

# ¿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 predesayuno 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>.

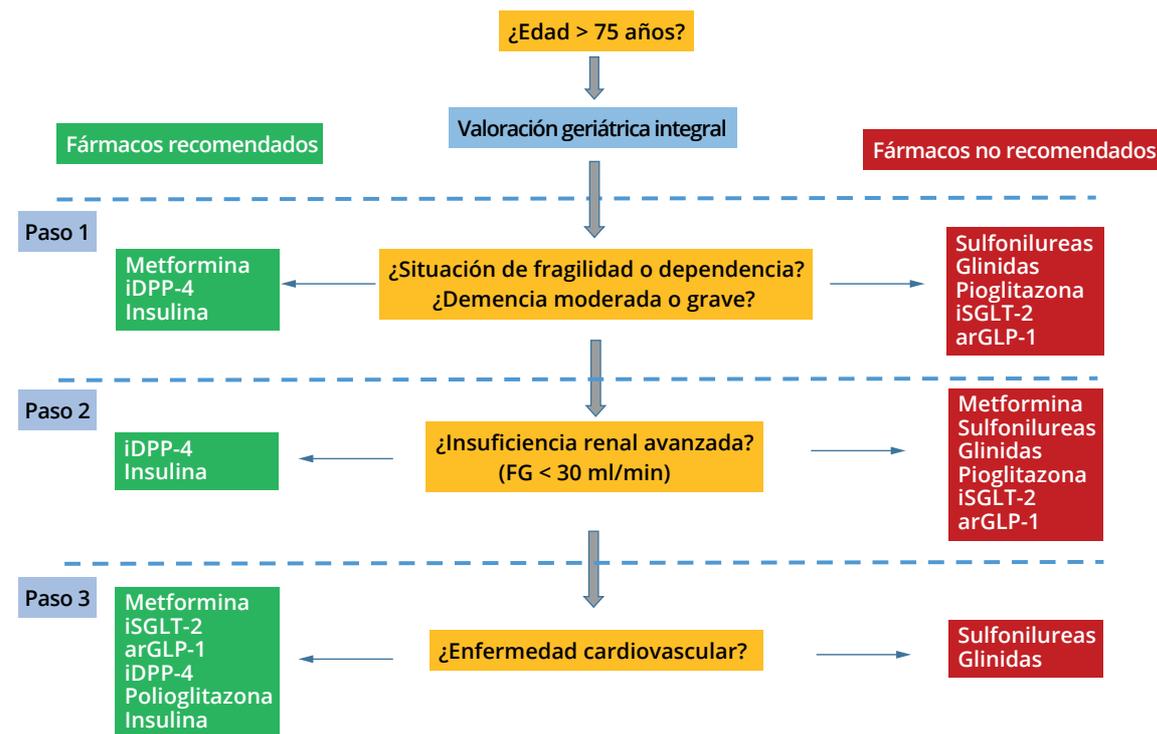
#### **Paciente anciano o frágil**

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 insulización 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.* 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.