

## PREGUNTA 17

### ¿Qué pauta de insulina de inicio es la más adecuada en pacientes con fracaso de fármacos orales?

Carlos Ortega Millán, Fernando Álvarez Guisasola

Básicamente, existen dos escenarios en donde irrumpe la terapia con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2: uno, un escenario transitorio que es relativamente poco común (al inicio, por sintomatología hiperglucémica, por cuadro intercurrente, por terapia con fármacos hiperglucemiantes, por ingresos hospitalarios por patología aguda, etc.) y en donde el paciente (ya estabilizado su control) puede volver al tratamiento previo no insulínico; otro, un escenario permanente, que suele ser lo más común y que tiene lugar cuando fracasan los fármacos orales o no insulínicos en conseguir los objetivos de control (UKPDS, fracaso secundario: el 44 % después de seis años de diabetes mellitus tipo 2). En este escenario es donde se va a dar respuesta a nuestra pregunta.

#### RESUMEN DE LA EVIDENCIA

Hasta el momento, en cuanto a la pauta de insulina de inicio ante el fracaso de los fármacos no insulínicos, no tenemos datos en términos de morbimortalidad y son escasos en calidad de vida, adherencia

y coste-eficiencia a medio-largo plazo, por lo que la decisión se va a basar en los resultados de la variable intermedia de hemoglobina glucosilada, en el perfil del paciente y en el coste del tratamiento.

#### ¿QUÉ RÉGIMEN DE INSULINA?

Basándonos tanto en la evidencia disponible como en la práctica clínica, existen tres estrategias diferentes cuando no se consiguen los objetivos de control glucémico con el tratamiento con antidiabéticos no insulínicos: insulina basal más medicación no insulínica, insulina premezclada e insulina en estrategia basal plus o basal bolo.

#### Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 1.

#### ¿QUÉ TIPO DE INSULINA?

Comercializadas, nos encontramos con las insulinas convencionales (insulina humana regular de acción

Tabla 1 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
4	Un régimen de insulina basal 1 vez/día añadida a la medicación oral es un punto de partida consensuado de forma general <sup>1-4</sup>
1-	Un régimen de insulina bifásica análogo 2 veces/día consigue un mejor control glucémico frente a un régimen basal análogo <sup>5</sup>
1-	La insulinización con formulaciones de insulina prandial o bifásica frente a basal se asocia a un incremento del peso y riesgo de hipoglucemias <sup>6</sup>
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se aconseja iniciar el tratamiento con un régimen de insulina basal añadido a los antidiabéticos no insulínicos
D	Los pacientes con niveles iniciales de hemoglobina glucosilada $\geq 8,5$ % pueden beneficiarse más de un régimen de insulinas consistente en insulina premezclada 2 veces/día, insulina rápida 3 veces/día o régimen basal bolo

rápida y la insulina de acción intermedia NPH [*neutral protamine Hagedorn*]), que no replican ni el patrón basal ni la secreción endógena de insulina posprandial, y los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart y glulisina) y de acción prolongada (glargina, detemir), que son modificaciones de la

insulina humana desarrolladas para abordar aquella limitación.

### Niveles de evidencia y grados de recomendación

Véase la tabla 2.

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
1-	En régimen basal, la insulina glargina no fue superior a la insulina NPH para mejorar el control glucémico, aunque redujo las hipoglucemias nocturnas <sup>78</sup>
1++	Solo se obtiene un beneficio clínico menor con análogos de acción prolongada de insulina en los eventos hipoglucémicos sintomáticos nocturnos, en el contexto de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina basal <sup>9</sup>
1++	No existe una diferencia clínicamente relevante en la eficacia o seguridad entre la insulina detemir y la insulina glargina. Sin embargo, la insulina detemir se inyectó a menudo 2 veces/día y en una dosis más alta, pero con menos aumento de peso <sup>10</sup>
1+	Análogos de insulina premezclada fueron similares a la insulina humana premezclada en la disminución de los niveles de glucosa en ayunas, hemoglobina glucosilada y en la incidencia de hipoglucemias, pero fueron más eficaces en la disminución de los niveles de glucosa posprandial <sup>11</sup>
Grado de recomendación	Recomendación
D	Se recomienda iniciar el tratamiento basal en combinación con antidiabéticos orales con una dosis de insulina NPH en pacientes con bajo riesgo de hipoglucemias. Si llega a la dosis de 25-30 UI, se debe pautar en 2 dosis para evitar hipoglucemias nocturnas o cambiar a análogo basal (glargina o detemir)
D	Los análogos de acción lenta de la insulina estarían indicados en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias o de predominio nocturno, y en problemas de tipo asistencial o social en los casos en que la dosis única sea la solución
D	Se debe considerar la insulina premezclada de análogos en lugar de la premezclada convencional en pacientes en que la hipoglucemia sea un problema o en aquellos en que los niveles de glucemia posprandiales sean marcadamente elevados o que prefieren inyectarse la insulina inmediatamente antes de la ingesta

NPH: *neutral protamine Hagedorn*.

### BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-cgwave0612> [último acceso: 24 de febrero de 2015].
2. Canadian Diabetes Association. Practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes* 2013;37(Suppl 1):S1-212.
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(1):140-9.
4. Van Avendonk MJ, Rutten GE. Insulin therapy in type 2 diabetes: what is the evidence? *Diabetes Obes Metab* 2009;11(5):415-32.
5. Rys P, Wojciechowski P, Siejka S, Malecki P, Hak L, Malecki MT. A comparison of biphasic insulin aspart and insulin glargine administered with oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes mellitus—a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pract* 2014;68(3):304-13.
6. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *NEJM* 2009;361(18):1736-47.
7. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: a meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28(4):950-5.
8. Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-

sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015;17(1):15-22.

9. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, Ebrahim SH, Gratzner TW, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD005613.
10. Swinnen SG, Simon AC, Holleman F, Hoekstra JB, Devries JH. Insulin detemir versus insulin glargine for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(7):CD006383.
11. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, et al. Systematic review: comparative effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Ann Intern Med* 2008;149(8):549-59.