



**ENRIQUE CARRETERO ANIBARRO** (Coord.)

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

# La insulina: un antes y un después en el tratamiento de la diabetes

## Cuadernos de la redGDPS

n.º 3-2021

**FLORA LÓPEZ**

¿Por qué no insulinizamos cuando es necesario?

**PATXI EZKURRA**

Cuándo y cómo iniciar la insulinización

**PILAR BUIL**

Cómo podemos optimizar la insulinización

**ANA MARÍA CEBRIÁN**

¿La insulina es un todoterreno?



**Coordinador:**

Enrique Carretero Anibarro

**Edición y composición:**

BelloyMartínez

Publicación patrocinada por Viatris.

Viatris no ha participado en el desarrollo de la misma ni ha influido en modo alguno en su contenido.

ISBN: 978-84-09-33657-9

Depósito legal: C 1546-2021

© Contenido 2021: De los autores.

© Imagen de la portada: dem10-istockphoto.com

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.

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 correo electrónico [redaccion@redgedaps.org](mailto:redaccion@redgedaps.org).

# Índice

---

**¿POR QUÉ NO INSULINIZAMOS  
cuando es necesario?..... 5**

FLORA LÓPEZ SIMARRO

*Médico de familia del Centro de Atención Primaria Martorell (Barcelona).*

**CUÁNDO Y CÓMO INICIAR  
la insulinización..... 14**

PATXI EZCURRA LOIOLA

*Médico de familia del Centro de Salud Zumaia (Gipuzkoa).*

**CÓMO PODEMOS OPTIMIZAR  
la insulinización..... 21**

PILAR BUIL COSIALES

*Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Azpilagaña (Pamplona).*

**¿LA INSULINA ES  
un todoterreno?..... 29**

ANA MARÍA CEBRIÁN CUENCA

*Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo. Cartagena (Murcia).*



# ¿POR QUÉ NO INSULINIZAMOS cuando es necesario?

FLORA LÓPEZ SIMARRO

Médico de familia del Centro de Atención Primaria Martorell (Barcelona).

## Resumen

La insulina continúa siendo una piedra angular en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), ya que la mayoría de las guías de práctica clínica (GPC) la recomiendan cuando no se consiguen los objetivos de control glucémicos con varios antidiabéticos no insulínicos. En la práctica clínica la insulinización se retrasa de manera injustificada, afectando negativamente al pronóstico de la diabetes y aumentando el riesgo de complicaciones. En esta revisión se analizan las barreras que encuentran médicos y pacientes para no intensificar el tratamiento con insulina, así como las herramientas que pueden facilitar un cambio en esta tendencia.

**Palabras clave:** diabetes mellitus tipo 2, insulina, inercia clínica.

## Introducción

En los últimos años han aparecido múltiples fármacos para el tratamiento de la diabetes que nos ofrecen seguridad y eficacia al mismo tiempo que pérdida de peso, reducción de riesgo de hipoglucemia y beneficios a nivel cardiovascular. Aun así, por la propia progresión de la enfermedad, muchas personas necesitarán tratamiento con insulina a lo largo de su vida para conseguir un control glucémico óptimo.

La utilización de insulina sola, o en combinación con otros fármacos antidiabéticos, en nuestro país ha pasado del 17,5 % en 2007 al 20 % en 2013<sup>1</sup>. Este porcentaje fue ligeramente superior en otro estudio realizado en Málaga entre los años 2008-2012, alcanzando cifras del 31 % respecto al de otros antidiabéticos no insulínicos y, además, se observó un cambio de tendencia en el tipo de insulinas prescritas, pasando del empleo mayoritario de insulinas intermedias y mezclas en 2008 (38 %) a insulinas prolongadas en 2012 (36 %)<sup>2</sup>.

A pesar de la mayor prescripción de insulinas de acción prolongada, más seguras por presentar menor riesgo de hipoglucemias, el control de la

enfermedad está muy lejos de lo deseado, probablemente porque la insulina sigue siendo el último paso en el tratamiento de la misma.

Se estima que, a pesar de la evidencia que respalda el uso de insulina en personas con DM2, esta se utiliza en menos de la mitad de los sujetos en los que estaría indicado.<sup>3</sup>

La inercia para intensificar el tratamiento en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está descrita para todas las etapas del tratamiento, siendo mucho más elevada cuando se precisa utilizar tratamientos con insulinas, habiendo estudios que demuestran que el inicio y la intensificación de la insulina se retrasa con frecuencia e inapropiadamente durante varios años.

## Indicaciones de insulinización en diferentes guías de práctica clínica

Las guías de práctica clínica (GPC) discrepan en cuanto al inicio de la insulinización y su utilización en terapia combinada. Así, la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>4</sup> propone iniciar la terapia con insulina

si la  $HbA_{1c} \geq 10\%$ , la glucemia  $\geq 300$  mg/dl o si el paciente muestra síntomas de hiperglucemia (poliuria o polidipsia) o evidencia de catabolismo (pérdida de peso), pudiendo simplificar el régimen y/o cambiar a agentes orales a medida que se resuelve la toxicidad de la glucosa. También recomienda considerar el tratamiento con insulina en personas con DM2 como parte de cualquier régimen de combinación cuando la hiperglucemia es grave, especialmente si se presentan características catabólicas (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis), o en general, cuando no se logre un control adecuado de la glucemia con tres o más fármacos no insulínicos. En cuanto a la pauta a utilizar, recomienda insulina basal (IB) como forma de inicio, priorizando, si el objetivo es reducir hipoglucemias nocturnas sintomáticas, los análogos de acción prolongada (insulina glargina-100 U/ml, glargina-300 U/ml, detemir, degludec) sobre la insulina NPH. En cuanto a la pauta a utilizar, recomienda insulina basal (IB) como forma de inicio. Asimismo recomienda evitar la sobrebasalización del tratamiento con insulina, ya que estaríamos ante un caso de inercia para utilizar pautas más complejas de insulina. Se sospechará cuando se utilicen más de 0,5 UI/kg, exista una gran variabilidad glucémica e hipoglucemias.

Por su parte, la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) y el American College of Endocrinology (ACE)<sup>5</sup> recomiendan considerar diversos factores en el momento de decidir el comienzo del tratamiento insulínico debiendo tomar la decisión

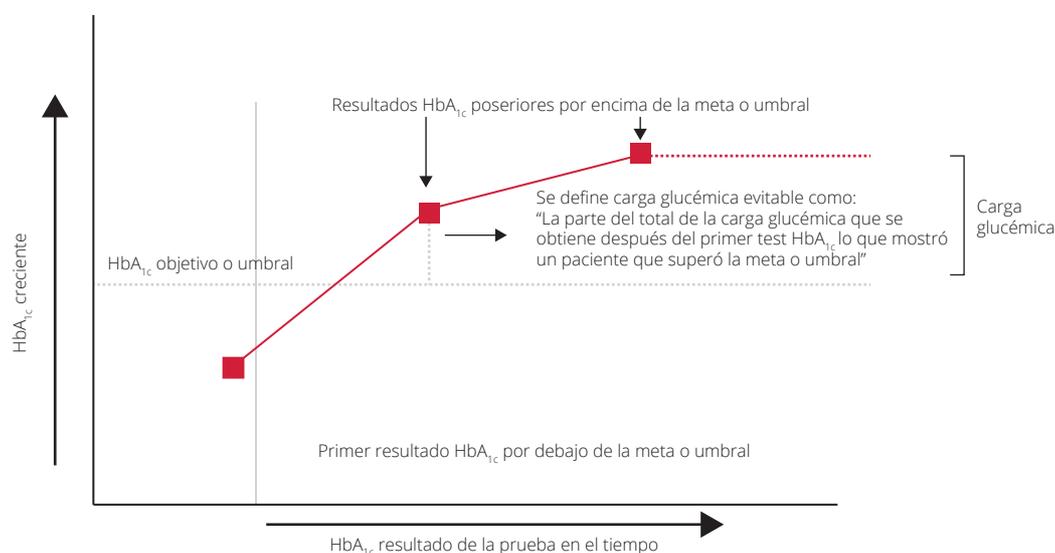
en colaboración con el paciente, dependiendo de su motivación, la presencia de complicaciones, la edad, el bienestar general, el riesgo de hipoglucemia, el estado general de salud y el coste del tratamiento. Serían candidatos a la insulinización los pacientes ya tratados con dos fármacos orales y que presenten una  $HbA_{1c} > 8\%$  y/o una diabetes de larga duración, pues tienen menos probabilidades de alcanzar las cifras objetivo de  $HbA_{1c}$  con un tercer antidiabético oral. La adición de un agonista del receptor GLP-1 (arGLP-1) como tercer agente puede reducir con éxito la hiperglucemia, pero, con el tiempo, muchas de estas personas necesitarán insulina. Igualmente recomienda insulinoterapia con cifras de  $HbA_{1c} \geq 9\%$  junto con síntomas de hiperglucemia.

En nuestro país, la redGDPS propone el inicio del tratamiento con insulina en personas con DM2 que no alcanzan el control adecuado con tres o cuatro fármacos no insulínicos o en presencia de  $HbA_{1c} > 9\%$  y clínica cardinal<sup>6</sup>.

### Efecto legado e impacto de no insulinizar a tiempo

Los retrasos en la intensificación del tratamiento pueden significar que los pacientes estén expuestos a  $HbA_{1c}$  elevadas durante largos períodos de tiempo, lo que puede afectar negativamente a su pronóstico. El análisis de los pacientes incluidos en el UKPDS diez años después de terminar el mismo, encontró un beneficio en el grupo que recibió tratamiento intensivo

Figura 1. Concepto de carga glucémica evitable, según la definición de Brown et al.<sup>8</sup>



Modificada de Reach G et al.<sup>9</sup>

con sulfonilureas-insulina con reducciones relativas en el riesgo para cualquier evento relacionado con la diabetes (9 %, p: 0,04), con la enfermedad microvascular (24 %, p: 0,001), reducciones del riesgo de infarto de miocardio (15 %, p: 0,01) y de muerte por cualquier causa (13 %, p: 0,007)<sup>7</sup>.

Brown et al.<sup>8</sup> definieron la “carga glucémica evitable” como la que ocurre después de la primera medición de HbA<sub>1c</sub> que ha superado los niveles del objetivo. En la Figura 1, Reach et al.<sup>9</sup> ilustran cómo la inercia clínica expone a los pacientes a un riesgo evitable de complicaciones por la no intensificación precoz del tratamiento.

En el mismo sentido, recientemente algunos autores han manifestado que todas las GPC deberían recomendar el inicio de tratamiento con insulina con cifras de HbA<sub>1c</sub> ≥ 9 %, ya que los objetivos de control serán difíciles de conseguir con otros fármacos partiendo de HbA<sub>1c</sub> ≥ 10 %, exponiendo a los pacientes a mayor carga hiperglucémica con el consiguiente aumento del riesgo de complicaciones<sup>10</sup>.

Probablemente, la inercia relacionada con el inicio de la insulina en la práctica clínica en el mundo real también podría justificar los pobres resultados cardiovasculares asociados con el tratamiento con insulina, tal como se ha informado en estudios observacionales, ya que con frecuencia la insulina se inicia demasiado tarde en personas que ya han estado sometidas a hiperglucemias crónicas, por lo que ya tienen un legado glucémico deficiente e irreversible<sup>11,12</sup>.

## ¿Cómo lo estamos haciendo respecto a la insulinización?

La inercia terapéutica de la terapia con insulina incluye inercia de inicio (inicio retardado de la IB), inercia de titulación (falta de ajuste de la dosis de esta) e inercia de intensificación (retraso en intensificar la IB con otros fármacos adicionales).

El estudio multinacional Once Daily Levemir (SOLVE) documentó un retraso sustancial en el inicio de la insulina. En ese estudio observacional en el que participaron más de 17.000 personas con DM2 de diez países, el promedio de HbA<sub>1c</sub> antes de que se iniciara el tratamiento con insulina era del 8,9 %. Casi la mitad de los pacientes tenían HbA<sub>1c</sub> ≥ 9,0 %, oscilando entre el 64 % (Reino Unido) y el 23 % (Polonia)<sup>13</sup>.

En un estudio realizado en Reino Unido se encontró que las personas con diabetes persistían entre seis y siete años con cifras de HbA<sub>1c</sub> por encima del objetivo, independientemente de estar con uno, dos o tres antidiabéticos orales, antes de iniciar el tratamiento con insulina y se tardaban 3,7 años en intensificar el tratamiento para aquellas personas que ya estaban con IB<sup>14</sup>.

En nuestro país, Mata-Cases et al. encontraron, en personas tratadas con dos antidiabéticos orales, que se intensificaba con insulina cuando se alcanzaban HbA<sub>1c</sub> de 9,4 %, siendo el fármaco de elección para intensificar cuando la HbA<sub>1c</sub> era ≥ 10 %<sup>15</sup>.

Una revisión realizada para valorar la evolución a los cinco años de pacientes insulinizados por endocrinólogos e internistas de España, halló que se insulinizaba con HbA<sub>1c</sub> de 9,4 % y a los cinco años solo el 10,6 % de las personas lograron el objetivo propuesto de HbA<sub>1c</sub> ≤ 6,5 %<sup>16</sup>.

En vida real, la insulinización basal se realiza con cifras muy elevadas de HbA<sub>1c</sub> y las dosis utilizadas son mucho más bajas de las empleadas en los ensayos clínicos. En general, las primeras doce semanas después del inicio de la terapia con IB representan el período en el que se producen los mayores aumentos de dosis y las mayores reducciones glucémicas, si bien deben evitarse en lo posible las hipoglucemias para evitar la interrupción del tratamiento. En una revisión de 15 ensayos clínicos con insulina glargina-100, se apreció que el 89 % del aumento de las dosis de IB se produjo en las primeras 12 semanas<sup>17</sup>. En la práctica clínica los resultados son diferentes. Un estudio observacional de personas europeas y estadounidenses con DM2<sup>18</sup> mostró que el 79,1 % y el 72,2 % de las personas que iniciaron la IB no lograron una HbA<sub>1c</sub> ≤ 7,0 % después de 3 y 24 meses, respectivamente, y los pacientes que no lograban los objetivos de control los primeros tres meses tenían menos probabilidades de presentar buen control a los dos años de la insulinización. Los pacientes españoles incluidos en este estudio se insulinizaron con HbA<sub>1c</sub> de 9,2 %, habiendo conseguido el control a los 3 y 24 meses el 20,4 % y el 23,9 %, respectivamente.

## Causas para no intensificar el tratamiento con insulina

Desde una perspectiva conductual, la inercia terapéutica puede ocurrir **cuando las barreras** para

cambiar un plan de tratamiento de la persona con diabetes **superan los beneficios percibidos**. Existe una interacción compleja en las barreras relacionadas con las **personas afectadas**, los **profesionales sanitarios** que tiene que tratarlas y el **entorno clínico** en que interactúan.

Los determinantes para que se produzca la inercia terapéutica en la utilización de la insulina son los mismos que se producen para intensificar los tratamientos en general en personas con diabetes, si bien además se añaden otros, al tratarse de un fármaco inyectable y ser vivido por pacientes y profesionales como el estadio final del tratamiento de la DM2. A continuación se analizan algunos de los que tienen mayor impacto.

### Resistencia psicológica a la insulina

A pesar de la evidencia de que la insulina es segura y eficaz, muchos pacientes y médicos se muestran reacios a iniciar la terapia con insulina. La resistencia psicológica a la insulina no concierne solo a los pacientes, ya que los médicos también suelen tener dificultades para prescribirla cuando es necesario.

Un estudio valoró la actitud de pacientes y profesionales (médicos y personal de enfermería) de 13 países de Asia, Australia, Europa y América del Norte, encontrando que los pacientes calificaban la eficacia clínica de la insulina como baja, culpándose a sí mismos si tuvieran que iniciar dicha terapia, así como que la mayoría del personal de enfermería y los médicos generales (50-55 %) retrasaría la terapia con insulina hasta que fuera absolutamente necesaria, siendo esta actitud menos probable entre los especialistas y los líderes de opinión<sup>19</sup>.

En una encuesta realizada a personas con DM2 especialmente motivadas, el 28 % manifestó que no estaban dispuestos a iniciar el tratamiento con insulina si se les recetaba<sup>20</sup>. En otra encuesta realizada a personas que precisaban iniciar insulinización, solo el 19 % estaba "muy dispuesto" a iniciar el tratamiento y la mayoría pensaba que la necesidad de insulina significaba el fracaso del autocontrol de la diabetes<sup>21</sup>.

Como se aprecia de forma repetida, los pacientes asocian la terapia con insulina con una sensación de fracaso personal. Probablemente esta actitud está motivada por los profesionales, ya que es una práctica habitual utilizar el tratamiento con insulina como

una amenaza para motivar a una mejor cooperación del paciente en etapas previas del tratamiento.

Otra de las razones por la que las personas con diabetes se muestran reacios a comenzar la terapia con insulina es porque perciben los regímenes de insulina como complicados y confusos<sup>3</sup>.

Las razones del retraso en el inicio de la insulina por parte de los profesionales sanitarios son complejas y, a menudo, se superponen con las barreras relacionadas con el paciente como son las preocupaciones por la hipoglucemia, el aumento de peso y la adherencia. En nuestro entorno se realizó una encuesta a médicos de atención primaria para saber cuál era su actitud para iniciar el tratamiento con insulina en personas con DM2, encontrando que el miedo a las inyecciones, el aumento de peso, la hipoglucemia y una posible reducción de la calidad de vida podrían ser los factores que más contribuyen a que no se intensifique el tratamiento con insulinas<sup>22</sup>.

### Diferencias étnicas para insulinar

Un estudio realizado en Reino Unido encontró que la intensificación del tratamiento con insulina fue más lenta para minorías étnicas (sur de Asia *hazard ratio* (HR): 0,49; intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,41-0,58,  $p < 0,001$ ; raza negra HR: 0,69, IC del 95 %: 0,53 a 0,89,  $p: 0,012$ ). Además, estos grupos tuvieron menos mediciones de HbA<sub>1c</sub> que las personas de raza blanca<sup>23</sup>.

### Características de los profesionales sanitarios

Hay pocos estudios que comparen la inercia entre diferentes especialidades médicas. Shah et al.<sup>24</sup>, en un estudio que valoró estas diferencias, solo encontraron desigualdades en el porcentaje de personas en las que se intensificaba el tratamiento con insulina (45,1 % de los pacientes en **atención especializada** frente al 37,4 % en **atención primaria**). Resultados similares encontraron Reach et al. en Francia al analizar los factores que influyen en el uso de insulina dentro de los cinco primeros años tras el diagnóstico de la DM2 (uso temprano), encontrando que los endocrinos tenían 9,9 veces más probabilidades que los médicos de atención primaria para prescribir insulina de forma temprana vs tardía ( $P < 0,0001$ )<sup>25</sup>.

Probablemente este hecho esté relacionado con la falta de habilidades por parte de los médicos de

familia para la utilización de las insulinas. En los últimos años estos resultados seguramente han podido cambiar con la introducción en el mercado de los análogos de insulina que facilitan la insulinización en personas con DM2.

Otra de las barreras que manifiestan los médicos para no iniciar la insulinización es no contar con personal de apoyo para realizarla, como **personal de enfermería o de educación en diabetes**, que deberían ser las personas encargadas de hacer el control estrecho de los pacientes en esta etapa<sup>26</sup>. En nuestro entorno, la insulinización se realiza con personal de enfermería de atención primaria, ya que no existe personal de educación en diabetes en este nivel asistencial.

### Inercia del sistema sanitario

Los sistemas de salud de todo el mundo están luchando por encontrar formas eficaces para lograr que la práctica clínica sea más segura, más eficaz y basada en la evidencia. Con frecuencia los sistemas de salud deben reformarse y adaptarse a cambios continuos para mejorar la atención. En estas circunstancias, la inercia o la resistencia inherente al cambio de estos sistemas perjudican la práctica clínica en la vida real, donde los profesionales precisan atender múltiples demandas de los pacientes con escaso tiempo para ello<sup>27</sup>.

### ¿Qué podemos hacer para revertir esta situación?

Sabemos que los pacientes pueden lograr una reducción significativa en la HbA<sub>1c</sub> cuando los médicos intensifican los tratamientos según las GPC, lo que demuestra que la inercia clínica puede superarse<sup>28</sup>.

Diferentes autores nos explican herramientas para superar las barreras e intensificar los tratamientos con insulina que se abordan a continuación (Tabla 1<sup>29</sup> y Figura 2<sup>30</sup>).

### Educación médica de los profesionales

En nuestro entorno las personas con DM2 son controladas casi en su totalidad en atención primaria, siendo en este nivel asistencial donde se realiza la insulinización. Es posible que aún queden profesionales con experiencia limitada para realizarla, por lo que se hace imprescindible llevar a cabo actualizaciones en este tema, incluyendo formación sobre los diferentes tipos de insulinas, las pautas de insulinización, así como las técnicas para la aplicación de las mismas.

Diferentes autores proponen la educación médica como una piedra angular, tanto para reducir la inercia clínica como para evitar el sobretratamiento innecesario. Enfatizan en la importancia de insistir sobre los peligros de la inercia clínica en los estudiantes de pregrado y posgrado, recomendando hacer autoevaluaciones de la práctica clínica e interacciones regulares con otros profesionales o líderes de opinión<sup>28,29</sup>.

Existen dudas en cómo se debería aplicar esta formación, ya que la formación clásica no parece reducir la inercia. En la actualidad se puede recurrir a las nuevas tecnologías como herramientas formativas, existiendo algunas experiencias en las que los profesionales aprenden sobre insulinas a través de juegos<sup>31</sup> y con casos simulados<sup>32</sup>.

### Comunicación y colaboración con el paciente

La inercia clínica no existe en los ensayos clínicos, probablemente porque la comunicación es más

Tabla 1. Causas de la inercia clínica y posibles tratamientos.

	Causas	Soluciones
Médicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>Falta de confianza y conocimientos de las últimas GPC sobre tratamiento</li> <li>Miedo a efectos secundarios, incluyendo hipoglucemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Educación médica continua para aplicar las GPC adecuadamente</li> <li>Sistemas de información electrónicos efectivos</li> <li>Feedback personal</li> </ul>
Pacientes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Resistencia al cambio de terapia</li> <li>Miedo a eventos adversos, incluyendo hipoglucemia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Educación diabetológica para la autogestión</li> <li>Exploración de las barreras del paciente</li> <li>Apoyo psicológico</li> </ul>

Modificada de Khunti K, Davies MJ<sup>29</sup>.

Figura 2. Barreras y soluciones a la inercia terapéutica. Las esferas flotantes se pueden considerar como una solución general para todas las barreras nombradas.



DSME: Programas de educación para el autocontrol (Diabetes Self-Management Education).  
Modificada de Russell-Jones D et al.<sup>30</sup>

fluida y se dispone de más tiempo para interactuar con los pacientes.

Entre las medidas descritas para combatir la inercia clínica se incluyen el manejo del riesgo de los efectos secundarios de los diferentes tratamientos y la reducción del miedo de los pacientes a las terapias inyectables (“fobia a las agujas”), lo que puede lograrse mediante una buena comunicación y la educación del paciente<sup>20,21,33</sup>. Probablemente los nuevos dispositivos de inyección de insulina pueden reducir el miedo al pinchazo por parte de los pacientes.

Asegurarse de que los pacientes comprendan la naturaleza progresiva de la DM2 y los riesgos inherentes a un control glucémico deficiente a largo plazo son claves para reforzar la necesidad de revisiones periódicas de los tratamientos y su intensificación cuando sea necesario, dejándoles claro que no son un signo de fracaso. Si se reducen las preocupaciones de los pacientes, los médicos podrán intensificar los tratamientos más fácilmente.

En el caso del tratamiento con insulina, Ratanawongsa et al. plantean la hipótesis de que la probabilidad de iniciar con éxito la insulina se puede aumentar mediante intervenciones que mejoren la comunicación entre el paciente y los profesionales, promoviendo así una mejor adherencia al tratamiento y mejorando la percepción de los médicos sobre la capacidad del paciente para controlar su enfermedad<sup>34</sup>.

La implicación del paciente es fundamental para reducir la inercia terapéutica en la insulinización. Se ha demostrado que las personas que realizan la autotitulación consiguen mejores cifras de HbA<sub>1c</sub> que cuando la realiza el profesional, sin que aumenten las hipoglucemias y mejorando la satisfacción de los pacientes<sup>35</sup>.

### Creación de equipos multidisciplinares

El personal de enfermería y de educación en diabetes puede ser de gran ayuda para iniciar en la práctica clínica el tratamiento con insulina por sus

conocimientos, habilidades y la confianza para negociar con el paciente, como ha quedado demostrado con el modelo de atención Stepping Up (compuesto por personal de medicina, enfermería y educadores). A los 12 meses de aplicarse, el 70 % de los participantes había comenzado con insulina, en comparación con el 22 % en el grupo control, mientras que el objetivo de  $HbA_{1c} \leq 7\%$  lo alcanzaron el 36 % de los participantes del grupo de intervención y el 19 % de los participantes de control<sup>36</sup>.

Asimismo, es necesaria una buena coordinación entre niveles asistenciales (médico de familia-endocrino y médico de familia-enfermería) para conseguir mayores cifras de insulinización<sup>37</sup>. Existen diferencias entre los médicos de familia y los especialistas hospitalarios cuando se trata de intensificar los tratamientos, siendo más probable que las soluciones pasen por ofrecerse apoyo en lugar de repartir culpas.

### **Modificaciones de los sistemas sanitarios para reducir la inercia**

Los sistemas sanitarios han de facilitar el trabajo poniendo recursos y personal para que los profesionales sanitarios puedan disponer de más tiempo para atender a las personas con diabetes, ya que hay

más probabilidades de intensificar los tratamientos cuando se dispone de más tiempo para las visitas<sup>38</sup>.

Una herramienta importante para reducir la inercia será el apoyo en las nuevas tecnologías. La telemonitorización o el apoyo a la toma de decisiones con sistemas informáticos pueden ser instrumentos útiles para reducir la inercia<sup>39</sup>. La historia clínica informatizada puede dar retroalimentación y soporte mediante sistemas de alertas cuando los pacientes no están dentro de los objetivos de control.

Disponer de los controles de la monitorización continua de la glucosa volcados en la historia del paciente también puede ser una herramienta útil para reducir la inercia clínica y mejorar los resultados de la diabetes<sup>40</sup>, si bien para esto hace falta que la administración facilite sistemas informáticos compatibles.

A modo de conclusión, remarcar que la insulinización se realiza muy tarde, cuando los pacientes presentan una  $HbA_{1c}$  muy elevada durante largos períodos de tiempo. Además, se realiza con dosis muy bajas y la escalada se hace de forma excesivamente lenta. Existen diferentes causas que justifican esta inercia, siendo necesario un abordaje multidisciplinar que implique a los diferentes profesionales, a las personas con DM2 y a los sistemas sanitarios.

## **Bibliografía**

1. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Mauricio D. Glycaemic control and antidiabetic treatment trend in primary care centres in patients with type 2 diabetes mellitus during 2007-2013 in Catalonia: a population-based study. *BMJ Open*. 2016;6:e012463. doi:10.1136/bmjopen-2016-012463.
2. Mancera-Romero J, Hormigo-Pozo A, Fernández-Arquero J, Baca-Osorio A, Aparicio-Cervantes MJ, Muñoz-González L. Utilización de fármacos hipoglucemiantes en el ámbito de la atención primaria de Málaga durante los años 2008-2012. *Semergen*. 2014 Jan-Feb;40(1):4-11.
3. Sorli C, Heile MK. Identifying and meeting the challenges of insulin therapy in type 2 diabetes. *J Multidiscip Healthc*. 2014;7:267-282.
4. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 (Suppl. 1):S111-S124.
5. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Clinical Endocrinologists on the comprehensive type 2 diabetes management Algorithm-2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107-139.
6. Algoritmo de tratamiento de la DM2 de la redGDPS 2020. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020/>
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
8. Brown JB, Nichols GA, Perry A. The burden of treatment failure in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27:1535-40.

9. Reach G, Pechtner V, Gentilella R, Corcos A, Ceriello A. Clinical inertia and its impact on treatment intensification in people with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes & Metabolism*. 2017;43:501-511.
10. Hirsch IB, Gaudiani LM. Using Insulin to Treat Poorly Controlled Type 2 Diabetes in 2020. *JAMA*. 2020 Jun 16;323(23):2419-2420.
11. Giorda CB. Could clinical inertia in part explain the unexpected association of insulin therapy with poorer cardiovascular outcomes in observational studies on diabetes? *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92:e47-8.
12. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes—outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud*. 2011;8:432-40.
13. Khunti K, Damci T, Meneghini L, Pan CY, Yale JF; SOLVE Study Group. Study of once daily Levemir (SOLVE™): insights into the timing of insulin initiation in people with poorly controlled type 2 diabetes in routine clinical practice. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14:654-61.
14. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ. Clinical inertia in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013 Nov;36(11):3411-3417.
15. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Gratacòs M, López-Simarro F, Khunti K, Mauricio D. Therapeutic Inertia in Patients Treated With Two or More Antidiabetics in Primary Care: Factors Predicting Intensification of Treatment. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Jan;20(1):103-112.
16. Rodríguez A, Tofé S, Reviriego J. Evolución clínica a 5 años desde el inicio de la insulino terapia en pacientes con diabetes tipo 2 en España: resultados del estudio EDIN. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(7):369-376.
17. Owens DR, Traylor L, Dain MP, Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014 Nov;106(2):264-74.
18. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, Liao L, Wang H, Tong L, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Aug;19(8):1155-1164.
19. Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al. Resistance to Insulin Therapy Among Patients and Providers. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2673-2679.
20. Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-5.
21. Holmes-Truscott E, Blackberry I, O'Neal DN, Furler JS, Speight J. Willingness to initiate insulin among adults with type 2 diabetes in Australian primary care: results from the Stepping Up Study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;114:126-35.
22. Escalada J, Orozco-Beltram D, Morillas C, Álvarez-Guisasola F, Gómez-Peralta F, et al. Attitude towards insulin initiation in type 2 diabetes patients among healthcare providers: a survey research. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:46-53.
23. Mathur R, Farmer RE, Eastwood SV, Chaturvedi N, Douglas I, Smeeth L. Ethnic disparities in initiation and intensification of diabetes treatment in adults with type 2 diabetes in the UK, 1990-2017: A cohort study. *PLoS Med*. 2020 May 15;17(5):e1003106.
24. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, Van Walraven C. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care*. 2005;28:600-6.
25. Reach G, Le Pautremat V, Gupta S. Determinants and consequences of insulin initiation for type 2 diabetes in France: analysis of the National Health and Wellness Survey. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1007-23.
26. Ishii H, Iwamoto Y, Tajima N. An exploration of barriers to insulin initiation for physicians in Japan: findings from the Diabetes Attitudes, Wishes And Needs (DAWN) JAPAN study. *Plos One*. 2012;7:e36361.
27. Coiera E. Why system inertia makes health reform so difficult. *BMJ*. 2011;342:d3693.
28. Zafar A, Stone MA, Davies MJ, Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of Type 2 diabetes in primary care: a qualitative study. *Diabet Med*. 2015;32:407-13.
29. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Apr;6(4):266-268.
30. Russell-Jones D, Pouwer F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20:488-96.
31. Diehl LA, De Souza RM, Gordan PA, Esteves RZ, Coelho IC. User assessment of "InsuOnLine", a game to fight clinical inertia in diabetes: a pilot study. *Games Health J*. 2015;4:335-43.
32. Sperl-Hillen J, O'Connor PJ, Ekstrom HL, Rush WA, Asche SE, Fernandes OD, et al. Educating resident physicians using virtual case-based simulation improves diabetes management: a randomized controlled trial. *Acad Med*. 2014;89:1664-73.
33. Ross SA. Breaking down patient and physician barriers to optimize glycemic control in type 2 diabetes. *Am J Med*. 2013;126:S38-48.
34. Ratanawongsa N, Crosson JC, Schillinger D, Karter AJ, Saha CK, Marrero DG. Getting under the skin of clinical inertia in insulin initiation: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) insulin starts project. *Diabetes Educ*. 2012;38:94-100.
35. Russell-Jones D, Dauchy A, Delgado E, Dimitriadis G, Frandsen HA, Popescu L, Schultes B, Strojek K, Bonnemaire M, Roborel de Climens A, Davies M. Take Control: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of self- versus physician-managed titration of insulin glargine 300 U/mL in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Jul;21(7):1615-1624.
36. Furler J, O'Neal D, Speight J, et al. Supporting insulin initiation in type 2 diabetes in primary care: results of the Stepping Up pragmatic cluster randomised controlled clinical trial. *BMJ*. 2017;356: j783.
37. Manski-Nankervis JA, Furler J, Blackberry I, Young D, O'Neal D, Patterson E. Roles and relationships between health professionals involved in insulin initiation for people with type 2 diabetes in the general practice setting: a qualitative study drawing on relational coordination theory. *BMC Fam Pract*. 2014;15:20.

38. Parchman ML, Pugh JA, Romero RL, Bowers KW. Competing Demands or Clinical Inertia: The Case of Elevated Glycosylated Hemoglobin. *Ann Fam Med*. 2007;5:196-201.
39. Cleveringa FG, Gorter KJ, Van Den Donk M, Van Gijsel J, Rutten GE. Computerized decision support systems in primary care for type 2 diabetes patients only improve patients' outcomes when combined with feedback on performance and case management: a systematic review. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15:180-92.
40. Schwartz FL, Marling CR, Shubrook J. Automated glycemic pattern analysis: overcoming diabetes clinical inertia. *J Diabetes Sci Technol*. 2013; Jan 1;7(1):167-9. doi: 10.1177/193229681300700121. PMID: 23439174; PMCID: PMC3692230.

# CUÁNDO Y CÓMO INICIAR la insulinización

PATXI EZKURRA LOIOLA

Médico de familia del Centro de Salud Zumaia (Gipuzkoa).

## Resumen

La insulinización en las personas con diabetes mellitus tipo 2 (PDM2) debe realizarse en el momento del diagnóstico cuando existe clínica de insulinopenia y cifras elevadas de glucemia basal ( $> 300$  mg/dl) o hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $> 10$  %. También cuando no se logran los objetivos individualizados del paciente tras triple terapia con antidiabéticos no insulínicos (ADNI), valorando previamente las comorbilidades de la PDM2 y sus preferencias. El comienzo se realizará preferentemente con insulina basal 10 UI o 0,2 UI/kg de peso en obesos administrada antes de acostarse. El ajuste de la dosis se realiza en función de las glucemias basales, priorizando el autoajuste de la dosificación por parte de la PDM2. Deben mantenerse los tratamientos con ADNI al comenzar con insulina basal y se aconseja retirar la sulfonilurea y las meglitinidas con la introducción de la insulina prandial. Debieran contemplarse estrategias para las distintas barreras al inicio de la insulinización por parte de las PDM2.

**Palabras clave:** insulinización, diabetes mellitus tipo 2, guías de práctica clínica.

## Cuándo insulinizar

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

- Al comienzo de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia). Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con hemoglobina glucosilada ( $HbA_{1c}$ )  $> 9$  %.
- Durante el seguimiento, puede ser necesaria la insulinización transitoria ante determinadas circunstancias o episodios intercurrentes (enfermedad febril, traumatismos graves, tratamiento corticoideo, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones, etc.); en cualquier caso, como terapia de rescate en cualquier fase del tratamiento y en donde el paciente (ya estabilizado su control) puede volver al tratamiento previo no insulínico. Lo más frecuente en el seguimiento es la

insulinización permanente y surge cuando con fármacos no insulínicos (ADNI) no se consigue el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente<sup>1</sup>.

La mayoría de guías de práctica clínica (GPC) coinciden en que la insulina se debe utilizar en el momento del diagnóstico en personas con marcada hiperglucemia y también se debe utilizar temporalmente durante una enfermedad, embarazo, época de estrés o para un procedimiento médico o cirugía. Este uso intensivo de la terapia con insulina puede conducir a la recuperación parcial de la función de las células beta, cuando se usa en personas con descompensación metabólica, y los estudios sugieren que el tratamiento temprano con insulina puede inducir a la remisión en las personas con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada, tras resolver la glucotoxicidad y volver en muchos casos a un régimen terapéutico con antidiabéticos no insulínicos (ADNI)<sup>2-7</sup>.

Las personas que inicialmente se cree que tienen DM2 en realidad pueden tener diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y progresarán lentamente a la dependencia de la insulina, como las personas con diabetes autoinmune latente en adultos (LADA). Un historial personal o familiar de enfermedad autoinmune (p. ej., hipo o hipertiroidismo, esprue celíaco) sin antecedentes familiares de DM2, especialmente en un paciente sin antecedentes de sobrepeso, también sugiere DM1<sup>5</sup>.

La Asociación de Diabetes Americana (ADA) en su GPC de 2021<sup>3</sup> considera que debe administrarse tratamiento con insulina en las personas que debutan con glucemias > 300 mg/dl o HbA<sub>1c</sub> > 10 %, mientras el Instituto Nacional para la Calidad de la Sanidad y de la Asistencia inglés (NICE)<sup>6</sup> considera el 9 % como la cifra de HbA<sub>1c</sub> para el comienzo de tratamiento insulínico.

En ausencia de los criterios de insulinización transitoria, esta debe iniciarse cuando la terapia con modificaciones de estilo de vida más ADNI no alcanza el objetivo de control glucémico. Numerosas GPC priorizan a los agonistas de los receptores del péptido similar al glucagón tipo 1 (arGLP-1) como la primera terapia inyectable antes que la insulina<sup>2-5,7</sup>. Actualmente, siempre que no logremos los objetivos de HbA<sub>1c</sub> individualizados para la PDM2 y, a la luz de los estudios de seguridad cardiovascular, en PDM2 con enfermedad cardiovascular establecida, se podría prescribir indistintamente un arGLP-1 o iSGLT-2, mientras que con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica sería preferible un iSGLT-2, siempre teniendo en cuenta las condiciones de prescripción según la ficha técnica o de reembolso en nuestro país.

El actual abordaje de tratamiento de la DM2 se orienta a la toma de decisiones centradas en el paciente con el objetivo de prevenir las complicaciones asociadas a la enfermedad y optimizar su calidad de vida. La elección del tratamiento farmacológico combinado requiere valorar la presencia de comorbilidades del paciente (enfermedad cardiovascular, enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca), la necesidad de control de peso, el objetivo de HbA<sub>1c</sub>, el riesgo de hipoglucemia o el coste. Es necesario realizar una elección cuidadosa e individualizada, considerando las preferencias de los pacientes ya que el impacto que puede tener la insulinización en la calidad de vida puede ser determinante. En

ausencia de criterios de insulinización inmediata o transitoria, actualmente se considera la triple terapia no insulínica una alternativa menos compleja y más cómoda y segura para el paciente. Por tanto, en PDM2 que no logran objetivos glucémicos tras triple terapia con ADNI, la adición de un régimen de insulina puede ser una opción terapéutica a valorar individualmente según las preferencias y objetivos de control metabólico<sup>2-5,7</sup>.

## Cómo insulinizar

Existen varias opciones a la hora de iniciar la insulinización:

- **Insulina basal.** Una o dos dosis de insulina NPH o una dosis de análogo basal: glargina, detemir y degludec.
- **Insulina prandial.** Se realiza con tres dosis de insulina rápida o análogo ultrarrápido antes de las comidas.
- **Mezclas de insulinas.** Dos o más dosis de mezclas fijas de insulina rápida o ultrarrápida con insulina intermedia.

La primera opción es la de elección<sup>2-5,7</sup> en la actualidad.

En pacientes asintomáticos con insuficiente control con ADNI, se puede optar por añadir una dosis de insulina basal antes de acostarse de 10 U o 0,2 U/kg en obesos (Tabla 1). La utilización inicial de un análogo basal parece más recomendable por el menor riesgo de hipoglucemia y la comodidad en su administración: facilidad en el horario y no es necesario agitarlas para su homogeneización previa a la inyección. El ajuste de dosis se realiza en función de las glucemias basales, tal como se indica en la Tabla 1.

Esta forma de titular la insulina puede ser realizada por el propio paciente, debidamente instruido, o por el profesional sanitario. Es fundamental conseguir una glucemia basal en ayunas de 80-130 mg/dl según las recomendaciones actuales. La instrucción en la autotitulación de dosis de insulina basadas en el control de la glucemia basal mejora el control glucémico en PDM2 que inician el tratamiento con insulina basal<sup>8</sup>.

En el caso de utilizar insulina neutral protamine Hagedorn (NPH), a partir de la dosis de 30 U debe valorarse la administración en dos dosis, para no

aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna, o sustituirse por un análogo basal<sup>1</sup>.

Si en tres o cuatro meses no se consiguen los objetivos glucémicos de HbA<sub>1c</sub> a pesar de haber ajustado adecuadamente la dosis de insulina basal para lograr una glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, habría que plantearse la intensificación terapéutica: bien la transición a otros regímenes de insulina, bien añadir otros ADNI. Antes de intensificar el tratamiento es conveniente intentar conseguir unas glucemias basales adecuadas aumentando la dosis de insulina basal y, si aparecen hipoglucemias, probar primero a cambiar la insulina NPH por un análogo basal.

### Tipos de insulina basal

- **Insulina NPH.** Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 h y su duración efectiva es de 12 h. Se puede administrar en una o dos dosis, en combinación con fármacos orales. Puede usarse en el embarazo.
- **Insulina detemir.** Es un análogo soluble de insulina. La duración de acción depende de la dosis: 12 h para dosis de 0,2 U/kg y 20 h para dosis de 0,4 U/kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar dos dosis para cubrir las 24 h.
- **Insulina glargina U-100.** Es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, con un perfil de acción más suave, sin picos, y presenta una duración de acción de hasta 18-24 h. Debe administrarse una vez al día, todos los días a la misma hora.
- **Insulina glargina biosimilar.** Las fichas técnicas de glargina U-100 y glargina biosimilar 100 U/ml son casi superponibles.
- **Insulina glargina U-300.** Formulación de glargina con concentración de 300 U/ml. Tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado que glargina U-100, menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA<sub>1c</sub> en los pacientes con diabetes tipo 2. En los ensayos clínicos se necesitó de media una dosis basal 10-18 % más alta con glargina U-300.
- **Insulina degludec.** Es un análogo con una duración de acción mayor de 42 h con una variabilidad intrapaciente cuatro veces menor que glargina U-100, con la misma eficacia, pero menos hipoglucemias nocturnas. Se aconseja su administración diaria y permite una alta flexibilidad en su administración, con períodos entre dosis de 8 a 40 h. Como insulina de inicio no está financiada en España.

Tabla 1. Inicio de la insulinización con insulina basal.

Ajuste de fármacos no insulínicos
<ul style="list-style-type: none"><li>• Continuar con la misma dosis: metformina iDPP-4, arGLP-1 y/o iSGLT-2</li><li>• Valorar si suspender o reducir sulfonilureas, glinidas y pioglitazona</li></ul>
Dosificación de la insulina y tipo de insulina
<ul style="list-style-type: none"><li>• Comenzar con 10 U o 0,2 U/kg</li><li>• NPH o detemir antes de acostarse</li><li>• Glargina (U-100 o U-300) a cualquier hora</li><li>• Degludec a cualquier hora</li></ul>
Ajustar la dosis de insulina según la GB
<ul style="list-style-type: none"><li>• Aumentar la dosis de insulina cada tres días (siempre que no haya hipoglucemias):<ul style="list-style-type: none"><li>- En 2 U cuando durante tres días seguidos se superen las cifras objetivo</li><li>- En 4 U cuando glucemias basales &gt; 180 mg/dl</li></ul></li><li>• Disminuir la dosis de insulina cada 3-5 días:<ul style="list-style-type: none"><li>- En 2 U cuando 2-3 días consecutivos la glucemia basal es menor de un límite preestablecido (en general, 70-90 mg/dl)</li></ul></li><li>• En hipoglucemias, disminuir dosis 4 U o 10 % de la dosis de insulina basal</li></ul>

En relación al tipo de insulina basal a utilizar, en una reciente revisión sistemática (RS) de la Cochrane que compara regímenes de tratamiento con NPH frente a glargina o detemir, los efectos sobre la HbA<sub>1c</sub> fueron comparables, el tratamiento con insulina glargina e insulina detemir resultó en menos participantes que experimentaron hipoglucemia en comparación con la insulina NPH. El tratamiento con insulina detemir también redujo la incidencia de hipoglucemia. Sin embargo, los episodios hipoglucémicos graves fueron raros y el efecto reductor del riesgo absoluto fue bajo. Se beneficiaron aproximadamente una de cada 100 personas tratadas con insulina detemir en lugar de insulina NPH. No hubo una diferencia clara entre los análogos de insulina y la insulina NPH en términos de aumento de peso<sup>9</sup>.

En una RS y metaanálisis (MA) de ensayos clínicos entre glargina, degludec y detemir en personas con DM1 y DM2, no se observaron diferencias en el control glucémico entre insulina degludec, detemir y glargina. En las PDM2 la hipoglucemia tanto nocturna riesgo relativo (RR): 0,73 (IC del 95 %: 0,65-0,82) como severa RR: 0,72 (IC del 95 %: 0,54-0,96) fue menos probable con degludec que con glargina, y los pacientes que tomaban detemir ganaron menos peso corporal que los que recibieron degludec o glargina. En las PDM2, los abandonos como resultado de eventos adversos fueron más probables con detemir que con glargina<sup>10</sup>.

La NICE señala que debiera ofertarse de inicio insulinas análogas en: las PDM2 que no alcanzan su objetivo de HbA<sub>1c</sub> debido a una hipoglucemia significativa, independientemente del nivel de HbA<sub>1c</sub> alcanzado; las PDM2 que necesitan ayuda de un cuidador o profesional de la salud para inyectarse insulina, y en los que el uso de insulina detemir o insulina glargina reduciría la frecuencia de las inyecciones de dos a una vez al día<sup>6</sup>.

### Insulinas premezcladas

Las insulinas premezcladas pueden plantearse como inicio de la insulinización en PDM2 que parten de niveles elevados de HbA<sub>1c</sub> ( $\geq 9\%$ ) según la NICE<sup>6</sup>. 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 del desayuno y de la cena, si bien pueden administrarse en las tres comidas principales. Para iniciar la insulinización con insulina premezclada

una de las estrategias más utilizadas es el uso de la premezcla al 25 o 30 % administrada antes del desayuno y de la cena. Puede comenzarse con 10 U antes de dichas comidas o bien calcular la dosis a partir del peso (0,3 U/kg/día) y repartirla un 50-60 % antes del desayuno y 40-50 % antes de la cena<sup>1</sup>.

Los ajustes de las dosis de insulina se basarán en las mediciones de glucemia realizados 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:  $-2$  UI;  $100-140$  mg/dl: misma dosis;  $140-200$  mg/dl:  $+ 2$  UI;  $> 200$  mg/dl:  $+4$  UI.

### ADNI en combinación con insulina

En la mayoría de GPC se mantiene la metformina al comienzo del tratamiento con insulina, ya que logra mayor reducción de HbA<sub>1c</sub>, con menores dosis de insulina y menor aumento de peso<sup>2-7</sup>.

Varios MA muestran el beneficio que supone la combinación de insulina con arGLP-1, con reducción de HbA<sub>1c</sub>, peso y del número de unidades de insulina que se precisan para lograr buen control glucémico, así como el control de glucemia posprandial, con menor número de hipoglucemias<sup>11-12</sup>. Los arGLP-1 son la terapia inyectable de elección antes que la insulina y en la intensificación del tratamiento insulínico con preferencia sobre la insulina prandial.

Respecto a los inhibidores del cotransportador sodio glucosa tipo 2 (iSGLT-2), también se han publicado RS y MA mostrando el beneficio de mantener el tratamiento con estos fármacos al inicio de la terapia con insulina, logrando no solo objetivo glucémico, sino también reducción de peso corporal, de presión arterial y beneficio cardiovascular<sup>14-15</sup>.

Un MA de 2018 muestra la eficacia reductora de la HbA<sub>1c</sub> y de la eficacia posprandial, con riesgo de hipoglucemia similar, sin aumento de peso, de la combinación de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa (iDPP-4) e insulina<sup>15</sup>.

El MA de Yoon et al., realizado con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad comparativas de iDPP-4, arGLP-1, iSGLT-2 o pioglitazona como tratamiento

adyuvante en personas con DM2 en tratamiento con insulina, muestra que los que mayor potencia presentan en reducción de HbA<sub>1c</sub> son los arGLP-1, seguidos de pioglitazona, iSGLT-2 e iDPP-4. Los iSGLT-2 mostraron la mayor reducción de glucosa plasmática en ayunas. Los arGLP-1 y los iSGLT-2 mostraron una mayor reducción de peso, mientras que la pioglitazona aumentó el peso corporal. El grupo terapéutico que más redujo las dosis de insulina resultó ser la pioglitazona. El riesgo de hipoglucemia aumentó con pioglitazona o arGLP-1<sup>16</sup>.

Las sulfonilureas, meglitinidas y la pioglitazona suelen reducirse o detenerse al iniciar la insulina, especialmente con la insulina prandial, debido a la reducción de la eficacia, en comparación con otras combinaciones, y a los efectos adversos (hipoglucemia en sulfonilureas y aumento de peso en las tres). Sin embargo, hay algunas situaciones en las que puede ser beneficioso el uso de pioglitazona en combinación con insulina como: en PDM2 con lipodistrofia y resistencia grave a la insulina, hígado graso no alcohólico o riesgo de padecer o haber padecido un ictus. Por otro lado, la pioglitazona induce el aumento de peso, edemas, fracturas en mujeres y el empeoramiento de la insuficiencia cardíaca.

Resumiendo, creemos que deben mantenerse los tratamientos con ADNI al comenzar con insulina basal y se aconseja retirar la sulfonilurea y meglitinidas con la introducción de la insulina prandial. Los arGLP-1 y los iDPP-4 no deben ir juntos en un mismo tratamiento por tener un mismo mecanismo de acción. La pioglitazona deberá valorarse pudiéndose admitir en personas con alta resistencia a la insulina,

pero contraindicarla en PDM2 con insuficiencia cardíaca, osteoporosis, microhematurias o riesgo de cáncer de vejiga<sup>2-7</sup>.

## **Barreras al inicio de la insulinización**

El inicio de la terapia insulínica supone un reto para el profesional de atención primaria habida cuenta de que precisa un proceso de formación/educación del paciente al respecto y que pone a prueba su adherencia al tratamiento.

En estudios realizados en EE. UU., el 25 % de las personas a las que se les receta insulina no vuelve para repetirla y el 62 % interrumpen la terapia<sup>17</sup>. En este punto no comentan el coste de las insulinas como causa de la falta de adherencia en dicho país, problemática de la que sí se hacen eco en las distintas reuniones de la ADA<sup>2</sup>.

La falta de tiempo y la desconfianza del personal de medicina en sus habilidades en el manejo de la insulina, las dudas sobre la adherencia al tratamiento por parte del paciente, los miedos sobre las hipoglucemias y la ganancia ponderal pueden causar el retraso del inicio de la terapia con insulina por parte del personal médico.

Por parte del paciente, el dolor a la inyección, el estigma social, la progresión de la enfermedad, el miedo a la hipoglucemia y el aumento de peso contribuirían a su retraso.

En la Tabla 2 se resumen las estrategias de asesoramiento para las distintas barreras al inicio de la insulinización<sup>17</sup>.

Tabla 2. Barreras y estrategias de asesoramiento para iniciar la insulina basal.

Barreras	Estrategias
Complejidad de los regímenes de insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Introducir bolígrafos de insulina fáciles de usar</li> <li>• Demostrar el uso de un bolígrafo o ver un vídeo de formación sobre el bolígrafo inyectable con los pacientes</li> <li>• Explicar que para muchas personas una sola inyección diaria de insulina basal es suficiente para recuperar y mantener el control glucémico durante muchos años</li> <li>• Introducir algoritmos de valoración sencillos y explicar que hay formación disponible</li> <li>• Sugerir el uso de aplicaciones móviles aprobadas por la agencia americana del medicamento (FDA)</li> </ul>
Autoculpa y sentimiento de fracaso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicar que la DM2 está muy influenciada por la edad y la genética, la insulina es requerida por aproximadamente el 30 % de los pacientes como parte del curso natural de la enfermedad, no por el comportamiento del paciente</li> <li>• Recordar a los pacientes que la insulina está indicada como terapia de primera y segunda línea para la DM2 y, por lo tanto, no es un "último recurso"</li> <li>• Explicar que todos los pacientes experimentan fallo en el funcionamiento de las células beta, pero a diferentes velocidades</li> <li>• Introducir la posibilidad del uso de insulina en el momento del diagnóstico</li> <li>• No usar la insulina como una "amenaza" o "castigo" por no hacer dieta, hacer ejercicio, o no tener adherencia a los ADNI</li> </ul>
Hipoglucemia	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brindar una descripción realista del daño potencial que supone en su vida</li> <li>• Explicar que la incidencia de hipoglucemia grave es rara y proporcionar a las PDM2 estimaciones de la frecuencia con la que se produce una hipoglucemia menos grave</li> <li>• Explicar que las formulaciones de acción prolongada que se administran una vez al día causan menos hipoglucemia</li> <li>• Asesorar a los pacientes sobre qué niveles de glucemia son "bajos" y cómo prevenir la hipoglucemia</li> <li>• Expresar la convicción de que la profilaxis y el tratamiento de la hipoglucemia pueden aprenderse</li> </ul>
Aumento de peso	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicar que las formulaciones de una vez al día se asocian con un menor aumento de peso que los regímenes de dosis dividida</li> <li>• Dar a los pacientes información sobre el aumento de peso que se observa normalmente (2,5 kg)</li> <li>• Brindar información sobre alimentación saludable y dietas bajas en carbohidratos, incluyendo consejo de un dietista</li> <li>• Reafirmar que el ejercicio diario puede minimizar el aumento de peso y mejorar el control glucémico. Sugerir programas de ejercicio</li> </ul>
Conceptos erróneos de los pacientes con respecto a la insulina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicar que la DM2 es grave desde el principio, no porque se haya iniciado la insulina</li> <li>• Explorar cualquier experiencia negativa influyente que el paciente pueda haber tenido</li> <li>• Explicar que la insulina ayuda a reducir la probabilidad de complicaciones como amputaciones, diálisis, etc.</li> <li>• Tranquilizar a los pacientes que conducen durante su actividad laboral habitual diciéndoles que es posible una exención a la regla que impide la conducción comercial interestatal</li> </ul>
Preocupaciones sociales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Explicar que las insulinas basales permiten el control con una sola inyección diaria que se puede administrar en privado</li> <li>• Introducir la tecnología del bolígrafo, que permite una administración rápida y conveniente</li> <li>• Dejar que el paciente defina sus situaciones especiales</li> <li>• Respetar el coraje necesario al principio para inyectarse en público</li> <li>• Introducir insulina de acción ultralarga, que puede permitir flexibilidad en la dosificación a cualquier momento del día</li> <li>• Sugerir clases grupales para discutir preocupaciones sociales y soluciones con compañeros</li> </ul>
Dolor a la inyección	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mostrar que las agujas son pequeñas y muy finas</li> <li>• Explicar la técnica de inyección</li> <li>• Introducir bolígrafos de insulina y dejar que el paciente toque el dispositivo</li> <li>• Realizar una inyección inicial sin insulina</li> <li>• Explicar que el dolor suele ser menor con la inyección de insulina que el pinchazo en el dedo para la medición de glucosa</li> <li>• Sugerir técnicas de respiración (respiración profunda, exhalación contundente) para controlar la ansiedad</li> </ul>

Modificada a partir de Perreault L et al.<sup>17</sup>

## Bibliografía

1. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, Navarro Pérez J, Martín González E. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017; 08 (Supl Extr 4):1-24. Disponible en: <https://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps>
2. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43(2):487-493.
3. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021 Jan; 44(Suppl 1):S111-S124.
4. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary. *Endocr Pract*. 2020 Jan;26(1):107-39.
5. Lipscombe L, Boot G, Butalia S, Dasgupta K, Eurich DT, Goldenberg R, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults. *Canadian Journal of Diabetes* 2018;42,S88-S103.
6. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: management of type 2 diabetes in adults. 2015. Published date: 02 December 2015 Last updated: 16 December 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28/chapter/Recommendations#blood-glucose-management>
7. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):41-76.
8. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P. TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets—the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623-631.
9. Semlitsch T, Engler J, Siebenhofer A, Jeitler K, Berghold A, Horvath K. (Ultra-)long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 11. Art. No.: CD005613. doi: 10.1002/14651858.CD005613.pub4.
10. Holmes RS, Crabtree E, McDonagh MS. Comparative effectiveness and harms of long-acting insulins for type 1 and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):984-992.
11. Castellana M, Cignarelli A, Brescia F, Laviola L, Giorgino F. GLP-1 receptor agonist added to insulin versus basal-plus or basal-bolus insulin therapy in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Jan;35(1):e3082. doi: 10.1002/dmrr.3082. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30270567.
12. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Scappaticcio L, Longo M, Giugliano D, Esposito K. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019 Aug;154:101-115.
13. Tang H, Cui W, Li D, Wang T, Zhang J, Zhai S, Song Y. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy for management of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab*. 2017 Jan;19(1):142-147.
14. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, Zhu H. Safety and efficiency of SGLT2 inhibitor combining with insulin in subjects with diabetes: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 May;96(21):e6944. doi: 10.1097/MD.0000000000006944. Erratum in: *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun 30;96(26):e7458. PMID: 28538386; PMCID: PMC5457866.
15. Yang W, Cai X, Gao X, Chen Y, Chen L, Ji L. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig*. 2018;9(4):813-821.
16. Yoon JH, Min SH, Ahn CH, Cho YM, Hahn S. Comparison of non-insulin antidiabetic agents as an add-on drug to insulin therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Mar 6;8(1):4095. doi: 10.1038/s41598-018-22443-1. PMID: 29511288; PMCID: PMC5840350.
17. Perreault L, Vincent L, Neumiller JJ, Santos-Cavaiola T. Initiation and Titration of Basal Insulin in Primary Care: Barriers and Practical Solutions. *J Am Board Fam Med*. 2019 May-Jun;32(3):431-447.

# CÓMO PODEMOS OPTIMIZAR la insulinización

PILAR BUIL COSIALES

Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Azpilagaña (Pamplona).

## Resumen

*Cuanto menos tiempo esté el paciente con DM2 con mal control metabólico, tendrá menos riesgos y complicaciones, menos afectación de la calidad de vida y se generarán menos costes económicos. Una vez iniciado el tratamiento con insulina basal debemos titular de forma rápida para alcanzar el objetivo antes de los tres meses. Si en seis meses no hemos conseguido el objetivo, debemos plantear la intensificación, que puede ser con bolos de insulina rápida, con mezclas o con fármacos no insulínicos si el paciente no los tomaba previamente. En todo momento debemos valorar las barreras que podamos encontrar para buscar una solución, informar al paciente de nuestros objetivos y cómo conseguirlos, así como ofrecer apoyo a lo largo de todo el proceso.*

**Palabras clave:** insulina, intensificación, titulación, inercia.

## ¿Cómo podemos optimizar el tratamiento de los pacientes insulinizados?

La importancia de un buen control del paciente con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido repetidamente demostrada. Desde el estudio UKPDS<sup>1</sup> se conoce que este control es crucial en los primeros años tras el diagnóstico, lo que se ha llamado efecto legado. Pero tras la publicación del estudio ACCORD<sup>2</sup> se generó cierto desconcierto. Un metaanálisis de ensayos clínicos<sup>3</sup> cuyo objetivo era conseguir un control óptimo de glucemia y en el que se incluyó los estudios UKPDS, ACCORD, ADVANCE y VADT, encontró que, si bien no había una variación significativa en cuanto a mortalidad total, había un menor número de eventos cardiovasculares en los grupos con control más estricto.

Por otra parte, retrasar un año la intensificación de la terapia aumenta el riesgo cardiovascular entre el 51 y el 67 % entre aquellos pacientes que no conseguían el objetivo<sup>4</sup>.

Esta demora tiene también repercusiones económicas. Se ha estimado que un retraso de siete años

en conseguir el control correcto partiendo de HbA<sub>1c</sub> de 8,2 tiene unos costes directos (complicaciones) e indirectos (productividad) a los diez años de 2.234 libras por paciente, lo que disminuye a 490 si el retraso es solo de un año<sup>5</sup>. Esto multiplicado por la gran cantidad de pacientes con glucemia fuera de control representa unas cifras astronómicas.

Finalmente, la mayoría de las sociedades científicas aceptan como buen control glucémico conseguir una HbA<sub>1c</sub> inferior a 7 %, aunque en determinados pacientes se podría intentar un control más óptimo (6,5 %).

A pesar de todo ello los estudios en el mundo real (EMR) comprueban que el mal control no parece haber mejorado en los últimos diez años<sup>6</sup>. Varios estudios con bases de datos poblacionales han encontrado que, a pesar de precisarlo, no se intensifica el tratamiento<sup>7-9</sup> o se hace de forma escasa, lo que podríamos definir como inercia terapéutica (IT).

Pero la vivencia de los profesionales es que creemos que lo estamos haciendo bien. Un estudio en Reino Unido (RU)<sup>10</sup> con entrevistas semiestructuradas a médicos con buena y mala consecución de objetivos halló que ambos grupos consideraban que lo hacían bien en comparación con otros profesionales y achacaban el mal control a factores externos a ellos.

El consenso ADA-EASD 2019 define la IT como el fracaso en la intensificación de la terapia cuando los objetivos terapéuticos no se han conseguido<sup>11</sup>, que no sería solo no realizar una acción (intensificar), sino también el fallo en conseguir los objetivos<sup>12</sup>.

Varios son los obstáculos para conseguir los objetivos en aquellos pacientes en los que se ha iniciado la insulina basal (IB): la no titulación de la dosis requerida, la no intensificación del tratamiento y la falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente.

La mayoría de los autores dividen las causas de esta IT en tres apartados: causas debidas al paciente, causas debidas al sanitario y causas debidas a la organización. Esta, como todas las clasificaciones, es arbitraria y la mayoría de las causas pueden tener una base común. Otros autores añaden además una cuarta causa: la complejidad de la terapia.

Consciente de ello, la ADA ha iniciado recientemente un ambicioso programa de tres años llamado *Superando la IT* (Overcoming Therapeutic Inertia OTI), cuyo objetivo es promover la adopción de prácticas basadas en la evidencia, estrategias, programas y herramientas para mejorar esta inercia, sensibilizando a los profesionales, estudiando las evidencias e incluso promoviendo estudios para mejorar las intervenciones<sup>13</sup>.

## Titulación de la insulina basal

Al contrario de lo que ocurre con otros fármacos, cuando iniciamos el tratamiento con IB, debemos proceder a su titulación hasta la dosis óptima que consiga una glucemia basal (GB) en rango sin hipoglucemias. Una inadecuada titulación ejerce un rol muy importante en el control subóptimo de la glucemia<sup>14</sup>.

Al agregar los participantes de los ensayos clínicos con insulina glargina (IG)<sup>15</sup> se encontró que la HbA<sub>1c</sub> disminuyó un 1,6 % a las 24 semanas (partiendo de 8,8 %), y se consiguió una HbA<sub>1c</sub> < 7 % en el 34,8 % de los participantes, con dosis de 40 U/d, con un aumento de 1 kg de peso y un 1,29 % de hipoglucemias

severas, sobre todo en los participantes que usaban sulfonilureas.

Sin embargo, los EMR no alcanzan estas cifras. Un estudio en RU<sup>16</sup> halló que tan solo el 17,3 % consiguió HbA<sub>1c</sub> < 7 % después de 2,9 años. Datos que se han repetido por ejemplo en EE. UU.<sup>9</sup>, Alemania<sup>17</sup>, Nueva Zelanda<sup>18</sup> y China<sup>19</sup>. Es posible que no alcancemos las dosis de IB necesaria, pues estas son inferiores en las alcanzadas a los ensayos clínicos. Incluso en un estudio con objetivos de control específicos para cada paciente<sup>20</sup>, se observaron dosis más bajas de IB, frente a los ensayos clínicos del producto (0,10 U/kg vs 0,24 U/kg)<sup>15</sup>.

Se ha comprobado que<sup>21</sup> la HbA<sub>1c</sub> desciende rápidamente a los tres meses y algo menos a los seis, siendo prácticamente estable a los 24 meses, y una *odds ratio* (OR) de 3,7 de no conseguir el control entre aquellos que no lo habían conseguido en los primeros tres meses.

Es decir, debemos intentar titular de forma rápida ya que, si no lo hemos conseguido a los seis meses de inicio de la IB, con poca probabilidad lo vamos a conseguir en los años posteriores y el retraso en conseguir los objetivos aumenta el riesgo de complicaciones y el coste tanto personal (sufrimiento) como social (gasto).

Para reducir la IT, las asociaciones científicas aconsejan, entre otras estrategias, la autotitulación regular con un algoritmo basado en la GB, con una titulación cada tres días<sup>11,22</sup> según la GB más baja de los tres últimos días. Aconsejan una determinación de HbA<sub>1c</sub> a los tres meses de conseguir el objetivo de IB.

Revisemos cuáles son las barreras que pueden impedir que esta se realice adecuadamente:

- **Desconocimiento por parte del profesional de las pautas a seguir.** En una encuesta realizada, la mayoría de los profesionales<sup>24</sup> creían que si no se conseguían resultados a los 12 meses podían conseguirse en los seis siguientes, lo que nos podría explicar una parte de la IT.
- **Miedo a la hipoglucemia.** El miedo es percibido tanto por los profesionales como por los pacientes. Los estudios con las nuevas IB parecen disminuir este riesgo<sup>15,23</sup>, sobre todo con las insulinas de tercera generación<sup>8,25,26</sup>. Este miedo puede ocasionar que no se titule hasta la dosis

necesaria. Debemos pensar que en la mayoría de los casos, según los estudios, vamos a tener que llegar a las 40-50 U/d<sup>14</sup>.

- **Aumento de peso.** Al parecer es un miedo compartido por médicos y pacientes. Sin embargo, al igual que en el apartado anterior, los estudios realizados con las IB actuales han mostrado una disminución de este efecto.
- **Falta de tiempo o de recursos.** Algunos profesionales y pacientes pueden vivir este proceso como generador de una gran necesidad de tiempo, ya que si queremos obtener una titulación adecuada en un breve espacio de tiempo es necesario un seguimiento cercano del paciente.

La autotitulación, mediante un algoritmo impreso o medios digitales, podría disminuir el tiempo dedicado del profesional y, además, mejorar la percepción de autoeficacia del paciente. Con el primer método, empleando IG, los pacientes conseguían mayor reducción de HbA<sub>1c</sub> que el profesional, aunque con un discreto aumento de hipoglucemias con IG; cuando se utilizaba IB de tercera generación, el control también era mejor con un riesgo de hipoglucemias similar<sup>27-29</sup>. Con herramientas digitales<sup>28,30,31</sup> los resultados no han sido inferiores, disminuyendo hasta la mitad el tiempo dedicado por los profesionales y con buena satisfacción por parte de los pacientes.

La autotitulación, supervisada por el personal de enfermería vs el personal médico<sup>25</sup>, también ha conseguido buenos resultados, con HbA<sub>1c</sub> cercanas a 7 %.

Estos algoritmos para la titulación han mostrado que funcionan también en la población con más alto riesgo de hipoglucemias (ancianos, insuficiencia renal).

- **Coste del tratamiento.** Se incluye, además del coste de la insulina, el de las lancetas, las tiras para autocontrol y las agujas. Esta barrera no debería existir en nuestro país, además, un estudio reciente<sup>32</sup> no encontró asociación entre la sensación, por parte de los pacientes, del alto coste y el grado de control de su glucemia.
- **Falta de confianza.** Aunque es un problema que también puede ser percibido por el paciente, la falta de confianza en que los pacientes tengan la habilidad para administrarse la insulina y manejar el complejo proceso de autotitulación, está más extendida entre los profesionales sanitarios. Una encuesta enviada a profesionales y pacientes<sup>24</sup> encontró que estos estaban dispuestos a realizar más cambios para mejorar sus controles de lo que los médicos realmente creían. Unas correctas indicaciones y el apoyo por nuestra parte deberían disminuirla.
- **Falta de conocimiento por parte de los pacientes.** Dos paneles de expertos, uno canadiense<sup>23</sup> y otro de la región sur de Europa<sup>14</sup>, discutieron este problema en profundidad y concluyeron que la iniciación con IB y su titulación son dos comportamientos separados para los pacientes; los médicos debemos abordar los dos cuando iniciamos un tratamiento.

**Tabla 1.** *Cómo optimizar la titulación de la insulina basal.*

Qué podemos hacer nosotros
<ul style="list-style-type: none"><li>• Plantear la titulación desde el inicio de la insulinización</li><li>• Valorar las prioridades, los miedos y las creencias del paciente</li><li>• No minusvalorar sus capacidades</li><li>• Informar y formar al paciente según todo lo anterior</li><li>• Informar al paciente de cuál es el objetivo de control y cómo lo vamos a conseguir (incluso cuál es la dosis posible de insulina necesaria)</li><li>• Siempre que sea posible, realizar la autotitulación con supervisión del personal de enfermería</li><li>• En los casos excepcionales en los que esto no sea posible, realizar la titulación en la consulta de enfermería presencial o telefónicamente</li><li>• Ofrecer el apoyo del equipo en todo momento y explicar los cauces para conseguirlo</li><li>• Si a los seis meses no se han conseguido los objetivos, valorar en la intensificación</li></ul>

Elaboración propia.

## Intensificación del tratamiento con insulina

Una vez que se ha titulado la dosis de IB, si no hemos conseguido el resultado deseado debemos seguir con el siguiente paso: la intensificación.

Varios estudios realizados con bases de datos en Reino Unido y EE. UU. han encontrado que casi el 60 % de los pacientes se mantenían con IB durante tres años, a pesar de un pobre control glucémico. La media en el momento de la intensificación estaba en una  $HbA_{1c} > 9\%$  y, tras la intensificación, en ningún caso bajaba de 8,5 %. La mayoría de los médicos cambiaban el tipo de insulina antes de añadir una insulina rápida (IR)<sup>16</sup> y tan solo se intensificaba en el 4,7 %. El tiempo desde que la  $HbA_{1c}$  está fuera de rango en el paciente con IB hasta que se intensifica con mixta, bolo o GLP-1 es de 3,7 años<sup>33</sup>, con una alta variabilidad: de 0,3 a 7,2 años<sup>7</sup>. Sin embargo, un estudio realizado en nuestro país encontró que había menos IT en el cambio de tratamiento en aquellos pacientes tratados con insulina que en aquellos que recibían fármacos no insulínicos<sup>34</sup>; este estudio fue realizado en 52 centros voluntarios, no siendo equiparable a los EMR.

Se ha observado<sup>12</sup> que, en aquellos pacientes con IB y  $HbA_{1c} > 8\%$ , a los seis meses había IT en el 54 %, un 56 % conseguían tener una  $HbA_{1c} < 8\%$  necesitando para ello una media de 289 días. Peores datos se han obtenido en nuestro país<sup>35</sup>, donde la IT fue superior al 70 %. Las barreras con las que nos encontramos serían similares a las encontradas en la titulación, por ello voy a comentar tan solo algunos puntos más específicos:

- **Falta de tiempo.** Un estudio publicado en 2019 analizó el proceso de la intensificación tras la IB desde la perspectiva de los profesionales en Reino Unido y EE. UU.<sup>36</sup> y encontró que precisaban una media de siete visitas y 30 semanas para intensificar a bolo basal (convencer, enseñar y titular).
- **Sensación de regímenes molestos o complejos<sup>27,37</sup>.** La mayoría de los profesionales creen que alrededor de un 25 % rechaza la intensificación porque no desean más pinchazos que los actuales o porque les parece muy complicado<sup>36</sup>. Sin embargo, los pacientes priorizan llegar a sus objetivos más rápido y dicen estar dispuestos a realizar más cambios para mejorar sus controles que lo que los médicos realmente piensan<sup>24</sup>.
- **Adherencia.** Al ser regímenes más complejos se cree que alrededor de un 30 % de los pacientes a los que consiguen intensificar tienen problemas de adherencia<sup>36</sup>.
- **Miedo a las hipoglucemias y al aumento de peso.** Un estudio multinacional<sup>38</sup> encontró que el 75 % de los profesionales decían que intensificarían más si no estuvieran preocupados por las hipoglucemias.
- **Temor del paciente a que la intensificación signifique una peor evolución de la enfermedad<sup>32</sup>.**

Una vez que llegamos a la conclusión de que es necesario intensificar el tratamiento con una IB o un tratamiento combinado de esta con fármacos no insulínicos, deberemos plantearnos optimizar el tratamiento con los fármacos más adecuados. La elección deberá basarse tanto en conseguir un mejor control de la glucemia como en buscar los máximos beneficios para el paciente desde el punto de vista de reducir las complicaciones, mejorar, o al menos preservar, su calidad de vida y favorecer la adherencia al tratamiento.

Habitualmente nos encontraremos ya con una terapia combinada de IB con uno o varios fármacos orales<sup>39</sup>. Se nos plantea aquí una decisión: intensificar mediante la adición de IR o, alternativamente, administrar una mezcla de insulina intermedia e IR en dos o tres dosis, o añadir nuevos fármacos no insulínicos si estos no forman parte ya del tratamiento.

La adición de IR puede ayudarnos a conseguir un mejor control metabólico y reducir el riesgo de complicaciones, pero a cambio requiere de un control más estrecho, genera un mayor riesgo de hipoglucemias y aumento de peso, requiere de mayores controles de glucemia capilar y son pautas más complejas de manejar tanto para los pacientes y su familia como para los profesionales menos habituados a su uso.

Si nos planteamos la intensificación mediante el empleo de fármacos no insulínicos, deberíamos valorar el beneficio adicional que pueden proporcionar en función de las características de cada paciente, posibles limitaciones de uso y efectos adversos. Así, el empleo de iDPP-4, iSGLT-2 o arGLP-1, además de mejorar el control de la  $HbA_{1c}$ , podría proporcionar un beneficio adicional. En este documento no nos planteamos el uso con pioglitazona por el mayor

riesgo de retención hídrica al usarlo con insulina y el consiguiente peligro de insuficiencia cardíaca, o las sulfonilureas, que añaden un nuevo potencial de hipoglucemia, aunque sí comentaremos el empleo de otro secretagogo, la repaglinida, dado que se trata de una pauta que se emplea con relativa frecuencia.

En cualquier caso, y con cualquiera de las pautas terapéuticas que comentamos a continuación, debemos intensificar los controles de glucemia capilar, las actividades educativas dirigidas al paciente y su familia y realizar los ajustes necesarios de las dosis de insulina con el fin de evitar hipoglucemias. Tras un ajuste por mal control deberemos plantear una determinación de HbA<sub>1c</sub> alrededor de los tres meses.

### **Insulina basal más insulina rápida**

La adición IR a la IB, bien en forma de pauta basal plus (una dosis de IR antes de la comida con mayor incursión posprandial de glucosa), bolo basal (una dosis de IR antes de cada comida) o el empleo de premezclas de IB e IR en diferentes proporciones, son opciones válidas que pueden ayudarnos a conseguir un mejor control glucémico. No se ha demostrado una superioridad de una pauta frente a las demás ni en el control glucémico ni en la reducción de eventos cardiovasculares<sup>40,41</sup>. Cualquiera de ellas genera un mayor riesgo de hipoglucemias y, generalmente, un aumento de peso. Además, requiere de mayores controles de glucemia capilar y son pautas más complejas de manejar, tanto para los pacientes y su familia como para los profesionales. Para profundizar<sup>42</sup> se puede consultar el Consenso para la insulización en DM2 de la redGDPS.

### **Insulina más iDPP-4**

En el caso de que el paciente tratado con IB no lo esté tomando ya y no se trate con un arGLP-1, la adición de un iDPP-4 es una alternativa a valorar. Esta combinación induce reducciones significativas de HbA<sub>1c</sub> (alrededor de 0,6 %, dependiendo del nivel basal), glucemia basal (GB) y glucemia posprandial (GPP), con reducción de las dosis de insulina, similar tasa de hipoglucemias y efecto neutro sobre el peso frente a placebo<sup>43,44</sup>. Puede ser una combinación especialmente interesante en pacientes mayores o frágiles y en filtrados glomerulares bajos, en el caso de linagliptina sin ajuste de dosis o de sitagliptina

con ajuste de dosis. En este caso tampoco podemos esperar reducciones en el riesgo cardiovascular.

### **Insulina más iSGLT-2**

Debido a su más reciente introducción es más probable encontrar pacientes que en su tratamiento combinado no usen un iSGLT-2. Debería plantearse, dados los beneficios cardiorrenales descritos para la mayoría de los fármacos del grupo, en pacientes con sobrepeso u obesidad, con enfermedad renal, enfermedad cardiovascular o insuficiencia cardíaca. Su empleo debe respetar las limitaciones vigentes para su uso referentes al filtrado glomerular (en revisión en el momento de la redacción del presente artículo), hay que tener precaución en personas frágiles, en tratamiento con diuréticos de asa, con riesgo de deshidratación, cetosis o amputaciones distales por arteriopatía periférica.

Esta combinación induce reducciones significativas de HbA<sub>1c</sub>, GB y GPP, con menores incrementos de las dosis de insulina, menor tasa de hipoglucemias y efecto positivo en la reducción de peso frente a la intensificación con insulina, además de los beneficios cardiorrenales descritos para la mayoría de fármacos de este grupo<sup>45</sup>.

### **Insulina basal más arGLP-1**

Al igual que en el grupo anterior, será frecuente que nos encontremos pacientes que, dentro de su pauta terapéutica, no se encuentren tratados con fármacos del grupo de los arGLP-1. Son una excelente opción en el caso de pacientes con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, enfermedad aterosclerótica y enfermedad renal, dado que, además, pueden emplearse con filtrados glomerulares bajos. La combinación de la IB con estos fármacos puede proporcionar los beneficios cardiorrenales descritos también en este grupo farmacológico. Comparado con pautas bolo basal y basal plus, se obtienen reducciones comparables de HbA<sub>1c</sub>, menor tasa de hipoglucemias y una apreciable reducción de peso (alrededor de 2,5 kg)<sup>41,46</sup>.

### **Insulina basal más repaglinida**

Se trata de una pauta cuyo uso se basa más en la experiencia que en las evidencias publicadas. En nuestro conocimiento no existe ninguna publicación que compare el empleo de esta combinación frente a una pauta bolo basal o basal plus. La utilización

de repaglinida antes de una o más comidas, aprovechando su rápido efecto sobre la secreción pancreática de insulina, trataría de imitar la secreción de insulina en respuesta a la ingesta. La repaglinida puede utilizarse en niveles muy bajos de filtrado glomerular, lo que la convierte en una buena alternativa en esas circunstancias. En un estudio prospectivo reciente en pacientes en tratamiento con IB más metformina, frente a acarbose y acarbose más repaglinida, se consiguió que más del 60 % de los tratados alcanzaran los objetivos terapéuticos con una menor dosis de insulina, pero su empleo no está exento del riesgo de hipoglucemia (hasta un 20 % de los participantes experimentaron, al menos, un episodio de hipoglucemia) e incremento de peso<sup>47</sup>. Nunca debe asociarse con otras sulfonilureas, ni tampoco en combinación con gemfibrozilo por incremento de riesgo de hipoglucemia.

### Baja adherencia o abandono del tratamiento

La baja adherencia o incluso el abandono del tratamiento constituyen un problema muy relevante.

Según los profesionales<sup>48</sup>, la adherencia al tratamiento estaría entre el 43 y el 86 %. Y hasta un tercio de los pacientes<sup>38</sup> confiesa que omiten al menos una dosis de IB, con una media de 3,3 al mes. La adherencia puede ser del 53 al 65 % tras dos años de permanencia, según la insulina iniciada, y del 85 % en aquellos que se intensifican<sup>49</sup>. En Reino Unido, Khunti observó que un 32 % de los pacientes en tratamiento con insulina lo abandonan<sup>33</sup>. Los viajes, estar muy atareado, problemas emocionales, ser embarazoso en público, miedo a la hipoglucemia, a las ganancias de peso y la preocupación sobre cómo afectará a su vida puede ocasionar la omisión de dosis de insulina y también de controles de glucemia capilar<sup>49,50</sup>.

Por otro lado está la discontinuación del tratamiento, que puede llegar al 42,2 % de los pacientes. En una

encuesta, las principales razones fueron conseguir la disminución de peso y mejorar las cifras del control glucémico, sin embargo, el grupo que discontinuaba por tener una mejor HbA<sub>1c</sub> al final del proceso no estaba en objetivos, con una HbA<sub>1c</sub> de alrededor de 8 %.

Una revisión sistemática<sup>48</sup> sobre la adherencia a la insulina encontró que ser estudiante, múltiples pinchazos y niveles más bajos de HbA<sub>1c</sub> disminuían la adherencia, mientras que la mejoraba contar con personal de enfermería especializado, seguir una dieta sana, percibir autoeficacia y tener experiencia en terapia cognitiva conductual.

### Reflexión final

Al inicio del tratamiento con insulina, el resto de los objetivos de control de nuestro paciente ya deberían haber sido abordados y conseguidos: control de presión arterial, lípidos, tabaquismo, ejercicio físico, dieta. Es posible que alguno de ellos no lo haya sido y este sea un buen momento para abordarlo de nuevo, por lo que quizás nuestra prioridad no sea conseguir el control de la HbA<sub>1c</sub> de forma rápida y tengamos que dedicarnos algo más a otras intensificaciones. No obstante, no debemos olvidar en ningún momento que cuanto antes lleguemos a objetivos, menos complicaciones va a tener nuestro paciente.

Siempre tenemos que tener presente que somos médicos de familia y que tratamos con personas, con sus miedos, sus creencias, su historia familiar o sus problemas actuales. Teniendo en cuenta los objetivos que nos marca la ciencia debemos, en todo momento, estudiar todo ello en nuestro paciente y llegar con él a consensuar unos objetivos a conseguir así como unos cambios a realizar y trabajar para que sus objetivos se acerquen cada vez más a los nuestros. Solo con objetivos compartidos y tras trabajar todas aquellas barreras que podamos tener podremos conseguir llegar a un control óptimo.

### Bibliografía

1. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
2. The Action to Control Cardiovascular Risks in Diabetes study. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:2545-59.
3. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52(11):2288-98.
4. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2015;14:1-10.

5. Bain SC, Bekker Hansen B, et al. Evaluating the burden of poor glycaemic control associated with therapeutic inertia in patients with type 2 diabetes in the UK. *J Med Econ.* 2020;23:98-105.
6. Carls G, Huynh J, Tuttle E, et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8:863-73.
7. Khunti K, Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes.* 2017;11:3-12.
8. Sullivan SD, Bailey TS, Roussel R, et al. Clinical outcomes in real-world patients with type 2 diabetes switching from first- to second-generation basal insulin analogues: Comparative effectiveness of insulin glargine 300 units/mL and insulin degludec in the DELIVER D+ cohort study. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:2148-58.
9. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, et al. Probability of Achieving Glycaemic Control with Basal Insulin in Patients with Type 2 Diabetes in Real-World Practice in the USA. *Diabetes Ther [Internet].* 2018;9:1347-58.
10. Zafar A, Stone MA, Davies MJ, Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of Type 2 diabetes in primary care: A qualitative study. *Diabet Med.* 2015;32:407-13.
11. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2018;41:2669-701.
12. Rattelman CR, Ciemins EL, Stempniewicz N, et al. Retrospective Analysis of Therapeutic Inertia in Type 2 Diabetes Management Across a Diverse Population of Health Care Organizations in the USA. *Diabetes Ther.* 2021;12:581-94.
13. Gabbay RA, Kendall D, Beebe C, et al. Addressing Therapeutic Inertia in 2020 and Beyond: A 3-Year Initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2020;38:371-81.
14. Hancu N, Janez A, Lalic N, et al. Expert Opinion: A Call for Basal Insulin Titration in Patients with Type 2 Diabetes in Daily Practice: Southeast European Perspective. *Diabetes Ther.* 2021;12:1575-89.
15. Owens DR, Traylor L, Dain MP, Landgraf W. Efficacy and safety of basal insulin glargine 12 and 24 weeks after initiation in persons with type 2 diabetes: A pooled analysis of data from treatment arms of 15 treat-to-target randomised controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106:264-74.
16. Blak BT, Smith HT, Hards M, et al. Optimization of insulin therapy in patients with Type 2 diabetes mellitus: Beyond basal insulin. *Diabet Med.* 2012;29:13-20.
17. Seufert J, Fritsche A, Pscherer S, et al. Titration and optimization trial for the initiation of insulin glargine 100 U/mL in patients with inadequately controlled type 2 diabetes on oral antidiabetic drugs. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:439-43.
18. Sehgal S, Khanolkar M. Starting Insulin in Type 2 Diabetes: Real-World Outcomes After the First 12 Months of Insulin Therapy in a New Zealand Cohort. *Diabetes Ther.* 2015;6:49-60.
19. Linong J, Zhang P, Zhu D, et al. Observational Registry of Basal Insulin Treatment (ORBIT) in patients with type 2 diabetes uncontrolled with oral antihyperglycaemic drugs: real-life use of basal insulin in China. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19:822-30.
20. Meneghini LF, Mauricio D, Orsi E, et al. The Diabetes Unmet Need with Basal Insulin Evaluation (DUNE) study in type 2 diabetes: Achieving HbA<sub>1c</sub> targets with basal insulin in a real-world setting. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:1429-36.
21. Mauricio D, Meneghini L, Seufert J, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia burden in patients with type 2 diabetes initiating basal insulin in Europe and the USA. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19:1155-64.
22. Artola-Menéndez S. Inicio de insulización. *Diabetes Práctica.* 2017;08:9-11.
23. Berard L, Antonishyn N, Arcudi K, et al. Insulin Matters: A Practical Approach to Basal Insulin Management in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2018;9:501-19.
24. Edelman SV, Wood R, Roberts M, et al. Patients With Type 2 Diabetes Are Willing to Do More to Overcome Therapeutic Inertia: Results From a Double-Blind Survey. *Clin Diabetes.* 2020;38:222-9.
25. Bonadonna RC, Giaccari A, Buzzetti R, et al. Comparable efficacy with similarly low risk of hypoglycaemia in patient- vs physician-managed basal insulin initiation and titration in insulin-naïve type 2 diabetic subjects: The Italian Titration Approach Study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36:1-11.
26. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, et al. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21:1001-9.
27. Russell-Jones D, Pouver F, Khunti K. Identification of barriers to insulin therapy and approaches to overcoming them. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:488-96.
28. Davies M, Bain S, Charpentier G, et al. A Randomized Controlled, Treat-to-Target Study Evaluating the Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 U/mL (Gla-300) Administered Using Either Device-Supported or Routine Titration in People With Type 2 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2019;13:881-9.
29. Garg SK, Admane K, Freemantle N, et al. Patient-led versus physician-led titration of insulin glargine in patients with uncontrolled type 2 diabetes: A randomized multinational atlas study. *Endocr Pract.* 2015;21:143-57.
30. Bajaj HS, Venn K, Ye C, R A. Randomized Trial of Long-Acting Insulin Glargine Titration Web Tool (LTHome) versus Enhanced Usual Therapy of Glargine Titration (INNOVATE Trial). *Diabetes Technol Ther.* 2016;18:610-5.
31. Menon A, Fatehi F, Ding H, et al. Outcomes of a feasibility trial using an innovative mobile health programme to assist in insulin dose adjustment. *BMJ Heal Care Informatics.* 2019;26.
32. Ku EJ, Lee DH, Jeon HJ, et al. Psychometric Analysis Regarding the Barriers to Providing Effective Insulin Treatment in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Ther* 2021;12:159-70.
33. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, et al. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes, Obes Metab [Internet].* 2016;18:401-9.

34. Mata-Cases M, Benito-Badorrey B, Roura-Olmeda P, et al. Clinical inertia in the treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes patients in primary care. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:1495-502.
35. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, et al. Therapeutic inertia in patients treated with two or more antidiabetics in primary care: Factors predicting intensification of treatment. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20:103-12.
36. Brod M, Basse A, Markert M, Pfeiffer KM. Post-Basal Insulin Intensification and Healthcare Resource Use in Type 2 Diabetes: A Web-Based Physician Survey in the United States and United Kingdom. *Diabetes Ther.* 2019;10:1323-36.
37. Khunti S, Khunti K, Seidu S. Therapeutic Inertia in type 2 diabetes: prevalence, causes, consequences and methods to overcome inertia. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019;10:1-11.
38. Peyrot M, Barnett AH, Meneghini LF, et al. Insulin adherence behaviours and barriers in the multinational Global Attitudes of Patients and Physicians in Insulin Therapy study. *Diabet Med.* 2012;29:682-9.
39. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, et al. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2020;11:41-76. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>.
40. Price HI, Agnew MD, Gamble JM. Comparative cardiovascular morbidity and mortality in patients taking different insulin regimens for type 2 diabetes: A systematic review. *BMJ Open.* 2015;5:1-8.
41. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;154:101-15.
42. Artola Menéndez S, Mata Cases M, Ezkurra Loiola P, et al. Consenso para la insulización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica.* 2017;08:1-24. Disponible en: <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps>
43. Kim YG, Min SH, Hahn S, et al. Efficacy and safety of the addition of a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor to insulin therapy in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;116:86-95.
44. Yang W, Cai X, Gao X, et al. Addition of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to insulin treatment in type 2 diabetes patients: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2018;9:813-21.
45. Wu B, Zheng H, Gu J, et al. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in addition to insulin therapy on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Investig.* 2019;10:446-57.
46. Huthmacher JA, Meier JJ, Nauck MA. Efficacy and safety of short- and long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonists on a background of basal insulin in type 2 diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Care.* 2020;43:2303-12.
47. Pishdad P, Pishdad R, Pishdad GR, et al. A time to revisit the two oldest prandial anti-diabetes agents: acarbose and repaglinide. *Endocrine.* 2020;70:307-13.
48. Davies MJ, Gagliardino JJ, Gray LJ, et al. Real-world factors affecting adherence to insulin therapy in patients with Type 1 or Type 2 diabetes mellitus: A systematic review. *Diabet Med.* 2013;30:512-24.
49. Pscherer S, Chou E, Dippel FW, et al. Treatment persistence after initiating basal insulin in type 2 diabetes patients: A primary care database analysis. *Prim Care Diabetes.* 2015;9:377-84.
50. Cramer J. A Systematic Review of Adherence With medications for diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27:1218-24.

# ¿LA INSULINA ES un todoterreno?

ANA MARÍA CEBRIÁN CUENCA

Especialista en medicina familiar y comunitaria del Centro de Salud Cartagena Casco Antiguo. Cartagena (Murcia).

## Resumen

La insulina es uno de los mayores hitos en la medicina, demostrando ser un salvavidas para las personas con diabetes mellitus tipo 1 y también para las personas con diabetes mellitus tipo 2 u otras formas de diabetes, pero ¿es un todoterreno?: ¿podemos usarla en cualquier estadio evolutivo de la diabetes mellitus tipo 2? ¿Podemos emplearla en todos los pacientes? ¿Podemos combinarla con todos los fármacos? En este artículo daremos respuesta a todas estas preguntas.

**Palabras clave:** insulina, diabetes mellitus tipo 1, diabetes mellitus tipo 2, páncreas.

## Introducción

La insulina es una hormona peptídica endocrina que segrega el páncreas. La insulina ejerce efectos directos en el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo blanco. En el músculo esquelético, la insulina promueve la utilización y el almacenamiento de la glucosa, su transporte y la síntesis de glucógeno. En el hígado, la insulina activa la síntesis de glucógeno, aumenta la expresión de genes lipogénicos y disminuye la expresión de genes gluconeogénicos. En el tejido adiposo blanco, la insulina suprime la lipólisis y aumenta el transporte de glucosa y la lipogénesis.<sup>1,2</sup>

Sabemos que la insulina es el tratamiento fundamental en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, así como también es esencial en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y otras formas de diabetes. En el paciente con diabetes mellitus tipo 2, usaremos insulina en muchas fases de esa enfermedad de forma transitoria: hospitalizaciones, tratamiento con corticoides, procesos infecciosos, cirugía, etc.; pero también de forma definitiva cuando

la reserva pancreática de producción de insulina esté agotada. La insulina, como veremos, se puede usar en todos los perfiles de pacientes y combinar con el resto de fármacos que usamos para tratar la diabetes.<sup>3</sup>

## ¿En qué momento de la evolución de la diabetes tipo 2 podemos usar insulina?

Podemos usar insulina en todos los momentos de la evolución de la diabetes mellitus tipo 2. La insulinización con insulina basal es la pauta de elección tras el fracaso del tratamiento con fármacos antidiabéticos no insulínicos.

En el momento actual, la situación más frecuente es la de una persona con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con doble o triple terapia.

La mayoría de las guías para el tratamiento de la diabetes aconsejan insulinización transitoria en el debut de una diabetes mellitus tipo 2 cuando la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) está por encima de 9-10 %.

Se insulinizan también de forma transitoria en aquellos pacientes hospitalizados que se sometan a cirugía, que tengan un proceso infeccioso o que estén en tratamiento con corticoides.

También aconsejan insulinar de forma definitiva a los pacientes mal controlados que no alcanzan objetivos de control con doble, triple o cuádruple terapia y a aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de mucho tiempo de evolución que no alcanzan objetivos de control.

Por lo tanto, como vemos, se puede y se debe usar insulina en muchos momentos de la evolución de la diabetes mellitus tipo 2.<sup>4-7</sup>

### ¿En qué perfiles de pacientes podemos usar insulina?

Podemos usar insulina en todos los perfiles de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, solo tenemos que tener en cuenta algunas consideraciones.

#### **Insulinización en el paciente con enfermedad renal crónica**

En la enfermedad renal crónica el riesgo de hipoglucemia grave es mayor, por lo tanto el régimen de insulinoterapia se adaptará a los objetivos de control.

La insulina puede usarse en cualquier estadio de enfermedad renal crónica, ajustando la dosis y teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia.<sup>8</sup>

#### **Terapia insulínica en la hiperglucemia inducida por glucocorticoides**

La insulina suele ser el tratamiento de elección por razones de eficacia y seguridad. Es muy importante instruir al paciente en el ajuste de la dosis de insulina, considerando la glucemia antes de la cena y la dosis de corticoides.

El perfil glucémico característico en los pacientes que están en tratamiento con corticoides es un predominio de glucemias posprandiales sobre las preprandiales, y de vespertina sobre la matutina (especialmente con esteroides de vida media intermedia en dosis única en el desayuno).<sup>9</sup>

En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matutina y sin tratamiento previo con insulina, se puede iniciar insulina NPH

antes del desayuno, manteniendo los hipoglucemiantes orales. En los pacientes que reciben dos o más dosis de corticoides de acción intermedia, la pauta insulínica de elección son dos dosis de insulina NPH (la dosis estimada se distribuirá como 2/3 de la dosis total predeayuno y el 1/3 restante precena). En los pacientes con corticoides de larga duración, son preferibles los análogos de insulina de larga duración (una dosis de insulina glargina o detemir) porque conllevan menor riesgo de hipoglucemia<sup>10</sup>.

#### **Paciente con enfermedad cardiovascular establecida**

Aunque, siguiendo las últimas recomendaciones de las guías, en estos pacientes el tratamiento de elección son los iSGLT-2 y los arGLP-1, podemos usar insulina. De hecho, si la HbA<sub>1c</sub> > 8,5 % y el filtrado glomerular no permite el uso de estos fármacos, se recomienda insulina basal<sup>11</sup>.

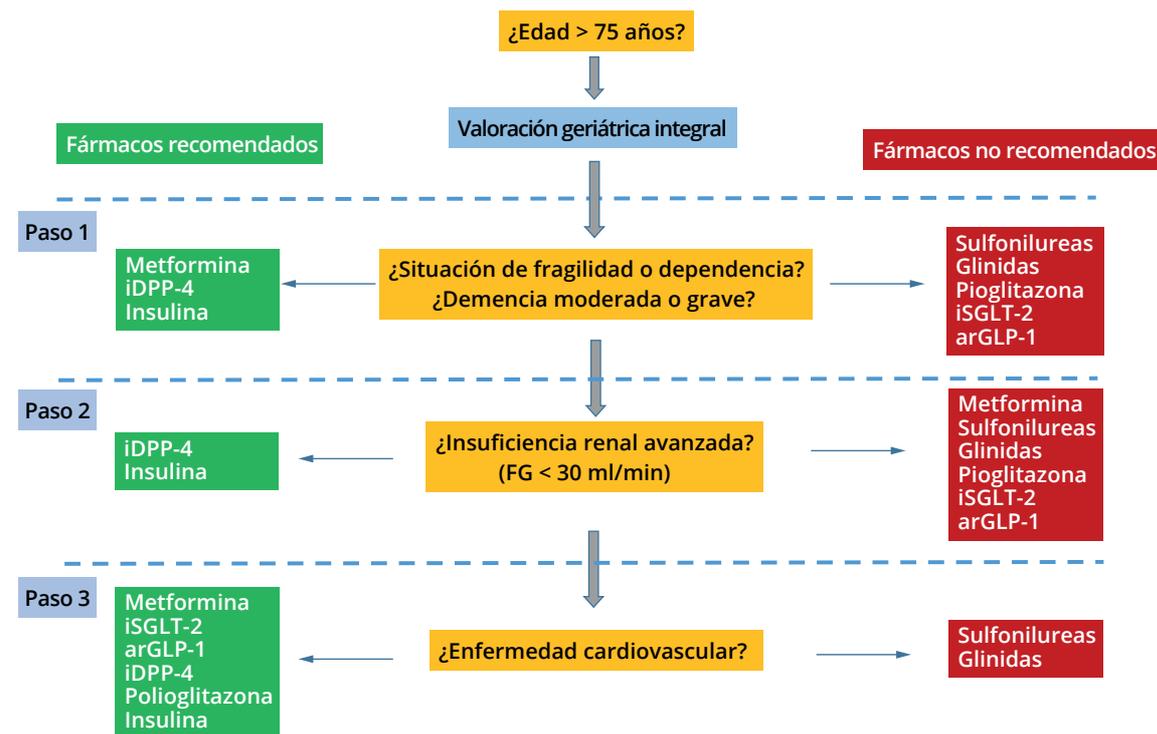
#### **Paciente anciano o frágil**

En el paciente con fragilidad debemos utilizar fármacos con bajo riesgo de hipoglucemia y evitar a toda costa el sobretratamiento. Se recomienda de-prescribir todo lo posible y simplificar al máximo los regímenes de tratamiento para reducir el riesgo de hipoglucemia y polifarmacia. Se recomienda, además, utilizar tratamientos con combinaciones en la misma forma farmacéutica. Debemos valorar periódicamente la función renal para ajustar los tratamientos y, en caso de precisar tratamiento insulínico, simplificar al máximo la pauta de administración.

En el paciente con fragilidad debemos evitar fármacos con potencial de producir hipoglucemias, medicamentos que produzcan pérdida de peso (en especial en pacientes sin obesidad), pautas complejas terapéuticas o de insulinización y dietas restrictivas y con escasa ingesta proteica.<sup>12</sup>

El algoritmo del tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano, que se presenta en la Figura 1, recomienda utilizar, en pacientes frágiles, metformina, iDPP-4 o insulina, mientras que no recomienda sulfonilureas, glinidas, pioglitazona, iSGLT-2 o arGLP-1.<sup>13</sup> Los pacientes ancianos presentan un mayor riesgo de hipoglucemias, por lo que la insulinización en estos casos suele iniciarse, especialmente en ancianos frágiles, con una dosis diaria de insulina más baja (0,1 UI/kg) que

Figura 1. Algoritmo de tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano.



Gómez-Huelgas R<sup>13</sup>.

en sujetos más jóvenes con DM2. Los análogos de insulina basal (glargina, detemir) son preferibles a la insulina NPH, y los análogos de insulina rápida son preferibles a la insulina regular, por su menor tasa de hipoglucemias.<sup>10,13</sup>

### Paciente oncológico

La insulina presenta un perfil de uso muy ventajoso para tratar la hiperglucemia en pacientes oncológicos. Tiene un riesgo innegable de hipoglucemia, que se puede minimizar ajustando la dosis a la ingesta.<sup>14</sup>

### Paciente con obesidad

Se puede usar insulina en paciente con obesidad. Aunque en general en este caso no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (sulfonilureas, repaglinida, pioglitazona e insulinas), debiendo valorarse el uso de fármacos que reduzcan el peso (iSGLT-2 y arGLP-1) o la cirugía bariátrica ante un IMC superior a 35, se debe considerar la insulina basal si la HbA<sub>1c</sub> > 1 % del objetivo previsto<sup>15</sup>.

### Paciente COVID

La infección por SARS-CoV-2 puede producir el debut de diabetes, predisponer a las descompensaciones

agudas, así como al mal control metabólico de los pacientes.<sup>16</sup> La diabetes es uno de los factores presentes en pacientes COVID-19, produce complicaciones en el 20-50 % de los casos y la mortalidad es mayor. El manejo de la hiperglucemia se ha mostrado de suma importancia para mejorar el estado metabólico de los pacientes y evitar más complicaciones de las causadas por este nuevo virus. Los pacientes COVID con hiperglucemias pueden ser pacientes con diabetes conocida, que presenten el debut de una diabetes o tratarse de hiperglucemias por estrés o asociadas al uso de corticoides.

En una reciente publicación se muestran los fármacos que se recomiendan o se prohíben en pacientes con diabetes y COVID-19 (Figura 2).<sup>17</sup>

La gravedad de la enfermedad por COVID-19 se basa en la escala de progresión clínica de la OMS. La insulina se recomienda, principalmente, para pacientes críticos con diabetes mellitus infectados por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus de tipo 2 (SARS-CoV-2). El control óptimo de la glucosa mediante infusión de insulina redujo de forma estadísticamente significativa las citoquinas inflamatorias y redujo la gravedad de la COVID-19.

Veamos qué otros fármacos se recomiendan en pacientes con DM2:

- La metformina puede utilizarse en pacientes no infectados con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o pacientes ambulatorios con COVID-19 leve. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no se recomienda para su uso en pacientes críticos.
- Las sulfonilureas pueden utilizarse en pacientes no infectados con DM, pero no se recomiendan en pacientes con COVID-19 grave porque pueden provocar hipoglucemia.
- Las tiazolidinedionas tienen el potencial de mediar efectos protectores en el sistema cardiovascular. Sin embargo, el tratamiento con tiazolidinedionas induce ganancia de peso, edema y tiende a agravar la insuficiencia cardíaca, resultados que no apoyan su uso en pacientes con COVID-19 grave.
- Se puede usar iDPP-4 en la mayoría de los pacientes con un amplio espectro de gravedad de COVID-19.
- Los arGLP-1 serían el tratamiento de pacientes con DM en riesgo de ECV y enfermedad renal.
- El tratamiento con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa 2 (SGLT-2) induce diuresis osmótica y, potencialmente, deshidratación, lo

que se ha sugerido que es un factor de riesgo de lesión renal aguda y cetoacidosis. Por ello, no se recomienda el uso de inhibidores de SGLT-2 en pacientes bajo cuidados intensivos.<sup>17</sup>

### ¿Con qué grupos terapéuticos podemos combinar la insulina?

Cuando iniciamos insulinización basal, se recomienda mantener el tratamiento con metformina, inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, análogos del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 o con inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 si ya los estaban tomando, y valorar la pioglitazona, por el mayor riesgo de edemas. En cuanto a las sulfonilureas, existen diferentes criterios. En el caso de suspenderlas, es importante explicar al paciente que puede experimentar un empeoramiento inicial de la glucemia hasta la titulación de la insulina basal con la dosis requerida para conseguir un objetivo de glucemia en ayunas de 80-130 mg/dl, siguiendo las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En caso de mantenerlas, se aconseja reducir su dosis por el mayor riesgo de hipoglucemia con insulina. Las sulfonilureas/secretagogos sí deben suspenderse cuando se intensifique el tratamiento insulínico con insulina rápida o mezclas.<sup>10</sup>

Figura 2. Uso de fármacos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y COVID-19.

	No infectado pero viviendo en un ambiente con COVID-19 prevalente	Enfermedad leve ambulatoria	Hospitalizado: enfermedad moderada	Hospitalizado: enfermedad severa (UCI)
Recomendado	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina</li> <li>Metformina</li> <li>TZD</li> <li>iDPP-4</li> <li>arGLP-1</li> <li>Inhibidores α-glucosidasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina</li> <li>iDPP-4</li> <li>Metformina</li> <li>arGLP-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina</li> <li>iDPP-4</li> <li>Metformina</li> <li>arGLP-1</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Insulina</li> <li>iDPP-4</li> </ul>
Puede ser utilizado con precaución	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonilurea</li> <li>iSGLT-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonilurea</li> <li>iSGLT-2</li> <li>TZD</li> <li>Inhibidores α-glucosidasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonilurea</li> <li>Inhibidores α-glucosidasa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Metformina</li> <li>arGLP-1</li> <li>Inhibidores α-glucosidasa</li> </ul>
No recomendado			<ul style="list-style-type: none"> <li>TZD</li> <li>iSGLT-2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Sulfonilurea</li> <li>TZD</li> <li>iSGLT-2</li> </ul>

UCI: unidad de cuidados intensivos; TZD: tiazolidinediona; iSGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio glucosa tipo 2; arGLP-1: agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1.

Huang et al.<sup>17</sup>

## Conclusión

Tras esta revisión podemos concluir que la insulina es un todoterreno, podemos usarla en cualquier estadio evolutivo de la diabetes mellitus tipo 2, en

cualquier perfil de paciente, teniendo en cuenta las consideraciones postuladas, y con la mayoría de fármacos no insulínicos.

## Bibliografía

1. Chan SJ, Steiner DF. Insulin Through the Ages: Phylogeny of a Growth Promoting and Metabolic Regulatory Hormone. *Am Zool.* 2000;40:213-222.
2. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018;98:2133-2223.
3. Mathieu C, Martens PJ, Vangoitsenhoven R. One hundred years of insulin therapy. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Aug 17. doi: 10.1038/s41574-021-00542-w. Epub ahead of print. PMID: 34404937.
4. American Diabetes Association Diabetes Care 2021 Jan;44(Supplement 1):S111-S124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
5. Mata Cases M, Artola Menéndez S, Díez Espino J, Ezkurra Loiola P, Franch Nadal J, García Soidán FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):47-54.
6. Recomendaciones en el tratamiento farmacológico de la DM2 del Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la SEMI. 2020. <https://www.fesemi.org/publicaciones/semi/consensos/algoritmo-manejo-diabetes-2020>
7. Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Tejera-Pérez C, et al. Documento de abordaje integral de la diabetes tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019;66(7):443-458.
8. Gómez-Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E; Grupo de Trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014;34(1):34-45.
9. Saigí I, Pérez A. Manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides. *Rev Clin Esp.* 2010;210(8):397-403.
10. Artola S. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2017;08(Supl Extr 4):1-24.
11. 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;23:207-238.
12. Servicio Andaluz de Salud; Grupo de Trabajo Uso Adecuado del Medicamento en Diabetes. Informe del 10 de diciembre 2020. Recomendaciones para la selección del tratamiento farmacológico en diabetes mellitus tipo 2. Plan Integral de Diabetes. Dirección General de Asistencia Sanitaria y Resultados en Salud.
13. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018;53(2):89-99.
14. 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.
15. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.
16. Bornstein SR, Rubino F, Khunti K, Mingrone G, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. [www.thelancet.com/diabetes-endocrinology](http://www.thelancet.com/diabetes-endocrinology). Published online April 23, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30152-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30152-2)
17. Huang Ch, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
18. Wicaksana AL, Hertanti NS, Ferdiana A, Pramono RB. Diabetes management and specific considerations for patients with diabetes during coronavirus diseases pandemic: A scoping review. *Diabetes Metab Syndr.* 2020 Sep-Oct;14(5):1109-1120. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.070. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32659694; PMCID: PMC7334970.
19. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol.* 2021 Jan;17(1):11-30. doi: 10.1038/s41574-020-00435-4. Epub 2020 Nov 13. PMID: 33188364; PMCID: PMC7664589.





