1 (especialmente si el paciente presenta obesidad) o insulina basal. En los casos de pacientes ya insulinizados (pacientes sintomáticos) en los que se ha mantenido la metformina, se irá titulando la insulina o aumentando el número de bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden mantener otros antidiabéticos con reducción de dosis.

HbA_{1c} > 10 % (glucemia media estimada > 240 mg/dl)

En los pacientes sintomáticos con clínica cardinal de DM (especialmente si presentan cetonuria o pérdida de peso) se ha de iniciar tratamiento con insulina y metformina, con titulación progresiva de dosis.

En los pacientes asintomáticos o poco sintomáticos, con cetonuria negativa, se podrá optar por iniciar la intervención con biterapia oral: metformina combinada con una SU o con un iDPP4.

En los casos de biterapia oral, si esta fracasa se optará por la triple terapia oral o por añadir un arGLP1 (especialmente si el paciente presenta obesidad) o insulinización (manteniendo la metformina y, eventualmente, otros fármacos).

En los pacientes ya insulinizados en asociación con metformina (pacientes sintomáticos), se irá titulando la insulina o aumentando el número bolos hasta lograr el control glucémico. En casos muy seleccionados se pueden asociar otros antidiabéticos.

SEGÚN EL «CONDICIONANTE CLÍNICO PREDOMINANTE»

Insuficiencia renal con filtrado glomerular < 30 ml/min/1,73 m²

En esta situación clínica (FG < 30 ml/min/1,73 m²) está contraindicado el uso de la metformina.

Evitar las crisis hipoglucémicas constituye un objetivo prioritario en estos pacientes, por lo que en estos casos la primera opción de tratamiento farmacológico oral son los iDPP4 (con ajuste de dosis cuando proceda).

Si la monoterapia con iDPP4 fracasa se puede añadir repaglinida o pioglitazona, aunque con esta última debe tenerse en cuenta el riesgo aumentado de retención hidrosalina e insuficiencia cardíaca.

Si fracasa la biterapia oral se podrá valorar iniciar la triple terapia oral (iDPP4, repaglinida y pioglitazona), pero es preferible comenzar la insulinización.

Aunque la pioglitazona puede utilizarse en cualquier grado de enfermedad renal crónica, sus efectos adversos (edemas, insuficiencia cardíaca, fracturas, riesgo de carcinoma de vejiga, etc.) limitan su indicación en estos pacientes. Por ello se ha de emplear con mucha precaución y en casos muy seleccionados cuando el FG sea < 30 ml/min/1,73 m².

Los arGLP no deben administrarse ante la falta de experiencia clínica en pacientes con FG < 30 ml/min/1,73 m².

Paciente con más de 75 años de edad o con fragilidad

En este perfil de paciente evitar las crisis de hipoglucemias (sintomáticas y asintomáticas) constituye igualmente una prioridad. La estrategia terapéutica aquí planteada es extensible a aquellos pacientes con alto riesgo de hipoglucemias.

Se ha de tener presente la limitada información clínica de los fármacos que en general posee este grupo de población, especialmente los mayores de 80 años.

La metformina continúa siendo el primer escalón farmacológico, aunque exige una valoración y una monitorización estrechas de la función renal.

En los casos en que la monoterapia con metformina falle se añadirá un iDPP4.

Si fracasa la biterapia oral (metformina combinada con un iDPP4) se podrá valorar iniciar una triple terapia oral con repaglinida, si bien es preferible indicar la insulinización. Se han de evitar las SU, la pioglitazona y los arGLP1.

Las SU no son fármacos aconsejables en el paciente anciano por el riesgo aumentado de hipoglucemias asociado a la edad. En caso de utilizarse, son preferibles la gliclazida o la glimepirida, o bien administrar una glinida (repaglinida). La glibenclamida está desaconsejada.

La pioglitazona no es tampoco un fármaco de elección por presentar efectos secundarios que limitan su empleo en ancianos: ganancia de peso, retención hidrosalina, anemia dilucional, incremento del riesgo de insuficiencia cardíaca, mayor riesgo de fracturas y posible riesgo de cáncer vesical.

Aún siendo limitada la experiencia de los arGLP1 en la población anciana, estos fármacos representan una opción razonable en aquellos ancianos no frágiles con un índice de masa corporal > 30 kg/m².

Paciente con obesidad de grado 2 o superior

Si bien el sobrepeso y la obesidad de grado 1 se deben tener en cuenta en la selección de los fármacos, la obesidad de grado 2 y superior constituye un condicionante importante para este fin. En estos pacientes se ha de considerar la posibilidad de cirugía bariátrica. En general no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (SU, repaglinida, pioglitazona e insulina) y se ha de dar preferencia a los que presentan un efecto neutro o de reducción (metformina, iDPP4, iSGLT2 y arGLP1).

La metformina es el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se ha optado por un arGLP1 o un iSGLT2 porque ambos se asocian a pérdida de peso. Algunos arGLP1 son más eficaces en cuanto a reducción de la HbA_{1c}, pero su precio es notablemente superior. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, y la liraglutida y la exenatida semanal tienen una acción principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil y las preferencias del paciente (preferencia por terapia exclusivamente oral, el mayor o menor efecto en reducción de peso, la tolerancia, etc.).

Si fracasa la terapia combinada anterior (metformina más un arGLP1 o un iSGLT) se podrá valorar iniciar una triple terapia añadiendo un iDPP4, o bien valorar si indicar la insulinización, sobre todo cuando el control glucémico es francamente deficiente (HbA_{1c} > 8 %), ya que los beneficios superan

los inconvenientes del posible incremento de peso. En cualquier caso, el aumento de peso producido por la insulina se puede minimizar manteniendo la combinación de insulina con metformina (preferentemente), arGLP1, iSGLT2 o iDPP4.

Finalmente, como ayuda a la elección de los fármacos en el algoritmo, se facilita la tabla 1, donde se detallan algunos de los principales efectos de los fármacos en monoterapia.

Tabla 1. Principales efectos de los fármacos (monoterapia)

Clase de fármaco	Reducción HbA _{1c}	Riesgo de hipoglucemias	Efecto sobre el peso corporal	Coste
Metformina	+++	-	Neutro o reducción	Bajo
Sulfonilureas	+++	++	Incremento	Bajo
Repaglinida	++	+	Incremento	Medio
iDPP4	+	-	Neutro	Alto
arGLP1	+/+++	-	Reducción	Muy alto
iSGLT2	+	-	Reducción	Alto
Pioglitazona	+++	-	Incremento	Alto
Insulinas	++++	++	Incremento	Medio/alto

arGLP1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón 1; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2.

PUNTOS CLAVE

- El tratamiento de la hiperglucemia constituye solo una parte del abordaje integral que se ha de ofrecer a los pacientes diabéticos.
- Se ha de evitar que los efectos secundarios de los fármacos limiten la calidad de vida de los pacientes.
- La metformina, salvo contraindicación o intolerancia, continúa siendo la primera opción farmacológica en la mayoría de los casos.
- La combinación de metformina con una sulfonilurea o un iDPP4 constituye uno de los ejes fundamentales en el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2. En estos fármacos, junto con la insulina, se basan las principales estrategias de intervención.
- Un FG bajo, un riesgo aumentado de hipoglucemias, la obesidad y una edad mayor de 75 años son condicionantes clave que exigen un abordaje farmacológico específico.
- La insulina juega un papel clave en numerosas situaciones clínicas y en cualquier estadio evolutivo de la enfermedad, constituyendo en ocasiones la mejor opción disponible o incluso la única.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós JF; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. *Diabetes Práctica* 2014;5:18-21.
- Menéndez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al.; Sociedad Española de Diabetes. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp* 2011;211:147-55.
- Gómez R, Martínez A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Documento de consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2014;34:34-45.
- Gómez R, Díez J, Formiga F, Lafita J, Rodríguez L, González E, et al.; en nombre del Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. Tratamiento de la diabetes tipo 2 en el anciano. *Med Clin (Barc)* 2013;140:134. e1-12.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
- Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154(8):554-9.
- Cano Pérez JF, Franch Nadal J, miembros de los grupos de la redGDPS de España. Guía de la diabetes tipo 2. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2011.
- Ezcurra Loyola P, Artola Menéndez S, Díez J, Franch Nadal J, García Soidán J, Mata Cases M, et al. Práctica clínica en la DM2. Análisis crítico de las evidencias por la RedGDPS. Barcelona: RedGDPS y Elsevier España, S.L.; 2011.

Fijando los objetivos individualizados del control glucémico

A modo de justificación de la necesidad de individualizar los objetivos

José Manuel Millaruelo Trillo

Médico de familia. Centro de Salud Torrero-La Paz, Zaragoza. redGDPS Aragón

La individualización de los objetivos terapéuticos en la práctica clínica en general, y específicamente en una enfermedad como la diabetes, cuyo espectro de situaciones es prácticamente incontable, ha sido una (antigua ya) propuesta personal, compartida por otros componentes de la redGDPS, como puede comprobarse en diversas publicaciones e intervenciones realizadas por algunos miembros del grupo¹ (tabla 1).

Tabla 1. Comunicación personal (12/06/2008). Esplús (Huesca)

Edad	Duración de la DM2	Complicaciones	Comorbilidad	Motivación	Problemas sociales y familiares
40-54 años	0-5 años	M ± m ±		+++	
55-70 años	6-10 años	M + m ++	+	++	+
71-85 años	11-15 años	M ++ m ++	++	+	++
+ 85 años	+ 15 años	M +++ m +++	+++		+++

DM2: diabetes mellitus tipo 2; M: macrovasculares; m: microvasculares.

Pero hay que reconocer el fracaso en la consecución del objetivo en el manejo de la diabetes en general, ya que nuestros compañeros preferían acomodarse a los dictados de las guías de práctica clínica y estándares, incluso los propuestos por nuestro grupo, que en esos momentos resultaban «uniformizadores» y que al intentar llevarlos a la práctica producían la incomodidad de que algo no estaba funcionando.

Y en eso llegó el trabajo de Ismail-Beigi et al.², que, como agua de mayo, sirvió para racionalizar, que no racionar, la atención a la diabetes, al menos en lo que al control glucémico se refiere. Porque tiene que quedar muy claro que el aparente relajamiento en los objetivos en pacientes con largos años en la evolución de la diabetes, pacientes con comorbilidades importantes o con complicaciones presentes no procede de ese espíritu economicista que parece subyacer en muchas decisiones sanitarias en la actualidad, sino de la comprobación en estudios de rigor y prestigio académico de los efectos de un control glucémico estricto en ciertas circunstancias.

Como no hay rosas sin espinas, el algoritmo de la American Diabetes Association/European Association for the Study of

Diabetes adolece de una propuesta de actuación, si es que existe, para los pacientes poco motivados (¿podría hacerse una indicación terapéutica de la «entrevista motivacional?») y también para los que no tienen una situación sociofamiliar favorable (por decirlo con términos menos ingratos), con dificultades muchas veces insalvables de todo tipo; la más concreta, el acceso a los hipoglucemiantes por motivos económicos. ¿Nos atreveríamos a hacer una propuesta en esos casos evitando nuevos fármacos y nuevas insulinas, aun reconociendo el exceso de riesgo que ello supone? Pero seguro que es peor para esta población la abstención terapéutica o el incumplimiento sistemático que muchas veces se produce. En general, las situaciones que no pueden medirse con variables numéricas son difíciles de valorar, al no contar con adecuadas escalas validadas, y ante esa dificultad solemos ignorarlas³.

En este momento en que, como hemos señalado, la palabra «individualización» es un *top trending topic* y nadie se atreve a cuestionar sus bondades ni la dificultad de llevarla a la práctica de una manera rigurosa (evitando la subjetivización por parte de los sanitarios en los aspectos más difícilmente «medibles», como los últimos comentados), es de ley hacer un reconocimiento a los autores que nos permitieron asomarnos un poquito antes a esa ventana de conocimiento. Estoy convencido de que Ismail-Beigi también bebió en sus fuentes, por lo que su mención resulta imprescindible.

En primer lugar, anónimos, los pacientes, porque fueron sus diversas circunstancias clínicas y personales y algunas veces sus comentarios los que nos hicieron ver que el «café para todos» del 7 % no era útil. En los primeros momentos desconocíamos que era incluso peligroso.

También, tras la primera inquietud, resultaba al menos extraño la falta de interés por parte de los investigadores por analizar los resultados de los estudios de control glucémico sin tener en cuenta ni franjas de edad al menos, ni duración de la diabetes ni, más importante, franjas de hemoglobina glucosilada.

Aron et al.⁴ nos alertaban de los problemas de utilizar tan solo variables dicotómicas, así como de los cambios en los objetivos terapéuticos que muchas veces se proponían sin un rigor científico suficiente. Asimismo, se comenzó a valorar la importancia de las comorbilidades cuando hablábamos del beneficio del control glucémico estricto⁵.

Hayward nos dejó trabajos con unas ideas definitivas que enfatizaban la dificultad de aplicar los resultados de los estudios aleatorizados al paciente individual, de manera que resulta imprescindible la estratificación de riesgos (tabla 2)⁶.

También Huang et al.⁷ hacían hincapié en la disminución de beneficios del control glucémico estricto en casos de comorbilidad, orientando su área de interés hacia las personas mayores. Se interesaron por lo que supone la complejidad de los tratamientos y la necesidad de valorar las preferencias de los pacientes a la hora de indicarlos.

Montori⁸, cuando estas ideas estaban en fase de consolidación, atinó con su propuesta de medicina mínimamente disruptiva que valoró por vez primer el trabajo del paciente para el manejo de su enfermedad. Si su capacidad se ve superada por la complejidad del tratamiento se llega al desánimo y al incumplimiento terapéutico (figura 1).

El profesor Gale⁹, con el aval de su dilatada experiencia y su sentido crítico, cuestionaba la calidad y eficacia de las guías

de práctica clínica, un tótem para muchos, y ello nos animó también a intentar ser más críticos y realistas (figura 2).

Y así nos encontramos en estos tiempos difíciles, complejos, pero que suponen un atractivo reto al que nuestro algoritmo, modestamente, aspira hacer frente. Dicho algoritmo requerirá, tras la experiencia en su uso, las aportaciones de todos para hacerlo mejor y más útil.

Figura 1. Elementos a valorar en el paciente con una enfermedad crónica

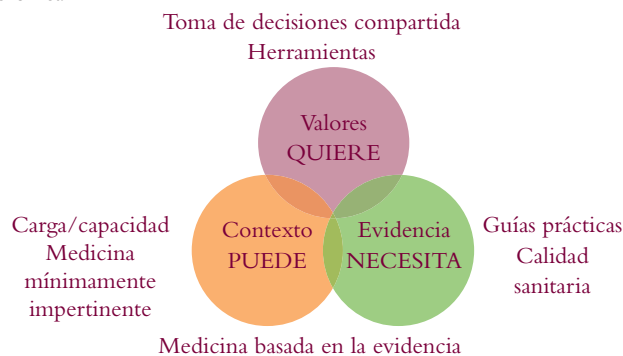


Tabla 2. Objetivos dicotómicos y deficiente manejo del paciente

La utilización de variables dicotómicas de buen o mal control puede llevar a prácticas incorrectas

- Usar los objetivos de tratamiento como medidas de calidad de manejo promueve el gasto inútil e incluso daños en algunos casos
- Utilizar variables dicotómicas de buen o mal control empeora el problema, porque no hay evidencias de su eficacia, ni siquiera estadística

«Para cualquier problema, hay una solución simple, clara y errónea» Menckes

Hayward R. Am J Manag Care 2007;13:126-8.

Figura 2. Posibles problemas de las guías de práctica clínica que no promueven la individualización (tomada de Gale⁹)

Las guías tienden a promover el sobretratamiento

Porque:

1. Estiman el riesgo poblacional y no el individual
2. Valoran mínimos beneficios
3. Consideran como enfermedad una disfunción
4. Ignoran los efectos secundarios de los tratamientos
5. Adolecen de sentido común



BIBLIOGRAFÍA

1. Millaruelo JM. Comunicación personal. 12 de junio de 2008. Esplús, Huesca.
2. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. Ann Intern Med 2011;154:554-9.
3. Östgren CJ, Sundström J, Svennblad B, Lohm L, Nilsson P, Johansson G. Associations of HbA1c and educational level with risk of cardiovascular events in 32,871 drug-treated patients with type 2 diabetes: a cohort study in primary care. Diabet Med 2013;30:e170-7.
4. Aron D, Rajan M, Pogach L. Summary measures of quality of diabetes care: comparison of continuous weighted performance measurement and dichotomous thresholds. Int J Qual Health Care 2007;19:29-36.
5. Pogach LM, Tiwari A, Maney M, Rajan M, Miller DR, Aron D. Should mitigating comorbidities be considered in assessing healthcare plan performance in achieving optimal glycemic control? Am J Manag Care 2007;13:133-40.
6. Kent DM, Hayward RA. Limitations of applying summary results of clinical trials to individual patients: the need for risk stratification. JAMA 2007;298:1209-12.
7. Huang ES, Zhang Q, Gandra N, Chin MH, Meltzer DO. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: a decision analysis. Ann Intern Med 2008;149:11-9.
8. May C, Montori VM, Mair FS. We need minimally disruptive medicine. BMJ 2009;339:b2803.
9. Gale E. Diabetes clinical guidelines. Useful in clinical practice? Congreso EASD Barcelona 2010. Comunicación (con autorización).

Fijando los objetivos individualizados del control glucémico

Los objetivos individualizados de nuestro algoritmo y su justificación

Francisco Javier Sangrós González

Médico de familia. Centro de Salud Torrero La Paz, Zaragoza. Red GDPS Aragón

Los objetivos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del recientemente publicado algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) de la redGDPS varían en función de la edad, de los años de evolución de la DM2 y de la comorbilidad¹. El objetivo general para los pacientes sin complicaciones y sin comorbilidades asociadas y con menos de 15 años de evolución se establece en el 7 % de HbA_{1c} . En presencia de complicaciones y con más de 15 años de evolución podríamos llegar al 8 % y en pacientes ancianos y con comorbilidades graves al 8,5 %².

La individualización de los objetivos (no solo de glucemia, sino también del resto de los factores de riesgo cardiovascular) debe ser el primer paso en la estrategia de tratamiento de cualquier paciente.

Las recomendaciones de la American Diabetes Association de 2014 también abogan por la individualización y señalan un objetivo general del 7 % de HbA_{1c} , que podría llegar a < 6,5 % en un reducido número de pacientes de reciente diagnóstico y sin comorbilidades³.

¿POR QUÉ ESTABLECER ESTOS OBJETIVOS?

En el primer apartado, pacientes con **DM2 menores de 65 años** y sin complicaciones o comorbilidades graves, el objetivo de HbA_{1c} es < 7 %.

La diabetes mellitus (DM) se caracteriza por la hiperglucemia, que tiene un papel importante en la fisiopatología de las complicaciones diabéticas a través de la glucación proteica y de la formación de productos de glucación avanzada. Ambos se acompañan de un incremento de la actividad de los radicales libres que contribuye al daño biomolecular de la DM⁴. Parece evidente que, cuantos más años se está expuesto a la hiperglucemia, más probabilidades existen de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.

El UKPDS 34⁵ nos mostró que los pacientes tratados con metformina de forma precoz tras el diagnóstico y con pocas complicaciones pueden beneficiarse de un tratamiento de control intensivo de la glucemia desde el inicio. Un resultado equivalente de control intensivo de la glucemia lo encontramos en un subgrupo del ACCORD, donde los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa pueden tener un riesgo de eventos menor que aquellos que ya padecían enfermedad cardiovascular^{6,7}.

El estudio UKPDS 80 nos enseñó el llamado «efecto legado»: un buen control en los estadios iniciales tiene repercusión a largo plazo (a pesar de que con el paso de los años las cifras de HbA_{1c} de los grupos de tratamiento intensivo y convencional tienden a solaparse)⁸.

¿Con qué niveles de HbA_{1c} se consiguieron los anteriores resultados? El valor medio de HbA_{1c} que se alcanzó en el grupo de tratamiento intensivo del estudio UKPDS fue del 7,0 % (6,2-8,2 %), frente al 7,9 % (6,9-8,8 %) en el grupo de tratamiento estándar⁹.

En el estudio DCCT los pacientes del grupo intensivo tuvieron una glucemia media de 155 ± 30 mg/dl frente a 231 ± 55 mg/dl en el grupo estándar¹⁰.

LOS PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 MAYORES DE 75 AÑOS

Por un lado, tenemos a los pacientes con diagnóstico de DM en la juventud o en la edad media que llegan a ser ancianos después de muchos años de evolución de la enfermedad y, por lógica, con complicaciones asociadas, y, por otro, a los que se les diagnostica DM cuando ya son ancianos. En estos, es posible que las complicaciones propias de la DM no lleguen a desarrollarse.

Los ancianos tienen mayor comorbilidad que los jóvenes y, a su vez, los ancianos diabéticos padecen más enfermedades asociadas que los que no los son¹¹.

A la hora de establecer objetivos de HbA_{1c} para los pacientes ancianos, la guía de la International Diabetes Federation¹² establece tres situaciones diferentes: paciente independiente, dependiente (frágil y con demencia) y paciente al final de su vida. Los objetivos de tratamiento vendrán determinados por la capacidad funcional del paciente y se establecen entre el 7 y el 7,5 % de HbA_{1c} para los pacientes funcionalmente independientes hasta el 8,5 % para los pacientes frágiles o con demencia. En los pacientes terminales o que están al final de su vida el objetivo sería evitar la hiperglucemia sintomática. Objetivos similares son propuestos por el consenso europeo para el tratamiento del paciente anciano con DM y otras guías que abordan el tema¹³.

DIABETES MELLITUS TIPO 2 DE LARGA EVOLUCIÓN Y CON COMORBILIDAD GRAVE ASOCIADA

Los resultados de los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT y los metaanálisis que aparecieron tras su publicación nos han enseñado que el control intensivo de la glucemia no se ha traducido en una disminución de la enfermedad cardiovascular en el grupo de pacientes con DM2 de larga evolución (la antigüedad de la DM2 osciló entre los 8 y los 11,5 años) y comorbilidades asociadas (antecedentes de enfermedad cardiovascular entre el 32 % del estudio ADVANCE y el 40 % del estudio VADT)¹⁴.

Este grupo de pacientes debe tener un objetivo del HbA_{1c} siempre mayor del 7 %. El límite superior dependerá de la edad y de la gravedad de la comorbilidad¹⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en URL: <http://www.redgdps.org/>.
2. Ismail-Beigi F, Moghissi E, Tiktin M, Hirsch IB, Inzucchi SE, Genuth S. Individualizing glycemic targets in type 2 diabetes mellitus: implications of recent clinical trials. *Ann Intern Med* 2011;154:554-9.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37(Suppl 1):S14-80.
4. Ahmed N. Advanced glycation endproducts-role in pathology of diabetic complications. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;67(1):3-21.
5. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-6.
6. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.
7. Montori V, Fernández-Balsells M. Glycemic control in type 2 diabetes: time for an evidence-based about-face? *Ann Intern Med* 2009;150:803-8.
8. Holman R, Paul S, Bethel MA, Matthews D, Neil A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89.
9. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet* 1998;352(9131):837-53.
10. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
11. Cigolle CT, Lee PG, Langa KM, Lee YY, Tian Z, Blaum CS. Geriatric conditions develop in middle-aged adults with diabetes. *J Gen Intern Med* 2011;26(3):272-9.
12. IDF Working Group. International Diabetes Federation Managing Older People with Type 2 Diabetes Global Guideline. International Diabetes Federation; 2013.
13. Sinclair A, Morley JE, Rodríguez-Mañas L, Paolisso G, Bayer T, Zeyfang A, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13(6):497-502.
14. Skyler J, Bergenstal R, Bonow R, Buse J, Deedwania P, Gale E, et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VADT diabetes trials. *Diabetes Care* 2009;32(1):187-92.
15. Ma J, Yang W, Fang N, Zhu W, Wei M. The association between intensive glycemic control and vascular complications in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009;19(9):596-603.

El uso de insulina en el nuevo algoritmo de la redGDPS

Manel Mata Cases

Centro de Atención Primaria La Mina, Sant Adrià de Besòs (Barcelona). Miembro del Grup d'Estudi de la Diabetis en Atenció Primària (GEDAPS) de la Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFIC) y de la redGDPS

La insulina es un fármaco fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2¹⁻⁵. En la historia natural de la enfermedad, el tratamiento con insulina es necesario en las fases avanzadas del proceso, en las que la secreción endógena de insulina es insuficiente para mantener un control glucémico adecuado, pero también en algunos casos en el momento del diagnóstico, en episodios de descompensación hiperglucémica, durante enfermedades intercurrentes y en la gestación¹⁻⁵.

TRATAMIENTO INSULÍNICO EN EL NUEVO ALGORITMO DE LA REDGDPS

El nuevo algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia de la redGDPS sitúa la insulina en el centro cuando fallan los escalones previos, pero también en cualquier momento de la evolución de la enfermedad en que la presencia de síntomas o la intensidad de la hiperglucemia así lo requieren⁵. De este modo, si con la monoterapia con metformina no se consigue el objetivo de control, se añadirá un segundo fármaco oral, y se deberá individualizar la elección; si no se alcanza el objetivo con dos fármacos, se añadirá un tercer fármaco oral, insulina basal o un agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1 (arGLP1)⁵. Por tanto, se pone al mismo nivel la insulinización, el tercer fármaco oral y el arGLP1, por lo que nuevamente corresponde al clínico tomar una decisión en función de las características del paciente. En la mitad superior del algoritmo se establecen las opciones terapéuticas en función del grado de hiperglucemia (valores de glucemia basal media o hemoglobina glucosilada [HbA_{1c}]). Así por ejemplo, con valores de HbA_{1c} > 8 % el algoritmo recomienda la insulinización si el paciente está muy sintomático o hay pérdida de peso, preferiblemente con una dosis basal asociada a metformina⁵. Además, en la mitad inferior del algoritmo se establece la prioridad de tratamientos en función de la situación clínica predominante para ayudar en la elección. En casos de insuficiencia renal grave, debe evitarse la metformina, por lo que una alternativa adecuada sería la prescripción de un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 y,

posteriormente, asociar repaglinida, pioglitazona o insulina. En cambio, en los pacientes ancianos o frágiles, la insulina queda en un tercer nivel y con unos objetivos menos estrictos, de manera que, hasta que no se supera el 8,5 % o el paciente está muy sintomático, se puede posponer la insulinización. Además, es necesario que el paciente o la familia sean capaces de asumir la complejidad del tratamiento y el manejo del riesgo potencial de hipoglucemias.

Por último, en casos con obesidad de grado 2 (índice de masa corporal [IMC] > 35 kg/m²), el algoritmo propone la combinación de metformina con un arGLP1 o un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 y, nuevamente, en tercer lugar, la insulina.

INSULINAS HUMANAS FRENTE A ANÁLOGOS DE INSULINA

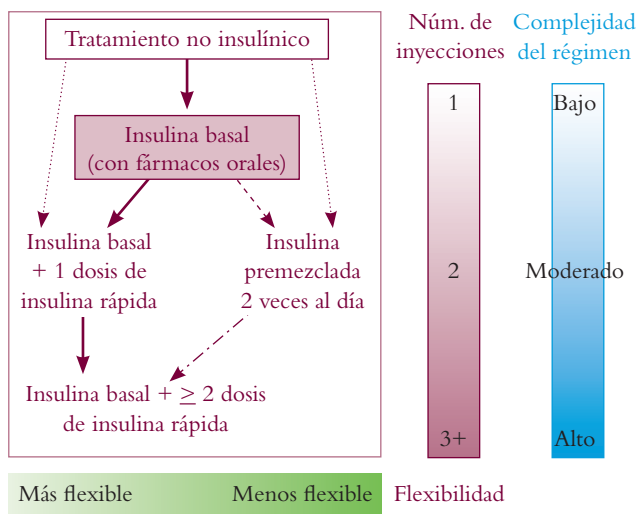
En los últimos años se han incorporado los análogos de la insulina, obtenidos por procesos de modificación genética como alternativa a las insulinas humanas. Las ventajas de los análogos de insulina con respecto a las insulinas humanas son fundamentalmente su distinto perfil de acción y el menor riesgo de hipoglucemia. Los análogos rápidos (lispro, aspart y glulisina) tienen una acción más breve que la insulina rápida y más similar al pico de secreción fisiológico que se genera tras una comida, y se asocian a un menor riesgo de hipoglucemia en los períodos interprandiales. Por su parte, los análogos de acción prolongada (glargina y detemir), además de una duración mayor que la *neutral protamine Hagedorn* (NPH), tienen un perfil de acción más plano, sin picos, que simula mejor la secreción basal de insulina. La mayoría de ensayos clínicos coincide en destacar que los análogos de acción prolongada provocan menos hipoglucemias (especialmente nocturnas) que la NPH, sin que haya diferencias en la reducción de la HbA_{1c}. También se ha descrito una menor variabilidad en su perfil de acción día a día y, en el caso de la detemir, un menor aumento de peso. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la detemir es menos potente y, tal como

se ha visto en los ensayos clínicos en comparación con glargina y NPH, es necesaria una dosis diaria mayor (entre un 20 y un 30 %) para conseguir un control glucémico similar, lo que hace que el coste final del tratamiento sea superior. Por último, debido a su menor coste, las guías siguen considerando la NPH la insulina con más experiencia de uso y por su menor coste es la recomendada por algunas guías de práctica clínica. Utilizada como inicio a la insulinización mediante una dosis nocturna, combinada con la toma de antidiabéticos orales. Su perfil de acción hace necesario administrarla 45 minutos antes de una comida para el control de las glucemias posprandiales y valorar a las 4-6 horas la necesidad de suplementos de hidratos de carbono para prevenir las hipoglucemias. Los análogos de acción prolongada (glargina y detemir) tienen una curva de acción prácticamente plana, menor variabilidad en la absorción y producen menos hipoglucemias nocturnas que la NPH, pero su coste es mayor. Útiles ante hipoglucemias nocturnas que no se han podido corregir modificando la pauta de NPH o NPL. También indicadas en personas ancianas o que viven solas y requieren un cuidador para su administración, ya que glargina se puede administrar en cualquier momento del día, siempre que sea a la misma hora. Detemir tiene menor duración que glargina, por lo que se puede requerir dos inyecciones al día o dosis mayores que NPH, NPL o glargina.

PAUTA DE INSULINIZACIÓN

Actualmente, la insulinización con una dosis de insulina basal (habitualmente por la noche) manteniendo los anti-

Figura 1. Estrategia de insulinización en la diabetes mellitus tipo 2. Documento de consenso de la American Diabetes Association y la European Association for the Study of Diabetes (2012)¹



diabéticos orales es la forma recomendada de inicio de la insulinización en todas las guías y documentos de consenso¹⁻⁵ (figura 1). Dada la sencillez de la pauta, cada vez es más frecuente que sea el médico de Atención Primaria el que inicie la insulinización. Sin embargo, tal como muestran diferentes ensayos clínicos, la reducción de HbA_{1c} obtenida con la insulinización es de alrededor del 1 %, y solo la mitad de estos pacientes consigue un control glucémico adecuado tras la insulinización², por lo que se deben reconocer las limitaciones de esta pauta. Así, en un reciente estudio observacional a partir de una base de datos poblacional británica (The Health Improvement Network [THIN]), la reducción de la HbA_{1c} obtenida con la insulinización (un 52 % basal) fue del -1,3 %, con un incremento de peso medio de solo 0,9 kg, pero únicamente un 17 % de pacientes alcanzó el objetivo de HbA_{1c} < 7 %, ya que la HbA_{1c} media en el momento de la insulinización era del 9,6 %⁶. Además, aunque haya una respuesta inicial adecuada, conforme progresa la enfermedad puede ser necesario pasar a formas más complejas de insulino terapia cuando no se logra un control acorde con los objetivos glucémicos individualizados en cada paciente¹⁻⁵. Es en este momento en el que con frecuencia se plantean dificultades a los profesionales de Atención Primaria y muchas veces se retrasa la decisión de intensificar manteniendo un control glucémico inadecuado durante largos períodos de tiempo (inercia terapéutica)². En estos casos se debería intentar conseguir normalizar primero la glucemia basal antes de proceder a intensificar el tratamiento añadiendo insulina antes de las comidas¹. La existencia de diferentes tipos de insulina y dispositivos para administrarla, la necesidad de numerosas determinaciones de glucemia en sangre capilar (autoanálisis) para ajustar la dosis según escalas móviles y la existencia de un razonable temor a la posibilidad de hipoglucemias e incremento de peso contribuyen a la falta de intensificación². Finalmente, el rechazo de los pacientes al pinchazo y la falta de cumplimiento con la dieta o el ejercicio, que sirve de excusa para dar una nueva oportunidad al paciente, también contribuyen al retraso en la insulinización.

INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO EN PACIENTES TRATADOS CON INSULINA BASAL

Hasta la aparición de los análogos retardados, la pauta de intensificación más utilizada en nuestro país tras el inicio con NPH nocturna era la de dos inyecciones de insulina NPH o de una mezcla de NPH y rápida/análogo rápido (20-30 % de rápida). Estas pautas presentan el inconveniente de la necesidad de ingerir suplementos de hidratos de carbono unas tres horas después de la administración para prevenir las hipoglucemias y el consiguiente aumento de

peso, que es superior al de otras pautas más modernas. Para evitar esto, en los últimos años, siguiendo las recomendaciones del consenso de tratamiento de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹, se sugiere añadir una dosis de insulina rápida/análogo rápido en la comida principal (pauta basal plus) como primer paso para, posteriormente, pasar a añadir progresivamente una segunda o tercera dosis prandiales (pauta bolo basal) y, como alternativa, el uso de dos dosis de insulina premezclada¹.

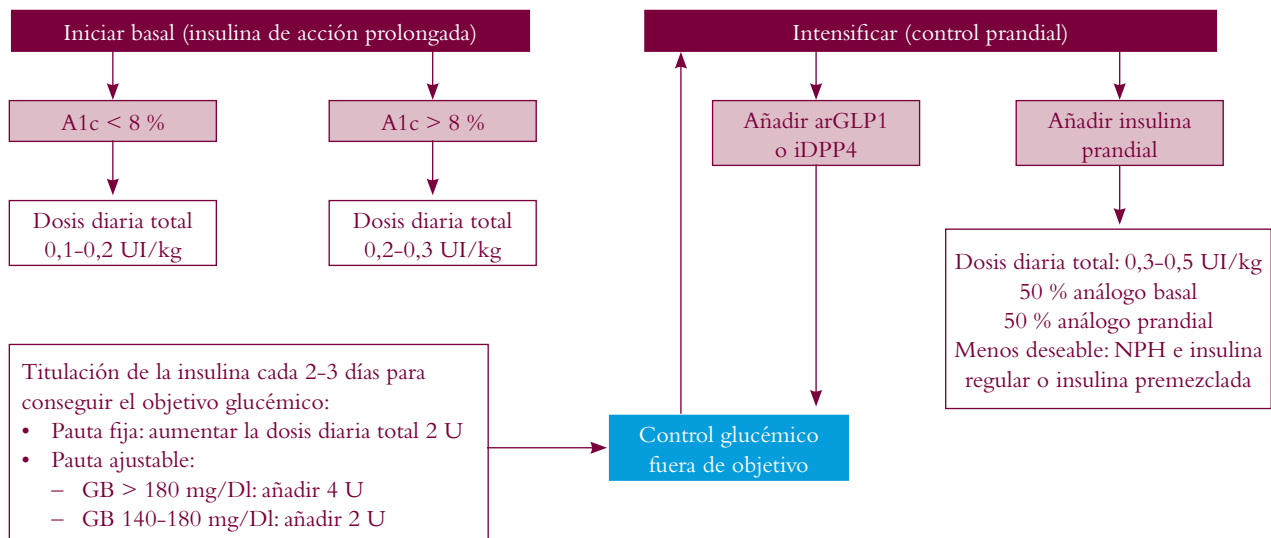
Las pautas intensificadas, como la de tres dosis de rápida/análogo rápido antes de las comidas junto con una o dos inyecciones de NPH o una dosis de análogo retardado (bolo basal) o la de tres inyecciones de mixta (30 o 50 % de rápida), se suelen reservar para los pacientes más jóvenes que tienen una buena esperanza de vida y que estén dispuestos a implicarse en un tratamiento tan complejo. El principal inconveniente de las pautas con múltiples dosis de insulina es el mayor coste, la necesidad de numerosos controles de glucemia capilar para ajustar las dosis y el mayor riesgo de hipoglucemias graves e incremento de peso. En un reciente estudio observacional prospectivo a partir de la THIN, la reducción de la HbA_{1c} obtenida con la adición de insulina prandial fue del -0,7 %, mientras que con el cambio a insulina premezclada fue del -1,1 %, y se destacaba que tras un seguimiento medio de 2,9 años en un 60 % de pacientes tratados con insulina basal no se intensificó el tratamiento a pesar de presentar una HbA_{1c} media del 8,4 %⁷.

ALTERNATIVA A LA INSULINIZACIÓN CON MÚLTIPLES DOSIS: LA ASOCIACIÓN DE INSULINA BASAL CON UN AGONISTA DEL RECEPTOR DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN 1

Actualmente, ante un paciente tratado con insulina basal y control deficiente, se ha planteado la posibilidad de elegir entre dos opciones terapéuticas: añadir una o más dosis de insulina prandial o un arGLP1 tal como propone la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AACE) en su algoritmo para añadir o intensificar la insulina (figura 2)⁴. Los arGLP1 actúan aumentando la secreción de insulina y frenando la producción hepática de glucosa (glucagón), y al mismo tiempo retardan el vaciamiento gástrico y reducen el apetito hipotalámico, lo que los hace especialmente atractivos en pacientes obesos^{8,9}. La elección de una u otra pauta se puede realizar teniendo en cuenta dos factores: el peso del paciente y el valor de la HbA_{1c} que presenta, de tal manera que aquellos pacientes con una obesidad marcada y elevaciones moderadas de HbA_{1c} serían los candidatos ideales para recibir tratamiento con un arGLP1, mientras que aquellos con normopeso o un sobrepeso moderado, valores más elevados de HbA_{1c} o insuficiencia renal moderada-grave serían candidatos a recibir tratamiento con varias inyecciones de insulina.

Diferentes estudios han mostrado reducciones de la HbA_{1c} de alrededor del 1 % y pérdidas de peso medias de

Figura 2. Algoritmo para el inicio y la intensificación de la insulinización según la propuesta de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos 2013⁴



arGLP1: agonista del receptor del péptido similar al glucagón 1; GB: glucemia basal; iDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4; NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

Elaborado a partir de Garber AJ, et al. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl 2):1-48.

Figura 3. Intensificación en pacientes tratados con insulina basal: analogos de GLP1 frente a insulina rápida

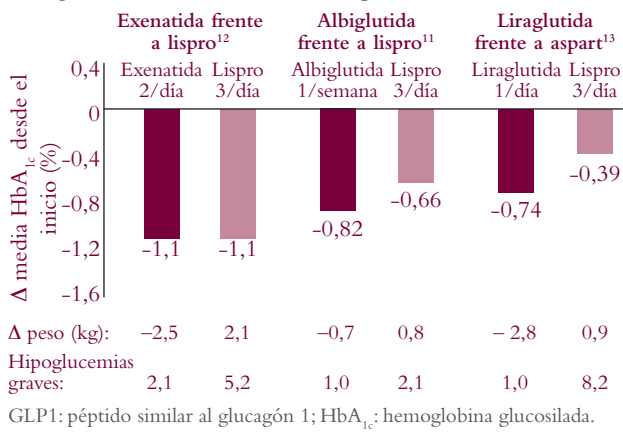
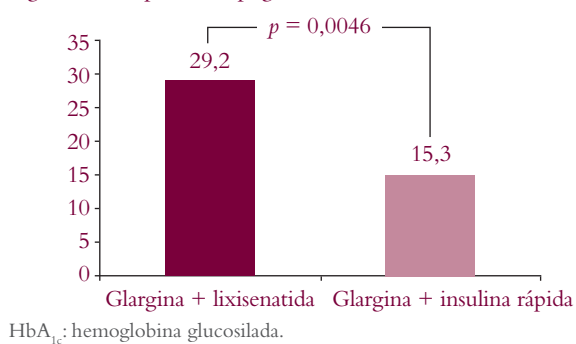


Figura 4. Adición de lixisenatida en comparación con la adición de insulina rápida en pacientes tratados con insulina basal¹⁴

Porcentaje (%) de pacientes que consiguen una HbA_{1c} < 7 % sin ganancia de peso ni hipoglucemias sintomáticas documentadas



3,5-4 kg con los arGLP1 (exenatida diaria, exenatida semanal, liraglutida y lixisenatida) en comparación con la insulinización con una o dos inyecciones de insulina (glargina y detemir, respectivamente)⁸⁻¹⁰. Recientemente, se han publicado tres ensayos clínicos que comparan la adición de un arGLP1 (exenatida, albiglutida y liraglutida) frente a la adición de insulina rápida prandial (lispro o aspart) en pacientes tratados previamente con una insulina basal¹¹⁻¹³ (figura 3). También en un reciente análisis de cinco ensayos clínicos se comparó la adición de lixisenatida frente a la adición de una dosis de insulina rápida en pacientes tratados con insulina basal, y se observó que el porcentaje de pacientes que consiguen una HbA_{1c} < 7 % sin ganancia de peso ni hipoglucemias sintomáticas documentadas fue superior con lixisenatida (el 29,2 frente al 15,3 %)¹⁴ (figura 4). Por último, un metaanálisis reciente ha mostrado que frente a las pautas bolo basal, la suma de un arGLP1 se acompaña de una reducción adicional de HbA_{1c} del -0,1 % (-0,17 a -0,02), con un menor riesgo relativo de hipoglucemia (0,67; 0,56 a 0,80) y con una reducción media de peso de 5,66 kg (-9,8 a -1,51)⁸.

Así pues, además de una reducción de HbA_{1c} similar, las principales ventajas de la adición de un arGLP1 serían la menor complejidad de la pauta, la ausencia de necesidad de ajuste de dosis o de incrementar el número de determinaciones de autoanálisis, el menor riesgo de hipoglucemias graves y el menor incremento, o incluso reducción, de peso⁹. Aparte de su efecto sobre el peso y la glucemia, se han observado otros efectos favorables tales como ligeros descensos de la presión arterial y una mejora del patrón lipídico con reducción del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad y de los triglicéridos¹⁰. Asimismo, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular presentan un perfil favorable, por lo que están en marcha ensayos clínicos a largo plazo con la finalidad de confirmar o no sus posibles beneficios. Por otro lado, también hay que señalar los efectos potencialmente adversos de los arGLP1, como son las náuseas al inicio del tratamiento (que raramente llevan a su suspensión) y el riesgo de desarrollo de pancreatitis, aunque no parece ser muy diferente del de otros antidiabéticos⁸⁻¹⁰. Además, no se recomienda su uso en la insuficiencia renal moderada-grave. La exenatida diaria y la lixisenatida tienen una acción principalmente posprandial, y la liraglutida y la exenatida semanal, principalmente basal, por lo que se podría individualizar la elección según el perfil del paciente⁵. De esta manera, en pacientes con una glucemia basal controlada, teóricamente sería preferible la adición de lixisenatida, ya que contribuiría a mejorar el control después de las comidas y tendría un efecto complementario al de la insulina basal^{8,9}. La necesidad de dos inyecciones diarias de exenatida es menos práctica y hace preferible la prescripción de lixisenatida. Sin embargo, no disponemos de ensayos clínicos que muestren la superioridad de una u otra en pacientes tratados con insulina^{8,9}.

Finalmente, a la hora de prescribir arGLP1 en pacientes tratados con insulina, debemos tener en cuenta que están aprobados con ciertas limitaciones: la exenatida diaria y la lixisenatida están autorizadas para agregar a insulina glargina; sin embargo, en el caso de la liraglutida, de momento la autorización es para añadir insulina detemir en pacientes tratados con liraglutida. Además, en nuestro país solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes con un IMC mayor de 30 kg/m², por lo que su uso queda prácticamente restringido a los pacientes con obesidad. Por razones de coste-efectividad, las autoridades sanitarias británicas (National Institute for Health and Care Excellence) recomiendan restringir su utilización a pacientes con un IMC > 35 kg/m² y suspenderlos en aquellos pacientes en los que a los seis meses de iniciado el tratamiento no se alcanza una reducción de la HbA_{1c} superior al 1 % y una pérdida de peso superior al 3 %³, lo que se ha recogido también en el algoritmo de la redGDPS⁵.

PUNTOS CLAVE

- La insulina es un fármaco fundamental en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 y puede ser necesario en cualquier momento de la enfermedad.
- La insulización con una dosis de insulina basal constituye la pauta de elección cuando el control es insuficiente con dos o más antidiabéticos no insulínicos.

- La adición de insulina basal consigue un buen control glucémico en algo más del 50 % de casos; en el resto se suele necesitar la adición de insulina prandial.
- En pacientes obesos, cuando el control es insuficiente con insulina basal, se debe considerar valorar la adición de un arGLP1 en vez de insulina prandial, debido a su similar eficacia y menor riesgo de hipoglucemias e incremento de peso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35(6):1364-79.
2. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37:1499-508.
3. National Institute for Clinical Excellence NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents. 2009. Disponible en: URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG87ShortGuideline.pdf>.
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists. AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013. *Endocr Pract* 2013;19(2):327-36.
5. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós J; en nombre de la RedGDPS. Recomendaciones para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. 2014. Disponible en: URL: <http://www.redgdps.org/index.php?idregistro=948>.
6. Blak BT, Smith HT, Hards M, Maguire A, Gimeno V. A retrospective database study of insulin initiation in patients with type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med* 2012;29(8):e191-8.
7. Blak BT, Smith HT, Hards M, Curtis BH, Ivanyi T. Optimization of insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: beyond basal insulin. *Diabet Med* 2012;29(7):e13-20.
8. 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. [Epub ahead of print]
9. Ahrén B. Insulin plus incretin: a glucose-lowering strategy for type 2-diabetes. *World J Diabetes* 2014;5(1):40-51.
10. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeve HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2013;3(1).
11. Rosenstock J, Fonseca VA, Gross JL, Ratner RE, Ahrén B, Chow FC, et al.; Harmony 6 Study Group. Advancing basal insulin replacement in type 2 diabetes inadequately controlled with insulin glargine plus oral agents: a comparison of adding albiglutide, a weekly GLP-1 receptor agonist, versus thrice-daily prandial insulin lispro. *Diabetes Care* 2014;37(8):2317-25.
12. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al; for the 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(10):2763-73.
13. Mathieu C, Rodbard HW, Cariou B, Handelsman Y, Philis-Tsimikas A, Ocampo Francisco AM, et al; BEGIN:VICTOZA ADD-ON (NN1250-3948) study group. A comparison of adding liraglutide versus a single daily dose of insulin aspart to insulin degludec in subjects with type 2 diabetes (BEGIN: VICTOZA ADD-ON). *Diabetes Obes Metab* 2014;16(7):636-44.
14. Raccach D, Lin J, Wang E, Germé M, Perfetti R, Bonadonna RC, et al. Once-daily prandial lixisenatide versus once-daily rapid-acting insulin in patients with type 2 diabetes mellitus insufficiently controlled with basal insulin: analysis of data from five randomized, controlled trials. *J Diabetes Complications* 2014;28(1):40-4.

Esquemas de inicio de insulinización, ajuste de dosis e intensificación de insulina

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia. Centro de Salud de Porriño, Pontevedra. Miembro de la redGDPS

En el nuevo algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS se reserva el uso de insulina en dos situaciones: al inicio de la enfermedad, de forma habitualmente temporal, en aquellos pacientes con elevaciones glucémicas importantes y muy sintomáticos, así como en las fases más avanzadas de la enfermedad cuando ya no es posible alcanzar el objetivo de control glucémico con el tratamiento no insulínico.

Actualmente, se recomienda iniciar la insulinización con una dosis de insulina basal, manteniendo la metformina. Cuando esto ya no es suficiente, es preciso añadir insulina rápida, ya sea en una pauta basal plus, basal bolo o mediante la utilización de insulinas premezcladas.

A continuación intentaremos explicar brevemente el procedimiento de manejo de todas estas pautas.

CONDICIONES PREVIAS A LA INSULINIZACIÓN (EDUCACIÓN TERAPÉUTICA)

Antes de instaurar el tratamiento con insulina es preciso que el paciente o su cuidador aprendan una serie de contenidos sin los cuales no será posible un tratamiento adecuado; por este motivo, la educación terapéutica en diabetes y la colaboración entre médico, enfermera y paciente son cruciales para conseguir los objetivos propuestos con el tratamiento con insulina. Los contenidos educativos deben centrarse sobre todo en los siguientes puntos:

- **Técnica y utilidad de los autocontroles de glucemia capilar.** Para realizar el ajuste de la dosis de insulina es preciso conocer los valores de glucemia a lo largo del día, por lo que es recomendable que los pacientes aprendan la técnica para determinarla mediante el uso de glucómetros. Además, debemos enseñar al paciente en qué horario debe realizar las determinaciones, lo cual

dependerá sobre todo de la pauta de insulina que reciba. También podremos enseñarle a realizar los ajustes en el tratamiento dependiendo del resultado obtenido.

- **Técnica de manejo de la insulina.** Antes de que el paciente inicie la administración de insulina es imprescindible que aprenda a manejar el dispositivo (colocar la aguja, purgarla, seleccionar las unidades de insulina, etc.) y que conozca cómo se debe realizar la punción, en qué zonas del cuerpo y la necesidad de ir rotando el lugar en que se realizará cada punción.
- **Dieta por raciones.** La cantidad de insulina que se administrará dependerá, al menos en parte, de la cantidad de raciones de hidratos de carbono que ingiera el paciente a lo largo del día. Esto es de especial importancia en aquellos casos en que se utiliza insulina rápida en la terapia, ya que la dosis necesaria variará según la cantidad de hidratos de carbono de la ingesta en que se administra. Por ello, los pacientes deben aprender qué alimentos contienen hidratos de carbono en su composición y cómo cuantificarlos.
- **Reconocer y tratar las hipoglucemias.** Debido a que la insulina es una terapia que en algún momento puede producir hipoglucemias, los pacientes y sus convivientes deben aprender a prevenirlas, reconocerlas y tratarlas.

PAUTAS DE INSULINIZACIÓN

En la actualidad se recomiendan varias pautas de administración de la terapia insulínica, por lo que se utilizará aquella que sea la más adecuada dependiendo de las características de cada paciente. En la figura 1 de la página 12 se pueden ver de forma esquemática las recomendaciones del consenso de la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD)¹.

Administración de una dosis de insulina basal

Es la pauta inicial de elección en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 cuando ya no se consigue controlar con otros antidiabéticos. En esta pauta se añade al tratamiento con metformina una dosis de insulina intermedia (*neutral protamine Hagedorn* o *neutral protamine lispro*) antes de acostarse o una dosis de insulina prolongada (glargina o detemir) a cualquier hora². Se puede comenzar con una dosis de insulina de 10 UI o también 0,2 UI/kg/día.

A continuación, habrá que ajustar progresivamente la dosis de insulina hasta conseguir un buen control. El parámetro que nos va a dirigir en este proceso es el valor de la glucemia capilar en ayunas, que será medido por el paciente mediante la realización de autocontroles³.

Las modificaciones en el tratamiento insulínico se recomienda realizarlas lenta y progresivamente, por lo que el paciente aumentará la dosis inicial de insulina en 2 UI cada tres días hasta conseguir que la glucemia en ayunas sea inferior a 130 mg/dl. Si los valores de partida están muy alterados (glucemia ayunas > 180 mg/dl), se incrementará la dosis en 4 UI cada tres días (figura 1).

Al cabo de tres meses de haber ajustado la dosis de insulina se determinará la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Si su valor es menor del 7,5 %, se mantendrá el tratamiento. Si su valor es mayor del 7,5 %, se realizará un perfil glucémico con seis mediciones (antes y dos horas después del desayuno, comida y cena) en dos días diferentes (un día de semana y otro de fin de semana), con el fin de buscar, sobre todo, la existencia de episodios de hiperglucemia posprandial, lo cual requeriría la administración de múltiples dosis de insulina para su buen control⁴, aunque en pacientes con obesidad también podría valorarse la adición de un arGLP1.

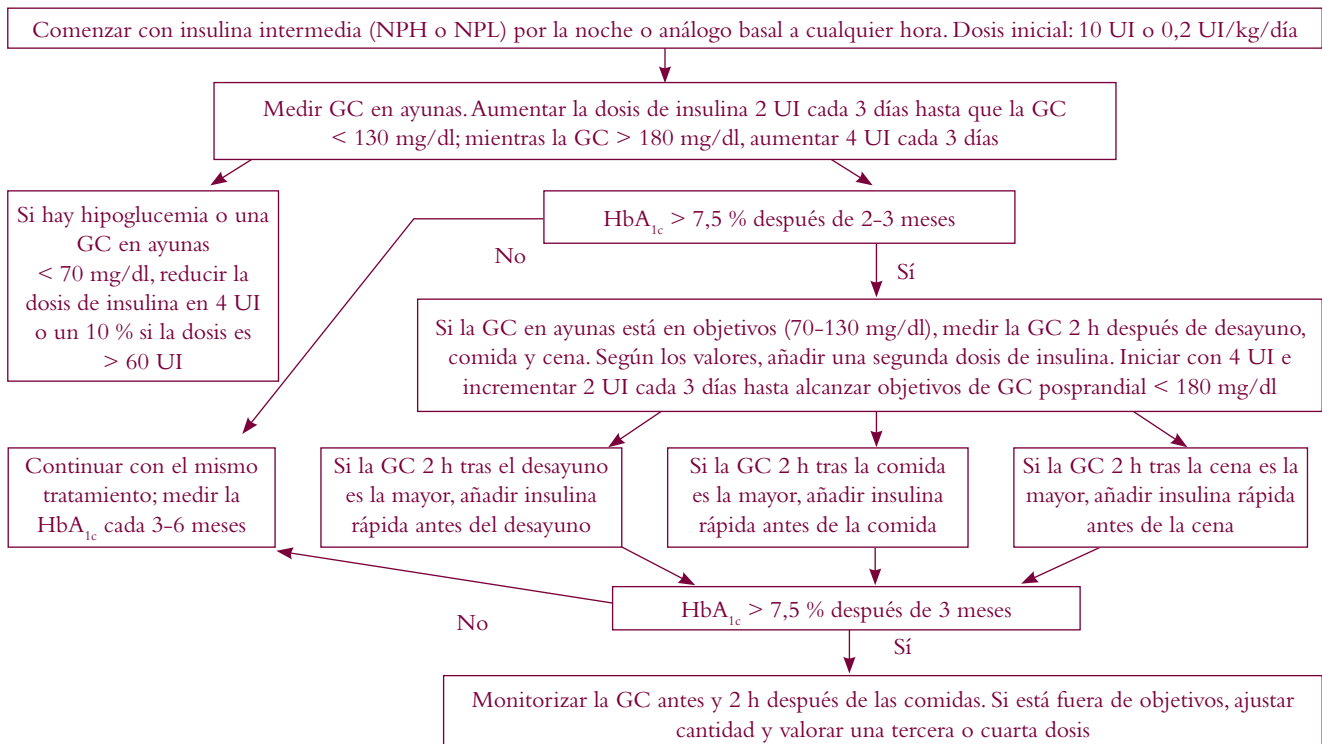
En cuanto al tratamiento antidiabético que recibía el paciente antes de iniciar el tratamiento con insulina, se recomienda continuar siempre que sea posible con la metformina, de forma que se puede retirar el resto de tratamientos.

En la tabla 1 figuran las insulinas comercializadas en España.

Administración de múltiples dosis de insulina

En aquellos pacientes en los que no se consiga un adecuado control con la administración de una dosis de insulina

Figura 1. Algoritmo de inicio y ajuste de dosis del tratamiento insulínico para pacientes con diabetes mellitus tipo 2



ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; GC: glucemia capilar; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: *neutral protamine lispro*.

Tabla 1. Insulinas comercializadas en España (2014)

Insulina		Viales	Jeringa precargada (bolígrafos)	Inicio	Pico máximo	Duración	Aspecto	
Prandiales	Ultrarrápidas	Aspart	NovoRapid FlexPen®	10-15 min	1-2 h	3-5 h	Claro	
		Lispro	Humalog®					Humalog KwikPen®
	Glulisina	Apidra®	Apidra Solostar®					
	Rápida	Actrapid® Humulina Regular®	Actrapid Innolet®	30 min	2-4 h	6 h	Claro	
Basales	Intermedias	NPH	Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio
		NPL		Humalog Basal KwikPen®	1-2 h	4-8 h	12 h	Turbio
	Prolongadas	Glargina	Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro
		Detemir		Levemir FlexPen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro
Mezclas	Rápida + NPH	Mixtard 30® Humulina 30/70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30/70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio	
	Aspart + NPA*		NovoMix 30 FlexPen® NovoMix 50 FlexPen® NovoMix 70 FlexPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	
	Lispro + NPL		Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio	

NPA: *neutral protamine aspart*; NPH: *neutral protamine Hagedorn*; NPL: *neutral protamine lispro*.

* NPA es un análogo de acción intermedia que no existe comercializado por sí mismo, pero sí en esta mezcla. Su perfil es como el de NPH y NPL.

basal será preciso utilizar múltiples dosis de insulina. Existen diversas pautas que describiremos a continuación.

Terapia basal plus

Es la pauta de intensificación del tratamiento con insulina recomendada de manera preferente por el consenso de la ADA y la EASD¹. Consiste en la adición de una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida del día en que la glucemia posprandial sea más elevada, según los valores de los autocontroles de glucemia. Esta pauta se utilizará en pacientes previamente tratados con una dosis de insulina basal y mal control glucémico a pesar de haber ajustado la dosis de insulina.

Para saber cuál es la glucemia posprandial más elevada el paciente realizará la determinación de dos perfiles glucémicos de seis puntos (antes y dos horas después de desayuno, comida y cena) en dos días diferentes (uno de semana y otro de fin de semana).

Una vez detectada la glucemia posprandial más elevada se le indicará al paciente que se administre una dosis de insulina rápida o ultrarrápida en la comida correspondiente. Se comenzará con 4 UI y se aumentará la dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial de esa comida sea menor de 180 mg/dl.

A continuación se esperará de dos a tres meses para realizar una determinación de HbA_{1c} con el fin de valorar el control glucémico. Si su valor es menor del 7,5 % se mantendrá la pauta actual; en caso contrario, será necesario añadir una segunda dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que tenga la glucemia posprandial más elevada, por lo que de nuevo se deberá realizar dos perfiles glucémicos de seis puntos. Se comenzará nuevamente con 4 UI y se aumentará su dosis en 2 UI cada tres días hasta que la glucemia posprandial correspondiente sea menor de 180 mg/dl. De nuevo se esperará de dos a tres meses para determinar la HbA_{1c} y, si su valor persiste por encima del 7,5 %, se añadirá una tercera dosis de insulina rápida o ultrarrápida en aquella comida que aún no la tenía, procediendo de igual manera que en los casos anteriores⁵.

En la figura 1 podemos ver el algoritmo que esquematiza de forma gráfica las recomendaciones de inicio y ajuste de insulina mediante la utilización de la terapia basal plus⁶.

Tratamiento con insulinas premezcladas

En aquellos casos en que no se consiga un control glucémico adecuado con una dosis de insulina basal, sobre todo a expensas de una elevación de las glucemias posprandiales, la utilización de insulinas premezcladas puede ser una opción adecuada⁷.

Las insulinas premezcladas suelen utilizarse en dos dosis: una al desayuno y otra a la cena. Inicialmente, se dividirá la dosis de insulina basal que recibía el paciente de manera que se administrará en forma de insulina premezclada la mitad de la dosis al desayuno y la otra mitad a la cena. Es mejor comenzar por una mezcla con un porcentaje de insulina rápida bajo (del 25 o el 30 %). La dosis de insulina matutina se ajustará en función de la glucemia antes de la cena y la dosis de insulina de la cena por la glucemia antes del desayuno, de manera que se aumentarán sus dosis en 2 UI cada tres días hasta que los valores de glucemia antes de desayuno y cena sean menores de 130 mg/dl. Posteriormente, monitorizaremos las glucemias posprandiales del desayuno y de la cena. Si sus valores son mayores de 180 mg/dl cambiaremos la insulina premezclada por otra con un mayor porcentaje de insulina rápida (habitualmente al 50 %) y nuevamente ajustaremos la dosis de insulina según los valores de glucemia antes y dos horas después del desayuno y de la cena.

En algunos casos los pacientes presentan glucemias posprandiales elevadas tras la comida del mediodía, por lo que podrán precisar una tercera dosis de insulina al mediodía, que podrá ser de insulina premezclada o de insulina rápida.

En pacientes que poseen el hábito de realizar un desayuno y una cena abundantes con una comida ligera al mediodía puede ser una buena opción el uso de insulinas premezcladas; sin embargo, en aquellos en que las comidas principales son la del mediodía y la cena es preferible el empleo de una dosis de insulina basal con suplementos de insulina rápida al mediodía y a la cena (terapia basal plus). Por lo tanto, el candidato ideal para la utilización de insulinas premezcladas es aquel en el que no precisamos un ajuste glucémico estricto y sus comidas principales son el desayuno y la cena⁸.

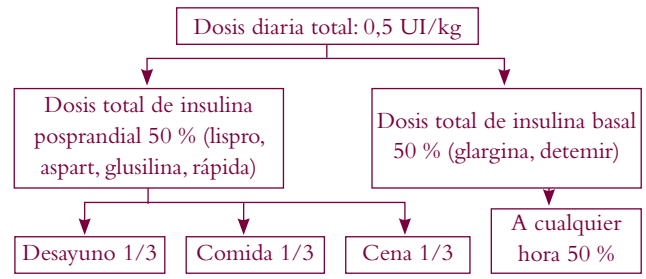
Terapia bolo basal

Es aquella en la que se administra una dosis de insulina basal y tres de insulina rápida cada día. Se puede haber llegado a esta pauta de manera progresiva a través de la adición de una en una de las tres dosis de insulina rápida mediante la utilización de la terapia basal plus, pero también puede instaurarse esta pauta desde el inicio tal y como ocurre en pacientes con diabetes mellitus tipo 1.

Cuando se decide iniciar el uso de insulina con esta pauta se suele comenzar con una dosis total diaria de 0,5 UI/kg/día, distribuyéndose un 50 % del total de la dosis en forma de un análogo de insulina basal (glargina o detemir) y el 50 % restante en forma de insulina rápida, por lo que se administrará un 17 % de la dosis total en forma de

insulina rápida en cada comida, tal y como se puede ver en la figura 2⁹.

Figura 2. Distribución inicial de las dosis de insulina en la terapia bolo basal



Posteriormente, se ajustarán las dosis: la insulina basal en función de la glucemia en ayunas y las dosis de insulina rápida en función de la glucemia preprandial y de las raciones de hidratos de carbono que se ingieran en la comida correspondiente. Por lo tanto, esta pauta es de elección en aquellos pacientes en que queremos realizar un control intensivo y con capacidad de aprendizaje para efectuar el ajuste de la dosis.

Para el ajuste de dosis de insulina rápida debemos calcular el factor de sensibilidad a la insulina del paciente a través de la fórmula 1800/dosis total diaria de insulina o mediante el uso de una calculadora (accesible en <http://www.sediabetes.org/calculadoraEGDR.asp>), que nos indicará en cuántos miligramos por decilitro se reducirá la glucemia por cada unidad de insulina rápida que administremos. Y también deberemos calcular el índice de insulina/hidratos de carbono mediante la fórmula 500/dosis total diaria de insulina o mediante el uso de una calculadora (accesible en <http://www.sediabetes.org/calculadoraInsulinaHCgramosHC.asp>), que nos indicará los gramos de hidratos de carbono que es capaz de metabolizar cada unidad de insulina rápida.

Otra alternativa es adiestrar al paciente para que tome una cantidad constante de hidratos de carbono en cada comida, lo cual facilitará el uso de la terapia bolo basal, ya que se administrará siempre la misma dosis de insulina rápida en cada comida.

COMIDAS, EJERCICIO E INSULINA

Se recomienda administrar la insulina rápida o las mezclas de insulina antes de las comidas. Si se utiliza insulina rápida (regular) es recomendable administrarla 20 a 30 minutos antes, y, en el caso de insulina ultrarrápida (lispro, aspart y glulisina), inmediatamente antes o incluso al finalizar la ingesta.

La insulina prolongada se puede administrar a cualquier hora. En cambio, si se emplea una única dosis de insulina intermedia, se administrará antes a la cena o al acostarse; si se utilizan dos dosis, una al desayuno y otra a la cena.

Los pacientes tratados con insulina prandial o premezclada deben realizar cinco o seis comidas al día: desayuno, media mañana, almuerzo, merienda, cena y al acostarse. Los horarios y cantidad de carbohidratos de las comidas deben ser estables. En estos mismos pacientes, los horarios y la cantidad de carbohidratos de las comidas deben ser estables para minimizar el riesgo de desarrollar hipoglucemias.

Además, es preciso tener en cuenta la práctica de ejercicio, ya que si es de larga duración se reducen las necesidades de insulina, por lo que aumenta el riesgo de hipoglucemia. Por ello, cuando se lleve a cabo ejercicio de intensidad moderada-alta de más de una hora de duración el paciente

deberá tomar suplementos de hidratos de carbono de absorción rápida durante su realización.

PUNTOS CLAVE

- La terapia insulínica se utilizará en aquellos pacientes muy sintomáticos al inicio o en aquellos en los que no se consigue un control adecuado con la terapia no insulínica.
- Se comenzará administrando una dosis de insulina basal al día, empezando por 10 UI/día y ajustando su dosis cada tres días hasta conseguir una glucemia en ayunas por debajo de 130 mg/dl.
- En aquellos pacientes en que no se consigue un control con una dosis de insulina basal será necesario intensificar la pauta de insulina mediante la adición de insulina rápida o cambiando la insulina basal por insulina premezclada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-79.
2. 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;180:385-97.
3. Lau AN, Tang T, Halapy H, Thorpe K, Yu CH. Initiating insulin in patients with type 2 diabetes. *CMAJ* 2012;184(7):767-76.
4. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R; ATLANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005;28:1282-8.
5. Merchante A, García-Soidán FJ, Álvarez-Guisasola F, Bianchi JL, Carral F, Checa P, et al. Implementación de la estrategia basal plus en la práctica clínica. *Av Diabetol* 2010;26:339-46.
6. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Sherwin R, et al.; Professional Practice Committee, American Diabetes Association; European Association for the Study of Diabetes. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006;49:1711-21.
7. Qayyum R, Greene L. AHRQ's comparative effectiveness research on premixed insulin analogues for adults with type 2 diabetes: understanding and applying the systematic review findings. *J Manag Care Pharm*. 2011;17(3 Suppl):S3-19.
8. Barnett A, Begg A, Dyson P, Feher M, Hamilton S, Munro N. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J Clin Pract* 2008;62:1647-53.
9. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement--executive summary. *Endocr Pract* 2013;19:536-57.

A modo de resumen

José Luis Torres Baile

Médico de familia. Centro de Salud Rodríguez Paterna. Logroño (La Rioja)

Hemos repasado en esta revista la utilización de la insulina: sus indicaciones, el inicio de la insulinización, los ajustes según los objetivos de control glucémico y la intensificación del tratamiento. También se ha hecho una puesta al día sobre las nuevas insulinas.

La insulina es un fármaco necesario en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La mayoría de los diabéticos en algún momento la necesitan, bien de forma transitoria debido a descompensaciones agudas, bien de forma permanente como parte de su tratamiento.

La indicación más frecuente para iniciar el tratamiento con insulina en la DM2 es el fracaso de la terapia con antidiabéticos orales debido a la progresiva evolución de la enfermedad.

La pregunta que surge es la siguiente: si su uso es necesario en la mayoría de los diabéticos, ¿por qué tardamos tanto en prescribirla o en intensificar el tratamiento cuando el paciente está con insulina basal?

La insulina presenta menos contraindicaciones y efectos secundarios que el resto de los antidiabéticos y tiene escasas interacciones farmacológicas (únicamente con determinados fármacos que pueden potenciar o reducir su efecto hipoglucemiante). Entonces, ¿cuál es el problema? ¿El miedo a las posibles hipoglucemias?, ¿que engorda?, ¿que produce cáncer?, ¿la falta de seguridad en su manejo por parte del equipo terapeuta?, ¿las resistencias del paciente a utilizarla?...

Normalmente iniciamos el tratamiento de la DM con cambios en el estilo de vida y, si no es suficiente, pautamos antidiabéticos orales al principio en monoterapia y luego en combinación con otros fármacos orales. En muchas ocasiones pautamos la insulina a los pacientes con más años de evolución de la enfermedad, con complicaciones ya establecidas o con comorbilidades, es decir, en pacientes más susceptibles a las hipoglucemias. Estudios sobre la inercia terapéutica de los profesionales revelan un retraso importante en la intensificación del tratamiento, curiosamente en los pacientes con menos años de evolución de la diabetes, que son los que más

se podrían beneficiar de un control glucémico estricto. Un estudio realizado en centros de Atención Primaria en nuestro país¹ revela que los cambios en el tratamiento se hacían cuando los valores medios de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) estaban 1,4 puntos por encima de los objetivos terapéuticos, que eran tener una HbA_{1c} ≤ 7 %. La inercia clínica disminuía conforme aumentaban los valores de HbA_{1c} y la complejidad del tratamiento, es decir, la inercia clínica era mayor cuando los pacientes estaban tratados con modificaciones de estilos de vida o con terapia oral que cuando lo estaban con insulina asociada o no a fármacos orales.

Como hemos visto, los objetivos han de individualizarse en función de la edad, de la duración de la diabetes, de la presencia de complicaciones o comorbilidades y de las preferencias del paciente. Si tenemos en cuenta estas orientaciones, es probable que se incida más en intensificar el tratamiento en los pacientes con menos años de evolución de la diabetes que precisan un control glucémico estricto y se minimice el riesgo de hipoglucemias en pacientes más evolucionados y con más comorbilidades, cuyo objetivo de HbA_{1c} estaría alrededor del 8 %. No debemos olvidar que estamos hablando de glucemias medias estimadas en torno a 200 mg/dl.

En el estudio mencionado anteriormente, el porcentaje de pacientes mayores de 65 años con una HbA_{1c} < 8 % era del 82,5 %. Además, en una revisión sobre la terapia con insulina en pacientes con DM2 publicada recientemente², se señala que existen evidencias en la práctica clínica diaria de que las hipoglucemias son escasas si el objetivo es alcanzar niveles de HbA_{1c} del 7,4 %.

Cuando se inicia el tratamiento con insulina suele haber ganancia de peso, y eso hace que en ocasiones dudemos al prescribirla o en intensificar el tratamiento, pues se produce mayor aumento de peso a medida que se avanza desde el régimen más simple (insulina basal) al más complejo (basal bolo)³.

Un estudio reciente analiza los factores asociados a la ganancia de peso en 2179 diabéticos al año de haber iniciado el tratamiento con insulina⁴. El aumento medio de peso fue

de 1,78 kg, y los factores predictivos para ganar peso fueron: tener al inicio del tratamiento una HbA_{1c} más alta, un índice de masa corporal más bajo y precisar una mayor dosis de insulina. Los distintos regímenes de insulina no fueron un factor predictivo. Tampoco hubo asociación con la HbA_{1c} al año de tratamiento ni con los cambios en esta.

Con todo ello, si decidimos pautar insulina a un paciente es porque lo consideramos imprescindible para un adecuado control glucémico y porque el paciente lo acepta, con lo que la posible ganancia de peso no debería ser, en términos generales, un problema.

Diversos estudios epidemiológicos han relacionado el uso de insulina o el tipo de insulina utilizada con el aumento del riesgo de desarrollar determinados tumores. La Agencia

Europea de Medicamentos concluye que no hay evidencia suficiente que apoye esta relación, ya que los estudios son de base poblacional; no obstante, señalan que, al igual que con el resto de medicamentos, seguirán evaluando las insulinas por si aparecieran nuevos datos.

Para terminar, una cuestión importante es saber cuándo iniciar el tratamiento con insulina. Esta decisión depende en gran parte del conocimiento y de la práctica que el médico tenga sobre la utilización de la insulina y de la predisposición del paciente a vencer las inseguridades y miedos que la administración inyectable de esta, los autocontroles y las posibles hipoglucemias generen en él. Una adecuada formación clínica del equipo terapéutico, junto con una buena empatía, es la base para poder avanzar con éxito en el tratamiento de la diabetes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, Franch-Nadal J, Pepió-Vilabí J, Saez M, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin* 2013;29(11):1495-502.
2. Home Ph, Riddle M, Cefalu WT, Bailey C, Bretzel RG, Del Prato S, et al. Insulin therapy in people with type 2 diabetes: opportunities and challenges? *Diabetes Care* 2014;37:1499-508.
3. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF. 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
4. Balkau B, Home Ph, Vincent M, Marre M, Freemantle N. Factors associated with weight gain in people with type 2 diabetes starting on insulin. *Diabetes Care* 2014;37:2108-13.