



Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Insulinotherapy in type 2 diabetic mellitus patients

Alexis Venegas Godinez¹ <https://orcid.org/0000-0002-0104-0966>

Luís Amado Quintana López^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-0321-2175>

Teresa Padrón Moreira¹ <https://orcid.org/0000-0001-9298-0963>

César Emilio Reina Rodríguez¹ <https://orcid.org/0000-0001-6757-2511>

Azucena Lorenzo Reyes¹ <https://orcid.org/0000-0002-0247-4387>

¹Hospital Universitario "General Calixto García", Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad "General Calixto García", Servicio de Medicina Interna. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: lquintana@infomed.sld.cu

Cómo citar este artículo

Venegas Godinez A, Quintana López LA, Padrón Moreira T, Reina Rodríguez CE, Lorenzo Reyes A. Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Arch Hosp Calixto García. 2019;7(3):411-424. Acceso: 00/mes/2020. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/409/354>

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de gran importancia a nivel de salud pública, tanto por su frecuencia y su elevada morbimortalidad, como por la severidad y diversidad de sus complicaciones crónicas. El 80 % de los pacientes clasifican como diabetes mellitus tipo 2 y muchos de ellos requieren tratamiento con insulina durante la evolución de la enfermedad. En estos casos, la terapia oportuna con insulina y su intensificación, representan estrategias apropiadas para alcanzar y mantener los objetivos glucémicos.

Objetivo: Proporcionar una guía sencilla y actualizada, capaz de facilitar el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a profesionales participantes en la atención a este tipo de pacientes -en sus diferentes niveles de atención- y que garantice una insulinización oportuna, mediante el logro de los objetivos glucémicos más precozmente.

Desarrollo: En el presente trabajo se describen los objetivos glucémicos, el diagnóstico e inicio de tratamiento en la DM tipo 2, los tipos de insulina, así como las indicaciones para insulino terapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Conclusiones: Se sintetizaron las recomendaciones actuales en la práctica clínica, para la aplicación del tratamiento insulínico en la diabetes mellitus tipo 2, con énfasis en las metas de control individuales, de acuerdo a las características de cada paciente, para definir precozmente el inicio de tratamiento insulínico, una vez que fracasan los antidiabéticos orales, e intensificarlo cuando sea necesario lograr un control metabólico adecuado.

Palabras clave: Insulina; terapia; diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus (DM) is a disease of great relevance regarding public health care, due to its frequency and high morbimortality, as well as its severe and several chronic complications. 80 % of diabetic patients are classified as type 2 diabetes mellitus and most of them require insulin therapy during progression of the disease; in these cases, early treatment with insulin and its intensification, offers adequate strategies for reaching and keeping adequate glucose level goals.

Objective: To provide a simple and updated guide, capable of facilitating the management of patients with type 2 diabetic mellitus to professionals involved in the care of this type of patient - at their different levels of care - and that guarantees timely insulinization, by achieving the glycemic objectives more quickly.

Development: It has been described in this article optimal glucose level objectives, diagnosis, treatment starting for type 2 diabetes mellitus and insulin types, as well as specific indication regarding insulin use for these patients.

Conclusions: It has been summarized updated recommendations for insulin therapy for type 2 diabetic patients in clinical context, by highlighting individual goal tasks, depending on patient characteristics, and to define as early as possible insulin therapy starting , when no control is accomplished with oral anti-diabetic drugs and increasing it when necessary, in order to achieve an adequate metabolic control.



Keywords: Insulin; therapy; type 2 diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de gran importancia a nivel de salud pública, tanto por su frecuencia, su elevada morbimortalidad, así como por la severidad y diversidad de sus complicaciones crónicas. Consume un elevado volumen de recursos sanitarios y abarca un grupo heterogéneo de alteraciones cuya característica común reside en los niveles elevados de glucosa en sangre. La forma más frecuente es la de tipo 2, que afecta de un 80 a un 90 % de todos los pacientes con DM. La incidencia y prevalencia de la enfermedad ha aumentado en las décadas recientes y se espera que este incremento continúe.

Latinoamérica es una región que abarca 21 países, con 26 millones de diabéticos (7 %), cuyo crecimiento aumentará en 39,9 millones de casos esperados para el año 2030. La expectativa de crecimiento de la enfermedad se basa en la alta prevalencia de las condiciones que preceden a la diabetes, tal como la obesidad y la intolerancia a la glucosa.

El 14 de noviembre de 1921, *Frederick Grant Banting* y *Charles Best* anunciaron a la comunidad científica, sus experiencias con un extracto que denominaron Iletin y más tarde Insulina. En 1936, *Hagedorn* junto a *Norman Jensen*, descubrió que los efectos de la insulina inyectada pueden prolongarse mediante la adición de protamina.^(1,2,3)

La insulina no sólo es el fármaco antidiabético más antiguo, sino también el más efectivo, con una potencia hipoglucemiante ilimitada, que la convierte en un tratamiento insustituible en situaciones de descompensación o en pacientes sin reserva pancreática. A diferencia de otros antidiabéticos, no hay una dosis máxima de insulina, su única limitación es la hipoglucemia.^(4,5,6)

En la práctica, existe una importante resistencia a iniciar la insulinización del paciente con DM tipo 2, debido a factores atribuibles tanto al paciente como al propio personal sanitario -ganancia de peso, miedo a las inyecciones, necesidad de autocontroles, modificación de hábitos, miedo a la hipoglucemia, así como la falta de conocimientos por parte del personal sanitario para adiestrar al paciente sobre su correcto uso-, de forma tal que muchos médicos sólo nos decidimos a insulinizar tras períodos largos de descontrol metabólico por fracaso de los fármacos antidiabéticos orales (ADOs).

Se realizó una búsqueda bibliográfica actualizada del tema, en bases de datos como PubMed e Intramed y de revistas como Elsevier, a predominio de referencias bibliográficas de los últimos cinco años, sin excluir algunas de años previos donde se definen términos esenciales. Se consultan los estándares de atención de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en sus actualizaciones anuales desde 2016 a 2019, así como documentos de consenso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición,



protocolos y guías prácticas nacionales y extranjeras sobre el tema. Se utilizó el Google Académico como motor de búsqueda, para localizar y seleccionar los documentos y temas citados.

El objetivo principal de ésta revisión es proporcionar una guía sencilla y actualizada, capaz de facilitar el manejo de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a profesionales participantes en la atención a este tipo de pacientes -en sus diferentes niveles de atención- y que garantice una insulinización oportuna, mediante el logro de los objetivos glucémicos más precozmente.

1. OBJETIVOS GLUCÉMICOS DEL TRATAMIENTO

El objetivo principal del tratamiento es el control glucémico, el cual reduce a largo plazo complicaciones microvasculares como: nefropatía, retinopatía y neuropatía.^(7,8,9)

Se necesitan definir las metas del tratamiento para un paciente en particular y no implantar una meta única e invariable para todos, para saber cómo progresar con el tratamiento. En dependencia de diferentes factores como: expectativa de vida, duración de la enfermedad, comorbilidades, complicaciones vasculares establecidas y otros, así va a ser más o menos estricta la meta a alcanzar. La eficacia de esta terapia puede ser evaluada mediante la medición de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), un marcador importante del estado hiperglucémico crónico. En personas adultas no gestantes el objetivo metabólico razonable se encuentra por debajo del 7 % de HbA1c. Este será más estricto -inferior al 6,5 %- en individuos estables seleccionados sin riesgo de hipoglucemia y habitualmente con una DM de reciente aparición, en tratamiento con modificación de los estilos de vida o metformina y sin riesgo cardiovascular. Se perseguirán objetivos más flexibles -inferiores a 8 - 8,5 %- en pacientes con historia de hipoglucemias graves, esperanza de vida reducida, alteraciones microvasculares o macrovasculares avanzadas, comorbilidad, etc. Los objetivos glucémicos preprandiales se mantienen en 80 - 130 mg/dL (4,4 - 7,2 mmol/L) y los posprandiales deben ser inferiores a 180 mg/dL (10,0 mmol/L).^(10,11)

2. DIAGNÓSTICO E INICIO DEL TRATAMIENTO EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

El paciente diabético puede debutar con la enfermedad y entrar en el sistema de salud al transitar por diferentes situaciones clínicas, desde el paciente prácticamente asintomático -que se realiza un chequeo médico en el área de salud-, o el paciente que acude a consulta, al necesitar ayuda por poliuria, polidipsia, astenia y pérdida de peso preocupante, hasta llegar al paciente ingresado en la sala de urgencias con síntomas severos de deshidratación, sin prestársele la debida importancia a los síntomas de la enfermedad presentados unas semanas antes.

El inicio del tratamiento incluye la modificación del estilo de vida y se prioriza la educación de cómo manejar la enfermedad. Esta incluye la terapia nutricional, la reducción de peso -con un régimen de ejercicios programados según necesidad- y el autocontrol, que en algunos pacientes estables y con reserva pancreática de insulina es suficiente como único tratamiento por un tiempo, aunque lo más recomendado es el inicio de la terapia con metformina oral (si no está contraindicada).^(12,13)



La metformina (MET) está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal (FG < 30 ml/min), insuficiencia cardíaca congestiva -clases funcionales grados III y IV de la *American Heart Association*-, hipoxemia, hipotensión o quienes ingieran alcohol, ya que aumenta el riesgo de acidosis láctica. Además, en los últimos estudios se advierte que la MET puede producir a largo plazo déficit de vitamina B12, por lo que se debe controlar y/o suplementar dicho déficit para evitar la anemia y la neuropatía periférica. En caso de no poder utilizar la MET y en pacientes en los que aún presentan reserva pancreática, las sulfonilureas todavía son preferidas en nuestro medio como tratamiento de primera elección. Si con monoterapia -en la dosis máxima tolerada de MET- no se consigue alcanzar y mantener el objetivo glucémico, no debe esperarse más de tres meses para añadir un segundo fármaco oral -terapia dual- o agonistas de los receptores de glucagón like péptido 1 (arGLP1) o la insulina basal. No obstante, hay que tener presente que la insulino terapia sería la primera opción -sola o en asociación- en pacientes recién diagnosticados sintomáticos y/o una HbA1c $\geq 10\%$ o glucemias ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L), hasta que se resuelva la glucotoxicidad.^(14,15)

3. TIPOS DE INSULINA

En condiciones fisiológicas, la insulina se segrega siguiendo dos patrones diferentes, uno ocurre de forma continua, conocido como «patrón basal» y cuyo objetivo es mantener la homeostasis de la glucosa en estado de ayunas, y el otro es una secreción de insulina en respuesta a la ingesta, y es el denominado «patrón prandial».

Las «insulinas basales» intentan simular el patrón basal, fundamentalmente al inhibir la producción hepática de glucosa, para mantener al paciente cerca de la normogluce mia en ayunas. En cambio, las insulinas prandiales, pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos.

A) TIPOS DE INSULINA BASAL

a) *Insulina NPH*. Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 horas y su duración efectiva es de 12 horas. Se puede administrar en una o dos dosis, en combinación con fármacos orales. Puede usarse en el embarazo.

b) *Insulina Detemir*. Es un análogo de insulina de acción prolongada. La duración de acción depende de la dosis: 12 horas para dosis de 0,2 UI/kg y 20 horas para dosis de 0,4 UI/kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis para cubrir las 24 horas.

c) *Insulina Glargina U-100* es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, sin picos y presenta una duración de acción de hasta 18 - 24 horas. Debe administrarse una vez al día.

d) *Insulina Glargina U-300*. Formulación con mayor concentración (300 UI/mL). Tiene un perfil farmacocinético más plano y prolongado que Glargina U-100, con menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA1c.



e) *Insulina Degludec* es un análogo con una duración de acción mayor de 42 horas con una variabilidad cuatro veces menor que Glargina U-100, con la misma eficacia pero menos hipoglucemias nocturnas. Se aconseja su administración diaria y ello permite una alta flexibilidad en su administración.

Generalmente la insulinoterapia se inicia con insulina basal administrada en una dosis única nocturna. Los análogos basales no se ha demostrado que proporcionen un mejor control glucémico que insulina NPH, su principal ventaja sería su menor incidencia de hipoglucemias, sobre todo nocturnas y entre sus inconvenientes cabe destacar su mayor precio y que su uso en embarazadas no está soportado por su ficha técnica.^(16,17)

B) TIPOS DE INSULINA PRANDIAL

a) *Insulina rápida, regular o cristalina*. Es una insulina humana sin retardantes añadidos, y suele administrarse 20 - 30 minutos antes de las comidas. Su perfil farmacocinético se adapta mal a la secreción fisiológica de insulina posprandial por lo que hay riesgo de hipoglucemia posprandial tardía, que puede minimizarse al recomendar la ingesta de un suplemento alimentario a las 3 - 4 horas de la inyección de insulina.

La insulina regular es la única insulina que puede administrarse por vía intravenosa, sea en bolo o en infusión continua, y es la insulina de elección en situaciones agudas. Por vía intravenosa tiene un inicio de acción en pocos minutos, una acción máxima en 1 - 2 horas y una duración de 3 - 4 horas.^(18,19)

b) *Análogos de insulina rápida (ultrarrápidas)*. Incluyen insulinas Lispro, Aspártica y Glulisina. Tienen en común que cuando se inyectan por vía subcutánea, se absorben directamente acortándose considerablemente el inicio de su acción (5 - 15 minutos), su efecto máximo (30 - 90 minutos) y su duración (4 - 6 horas), consigue tanto un mejor control de la glucemia posprandial como una reducción del riesgo de hipoglucemias posprandiales tardías. Dado que su inicio de acción es muy rápido, pueden administrarse en el mismo momento de la ingesta y ello permite una mayor flexibilidad en individuos con horarios irregulares de comidas. Sus principales inconvenientes respecto a insulina regular son su mayor coste y, en algunos casos, el no poder administrarse por vía intravenosa (Glulisina).

4. INDICACIONES PARA INSULINOTERAPIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

La insulinización puede hacerse en el momento del diagnóstico o en el seguimiento:

- **Al comienzo de la enfermedad:** se utiliza si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia, pérdida de peso y astenia marcada), especialmente con HbA1c > 9 %, o glucemias ≥ 300 mg/dL (16,7 mmol/L).
- **Durante el seguimiento:** puede ser necesaria la "insulinización transitoria" ante determinadas circunstancias (infecciones graves, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones con descompensaciones hiperglucémicas agudas por enfermedades intercurrentes etc.) o la "insulinización permanente", cuando con modificación del estilo de vida



asociada a fármacos no insulínicos (dos o tres fármacos en combinación a dosis plenas) no se consiga el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente, o en presencia de comorbilidades que limiten el uso de los agentes orales, así como en diabetes autoinmune de lento comienzo en el adulto (LADA).

En caso de insulinización transitoria -una vez que el paciente se estabiliza con el uso de insulina-, su continuidad debe ser reevaluada tanto al debut como en la evolución de la enfermedad recomendándose que si requiere una dosis total de insulina menor de 0,3 UI/kg/día, se podría valorar la posibilidad de suspender la insulina y pasar a los ADOs.^(20,21)

5. INICIO DEL TRATAMIENTO CON INSULINA

La adición de insulina basal es una de las opciones más recomendadas, cuando el tratamiento con agentes orales fracasa en las personas con diabetes mellitus tipo 2. Muchos pacientes consiguen llegar a los objetivos terapéuticos con esta alternativa, al menos inicialmente. Sin embargo, con frecuencia, después de un tiempo es necesario intensificar el tratamiento para alcanzar o mantener los objetivos previstos para cada paciente.^(22,23)

ESTRATEGIAS PARA LA INSULINIZACIÓN BASAL Y AJUSTE DE LA DOSIS

a) Tratamiento combinado (insulina basal + ADOS)

Se recomienda mantener metformina, inhibidores de la enzima dipeptidil peptidasa tipo 4 (iDPP-4), agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (Ar-GLP1) y/o inhibidores de proteínas cotransportadoras sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2) si ya los recibía, y valorar suspender pioglitazona por el mayor riesgo de edemas. En el caso de suspender las sulfonilureas (glibenclamida, glimepiride, glicazida) puede haber un empeoramiento inicial de la glucemia, por lo que se aconseja reducir su dosis al igual que la de los secretagogos de acción rápida (glinidas) antes de iniciar la insulinización basal.

El comienzo de la insulino terapia basal en pacientes con DM tipo 2, generalmente asintomáticos, se logra al agregar una dosis subcutánea de insulina NPH antes de dormir. El empezar con una insulina basal con ADOs, tiene la ventaja de que la dosis de insulina se aplica una vez al día y es más fácil de aceptar por parte del paciente cuando se inyecta por primera vez la insulina. La dosis inicial propuesta es de 0,2 UI/kg de peso actual o directamente de 10 unidades. El objetivo de glucemia matinal será de 80 - 130 mg/dL, se debe medir la glucemia en ayunas todos los días para ajustar la dosis de insulina. La dosis única nocturna de insulina basal suele preferirse inicialmente porque proporciona un mejor control de la glucemia en ayunas que la insulina en dosis única matutina (para que el pico coincida con el pico de hormonas contrarreguladoras en la madrugada). En general, cuando la dosis nocturna de NPH es mayor de 20 - 30 UI, el riesgo de hipoglucemia nocturna es elevado, por lo que suele ser necesario, en caso de insuficiente control glucémico, pautar NPH en dos dosis; se reparte el 60 % de la dosis diaria antes del desayuno y el 40 % antes de la cena, o sustituir por un análogo de acción prolongada (Detemir, Glardina, Degludec), y en caso de conseguir objetivos de glucemia en ayunas, pero el paciente continúa con HbA1c



> 7 % en 2 a 3 meses, es importante decidir si es necesario mejorar el control metabólico e intensificar el tratamiento con otra pauta insulínica más compleja que mejore el control de las glucemias posprandiales.^(24,25)

b) Tratamiento con insulina basal sin ADOS

Clásicamente, se ha utilizado la insulina NPH en dosis inicial de 0,3 - 0,5 UI/kg (ancianos: 0,2 UI/kg) distribuidos 2/3 antes del desayuno y 1/3 antes de la cena, con posterior ajuste de la dosis de insulina administrada. Así, la dosis de insulina de la mañana se modificará según las glucemias de antes de la cena, y la dosis de insulina de la noche se modificará según las glucemias basales. En estos casos, el mayor riesgo de hipoglucemia se presenta antes de la comida y de madrugada. Esta pauta convencional no se considera una pauta fisiológica de administrar insulina ya que con este régimen no se controlan adecuadamente las glucemias de después del desayuno y después de la cena, (aunque puede dar resultado en pacientes que conservan aún cierta reserva pancreática).

Si en tres o cuatro meses del tratamiento con insulina basal con o sin ADOs, no se consiguen los objetivos glucémicos de HbA1c, habría que plantearse la "intensificación terapéutica". O sea, que paciente en quien tenemos optimizado la glucemia en ayunas y persiste con una HbA1c alta, traduce que el mismo presenta hiperglucemias postprandiales, por lo tanto, el aumentar la dosis de insulina basal no va a lograr el control, y la estrategia sería agregar una insulina prandial.^(26,27,28)

A) ESTRATEGIA DE INTENSIFICACIÓN CON INSULINAS PRANDIALES

El proceso de intensificación con insulina prandial tiene como objetivo principal lograr un control de la hiperglucemia postprandial para así lograr las metas individuales de HbA1c. Existen diferentes estrategias de tratamiento con insulina prandial: podemos iniciar con una dosis de insulina en una comida, (Basal-plus) o empezar con el esquema intensificado completo con tres dosis preprandiales (basal-bolos).

1. Basal plus

Se puede utilizar esta pauta bien al inicio o para intensificar el tratamiento en pacientes tratados con insulina basal, que continúan con HbA1c elevada a pesar de presentar glucemias en ayunas controladas, con objetivo de controlar la hiperglucemia posprandial. El régimen clásico basal-bolo proporciona la estrategia más fisiológica de tratamiento con insulina, sin embargo, los pacientes pueden encontrar complicado el paso desde la insulina basal en combinación con ADOs a la insulina basal más tres dosis de insulina prandial, y existe un mayor riesgo potencial de falta de adherencia.

Una forma lógica de intensificar el tratamiento con insulina basal es introducir, al menos inicialmente, una única inyección de insulina prandial (rápida o análogo) antes de la comida que se asocia a una mayor hiperglucemia posprandial y constituye un paso escalonado en la intensificación del tratamiento con insulina prandial antes de plantear una terapia basal-bolo. Existen numerosas formas de calcular la dosis



de insulina rápida inicial en la estrategia basal plus, aunque todas ellas van a dar resultados muy similares en la práctica clínica y en cualquier caso, la dosis inicial quedará a consideración del médico responsable.

Modalidades de cálculo de la dosis inicial

- a) Dosis inicial fija: 4 UI (más sencilla).
- b) Dosis en función de la insulina basal: 10 % de la dosis de insulina basal (más personalizada).
- c) Dosis en función del peso corporal: 0,05 UI/kg (más útil en obesos).
- d) Dosis en función de la glucemia posprandial: Glucemia (mmol/L) / 2.

2. Basal-bolo

Es aquella pauta en la que se administra una dosis de insulina basal y tres de insulina rápida subcutánea distribuida antes de los alimentos.

Se utiliza principalmente en la diabetes mellitus tipo 2, sin reserva pancreática de insulina. También es el tratamiento recomendado en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados con enfermedades agudas, que requieren control glucémico por hiperglucemia de estrés. Estas pautas de insulino terapia intensiva precisan cuatro o cinco dosis diarias de insulina, más múltiples autocontroles glucémicos.

Si el paciente ya estaba en insulina basal y se agregan bolos de insulina, se calcula el 10 % de la dosis de insulina basal y se distribuye equitativamente en las comidas. (Ej. Si el paciente se administra insulina NPH 60 UI para 24 horas, se administrará entonces insulina prandial en bolos de 6 UI con cada comida y modificar progresivamente para alcanzar la dosis correcta). Si el paciente nunca ha utilizado insulina y se decide iniciar el uso de insulina con esta pauta, se suele comenzar con una dosis total diaria de 0,3 - 0,5 UI/kg/día y se distribuye un 50 % del total de la dosis en forma de insulina basal (NPH, Glargina o Detemir) y el 50 % restante en forma de insulina rápida antes de las comidas en función de los valores de las glucemias preprandiales y se consideran las postprandiales de los perfiles previos. El ajuste de la glucemia basal se realizará si esta es > 130 mg/dL, con aumentos de 2 UI en la insulina basal cada tres días. La insulina rápida se ajustará con la glucemia posprandial de cada comida; si esta es > 180 mg/dL, se aumentará 2 UI la insulina rápida de esa comida hasta lograr meta.

B) ESTRATEGIA CON DE DOS A TRES DOSIS DE INSULINAS PREMEZCLADAS

Las insulinas premezcladas consisten en una combinación fija de una insulina intermedia con insulina regular o con un análogo rápido. Tradicionalmente se administran dos veces al día, antes de desayuno y cena, si bien pueden administrarse en las tres comidas principales. Puede plantearse también en pacientes en los que ya se ha optimizado la dosis de insulina basal y se requiere control prandial.



Están especialmente indicadas en los pacientes muy ordenados que hacen una vida regular, sin grandes cambios de hábitos diarios o pacientes que realicen dos ingestas diarias importantes (desayuno y cena) y una ingesta pequeña al mediodía. Esta estrategia es menos utilizada en nuestro medio.⁽²⁹⁾

C) ESTRATEGIA DE INTENSIFICACIÓN CON FÁRMACOS NO INSULÍNICOS

La adición de análogos del receptor de GLP-1 (arGLP-1) a la insulina basal, también puede resultar una eficaz combinación para grupos específicos de pacientes que reciben insulina basal y mantienen un mal control de la glucemia posprandial. Se consigue una mejor evolución ponderal, menor tasa de hipoglucemias y menores dosis de insulina con una reducción de la HbA1c y de la glucemia posprandial igual o ligeramente más eficaz.

Esta pauta con arGLP1 -añadida a insulina basal- sería de elección en personas con diabetes mellitus tipo 2, además de otras limitaciones para pautas con más dosis de insulina, tales como:

- Obesos en los que pautas con más dosis de insulina podrían incrementar el peso (índice de masa corporal > 35 kg/m²).
- Personas que han sufrido un evento macrovascular.
- Personas con antecedentes de hipoglucemias o alto riesgo de sufrirlas.
- Personas que no quieren o pueden utilizar múltiples dosis de insulina.

Al introducir un análogo del receptor de GLP-1 después de insulina basal, puede ser necesaria una titulación más baja de la insulina, con ajuste posterior de la misma una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento del arGLP1. Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa 2 (iSGLT-2) son otra alternativa para intensificar el tratamiento con insulina basal. Estas alternativas de intensificación son más caras que la intensificación con insulina.

En guías de tratamiento recientes -ADA 2019- se incluyen enfoques farmacológicos para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, que tienen en cuenta el cálculo de riesgo cardiovascular global. Se priorizan las situaciones clínicas sobre los objetivos terapéuticos y se individualiza el tratamiento farmacológico óptimo; se recomienda que para la mayoría de los pacientes que necesitan la mayor eficacia de un medicamento inyectable, un arGLP1 debería ser la primera opción antes de la insulina; además, iniciar el tratamiento con medicamentos que han demostrado beneficios cardiovasculares (Ej.: empaglifosina y/o liraglutida), después de MET y antes de la insulina con objetivo de disminuir riesgo de mortalidad en estos pacientes (pacientes con insuficiencia renal crónica, enfermedad cerebrovascular, obesidad e insuficiencia cardiaca), sin embargo, la adición de insulina prandial, bien como adición progresiva (basal plus) o basal-bolo, será siempre una opción necesaria en pacientes con insulinopenia intensa, con signos claros de catabolismo acelerado (sintomáticos, pérdida de peso, etc.).^(30,31,32)



CONCLUSIONES

La evolución natural de la diabetes mellitus tipo 2 conduce a la insulinopenia, por lo que se hace necesario insulinar en algún momento de su evolución a la mayoría de los pacientes.

Es importante individualizar las metas de control metabólico según las características del paciente. Se debe definir precozmente el inicio de tratamiento con insulina basal cuando fracasan los antidiabéticos orales e intensificarlo cuando sea necesario para lograr el control metabólico y evitar complicaciones.

Las terapias alternativas con arGLP1 / iSGLT2 son aceptables en algunos pacientes para la intensificación del tratamiento, como casos seleccionados y obesos con riesgo cardiovascular aumentado, terapia que se encuentra limitada por su alto costo.

REFERENCIAS

1. Aylwin Carmen G. Personajes de la Endocrinología: Dr. Elliott Joslin. Rev Chil Endocrinol Diabetes. 2010;3(4):305-7.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline. Type 2 diabetes in adults: management. London: NICE; 2015. Access: 30/07/2018. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28>
3. Hagedorn HC, Norman JB, Krarup NB. Protamineinsulin. JAMA. 1936;106:177-80.
4. Rivas Alpizar E, Zerquera Trujillo G, Hernández Gutiérrez C, Vicente Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. Rev Finlay [Internet]. 2011;1(3):[aprox. 22 p.]. Acceso: 30/11/2017. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/69>
5. Artola Menendez S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes práctica: Actualización y habilidades en Atención Primaria. 2017;08(2):57-61. Acceso: 30/11/2018. Disponible en: http://www.diabetespractica.com/files/1501770789.dp_8-2.pdf#page=9
6. Álvarez Rodríguez E, Agud Fernández M, Caurel Sastre Z, Gallego Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, et al. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. Emergencias. 2016;28(6):400-17.
7. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. Diabetes Care 2018. 2018 Jan;41 (Suppl 1):S105-18. Access: 03/07/2019. Available from: http://care.diabetesjournals.org/content/diacare/suppl/2017/12/08/41.Supplement_1.DC1/DC_41_S1_Combined.pdf



8. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. *Endocr Pract.* 2013 Mar-Apr;19(2):327-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23598536>
9. 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.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017;23:207-38.
11. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes.* 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
12. ADA. Standards of medical care in diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S64-74.
13. Martín-Vaquero P, Martínez-Brocca MA, García-López JM. Documento de posicionamiento sobre la eficiencia de las tecnologías aplicadas al manejo de la diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:e45-e63.
14. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007;357:1716-30.
15. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2016 executive summary. *Endocr Pract.* 2016;22:84-113.
16. Leahy JL. Insulin therapy in type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:119-44.
17. Rastogui A, Bhansali A. SGLT2 inhibitors through the windows of EMPA-REG and CANVAS trials: A Review. *Diabetes Ther.* 2017 Dec;8(6):1245-51.
18. Fonseca V, Gill J, Zhou R, Leahy J. An analysis of early insulin glargine added to metformin with or without sulfonylurea: impact on glycaemic control and hypoglycaemia. *DiabetesObes Metab.* 2011;13:814-22.
19. Girbés Borrás J, Escalada San Martínb J, Mata Casesd M, Gomez Peraltag F, Artola Menéndezh S, Fernández García D, et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Feb;64(2):2-8. Acceso: 24/08/2018. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2018.01.002>



20. Hao S, Zhang N, Fish AF, Yuan X, Liu L, Li F, et al. Inpatient glycemic management in internal medicine: an observational multicenter study in Nanjing, China. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(8):1371-7.
21. Meneghini LF. Intensifying insulin therapy: ¿What options are available to patients with type 2 diabetes. *Am J Med.* 2013;126(Suppl 1):S28-37.
22. RedGDPS. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40:S120-S127.
23. Rivas Alpizar E, Zerquera Trujillo G, Hernández Gutiérrez C, Vicente Sánchez B. Manejo práctico del paciente con diabetes mellitus en la Atención Primaria de Salud. *Rev Finlay [Internet].* 2011;1(3):[aprox. 22 p.]. Acceso: 24/08/2018. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/69>
24. Artola S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. *Diabetes Práctica.* 2017;08(02):57-60. Acceso: 30/8/2018. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/articulo/387>
25. Artola S. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2017;08 (Supl Extr 4):1-24. Acceso: 27/8/2018. Disponible en: <http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468544.sp-8-4.pdf>
26. ADA. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care.* 2017;40(Suppl 1):S120-S7.
27. Palmer SC. Comparison of clinical outcomes and adverse events associated with glucose-lowering drugs in patients with type 2 diabetes: A Meta-analysis. *Jama.* 2016;316(3):313-24.
28. Ezkurra Loiola P; Fundación redGDPS. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Guía de actualización en diabetes mellitus tipo 2. Badalona: Euromedice Vivactis; 2016.
29. Walbaum Garcia M, Aylwin Carmen G. Cap 7. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 2016 - 2017. En: Gobierno de Chile. Guía de Práctica Clínica: Tratamiento Farmacológico de la Diabetes Mellitus tipo 2 2016-2017. Santiago: Ministerio de Salud; 2017. p. 7-38.
30. Fundacion RedGDPS. Standars of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2019 Jan;42(Suppl 1):S4-S6. Acceso: 21/9/2018. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc19-Srev01 2019>
31. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(13):1228-39.
32. Gómez Huelgas R. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):89-99. Acceso: 07/6/2019. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2017.12.003>



Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Recibido: 18/10/2019.

Aprobado: 17/12/2019.

