

SUPLEMENTO EXTRAORDINARIO

Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**



Los nuevos retos de las insulinas

Coordinador:

Enrique Carretero Anibarro

Autores:

Gustavo Mora Navarro
Myriam Menéndez Ortega
Ninfa Castillo Biscari
Domingo Orozco Beltrán
Francisco Javier García Soidán
Ana M.^a Cebrián Cuenca
Olga Gómez Ramón



Diabetes práctica

Actualización y habilidades en **Atención Primaria**

Coeditores de la revista:

Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité editorial:

Carlos Hernández Teixidó
Juan Martínez Candela
Enrique Carretero Anibarro
Laura Romera Liébana

Comité honorífico:

Sara Artola Menéndez
Josep Franch-Nadal
Francisco Javier García Soidán
Javier Díez Espino
Joan Barrot de la Puente

Web redGDPS:

www.redgdps.org

Sanofi-Aventis patrocina la difusión de este suplemento. Sanofi-Aventis no ha participado en el desarrollo del mismo ni ha influido en modo alguno en su contenido. El contenido de la obra refleja las opiniones, criterios, conclusiones y/o hallazgos propios de sus autores, los cuales pueden no coincidir necesariamente con los de Sanofi-Aventis. Los productos farmacéuticos mencionados deberán ser estrictamente prescritos y utilizado de acuerdo con la Ficha Técnica autorizada del producto en España.

ISSN: 2013-7923

© 2023: De los autores.

© de la edición 2023: Fundación redGDPS

© de la imagen de la portada: Piotr Adamowicz - istockphoto.com

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

El editor no acepta ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información contenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto.

Los objetivos de la redGDPS son desarrollar y potenciar actividades formativas y de investigación que contribuyan a aumentar el conocimiento sobre la enfermedad y a mejorar la calidad de la atención a las personas con diabetes.

La redGDPS no promueve ninguna actividad que pueda inducir a la prescripción de fármacos, uso de sistemas de determinación de glucosa o productos dietéticos. En caso de detectarse esta situación, rogamos nos lo comunique al e-mail diabetespractica@redgdps.org.

SUMARIO

El papel de la insulina en el tratamiento actual de la persona con diabetes mellitus tipo 2	2
Actualización sobre insulinas basales disponibles	8
La insulina basal en poblaciones especiales	16
Diabetes y nuevas tecnologías	21
Educación terapéutica en diabetes asociada a la MCG	26

El papel de la insulina en el tratamiento actual de la persona con diabetes mellitus tipo 2

Gustavo Mora Navarro

Médico de familia. Médico adjunto al Área de Evaluación Tecnológica e Innovación Sanitaria. Consejería de Sanidad, Comunidad de Madrid

Myriam Menéndez Ortega

Médica de familia del Consultorio Local de Brunete, Madrid

Ninfa Castillo Biscari

Médica de familia del Centro de Salud Vicente Soldevilla, Servicio Madrileño de Salud

RESUMEN

En un contexto de permanente aparición de nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, la insulina sigue siendo una alternativa muy importante en el esquema terapéutico, y la única y mejor en determinadas situaciones clínicas; entre estas, las enfermedades intercurrentes, el embarazo, los periodos de hospitalización, la hiperglucemia inducida por glucocorticoides, etc.

Para una adecuada indicación del tratamiento con insulina, es fundamental conocer los distintos tipos con diferentes perfiles de acción. Contamos hoy con insulinas que ofrecen una acción principalmente basal (intermedias y prolongadas) e insulinas prandiales (rápidas y ultrarrápidas) que permiten un adecuado control de la hiperglucemia derivada de la ingesta de alimentos, pero con peculiaridades y características diferenciadoras entre ellas.

Los nuevos fármacos no insulínicos, como por ejemplo los análogos de GLP-1, ofrecen nuevas opciones de combinaciones con insulina que aportan interesantes sinergias y oportunidades que permiten individualizar las pautas de tratamiento contribuyendo con ello a un mejor control metabólico, pero no solo, sino también, reducir el riesgo de complicaciones y el riesgo cardiovascular.

Todo ello supone un reto para el médico de familia que debe conocer de forma exhaustiva los distintos tipos de insulina que existen, sus perfiles de acción, sus indicaciones y su posicionamiento en el esquema terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2. En este artículo se trata de hacer una breve, útil y actualizada revisión de todos estos aspectos.

Palabras clave: diabetes tipo 2, insulina, tratamiento.

INTRODUCCIÓN

El papel de la insulina en el tratamiento de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha sido siempre de especial relevancia desde su descubrimiento hace ahora ya más de 100 años. A lo largo de este tiempo, su posicionamiento como opción terapéutica fundamental se ha mantenido, si bien se ha visto modificado de la mano de los continuos avances como la aparición de otros antidiabéticos no insulínicos (ADNIs) y, por supuesto, la aparición de los distintos tipos de insulina con los que hoy contamos^{1,2}.

La creciente prevalencia de la DM2 en el mundo, las sólidas evidencias a favor de que un buen control metabólico de la DM2 reduce la morbilidad asociada a esta enfermedad y el desarrollo de programas de salud específicos para las personas con DM2, especialmente en Atención Primaria, han consolidado a la insulina como una opción terapéutica en múltiples escenarios clínicos y, en otros, como la única adecuada para resolverlos. Además, la terapia con insulina es la más eficaz en lograr un adecuado control metabólico en una enfermedad

en la que el deterioro de la secreción de insulina por parte del páncreas es progresiva¹.

En este artículo trataremos de actualizar el lugar de los distintos tipos de insulina en el esquema terapéutico de la DM2.

Fisiopatología de la diabetes mellitus

La insulina es una hormona secretada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas cuando su concentración intracelular de glucosa aumenta. Esta secreción es mayor cuando el aumento de glucemia deriva de la ingesta de alimentos como consecuencia de la estimulación de las incretinas (GLP-1 y GIP) que son secretadas por el sistema gastrointestinal cuando se produce dicha ingesta.

Como se ha señalado anteriormente, esta secreción se ve progresivamente deteriorada en la DM2 como consecuencia de la alteración de múltiples mecanismos (resistencia a la insulina, alteración del sistema incretínico...) cuya consecuencia final es una hiperglucemia mantenida que en la evolución de la enfermedad puede hacer necesaria la terapia insulínica ante el fracaso parcial o total de los ADNIs.

Tipos de insulina

Existe una clasificación de las insulinas desde el punto de vista de su estructura molecular con escasa trascendencia desde el punto de vista clínico porque hace referencia estrictamente al origen de cada tipo de insulina pero que conviene recordar^{1,2,5}:

- Insulinas humanas: aquellas cuya estructura molecular es idéntica a la insulina humana. Son la insulina rápida (también llamada “regular”) y la insulina NPH que es insulina rápida (estructuralmente igual que la insulina humana) pero retardada con protamina.
- Análogos de insulina: son insulinas cuya estructura molecular ha sido modificada para modificar su perfil de acción. Con ello se han conseguido insulinas de acción más rápida que la insulina “rápida” y, por supuesto, insulinas de acción prolongada.

Sin embargo, la clasificación que realmente es de interés para el clínico es aquella que clasifica las insulinas según su perfil de acción porque la toma de decisión sobre qué insulina utilizar y en qué momento se basa principalmente en esto. En realidad, el objetivo ha sido siempre lograr insulinas que emulen la secreción mantenida o basal de insulina por parte del páncreas y cuyo objetivo es controlar la hiperglucemia

derivada de la producción hepática de glucosa durante el ayuno. Del mismo modo, se han tratado de lograr insulinas que simulen fielmente los picos de secreción de insulina que el páncreas genera ante la hiperglucemia producida por la ingesta de alimentos.

Las **insulinas basales** intentan simular ese patrón de secreción basal pancreática, fundamentalmente inhibiendo la producción hepática de glucosa, para mantener al paciente cerca de la normoglucemia en ayunas. Su perfil ideal sería plano sin picos. Existen dos grupos de insulinas basales según la duración de su acción y su perfil, básicamente:

- Insulinas intermedias: se trata de la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) que tiene un marcado pico de acción a las 4-6 horas de su administración y su duración es de hasta 12 h, de manera que no replica adecuadamente el perfil fisiológico basal. Durante algún tiempo fue la única opción posible como insulina basal, pero la aparición de insulinas prolongadas ha reducido su uso, si bien, es aún recomendada como primera opción por algunos consensos por razones de coste-eficacia y en algunas situaciones clínicas se mantiene como insulina de elección, por ejemplo, en el tratamiento de la hiperglucemia inducida por corticoides de acción intermedia).
- Insulinas prolongadas: detemir, glargina 100 U/ml (Gla-100), glargina 300 U/ml (Gla-300) y degludec. Sus características principales son que no presentan pico de acción y tienen una duración cercana a las 24 h, replicando el perfil fisiológico basal de manera más precisa que NPH.

Las **insulinas prandiales** pretenden replicar el pico de secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos y se pueden clasificar en dos tipos:

- Insulinas rápidas: es la insulina estructuralmente igual que la insulina humana cuyas principales limitaciones son que tiene que administrarse entre 15-40 minutos antes de la ingesta y que su duración de acción es de hasta 6 horas.
- Insulinas ultrarrápidas: entre las que están lispro, glulisina, aspart e insulina fiasp. Frente a la insulina regular, su acción es más precoz, se pueden administrar justo en el momento de la ingesta y la duración de su acción es menor que la de la insulina rápida. Esto aporta un mejor control de la glucemia posprandial y una menor incidencia de hipoglucemias, aunque no han demostrado contribuir a un mejor control metabólico.

También existen comercializadas **mezclas prefijadas** de insulina como queda reflejado en la Tabla 1. Como puede verse,

están compuestas por una insulina intermedia y una insulina prandial y, en España, están comercializadas con una proporción de insulina prandial del 25, 30, 50 y 70 %.

Pautas de insulinización basal

Iniciar el tratamiento con una insulina basal es la pauta más habitual y de elección en la mayoría de las circunstancias. Hacerlo así ha demostrado ser igual de eficaz que otras pautas, más seguro y cómodo. La insulinización puede hacerse en dos momentos de la evolución de la DM²¹⁻³:

1. Al inicio de la enfermedad, si aparece pérdida de peso inexplicable por otra causa, cetonuria intensa o síntomas cardinales de diabetes. Debe sospecharse un déficit de insulina grave, especialmente con HbA1c > 9 %.
2. Durante el seguimiento, se puede indicar insulina de dos formas:
 - De manera transitoria ante determinadas circunstancias como enfermedades intercurrentes (enfermedad

febril, traumatismos graves, cirugía mayor, hospitalización, embarazo, tratamiento con corticoides u otros fármacos que producen hiperglucemia, etc.).

- Insulinización con intención de tratamiento permanente, es decir, añadir insulina al esquema terapéutico del paciente cuando no se ha logrado el control glucémico adecuado con ADNIs.

La pauta de insulinización basal de inicio suele hacerse con una única dosis de 10 UI por la noche (en personas con obesidad puede hacerse de inicio con más dosis, por ejemplo 0,2 UI/kg de peso). Puede utilizarse cualquier insulina basal, aunque glargina 100 U/ml (Gla-100) y detemir parecen producir menos hipoglucemias nocturnas que NPH, y glargina 300 U/ml (Gla-300) y degludec menos que aquellas⁶⁻⁹. Una vez iniciado el tratamiento es preciso ir ajustando la dosis para lograr, en general, una glucemia basal en ayunas entre 80-130 mg/dl, titulando la dosis al alza (si persiste cifras elevadas) o a la baja (si hay hipoglucemias) normalmente de 2 en 2 UI cada 3 días. Lo habitual es que esta dosis de insulina basal, se añada al tratamiento que el paciente ya tiene pautado con

Tabla 1. Insulinas comercializadas. Enero 2023.

TIPO DE INSULINA		VIALES		PLUMAS	Inicio	Pico máx	Duración	Aspecto		
PRANDIAL	ULTRARRÁPIDAS	FAST ASPART		Fiasp®	Fiasp FlexTouch®	5-10 min	1-2 h	2-4 h	Claro	
		ASPART		NovoRapid®	NovoRapid Flexpen®	10-15 min				
		GLULISINA		Apidra®	Apidra Solostar®					
		LISPRO	100	Humalog®	Humalog KwikPen®					
			200	(No disponible)	Humalog KwikPen® 200					
	RÁPIDAS		Actrapid® Humulina Regular®		Actrapid Innolet®	30 min	2-4 h	5-8 h	Claro	
BASAL	INTERMEDIAS	NPH		Insulatard® Humulina NPH®	Insulatard FlexPen® Humulina NPH KwikPen®	2 h	4-8 h	12 h	Turbio	
	PROLONGADAS	GLARGINA	100	Lantus®	Lantus Solostar®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			100	(No disponible)	Abasaglar KwikPen®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			biosimilar	(No disponible)	Semglee®	1-2 h	Sin pico	20-24 h	Claro	
			300	(No disponible)	Toujeo Solostar® Toujeo DoubleStar®	3-4 h	Sin pico	24-36 h	Claro	
		DETEMIR		(No disponible)		Levemir Flexpen® Levemir Innolet®	1-2 h	Sin pico	12-18 h	Claro
	DEGLUDEC		(No disponible)		Tresiba FlexTouch® 100 Tresiba FlexTouch® 200	1-2 h	Sin pico	24-42 h	Claro	
	MEZCLAS	Con insulina humana	RÁPIDA + NPH		Mixtard 30® Humulina 30:70®	Mixtard 30 Innolet® Humulina 30:70 KwikPen®	30 min	Doble	12 h	Turbio
		Con análogos de insulina	ASPART + NPA			NovoMix 30 Flexpen® NovoMix 50 Flexpen® NovoMix 70 Flexpen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio
			LISPRO + NPL			Humalog Mix 25 KwikPen® Humalog Mix 50 KwikPen®	10-15 min	Doble	12 h	Turbio

Fuente: Grupo de Trabajo en Diabetes de la SoMaMFyC (<https://www.somamfyc.com/wp-content/uploads/Tabla-insulinas-2023.pdf>).

ADNIs: en general, todos ellos pueden mantenerse, aunque debe reevaluarse la posible interacción con pioglitazona (retención hídrica, edemas) y, en general, se debe al menos reducir la dosis de secretagogos, por ejemplo, a la mitad, sino retirarlas por el mayor riesgo de hipoglucemias²⁻⁴.

Intensificación del tratamiento con insulina

Cuando un paciente en tratamiento ya con insulina basal (con ADNIs o no) no logra objetivos terapéuticos, es preciso intensificar el tratamiento con insulinas prandiales.

No es raro que, con la intención de lograr ese control sin aumentar la complejidad de la pauta de insulina, los profesionales caigan en la llamada “sobrebasalización”¹⁰ es decir, un exceso de insulina basal que debe sospecharse cuando la dosis sobrepasa 0,5 UI/kg de peso con un alto diferencial entre la glucemia al acostarse y al levantarse en ayunas (< de 50 mg/dl), con hipoglucemias y, en general, una importante variabilidad glucémica, cada vez más fácil de identificar mediante los sistemas de monitorización continua de glucosa. En estas circunstancias, es el momento de plantearse ajustar la pauta y a menudo intensificarla, normalmente de dos formas posibles¹⁻³:

1. Añadiendo un ADNI que se considere oportuno, normalmente arGLP-1 que contribuye a evitar la ganancia de peso¹¹ y son potentes para reducir al HbA1c. Otra opción en esta línea sería añadir un iSGLT-2. Ambas estrategias parecen contribuir a una menor necesidad de dosis de insulina y en pacientes de alto riesgo cardiovascular o con enfermedad cardiovascular establecida, reduce dicho riesgo²⁻⁴. La mayor parte de las guías recomiendan esta opción como la de elección si no existen limitaciones para ello.
2. Intensificar añadiendo insulina prandial, de dos maneras posibles:
 - Añadir insulina prandial antes de las comidas: una dosis (pauta basal plus) o varias (pauta bolo basal). Esta estrategia suele ser la mejor opción cuando se quieren conseguir unos objetivos de control estrictos, con una pauta flexible no atada a horarios fijos y en personas autónomas capaces de adquirir unos conocimientos avanzados en educación diabetológica. Habitualmente, la dosis del bolo preprandial suele ser 4 UI o un 10 % de la dosis basal previa; el ajuste de esta dosis se hace, lógicamente, con la glucemia posprandial. La pauta basal plus suele consistir en añadir insulina prandial antes de la comida principal¹⁻⁴.

- Insulinas premezcladas. Estas pautas resultan menos complejas para los pacientes (menor número de inyecciones) y son menos flexibles (deben administrarse vinculadas a las comidas y siempre a la misma hora). Normalmente se recomienda iniciar con mezclas con baja proporción de insulina prandial (25/75 o 30/70) y con 2 dosis al día: 50-60 % de la dosis diaria antes del desayuno y 40-50 % antes de la cena. La dosis diaria estaría en torno a 0,2-0,3 UI/kg de peso³.

Optar por una u otra opción debe individualizarse con cada paciente, teniendo en cuenta los condicionantes clínicos que se han señalado y las preferencias del paciente.

Posicionamiento del tratamiento con insulina

A pesar de la aparición en el mercado de nuevos grupos terapéuticos que han modificado definitivamente las recomendaciones de tratamiento farmacológico de la DM2 y que han aportado nuevas opciones y beneficios a las personas con diabetes, la insulina sigue teniendo en papel relevante en este esquema terapéutico global y sigue siendo la primera opción terapéutica en determinados escenarios clínicos muy comunes y de riesgo.

Estas situaciones en que la insulina sigue siendo la mejor opción terapéutica, sola o en combinación con otros fármacos serían principalmente:

- El debut diabético con glucemias elevadas (> 250-300 mg/dl), cetonuria y síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) es una situación clínica difícil y seguramente solo resoluble con insulina. Cualquier insulina es capaz de revertir este escenario de riesgo, pero los análogos prolongados son una opción fácil (en una situación aguda y compleja para un paciente que, generalmente no ha utilizado insulina y todo lo que ello implica), cómoda y muy segura de hacerlo³.
- Las situaciones de mal control metabólico, semejantes al debut diabético descrito, son un momento óptimo para utilizar insulina a veces hasta que la situación se resuelva (insulinización transitoria) o bien ya como un fármaco más del régimen terapéutico habitual. Nuevamente se trataría de personas con DM2 con muy mal control (HbA1c > 9 %) y síntomas¹⁻³.
- En presencia de enfermedades intercurrentes, la utilización de insulina, generalmente de forma transitoria, es la forma más eficaz y segura de revertir la hiperglucemia en dichas situaciones en las que muchos ADNIs no pueden utilizarse

o no son suficientemente eficaces para controlar picos hiperglucémicos marcados².

- La insulina suele ser el tratamiento de elección en la hiperglucemia inducida por glucocorticoides por razones de eficacia y seguridad. Es clave instruir al paciente en el ajuste de la dosis de insulina y la dosis de corticoides. En los pacientes con glucocorticoides de acción intermedia en monodosis matinal y sin tratamiento previo con insulina, se puede iniciar insulina NPH antes del desayuno, manteniendo los hipoglucemiantes orales. En los pacientes que reciben dos o más dosis de corticoides de acción intermedia, la pauta insulínica de elección son 2 dosis de insulina NPH (la dosis estimada se distribuirá como 2/3 de la dosis total predesayuno y el 1/3 restante precena). En los pacientes con corticoides de larga duración, son preferibles los análogos de insulina de larga duración (una dosis de insulina glargina o detemir) porque conllevan menor riesgo de hipoglucemia².
- El tratamiento de elección de la diabetes durante el embarazo consiste en cambios en el estilo de vida (dieta normocalórica o hipocalórica si obesidad, y ejercicio) y la insulina solo será necesaria en aquellas que no consiguen un control adecuado mediante los cambios en el estilo de vida. Se aconseja comenzar con 0,1-0,2 UI/kg/día con insulina NPH. Se recomienda automonitorización de la glucemia con 3 controles preprandiales y 3 posprandiales al día, evitando hipoglucemia y cetonurias^{2,3}.
- En la enfermedad renal crónica avanzada con filtrados glomerulares bajos (FG < 30), las opciones farmacológicas se reducen por la contraindicación de uso de muchos otros fármacos que, o bien no pueden utilizarse o bien precisan de ajustes de dosis que limitan su eficacia. La insulina es de las pocas opciones terapéuticas que puede utilizarse en cualquier estadio de la ERC (incluso en pacientes en hemodiálisis) y sin límite de dosis². Su asociación con arGLP-1 e iSGLT-2, con demostrada capacidad para retrasar la progresión de la enfermedad renal crónica en las personas con DM2, debe ser tenida en cuenta.
- Estos dos tipos de ADNI también han demostrado beneficios en reducir la morbimortalidad de las personas con DM2 con enfermedad cardiovascular establecida y con insuficiencia cardíaca, de manera que también en los pacientes insulinizados debe considerarse añadirlos a la pauta de tratamiento, priorizando inicialmente los iSGLT-2 en caso de insuficiencia cardíaca.
- En aquellas personas con DM2 en situación de fragilidad o en cuidados paliativos, en los que el objetivo de control es principalmente el bienestar del paciente, la ausencia de

síntomas y evitar efectos adversos e interacciones con otros fármacos, la insulina, principalmente la basal, es la mejor opción (eficaz y cómoda) para lograr estos objetivos de forma segura.

- Para las personas con DM2 y obesidad, la pérdida de peso es un objetivo prioritario, de manera que, en aquellos pacientes en tratamiento con insulina, la intensificación del tratamiento se intentará hacer con fármacos que contribuyan a ese objetivo como los arGLP-1 y/o los iSGLT-2. Se priorizará su uso a la intensificación con insulina que implica frecuentemente ganancia de peso.
- Finalmente, independientemente de situaciones clínicas concretas, en la evolución de la DM2, suele ser preciso añadir fármacos a medida que el control metabólico se va deteriorando, y la insulina es una opción en cualquier momento. Si bien, la mayor complejidad de la administración de la insulina frente a la vía oral hace que se reserve para el tercer escalón terapéutico, nada impide su utilización en cualquier momento. Conviene recordar que no existe ninguna contraindicación absoluta para la asociación de insulina con ningún otro fármaco hipoglucemiante si bien, hay que tener precauciones con algunas de ellas (secretagogos, glitazonas). Por otra parte, la asociación de insulina con nuevos fármacos abre posibilidades muy eficaces e interesantes para lograr los objetivos terapéuticos. Por ejemplo, la asociación de insulina con arGLP-1 ofrece una potente sinergia para reducir la HbA1c, mitigando los efectos adversos de la propia insulina como la ganancia de peso y las hipoglucemias; también la asociación con iSGLT-2 ofrecen estos beneficios¹⁻⁴.

En resumen, como ideas claves de la terapia con insulina, podríamos decir que:

1. La insulina sigue siendo una excelente opción terapéutica en el tratamiento de la DM2 y ocupa un destacado lugar en el algoritmo terapéutico de esta patología.
2. Aunque la aparición de nuevos tratamientos no insulínicos pueda haber retrasado el inicio de la insulinización en algunos casos, este mismo hecho abre nuevas expectativas y oportunidades de pautas combinadas de este tipo de fármacos junto con la insulina que ofrecen interesantes sinergias para el control glucémico, la reducción de efectos adversos, la prevención de morbilidades y la reducción del riesgo cardiovascular.
3. Existen situaciones clínicas donde la insulina sigue teniendo un papel principal, situándose como tratamiento de elección con unas consideraciones concretas en cada situación que deben ser conocidas. Es crucial que el médico de

familia se mantenga actualizado en el manejo de la insulina y todo lo que implica este tratamiento para la persona con diabetes y su entorno, para ofrecer el mejor tratamiento

posible en cada momento, lograr una mejor adherencia y ofrecer al paciente todas las opciones posibles para la toma de decisión compartida.

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023;46(Supplement_1):S140–S157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc23-S009>
2. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica* 2020;11(02):41-76. doi: 10.26322/2013.7923.1505400531.03. Disponible en: <https://www.redgdps.org/algoritmo-de-tratamiento-de-la-dm2-de-la-redgdps-2020>
3. Grupo de trabajo del Algoritmo de la Fundación redGDPS. Algoritmo de insulización de la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS 2022. *Diabetes Práctica* 2022 (Supl 2). Disponible en: https://www.redgdps.org/algoritmoinsulinizacion2022/Monografico_Algoritmo_de%20insulinizacion__DM2__redGDPS_2022.pdf
4. Cahn A, Cefalu WT. Clinical considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S137-S145.
5. Mata Cases, M. Tipos de Insulina. *Diabetes Práctica* [Internet]. 2017;08 (Supl. Extr. 4):6-8. Disponible en: <http://www.redgdps.org/consenso-insulinizacion-dm2-redgdps/>
6. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57-65.
7. Yki-Järvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, Vähätalo M, Virtamo H, Nikkilä K, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442-451.
8. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, Ziemien M, Sestakauskas K, Goyeau H, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386-394.
9. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142-1149.
10. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304-310.
11. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023; 46(Supplement_1):S128-S139. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc23-S008>

Actualización sobre insulinas basales disponibles

Domingo Orozco Beltrán

Médico de familia en la Unidad de Investigación del Hospital de San Juan y Centro de Salud Cabo Huertas, Alicante.
Vicerrector de investigación de la Universidad Miguel Hernández

RESUMEN

El reto más complicado en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es alcanzar un óptimo control glucémico evitando la hipoglucemia.

La seguridad del tratamiento con insulinas puede alcanzarse empleando insulinas que presenten menor riesgo de hipoglucemia. Por este motivo hay que seguir trabajando para descubrir formas más seguras de insulina.

Palabras clave: insulinas, diabetes mellitus tipo 2.

TIPOS DE INSULINA BASAL

Uno de los retos en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), en general, y en el tratamiento con insulina especialmente, es evitar la hipoglucemia¹, siendo esta una complicación propia del tratamiento que ofrecemos y no de la enfermedad.

Un estudio realizado² para analizar las tendencias de los ingresos hospitalarios, la mortalidad hospitalaria y la duración media de la estancia hospitalaria por hipoglucemia en pacientes con diabetes en España desde 2005 hasta 2015 basado en datos del Instituto Nacional de Estadística, describe unas tasas de ingresos por cada 100.000 habitantes en 2015 de 23,7 en hombres y 13,2 en mujeres, observando una reducción de las mismas en el periodo estudiado.

Como la eficacia antihiper glucemiante está asegurada con el tratamiento insulínico, el reto para los profesionales sanitarios, los investigadores y la industria farmacéutica es la seguridad. Los profesionales deben emplear insulinas que tengan el menor riesgo de hipoglucemia y los investigadores y la industria seguir trabajando para descubrir formas más seguras de insulina.

La insulina es un péptido formado por 51 aminoácidos que se disponen formando dos cadenas de 21 y 30 aminoácidos respectivamente, unidas por tres puentes disulfuro (Figura 1). Se sintetiza en las células β de los islotes de Langerhans del páncreas a partir de la proinsulina, un péptido de cadena única, donde es almacenada para su uso.

La insulina está disponible para su uso en humanos desde 1925. Inicialmente se obtenía por extracción del páncreas del ganado (porcino y bovino). Pero en los años 80 se desarrolló la tecnología necesaria para producir insulina de forma sintética y la nueva insulina denominada “humana” reemplazó para el tratamiento de la diabetes a la insulina de origen animal.

Durante los últimos años, la tecnología de ADN recombinante ha hecho posible el desarrollo de análogos de insulina con un perfil farmacocinético más fisiológico.

PROPIEDADES DE LA INSULINA BASAL IDEAL

Los pacientes a menudo son reacios a iniciar o intensificar el tratamiento con insulina por diferentes causas entre las que destacan³: miedo a inyecciones dolorosas, aparición de hipoglucemia, aumento de peso, deterioro de la calidad de vida, complejidad de los regímenes terapéuticos de insulina y el coste de los fármacos.

Una insulina basal ideal debería tener las siguientes características⁴: un perfil farmacodinámico sin picos, al menos 24 h de duración de acción, muy bajo riesgo de hipoglucemia, debe ser bien tolerada tanto en la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) como en la DM2, y tener una acción predecible sin ninguna

variabilidad intra e interindividual. La búsqueda de la insulina basal ideal continúa.

Además del riesgo bajo de hipoglucemias, otras características que debería tener una insulina ideal son⁵: un efecto hipoglucemiante de al menos 24h con una única administración diaria; bajo riesgo mitogénico; un buen perfil de tolerabilidad, de manera que se reduzca también el riesgo de otros efectos secundarios, como la ganancia de peso; que se pueda utilizar en monoterapia, como parte de una terapia bolo-basal o en combinación con otros antidiabéticos, y que sea igualmente efectiva y segura tanto en DM1 como en DM2.

Pero además de las características de la insulina, hay demandas percibidas por los pacientes y las asociaciones de pacientes que aún no están plenamente cubiertas: procurar mayor información sobre la diabetes a toda la sociedad para que esté informada sobre esta enfermedad crónica; facilitar instrucciones para prevenir problemas futuros relacionados con la diabetes, tanto DM1 como DM2; mejorar los apoyos necesarios no cubiertos por los servicios sanitarios, en especial el apoyo psicológico para afrontar la patología; utilizar Internet como vía de comunicación para informarse sobre los avances en diabetes, con la implementación de webs especializadas; conocer los avances científicos y las nuevas tecnologías.

La insulina basal (IB) exógena espera simular la secreción endógena de insulina fisiológica del páncreas en personas sin diabetes permitiendo mantener una insulinemia media a lo largo del día cuando no hay ingesta de alimentos. En las personas con DM1 donde no existe producción de insulina por el páncreas, esta insulina es imprescindible para sobrevivir.

En las personas con DM2 donde queda alguna capacidad de secreción, pero que resulta insuficiente, la administración de IB ayuda a mantener la insulinemia.

La IB desempeña un papel fundamental durante el ayuno pues inhibe la neoglucogénesis hepática evitando la hiperglucemia en ayunas, además de inhibir la lipólisis en el tejido adiposo, reduciendo el aporte de ácidos grasos al hígado, evitando la cetogénesis.

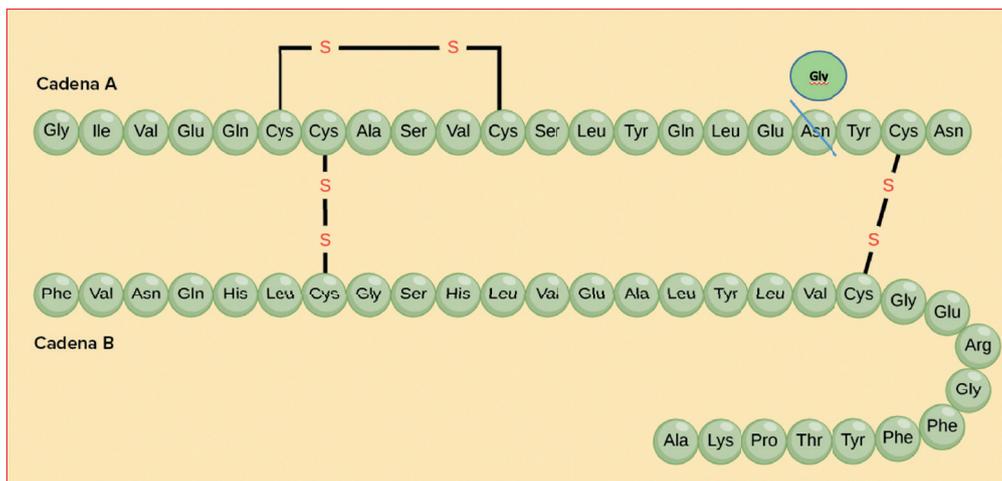
La IB ideal sería aquella que se aproximara a la secreción fisiológica. En primer lugar, debería ser una insulina que, tras su administración, no presentara picos en su acción, que fuera estable, para evitar fluctuaciones que pudieran favorecer la hiperglucemia.

Tabla 1. Características de la insulina basal ideal.

- Muy bajo riesgo de hipoglucemia
- Perfil farmacodinámico sin picos
- Al menos 24 h de duración de acción. Única administración diaria
- Bien tolerada, efectiva y segura tanto en DM1 como en DM2
- Acción predecible sin ninguna variabilidad intra e interindividual
- Bajo riesgo mitogénico
- Buena calidad de vida, evitando la ganancia de peso
- Empleable en monoterapia, en terapia bolo-basal o en combinación con otros antidiabéticos

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Estructura de la insulina humana.



Fuente: Imagen de dominio público.

INSULINAS BASALES DISPONIBLES

El perfil de acción de una insulina está determinado por su patrón de absorción y distribución desde el punto de inyección. Las insulinas basales tienen diferentes mecanismos de proyección que dan lugar a diferentes perfiles PK/PD y propiedades clínicas. En base a esto, podríamos clasificar los análogos de insulina basal de acción prolongada en análogos de primera generación (Gla-100 y detemir) y de segunda generación (Gla-300 y degludec)⁶.

En la Tabla 2 se describen los diferentes tipos de IB disponibles. En ella puede observarse el periodo de tiempo para el inicio de acción de cada insulina tras su administración, el tiempo para el pico máximo de acción y la duración del efecto.

En relación con los tipos de insulina de acuerdo al Consenso⁷ para el tratamiento con insulina de la DM2 y a la revisión de la redGDPS⁸ merece destacarse lo siguiente:

Insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*)⁹

La insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*) fue la primera en emplearse para el tratamiento de la DM2 de forma extendida en todo el mundo. Al principio proveniente de animales y más adelante sintetizada como humana.

La insulina NPH es una insulina humana de acción intermedia que se obtiene añadiendo protamina a la insulina humana regular. Presenta un pico de acción máxima entre las 4 y 6 h y su duración efectiva es de 12 h. Se puede administrar en 1 o 2 dosis, en combinación con fármacos orales y puede usarse en el embarazo. Es importante ver la diferencia de la curva de acción de la NPH (Figura 2) que tiene forma de “V” invertida

alcanzando un pico máximo de acción entre las 4 y las 8 h tras su administración, mientras el resto de IB carecen de pico máximo de acción pues la curva es plana. Respecto a la duración total de la acción, para la insulina NPH es de 12 horas, mientras que el resto de IB tienen una mayor duración desde detemir, 12-20 horas, hasta glargina 300 U/ml (Gla-300), 24-36 horas.

Un reciente metaanálisis apoya el uso de análogos de acción prolongada, en lugar de la insulina NPH, como insulina basal para el tratamiento de la DM2, sin preferencias por ningún análogo de acción prolongada sobre los demás¹⁰.

Insulinas basales de primera generación^{11,12}

El desarrollo y la introducción en la práctica clínica de los análogos de IB de primera generación representó un avance significativo para reducir la hipoglucemia en comparación con las IB humanas. Sin embargo, a pesar de esta reducción, muchas personas con DM2 que reciben IB de primera generación siguen experimentando hipoglucemias¹³.

En cuanto a las IB de primera generación, la insulina detemir es un análogo soluble de insulina, cuya duración de acción depende de la dosis: 12 h para dosis de 0,2 U/kg y 20 h para dosis de 0,4 U/kg. En un tercio de los pacientes será preciso administrar 2 dosis para cubrir las 24 h.

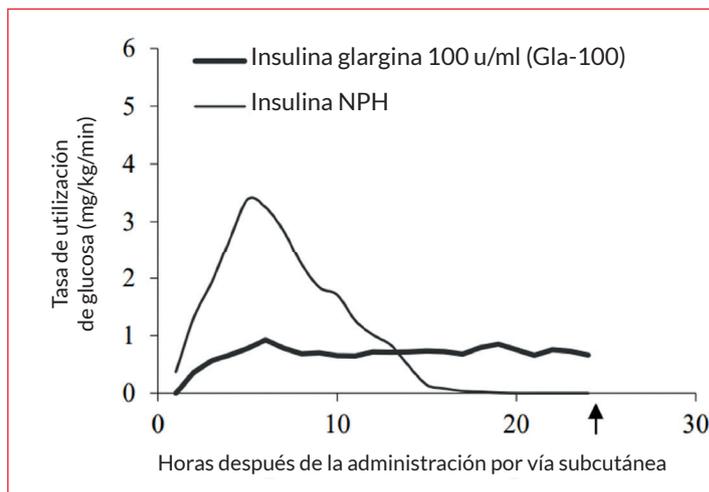
La insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) es un análogo de insulina humana obtenido por tecnología de ADN recombinante proveniente de una bacteria (*Escherichia coli*) sustituyendo en la posición 21 de la cadena A de la insulina, el aminoácido asparagina por glicina, y añadiendo en la posición 30 de la cadena B, dos moléculas de arginina. Gla-100 es un análogo con inicio de acción más lento que la NPH, con un perfil de

Tabla 2. Tipos de insulina basal.

	Intermedia	Prolongada			
		Primera generación		Segunda generación	
	NPH Humana	Glargina 100 U/ml (Gla-100)	Detemir	Glargina 300 U/ml (Gla-300)	Degludec
Inicio	2 h	1-2 h	1-2 h	2-4 h	1-2 h
Pico máx.	4-8 h	Sin pico	Sin pico	Sin pico	Sin pico
Duración	12 h	18-24 h	12-20 h	24-36 h	24-42 h
Frecuencia /día	1-2 dosis	1 dosis	1-2 dosis	1 dosis	1 dosis

Fuente: Elaboración propia.

Figura 2. Perfil de la insulina NPH vs. glargina.



Fuente: Modificado de ficha técnica. Lantus SoloStar 100 unidades/ml. Agencia Europea del Medicamento. Insulina glargina 100 U/ml (Gla-100).

acción más suave, sin picos y presenta una duración de acción de hasta 18-24 h. Debe administrarse una vez al día, todos los días a la misma hora. La duración de acción más prolongada de la insulina glargina 100 U/ml (Gla-100) está relacionada directamente con su menor tasa de absorción y respalda su administración una vez al día. Para el cambio de insulina NPH dos veces al día a Gla-100 una vez al día, se debe reducir la dosis diaria entre un 20 y un 30 % para minimizar el riesgo de hipoglucemia. Para el cambio de insulina NPH una vez al día a Gla-100 una vez al día, no se modifica la dosis.

Insulinas basales de segunda generación^{14,15}

La insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) presenta una concentración de 300 U/ml lo que supone una reducción de un tercio del volumen de inyección, con una superficie de precipitado más pequeña lo que da lugar a una liberación más sostenida. Tiene un perfil farmacodinámico y farmacocinético más plano y prolongado que Gla-100 con menor riesgo de hipoglucemias y similar reducción de HbA1c en los pacientes con DM2. En los ensayos clínicos se necesitó de media una dosis basal 10-18 % más alta que con glargina 100 U/ml (Gla-100).

La insulina degludec es un análogo de insulina humana obtenido por tecnología de ADN recombinante proveniente de una bacteria (*Saccharomyces cerevisiae*) suprimiendo el último aminoácido de la cadena B y añadiendo un ácido glutámico desde el aminoácido Lisina en posición B29 al ácido graso hexadecanoico. Estos cambios aportan la propiedad de formar multihexámeros tras la administración subcutánea, produciendo un depósito soluble de liberación prolongada estable y una

semivida superior a 24 horas. Se aconseja su administración diaria, pero permite una alta flexibilidad en su administración, con períodos entre dosis de 8 a 40 h. Esto puede ser de interés en caso de olvidos o de necesidades cambiantes diarias como por ejemplo pacientes que dependen de cuidadores que cambian de horario. Como insulina de inicio no está financiada en España, requiere visado de inspección y puede prescribirse a pacientes tratados con insulinas y análogos de acción prolongada que necesitan dos inyecciones basales diarias y que tengan riesgo relativamente alto de sufrir hipoglucemia.

Las IB de primera generación han venido usándose ampliamente. A pesar de ello, en práctica clínica real, solo el 38 % de las personas con diabetes mellitus alcanzan un objetivo de hemoglobina glucosilada (HbA1c) < 7 % en el primer año tras iniciar el tratamiento con insulina, y sólo un 8 % más en el segundo año¹⁶. Probablemente el miedo a la hipoglucemia, tanto por parte del paciente como del médico, dificulte el ajuste de la dosis para conseguir un buen control.

Por tanto las nuevas IB presentan un perfil más “fisiológico” al reducir el pico de acción, y, al ser más estables, reducen el riesgo teórico de producir hipoglucemias. Por otro lado, tener una duración de acción más prolongada permite más seguridad en el mantenimiento de la acción que en las IB de primera generación.

COMPARACION ENTRE INSULINAS BASALES DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN

Numerosos estudios sobre el tratamiento de la DM2 con análogos de IB de segunda generación han demostrado una

mayor duración de acción, menor variabilidad glucémica y menor hipoglucemia en comparación con los análogos de IB de primera generación^{17,18,19,20}.

Metaanálisis

Varios metaanálisis han evaluado esta comparación. En el metaanálisis de Díaz-Fernández *et al.*²¹, se incluyeron nueve estudios, con 3.977 pacientes adultos. En comparación con Gla-100, el uso de Gla-300 redujo la hipoglucemia nocturna confirmada un 19 % [RR = 0,81 (0,69, 0,95)] y la hipoglucemia nocturna clínicamente significativa un 25 % [RR = 0,75 (0,63, 0,91)]. Se observaron reducciones de los episodios de hipoglucemia nocturna clínicamente significativa en un 36 % [RR = 0,64 (0,42; 0,97)] en los pacientes con DM1. Se identificó una pequeña disminución de los niveles de HbA1c a favor de Gla-300 en la muestra agrupada [ES = -0,08 (IC del 95 %: -0,14; -0,01)].

En el metaanálisis de Twigg *et al.*²², se analizaron los ensayos clínicos EDITION 1, 2 y 3 de forma conjunta, tres estudios multicéntricos, aleatorizados, abiertos, de grupos paralelos, de fase 3a, de diseño similar, comparando el uso de Gla-300 con el de Gla-100, pero en personas con diferentes características: aquellos que recibían previamente insulina basal y prandial, los que tenían como tratamiento previo insulina basal + hipoglucemiantes orales, o los que no recibían ninguna insulina previa, respectivamente. Además, se analizaron diferentes subgrupos: edad (< 65 y ≥ 65 años), índice de masa corporal (IMC < 30 y ≥ 30 kg/m²), edad de inicio (< 40, 40-50 y > 50 años) y duración de la diabetes (< 10 y ≥ 10 años). Los criterios de resultado valorados fueron: HbA1c, hipoglucemia, cambio de peso corporal y dosis de insulina. La reducción de la HbA1c fue comparable entre las dos insulinas, en todos los subgrupos de pacientes. Se observó un menor riesgo de eventos hipoglucémicos nocturnos (0 a 6 de la mañana) o eventos graves con Gla-300 frente a Gla-100 en todos los subgrupos de pacientes.

En el metaanálisis de Ritzel *et al.*²³, las reducciones de HbA1c se mantuvieron mejor a lo largo de 12 meses con Gla-300 que con Gla-100 (-0,10 % [IC del 95 %: -0,18 a -0,02]; p = 0,0174). El riesgo de hipoglucemia confirmada (≤ 3,9 mmol/L) o grave fue un 15 % inferior con Gla-300 frente a Gla-100 por la noche (RR 0,85 [IC del 95 %: 0,77-0,92]) y un 6 % inferior en cualquier momento del día (RR 0,94 [IC del 95 %: 0,90-0,98]). Las tasas de hipoglucemia fueron un 18 % inferiores con Gla-300 frente a Gla-100 por la noche (RR 0,82 [IC del 95 %: 0,67-0,99]), pero comparables a cualquier hora del día. La HbA1c <7,0 % sin hipoglucemia

nocturna fue alcanzada por un 24 % más de participantes con Gla-300 que con Gla-100 (RR 1,24 [IC del 95 %: 1,03-1,50]). La hipoglucemia grave fue poco frecuente en ambos grupos de tratamiento.

Estudios clínicos

En esta sección se van a repasar los estudios clínicos realizados hasta la fecha con las insulinas glargina 100 U/ml (Gla-100) y glargina 300 U/ml (Gla-300).

Diferentes ensayos clínicos del programa EDITION^{24,25,26} compararon la eficacia y la seguridad de un análogo de IB de segunda generación (Gla-300) con un análogo de IB de primera generación (Gla-100) en un amplio grupo de adultos con DM2. Estos estudios demostraron la no inferioridad de Gla-300 en la reducción de HbA1c (criterio de valoración primario) con menos hipoglucemia, en particular hipoglucemia nocturna, en comparación con glargina 100 U/ml (Gla-100) (criterio de valoración secundario).

El estudio EDITION2²⁷ fue un ensayo clínico prospectivo comparando glargina 300 U/ml (Gla-300) y glargina 100 U/ml (Gla-100) en pacientes con DM2 tratados con insulina basal y antidiabéticos orales (sin sulfonilureas). Se observó con glargina 300 U/ml (Gla-300) una reducción significativa del 37 % en la tasa anual de hipoglucemia nocturna confirmada o grave (cociente de tasas 0,63 [IC del 95 %: 0,42-0,96]; p = 0,031), y menos participantes experimentaron algún evento hipoglucémico (RR 0,84 [IC del 95 %: 0,71-0,99]). El aumento de peso fue significativamente menor (-0,7 [IC del 95 %: -1,3 a -0,2] kg; p = 0,009).

El estudio EDITION 3^{28,29} analizó la eficacia y seguridad del uso de Gla-300 vs. Gla-100 en pacientes con DM2 tratados con antidiabéticos orales que requerían tratamiento con insulina por primera vez debido al mal control glucémico. Se observó una reducción a los 6 meses de seguimiento de la HbA1c de -1,42 % con Gla-300 y de -1,46 % Gla-100 sin diferencias significativas. Es decir, la eficacia fue similar con ambas insulinas. En cuanto a la seguridad, se observó a los 6 meses de tratamiento, comparando Gla-300 versus Gla-100, una reducción de hipoglucemias (<3 mmol/L) documentadas sintomáticas casi a la mitad, tanto a nivel nocturno (OR = 0,55; IC del 95 %: 0,28-1,07) como en cualquier momento del día (OR = 0,55; IC del 95 %: 0,35-0,85).

Un subestudio del programa EDITION demostró que la eficacia y seguridad de Gla-300 se mantuvieron incluso con una flexibilidad de ± 3h en el momento de administración³⁰.

El programa de estudios DELIVER estudió las propiedades de glargina 300 U/ml (Gla-300) en comparación con otras insulinas en la práctica clínica real mediante el estudio retrospectivo de cohortes.

El estudio DELIVER 2³⁰ comparó la eficacia, seguridad y uso de recursos sanitarios asociados al cambio de IB a Gla-300 en comparación con otras IB en pacientes con DM2 tratados previamente con IB y ADNI. Se observó una reducción de HbA1c comparable entre ambas cohortes. No obstante, la incidencia de hipoglucemia (15,4 % vs. 18,1 %; $p = 0,015$) fue significativamente inferior con Gla-300 y se observó una reducción del 32 % las hipoglucemias asociadas con hospitalización o visita a urgencias con Gla-300.

El estudio DELIVER Naïve³¹ comparó la eficacia y seguridad de Gla-300 y Gla-100 en pacientes con DM2 que comenzaban el tratamiento con insulina por primera vez. Durante el seguimiento de 6 meses, los pacientes tratados con glargina 300 U/ml (Gla-300) presentaron una mayor disminución de la HbA1c (-1,52 vs. -1,30; $p = 0,003$) y más pacientes alcanzaron una HbA1c < 7 % (25,0 % vs. 21,5 %; $p = 0,029$) y < 8 % (55,0 % vs. 49,2 %; $p = 0,002$); y HbA1c < 7 % sin hipoglucemia (21,9 % vs. 17,4 %; $p = 0,003$) y < 8 % sin hipoglucemia (49,1 % frente a 41,8 %; $p < 0,001$). Los pacientes que iniciaron el tratamiento con Gla-300 tuvieron una probabilidad similar o menor de sufrir hipoglucemia asociada a la hospitalización o a atención en el servicio de urgencias durante el seguimiento a los 3 y 6 meses.

ACHIEVE³² fue un estudio prospectivo en práctica clínica real de 12 meses de seguimiento que comparó la seguridad y eficacia de Gla-300 frente a los análogos de insulina basal de primera generación (Gla-100 o detemir), analizando la proporción de participantes que alcanzaron los objetivos individualizados de HbA1c sin hipoglucemia sintomática o grave documentada durante 6 meses. Este objetivo fue conseguido por el 31,3 % y el 27,9 % de los pacientes tratados con Gla-300 o IB de primera generación, respectivamente (OR 1,19; IC del 95 %: 1,01-1,39; $p = 0,03$). El 78,4 y 75,3 % de los pacientes no presentaron hipoglucemia sintomática o grave documentada (OR 1,19; IC del 95 %: 1,01-1,41). Los cambios en la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el peso y la dosis de análogos de BI fueron similares en ambos grupos.

En otro estudio retrospectivo realizado en España³³, en práctica clínica real, comparando Gla-300 y Gla-100 se observó que la dosis media al inicio del estudio fue de 0,19 U/kg/día, en ambas cohortes. Los pacientes que recibieron Gla-300 mostraron un aumento de la dosis media (U/kg/día) de 5,1, 10,3 y 12,8 %, a los 6, 12 y 18 meses, respectivamente, respecto a Gla-100. No hubo diferencias en el nivel de HbA1c ni en el peso.

Seguridad cardiovascular

ORIGIN (*Outcome Reduction with Initial Glargine Intervention*)³⁴ fue un estudio de diseño factorial 2x2, aleatorizado, multicéntrico realizado en 12.537 participantes con alto riesgo cardiovascular (CV) con alteración de la glucosa en ayunas (IFG) o alteración de la tolerancia a la glucosa (IGT) (12 % de los participantes) o con diabetes mellitus tipo 2 tratados con ≤ 1 antidiabético oral (88 % de los participantes). Los participantes fueron aleatorizados (1:1) para recibir insulina glargina ($n = 6.264$), titulada (ajustada) hasta alcanzar unos valores de glucemia en ayunas (FPG) ≤ 95 mg/dl (5,3 mM), o tratamiento estándar ($n = 6.273$). La primera de las dos variables principales de eficacia fue el tiempo transcurrido hasta la primera aparición de muerte CV, infarto de miocardio (IM) no mortal, o ictus no mortal y la segunda variable principal de eficacia fue el tiempo hasta la aparición de cualquiera de los primeros acontecimientos de la primera variable principal, o procedimientos de revascularización (coronaria, carótida o periférica) u hospitalización por insuficiencia cardíaca. La insulina glargina no alteró el riesgo relativo de enfermedad CV y mortalidad CV cuando se comparó con el tratamiento estándar. No existieron diferencias entre insulina glargina y el tratamiento estándar para las dos variables principales; ni para cualquier componente de la variable compuesta; para la mortalidad por cualquier causa; o para el resultado microvascular.

COMPARACIÓN ENTRE INSULINAS BASALES DE SEGUNDA GENERACIÓN

Diversos estudios se han publicado comparando ambas insulinas. Kisioglu *et al.*³⁵ observó una tasa de hipoglucemia y eficacia similares entre Gla-300 y degludec. En el estudio de Cindro *et al.*³⁶ no hubo diferencias significativas entre Gla-300 y degludec en cuanto a la reducción de los valores medios de glucosa y al coeficiente de variación. Ambas insulinas redujeron los triglicéridos y aumentaron las HDL sin diferencias significativas entre ellas.

El estudio de Tibaldi³⁷ en práctica clínica real en EE. UU., observó una mejora significativa de la HbA1c, mayor reducción de las tasas y de la probabilidad de hipoglucemia y un menor riesgo de interrupción del tratamiento con degludec frente a glargina 300 U/ml (Gla-300).

No obstante, el estudio BRIGHT³⁸ comparó a lo largo de 24 semanas la eficacia y seguridad de Gla-300 y degludec

en pacientes con DM2 que no habían recibido previamente insulina basal. Gla-300 y degludec proporcionaron una reducción glucémica y un riesgo de hipoglucemia comparables durante todo el periodo de estudio. Durante la fase de titulación (semanas 0-12) la incidencia (RR 0,74; IC del 95 %: 0,57 a 0,97) y tasa de hipoglucemias (RR 0,77; IC del 95 %: 0,62 a 0,96) fue significativamente inferior con Gla-300.

Recientemente, el estudio INRANGE³⁹ analizó en pacientes con DM1 un objetivo nuevo de control mediante el uso de MCG que fue el tiempo en rango, observando que un 52,7 % vs. 55,9 % alcanzaron el objetivo de control con este criterio sin diferencias entre ambos tratamientos. Las tasas de incidencia de hipoglucemias documentada durante 24 horas fueron también similares (74,4 vs. 82,2; NS). En definitiva, la mayoría de estudios apuntan que existen más similitudes que diferencias entre las propiedades de Gla-300 y degludec.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez-Guisasola F, Orozco-Beltrán D, Cebrián-Cuenca AM, Ruiz Quintero MA, Angullo Martínez E, Ávila Lachica L, Ortega Millán C, Caride Miana E, Navarro-Pérez J, Sagredo Pérez J, Barrot de la Puente J, Cos Claramunt FX. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2 [Management of hyperglycaemia with non-insulin drugs in adult patients with type 2 diabetes]. *Aten Primaria*. 2019 Aug-Sep;51(7):442-451. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2019.05.014. Epub 2019 Jul 15. PMID: 31320123; PMCID: PMC6836897.
2. Orozco-Beltrán D, Guillén-Mollá A, Cebrián-Cuenca AM, Navarro-Pérez J, Gil-Guillén VF, Quesada JA, Pomares-Gómez FJ, Lopez-Pineda A, Carratalá-Munuera C. Hospital admissions trends for severe hypoglycemia in diabetes patients in Spain, 2005 to 2015. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Jan;171:108565. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108565. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33242511.
3. Simon AC, DeVries JH. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Jun;13 Suppl 1:S103-8. doi: 10.1089/dia.2010.0251. Epub 2011 May 13. PMID: 21568722.
4. Madhu SV, Velmurugan M. Future of newer basal insulin. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 Mar;17(2):249-53. doi: 10.4103/2230-8210.109690. PMID: 23776897; PMCID: PMC3683199.
5. Simo R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol* 2013;29(1):4-11.
6. Cheng A, Patel D, Reid T, Wyne K. Differentiating Basal Insulin Preparations: Understanding How they Work Explains Why They Are Different. *Adv Ther* (2019) 36:1018-1030.
7. Girbés Borrás J, Escalada San Martín J, Mata Cases M et al. Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. Volume 65, Suplemento 1, 2018.
8. Mata-Cases M. Tipos de insulina. *Diabetes Práctica* 2017;08 (Supl Extr 4):1-24. doi: 10.26322/2013.7923.1505400425.03.
9. Insulina isófona humana PRB (NPH Humulina). Ficha técnica. Lilly. Versión 08/2020.
10. Mannucci E, Caiulo C, Naletto L, Madama G, Monami M. Efficacy and safety of different basal and prandial insulin analogues for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine*. 2021 Dec;74(3):508-517. doi: 10.1007/s12020-021-02889-6. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599695.
11. Insulina Glargina 100 U/mL (Lantus). Ficha técnica. Sanofi. Versión 01/12/2021.
12. Insulina detemir (Levemir). Ficha técnica. Novo Nordisk. Versión 12/07/2021.
13. Cheng AYY, Wong J, Freemantle N, Acharya SH, Ekinci E. The Safety and Efficacy of Second-Generation Basal Insulin Analogues in Adults with Type 2 Diabetes at Risk of Hypoglycemia and Use in Other Special Populations: A Narrative Review. *Diabetes Ther*. 2020 Nov;11(11):2555-2593. doi: 10.1007/s13300-020-00925-8. Epub 2020 Sep 25. PMID: 32975710; PMCID: PMC7547921.
14. Insulina glargina 300 U/ml (Toujeo). Ficha técnica. Sanofi. Versión 11/04/2022.
15. Insulina degludec (Tresiba). Ficha técnica. Novo Nordisk. Versión 5/04/2022.
16. Blonde L, Meneghini L, Peng XV, et al. Probability of achieving glycemic control with basal insulin in patients with type 2 diabetes in real-world practice in the USA. *Diabetes Ther*. 2018;9(3):1347-58.
17. Becker RH, Nowotny I, Teichert L, et al. Low withinand between-day variability in exposure to new insulin glargine 300 U/ml. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(3):261-7.
18. Bergenstal RM, Bailey TS, Rodbard D, et al. Comparison of insulin glargine 300 units/mL and 100 units/mL in adults with type 1 diabetes: continuous glucose monitoring profiles and variability using morning or evening injections. *Diabetes Care*. 2017;40(4):554-60.
19. Haahr H, Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(9):787-800.
20. Heise T, Nosek L, Böttcher SG, Hastrup H, Haahret H. Ultra-long-acting insulin degludec has a flat and stable glucose-lowering effect in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(10):944-50.
21. Díez-Fernández A, Cavero-Redondo I, Moreno-Fernández J, et al. Effectiveness of insulin glargine U-300 versus insulin glargine U-100 on nocturnal hypoglycemia and glycemic control in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Acta Diabetol*. 2019;56(3):355-64.

22. Twigg SM, Escalada J, Stella P, et al. Association of patient profile with glycemic control and hypoglycemia with insulin glargine 300 U/mL in type 2 diabetes: a post hoc patient-level meta-analysis. *Diabetes Ther.* 2018;9(5):2043-53.
23. Ritzel R, Roussel R, Giaccari A, Vora J, Brulle-Wohlhueter C, Yki-Järvinen H. Better glycaemic control and less hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL vs glargine 100 U/mL: 1-year patient-level meta-analysis of the EDITION clinical studies in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Mar;20(3):541-548. doi: 10.1111/dom.13105. Epub 2017 Oct 5. PMID: 28862801; PMCID: PMC5836995.
24. Riddle MC, Bolli GB, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using basal and mealtime insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 1). *Diabetes Care.* 2014;37(10):2755-62.
25. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL compared with glargine 100 U/mL in Japanese adults with type 2 diabetes using basal insulin plus oral anti-hyperglycaemic drugs (EDITION JP 2 randomised 12-month trial including 6-month extension). *Diabetes Metab.* 2017;43(5): 446-52.
26. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-43.
27. Yki-Järvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Maroccia M, Riddle MC. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1142-9. doi: 10.1111/dom.12532. Epub 2015 Sep 14. PMID: 26172084; PMCID: PMC5049622.
28. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab.* 2015;17(4):386-94.
29. Bolli GB, Wysham C, Fisher M, et al. A post-hoc pooled analysis to evaluate the risk of hypoglycaemia with insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) versus 100 U/mL (Gla-100) over wider nocturnal windows in individuals with type 2 diabetes on a basal-only insulin regimen. *Diabetes Obes Metab.* 2019;21(2):402-7.
30. Zhou F, Ye F, Berhanu P, et al. Real-world evidence concerning clinical and economic outcomes of switching to insulin glargine 300 units/mL vs other basal insulins in patients with type 2 diabetes using basal insulin. *Diabetes Obesity and metabolism.* 2018; 20:1293-1297.
31. Bailey TS, Zhou FL, Gupta RA, Preblick R, Gupta VE, Berhanu P, Blonde L. Glycaemic goal attainment and hypoglycaemia outcomes in type 2 diabetes patients initiating insulin glargine 300 units/mL or 100 units/mL: Real-world results from the DELIVER Naïve cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Jul;21(7):1596-1605. doi: 10.1111/dom.13693. Epub 2019 Apr 5. PMID: 30843339; PMCID: PMC6618106.
32. Meneghini LF, Sullivan SD, Oster G, Busch R, Cali AMG, Dauchy A, Gill J, Bailey TS. A pragmatic randomized clinical trial of insulin glargine 300 U/mL vs first-generation basal insulin analogues in insulin-naïve adults with type 2 diabetes: 6-month outcomes of the ACHIEVE Control study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Nov;22(11):2004-2012. doi: 10.1111/dom.14152. Epub 2020 Sep 3. PMID: 32729217; PMCID: PMC7692902.
33. Duque N, Artime E, Romera I, Lebrec J, Díaz S, Rubio M, Sicras-Mainar A, Carretero-Anibarro E, Mundet X, Gorgojo-Martínez JJ, Reviriego J. Real-World Use of Insulin Glargine U100 and U300 in Insulin-Naïve Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: DosInGlar Study. *Adv Ther.* 2021 Jul;38(7):3857-3871. doi: 10.1007/s12325-021-01773-z. Epub 2021 May 29. PMID: 34052987; PMCID: PMC8280027.
34. Lombard L, Distiller L, Aalbers J. ORIGIN trial shows safety and efficacy of insulin glargine: no adverse cardiovascular outcomes after a 6.2-year follow up of early insulin use. *Cardiovasc J Afr.* 2012 Jul;23(6):357-8. PMID: 23091824.
35. Kisioglu SV, Demir AS, Tufekci D, Emur Gunay Y, Coskun H, Ucuncu O, Nuhoglu I, Kocak M, Karakullukcu S, Ersoz HO. Clinical research of insulin glargine U300 basal-bolus therapy and insulin degludec/aspart co-formulation in type 2 diabetes mellitus: A real world experience. *Int J Clin Pract.* 2021 Sep;75(9):e14377. doi: 10.1111/ijcp.14377. Epub 2021 May 29. PMID: 34003539.
36. Cindro PV, Krnić M, Modun D, Smajić B, Vuković J. The differences between insulin glargine U300 and insulin degludec U100 in impact on the glycaemic variability, arterial stiffness and the lipid profiles in insulin naïve patients suffering from type two diabetes mellitus - outcomes from cross-over open-label randomized trial. *BMC Endocr Disord.* 2021 Apr 29;21(1):86. doi: 10.1186/s12902-021-00746-1. PMID: 33926446; PMCID: PMC8082786.
37. Tibaldi J, Hadley-Brown M, Liebl A, Haldrup S, Sandberg V, Wolden ML, Rodbard HW. A comparative effectiveness study of degludec and insulin glargine 300 U/mL in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2019 Apr;21(4):1001-1009. doi: 10.1111/dom.13616. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30552800; PMCID: PMC6590449.
38. Riddle M, Bolli G, Home P, et al. Efficacy and Safety of Flexible Versus Fixed Dosing Intervals of Insulin Glargine 300 U/ml in People with Type 2 diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol 18,4,2016.
39. Battelino T, Bosnyak Z, Danne T, Mukherjee B, Edelman S, Pilonget V, Choudhary P, Renard E, Bergenstal R. InRange: Comparison of the Second-Generation Basal Insulin Analogues Glargine 300 U/mL and Degludec 100 U/mL in Persons with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring-Study Design. *Diabetes Ther.* 2020 Apr;11(4):1017-1027. doi: 10.1007/s13300-020-00781-6. Epub 2020 Feb 25. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2020 Jul;11(7):1607-1608. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2020 Aug;11(8):1907-1908. PMID: 32100192; PMCID: PMC7136362.

La insulina basal en poblaciones especiales

Francisco Javier García Soidán

Médico de familia en el Centro de Salud de Porriño (Pontevedra)

RESUMEN

Dentro de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) existen multitud de subpoblaciones, algunas de ellas muy susceptibles a presentar un mal control y con un elevado riesgo de hipoglucemias, tales como son los pacientes frágiles, con enfermedad renal o poshospitalización, muchos de los cuales precisarán ser tratados con insulina basal para su adecuado control.

En relación con los pacientes frágiles, es muy importante detectar dicha condición, ya que la determinación de sus objetivos de control y su manejo terapéutico debe realizarse de un modo muy gradual, evitando al máximo la utilización de fármacos con elevado riesgo de provocar hipoglucemias. En este sentido, la insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) es una gran elección ya que presenta un menor número de hipoglucemias con una eficacia similar a las insulinas basales de 1.ª generación.

Otra situación que requiere un especial cuidado es la que se produce tras un alta hospitalaria en pacientes con DM2 que han requerido ser tratados con insulina, ya que en algunos casos esta podrá ser retirada, pero en otros será preciso mantenerla para alcanzar un adecuado control. La insulina Gla-300 posee estudios en los que se ha mostrado de gran utilidad en pacientes con DM2 mal controlados durante la hospitalización y tras recibir el alta.

Por último, los pacientes con enfermedad renal crónica son muy susceptibles a presentar un mal control glucémico y un elevado riesgo de hipoglucemias, por lo que su manejo terapéutico debe realizarse con una gran precaución, de un modo similar al de los pacientes frágiles, siendo la insulina Gla-300 una alternativa eficaz y con un bajo riesgo de presentar hipoglucemias.

Palabras clave: insulina basal, fragilidad, enfermedad renal, alta hospitalaria, glargina 300 U/ml (Gla-300).

INTRODUCCIÓN

A lo largo de la evolución de la DM2, los pacientes precisarán realizar sucesivos cambios terapéuticos dirigidos a alcanzar un buen control glucémico, ya que se ha demostrado que de ese modo consigue reducirse el desarrollo de complicaciones microvasculares. Además, también será preciso el control del resto de factores de riesgo cardiovascular, tales como la hipertensión arterial, la dislipemia y el abandono del tabaquismo con el fin de reducir el riesgo de todas las complicaciones.

En las etapas iniciales de la enfermedad se suele conseguir un buen control glucémico mediante el seguimiento de una alimentación saludable, la realización de ejercicio físico y el uso de fármacos antidiabéticos en monoterapia, pero, a medida que la enfermedad avanza, se hace necesaria la adición de más fármacos, debido a la progresiva reducción en la producción y liberación de insulina por parte de las células beta del páncreas,

por lo que en aquellos pacientes en los que la cantidad de insulina circulante es muy baja se precisará la adición de insulina al tratamiento que reciben¹.

La gran mayoría de los pacientes con DM2 suelen mantener una pequeña producción de insulina, por lo que en la mayor parte de los casos, se conseguirá un buen control mediante el tratamiento con una dosis diaria de insulina basal, conjuntamente con antidiabéticos orales, y tan solo un pequeño porcentaje de pacientes preciarán el uso de insulina rápida para controlar las hiperglucemias posprandiales².

En la actualidad contamos con varios tipos de insulinas basales, entre las que queremos destacar las de segunda generación, ya que presentan múltiples ventajas, tales como su mayor duración de acción, menor variabilidad y menor riesgo de

provocar hipoglucemias, lo cual ayuda a mejorar el control de los pacientes con una menor incidencia de efectos adversos y una mayor satisfacción y calidad de vida³.

En este artículo desarrollaremos los beneficios de la insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) en aquellos pacientes que se encuentran en una situación desfavorable, que los hace muy susceptibles a presentar un mal control y que tienen un elevado riesgo de presentar hipoglucemias, tales como son los pacientes frágiles, con enfermedad renal o tras el alta de un ingreso hospitalario.

MANEJO DE INSULINA BASAL EN EL PACIENTE FRÁGIL

Es importante saber cuándo estamos delante de un paciente frágil con diabetes, ya que conforman un grupo de pacientes muy vulnerable a la hora de sufrir efectos adversos e interacciones farmacológicas, debido a su menor capacidad de respuesta funcional ante la presencia de hipo e hiperglucemia. A lo que debemos añadir que muchos de ellos presentan, además, pluripatología, polifarmacia y diferentes grados de dependencia, que los hace altamente susceptibles a una baja adherencia terapéutica y a errores en la administración del tratamiento⁴.

En pacientes frágiles nuestro primer objetivo es la identificación de su situación de fragilidad, para lo que precisaremos realizar una valoración geriátrica integral, mediante una anamnesis y exploración física adecuadas; y la ejecución de varios cuestionarios elaborados con dicha finalidad, que resumimos en la Tabla 1. Esta valoración se debe de realizar en todos los pacientes de edad avanzada, siendo imprescindible en aquellos pacientes en los que sospechamos la existencia de fragilidad, debido a la presencia de pluripatología, polimedicación, algún grado de dependencia o de deterioro cognitivo.

Dado que son pacientes con una expectativa de vida reducida el objetivo de control glucémico es habitualmente más laxo

que en el resto de pacientes, recomendándose alcanzar un nivel de HbA1c entre el 7,6 y el 8,5 %⁴.

En relación con el manejo de insulina en el paciente frágil se recomienda comenzar por una dosis baja, en torno al 0,1 U/kg/día, de un análogo de insulina basal, preferentemente de segunda generación (Gla-300 o degludec)⁵, que posteriormente se titulará aumentando su dosis en 2 U cada 3 días hasta que la glucemia en ayunas sea inferior a los 150 mg/dl⁶.

En el paciente frágil debe evitarse el uso de pautas de insulina complejas con insulina rápida o con insulina premezclada, debido a que estas presentan un riesgo muy elevado de hipoglucemia, con el consiguiente riesgo de sufrir arritmias, accidentes o caídas que reducen en gran medida la calidad y cantidad de vida de los pacientes (Figura 1)⁶.

Entre las insulinas basales que podemos utilizar con el paciente frágil destaca sobre todas ellas la insulina Gla-300, ya que en múltiples estudios ha demostrado una elevada eficacia y una excelente seguridad, con un riesgo de hipoglucemias muy bajo (Tabla 2).

En este sentido disponemos del estudio de Yale, que incluyó a los pacientes de edad avanzada de los ensayos clínicos EDITION 1, 2 y 3, en los que se comparaba el uso de insulina Gla-100 versus insulina Gla-300, observándose una reducción de hipoglucemias nocturnas confirmadas o graves en el grupo tratado con insulina Gla-300 (riesgo relativo [IC del 95 %]; 0,62 [0,43 a 0,89])⁷.

En el ensayo clínico SENIOR, realizado con pacientes con DM2 mayores de 65 años con un mal control glucémico, se obtuvo un resultado similar al comparar el riesgo de desarrollo de hipoglucemias de insulina Gla-100 frente a insulina Gla-300, observándose una reducción de la tasa de hipoglucemias sintomáticas en los pacientes tratados con insulina Gla-300, especialmente en aquellos mayores de 75 años (riesgo relativo [IC del 95 %]; 0,45 [0,25 a 0,83])⁸.

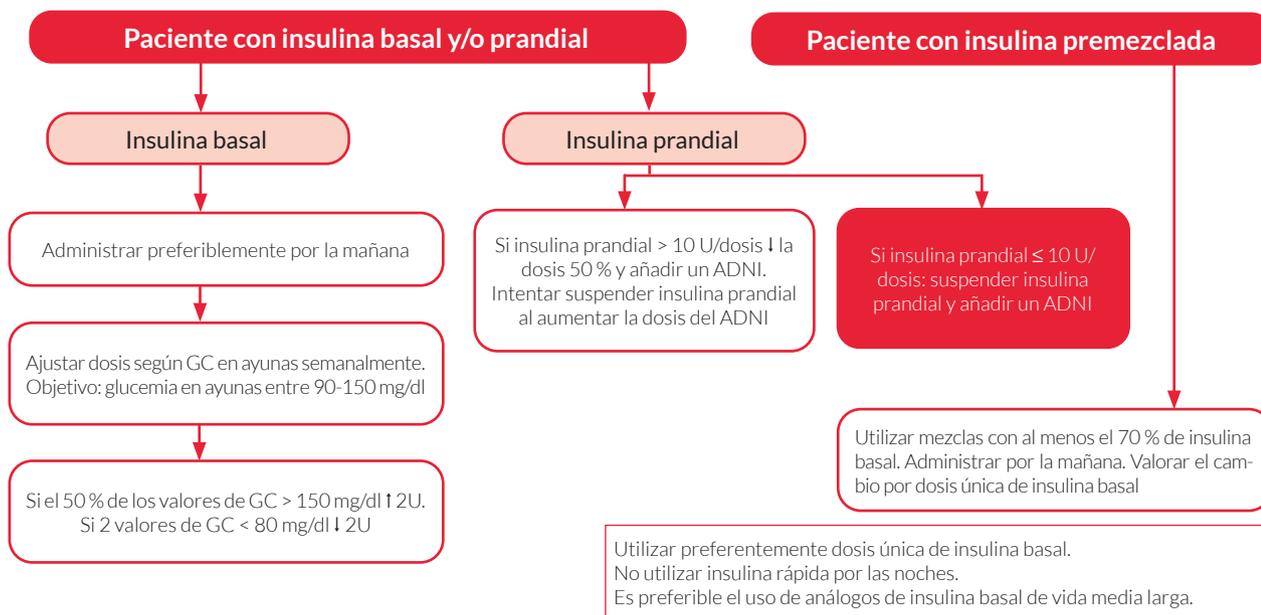
Tabla 1. Herramientas útiles para el diagnóstico de fragilidad.

- Criterios de fragilidad de Fried.
- Índice de Barthel para valorar las actividades básicas de la vida diaria.
- Índice de Lawton y Brody para valorar las actividades instrumentales de la vida diaria.
- Test de Pfeiffer para valorar el estado cognitivo.
- Escala de depresión geriátrica de Yesavage para valorar el estado afectivo.
- Escala de valoración socio-familiar de Gijón para determinar el riesgo social.

Deberían realizarse en todos aquellos pacientes con sospecha de fragilidad, dependencia o deterioro cognitivo.

Fuente: Elaboración propia.

Figura 1. Algoritmo de manejo de insulina en pacientes mayores de 75 años.



GC: glucemia capilar; ADNI: antidiabético no insulínico.
Fuente: Modificado de ADA⁶.

Por otra parte, en el estudio en vida real DELIVER 3 se observó un menor número de hipoglucemias que precisaron ser atendidas en urgencias o con ingreso hospitalario, en los pacientes de edad avanzada, tras el cambio de una insulina de primera generación por insulina Gla-300 (riesgo relativo [IC del 95 %]; 0,59 [0,37 a 0,90])⁹.

Por último, en un subestudio del estudio BRIGHT que comparaba los resultados de eficacia y seguridad de las dos insulinas basales de segunda generación, insulina Gla-300 frente a insulina degludec en pacientes de edad avanzada, se observó una mayor reducción de HbA1c en los pacientes mayores de 70 años junto con una disminución numérica de hipoglucemias

Tabla 2. Beneficios de insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) en pacientes mayores.

	Metaanálisis de ECA a nivel del paciente	ECA	Datos de vida real (RWE) ³
	Edition 1, 2 y 3: pacientes de edad avanzada	Senior	Deliver 3
Control glucémico	Gla-300 proporcionó un control glucémico comparable a Gla-100	Gla-300 proporcionó un control glucémico comparable a Gla-100	El cambio a Gla-300 en pacientes de edad avanzada se asoció a un control glucémico comparable a insulinas basales de 1.ª generación
Hipoglucemia	Menor riesgo de hipoglucemia nocturna	Menor riesgo de hipoglucemia sintomática documentada en cualquier momento del día, especialmente en los pacientes de ≥ 75 años	Menor riesgo de hipoglucemia asociada a urgencias y/u hospitalización

ECA: ensayos clínicos aleatorizados; Gla-100: insulina glargina 100 U/ml; Gla-300: insulina glargina 300 U/ml; HbA1c: hemoglobina glicosilada; RWE: vida real (*real world evidence*).
Fuente: Elaboración propia.

en las primeras 12 semanas en los pacientes tratados con insulina Gla-300¹⁰.

Por todo lo anterior, podemos considerar la insulina Gla-300 como una excelente opción en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus y fragilidad.

MANEJO DE LA INSULINA BASAL TRAS UN INGRESO HOSPITALARIO

Una situación que merece especial atención en relación con el manejo de insulina basal es la que se produce tras el alta hospitalaria, en aquellos pacientes con DM2 que precisaron la terapia insulínica durante su ingreso.

Muchos pacientes con DM2 que presentan un buen control con antidiabéticos no insulínicos pueden precisar el uso de insulina en el caso de necesitar un ingreso hospitalario, ya que se hace imprescindible su empleo ante diversas situaciones que requieren ser tratadas a nivel hospitalario como son: infección grave o sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral, insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda³.

Tras el alta hospitalaria, la mayoría de los pacientes podrán volver a ser tratados con la terapia que recibían previamente al ingreso, por lo que se les podrá retirar la insulina, pero en algunos casos tendrán que continuar con ella: si persiste la causa que la ha hecho necesaria o si el control glucémico previo al ingreso no era el adecuado.

Es por ello preciso que en las primeras visitas tras el ingreso se valore la necesidad de continuar con la terapia insulínica. Como norma general podemos recomendar que es posible su retirada, cuando la dosis total de insulina que recibe el paciente es menor de 0,3 UI/día, y es poco probable que podamos retirarla si su dosis es mayor a esta cifra³.

En el estudio COBALTA, realizado con pacientes con DM2 que fueron ingresados, y que presentaban mal control glucémico previo al ingreso a pesar de recibir tratamiento con antidiabéticos y/o insulinas basales de primera generación, se les administró durante el ingreso un tratamiento intensivo con insulina Gla-300 y bolos de insulina rápida; y tras el alta

fueron tratados con insulina Gla-300 conjuntamente con otros antidiabéticos, consiguiéndose una gran mejoría en el control glucémico a los seis meses tras el ingreso (reducción media [DE], -1,6 %[-1,1 %]; $p < 0,001$). De lo que podemos concluir que la insulina Gla-300 es una terapia muy útil en pacientes con DM2 mal controlados durante la hospitalización y tras recibir el alta¹¹.

MANEJO DE INSULINA BASAL EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL

Actualmente, cerca de un 30 % de los pacientes con DM2 padecen algún grado de enfermedad renal¹², por lo que debemos realizar un diagnóstico precoz de la misma, debido a que se requiere un manejo específico con el fin de ralentizar la progresión de la enfermedad renal, y también por la especial precaución que se debe tener con el uso del tratamiento antidiabético, debido a la necesidad del ajuste de su dosis, como consecuencia de la eliminación por vía renal de muchos de ellos, así como por el mayor riesgo de hipoglucemias que presentan estos pacientes. Por ello, la instauración y titulación del tratamiento con insulina debe hacerse de manera similar a los pacientes frágiles².

En relación al tratamiento con insulina basal, debemos indicar, en primer lugar, que no existe contraindicación para la utilización de ningún tipo de insulina basal en pacientes con diabetes y enfermedad renal, sin embargo, en lo referente al riesgo de hipoglucemias que presentan cada una de ellas, cabe indicar que este es menor con la utilización de las insulinas de segunda generación, y más concretamente con insulina Gla-300, ya que en un metaanálisis de los estudios EDITION 1-3 se observó que los beneficios en seguridad de insulina Gla-300 con respecto a insulina Gla-100 se mantienen independientemente del grado de filtrado glomerular¹³. También se ha podido objetivar en un subanálisis del estudio BRIGHT, que incluía a los pacientes con enfermedad renal, una mayor reducción de HbA1c en los pacientes con enfermedad renal moderada o grave que recibieron insulina Gla-300 (reducción media [IC del 95 %] -0,43 % [-0,74 a -0,12 %]) en comparación a los que recibieron insulina degludec, siendo similar en ambos grupos el riesgo de hipoglucemia¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nathan DM. Clinical practice. Initial management of glycemia in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2002 Oct 24;347(17):1342-9. doi: 10.1056/NEJMcp021106.
2. Artola Menéndez S, Mata Cases M. Algoritmo de insulinización de la DM2 redGDPS 2022. *Diabetes práctica 2022: 2(Supl Extr 2):1-30.* doi: 10.52102/diabetpract/algoritmo/art1.
3. García Soidán FJ, Martínex Baladrón A. Manejo de insulina en personas con diabetes tipo 2. Disponible en Fisterra: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/manejo-insulina-diabetes-tipo-2/>
4. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Mediavilla Bravo JJ, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2018 Mar-Apr;53(2):89-99. doi: 10.1016/j.j.regg.2017.12.003.
5. Grupo de Diabetes, Obesidad y Nutrición de la Sociedad Española de Medicina Interna. Actualización 2023 para el tratamiento de la DM2. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/algoritmo2023dm2.pdf>
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023 Jan 1;46(Suppl 1):S1-S292.
7. Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, Sinclair AJ, Trescoli C, Cahn A, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 2020 Apr;46(2):110-118. doi: 10.1016/j.diabet.2018.10.002.
8. Ritzel R, Harris SB, Baron H, Florez H, Roussel R, Espinasse M, et al. A Randomized Controlled Trial Comparing Efficacy and Safety of Insulin Glargine 300 Units/mL Versus 100 Units/mL in Older People With Type 2 Diabetes: Results From the SENIOR Study. *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1672-1680. doi: 10.2337/dc18-0168.
9. Bailey TS, Wu J, Zhou FL, Gupta RA, Menon AA, Berhanu P, et al. Switching to insulin glargine 300 units/mL in real-world older patients with type 2 diabetes (DELIVER 3). *Diabetes Obes Metab.* 2019 Nov;21(11):2384-2393. doi: 10.1111/dom.13818.
10. Bolli GB, Cheng A, Charbonnel B, Aroda VR, Westerbacka J, Bosnyak Z, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec 100 U/mL in older participants in the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Jul;23(7):1588-1593. doi: 10.1111/dom.14372.
11. Pérez A, Carrasco-Sánchez FJ, González C, et al. Efficacy and safety of insulin glargine 300 U/mL (Gla-300) during hospitalization and therapy intensification at discharge in patients with insufficiently controlled type 2 diabetes: results of the phase IV COBALTA trial. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001518. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001518.
12. Rodríguez-Poncelas A, Garre-Olmo J, Franch-Nadal J, Díez-Espino J, Mundet-Tuduri X, Barrot-De la Puente J, Coll-de Tuero G; RedGDPS Study Group. Prevalence of chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes in Spain: PERCEDIME2 study. *BMC Nephrol.* 2013 Feb 22;14:46. doi: 10.1186/1471-2369-14-46.
13. Escalada FJ, Halimi S, Senior PA, Bonnemaire M, Cali AMG, Melas-Melt L, Karalliedde J, Ritzel RA. Glycaemic control and hypoglycaemia benefits with insulin glargine 300 U/mL extend to people with type 2 diabetes and mild-to-moderate renal impairment. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Dec;20(12):2860-2868. doi: 10.1111/dom.13470.
14. Haluzik M, Cheng A, Müller-Wieland D, Westerbacka J, Bosnyak Z, Lauand F, et al. Differential glycaemic control with basal insulin glargine 300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Aug;22(8):1369-1377. doi: 10.1111/dom.14043.

Diabetes y nuevas tecnologías

Ana M.^a Cebrián Cuenca

Médico de familia Centro de Salud Cartagena Casco, Cartagena (Murcia)

RESUMEN

La hemoglobina glicada (HbA1c), hasta ahora patrón de oro para evaluar el control de la diabetes, presenta limitaciones en su uso y no refleja las excursiones glucémicas, la variabilidad glucémica (VG), ni los episodios de hipoglucemia o hiperglucemia. Desde hace años, se viene recomendando el uso de la monitorización continua de la glucemia (MCG) conjuntamente con la HbA1c, con el objetivo de evaluar el control glucémico y que seamos capaces de ajustar los tratamientos, sobre todo con insulina, basándonos en esos datos. El presente artículo describe la importancia de la variabilidad glucémica y repasa cómo interpretar el análisis del perfil AGP (perfil glucémico ambulatorio).

Palabras clave: variabilidad glucémica, hemoglobina glicada, tiempo en rango, coeficiente de variación, perfil glucémico ambulatorio.

IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD Y DEL COEFICIENTE DE VARIACIÓN

La hemoglobina glicada (HbA1c) refleja la media de glucosa de los 2-3 últimos meses y se relaciona con la aparición y progresión de complicaciones tanto micro como macrovasculares. La HbA1c es una medida indirecta de la glucemia media y, como tal, está sujeta a limitaciones, como ocurre con cualquier prueba de laboratorio.

Durante mucho tiempo se la ha considerado el patrón de oro para evaluar el control glucémico, sin embargo, sabemos que tiene ciertas limitaciones y su valor no refleja las excursiones glucémicas, las cuales aumentan el riesgo de hipo e hiperglucemias. La HbA1c se ve afectada por factores no glucémicos, como la vida media de los glóbulos rojos, el origen étnico y algunas enfermedades agudas o crónicas intercurrentes (anemia, insuficiencia renal, etc.). Las transfusiones de sangre recientes, el uso de fármacos que estimulan la eritropoyesis, la enfermedad renal terminal o el embarazo, pueden dar lugar a discrepancias entre la HbA1c y la glucemia media real del paciente.

La HbA1c no proporciona una medida de la variabilidad glucémica o la hipoglucemia. En pacientes propensos a la variabilidad glucémica, especialmente las personas con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 con deficiencia grave de insulina, el control glucémico se evalúa mejor mediante la combinación

de los resultados de monitorización continua de glucemia (MCG) y la HbA1c.

A diferencia de la medición de la HbA1c, el uso de la MCG permite la observación directa de las excursiones glucémicas y los perfiles diarios, que pueden informar sobre decisiones terapéuticas y/o modificaciones del estilo de vida.

La MCG también permite evaluar la variabilidad de la glucosa e identificar patrones de hipo e hiperglucemia.¹

VARIABILIDAD GLUCÉMICA

El concepto de variabilidad glucémica (VG) hace referencia a la fluctuación de los niveles de glucosa a lo largo de un período de tiempo. Tiene dos dimensiones principales: la amplitud, asociada con la magnitud de las excursiones glucémicas, y el tiempo, que identifica la duración de las fluctuaciones y la frecuencia con la que ocurren.

La VG es un predictor consistente del riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia. Para que resulte útil en la práctica clínica, la VG debe ser fácilmente medible e interpretable. Se mide con el

coeficiente de variación (%CV). El punto de corte establecido para diferenciar entre diabetes estable e inestable es 36 % y el objetivo es tener un CV \leq 36 % (diabetes estable, es decir, poca variabilidad).¹⁻³

MONITORIZACIÓN CONTINUA DE LA GLUCEMIA

La monitorización continua de la glucemia (MCG) está mejorando rápidamente el control de la diabetes mellitus y cada vez son mayores las evidencias para usarla. Con la llegada de las nuevas tecnologías, la MCG ha evolucionado rápidamente tanto en precisión como en asequibilidad. La MCG puede ser útil para orientar la terapia nutricional y la actividad física, prevenir la hipoglucemia y medicación. La MCG es especialmente importante para las personas con diabetes tratadas con insulina para controlar y prevenir la hipo y la hiperglucemia. Las personas que reciben tratamientos intensivos con insulina (inyecciones diarias múltiples o terapia con bomba de insulina) deben evaluar los niveles de glucosa antes de las comidas y los tentempiés, a la hora de acostarse, ocasionalmente después de las dietas, antes de la actividad física así como cuando sospechan hipoglucemia o hiperglucemia, es aquí donde el uso de la MCG es especialmente útil.²⁻³

En este artículo repasamos los conceptos necesarios para una correcta interpretación de la MCG.

EL PERFIL AMBULATORIO DE GLUCEMIA (AGP)

En febrero de 2019, el congreso de ATTD reunió a un grupo internacional de médicos, investigadores y personas con diabetes mellitus con el objetivo de definir unos objetivos claros en relación con los parámetros de MCG para que profesionales y pacientes puedan trabajar juntos y alcanzarlos.⁵

El grupo identificó un total de 10 parámetros de MCG que tienen mayor relevancia clínica y deben ser considerados en la toma de decisiones (Tabla 1).

El grupo además recomendó el uso del informe AGP (perfil ambulatorio de glucemia) como plantilla estandarizada para la presentación y visualización de los datos de MCG, que, además de las variables anteriormente mencionadas, debería contar con una gráfica del perfil glucémico de 14 días como componente integral para la toma de decisiones clínicas.

El informe AGP permite condensar en una página todos los valores de glucosa recogidos por el sensor cada minuto durante

el periodo de tiempo seleccionado (por lo general, de 14 días) (Figura 1).

Este informe consta de tres partes. En la parte superior del informe se da la estadística y los objetivos de la glucosa y tiempo en rango; en la parte media tenemos la curva de glucosa ambulatoria y, en la parte inferior, los perfiles de glucosa diarios.

En el gráfico o curva AGP, vemos todos los valores de glucosa de los 14 días compactados (organizados por frecuencia de más a menos frecuentes en cada momento del día) a lo largo de las 24 horas de un día. Con este *día tipo* podemos ver las tendencias de hipo e hiperglucemia y la variabilidad, facilitando la identificación de patrones y así tomar decisiones sobre el tratamiento.

Tabla 1. Métricas estandarizadas de la MCG para la atención clínica.

1. Número de días que se lleva el dispositivo CGM (se recomiendan 14 días).
2. Porcentaje de tiempo que el dispositivo CGM está activo (se recomienda el 70 % de los datos de 14 días)
3. Glucosa media
4. Indicador de gestión de la glucosa
5. Variabilidad glucémica (%CV) objetivo \leq 36%*
6. TAR: % de lecturas y tiempo > 250 mg/dl: hiperglucemia nivel 2
7. TAR: % de lecturas y tiempo 181-250 mg/dl: hiperglucemia nivel 1
8. TIR: % de lecturas y tiempo 70-180 mg/dl: en rango
9. TBR: % de lecturas y tiempo 54-69 mg/dl: hipoglucemia nivel 1
10. TBR: % de lecturas y tiempo < 54 mg/dl: hipoglucemia nivel 2

MCG: monitorización continua de glucosa; CV: coeficiente de variación; TAR: tiempo por encima de rango; TBR: tiempo por debajo de rango; TIR: tiempo en rango. *Algunos estudios sugieren que los objetivos de %CV más bajos (< 33 %) proporcionan una protección adicional frente a la hipoglucemia para las personas que reciben insulina o sulfonilureas.

Fuente: Adaptado de Battelino⁵.

EL TIEMPO EN RANGO

El TIR (Tiempo en Rango) ayuda a evaluar de forma visual el control glucémico de los pacientes más allá de la HbA1c mostrando el porcentaje de lecturas y el tiempo que pasan dentro y fuera del rango objetivo establecido. Refleja mejor las excursiones glucémicas que la HbA1c y aporta información de los cambios en la glucosa a corto plazo.

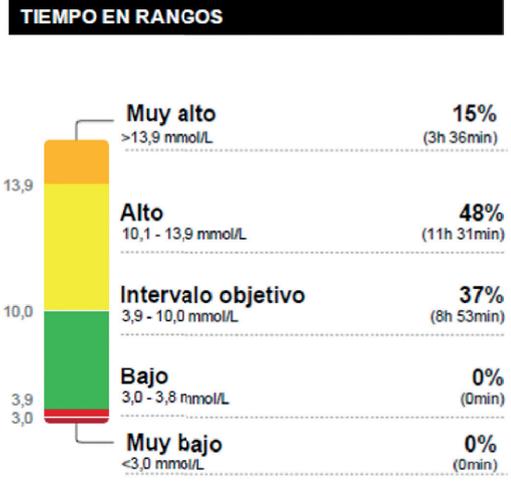
Figura 1. Informe AGP obtenido de LibreView.

Informe AGP

15 febrero 2023 - 1 marzo 2023 (15 Días)

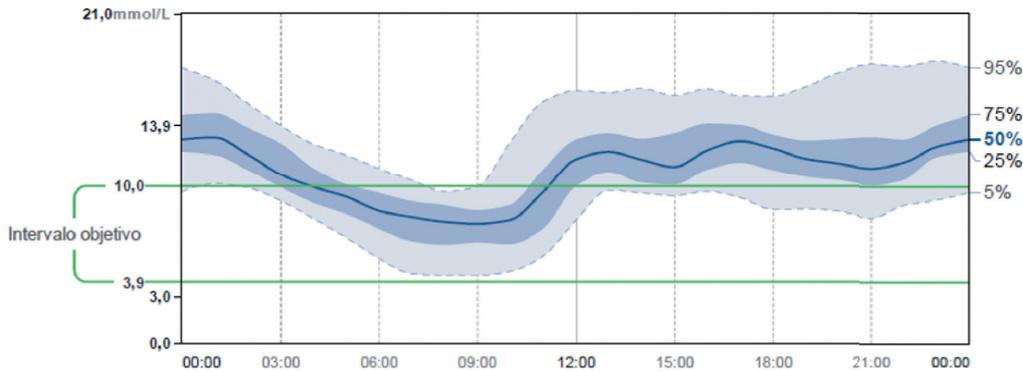
LibreView

ESTADÍSTICA Y OBJETIVOS DE GLUCOSA	
15 febrero 2023 - 1 marzo 2023 15 Días	
El sensor de tiempo está % activo 100%	
Rangos y objetivos para Diabetes de tipo 1 o tipo 2	
Rangos de glucosa	Objetivos % de lecturas (Hora/Día)
Intervalo objetivo 3,9-10,0 mmol/L	Mayor que 70% (16h 48min)
Por debajo 3,9 mmol/L	Menor que 4% (58min)
Por debajo 3,0 mmol/L	Menor que 1% (14min)
Por encima 10,0 mmol/L	Menor que 25% (6h)
Por encima 13,9 mmol/L	Menor que 5% (1h 12min)
Cada 5% de aumento en el tiempo en el rango (3,9-10,0 mmol/L) es clínicamente beneficioso.	
Glucosa promedio	11,0 mmol/L
Indicador de gestión de glucosa (GMI)	8,0% o 64 mmol/mol
Variabilidad de la glucosa	26,4%
Definido como porcentaje del coeficiente de variación (%CV)	



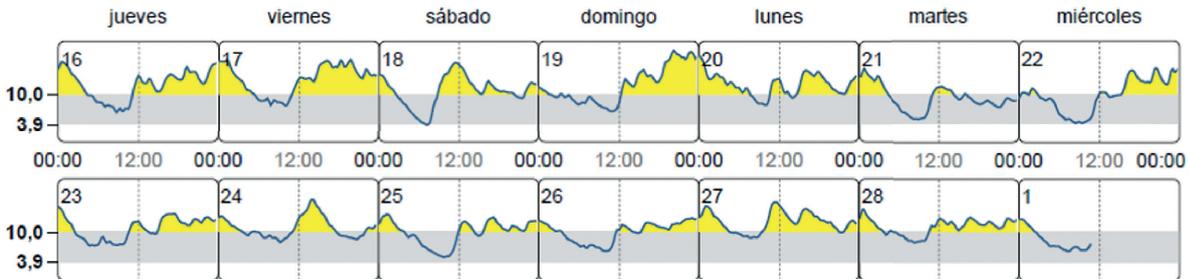
PERFIL DE GLUCOSA AMBULATORIO (AGP)

AGP es un resumen de valores de glucosa del periodo de informe, con mediana (50%) y otros percentiles mostrados como si ocurriesen en un solo día.



PERFILES DE GLUCOSA DIARIOS En los últimos 14 días. Consulte el informe del resumen semanal para ver más días.

Cada perfil diario representa un periodo de medianoche a medianoche con la fecha mostrada en la esquina superior izquierda.



Fuente: Adaptado de Battelino⁵.

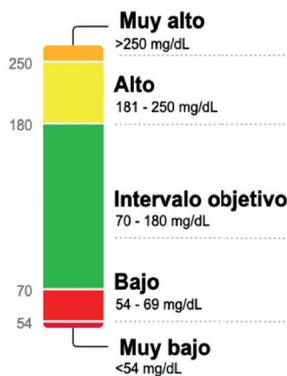
Cada incremento del 5 % del TIR se asocia con beneficios clínicamente significativos⁴. Es por este motivo que el grupo identificó unos puntos de corte en relación con el tiempo transcurrido por debajo, dentro y por encima de los intervalos de glucemia objetivo generales que se consideraron los valores recomendados a alcanzar (Figura 2).

Además, estas recomendaciones también fueron adaptadas a diversas poblaciones que requieren una atención especial (edad avanzada/alto riesgo, embarazo), como se muestra en la Figura 3.

El TIR es también una medida muy útil para evaluar la eficacia y seguridad de las insulinas. Un reciente estudio utilizó el TIR basado en la monitorización continua de la glucosa (MCG) como criterio de valoración de la eficacia

para comparar los análogos de insulina basal de segunda generación, insulina glargina 300 U/ml (Gla-300) e insulina degludec 100 U/ml (IDeg-100) en adultos con DM1. En este estudio multicéntrico, donde 343 participantes fueron aleatorizados a Gla-300 y 171 a IDeg-100, se demostró la no inferioridad de Gla-300 frente a IDeg-100 para el criterio de valoración primario (porcentaje de TIR ≥ 70 a ≤ 180 mg/dl) y concluyen que Gla-300 es no inferior a IDeg-100 en personas con DM1, con perfiles de hipoglucemia y seguridad comparables⁶. Otro estudio observacional, multicéntrico, en vida real, con personas con DM1, también demuestra que la eficacia y seguridad de Gla-300 fue comparable en términos de MCG a IDeg-100, aunque Gla-300 presentó un perfil glucémico nocturno ligeramente mejor⁷.

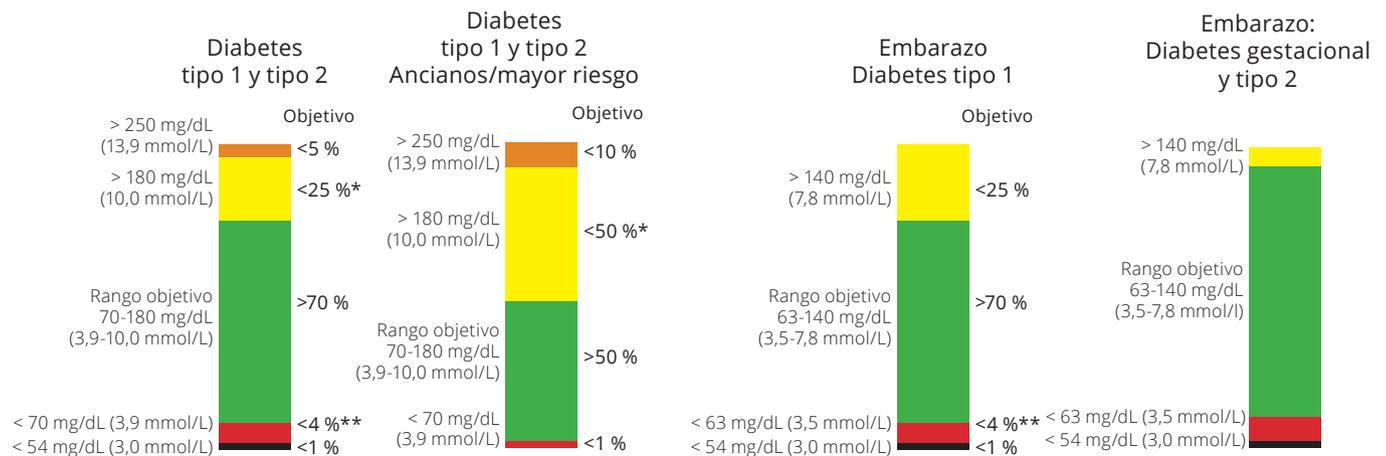
Figura 2. Valores de MCG recomendados.



Hiperglucemia nivel 2 <5 %	Tiempo por encima de rango <25 %
Hiperglucemia nivel 1	
Tiempo en rango >70 %	
Hipoglucemia nivel 1	Tiempo por debajo de rango <4 %
Hipoglucemia nivel 2 <1 %	

Fuente: Adaptado de Battelino⁵.

Figura 3. Valores de MCG recomendados para pacientes con DM1, DM2, pacientes mayores y embarazo.



* Incluye porcentajes de valores > 250 mg/dL (13,9 mmol/L).
 ** Incluye porcentajes de valores > 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Fuente: Adaptado de Battelino⁵.

RECOMENDACIONES ADA 2023 SOBRE EL USO DE MCG²

Las recomendaciones sobre monitorización glucémica de la última actualización de los *Standards of Medical Care* de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) incluyen:

1. Informes de glucosa estandarizados, de una sola página, de los dispositivos de monitorización de glucosa (MCG), como el perfil de glucosa ambulatorio, deben considerarse un resumen estándar para todos los dispositivos CGM. Grado de recomendación E.
2. El tiempo en rango se asocia con el riesgo de complicaciones microvasculares y puede utilizarse para la evaluación del control glucémico. Además, el tiempo por debajo del intervalo y el tiempo por encima del rango son parámetros útiles para la evaluación del plan de tratamiento. Grado de recomendación C.
3. Se recomienda un objetivo de HbA1c para muchos adultos (no en embarazadas) de < 7% sin hipoglucemia significativa. Grado de recomendación A.
4. Si se utiliza el perfil ambulatorio de glucosa se recomienda el mismo objetivo para la mayoría de personas adultas (no en embarazadas) es un tiempo en rango > 70 % con tiempo por debajo del rango < 4 % y tiempo con glucemia < 54 mg/dl < 1 %.
5. Para las personas frágiles o con alto riesgo de hipoglucemia, se recomienda un objetivo de > 50 % de tiempo en rango con < 1 % de tiempo por debajo del intervalo se recomienda. Grado de recomendación B.
6. En función del criterio del profesional sanitario y las preferencias del paciente, la consecución de niveles de HbA1c inferiores al objetivo del 7% puede ser aceptable e incluso beneficioso si es posible sin hipoglucemia significativa u otros efectos adversos del tratamiento. Grado de recomendación B.
7. Objetivos de HbA1c menos estrictos (como HbA1c < 8 %) pueden ser apropiados para pacientes con esperanza de vida limitada o cuando los daños del tratamiento son mayores que los beneficios. Los profesionales de la salud deben considerar la posibilidad de la desintensificación del tratamiento para reducir el riesgo de hipoglucemia en pacientes con objetivos de HbA1c inadecuados. Grado de recomendación B.
8. Debemos reevaluar los objetivos glucémicos basándose en criterios individualizados. Grado de recomendación E.
9. Establecer un objetivo glucémico durante las consultas es probable que mejore los resultados de los pacientes. Grado de recomendación E.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holt RIG, DeVries JH, Hess-Fischl A, et al. The management of type 1 diabetes in adults. A Consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2021;44:2589-2625.
2. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association, 6. Glycemic Targets: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023;46(Supplement_1):S97-S110.
3. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, Collins BS, Hilliard ME, Isaacs D, Johnson EL, Kahan S, Khunti K, Leon J, Lyons SK, Perry ML, Prahalad P, Pratley RE, Seley JJ, Stanton RC, Gabbay RA; on behalf of the American Diabetes Association, 7. Diabetes Technology: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care* 1 January 2023;46(Supplement_1):S111-S127.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, Bosi E, Buckingham BA, Cefalu WT, Close KL, Cobelli C, Dassau E, Hans DeVries J, Donaghue KC, Dovc K, Doyle FJ, Garg S, Grunberger G, Heller S, Heinemann L, Hirsch IB, Hovorka R, Jia W, Kordonouri O, Kovatchev B, Kowalski A, Laffel L, Levine B, Mayorov A, Mathieu Ch, Murphy HR, Nimri R, Nørgaard K, Parkin CG, Renard E, Rodbard D, Saboo B, Schatz D, Stoner K, Urakami T, Weinzimer SA, Phillip M; Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 1 August 2019;42(8):1593-1603. <https://doi.org/10.2337/dci19-0028>.
5. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care* 2019;42:1593-1603.
6. Battelino T, Danne T, Edelman SV, Choudhary P, Renard E, Westerbacka J, Mukherjee B, Pilorget V, Coudert M, Bergenstal RM. Continuous glucose monitoring-based time-in-range using insulin glargine 300 units/ml versus insulin degludec 100 units/ml in type 1 diabetes: The head-to-head randomized controlled InRange trial. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Feb;25(2):545-555. doi: 10.1111/dom.14898. Epub 2022 Nov 14. PMID: 36263928.
7. Conget I, Mangas MA, Morales C, Caro J, Giménez M, Borrell M, Delgado E. Effectiveness and Safety of Insulin Glargine 300 U/ml in Comparison with Insulin Degludec 100 U/ml Evaluated with Continuous Glucose Monitoring in Adults with Type 1 Diabetes and Suboptimal Glycemic Control in Routine Clinical Practice: The OneCARE Study. *Diabetes Ther*. 2021 Nov;12(11):2993-3009. doi: 10.1007/s13300-021-01153-4. Epub 2021 Oct 2. PMID: 34599749; PMCID: PMC8519995.

Educación terapéutica en diabetes asociada a la MCG

Olga Gómez Ramón

Enfermera consultora experta en diabetes de la Xarxa Sanitaria, Social y Docente de Santa Tecla, Tarragona

RESUMEN

Tal como hemos adelantado en el artículo dedicado a la diabetes y las nuevas tecnologías, tanto la variabilidad glucémica (VG) como el informe AGP, nos permiten obtener información de la persona que hasta ahora no disponíamos como la glucemia intersticial y la información 24 horas, es aquí donde será muy importante realizar una educación terapéutica adecuada e individualizada a la persona.

Palabras clave: educación terapéutica, monitorización continua de la glucosa.

Entre las tecnologías, una de las más importantes que se ha desarrollado para ayudar a las personas con diabetes mellitus es la monitorización continua de la glucosa (MCG). Para realizar la MCG es imprescindible un dispositivo que mida constantemente los niveles de glucosa en líquido intersticial y transmita la información a un receptor, que puede ser un teléfono móvil o el lector que aporta el dispositivo. Esto significa que las personas con diabetes pueden conocer en tiempo real cómo su organismo está procesando la glucosa y, por tanto, tomar medidas para mantener sus niveles de glucosa en sangre en un rango óptimo.

La MCG también ayuda a los profesionales a determinar los patrones de glucemia de una persona con diabetes mellitus y ajustar su tratamiento de manera efectiva.

La educación terapéutica en diabetes es esencial para el manejo adecuado de esta enfermedad crónica. Esta educación proporciona a las personas las herramientas y el conocimiento necesario para manejar la patología de manera efectiva y evitar complicaciones a corto y largo plazo.

Tal como expone la ADA (American Diabetes Association), hay cuatro momentos críticos, en los cuales se ha de incidir en la educación terapéutica para poder adquirir, repasar las habilidades y mejorar la adherencia al tratamiento.¹

Estos momentos son:

- El diagnóstico.
- Anualmente y/o cuando no se alcanzan los objetivos del tratamiento.

- Cuando existen complicaciones en su implementación (médicos, físicos o psicosociales).
- Cuando existen cambios vitales en la persona con diabetes.

Cuando la MCG se combina con educación terapéutica estructurada, individualizada e intervenciones conductuales, ha demostrado una mejora en los resultados glucémicos y psicosociales en comparación con la utilización de la MCG sola.²

La educación terapéutica estructurada debe estar centrada en la persona, familia y/o sistema de apoyo y esta mejora la participación y adherencia al tratamiento.³

La educación terapéutica asociada a la MCG es importante. La MCG es una herramienta tecnológica relativamente nueva que puede ser intimidante para algunas personas con diabetes mellitus, ya que proporciona una gran cantidad de información sobre los niveles de glucosa y las tendencias, lo que puede ser difícil de interpretar y utilizar de manera efectiva sin la formación adecuada.

Mediante la hemoglobina glicada (HbA1c) y la MCG podemos establecer un control glucémico de la persona con diabetes. Hasta ahora, la HbA1c era el valor analítico de referencia para valorar el control glucémico, con la aparición de la monitorización de glucosa podemos hablar de tiempo en rango (TIR) e indicador de gestión de glucemia (GMI).¹

Como muestran los estudios, un uso > 70 % de MCG en los últimos 14 días se correlaciona con 3 meses de parámetros de glucemias y puede servir como sustituto de la HbA1c.

Tabla 2. Características de los sistemas de MCG existentes más relevantes, en *real time* (rtMCG) y de escaneo intermitente (isMCG).

	Dexcom ONE®	Dexcom G6®	Freestyle libre 2®	Freestyle libre 3®	Menarini Glucomen day®	Medtronic Guardian 4®	Eversense E3
							
Tipo de inserción	Transcutánea	Transcutánea	Transcutánea	Transcutánea	Transcutánea	Transcutánea	Implantable
Zona de inserción	Brazo, abdomen, nalgas (niños)	Brazo, abdomen, nalgas (niños)	Brazo	Brazo	Abdomen o lados inferiores del abdomen	Brazo, abdomen, nalgas (niños)	Brazo
Duración del sensor	10 días sensor y 3 meses el transmisor	10 días sensor y 3 meses el transmisor	14 días	14 días	14 días sensor y 5 años el transmisor	6 días sensor y 1 año el transmisor	6 meses
Conectividad	Bluetooth	Bluetooth	Nfc	Nfc	Bluetooth	Bluetooth	Bluetooth
Dispone de receptor	Sí	Sí	Sí	No	Sí	No	No
Calibración capilar	No	No	No	No	Sí	No	Sí
Web interpretación datos	Clarity	Clarity	LibreView	LibreView	Glucolog, diasend	Carelink connect	DMS Eversense
APP de lectura	Dexcom one	Dexcom G6	FreeStyle LibreLink	FreeStyle Libre3	Glucomen day	Guardian Connect	Eversense CGM
Seguidores	No	Dexcom share Dexcom follow	FreeStyle LibreLink up	FreeStyle LibreLink up	Glucolog web	Carelink personal	Eversense NOW
Alertas	<ul style="list-style-type: none"> Alerta de glucosa baja Alerta de glucosa alta 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta de nivel bajo Alerta de nivel bajo urgente inminente (predictiva) Alerta de nivel bajo de glucosa Alerta de nivel alto de glucosa 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta de glucosa baja Alerta de glucosa alta Alerta de pérdida de señal 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta de glucosa baja Alerta de glucosa alta Alerta de pérdida de señal 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta de urgente baja Alerta glucosa baja Alerta glucosa alta Alerta glucosa decreciente Alerta glucosa creciente Alerta nivel bajo previsto (predictiva) 	<ul style="list-style-type: none"> Alerta alta Alerta baja Alerta índice de cambio Tiempo de recordatorio 	<ul style="list-style-type: none"> Cuando no es posible muestra glucosa Glucosa baja Relativa a predicciones de glucosa baja y fuera de rango Alerta relativa a glucosa alta Alerta predictiva de glucosa alta y fuera de rango Alerta relativa a problemas menos críticos Alerta de carga
Enlaces a otros dispositivos	Capuchón inteligente	Capuchón inteligente	Pluma inteligente	Pluma inteligente		Pluma inteligente	Apple Watch
Interferencias medicamentos	Paracetamol o acetaminofén en dosis superiores de 1gr c/6 horas Hidroxiurea	Paracetamol o acetaminofén en dosis superiores de 1gr c/6 horas Hidroxiurea	Ácido salicílico Ácido ascórbico	Ácido salicílico Ácido ascórbico	Altas concentraciones de paracetamol, ácido ascórbico, ácido úrico y otras sustancias reductoras	Paracetamol	Tetraciclinas

Fuente: Elaboración propia basada en información extraída de los documentos técnicos de cada sistema de monitorización continua de glucosa⁷.

El TIR se correlaciona con el riesgo de complicaciones microvasculares, mientras que el tiempo por encima de rango (TAR) y el tiempo por debajo de rango (TBR) son parámetros válidos para las decisiones sobre el plan terapéutico.

La MCG aporta mucha información, pero hay que tener en cuenta que al ser una medición intersticial continua puede interferir con algunos fármacos de uso habitual.

Para poder realizar un proceso de educación para MCG, debemos tener en cuenta:

1. El sensor de glucosa intersticial tiene diferentes componentes: sensor, transmisor y receptor, estos pueden estar en un solo dispositivo o constar de dos piezas, también tienen una duración de tiempo diferente según el modelo.
2. Una vez insertado el sensor, se ha de proceder a la vinculación y posterior descarga de valores
3. Se deben interpretar los informes procedentes de las lecturas del sensor
4. Es necesario pactar con la persona con diabetes mellitus en función de los datos obtenidos.

La calibración puede ser necesaria o no. Nos referimos a calibración cuando es necesario introducir el valor de la glucemia capilar en receptor del MCG.

Existe un *retardo* o *decalaje* entre los registros de la glucemia capilar y la glucemia intersticial, los datos de la glucemia intersticial pueden tener un retardo de entre 5 y 10 minutos respecto a la glucemia capilar.

Actualmente, los dispositivos de MCG tienen alarmas tanto de hipoglucemia como de hiperglucemia, las cuales se detallan en la tabla y, además, con el valor de la glucemia intersticial se refleja una flecha de tendencia la cual nos informa de la dirección y la velocidad de aumento o disminución de la glucemia. En la Tabla 2 se muestran las características de los sistemas de MCG existentes más relevantes, en *real time* (rtMCG) y de escaneo intermitente (isMCG).

Toda esta información es muy importante para maximizar el beneficio del uso de MCG, aunque requiere de tiempo, experiencia y práctica para poder tomar decisiones y así aumentar su adherencia al tratamiento. Todo esto solo será posible si ha realizado una buena educación terapéutica.⁶

BIBLIOGRAFÍA

1. ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, Bannuru RR, Brown FM, Bruemmer D, et al. Facilitating Positive Health Behaviors and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care*. 12 de diciembre de 2022;46(Supplement_1):S68-96.
2. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: A randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract*. Febrero de 2022;184:109209.
3. Rutten GEHM, Van Vugt H, de Koning E. Person-centered diabetes care and patient activation in people with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. Diciembre de 2020;8(2):e001926.
4. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. Agosto de 2019;42(8):1593-603.
5. American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. enero de 2020;43(Suppl 1):S66-76.
6. Aleppo G, Laffel LM, Ahmann AJ, Hirsch IB, Kruger DF, Peters A, et al. A Practical Approach to Using Trend Arrows on the Dexcom G5 CGM System for the Management of Adults With Diabetes. *J Endocr Soc*. 1 de diciembre de 2017;1(12):1445-60.
7. Gómez Ramón O, Sanz Vela N, Álvarez Hermida A, García Soidán J, et al. Guía del Abordaje integral del paciente con DM2 en enfermería y medicina. Sep 2021 RedGDPS. Disponible en: <https://www.redgdps.org/abordaje-integral-del-paciente-con-dm2/>