

14

Intensificación del tratamiento en pacientes tratados con insulina basal

Algoritmo de intensificación en pacientes tratados con insulina basal

La insulinización con una dosis de insulina basal, habitualmente por la noche, manteniendo los antidiabéticos orales es la forma recomendada de inicio de la insulinización en todas las guías y documentos de consenso^{1,5}. La reducción de HbA1c obtenida con la insulinización es de alrededor del 1 %, aunque poco más de la mitad de los pacientes consiguen un control glucémico adecuado tras la insulinización⁶. **GRADO A.**

Aunque haya una respuesta inicial adecuada, con el paso del tiempo puede ser necesario pasar a formas más complejas de insulinoterapia. Si el control es insuficiente, se aconseja primero intentar normalizar la glucemia basal y, si esto no es suficiente o la aparición de hipoglucemias lo dificultan, intensificar el tratamiento añadiendo insulina rápida antes de las comidas principales^{1,6}. **GRADO D.**

Hasta tres cuartas partes de los pacientes tratados con insulina basal presentan un control deficiente, bien por falta de optimización de la dosis de insulina basal o porque se retrasa la intensificación por la existencia de un razonable temor por parte de pacientes y profesionales a las hipoglucemias y al incremento de peso. Además, la intensificación

requiere una gran implicación del paciente que debe realizar múltiples determinaciones de glucemia en sangre capilar diarias para ajustar la dosis según escalas móviles más o menos complejas⁶. **GRADO D.**

Actualmente, como alternativa a la adición de insulina prandial, se contempla la posibilidad de añadir un antidiabético no insulínico, que no solo mejore el control glucémico, sino que al mismo tiempo ayude a perder peso, especialmente en pacientes obesos. Así, tanto en los algoritmos de la American Diabetes Association (ADA)¹ y de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)³, como en el reciente algoritmo de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de Salud (redGDPS) de 2017⁵, se contemplan tres alternativas posibles: la adición de insulina prandial (pautas basal-plus y basal-bolo), el cambio a dos dosis de insulina premezclada y, finalmente, la adición de un agonista del receptor del Glucagón Like Peptide-1 (ARGLP1) o un inhibidor del receptor del cotransportador sodio-glucosa-2 (SGLT2), especialmente en pacientes con obesidad o con enfermedad cardiovascular establecida^{1,3,5}. **GRADO D.**

Intensificación mediante la adición de insulina rápida

Paso de insulina basal a dos dosis de insulina premezclada

El método más tradicional de intensificación consiste en pasar de una inyección de insulina basal a dos de insulina premezclada, es decir combinaciones fijas de una insulina intermedia con insulina regular o un análogo rápido (habitualmente con un 30 % de insulina rápida) (Tabla 1). **GRADO D.**

La mayor parte de las veces con dos inyecciones es suficiente, lo que suele ser más conveniente para el paciente que los cuatro pinchazos de las pautas basal-bolo, sin que haya grandes diferencias en la eficacia de ambas pautas⁷. **GRADO D.**

En algunos casos, puede ser necesario administrar una tercera inyección antes de la comida del mediodía para controlar mejor la glucemia postprandial en esta ingesta, o la inmediatamente anterior a la cena. En estos casos, se reparte la dosis total en tres inyecciones: mezcla al 50 % en desayuno y comida para reducir el riesgo de hipoglucemia a media mañana o media tarde, y manteniendo la del 30 % por la noche⁶. **GRADO D.**

Su principal inconveniente es la dificultad en ajustar la dosis, pues cualquier modificación repercute en la cantidad administrada de ambos tipos de insulina, con picos de acción máxima en momentos diferentes del día⁶. Además, los pacientes deben hacer suplementos de hidratos de carbono en los periodos entre las comidas (media mañana y media tarde) y antes de acostarse para reducir el riesgo de hipoglucemias, lo que en parte contribuye al mayor incremento de peso asociado a estas pautas⁶. Por todo ello, se suelen utilizar en casos que no requieren unos objetivos de control de la glucemia muy estrictos.

Tabla 1 Dosificación de insulina en las pautas con insulinas premezcladas

Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none"> • 10 U o 0,2 U/kg • 2/3 mañana y 1/3 noche
Frecuencia de autoanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • Diario antes de las dos inyecciones al inicio, durante los ajustes y periodos de mal control y menos frecuente durante los periodos de estabilidad • Añadir controles postprandiales si persiste elevada la HbA1c
Normas para los ajustes iniciales	<ul style="list-style-type: none"> • Ajustar en primer lugar la dosis nocturna en función de los resultados antes del desayuno • Después, ajustar la dosis de la mañana en función de los resultados antes de la cena • Evitar la hipoglucemia es una prioridad, por lo que, en caso de aparecer, los objetivos de control glucémico deben ser menos estrictos
Ajuste de la dosis de la inyección de insulina previa a la determinación (ajuste valorando los resultados de los días o semanas previos)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia: reducir 4 U • GPre < 100: reducir 2 U • GPre 100-180 mg/dL: misma dosis • GPre 181-240 mg/dL: aumentar 2 U • GPre > 240 mg/dL: aumentar 4 U
GPre: Glucemia preprandial.	

Adición de bolos de insulina prandial: pautas basal-plus y basal-bolo

Son pautas que permiten una mayor flexibilidad tanto en los horarios de las comidas como en los aportes de hidratos de carbono añadiendo

insulina rápida (o análogo de rápida) antes de las comidas con el objetivo de conseguir un control glucémico estricto.

Se suele empezar añadiendo una primera dosis de insulina prandial antes de la comida de mayor contenido en hidratos de carbono, en nuestro medio habitualmente al mediodía (pauta basal-plus), y luego, si el control sigue siendo insuficiente, añadir dosis adicionales antes del resto de las comidas principales: primero la cena y luego el desayuno (pauta basal-bolo) (Tablas 2 y 3). **GRADO D.**

La dosis inicial recomendada es de 4 U y se irá ajustando según los resultados de las glucemias capilares antes y a las dos horas de la ingesta⁵. **GRADO D.**

El principal inconveniente de estas pautas es su complejidad, el mayor riesgo de hipoglucemias e incremento de peso y su mayor coste. La necesidad de múltiples controles de glucemia capilar para ajustar las dosis hace que suelen ser pautas habitualmente reservadas a los pacientes más jóvenes y con capacidad para ajustar las dosis a la ingesta de hidratos de carbono y a la intensidad y duración del ejercicio.

Tabla 2 Dosificación de insulina en las pautas intensificadas con insulina prandial (basal plus y basal bolo)

Dosis inicial	<ul style="list-style-type: none"> • 4 U o 10 % de la dosis de insulina basal
Frecuencia de autoanálisis	<ul style="list-style-type: none"> • En general, diario, antes de cada inyección • Añadir controles postprandiales a las 2 horas, al inicio, durante los ajustes o si persiste mal control
Ajustes de la dosis según valores de glucemia preprandial (ajuste para decidir la dosis según la glucemia del momento)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia: reducir 4 U • GPre < 100: reducir 2 U • GPre 100-140 mg/dL: mantener la dosis • GPre 141-200 mg/dL: aumentar 2 U • GPre > 200 mg/dL: aumentar 4 U
Ajustes de la dosis según valores de glucemia postprandial (ajuste valorando los resultados de los días o semanas previos)	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia: reducir 4 U • GPost < 100: reducir 2 U • GPost 100-180 mg/dL: mantener la dosis • GPost 181-240 mg/dL: aumentar 2 U • GPost > 240 mg/dL: aumentar 4 U
GPre: glucemia preprandial. GPost: Glucemia postprandial.	

Tabla 3 Recomendaciones prácticas para los ajustes de dosificación en las pautas con múltiples dosis de insulina (basal-plus, basal-bolo y premezclas)

- Antes de modificar la dosis de insulina, comprobar la persistencia de la alteración e identificar sus posibles causas:
 - a) Dieta: contenido en HC, número de comidas y horario, suplementos de hidratos de carbono
 - b) Ejercicio físico: horario e intensidad, suplementos previos de hidratos de carbono
 - c) Intervalos entre inyección e ingesta
 - d) Técnica y lugares de inyección (rotación y posibles lipodistrofias)
- El orden prioritario habitual en los ajustes de la dosificación debe ser:
 - 1) Corregir la hipoglucemia (sobre todo si es nocturna)
 - 2) Corregir la hiperglucemia basal (en ayunas)
 - 3) Corregir la hiperglucemia en otros momentos del día
- En general, modificar la dosis de insulina cada 3 días (excepto si hay hipoglucemias):
 - a) Aumentar 2 U cuando se supere el objetivo en la basal y 1 U en las glucemias postprandiales
 - b) Disminuir en 2 U la dosis cuando en 2-3 días consecutivos la glucemia es menor del límite inferior de seguridad (en general <100 mg/dl)
 - c) Si aparecen hipoglucemias, disminuir 4 U y/o un 10 % de la dosis de insulina basal
- Al realizar los cambios de dosis se tendrá en cuenta:
 - a) Modificar solo una de las inyecciones cada vez
 - b) La variación de dosis diaria no ha de ser superior a 2-4 U
 - c) Salvo hipoglucemias, esperar 3-4 días para valorar el resultado e introducir nuevos cambios
 - d) Aumentar la frecuencia de autoanálisis tras el cambio de alguna de las dosis
- Se deben comentar todas las modificaciones con el paciente o el cuidador para que adquiera progresivamente conocimientos que le permitan realizar, por sí mismo, cambios en las dosis.

Adición de antidiabéticos no insulínicos como alternativa a las múltiples dosis de insulina

En las guías más recientes^{1,3} y en el algoritmo de insulinización redGDPS 2017⁵, se aconseja añadir un ARGLP1 o un ISGLT2 al mismo nivel que la adición de insulina prandial o premezclada. **GRADO D.**

La adición de otros antidiabéticos como los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (IDPP4) o pioglitazona se suelen reservar para casos en que no pueden ser utilizados los anteriores, como por ejemplo en la insuficiencia renal grave. Pioglitazona también sería de especial utilidad en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica¹⁰. **GRADO D.**

ARGLP1 (dulaglutida, exenatida, liraglutida y lixisenatida)

La adición de un ARGLP1 a la insulina basal es tan eficaz como la adición de varias dosis de insulina prandial y con la ventaja de la pérdida de peso, en lugar de ganancia, y menos riesgo de hipoglucemia en diferentes ensayos clínicos comparativos⁹. **GRADO A.**

Las principales ventajas de la adición de un ARGLP1 serían la menor complejidad de la pauta, no requerir ajustes de dosis ni aumentar la frecuencia de autoanálisis, el menor riesgo de hipoglucemias graves y, adicionalmente, reducciones de peso, presión arterial, LDL-colesterol y triglicéridos⁸. Finalmente, los ARGLP1 se pueden administrar una vez al día (liraglutida y lixisenatida) o incluso una vez a la semana (exenatida semanal y dulaglutida) por lo que constituyen una alternativa más cómoda que las 2 o 3 inyecciones de insulina prandial⁸. **GRADO D.**

Al inicio puede ser necesaria una reducción de la dosis de insulina basal para minimizar el riesgo de hipoglucemia, ajustándola posteriormente según los controles de glucemia capilar. **GRADO D.**

Los ARGLP1 de acción corta (exenatida diario y lixisenatida) actúan en mayor grado sobre la hiperglucemia postprandial por lo que, teóricamente, serían preferibles por su acción complementaria a la insulina basal. En cambio, los ARGLP1 de acción prolongada (liraglutida, exenatida semanal y dulaglutida) tienen un menor efecto sobre la glucemia postprandial por la aparición de taquifilaxia sobre el retraso del vaciamiento gástrico. Sin embargo, los ensayos aleatorizados han demostrado que la combinación de insulina basal con ARGLP1 de acción larga ofrece similares o incluso mejores resultados en reducciones de HbA1c y peso en ensayos clínicos comparativos entre sí⁸. **GRADO A.**

Liraglutida es el único ARGLP1 comercializado que hasta la fecha ha demostrado reducciones de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes en prevención secundaria, por lo que sería preferible en estos pacientes¹⁰. **GRADO A.**

El efecto adverso más frecuente de los ARGLP1 son las náuseas que aparecen en un 20-25 % de los pacientes al inicio del tratamiento, mejoran con el tiempo y raramente obligan a su suspensión. También se ha

observado una mayor frecuencia de litiasis biliar, un ligero aumento de la frecuencia cardiaca (fundamentalmente con liraglutida) y, aunque se han notificado casos de pancreatitis, el riesgo no es significativamente superior al de otros antidiabéticos⁸.

Por ficha técnica, no se deben utilizar en pacientes con insuficiencia renal grave, excepto dulaglutida y liraglutida que se pueden utilizar si el filtrado glomerular es mayor de 15 ml/min.

Finalmente, recordar que en España solo están financiados por el Sistema Nacional de Salud en pacientes con un índice de masa corporal mayor de 30 kg/m². Además, por razones de coste-efectividad, la guía del National Institut for Clinical Excellence (NICE) recomienda priorizar su utilización a pacientes con un IMC > 35 kg/m² y suspenderlos en aquellos pacientes en los que a los 6 meses de iniciado el tratamiento no se alcanza una reducción de la HbA1c superior al 1 % y una pérdida de peso superior al 3 %³, recomendación que ha sido recogida también en el algoritmo de la redGDPS en España⁵. **GRADO D.**

ISGLT2 (canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina)

Los ISGLT2 son otra alternativa a la intensificación con insulina prandial puesto que actúan por un mecanismo glucosúrico independiente de la insulina y, por tanto, complementan su acción. La mejora de la HbA1c se acompaña de pérdida ponderal y reducciones de presión arterial, y sin incremento del riesgo de hipoglucemia⁹. **GRADO A.**

Sin embargo, a diferencia de los ARGLP1, no disponemos de ensayos clínicos comparativos frente a la intensificación con múltiples dosis de insulina⁹.

Inicialmente, puede ser necesario reducir la dosis basal de insulina para evitar la hipoglucemia, al igual que ocurre con los ARGLP1. **GRADO D.**

La adición de un ISGLT2 en pacientes insulinizados tratados con pioglitazona podría reducir la retención hidrosalina y, por tanto, el riesgo de edemas y hospitalización por insuficiencia cardiaca asociados a la combinación de insulina y pioglitazona¹⁰. **GRADO D.**

En pacientes con enfermedad cardiovascular establecida serían preferibles empagliflozina y canagliflozina ya que han demostrado reducciones de eventos cardiovasculares, aunque solo empagliflozina ha mostrado reducciones significativas de la mortalidad cardiovascular y total¹⁰. **GRADO A.**

El principal efecto adverso de los ISGLT2 son las infecciones genitales, especialmente frecuentes en las mujeres y la depleción de volumen.

También se han descrito algunos casos de cetoacidosis en pacientes tratados con insulina, y en el caso de canagliflozina, un pequeño incremento del riesgo de fracturas y amputaciones.

No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal porque son menos efectivos. Se deben suspender si el filtrado glomerular es menor de 45 ml/min.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2017; 40 (Suppl 1).
2. NICE. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline NG28. Type 2 diabetes in adults: management. 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> [último acceso: 30 de julio de 2017].
3. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm-2016. Executive Summary. Endocr Pract 2016;22:84-113.
4. Artola S. Actualización del algoritmo de hiperglucemia 2017. Diabetes Práctica 2017;08(02):57-60. Disponible en: <http://www.diabetespractica.com/public/numeros/articulo/387>.
5. Artola S. Consenso para la insulinización en diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. Diabetes Práctica 2017;08(Supl Extr 4):1-24. Disponible en: <http://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468544.sp-8-4.pdf>.
6. Home P, Riddle M, Cefalu WT, Bailey CJ, Bretzel RG, Del Prato S et al. Insulin Therapy in People With Type 2 Diabetes: Opportunities and Challenges? Diabetes Care 2014; 37:1499-508.
7. Wang C, Mamza J, Idris I. Biphasic vs basal bolus insulin regimen in Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Diabet Med 2015; 32:585-94.
8. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet. 2014;384(9961):2228-34.
9. Yang Y, Chen S, Pan H, Zou Y, Wang B, Wang G, et al. 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. Published online 2017 May 26. DOI: 10.1097/MD.0000000000006944. Correction in: Medicine (Baltimore). 2017 Jun; 96(26): e7458.
10. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder REJ. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? Diabetes Care 2017; 40:813-820.