

# CAPÍTULO IX

## INSULINA Y OTROS AGENTES PARENTERALES

*Dra. Ada Vedilei, Dr. Daniel Marante.*

### INTRODUCCIÓN

Toda persona con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) puede necesitar insulina en algún momento de su vida para su tratamiento habitual, o bien de forma transitoria para superar descompensaciones agudas<sup>1-3</sup>.

Lamentablemente, el tratamiento con insulina se inicia a menudo tardíamente. En un estudio realizado en el Reino Unido<sup>4</sup>, se evidenció el gran retardo en iniciar la administración de insulina en pacientes que no alcanzaban un control metabólico adecuado con terapia oral. Existen múltiples causas que explican esta conducta; entre las más importantes tenemos: la inercia terapéutica, el temor a los efectos secundarios de la insulina (hipoglucemia y ganancia de peso), el rechazo a su utilización, tanto por el paciente como por el médico, así como la falta de tiempo y de conocimientos por parte del profesional de la salud y el tiempo que se requiere para la educación del paciente cuando éste es iniciado con insulina.

La insulina es el medicamento más antiguo disponible en la actualidad para el tratamiento de la diabetes y con el que existe mayor experiencia clínica. También es el fármaco más eficaz para disminuir la glucemia, ya que cuando se usa a la dosis adecuada, puede disminuir el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c), para llevarla al objetivo terapéutico<sup>5</sup>.

En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos para el manejo del paciente con diabetes, con la intención de reducir el impacto negativo de esta enfermedad. Estos fármacos se han desarrollado tomando en cuenta la importancia del efecto incretina, responsable de la potenciación de la secreción de insulina y la supresión de la secreción de glucagón tras la ingesta de alimento, contribuyendo a mejorar el control glucémico y la calidad de vida de los pacientes. Los de uso parenteral son los agonistas del receptor del péptido parecido al glucagón 1 (GLP1), que se administran por vía subcutánea. Este grupo de medicamentos reproduce las acciones de la incretina natural, al tener una afinidad comparable por el receptor de GLP-

1, pero son resistentes a la degradación por la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4)<sup>6</sup>. También existe en el mercado un grupo de medicamentos inhibidores de dicha enzima que son activos por vía oral, y son objeto de revisión en el capítulo correspondiente.

### INDICACIONES PARA INSULINA

La naturaleza progresiva del defecto secretorio de insulina en la DM2 determina que tarde o temprano la reserva endógena se haga insuficiente para mantener un control glucémico adecuado, aun bajo el efecto de los agentes hipoglucemiantes orales, y surge la necesidad de complementar el tratamiento mediante la administración de insulina exógena<sup>1</sup>. La indicación básica para su uso es, pues, la pérdida del control glucémico (indicada cuando la HbA1c  $\geq 7\%$  ó  $> 6,5\%$ , según la meta que se haya acordado) en un paciente bajo tratamiento con uno o varios agentes hipoglucemiantes orales a dosis apropiadas.

En los últimos años han aparecido diversas guías de práctica clínica desarrolladas por distintas organizaciones oficiales o profesionales o grupos de expertos<sup>5-14</sup> con ciertas diferencias entre ellas en relación al número de agentes orales que un paciente ha de estar tomando antes que deba prescribirse insulina, pero en líneas generales se favorece su uso más temprano que tarde, lo cual puede resultar en una preservación por más tiempo de la secreción residual de insulina, con el impacto favorable que ello tendría en el mantenimiento del control glucémico. De hecho, un estudio demostró que el uso temprano de insulina en sujetos con DM2 recién diagnosticada resultó, no sólo en un mejor control glucémico, sino también en una mejoría significativa en la función de la célula beta<sup>15</sup>.

Más allá de cuál deba ser el tratamiento previo para el momento de usar insulina, la otra consideración importante es el nivel de descontrol glucémico que marca la necesidad de su uso, y el tiempo máximo permitido de espera antes de cambiar el tratamiento. En éste sentido hay menos dudas: la insulina

está indicada cuando la HbA1c alcanza y se mantiene por 2 a 3 meses en  $\geq 7\%$  (o el punto máximo considerado como meta, por ejemplo HbA1c  $> 6,5\%$  si utilizamos el criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes [ALAD] o de la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes [EASD]). Dependiendo de las preferencias del médico y/o del paciente, debe iniciarse mientras se usa metformina sola a dosis máxima tolerada, o luego de haber añadido un segundo agente oral, usualmente una sulfonilurea, o un inhibidor de DPP4. En resumen, la insulina está indicada cuando con uno o dos agentes orales, la HbA1c se mantiene por 2 a 3 meses sobre la meta acordada.

### INDICACIONES PARA LOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE GLP-1

Estos fármacos no son agonistas del receptor de insulina, y no la reemplazan sino que potencian su secreción en respuesta a la ingesta de alimentos, de una manera gluco-dependiente, es decir, estimulan la secreción de insulina en presencia de hiperglucemia, y no son activos cuando la glucemia es normal o baja; igual gluco-dependencia tiene el efecto inhibitorio sobre la secreción de glucagón. Esta importante propiedad es responsable de la baja tendencia a producir hipoglucemia, lo cual los hace muy seguros.

Otras acciones importantes incluyen el retardo en el vaciamiento gástrico, promoción de saciedad, la pérdida de peso, la cual puede llegar a ser de 4 a 5 Kg; en promedio, pero en algunos pacientes dicha pérdida continúa a lo largo del tratamiento y puede superar los 10 Kg, por estas acciones, ellos reducen la glucemia en ayunas y la glucemia posprandial, de forma similar a las infusiones continuas de GLP-1 nativo.

Se cuenta con dos agonistas de receptores de GLP-1: *Exenatide* y *liraglutide*. El primero es un péptido sintético idéntico a exendina 4, presente en la saliva del lagarto del género *Heloderma*, comúnmente llamado “monstruo del Gila”; este péptido guarda homología del 54% con el péptido natural GLP1; *liraglutide*, por el contrario, es casi idéntico al GLP1 nativo, con la adición covalente de un ácido graso de cadena larga, que le confiere propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas propias. Esta diferencia estructural puede ser responsable de la menor

incidencia de aparición de anticuerpos contra dichos péptidos a medida que transcurre el tiempo de tratamiento, aunque en general no se ha demostrado mayor relación entre la formación de dichos anticuerpos y la respuesta positiva al fármaco.

En teoría, las indicaciones son similares (aunque por razones derivadas del proceso de registro la información de prescripción –“inserto”- pueda diferir), a pesar de que su frecuencia de administración es distinta dadas sus diferencias farmacocinéticas. Adicionalmente, un número apreciable de otros compuestos similares están actualmente en fase de desarrollo preclínico y clínico. No existe un consenso sobre el tipo de paciente candidato a recibir agonistas de los receptores de GLP1, ni sobre cuándo en la historia natural de la enfermedad se pueden indicar estos medicamentos. Las recomendaciones actuales parecen coincidir en que se prefiere su uso cuando el sobrepeso es una consideración importante a la hora de elegir un medicamento en un paciente con HbA1c fuera de meta. Las indicaciones originales para *exenatide* se limitaban a aquellos que tomaban uno o dos agentes orales, pero recientemente dicho producto ha sido aprobado para su uso como monoterapia, lo que se favorece su empleo temprano.

El paciente ideal podría ser aquel con DM2 obeso que con metformina sola no alcanza el control, y en quien el inicio de insulina pudiera inducir un aumento adicional de peso. La guía del National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido (NICE) los reserva como terapia de tercera línea después de metformina y una sulfonilurea cuando la HbA1c  $\geq 7,5\%$  (o  $\geq$  que el nivel acordado para esa persona) quien tiene un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 35$  (en sujetos europeos o comparable para otros grupos étnicos) y problemas psicológicos específicos relacionados con el sobrepeso, o para personas con un IMC  $<35$  en quienes la terapia con insulina tendría implicaciones ocupacionales (por ejemplo, por el riesgo de hipoglucemia en un conductor de transporte público), o en quienes la pérdida de peso beneficiaría alguna co-morbilidad relacionada con la obesidad<sup>17</sup>.

Obviamente, estas pautas de uso aprobadas en países con sistemas socializados de atención médica dan gran importancia a la

relación costo-beneficio, y por lo tanto las indicaciones tienden a ser más restrictivas, debido principalmente a un costo más elevado en comparación con los hipoglucemiantes orales, e inclusive, con los análogos de insulina.

## TIPOS DE INSULINA

La insulina exógena disponible para uso clínico puede ser de dos tipos: insulina humana, y análogos de insulina. Ambos son actualmente producidos por técnicas de ADN-recombinante utilizando micro-organismos como la levadura *Sacharomyces cerevisiae*, o la bacteria *Escherichia coli*. Por otra parte, pueden tener diferentes preparaciones que les confieren distinta farmacocinética, resultando en variados tiempos de inicio de acción, tiempo a su máxima acción, forma de la curva del perfil de acción y duración total de la acción. De acuerdo a este último criterio farmacocinético, las insulinas se pueden clasificar en insulinas **basales, prandiales y bifásicas o premezcladas**.

**a. Insulinas basales.** Son aquellas cuya farmacocinética de absorción lenta, escaso o nulo pico de acción, y larga duración de acción, permite simular el patrón de secreción basal de insulina, es decir, la secreción de insulina que mantiene la glucemia bajo control en condiciones de ayuno. A esta clase pertenecen: la insulina humana protaminada, o insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) y las insulinas análogas glargina (Lantus®, Sanofi-Aventis, Francia) y detemir (Levemir®, Novo Nordisk, Dinamarca).

Existen diferencias importantes en el perfil de acción de la insulina NPH y los análogos basales, tales como: la ausencia del pico de acción que tiene la NPH entre las 6 y 10 horas después de la inyección y la duración de al menos 24 horas que permite, en la mayoría de los casos, usar los análogos una vez al día, e inyectarlos a cualquier hora del día.

La mayoría de los estudios que comparan insulina NPH con los análogos basales señalan una menor frecuencia de hipoglucemia con éstas últimas, en igualdad de eficacia<sup>18</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica, una menor incidencia de hipoglucemia puede, frecuentemente, permitir acercarse a la

meta de HbA1c con mayor seguridad y tranquilidad, dejando de lado consideraciones de mayor comodidad de uso (una vez al día para los análogos basales vs frecuentemente dos veces al día para NPH) y de mayor costo de los análogos.

En cuanto a la comparación entre glargina y detemir, su eficacia y seguridad han sido consideradas similares<sup>19,20</sup>; adicionalmente, la insulina detemir induce menor aumento de peso que la insulina glargina. Ha existido cierta polémica en relación al uso de una o dos veces al día de detemir vs una vez al día de glargina, aunque impresiona que la misma ha tenido más bien un origen más comercial que científico. Los estudios comparativos hasta ahora realizados fueron diseñados con protocolos que exigían una segunda dosis de detemir (siguiendo la información de prescripción inicial del producto) en la mañana cuando la glucemia pre-cena pasaba de 12621 ó 108 mg/dL<sup>22,23</sup>, o directamente con protocolos que establecían su uso dos veces al día<sup>19</sup>.

De estos estudios resulta claro que detemir puede usarse una vez al día en la mayoría de los pacientes con DM2, y que una segunda dosis aplicada en la mañana para control de glucemia pre- cena no conduce a un mejor valor de HbA1c, pero sí a una dosis total diaria mayor, y a una disminución de la ventaja competitiva del fármaco en el sentido de producir un menor incremento de peso que glargina. Actualmente está en marcha un estudio que compara ambas insulinas con un protocolo idéntico que establece su uso de una vez al día.

**b. Insulinas prandiales.** Se caracterizan por ser de absorción rápida y corta duración de acción, que administradas antes o cerca de las comidas, producen un efecto que semeja el pico de insulinemia fisiológico que se produce con la ingestión de alimentos, y evita una marcada excursión glucémica post-prandial.

Como insulinas prandiales disponemos de la humana regular (inicio de acción: a los 30 minutos, duración de acción: 4 a 6 horas), codificada como insulina R y banda de color amarillo, y los análogos de insulina (inicio de acción: casi inmediato, duración de acción: 2 horas) lispro (Humalog®, Eli Lilly), aspart (NovoRapid®, Novo Nordisk)

y glulisina (Apidra®, Sanofi-Aventis). Los análogos rápidos de insulina pueden proveer un control glucémico (prandial) por lo menos igual que la humana regular, con menor riesgo de hipoglucemia, y una mayor comodidad de acción, ya que se pueden inyectar inmediatamente antes de ingerir el alimento, e inclusive, en ciertos casos durante o inmediatamente después de la comida<sup>11</sup>. No parecen existir diferencias clínicamente

significativas entre las tres insulinas prandiales análogas en lo que respecta a su uso general. Existe aprobación para el uso de lispro y aspart en la mujer embarazada, pero aun se carece de ella para glulisina. Para el uso en bombas de infusión de insulina existe mayor experiencia con las insulinas lispro y aspart, las cuales han demostrado una mínima tendencia al bloqueo de los catéteres de infusión<sup>24</sup>.

### **c. Insulinas bifásicas o premezcladas.**

Existen en el mercado mezclas en proporciones fijas de insulina prandial con insulina basal, tanto humanas como análogas. Para las humanas, se consiguen en Venezuela mezclas que contienen 70% de insulina NPH y 30% de insulina humana regular (Humulin 70/30™, E. Lilly, USA; Novolin 70/30™, Novo Nordisk, Dinamarca). Para análogos, existe una mezcla de 25% de insulina lispro con 75% de insulina lispro protaminada, (Humalog Mix 25™, E. Lilly, USA) y de 30% de insulina aspart con 70% de insulina aspart protaminada (Novo Mix 30™, Novo Nordisk).

El perfil de acción de estas insulinas es bifásico, obedeciendo a la farmacocinética de sus componentes individuales, con una primera fase prandial y una segunda fase basal.

Esto permite, en teoría, suministrar en una sola inyección ambos tipos de insulina (prandial y basal), acción que puede ser realizada una, dos o tres veces al día, según los requerimientos del paciente<sup>25</sup>.

Con este tipo de mezclas, algunos estudios reportan un porcentaje significativo de pacientes alcanzando el nivel de control requerido. Sin embargo, en nuestro país, y en muchos otros, no es el tipo de terapia insulínica más popular, por razones varias, entre ellas, la sensación de falta de flexibilidad en la

dosificación inherente a proporciones fijas de sus componentes, y la mayor complejidad de los esquemas de titulación.

No obstante, numerosos estudios han demostrado su utilidad y comodidad de uso, en términos de eficacia y seguridad, cuando se utilizan en el paciente correcto.

Aunque estas insulinas tienen un componente prandial, su uso no reemplaza a los esquemas intensivos basal- bolus (o basal-prandial) en los cuales los componentes basal y prandial son inyectados y titulados por separado, manteniendo máxima flexibilidad.

Las mezclas de análogos tienen menor tendencia a producir hipoglucemia que las de insulina humana, y su empleo es más cómodo pues se inyectan justo antes de comenzar la comida. En todo caso, los pacientes con DM2 que aún mantienen algo de reserva insulínica pueden con su propia insulina endógena, auxiliada por la exógena administrada, alcanzar la insulinemia requerida para lograr el control, al menos durante un tiempo, con la ventaja de un menor número de inyecciones, y la comodidad de la premezcla en proporciones fijas.

Este tipo de tratamiento funciona mejor en aquellos pacientes con regímenes de alimentación regular, reproducible de un día a otro, que en aquellos con grandes cambios día a día u hora a hora. Además requiere que el médico se decida a utilizarlos y adquiera cierta familiaridad con los efectos de estas insulinas bifásicas.

Las premezclas de insulinas pueden ser empleadas para iniciar el tratamiento con insulina, en un paciente fuera de control con agentes hipoglucemiantes orales, o para intensificar el régimen en aquel que ya recibe insulina basal a dosis óptimas y salió de control. Este último uso es algo más complejo y requiere más familiaridad con la insulino terapia. Más información sobre dosis iniciales y esquemas de titulación se encuentra en los insertos que acompañan los productos y que contiene la información de prescripción así como en otras publicaciones<sup>11,25-27</sup>.

En la tabla siguiente se resumen las características de los distintos tipos de insulina.

| Tipos de insulina       |                                                     |                                                          |              |             |            |         |
|-------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------|-------------|------------|---------|
| Tipo<br>(por su inicio) | Insulina                                            |                                                          | Acción       |             |            |         |
|                         | Nombre genérico                                     | Nombre comercial                                         | Comienzo     | Pico máximo | Duración   | Aspecto |
| <b>Ultrarrápidas</b>    | <i>Aspart</i><br><i>Glulisina*</i><br><i>Lispro</i> | <i>NovoRapid</i><br><i>Apidra*</i><br><i>Humalog</i>     | 5 - 15 min.  | 1 - 2 h     | 2 - 4 h    | Claro   |
| <b>Rápidas</b>          | <i>Regular</i>                                      | <i>Humulin R</i><br><i>Insuman R</i><br><i>Novolin R</i> | 30 - 60 min. | 2 - 4 h     | 5 - 7 h    | Claro   |
| <b>Intermedias</b>      | <i>NPH</i>                                          | <i>Humulin N</i><br><i>Insuman N</i><br><i>Novolin N</i> | 1 - 2 h      | 5 - 7 h     | Hasta-24 h | Turbio  |
| <b>Prolongadas</b>      | <i>Detemir*</i>                                     | <i>Levemir*</i>                                          | 1 - 2 h      | No tiene    | Hasta 24 h | Claro   |
|                         | <i>Glargina*</i>                                    | <i>Lantus*</i>                                           | 1 - 2 h      | No tiene    | Hasta 24 h | Claro   |
| <b>Mezclas</b>          | <i>Humanas*</i>                                     | <i>Humulin 70/30*</i><br><i>Novolin 70/30*</i>           | 30 - 60 min. | 2 - 7 h     | Hasta 24 h | Turbio  |
|                         | <i>Análogos*</i>                                    | <i>Humalog 25*</i><br><i>NovoMix 30*</i>                 | 5 - 15 min.  | 1 - 2 h     | Hasta 24 h | Turbio  |

Consideramos que para los propósitos de esta guía, la iniciación con insulina debe realizarse con insulina basal siempre que sea posible, y la intensificación, con la adición de uno o más bolus de insulina prandial, mediante un esquema gradual denominado “basal-plus” o “step-wise”<sup>28,29</sup>. Aquellos pacientes con hipoglucemiantes orales e hiperglucémicos con HbA1c > 10-11% pudieran beneficiarse de iniciarlos en insulina con una premezcla una o dos veces al día, pues usualmente están muy insulino-pénicos y requieren desde el comienzo tanto insulina basal como prandial; si no se logra un control adecuado con la premezcla, por falta de flexibilidad, o por ocurrencia de hipoglucemia, deben pasarse a esquema basal-bolus.

### USO DE AGONISTAS DE GLP1

**Exenatide.** es un análogo del GLP-1 de corta duración, su vida media es de 2,4 horas, debe administrarse por vía subcutánea, siendo la dosis inicial 5 mcg, dos veces al día antes del desayuno y de la cena. Se presenta en un dispositivo de inyección tipo pluma descartable, con dosis fijadas (plumas de 5 ó 10 mcg), en cantidad suficiente para un mes; si al cabo del primer mes el producto es tolerado, debe incrementarse la dosis a 10 mcg, 2 veces al día. Es eficaz en monoterapia

y en asociación con hipoglucemiantes orales, e inclusive con insulina basal. Su efecto secundario más frecuente es la náusea, la cual se presenta al menos una vez, hasta en un 40% de los pacientes al inicio del tratamiento<sup>30-32</sup>.

**El liraglutide** es un análogo del GLP-1 de larga duración, no comercializado en Venezuela, aunque disponible en varios países europeos, en EE.UU. y próximo al lanzamiento al mercado en algunos países latinoamericanos. Este análogo, estructuralmente casi idéntico al exenatide, posee una cadena lateral de ácido graso que le confiere la propiedad de unirse a la albúmina con alta afinidad. Tal característica le permite ser resistente a la degradación de la enzima DPP-4 y, además, reducir su aclaramiento renal, lo que aumenta su vida media a, aproximadamente, 12 horas.

Esta ventaja permite una única administración diaria, también por vía subcutánea<sup>33-35</sup>. Posee los mismos efectos glucodependientes que el exenatide, estimulando la secreción de insulina, suprimiendo la secreción de glucagón, retardando el vaciamiento gástrico, disminuyendo el apetito y promoviendo pérdida de peso; su eficacia en términos de reducción de la HbA1c es mayor que la del exenatide<sup>36</sup>, se usa una vez al día por vía subcutánea antes del desayuno, viene en un inyector tipo pluma



que permite seleccionar 3 diferentes dosis (0,6; 1,2 y 1,8 mg). Liraglutide tiene menor tendencia a producir náuseas, y la incidencia de aparición de anticuerpos contra el péptido es mucho menor, aunque como se mencionó antes, no está claro el significado clínico de este fenómeno.

## SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

### 1.- ¿Cuándo iniciar la insulinoterapia en una persona con DM 2?

a. Cuando ya no se consigue un control adecuado con el uso de antidiabéticos orales a dosis máximas, con el fin de alcanzar el control metabólico, debido a la progresión natural de la enfermedad.

b. Existen otras circunstancias que obligan a comenzar su empleo desde etapas previas, como cuando aparece pérdida de peso, inexplicable por otra causa, o cetonuria intensa al inicio.

No hay que esperar que los agentes orales dejen de ser eficaces por completo, que la enfermedad esté descontrolada, o que las complicaciones hayan aparecido para iniciar la insulinoterapia; el momento idóneo para introducirla está marcado por los niveles de HbA1c.

### 2.- Indicaciones para el uso de insulinoterapia. Pueden ser transitorias o permanentes.

#### a. Transitorias:

- Pacientes con diabetes que se embarazan o están lactando.
- Descompensaciones hiperglucémicas agudas: cetoacidosis, y síndrome hiperosmolar no cetósico.
- Enfermedades intercurrentes: sepsis, infarto agudo del miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral, insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda.

• En caso de contraindicaciones a los hipoglucemiantes orales.

• Terapia con glucocorticoides causando hiperglucemia severa o pérdida del control.

#### b. Permanentes:

• Pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica o cetonuria intensa.

• Fracaso del tratamiento con antidiabéticos orales (HbA1c > 7%) a pesar de estar combinados en dosis máximas.

## ESTRATEGIAS PARA EL USO DEL TRATAMIENTO SELECCIONADO

Esta sección trata únicamente acerca de pacientes ambulatorios libres de condiciones agudas intercurrentes o de emergencia. El uso de insulina en embarazadas se describe en el capítulo 4.

### Insulina basal.

La mayor parte de los pacientes deben iniciarse con insulina basal. Ya se discutieron las ventajas y desventajas de los análogos basales. La dosis inicial debe ser 0,2 unidades por Kg de peso real, ó 10 unidades (lo que sea mayor) idealmente administrada en la noche después de cenar o antes de dormir (10-11 pm); esto último es más importante cuando se utiliza insulina NPH, a fin de lograr que el pico de acción ocurra cerca de la hora de levantarse (entre 6 y 10 horas después de la inyección) y no en medio de la madrugada, reduciendo así el riesgo de hipoglucemia nocturna. Dicha dosis debe ser ajustada según los resultados de la glucemia capilar en ayunas; la meta recomendada por la ADA en este caso es 90-130 mg/dL, como promedio de los últimos 3 días. En ocasiones es posible y deseable seleccionar una meta más baja (80-110 o 70-90 mg/dL) a fin de lograr una óptima insulinización basal<sup>37</sup>, ya que ello puede ser determinante en el mantenimiento de la respuesta a los agentes hipoglucemiantes orales cuya ingesta ha de ser continuada en los

pacientes que serán iniciados en insulina basal. Estas metas de glucemia capilar en ayuno más bajas deben ser seleccionadas con cautela, estando atento al riesgo de hipoglucemia.

La dosis de insulina basal se incrementa de 2 en 2 o de 3 en 3 unidades cada 3 días si es necesario, hasta que la glucemia en ayunas se ubique dentro del rango deseado. En caso de obtener valores por debajo de la meta, la dosis será disminuida de inmediato al nivel anterior (o aún más baja que el anterior). Una vez alcanzada la meta de glucemia en ayunas, se mantiene la dosis y se observa midiendo a diario o cada 2 a 3 días la glucemia capilar en ayunas; alternativamente, una vez lograda la meta de glucemia en ayunas (control basal) puede ser aconsejable medir cada cierto tiempo la glucemia capilar en otros momentos del día, como por ejemplo, antes y dos horas después de comenzar a ingerir una comida (un “par pre- post”), cada 3-4 días, rotando la hora de comida en torno a la cual se realiza la medición; así el paciente realiza un “par pre-post” una vez en el día, cada 3 a 4 días, obteniendo así la mayor información acerca del estatus de su glucemia en diferentes días y tanto antes como después de las comidas con un mínimo de mediciones, reduciendo las molestias y el costo del monitoreo de glucemia capilar.

### **Insulina prandial.**

El siguiente paso es medir la HbA1c a los 3 meses de logrado el control basal, y determinar si éste es suficiente, en cuyo caso la HbA1c debe estar ya en meta. Caso contrario, probablemente el paciente está presentando hiperglucemia posprandial, lo cual podrá ser ya evidente si se ha recurrido de antemano al esquema de monitoreo en “pares pre-post”; si no se ha realizado, deberá procederse a realizar el mismo de manera más intensiva (ej. mediciones pre-post diarias, o tres veces al día, con cada comida, a lo largo de una o varias semanas) a fin de identificar cuál comida del día produce la mayor elevación posprandial de glucemia (esto se denomina “comida principal”, a los efectos de este tratamiento).

Habiéndose demostrado que en algún momento del seguimiento (cada 3 a 4 meses) el valor de la HbA1c es mayor que el deseado, que la dosis de insulina basal es la óptima (glucemia en ayuna en el rango estipulado), y habiendo identificado la “comida principal”, se procederá a iniciar insulina prandial en forma de un bolo de insulina humana regular o, idealmente, de un análogo rápido antes de dicha comida. En este momento se recomienda omitir el uso de hipoglucemiantes orales de acción secretagoga (sulfonilureas y glinidas). No está claro si es necesario omitir también los inhibidores de la DPP4. La dosis de inicio es usualmente 4 unidades, y se ajustará la misma cada 3 días según promedio de resultados de la glucemia posterior a esa comida.

La meta de glucemia posprandial sugerida no es uniforme. La IDF<sup>10</sup> ha recomendado que la glucemia a las 2 horas de haber comenzado a ingerir el alimento sea  $< 140$  mg/dL o  $< 180$  en cualquier momento del periodo posprandial<sup>5</sup>; usualmente el pico de glucemia se alcanza aproximadamente a la hora de la ingesta, por lo que es útil también medir, en algunos casos, la glucemia capilar en este momento una vez alcanzada la meta  $< 140$  mg/dL a las dos horas. Los ajustes se realizan de 2 en 2 unidades, aunque la magnitud de los incrementos puede variar según la respuesta observada a las primeras dosis prandiales, lo cual guarda relación con la sensibilidad individual a la hormona.

Una vez corregida la hiperglucemia posprandial de la “comida principal”, se esperan tres meses para evaluar si ello fue suficiente en restablecer a la HbA1c dentro del rango deseado; si esto no ocurre, debe analizarse el estatus posprandial de las otras dos comidas, y agregar una segunda dosis prandial de insulina, titular la misma y verificar su efecto, volviendo al cabo de los tres meses a medir la HbA1c; nuevamente, en caso de no estar en la meta, evaluar la tercera comida del día, agregando una tercera dosis prandial, lo cual termina de establecer gradualmente el esquema basal-bolus. Cabe esperar que estando en el rango deseado

tanto las glucemias preprandiales como las postprandiales, la HbA1c estará también dentro del rango adecuado si ha transcurrido el tiempo suficiente para estabilizarse (2 a 3 meses).

### **AGONISTAS DE RECEPTORES DE GLP1 (EXENATIDE Y LIRAGLUTIDE)**

Su uso es mucho más sencillo, por no requerir de titulación de la dosis, y el escaso riesgo de hipoglucemia; únicamente se inicia a la dosis más baja recomendada, 5 mcg BID en el caso de exenatide, y 0,6 mg OD en el caso de liraglutide, y de acuerdo a la tolerancia gastrointestinal (nauseas o vómitos), se cambia a la siguiente dosis al mes (exenatide) o en cualquier momento que se estime conveniente (liraglutide). No se requiere monitoreo de glucemia capilar, aunque su uso se recomienda para demostrar la eficacia antes de obtener el próximo resultado de HbA1c a los 3 ó 4 meses. El tratamiento debe mantenerse mientras dure el buen control glucémico y el producto sea bien tolerado. En los últimos meses se han reportado algunos casos de pancreatitis aguda en pacientes que usan estos fármacos. Aunque no se ha demostrado una mayor frecuencia de pancreatitis en pacientes que usan agonistas de GLP1, ni una relación causa efecto para los casos reportados, es prudente ejercer cierta cautela en el sentido de no utilizar estos productos en pacientes con riesgo elevado de pancreatitis aguda, tales como aquellos con brotes previos de esta condición, enfermedad biliar no resuelta, hipertrigliceridemia extrema no corregida, y alcoholismo, entre otras.

### **CONCLUSIONES**

1. La adición de insulina basal al tratamiento previo con uno o dos antidiabéticos orales es el paso más simple, seguro y eficaz. La triple terapia oral se puede usar antes de la insulina; sin embargo, es preferible la insulinización basal y la terapia intensiva con insulina prandial, fundamentalmente por su eficacia.
2. La elección de un análogo de insulina de acción prolongada frente a insulina NPH

se fundamenta en un perfil de acción más predecible y un menor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas.

3. Cuando el tratamiento con insulina basal + antidiabéticos orales se necesita intensificar, se recomienda introducir insulina prandial (regular o análogos de acción rápida), inicialmente con la comida “principal”. Aplican las mismas consideraciones de seguridad y comodidad al escoger entre insulina humana regular o análogos de insulina de acción rápida.
4. Las insulinas bifásicas (premezcladas) suelen ser una alternativa cómoda, segura y eficaz tanto para iniciar como para intensificar. Se requiere familiaridad con su uso, y seleccionar los pacientes adecuados para resultados óptimos.
5. Los pacientes sintomáticos, con pérdida de peso o cetonuria han de insulinizarse de inmediato.
6. Los agonistas del receptor de GLP1 son una alternativa a la insulina cuando la metformina sola ya no es eficaz, (o inclusive en monoterapia), especialmente cuando el peso es una consideración importante. También se utilizan en combinación con insulina basal, mientras se demuestre un efecto adecuado sobre la glucemia prandial; cuando estos ya no se logre, deben omitirse y sustituirse por insulina prandial.
7. Cualquiera que sea el tratamiento, el paciente ha de ser vigilado periódicamente con mediciones de HbA1c cada 3 a 4 meses, e idealmente con monitoreo de glucemia capilar en un esquema estratégica e individualmente acordado según el régimen de insulina en uso, realizando los ajustes necesarios para mantener el control.

### **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-53.



2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR. Glycemic Control With Diet, Sulfonyleurea, Metformin, or Insulin in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA* 1999;281:2005-12.
3. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto M, Palacio A, Ceron M et al. Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients with Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care* 2007;30:2181-86.
4. Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med* 2007;24:1412-18.
5. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E et al. Medical Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* 2009;32:193-203.
6. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). London: Royal College of Physicians, 2008. Disponible en: <http://guidance.nice.org.uk/Topic/EndocrineNutritionalMetabolic>
7. Guías ALAD de Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Asociación Latinoamericana de Diabetes, 2009.
8. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Canadian Diabetes Association 2003. Clinical Practice Guidelines for the prevention and management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2003. 27 (Supp 2). Disponible en: <http://www.diabetes.ca>
9. Consenso Nacional de Diabetes Tipo 2, Venezuela. SVEM, 2003.
10. International Diabetes Federation, Global Guideline for Type 2 Diabetes, IDF 2005.
11. Ablan F, Gabay N, García R, Marante D, Mendoza I, Reyes JM, Vediley AE, Valbuena H. Guía Práctica para el Uso de Insulina en la Diabetes Mellitus tipo 2. Panel de Expertos, Venezuela. SVEM 2008.
12. Artola Menendez S, García Soidán J, Navarro Pérez J, Godoy Arno A, Goegojo Martínez JJ, Martín González E, Franchi Nadal J. Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el Inicio de Insulinización de Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2. Euromedice, Badalona 2009.
13. Jellinger PS, Davidson JA, Blonde L, Einhorn D, Grunberger G, Handelsman Y et al; ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. Road maps to achieve glycemic control in type 2 diabetes mellitus: ACE/AACE Diabetes Road Map Task Force. *Endocrine Practice* 2007; 13:260-268.
14. Camejo-Marín M. Guías Prácticas para el Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus. Laboratorios Behrens, Caracas 2006.
15. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial Effects of Insulin on Glycemic Control and  $\beta$ -Cell Function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia After Short-Term Intensive Insulin Therapy. *Diabetes Care* 2008;31:1927-1932.
16. Åhrén B. Enhancement or prolongation of GLP-I activity as a strategy for treatment of type 2 diabetes. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2004. 1:207-212.
17. NICE short clinical guideline 87. Type 2 diabetes: newer agents for blood glucose control in type 2 diabetes. Disponible en: [www.nice.org.uk/CG87shortguideline](http://www.nice.org.uk/CG87shortguideline).
18. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Martinez G, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin Detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006;28:1569-1581.
19. Swinnen S, Dain M, Aronson R, Davies M, Gerstein H, Pfeiffer A et al. A 24-Week, Randomized, Treat-to-Target Trial Comparing initiation of insulin glargine once-daily with insulin detemir twice-daily in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral glucose-lowering drugs. *Diabetes Care* 2010;33:1176-1178.
20. Dornhorst A, Lüddecke HJ, Koenen C, Meriläinen M, King A, Robinson A, PREDICTIVE Study Group. Transferring to insulin detemir from NPH or insulin glargine in type 2 diabetes patients on basal-only therapy with oral antidiabetic drugs improves glycaemic control and reduces weight gain and risk of hypoglycaemia: 14-week follow-up data from PREDICTIVE. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:75-81.
21. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, and Scherthaner G. A randomized, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs

- in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408-416.
22. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-Week, Multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal-bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Clin Ther* 2008;30:1976-1987.
  23. Raskin P, Gylvin T, Weng W, Chaykin L. Comparison of insulin detemir and insulin glargine using a basal-bolus regimen in a randomized, controlled clinical study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2009;25:542-48.
  24. Weinzimer SA, Ternand C, Howard C, Chang C, Becker DJ, Laffel LMB et al. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:210-215.
  25. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Boessler P, Bracer R et al. Attainment of glycemic goals in Type 2 diabetes with once-twice-, or thrice-daily with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab* 2006;8:58-66.
  26. Malone JK, Kerr LF, Campaigne BN, Sachson RA, Holcombe JH for the Lispro Mixture-Glargine Study Group. Combined therapy with insulin lispro Mix 75/25 plus metformin or insulin glargine plus metformin: a 16-week, randomized, open-label, crossover study in patients with type 2 diabetes beginning insulin therapy. *Clin Ther* 2004;26:2034-2044.
  27. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogues. *Diabetes Care* 2005;28:260-265
  28. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA on behalf of the Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) study group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:1178-1185.
  29. Meneghini LF, Hermansen K, Mersebach H, Svendsen AL, Kumar S. Treatment intensification by stepwise addition of prandial insulin aspart to once-daily basal insulin detemir in subjects with type 2 diabetes: The STEPwise™ Trial. ADA 70th Scientific Sessions, Orlando, Florida 2010. Abstract 730-P
  30. Buse J, Henry RR, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of Exenatide (Exendin-4) on Glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27:2628-2635.
  31. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, Zhuang D, Kim D, Fineman MS et al. Effects of exenatide (Exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-1091.
  32. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2005;28:1092-1100.
  33. Pratley RE, Nauck M, Bailey T, Montanya E, Cuddihy R, Filetti S et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients who did not have adequate glycemic control with metformin: a 26-week, randomized, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375:1447-1456.
  34. Marre M, Shaw J, Brändle M, Bebakar WM, Kamaruddin NA, Strand J, Zdravkovic M et al. ; LEAD-1 SU study group. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268-78.
  35. Garber A, Henry R, Ratner R, Garcia-Hernandez PA, Rodriguez-Pattzi H, Olvera- Alvarez I et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomized, 52-week, phase III, double blind, parallel- treatment trial. *Lancet* 2009;373:473-481.
  36. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, Schmidt WE, Montanya E et al for the LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for Type 2 diabetes: a 26-week randomized, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39-47.
  37. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P for the TITRATETM 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 TITRATETM study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:623-631.