

Insulinoterapia en Diabetes tipo 2

– Importancia de la indicación e intensificación oportunas –

Dra. María Virginia García

Médico Internista, Diabetóloga, Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Docente del Postgrado de Diabetología. Universidad Católica del Uruguay Dámaso Antonio Larrañaga.
Referente de la Unidad de Diabéticos 2 (Centro de Salud Cerro-RAP) UDA Apex-Cerro.
Montevideo, Uruguay.



Resumen: El uso de la insulinoterapia no está limitado al paciente diabético tipo 1. El rol de la insulina en la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2 es innegable. Todas las recomendaciones de tratamiento escalonado y adaptado a la edad, expectativa de vida y comorbilidades la incluyen en todas las etapas, desde el diagnóstico. Su uso no debe ser considerado un “recurso final” dentro del arsenal terapéutico disponible. Alcanzar los objetivos de control metabólico propuestos para cada paciente lo antes posible, evitará complicaciones severas e invalidantes. Los análogos de insulina más modernos ofrecen perfiles de acción más fisiológicos.

Palabras clave: insulina, Diabetes Mellitus tipo 2, control metabólico, tratamiento escalonado, insulinización, análogos de insulina, inercia terapéutica.

Abstract: Exogenous insulin treatment is not exclusive to type 1 diabetes. The role of insulin in the majority of type 2 diabetic patients is undeniable. Treatment recommendations from different study groups include, in a stepwise approach, the possibility of including insulin from diagnosis to later states of diabetes management. The message is that insulin therapy is not the “the last resource”. The achievement of the metabolic goals established with each patient as soon as possible, will avoid severe and invalidating diabetes complications. Modern insulin analogs offer more physiological action profiles.

Key words: insulin, Diabetes Mellitus Type 2, metabolic control, step therapy, insulinization, insulin analogs, therapeutic inertia.

Introducción

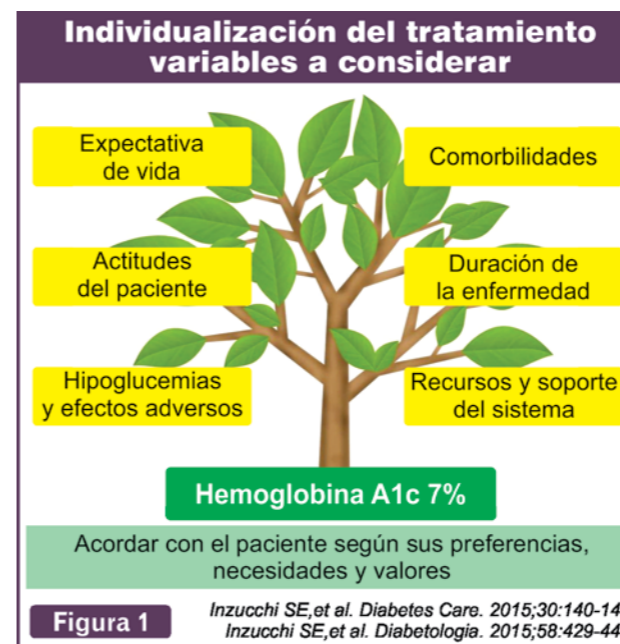
A través de los años, las investigaciones en diabetes tipo 2 (DM2) han arrojado luz sobre la complejidad de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en su desarrollo. Estos hallazgos han abierto nuevos caminos para explorar novedosas opciones terapéuticas, que tienden a corregir o compensar las alteraciones identificadas. Es así que actualmente se dispone de diversas alternativas de tratamiento propuestas en las diversas guías.⁽¹⁻⁵⁾

La diabetes tipo 2 se asocia con un sustancial aumento de muertes prematuras: el 60% de los años de vida perdidos por diabetes, son consecuencia de la enfermedad cardiovascular que acompaña a la enfermedad diabética mal controlada. La elevación de la glucosa plasmática se mantiene fuertemente asociada con la morbimortalidad cardiovascular.

Email: v.garcia@adinet.com.uy

Son cada vez más abrumadoras las evidencias de la necesidad de intervenir precozmente en el curso de la enfermedad, para lograr los beneficios a largo plazo en la disminución de las complicaciones.

Cabe señalar que lo más importante a la hora de tomar decisiones, es recordar que el plan terapéutico debe estar centrado en el paciente y apoyarse sobre los pilares básicos: *plan de alimentación y actividad física*. (Ver Figura 1). Es decir, que en pacientes en etapa temprana de la enfermedad y sin significativas comorbilidades, se debe tratar de normalizar el valor de la HbA1c. Esta postura está avalada por estudios como el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) en diabéticos tipo 1 y por el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) y el seguimiento posterior a 10 años de la población en diabéticos tipo 2. En estos 2 últimos estudios se evidenció disminución de las complicaciones microvasculares en un 24%, de muerte por cualquier causa en 13% y de ocurrencia de

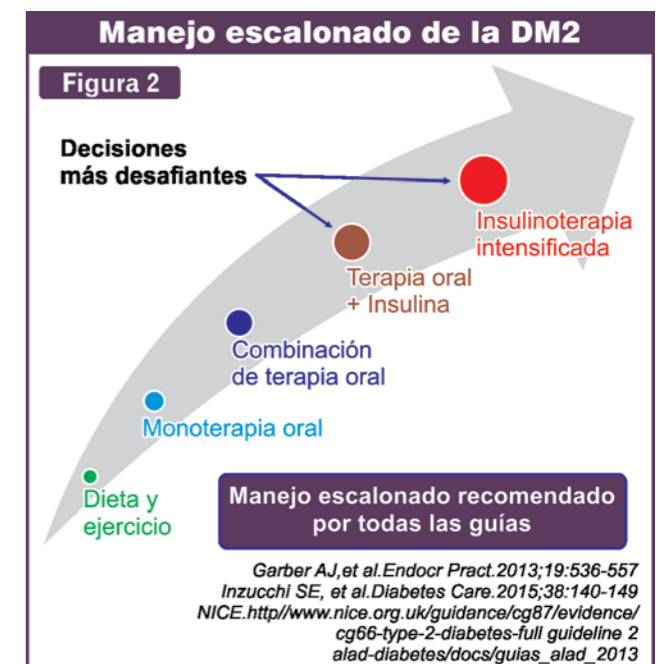


un IAM (Infarto Agudo de Miocardio) en un 15%. El mantenimiento del beneficio a 10 años es lo que ha dado en llamarse el “efecto legado” del UKPDS.⁽⁶⁻⁸⁾ Sin embargo, en casos de diabetes de larga evolución y con comorbilidades, las exigencias deben ser menores. Se demostró, en el estudio ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) y en el ADVANCE (Actions in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MRControlledEvaluation), que si bien se producía una reducción en eventos microvasculares, particularmente en el ACCORD aumentó la frecuencia de hipoglucemias y la mortalidad en el grupo sometido a tratamiento intensivo. Los participantes de estos dos estudios,

El control glucémico temprano impacta en las complicaciones vasculares a largo plazo

Tabla 1	Micro-vasculares	Macro-vasculares	Mortalidad
DCCT/EDIC	↓	↓	↓
UKPDS	↓	↓	↓
ACCORD	↓	↔	↑
ADVANCE	↓	↔	↔
VADT	↔	↔	↔

- UKPDS Group. Lancet 1998;352:837-53; Gerstein et al. New Engl J Med 2008;358:2545-59; - Duckworth et al. New Engl J Med 2009;360:129-139; Patel et al. New Engl J Med 2008;358:2560-72; - ACCORD Study Group. New Engl J Med 2010;363:233-44



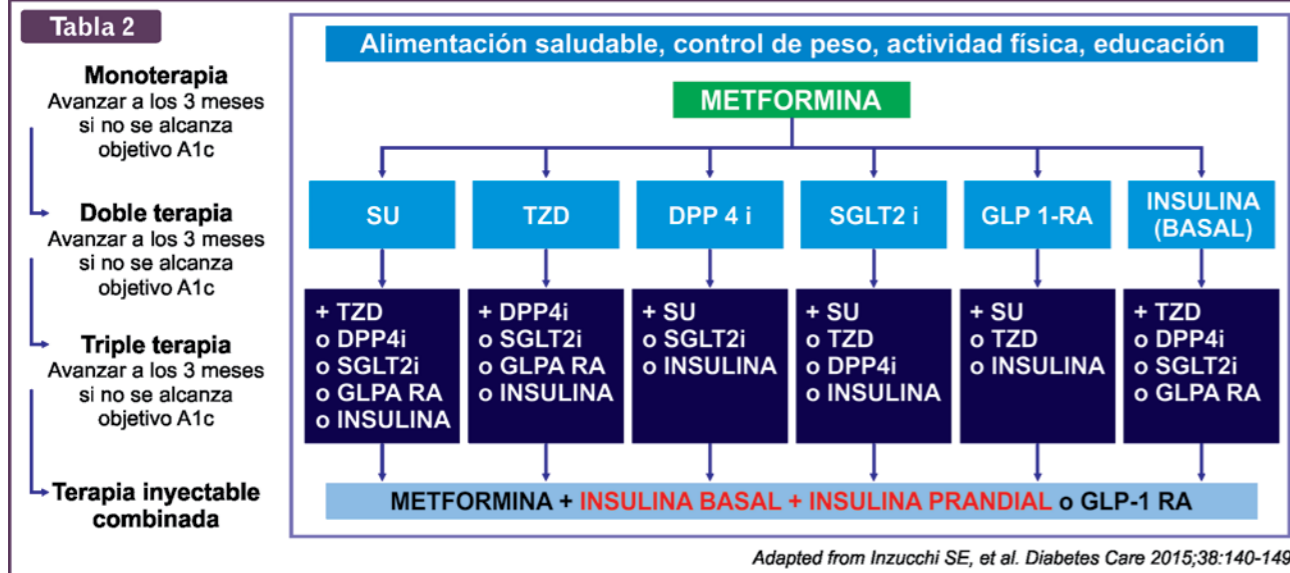
junto con los del estudio VADT (Veterans Diabetes Trial) tenían diabetes de larga data, con un promedio de 8 a 11 años de evolución desde el diagnóstico y que ya padecían enfermedad cardiovascular conocida o múltiples factores de riesgo cardiovascular. Las metas de control metabólico en estas poblaciones tan vulnerables estuvieron en el entorno de 6 a 6,5% de HbA1c. No se discutirán de forma pormenorizada los resultados, pero estos estudios marcaron la necesidad de ser cautos con los objetivos de control metabólico.^(9,10) (Ver Tabla 1)

Seleccionar las diferentes opciones de medicamentos, lleva al desafío de lograr un control glucémico adecuado según edad y comorbilidades y a la vez, evitar la ocurrencia de hipoglucemias cuyas consecuencias pueden ser muy severas, poniendo en riesgo la vida del paciente.

Estudios que han evaluado los motivos de consulta en la Emergencia por efectos adversos de medicamentos, colocan a la insulina en segundo lugar (precedida por la warfarina y antiplaquetarios) y a los antidiabéticos orales (sulfonilureas básicamente) en cuarto lugar⁽¹¹⁾. Cuando se miden las causas endocrinológicas de consulta en la Emergencia de las personas mayores de 65 años de edad, el 95% de las consultas son por hipoglucemia. Esta realidad ha llevado a que se investiguen drogas con menos riesgos de hipoglucemia.

En relación con las insulinas, la búsqueda de formulaciones con efecto más estable y predecible, ha impulsado el desarrollo de análogos de insulina de acción prolongada así como de análogos de acción rápida. También se siguen explorando vías alternativas de administración.

Rol de la insulina en el tratamiento de la DM2



Insulina en el tratamiento de la DM2

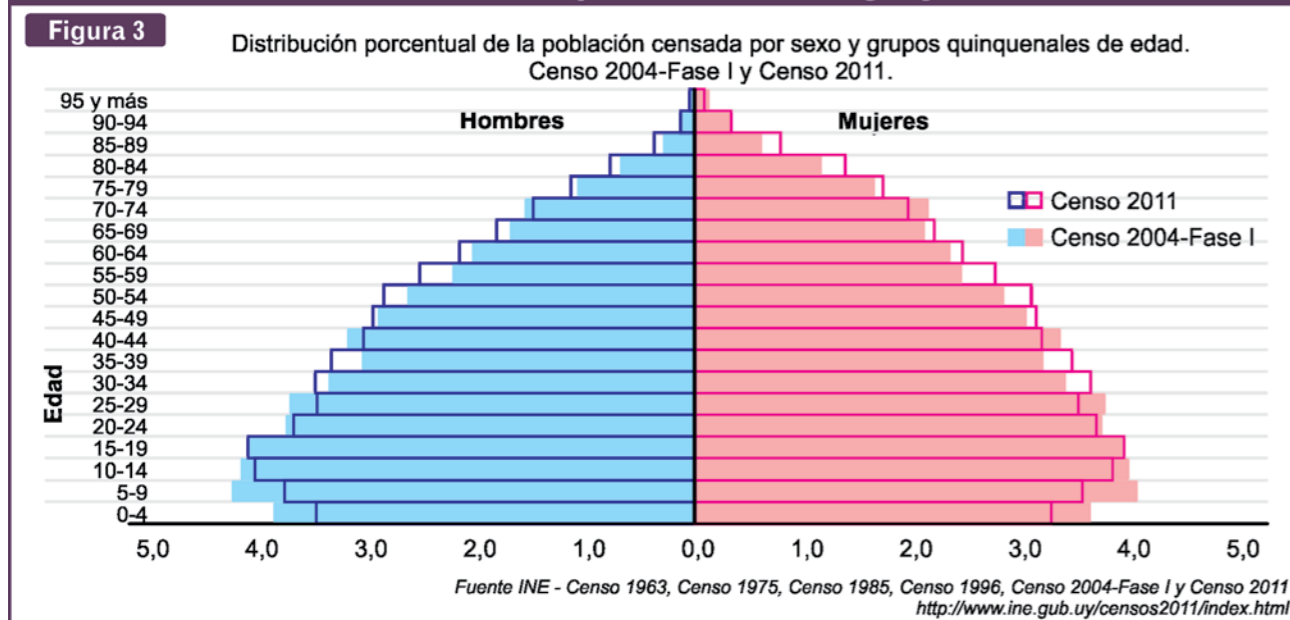
El tratamiento farmacológico, cualquiera sea su vía de acción, tiene como objetivo siempre mejorar el desempeño de la insulina, dado que es la hormona que finalmente habilita el uso de la glucosa, como fuente de energía para el funcionamiento de la mayor parte de nuestro organismo. De hecho, la Insulina está presente en todos los escalones sugeridos por los diversos Consensos internacionales en los esquemas orientadores para el tratamiento de la DM2. (Ver Tabla 2 y Figura 2). Es por esta razón que la insulina es siempre la protagonista, ya sea que busquemos sensibilizar a las

células para facilitar su acción, que estimulemos por diversas vías el aumento de su secreción por parte de las células β del páncreas o que logremos disminuir la cantidad de glucosa a ser utilizada promoviendo su eliminación o evitando su absorción.

A modo de breve recuerdo:

- fármacos **insulino-sensibilizadores** son la *metformina* y la *pioglitazona*;
- fármacos **insulino-secretores** son las *sulfonilureas*, las *meglitinidas*, los *inhibidores de DPP4* (dipeptidilpeptidasa 4) y los *incretinomiméticos agonistas de GLP1* (Péptido similar glucagón 1) y

Pirámide de población del Uruguay



- los fármacos que **disminuyen la glucosa disponible en sangre** son los inhibidores de SGLT2 (Transportadores sodio/glucosa tipo 2) a través de su efecto glucosúrico, así como los que disminuyen su absorción intestinal como los inhibidores de las α glucosidasas intestinales. (Ver Tabla 2)

Estos fármacos se diferencian entre sí de diversas maneras, debiendo considerarse: *perfil de seguridad, potencia o capacidad para mejorar el control glucémico, riesgo de hipoglucemia, otros potenciales efectos adversos, contraindicaciones y durabilidad de la respuesta.*

La diabetes es una enfermedad crónica y progresiva, razón por la cual se debe modificar el tratamiento, para acompañar el deterioro progresivo de la respuesta a las terapias indicadas, así como para superar las barreras a enfrentar en el proceso de modificar y optimizar las indicaciones en cada caso. (Ver Tabla 2)

Se impone acordar los objetivos de control metabólico antes de iniciar o modificar las indicaciones.

Objetivos del control metabólico

Si bien los distintos Consensos Internacionales proponen metas de hemoglobina glucosilada entre 6,5 y 7%, se establecen categorías en las cuales se proponen metas menos exigentes.

En países como Uruguay, con una pirámide poblacional que muestra que el 14,1%⁽¹²⁾ de la población tiene 65 años o más, el impacto de la diabetes en estas edades alcanza a una de cada cuatro personas⁽¹³⁾. Esta realidad obliga a recordar las metas terapéuticas para las personas arias. (Ver Figura 3). Para referencia en estos casos se utilizan las guías de IDF (International Diabetes Federation), que son guías globales para el manejo de la diabetes en el adulto mayor, del año 2013⁽¹⁴⁾. (Ver Tabla 3)

Además de las metas de HbA1c, el automonitoreo glucémico en horario variable también es de gran utilidad para iniciar y ajustar el tratamiento. (Ver Tabla 4).

Otro algoritmo de razonamiento para diabéticos en general, es el propuesto por Eldor y Raz, que se describe en la Figura 4.

Oportunidad en la indicación de insulina (15-18)

A pesar del acuerdo internacional en los posibles caminos a recorrer en pos de los objetivos propuestos, **las etapas más desafiantes siguen siendo el inicio y la intensificación del tratamiento con insulina.** (Ver Figura 2).

Se describirá el uso terapéutico de la insulina y las indicaciones de las insulinas “clásicas” como la NPH y la Regular o Cristalina, así como las insulinas modificadas o análogos de insulina de primera y segunda generación.

Metas de control en el adulto mayor

CATEGORÍA FUNCIONAL	OBJETIVO DE HEMOGLOBINA A1C
INDEPENDIENTE (AUTOVÁLIDO)	7 - 7,5
DEPENDIENTE (NO AUTOVÁLIDO)	7 - 8
FRÁGIL	Hasta 8,5
CON DEMENCIA	Hasta 8,5
FINAL DE LA VIDA	Evitar síntomas de hiperglucemia

IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes 2013

Tabla 3

Objetivos de glucemia plasmática

	EN AYUNAS	POST PRANDIAL
IDF	115 mg/dL	160 mg/dL
ADA/EASD	130 mg/dL	180 mg/dL
AACE	< 110 mg/dL	140 mg/dL

Garber AJ, et al, Handelsman Y, et al, Inzucchi SE, et al. International Diabetes Federation, American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, American Academy of Clinical Endocrinologists.

Tabla 4

La insulina tiene oportunidad de ser utilizada en DM2 a lo largo de toda su evolución.

Sus ventajas son:

- Es el tratamiento más antiguo de la diabetes.
- Es el más potente.
- La titulación de la dosis es precisa ya que se ajusta por unidad.
- Se dispone de insulinas con distintos perfiles de acción para lograr reemplazos más fisiológicos.
- Los dispositivos para su administración son cada vez más fáciles de usar.
- Los esquemas de insulinización son diversos y adaptables en cada caso.
- La insulina exógena, disminuye las exigencias a las células β.
- La insulina mejora no solamente la glucemia sino también la disfunción endotelial y el metabolismo lipídico, fundamentalmente de los ácidos grasos.

1.- Utilización temprana de la insulinoterapia para prevenir el avance de la enfermedad

Numerosos estudios han demostrado el lugar que ocupa la insulinoterapia precoz en DM2 en la preservación de las células β.

Los primeros estudios incluyeron pacientes que se presentaban al debut con sintomatología florida vinculada a la glucotoxicidad y lipotoxicidad. El uso de la insulina

al debut de la DM2 con síntomas y signos claros (poliuriodipsia, adelgazamiento, hiperglucemia severa), es avalado por todos los consensos. En estos casos la insulinoterapia suele ser transitoria.

En cambio, el uso temprano a largo plazo de la insulinoterapia en pacientes no descompensados, es materia de debate aunque cada vez hay más trabajos que la avalan.

Los beneficios a señalar son:

- a) La insulina basal tiende a normalizar primeramente la glucemia en ayunas,
- b) Este objetivo se alcanza en forma relativamente fácil en pacientes de reciente diagnóstico y se logra un efecto mantenido por años y
- c) El tratamiento temprano con insulina es seguro, no aumentando riesgo de enfermedades cardiovasculares ni de tumores.

Los posibles inconvenientes son:

- a) Ganancia de peso (aunque en estos casos suele ser de poca entidad),
- b) Mayor riesgo de hipoglucemias y
- c) Preferencias del paciente por otros tratamientos.

Los mejores candidatos para la insulinización precoz son:

- Pacientes severamente hiperglucémicos.
- Pacientes con elevaciones prominentes de las glucemias en ayunas en relación con las postprandiales.
- Pacientes delgados, que tienden a ser más insulino-deficientes y el aumento de peso no es un problema.

Se puede considerar el uso de insulina en pacientes obesos, en asociación con análogos de GLP-1 o en otras combinaciones de medicamentos pero que mantienen glucemias en ayunas elevadas

2.- Insulinoterapia en etapas avanzadas de la DM2

Los pacientes ya tratados con asociación de fármacos y con mala respuesta, es decir, con control metabólico inadecuado; HbA1c iguales o mayores a 9%, habitualmente tienen indicación de insulinización. En pacientes

en los que se justifica aspirar a mejor control, la indicación se establecerá más precozmente.

A pesar de no alcanzar los objetivos propuestos, muchas personas con diabetes permanecen con las mismas indicaciones, sin avanzar en las opciones disponibles. Existe una *Inercia Terapéutica multicausal* de la que nos ocuparemos posteriormente.

3.- Otras indicaciones

La insulinoterapia además está indicada en las siguientes circunstancias:

- Comorbilidades que contraindiquen el uso de otros antidiabéticos.
- Efectos adversos de otros planes de tratamiento.
- Enfermedades intercurrentes.

En definitiva, la Insulina tiene su lugar en cualquiera de las etapas de la DM2, asociada a antidiabéticos orales, otros antidiabéticos inyectables (análogos de GLP 1) o bajo combinaciones de distintas insulinas.

Para proponer un plan de tratamiento, en primer lugar se deben establecer los *objetivos de control metabólico* de acuerdo a los lineamientos ya señalados y luego seleccionar tipo y dosis de insulina.

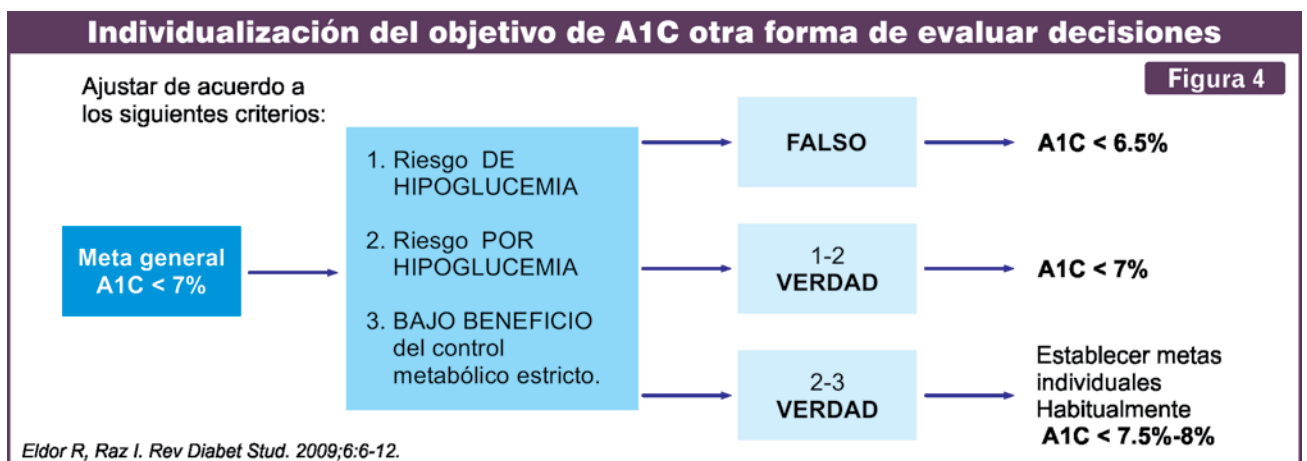
Como insulinizar en DM2

Se debe seleccionar el tipo de insulina y el plan de insulinización.

Tipos de insulinas

1.- Insulinas “clásicas”: NPH y Regular o Cristalina

La insulina está disponible para su uso médico desde hace más de 80 años y ha pasado por diversas etapas en su obtención. Primero se extrajo de páncreas de animales: de origen porcino o bovino. Estas insulinas eran de acción corta, luego se logró purificarlas y agregarles protamina y zinc para lograr prolongar el tiempo de acción (insulina NPH).



Tiempos de acción de las insulinas análogas			
Tipo	Inicio	Máximo	Duración
Acción rápida: Análogos: aspártica, lispro, glulisina	15 min	30 a 60 min	3 a 4 h
Acción prolongada: (Análogos basales de primera generación) Glargina y Detemir	2 h	---	18 a 24 h
Acción prolongada (Análogos basales de segunda generación) Glargina U300 Degludec	2 h	---	> de 40 h

Tabla 5

Luego las insulinas pasaron a sintetizarse por el proceso de ingeniería genética (ADN recombinante).

Las insulinas “clásicas” como la NPH y la regular (o cristalina) a pesar de tener una composición igual a la de la insulina que produce el páncreas, -de ahí que se denominen “humanas”-, no han logrado, en muchos casos, obtener resultados óptimos, por lo cual se han introducido variaciones en su composición tendientes a mejorar su perfil de actividad biológica. Han surgido entonces los *análogos de insulina*.

Cuando se elige una insulina es de gran relevancia considerar su perfil de eficacia, seguridad e inmunogenicidad.

Por tratarse de un producto biológico, su elaboración debe cumplir con una serie de preceptos que hacen que, a diferencia de las sustancias “químicas”, su producción deba ajustarse a condiciones controladas difícilmente reproducibles. Surge entonces la dificultad de contar con “biosimilares” por lo cual en países como Uruguay, son fármacos que no se prescriben por “genérico” sino con el nombre de la marca comercial.

Cuando se inicia insulina a un paciente diabético tipo 2 que no ha alcanzado las metas propuestas de control metabólico, habitualmente se indica una única dosis de insulina de acción intermedia (NPH) o con una insulina de efecto “basal” o prolongado.

Sería ideal disponer de análogos de acción prolongada dado el perfil de actividad más predecible.

La insulina NPH tiene una gran variabilidad inter e intraindividuo en sus tiempos de acción, con perfil de actividad con picos y valles.

2.- Insulinas modernas o innovadoras

2.1.- Análogos de insulina

En busca de insulinas con perfiles de acción más fisiológicos se han creado los análogos de insulina,

distinguiéndose los de acción rápida y los de acción prolongada. (Ver Tabla 5)

Se introdujeron modificaciones en la composición de las cadenas de insulina diferentes en cada caso.

Los análogos de acción rápida disponibles actualmente son:

- Insulina lispro (Humalog®)
- Insulina aspartato (Novorapid®)
- Insulina glulisina (Apidra®)

Se utilizan en planes de insulinización en los cuales no es suficiente el uso de insulina basal y se deben agregar uno o más bolos con las ingestas.

Los análogos de acción prolongada o análogos basales disponibles en Uruguay son los llamados de primera generación:

- Insulina Glargina (Lantus®)
- Insulina Detemir (Levemir®)

En diabetes tipo 2 en general es suficiente con una dosis nocturna de cualquiera de las dos.

La **Insulina Glargina** se produce utilizando *Escherichia coli* no patógena. Tiene baja solubilidad a pH neutro y es completamente soluble al pH ácido de la solución. La insulina glargina es un análogo de la insulina humana diseñado para presentar una baja solubilidad a pH neutro. A pH ácido (pH 4) es completamente soluble. Después de su inyección en el tejido subcutáneo, la solución ácida es neutralizada, provocando la formación de microprecipitados de los que se liberan continuamente pequeñas cantidades de insulina glargina, lo que da origen a un perfil concentración/tiempo predecible, uniforme y sin picos, con una duración de acción prolongada.

La **Insulina Detemir** es soluble a pH neutro. Tiende a producir menor aumento de peso. En esquemas más intensificados se utiliza en 2 dosis, no así la Glargina que se administra en general en una dosis.

Se caracterizan por tener un perfil de acción más estable, sin picos ni valles, lo cual les confiere el beneficio del menor riesgo de hipoglucemias. Tienen duración de acción más prolongada, menor variabilidad individual y control más efectivo de la HbA1c.

Los análogos bifásicos son aquellos que tienen acción dual: conjugan los efectos de los análogos rápidos con los de acción prolongada. La principal limitante de su uso es la imposibilidad de titular por separado las dosis. Son prácticos en aquellos pacientes que no están dispuestos al automonitoreo glucémico frecuente y que mantienen requerimientos estables de insulina.

En Uruguay se dispone de insulina aspártica bifásica (Novomix®) y de insulina lispro 20/80 y 25/75 (Humalog mix®).

Cómo iniciar insulina en DM2

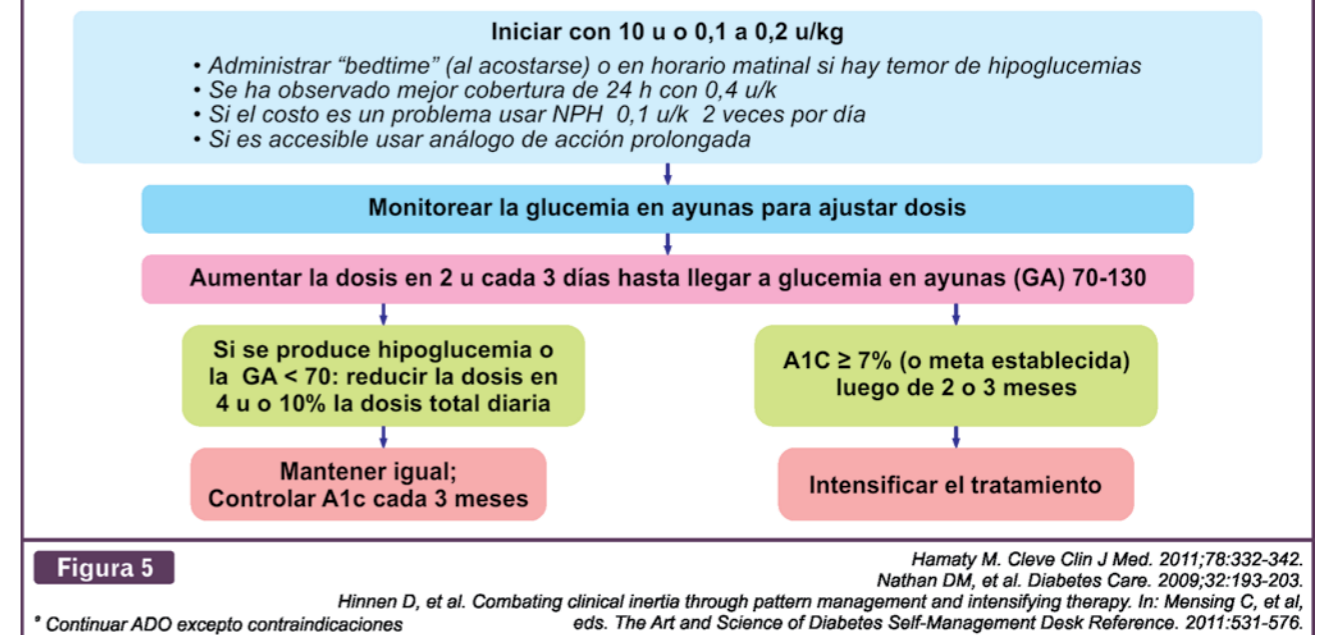


Figura 5

Los análogos basales de segunda generación, que aún no se comercializan en Uruguay, son: (Ver Tabla 5)

- Insulina Degludec
- Glargina U300
- PEGLispro

Sus ventajas son:

- Han mejorado la farmacocinética y los perfiles farmacodinámicos.
- Proveen una cobertura de insulina por más de 24 hs.
- La hora de administración es más flexible.
- El tratamiento se vuelve más simple y conveniente.

La **insulina Degludec** es una nueva generación de análogos de insulina basal, referida como ultralenta, con un mecanismo de absorción único⁽¹⁹⁾. Las principales características diferenciales de esta insulina frente a los análogos de la insulina de acción prolongada actualmente disponibles, radican en sus propiedades farmacológicas; tiene un perfil de acción ultralento (>24 h), estable y sin picos de actividad. Estas propiedades le confieren un perfil de seguridad con menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, sin que ello afecte al control glucémico, que es similar al obtenido con la insulina Glargina. En pacientes con DM2, la insulina Degludec podría administrarse en intervalos de dosis flexibles de entre 8 y 40 horas.

La **Insulina Glargina U300** es una nueva formulación de la insulina glargina U100, cuya duración de acción está en el entorno de las 40 horas. Estudios fase III muestran resultados positivos, iguales a los de glargina U100 en control glucémico, pero aún con menos hipoglucemias tanto diurnas como nocturnas. La Glargina U300 al tener más concentrada la insulina, requiere menos volumen por aplicación demostrando un perfil

de acción más plano y mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico que la insulina Glargina U100.

El estudio EDITION III⁽²⁰⁾, incluyó 800 pacientes diabéticos tipo 2 que no estaban recibiendo insulina previamente. Los primeros resultados fueron los cambios en la Hb A1c al inicio. Luego de 6 meses de tratamiento, los resultados secundarios incluyeron: hipoglucemias, glucemia plasmática en ayunas y automonitoreo de 8 veces por día. Se evidenciaron cambios similares de HbA1c entre Glargina U300 y U100: -1,42% y -1,5% respectivamente.

La **Insulina PEG Lispro** es una insulina que surge de la modificación de la molécula de insulina lispro.⁽²¹⁾

2.2.- Otras Insulinas

Insulinas con agregado de hialuronidasa

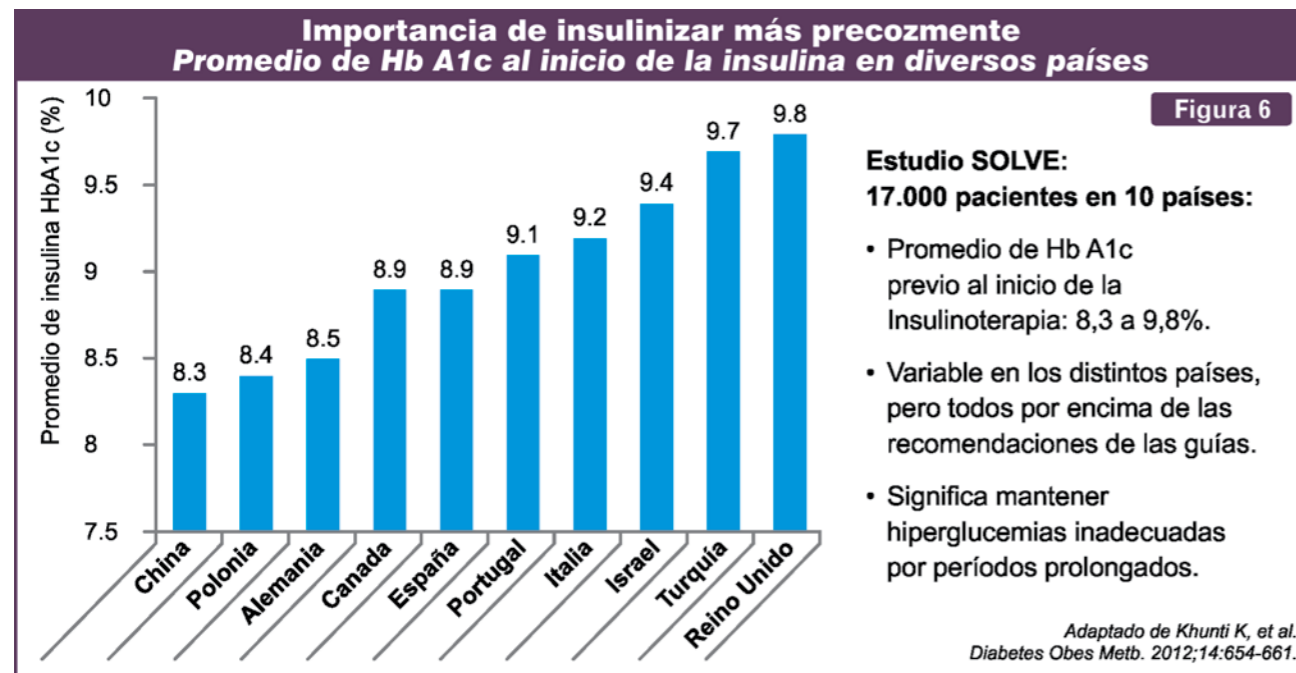
Esta formulación está en experimentación. La idea del agregado de hialuronidasa es facilitar la absorción

Cómo empezar insulina “basal” en DM2

- Mantener ADO
- Agregar única dosis de insulina “bedtime” de 10 u o 0,1u/k. Posibles insulinas:
NPH
Glargina
Detemir
- Ajustar según glucemia en ayunas cada 3 a 5 días:
>120 agregar 2 u
>140 agregar 4 u
>160 agregar 6 u

Tabla 6

Joslin Diabetes Center



subcutánea. Se está probando con insulinas humanas, tanto regular como NPH.

Insulina Inhalada (Afrezza®)

Es una forma de insulina humana en polvo, que se indica por vía inhalatoria. Es de acción rápida y está destinada a adultos con diabetes. Se debe utilizar asociada a insulinas de acción prolongada.

No se recomienda en pacientes fumadores o que recientemente dejaron de fumar (menos de 6 meses), ni en portadores de asma, EPOC o con cualquier enfermedad pulmonar. Puede desencadenar broncoespasmo.

Al ser de acción rápida se utiliza como insulina prandial y se inicia con una dosis de 4 U. No está indicada en el tratamiento de la cetoacidosis. Su uso está autorizado en Estados Unidos.

3.- Planes de insulinización en DM2

Inicio de la insulinoterapia

En la *figura 5* se ilustra la forma de inicio y de titulación tanto con insulina NPH como con análogos de acción prolongada de primera generación.

Se puede calcular 0,2 unidades/kg peso o iniciar con 10 unidades y titular según glucemia en ayunas hasta alcanzar el objetivo propuesto.

Se mantienen los antidiabéticos orales en primera instancia, a menos que exista alguna contraindicación.

Intensificación de la insulinoterapia

Tan importante como insulinizar a tiempo, es intensificar el plan de insulina en forma oportuna. (Ver *Tabla 6*)

En la intensificación puede ser necesario agregar a la insulina basal, insulina prandial bajo distintas modalidades llamadas: basal plus (*basal + una dosis diaria de insulina rápida*) o basal/bolos (*basal + insulina rápida antes de las comidas*).

3.1.- Barreras para la insulinización

La indicación y el cumplimiento de la administración de insulina, enfrentan diversas barreras, que surgen desde el propio médico, del paciente y su entorno, del perfil de eficacia y seguridad de la insulina indicada y de los costos directos e indirectos de su aplicación.

3.1.1.- Factores atribuibles al médico y al paciente

La medicación inyectable, en forma crónica, genera resistencias al percibir las punciones como “*agresiones*” al cuerpo.

Los profesionales de la salud, considerados como la primera barrera en la indicación de insulina, debemos tener claro que la insulina es una hormona, de composición proteica, lo cual hace que no pueda pasar la barrera de los jugos digestivos sin ser fraccionada en pequeñas partes que pierden sus propiedades al absorberse. Por eso debe administrarse por vía parenteral.

Se debe recordar asimismo que todas las personas somos insulino dependientes, la diferencia está en que la producción de las células β sea suficiente o no.

Además, medicamentos antidiabéticos más modernos, como los agonistas de GLP 1, también por su composición proteica, se administran por vía parenteral.

La *Inercia Terapéutica*^(22,23), también lleva a que las personas con diabetes vinculen la administración de insulina con las consecuencias del mal control glucé-

mico. Es así que es frecuente escuchar a los pacientes referir que conocen algún vecino o familiar que luego de empezar la insulinoterapia sufrió un infarto, o una amputación o la pérdida de la visión. Es nuestro deber explicarles que seguramente en esos casos la indicación de insulina no se vincula con la complicación, sino que fue efectivizada en forma tardía, no logrando frenar el desenlace adverso.

Se estima que pasan alrededor de 6 años entre las demoras atribuibles al paciente y las atribuibles al médico en avanzar hacia el objetivo metabólico establecido. Sólo a modo de ejemplo, se muestran los resultados de un estudio reciente: el SOLVE⁽²⁴⁾, que fue un estudio internacional, observacional que evidenció que el promedio de HbA1c considerado mandatorio de insulinización era de 8,9%, si bien se observaron variaciones regionales. (Ver *Figura 6*).

Es por eso que las guías establecen plazos no mayores de tres meses para intensificar el tratamiento. Se debe evaluar los pacientes con esa periodicidad y tratar de vencer las barreras que obstaculizan el avance en el uso de las distintas terapias disponibles.

3.2.- Factores relacionados con la vía de administración

La insulina administrada en forma exógena, al administrarse por vía subcutánea, recorre una ruta diferente en el organismo a la de la insulina endógena, que parte desde el páncreas y pasa primero por el hígado antes de alcanzar la circulación periférica. Este es otro factor que dificulta lograr el efecto esperado.

En el sujeto no diabético, la insulina producida y segregada desde las células β pancreáticas entra a la circulación por la vena porta y el hígado extrae un 40-80% de la insulina. Es así que la cantidad de insulina que pasa a la circulación periférica se reduce; la relación entre la acción periférica y la hepática oscila entre 2 a 1 y 4 a 1. En contraste, la insulina exógena, al administrarse en forma periférica, se distribuye por igual en el hígado y los tejidos periféricos, no logrando “copiar” el perfil fisiológico de acción.

La importancia de la acción hepática se vincula con el efecto de supresión de la secreción de glucagón que tiene la insulina.

De los análogos basales próximos a salir al mercado, la insulina Peglispro podría tener, de acuerdo a un pequeño estudio en sujetos normales, cierta preferencia de acción hepática, lo cual le conferiría una acción más fisiológica⁽²¹⁾.

Además, la absorción subcutánea está condicionada por diversas variables: *tipo de insulina, concentración de la insulina, dispositivos para su administración, áreas de administración, temperatura, actividad física*

y condiciones previas en la zona de administración (*lipodistrofias*).

3.3.- Factores relacionados con la frecuencia y flexibilidad de horario de administración

En cuanto a la frecuencia de administración, los análogos basales están preparados para una única administración diaria y los de segunda generación, ofrecen además, gran flexibilidad en el horario e intervalo de aplicación.

3.4.- Factores relacionados con el tipo de Insulina

La variabilidad intra e interindividual de los tiempos de acción de la Insulina NPH y su perfil de actividad con picos y valles, hacen que no sea la mejor opción al querer sustituir la concentración basal de insulina que normalmente tienen las personas no diabéticas. Por tratarse de una suspensión de cristales, que habitualmente sedimentan en el dispositivo, se deben “*resuspender*” previamente a su administración. El no cumplimiento de esta maniobra, hace que la precisión de la dosis no sea la esperada; sin contar con que la insulina restante en el recipiente, ya queda modificada en su concentración.

Además, la Insulina Cristalina no tiene la rapidez de acción propia de los pulsos de insulina que produce el páncreas frente a las necesidades, como en cada ingesta de alimento (*insulina prandial*).

Las insulinas modernas o innovadoras no presentan estos inconvenientes.

3.5.- Factores vinculados a costos directos, indirectos y acceso

La realidad es que estas variables son diferentes en cada país. En Uruguay las insulinas “*clásicas*” (*NPH y regular*) son de acceso universal, así como las lapiceras para su administración.

Sin embargo, los análogos de acción prolongada son de acceso restringido a pacientes que padezcan hipoglucemias frecuentes y modera su autorización el Fondo Nacional de Recursos⁽²⁵⁾.

El acceso al automonitoreo glucémico es variable según el tipo de prestación a que el paciente tenga derecho; puede ser sin costo o con pago de ticket moderador por cada 25 tirillas reactivas (*alrededor de 8 dólares*). En la misma situación están los análogos de acción rápida. Los glucómetros se suministran sin costo para las personas insulino tratadas.

Los costos indirectos son difíciles de ponderar y son aquellos vinculados, entre otras causas, a la necesidad de que la administración de insulina la realice otra persona (*edad avanzada, baja visión, poca motricidad en las manos, polineuropatía*) y a la presencia o no de apoyo familiar.

4.- Asociación de Insulina con otros medicamentos inyectables

Como se puede observar en el diagrama de tratamiento escalonado de la Diabetes, la insulina puede asociarse con antidiabéticos orales, pero lo más novedoso es la asociación con agonistas de GLP 1, que son fármacos incretino-miméticos cuyos beneficios incluyen la pérdida de peso, lo cual podría neutralizar la ganancia ponderal habitual en pacientes insulinizados.

Esta asociación está en desarrollo, generando dispositivos en los que se pueden incluir ambos fármacos (*insulina y análogo de GLP 1*) que si bien no pueden mezclarse, se administran utilizando un doble depósito con 2 agujas. Aún no están disponibles en el mercado.

Las asociaciones en etapas avanzadas de desarrollo son: *lixisenatida + glargina y laraglutida + degludec*.

Conclusiones finales

Esta somera revisión del manejo de la Diabetes Mellitus tipo 2, patología crónica no trasmisible, cuya incidencia y prevalencia crecen en proporciones epidémicas a nivel mundial, nos lleva a jerarquizar la importancia de su adecuado tratamiento, destacando el rol de la insulinización precoz y oportuna.

El conocimiento de la historia natural de la enfermedad, de los distintos mecanismos fisiopatológicos involucrados y de la necesidad de evitar sus complicaciones, estableciendo objetivos de tratamiento personalizados, centrados en el paciente, evitando la inercia terapéutica y utilizando inteligentemente los recursos disponibles, debe ser la meta del equipo profesional que trate a las personas con diabetes.

Recibido: 19/04/15
Aprobado: 05/05/15

Bibliografía

- American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):S1-S94.
- Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 con Medicina Basada en la Evidencia. Edición 2013. (Disponible en <http://www.alad-latinoamerica.org>). Consultado 18 de abril 2015.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(1):140-149.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE): <http://www.nice.org.uk/guidance/cg87/evidence/cg66-type-2-diabetes-full-guideline2>. Consultado 18 de abril 2015.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement. Endocr Pract 2013;19:1-48.
- Stratton IM, Adler I, Neil HA, et al. Association of Glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. Br Med J. 2000;321(7258):405-412.
- Holman, Rury R., et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. New England Journal of Medicine, 2008, 359(15), 1577-1589.
- Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia 2009;52(11):2288-2298.
- ACCORD Study Group. N Engl J Med 2008;358:2445-2559.
- Marso SP, Kennedy KF, House JA, et al. The effect of intensive glucose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res 2010;7(2):119-130.
- Budnitz D et al. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. N Engl J Med. 2011;365:2002-2012
- Instituto Nacional de Estadísticas (INE) Uruguay: Pirámide de población. <http://www.ine.gub.uy/censos2011/index.html>. Consultado 18 de abril 2015.
- Ferrero R, García V. Encuesta de prevalencia de diabetes en el Uruguay. Arch Med Int 2005;27(1):07-12.
- IDF Global Guideline for Managing Older People with Type 2 Diabetes. 2013 www.idf.org/guidelines. Consultado 18 de abril de 2015.
- Raz I, Mosenzon O. Early Insulinization to Prevent Diabetes Progression. Proceedings of the 4th World Congress on Controversies to Consensus in Diabetes, Obesity and Hypertension CODHy. Diabetes Care 2013;2:S190-S197.
- García MV. Insulinización oportuna en diabetes mellitus de tipo 2. Tendencias en Medicina 2011,(38),45-48.
- Del Prato S, et al. Insulin as Early Treatment for Type 2 Diabetes. Diabetes Care 2013;36,(2),S198-204.
- Grupo Ixchel, Diabetes Uruguay. Insulinización en el joven y el adulto. Colonia, Uruguay. Abril 2011. Consultado 8 de agosto de 2013. Disponible en: <http://www.ixchel.com.uy/wp-content/uploads/2011/05/Reflexionesyconclusiones3.pdf>
- Khunti K, Cos X, Rutten G. Insulin Degludec-The impact of a new basal insulin on care in type 2 diabetes. Primary Care Diabetes 8(2014):119-125.
- Bolli GB et al. New Insulin Glargine 300u/ml compared with glargina 100u/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes in oral glucose-lowering drugs:a randomized controlled trial EDITION 3. Diabetes Obes Metab 2015 Apr;17(4):38694.doi:10.1111/dom.12438.Epub 2015 Feb 12.
- Henry L, et al. Basal Insulin Peglis pro Demonstrates Preferential Hepatic versus Peripheral Action Relative to Insulin Glargine in Healthy Subjects. Diabetes Care 2014;37:2609-2615.
- Shah B, et al. Clinical Inertia in Response to Inadequate Glycemic Control: Do specialists differ from primary care physicians? Diabetes Care vol 2005;28(3):600-606.
- Khunti K, et al. Clinical Inertia in People with Type 2 Diabetes. A retrospective cohort study of more than 80,000 people. Diabetes Care 2014;37:5.
- Khunti K, et al. 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;14:654-661.
- Fondo Nacional de Recursos. Análogos de insulina de acción prolongada. www.fnr.gub.uy Consultado 18 de Abril 2015.