

# Intensificación del tratamiento con insulina. Transición de pautas

Patxi Ezkurra Loiola

Médico de familia. Centro de Salud de Zumaia (Guipúzcoa). Fundación redGDPS

A pesar del tratamiento con insulina basal y la administración de antidiabéticos orales, el 40 y el 75 % de los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 tratados con este enfoque no logran su objetivo de hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ ) y requieren tratamiento adicional con bolos de preparaciones de insulina de acción corta<sup>1,2</sup>.

Una reciente revisión sistemática (RS) de ensayos clínicos aleatorizados y de estudios observacionales no demuestra diferencias en morbilidad cardiovascular entre los distintos regímenes de intensificación de insulina, ya sean el sistema basal plus, basal bolo o mezclas de basal y prandial<sup>3</sup>.

Un análisis retrospectivo de los datos de personas con DM tipo 2 tratadas con insulina en una base de datos de Atención Primaria del Reino Unido demostró que la intensificación del tratamiento insulínico se realizó con una  $HbA_{1c}$  del 9,2 % en personas con una mayor duración de la DM, mientras que la falta de intensificación se asoció con un mayor riesgo de comorbilidades. Los pacientes que intensificaron su cambio de insulina basal a insulina prandial o premezclada obtuvieron una  $HbA_{1c}$  media del 8,6 y 8,5 % después del cambio en la terapia, respectivamente<sup>4</sup>.

Según distintas guías de práctica clínica y consensos, existen tres estrategias diferentes cuando no se consiguen los objetivos de control glucémico con un paciente que ya ha iniciado tratamiento con insulina basal y que recibe como tratamiento concomitante metformina con o sin sulfonilureas o inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4: la insulina basal con fármacos no insulínicos (análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 [arGLP1] o inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 [iSGLT-2]), las insulinas premezcladas y la estrategia basal plus hasta basal bolo por medio de insulinas prandiales o de acción corta<sup>5-9</sup>.

## TRATAMIENTO INYECTABLE COMBINADO CON ANÁLOGOS DE LOS RECEPTORES DEL PÉPTIDO SIMILAR AL GLUCAGÓN TIPO 1 O INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2

La adición de arGLP1 a la insulina basal 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  $HbA_{1c}$  y de la glucemia posprandial igual o ligeramente más eficaz<sup>10-12</sup>.

Esta pauta con arGLP1 añadida a insulina basal sería de elección en personas con DM tipo 2 y 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  $> 35 \text{ kg/m}^2$ ).
- 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.

Los arGLP1 de acción posprandial como la exenatida diaria y la lisixenatida parecen ser los más adecuados desde el punto de vista de su acción sobre la glucemia posprandial, pero los de acción basal como la liraglutida, la exenatida semanal o la dulaglutida consiguen reducciones de la  $HbA_{1c}$  similares o superiores a los de acción posprandial<sup>13-16</sup>.

Quizá lo más interesante en estos últimos años ha sido objetivar que la adición de un arGLP1 a la insulina basal es tan eficaz como la adición de dosis de insulina prandial cuando, una vez conseguido el buen control de la glucemia basal, no se consigue el objetivo de  $HbA_{1c}$ . La mayoría de los estudios muestran una eficacia igual o superior a la adición

de insulina prandial, y con pérdida de peso y menos hipoglucemia<sup>11,13,17</sup>.

Al introducir un arGLP1 después de insulina basal, puede ser necesaria una titulación a la baja de la insulina (por ejemplo, una reducción del 20 % de la dosis en pacientes con  $HbA_{1c} < 8,0$  %), con titulación posterior de la insulina una vez que se ha alcanzado la dosis de mantenimiento del arGLP1<sup>16</sup>.

Esta alternativa de intensificación es más cara que la intensificación con insulina (especialmente si se compara con insulina humana)<sup>8,18</sup>.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son otra alternativa terapéutica a la hora de intensificar el tratamiento con insulina basal, puesto que actúan por un mecanismo independiente de la insulina y, por tanto, complementan su acción con pérdida ponderal, sin incremento del riesgo de hipoglucemia y con disminución sustancial de las dosis de insulina. Son de elección en pacientes obesos y con altas dosis de insulina o que hayan sufrido un evento cardiovascular<sup>19,20</sup>.

## TRATAMIENTO CON INSULINAS PREMEZCLADAS

El uso de insulinas premezcladas puede plantearse en pacientes que parten de niveles elevados de  $HbA_{1c}$  ( $\geq 9$  %) previos a la insulinización o en aquellos casos en los que ya se ha optimizado la dosis de insulina basal y se requiere además un control prandial.

Podríamos considerarlo como alternativa al régimen basal plus o basal bolo en sujetos candidatos a un tratamiento menos complejo, con pautas fijas; pero, en cualquier caso, es imprescindible hacerlo en el contexto de un adecuado programa educativo de modificaciones del estilo de vida<sup>9</sup>. Aunque el tratamiento con insulinas premezcladas se considera un régimen menos flexible, puede ser de utilidad en pacientes con horarios fijos de comidas, en pacientes con glucemias en ayunas o preprandiales relativamente bajas ( $< 150$  mg/dl) y  $HbA_{1c}$  elevadas, en pacientes en los que es difícil conseguir una buena adherencia a un tratamiento más complejo como es el régimen bolo basal y en los pacientes en los que el autoajuste del tratamiento no es posible<sup>6,9</sup>.

En general, cuando se comparan un régimen de insulina premezclada con uno de insulina basal sola, el primero consigue niveles más bajos de  $HbA_{1c}$ , aunque también se incrementa el número de hipoglucemias y el peso<sup>1</sup>. Los

regímenes de insulina bifásica análogos 2 veces/día consiguen un mejor control glucémico frente a un régimen basal análogo<sup>21</sup>.

Los tratamientos con análogos de insulina premezclada fueron similares a los de insulina humana premezclada en la reducción de los niveles de glucosa en ayunas,  $HbA_{1c}$  y en la incidencia de hipoglucemias, pero fueron más eficaces en la disminución de los niveles de glucosa posprandial<sup>22</sup>. Debería considerarse preferentemente 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 prefieran inyectarse la insulina inmediatamente antes de la ingesta<sup>5-7</sup>.

Dos RS recientes muestran que los regímenes de insulinización con mezclas o basal bolo fueron igualmente efectivos en la reducción de la  $HbA_{1c}$ <sup>23,24</sup>. Las necesidades diarias de insulina y el peso se incrementaron con ambos regímenes, mientras que las tasas de hipoglucemia fueron comparables entre los dos regímenes. Se observó una mayor reducción de  $HbA_{1c}$  en el grupo de bolo basal en comparación con el régimen bifásico en los pacientes anteriormente tratados con insulina a expensas de mayores requerimientos diarios de insulina y aumento de peso, pero sin mayor riesgo de hipoglucemia<sup>22</sup>. En esta RS los ensayos clínicos aleatorizados con pacientes *naive* para insulina tuvieron la misma reducción de  $HbA_{1c}$ .

Para iniciar la insulinización con insulina premezclada una de las estrategias más utilizadas es el uso de la premezcla con análogos o humana al 30/70 o 25/75 administrada antes de desayuno y cena. Puede comenzarse con 10 U antes de dichas comidas o bien calcular la dosis a partir del peso (iniciando con 0,3 U/kg/día) y repartirla un 50-60 % antes del desayuno y un 40-50 % antes de la cena.

Las recomendaciones para pasar de una insulina basal a un régimen de dos inyecciones de insulina premezclada serían:

- Administrar el 50-60 % de la dosis diaria total de insulina como insulina premezclada antes del desayuno y el 40-50 % de la dosis diaria total de insulina como insulina premezclada antes de la cena.
- El nuevo régimen posológico puede iniciarse entre 18 y 24 horas después de administrarse la última dosis de insulina basal (glargina o detemir) y a las 12 horas de la última dosis de *neutral protamine Hagedorn*.
- El ajuste de la insulina debe basarse en la dieta y los datos de control de la glucemia.
- Puede ser necesaria una mayor cantidad de insulina para la comida más abundante. Se debe aumentar la

dosis de la mañana si la comida más abundante es la del mediodía y la dosis de la noche si es la cena.

- En el caso de episodios recurrentes de hipoglucemia, debe reducirse en un 20 % la dosis previa al evento responsable de las hipoglucemias.

### Ajustes de las dosis de insulina

Los ajustes de las dosis de insulina se basarán en las mediciones de glucemia realizadas después, en el período de acción de la dosis que se va a ajustar, de tal modo que, por ejemplo, la dosis de mezcla del desayuno se ajustará en función de la glucemia de antes de la comida. Para facilitar el ajuste sencillo de las dosis de insulina se propone titular en función de las glucemias preprandiales; si  $< 100$  mg/dl:  $- 2$  U; 100-140 mg/dl: misma dosis; 140-200 mg/dl:  $+ 2$  U;  $> 200$  mg/dl:  $+ 4$  U. Estos ajustes dependerán de los objetivos glucémicos que se pretenda obtener, en función de las características del paciente. En el caso de mezclas con alta proporción de análogo rápido (50/50), con frecuencia habrá que tener en cuenta también la glucemia posprandial.

En caso de glucemias preprandiales altas antes de la cena a pesar de los ajustes o en los casos en que no se consigan los objetivos de  $HbA_{1c}$  propuestos, se aconseja añadir una tercera dosis de insulina premezclada antes de la comida del mediodía comenzando con 4 U o el 10 % de la dosis diaria total de insulina.

### ESTRATEGIA BASAL PLUS HASTA BASAL BOLO

Agregar bolos de insulina prandial (regular o análogos de acción rápida) antes de las comidas, empezando generalmente con un bolo en la comida principal o en aquella que presenta un aumento mayor de la glucemia posprandial, se trataría de una pauta basal plus. Cuando no se logra el adecuado control es preciso pasar a una pauta basal bolo (una dosis de insulina basal y dos o más bolos de insulina prandial)<sup>25,26</sup>.

Este tipo de pauta basal bolo es preferente en personas jóvenes, personas con trabajos que requieren gran movilidad o alteración en el horario de comidas y personas que prefieren/requieren un control exhaustivo de su perfil glucémico, y supone adquirir un mínimo de conocimientos de educación diabetológica para un adecuado control metabólico.

En la estrategia basal plus se comienza con una dosis inicial fija de 4 U o un 10 % de la dosis de insulina basal previa, antes de la comida más copiosa, y se controlará con

los valores de glucemia posprandial a las 2 horas (180 mg/dl) preferentemente y especialmente cuando utilicemos insulinas análogas de acción rápida. Para los ajustes se añadirá cada 3 días 1 o 2 U si los valores sobrepasan los 180 mg/dl en la glucemia posprandial a las 2 horas.

En caso de no conseguir los objetivos de  $HbA_{1c}$  propuestos se añadiría una sucesiva dosis de insulina rápida (regular o análoga) antes de otra ingesta (desayuno o cena), preferiblemente la que tenga una mayor glucemia posprandial, llegando de esta manera a la pauta basal bolo con tres dosis de insulina prandial añadidas a la basal.

Desafortunadamente, aunque el régimen basal bolo es el régimen propuesto unánimemente como la opción más potente y el escalón final en los algoritmos de intensificación del tratamiento para la DM tipo 2, no se han hecho ensayos prospectivos con un diseño robusto que demuestren claramente su superioridad frente a otras opciones y, según hemos mencionado en el artículo anterior, varias RS y meta-análisis no confirmaron una mayor potencia hipoglucemiante frente al régimen de insulinas premezcladas<sup>23,24</sup>.

Mirando estudios más recientes incluidos en la RS<sup>23</sup>, menos del 50 % de los pacientes alcanzó el objetivo de  $HbA_{1c} \leq 7$  % tanto en los regímenes de basal bolo como con tres dosis de insulinas premezcladas. Una estrategia para aumentar el número de pacientes dentro del objetivo es cambiar de un régimen de intensificación de insulina a otro. Los resultados del estudio A1chieve<sup>27</sup> parecen apoyar esta estrategia, ya que, en los 1024 pacientes que cambiaron de basal bolo a regímenes de insulina bifásica aspart 30/70, el control glucémico mejoró significativamente, así como la hipoglucemia, después de 24 semanas. Por otro lado, en un entorno clínico belga y holandés, 241 pacientes con DM tipo 2 mal controlada con insulina premezclada experimentaron mejoras significativas en el control glucémico, sin un aumento concomitante de hipoglucemias o peso, cuando cambiaron a un régimen de insulina basal bolo<sup>28</sup>.

Recomendaciones para el inicio de terapia basal bolo:

- La dosis de inicio se comenzará con 0,3-0,5 U/kg/peso. Esta se repartirá en un 50 % de insulina basal y un 50 % de insulina prandial. La dosis de insulina rápida/prandial se dividirá en tres para su administración antes de las tres comidas.
- El ajuste de la glucemia basal se realizará si esta es  $> 130$  mg/dl, aumentando en 2 U 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 1-2 U la insulina rápida de esa comida hasta ajustar la glucemia.

- Siempre que sea posible es aconsejable usar pautas de autoajuste por el propio paciente, ya que son seguras y estimulan la participación activa de la persona con DM en su tratamiento. La titulación de las dosis de insulina por el paciente es igual o más efectiva que la realizada por el profesional sanitario y reduce el número de visitas presenciales<sup>29,30</sup>.

## TRANSICIÓN DE PAUTAS

### Cambio de una dosis de insulina basal a dos dosis de insulina premezclada

En general, se mantendrá la dosis total, repartiendo en un 50-60 % en el momento que ya se la estaba inyectando el paciente y un 40-50 % a las 12 horas, y se ajustarán las dosis subiéndolas progresivamente en función de los resultados del autoanálisis. Si se sospecha hipoglucemia, se debe reducir la dosis total 2-4 U o un 10-20 % de la dosis total de insulina.

### Cambio de dos dosis de premezcla a bolo basal con glargina, detemir o degludec

Se debe disminuir la dosis total previa de la fracción de *neutral protamine Hagedorn* de la mezcla en un 20-30 %, que se administrará como análogo lento. Se ha de repartir la dosis de insulina rápida o ultrarrápida en las tres comidas y ajustar posteriormente.

### Cambio de insulina basal a bolo basal

Equivaldría a intensificar la insulinización con insulina rápida o análogo ultrarrápido. Habitualmente se suele comenzar por la pauta basal plus, o bien, en caso necesario, añadir directamente insulina prandial en las tres ingestas principales (habitualmente 4 U). La insulina basal se ajustará en función de la glucemia en ayunas, y la prandial en función de la glucemia posprandial (2 horas tras la ingesta).

## BIBLIOGRAFÍA

- Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al.; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1736-47.
- Mata-Cases M, Mauricio D, Franch-Nadal J. Clinical characteristics of type 2 diabetic patients on basal insulin therapy with adequate fasting glucose control that do not achieve glycosylated hemoglobin targets. *J Diabetes* 2017;9:34-44.
- Price HI, Agnew MD, Gamble J-M. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: a systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e006341.
- Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: a focused literature review. *Primary Care Diabetes* 2017;11:3-12.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9.
- National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 Diabetes in adults: management. Nice guidelines 28. Disponible en: UR: <http://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: diciembre de 2016].
- Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Pharmacologic management of type 2 diabetes: 2016 interim update. *Can J Diabetes* 2016;40:193-5.
- 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.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2017;40(Suppl 1):S64-74.
- 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 metaanalysis. *Lancet* 2014;384:2180-1.
- Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, Malone JK, Cleall S, Reaney M, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2763-73.
- Balena R, Hensley IE, Miller S, Barnett AH. Combination therapy with GLP-1 receptor agonists and basal insulin: a systematic review of the literature. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:485-502.
- Waldrop G, Zhong J, Peters M, Goud A, Chen YH, Davis SN, et al. Incretin-based therapy in type 2 diabetes: an evidence based systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2016. [Epub ahead print.]

14. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC, Heilmann CR, Lewis MS, Kwan AY, et al. Use of twice-daily exenatide in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011;154:103-12.
15. Charbonnel B, Bertolini M, Tinahones FJ, Domingo MP, Davies M. Lixisenatide plus basal insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2014;28:880-6.
16. Lane W, Weinrib S, Rappaport J, Hale C. The effect of addition of liraglutide to high-dose intensive insulin therapy: a randomized prospective trial. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:827-32.
17. 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;16:636-44.
18. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Combination use of insulin and incretins in type 2 diabetes. CADTH optimal use report. Vol. 3. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2013.
19. Wilding JP, Woo V, Rohwedder K, Sugg J, Parikh S; Dapagliflozin 006 Study Group. Dapagliflozin in patients with type 2 diabetes receiving high doses of insulin: efficacy and safety over 2 years. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:124-36.
20. Rosenstock J, Jelaska A, Frappin G, Salsali A, Kim G, Woerle HJ, et al.; EMPA-REG MDI Trial Investigators. Improved glucose control with weight loss, lower insulin doses, and no increased hypoglycemia with empagliflozin added to titrated multiple daily injections of insulin in obese inadequately controlled type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:1815-23.
21. 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;68:304-13.
22. 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;149:549-59.
23. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 2015;32:585-94.
24. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417-28.
25. Ampudia-Blasco F, Rossetti P, Ascaso J. Basal plus basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011;13(Suppl 1):S75-83.
26. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month «proof-of-concept» study. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:1020-7.
27. Dieuzeide G, Chuang LM, Almaghami A, Zilov A, Chen JW, Lavalley-González FJ. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in people with type 2 diabetes switching from basal-bolus insulin regimens in the A1chieve study. *Prim Care Diabetes* 2014;8:111-7.
28. Mathieu C, Storms F, Tits J, Veneman TF, Colin IM. Switching from premixed insulin to basal-bolus insulin glargine plus rapid-acting insulin: the ATLANTIC study. *Acta Clin Belg* 2013;68:28-33.
29. Harris SB, Yale JF, Berard L, Stewart J, Abbaszadeh B, Webster-Bogaert S, et al. Does a patient-managed insulin intensification strategy with insulin glargine and insulin glulisine provide similar glycemic control as a physician-managed strategy? Results of the START (Self-Titration With Apidra to Reach Target) Study: a randomized noninferiority trial. *Diabetes Care* 2014;37:604-10.
30. Edelman SV, Liu R, Johnson J, Glass LC. AUTONOMY: the first randomized trial comparing two patient-driven approaches to initiate and titrate prandial insulin lispro in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2132-40.