

# 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 2<sup>1-5</sup>. 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 gestación<sup>1-5</sup>.

## **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 requieren<sup>5</sup>. 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)<sup>5</sup>. 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<sub>1c</sub>]). Así por ejemplo, con valores de HbA<sub>1c</sub> > 8 % el algoritmo recomienda la insulinización si el paciente está muy sintomático o hay pérdida de peso, preferiblemente con una dosis basal asociada a metformina<sup>5</sup>. 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/m<sup>2</sup>), 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**

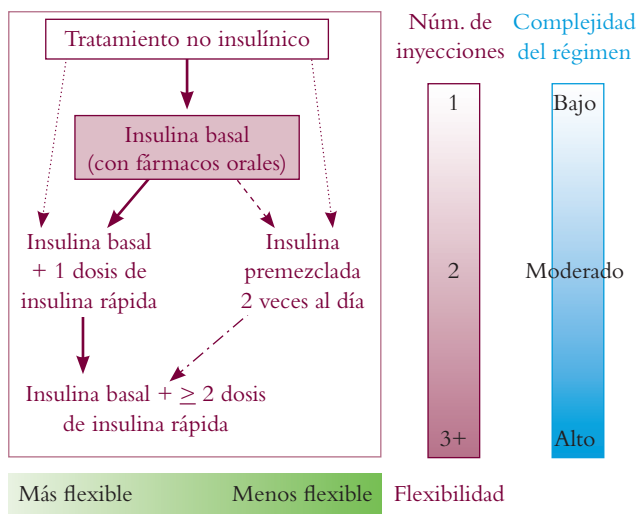
En los últimos años se han incorporado los análogos de la insulina, obtenidos por procesos de modificación genética como alternativa a las insulinas humanas. Las ventajas de los análogos de insulina con respecto a las insulinas humanas son fundamentalmente su distinto perfil de acción y el menor riesgo 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<sub>1c</sub>. 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)<sup>1</sup>



diabéticos orales es la forma recomendada de inicio de la insulinización en todas las guías y documentos de consenso<sup>1-5</sup> (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<sub>1c</sub> obtenida con la insulinización es de alrededor del 1 %, y solo la mitad de estos pacientes consigue un control glucémico adecuado tras la insulinización<sup>2</sup>, 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> < 7 %, ya que la HbA<sub>1c</sub> media en el momento de la insulinización era del 9,6 %<sup>6</sup>. 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 paciente<sup>1-5</sup>. 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)<sup>2</sup>. En estos casos se debería intentar conseguir normalizar primero la glucemia basal antes de proceder a intensificar el tratamiento añadiendo insulina antes de las comidas<sup>1</sup>. 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 intensificación<sup>2</sup>. 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)<sup>1</sup>, 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 premezclada<sup>1</sup>.

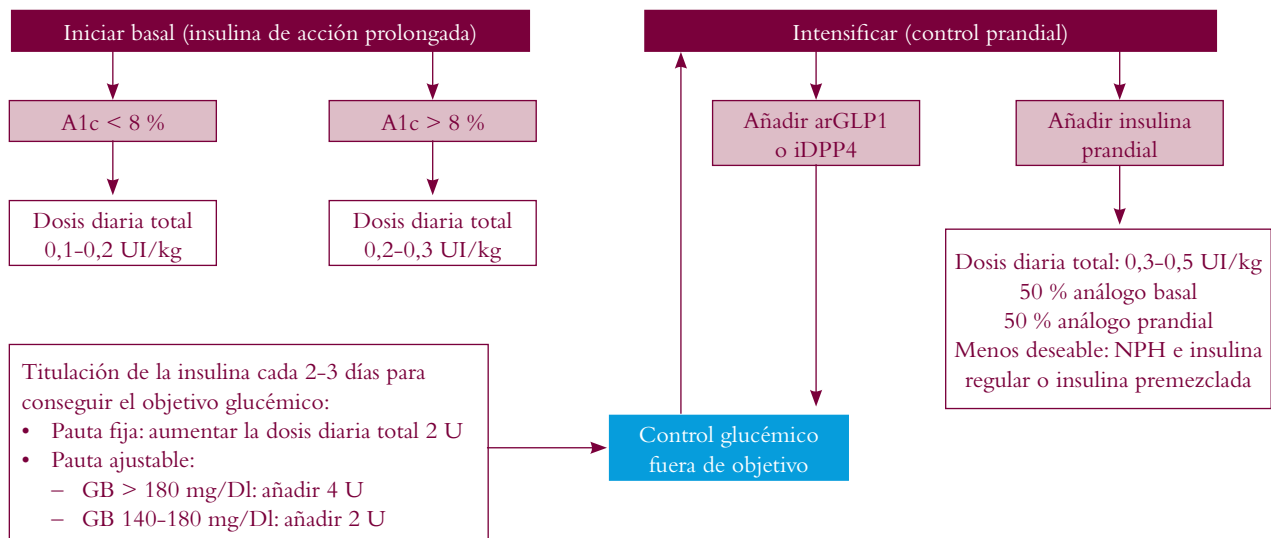
Las pautas intensificadas, como la de tres dosis de rápida/análogo rápido antes de las comidas junto con una o dos inyecciones de NPH o una dosis de análogo retardado (bolo basal) o la de tres inyecciones de mixta (30 o 50 % de rápida), se suelen reservar para los pacientes más jóvenes que tienen una 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<sub>1c</sub> 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<sub>1c</sub> media del 8,4 %<sup>7</sup>.

### 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)<sup>4</sup>. 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<sup>8,9</sup>. 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<sub>1c</sub> que presenta, de tal manera que aquellos pacientes con una obesidad marcada y elevaciones moderadas de HbA<sub>1c</sub> serían los candidatos ideales para recibir tratamiento con un arGLP1, mientras que aquellos con normopeso o un sobrepeso moderado, valores más elevados de HbA<sub>1c</sub> o insuficiencia renal moderada-grave serían candidatos a recibir tratamiento con varias inyecciones de insulina.

Diferentes estudios han mostrado reducciones de la HbA<sub>1c</sub> de alrededor del 1 % y pérdidas de peso medias de

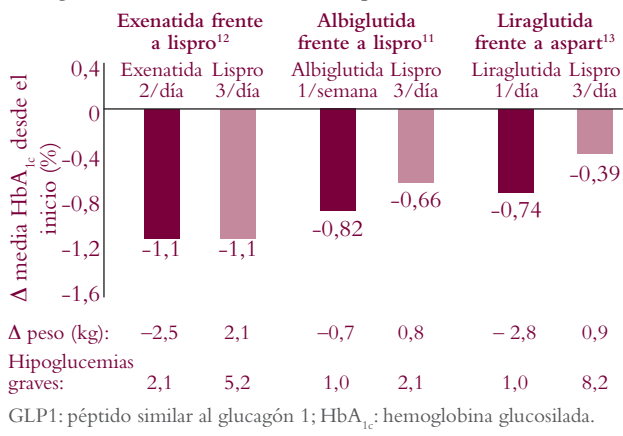
**Figura 2.** Algoritmo para el inicio y la intensificación de la insulinización según la propuesta de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos 2013<sup>4</sup>



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

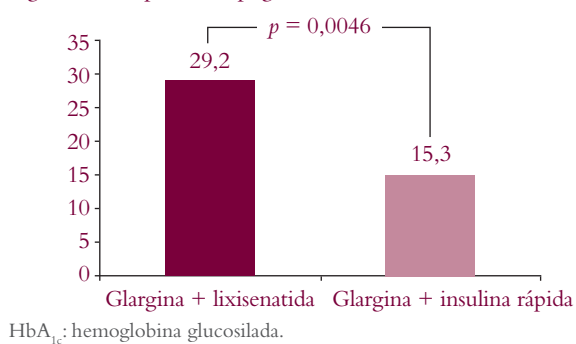
Elaborado a partir de Garber AJ, et al. *Endocr Pract* 2013;19(Suppl 2):1-48.

**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 basal<sup>14</sup>

Porcentaje (%) de pacientes que consiguen una HbA<sub>1c</sub> < 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)<sup>8-10</sup>. 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 basal<sup>11-13</sup> (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<sub>1c</sub> < 7 % sin ganancia de peso ni hipoglucemias sintomáticas documentadas fue superior con lixisenatida (el 29,2 frente al 15,3 %)<sup>14</sup> (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<sub>1c</sub> 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)<sup>8</sup>.

Así pues, además de una reducción de HbA<sub>1c</sub> 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 peso<sup>9</sup>. 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 triglicéridos<sup>10</sup>. 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 antidiabéticos<sup>8-10</sup>. 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 paciente<sup>5</sup>. 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<sup>8,9</sup>. 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<sup>8,9</sup>.

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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> y suspenderlos en aquellos pacientes en los que a los seis meses de iniciado el tratamiento no se alcanza una reducción de la HbA<sub>1c</sub> superior al 1 % y una pérdida de peso superior al 3 %<sup>3</sup>, lo que se ha recogido también en el algoritmo de la redGDPS<sup>5</sup>.

**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.