

Federación Mexicana de Diabetes. Estados Unidos Mexicanos

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE LAS INSULINAS EN LA DIABETES MELLITUS

*Clementina Rebollo Avendaño*¹.

INTRODUCCIÓN

Durante las últimas décadas la prevalencia mundial de la Diabetes mellitus (DM) ha aumentado de forma alarmante.¹ Un mayor número de enfermos implica forzosamente el desarrollo de medicamentos hipoglucemiantes para lidiar con los estados alterados de la utilización periférica de los glúcidos y de resistencia a la influencia de la insulina, y la paliación de las complicaciones de la enfermedad.² El descubrimiento de la insulina como la hormona responsable de la utilización celular de la glucosa, y su aplicación en la práctica clínica para el control de la hiperglucemia crónica, ha significado un importante avance en el tratamiento de la DM.³

El médico de primer contacto es el encargado del tratamiento hipoglucemiante en la mayoría de las personas diagnosticadas con DM. Por lo tanto, es en esta área donde se debe centrar la preparación y el entrenamiento del personal médico y paramédico para el correcto tratamiento de la DM, y la prevención de las complicaciones. El uso de la insulina implica entonces una curva de aprendizaje, pero cuya pendiente puede ser modificada con el apoyo de herramientas educativas.

Desde la puesta a disposición de los equipos médicos de los primeros extractos porcinos de insulina los esfuerzos de los investigadores y desarrolladores se han concentrado en mejorar las propiedades farmacológicas de las insulinas.³ Como resultado de ello, actualmente las preparaciones disponibles de insulinas son proteínas humanas que se obtienen mediante técnicas de ingeniería genética.⁴ En fecha más reciente, han surgido los análogos de la insulina que pueden administrarse solos o combinados.

El control de los estados pre- y post-pandrial de la hiperglucemia es el objetivo fundamental de la insulino terapia. Por ello, y si se tienen en cuenta los objetivos del tratamiento actual de la DM, la insulina es la única terapia aprobada para tratar a los pacientes diagnosticados con Diabetes tipo 1 (DMT1), mientras que se considera una alternativa cada vez más usada en las personas con Diabetes tipo 2 (DMT2). En consecuencia, se hace necesario recurrir a diversos tipos y esquemas de insulinas para un adecuado control metabólico de la enfermedad.

Sobre la historia de la insulina

Fueron Banting y Best quienes, por primera vez en 1921, aislaron la insulina a partir de extractos de páncreas de perros.⁵ Este logro les valió el Premio Nobel de Medicina y Fisiología en 1923, reconocimiento que fue compartido con John Macleod y James Bertram Collip.

¹ Médico. Especialista de Primer Grado en Medicina Familiar.

Inmediatamente, el 12 de Enero de 1922, fue administrada la primera dosis de insulina purificada de páncreas de cerdos en un paciente diabético en el Hospital General de Toronto (Canadá).⁶

En los siguientes años se mejoraron las técnicas de aislamiento y purificación de la insulina, lo que ciertamente contribuyó a la mejor tolerancia de la preparación hormonal. Sin embargo, la insulina administrada tenía una corta vida media, y eran entonces necesarias múltiples inyecciones al día para el control de la hiperglucemia. Hagedorn *et al.* (1936)⁷ descubrieron que la vida media, y con ello, la actividad biológica de la insulina, podían prolongarse con la adición de diversas proteínas básicas (como la protamina proveniente del salmón). Se originaba así la insulina NPH (por *Neutral Protamin Hagedorn*): la primera insulina de acción intermedia que le permitió al diabético dormir con seguridad durante toda la noche. En ese mismo año Scott y Fisher demostraron que la adición de zinc también podía prolongar la vida media de la insulina.⁸⁻⁹

En un inicio las insulinas eran de origen animal, y se obtenían de extractos bovinos y porcinos. El desarrollo de técnicas de ingeniería genética en los 1970s hizo posible la síntesis de insulina a partir de la secuencia nucleotídica propia del ser humano, dando lugar así a las insulinas semisintéticas y biosintéticas.¹⁰⁻¹² En los últimos años han aparecido los análogos de la insulina, en los que la estructura aminoacídica nativa (léase también original) de la proteína se modifica para mejorar sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.¹³

Sobre la estructura y las propiedades fisiológicas de la insulina

La insulina es una proteína de 51 aminoácidos que se disponen en dos cadenas polipeptídicas α (21 aminoácidos) y β (30 aminoácidos) unidas entre sí por 2 puentes disulfuro.¹⁴⁻¹⁵ La cadena α exhibe un tercer puente disulfuro intracatenario. La insulina es sintetizada por las células β de los islotes de Langerhans del páncreas endocrino como preproinsulina: un polipéptido monocatenario. Una vez sintetizada, el segmento señal N-terminal de la preproinsulina es retirado para originar la proinsulina. A continuación, de la molécula restante se elimina el péptido C:* un segmento de 31 aminoácidos que conecta las cadenas α y β , y la estructura primaria de la hormona queda formada.

La insulina recién sintetizada se almacena en las células β pancreáticas en forma de hexámeros estabilizados en presencia de iones Zn^{+2} . Una vez liberados hacia la circulación, los hexámeros se diluyen en el torrente sanguíneo, y se separan en los monómeros constituyentes: las formas activas de la hormona. En el hígado y el riñón los monómeros de insulina suprimen la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Rebasados estos órganos, la insulina monomérica alcanza el músculo esquelético y el tejido adiposo para ejercer sus funciones biológicas.

La secreción fisiológica de la insulina tiene dos componentes diferentes: uno basal continuo en el tiempo, y otro agudo que es desencadenado por la hiperglucemia postprandial.¹⁶ En las personas sanas, inmediatamente después de la ingestión de los alimentos, la insulina se secreta desde el páncreas hacia la circulación portal y, de esta manera, contribuye a la internalización de la glucosa liberada durante la digestión. Durante el período de ayunas (léase también interprandial), la insulina basal desempeña un papel crucial para evitar la hipoglucemia en ayunas.

* En condiciones naturales, la insulina nativa y el péptido C se liberan en cantidades equimoleculares. El diagnóstico diferencial de la DMT1 se apoya en la falla en determinar la presencia del péptido C en muestras problemáticas.

Dentro de los efectos fisiológicos de la insulina se encuentran la internalización de la glucosa y la deposición de la misma en forma de glucógeno.¹⁷ La insulina también bloquea la gluconeogénesis hepática y la liberación hacia la sangre. Además, la insulina promueve la lipogénesis y la deposición de los triglicéridos formados en el tejido adiposo. Similarmente, la insulina favorece la síntesis y recambio de proteínas en el músculo esquelético, y el crecimiento lineal.¹⁸

Tipos de insulinas

Hasta el momento se disponen tanto de insulinas regulares como de análogos de la insulina. Las insulinas regulares (léase también no modificadas) se corresponden con la estructura aminoacídica nativa de la hormona. Por su parte, en los análogos de la insulina la secuencia aminoacídica ha sido modificada convenientemente para lograr un comportamiento farmacocinético y farmacodinámico deseado en términos de la rapidez de acción una vez inyectada, y el máximo efecto sobre la hiperglucemia postprandial sin que el paciente sufra complicaciones del uso de los mismos.

De acuerdo con la duración del efecto hipoglucemiante, las preparaciones de insulina pueden clasificarse adicionalmente como de duración larga, ultralarga, intermedia, corta, y ultracorta.³ El efecto hipoglucemiante de las insulinas regulares se inicia entre 30 – 60 minutos después de la inyección subcutánea, el efecto máximo se alcanza cerca de las 2 horas, y se prolonga durante 6 – 8 horas.

La administración de la insulina regular dependerá de las glucemias antes de cada comida principal. Si el caso es de cifras séricas disminuidas, se recomienda ingerir alimentos y después aplicarse la dosis prescrita de insulina. Por el contrario, si se comprueban cifras séricas elevadas, entonces es conveniente aplicar la insulina media hora antes de la comida.

Los análogos de la insulina de duración rápida aparecieron para ofrecer un tiempo de acción más inmediato, un tiempo más rápido también en alcanzar el pico máximo de acción, y un menor tiempo de duración para evitar hipoglucemias tardías, optimizando así la sinergia entre la administración del análogo y el inicio y duración de la comida.¹⁹ Las modificaciones hechas en la molécula nativa de insulina permiten una rápida disociación de los hexámeros. Los análogos de insulina de duración rápida tienen un inicio del efecto a los 10 minutos de la inyección, y un pico a los 30 minutos, con una duración entre 4 – 6 horas. La inyección puede hacerse al iniciarse la comida, o incluso justo después. Desafortunadamente, la efectividad terapéutica de los análogos de la insulina de acción corta se ve limitada por el costo de las formulaciones.

La coprecipitación de la insulina regular con protamina ha permitido la obtención de una insulina neutral (NPH) de duración intermedia.²⁰ También se tiene un análogo de la insulina de duración intermedia como la insulina NPL (*Neutral Protamine Lispro*) mediante la coprecipitación de la insulina regular con el análogo de la insulina *LisPro*. Con ambas preparaciones la acción hipoglucemiante se inicia entre 2 – 4 horas después de la inyección, el pico ocurre entre 4 – 10 horas, y el efecto hipoglucemiante se prolonga durante 10 – 14 horas. La insulina NPH se puede aplicar 2 ó 3 veces al día para proporcionar la “insulina basal”, pero tiene el inconveniente de producir frecuentemente hipoglucemia tardía, y suele presentar variaciones en su absorción. El bajo costo de la insulina NPH hace de ella una opción muy atractiva para la insulino terapia.

Tabla 1. Análogos de la insulina. Modificaciones químicas introducidas en la secuencia aminoacídica nativa. Las modificaciones introducidas afectan la disposición de la hormona en forma de hexámeros y la solubilidad en el punto de administración subcutáneo.

Análogo de la insulina	Modificación química introducida
Insulina <i>LisPro</i>	Cadena β : Posición 28: Se sustituye la prolina con lisina Cadena β : Posición 29: Se sustituye la lisina con prolina
Insulina <i>Aspart</i>	Cadena β : Posición 28: Se sustituye la prolina con ácido aspártico
Insulina <i>GluLisine</i>	Cadena β : Posición 3: Se sustituye la lisina con asparagina Cadena β : Posición 29: Se sustituye la lisina vía un puente con glutamina
Insulina <i>Glargine</i>	Cadena α : Posición 21: La asparagina es sustituida por una glicina Cadena β : Se añaden dos moléculas de arginina al extremo C-terminal
Insulina <i>Determir</i>	Cadena β : Posición 30: Se retira la treonina Cadena β : Posición 29: Se añade a la lisina presente una molécula de ácido mirístico: un ácido graso de 14 átomos de carbono
Insulina <i>Degludec</i>	Cadena β : Posición 30: Se retira la treonina Cadena β : Posición 29: Se añade a la lisina (vía un puente con ácido glutámico) una molécula de un ácido graso de 16 átomos de carbono que termina en un grupo carboxilo

Fuente: Modificado de: Referencia [3].

Los análogos de insulina de larga duración fueron la solución farmacológica a la emulación de la secreción pancreática basal de la hormona.²¹ La insulina *Glargine* se incluye dentro de este grupo.²² El efecto hipoglucemiante dura hasta 24 horas, con lo que el riesgo de hipoglucemia se reduce notablemente. En virtud de la duración del efecto hipoglucemiante, la insulina *Glargine* se administra una sola vez al día en personas adultas. En los niños y adolescentes podrían ser necesarias hasta dos aplicaciones de *Glargine*. El costo de la preparación (3 – 4 veces mayor respecto de la insulina NPH) impide su uso más amplio.

La insulina *Determir* se distingue por la afinidad a la albúmina presente en los estratos subcutáneos de la piel y los circulantes en la sangre, lo que sirve para prolongar su vida media.²³ El efecto hipoglucemiante de la insulina *Determir* dura entre 12 – 16 horas, y se incrementa con el uso de dosis mayores. La insulina *Determir* se administra dos veces al día. Al igual que ocurre con la insulina *Glargine*, el costo de la preparación *Determir* es también elevado.

Más recientemente ha salido al mercado la insulina *Degludec*, que tiene dentro de sus principales características una duración ultralenta (> 24 horas), es estable, y sin picos de actividad.²⁴⁻²⁵ Estas propiedades le confieren un perfil extendido de seguridad con un menor riesgo de hipoglucemias nocturnas, sin que ello afecte al control glucémico, que es similar al obtenido con la insulina *Glargine*. En pacientes con DMT2, la insulina *Degludec* podría administrarse en intervalos de dosis flexibles de 8 – 40 horas. El costo elevado de la preparación sigue siendo la principal desventaja para una mayor utilización de este tipo de insulina.

Tabla 2. Tipos de insulinas. Propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Duración del efecto hipoglucemiante	Tipo de insulina	Tiempo de acción	Pico máximo	Tiempo de duración del efecto
Ultralarga				
Análogos de la insulina	<i>Degludec</i>	No relevante	No se observa un pico pronunciado	42 horas
Larga				
Análogos de la insulina	<i>Determir</i>	No relevante	No se observa un pico pronunciado	12 – 16 horas
	<i>Glargine</i>	No relevante	No se observa un pico pronunciado	24 horas
Intermedia				
Insulinas regulares neutras	NPH <i>Neutral</i> <i>Protamine</i> <i>Hagedorn</i>	1 – 2 horas	2 – 8 horas	14 – 24 horas
Análogos de la insulina	NPL <i>Neutral</i> <i>Protamine</i> <i>Lispro</i>	No relevante	2 – 3 horas	24 horas
Corta				
Insulinas regulares	Insulinas regulares	30 – 60 minutos	2 – 4 horas	5 – 8 horas
Rápida				
Análogos de la insulina	<i>Lispro</i>	15 – 30 minutos	0.5 – 2.5 horas	0 – 5 horas
	<i>Aspart</i>	15 minutos	1 – 3 horas	3 – 5 horas
	<i>Gulisine</i>	12 – 30 minutos	1.5 horas	5 horas
Ultrarrápida	<i>Aspart Faster</i>	16 – 20 minutos	1.5 – 2.2 horas	5 – 7 horas

Fuente: Modificado de: Referencia [3].

Sobre las mezclas de insulinas

El control glucémico en la DM implica la combinación de preparaciones de insulinas que proporcionen tanto una respuesta rápida a la glucosa liberada después de las comidas, como el aseguramiento de una secreción basal interpancreática que prevenga la ocurrencia de hipoglucemias. Para ello, el esquema insulínico prevé la mezcla de una insulina de rápida duración que se administraría antes de las comidas con otra de duración intermedia que protegería al sujeto de hipoglucemias en el período interpancreático. El mismo efecto terapéutico se lograría con una preparación farmacológica que contenga ambos tipos de insulinas en el mismo contenedor (sea éste el vial de almacenamiento o la pluma de inyección).

Las mezclas de insulinas pueden componerse con insulinas regulares, no modificadas.²⁶ En una mezcla muy difundida, la insulina NPH (de duración intermedia) se combina (se mezcla) con una insulina de duración rápida en una proporción establecida como, por ejemplo, 70/30. Esta presentación es de acción dual. La insulina de duración rápida cubriría la hiperglucemia postprandial, mientras que la insulina de duración intermedia aseguraría la euglucemia durante el resto del día. Para el mejor control glucémico, se recomienda que esta mezcla se administre entre 30 – 45 minutos antes de la ingestión de alimentos.

También se dispone de mezclas de análogos de la insulina.²⁶ La administración de estas premezclas dos veces al día no puede lograr un control glucémico tan adecuado como con la terapia insulínica intensiva, pero tales mezclas pueden ser especialmente útiles para aquellos pacientes que consideren la terapia intensiva demasiado “exhaustiva”, o bien en pacientes DMT2 acostumbrados a regímenes insulínicos más simples, o bien cuando otra persona diferente del enfermo tiene que administrar la insulina (como familiares, enfermeras, y cuidadores).

Tabla 3. Mezclas de insulinas. Descripción, composición y duración de la acción hipoglucemiante.

Presentación	Descripción	Duración de la acción
Mezcla 75/25	Insulina <i>LisPro Protamine</i> : 75 % Insulina <i>LisPro</i> : 25 %	94 minutos
Mezcla 50/50	Insulina <i>LisPro Protamine</i> : 50 % Insulina <i>LisPro</i> : 50 %	81 minutos
Mezcla 70/30	Insulina <i>Aspart Protamine</i> : 70 % Insulina <i>Aspart</i> : 30 %	162 minutos
Mezcla 70/30	Insulina <i>Degludec</i> ; 70 % Insulina <i>Aspart</i> : 30%	72 minutos

Fuente: Modificado de: Referencia [3].

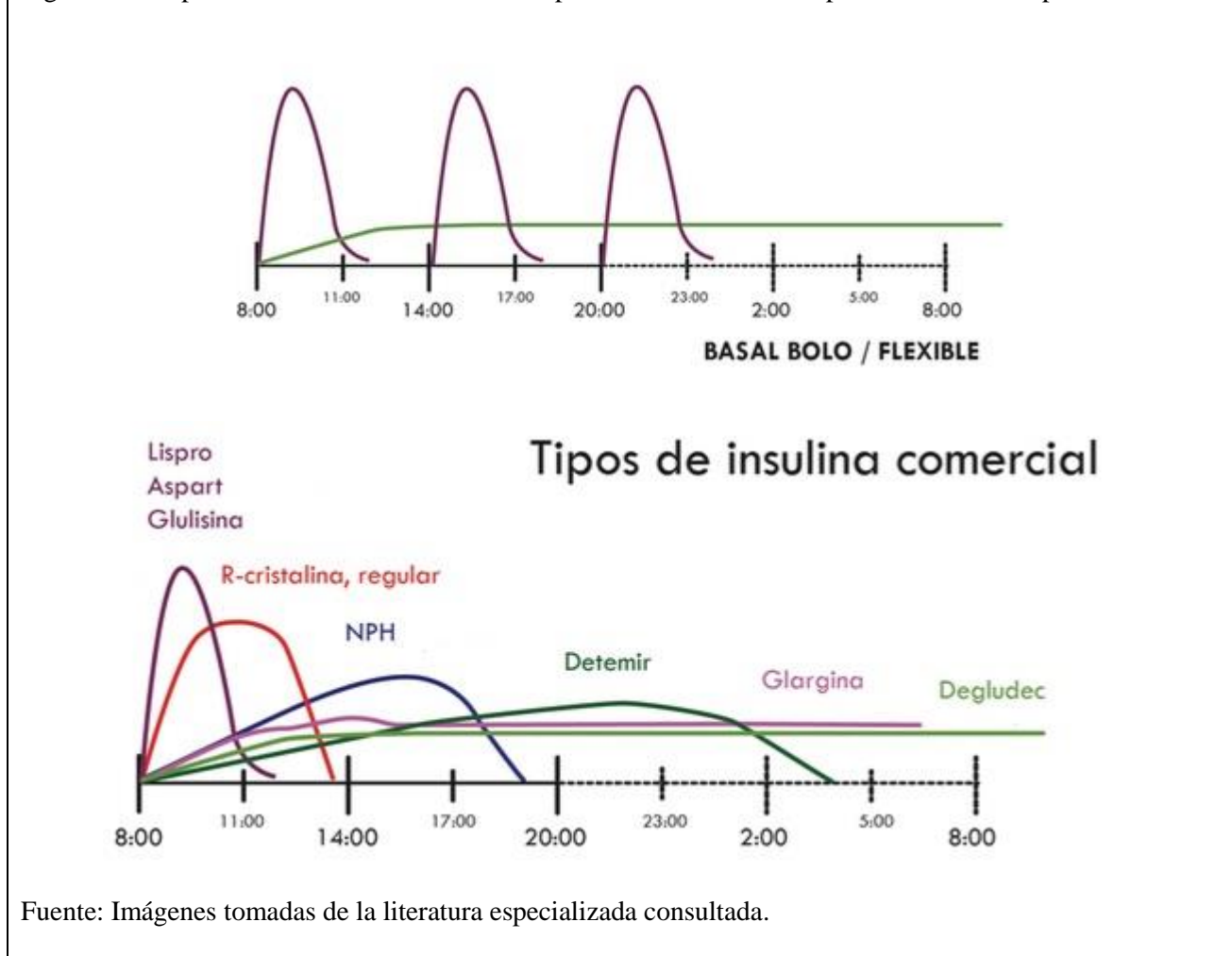
La insulina *LisPro* puede presentarse en una mezcla 75/25 de la forma co-precipitada con protamina (*Neutral Protamine LisPro*) dotada de una duración intermedia y el análogo de acción rápida (*LisPro*). Con el uso de la mezcla 75/25 de la insulina *LisPro* se registra un menor número de hipoglucemias, se logra un pico de acción más fisiológico y rápido, y se controla mejor el pico de la glucemia posprandial. La mezcla 75/25 se puede aplicar una, dos y hasta tres veces al día; y se puede administrar junto con los alimentos, o inclusive al final de las comidas. También se dispone de una mezcla 50/50 de NPL/*LisPro*.

Similarmente, se ha desarrollado una mezcla 30/70 con el análogo de la insulina *aspart* y la suspensión en protamina. Al igual que lo observado con la mezcla NPL/*LisPro*, la mezcla NPA/*Aspart* exhibe un pico más temprano y más elevado respecto de la mezcla NPH/regular, y favorece una menor elevación de la glucemia posprandial.

Se ha puesto a punto una mezcla de análogos/análogos 70/30 de la combinación de un análogo de duración ultralenta (insulina *Degludec*) y un análogo de rápida duración (insulina *Aspart*). En los sujetos DMT1 la mezcla *Degludec/Aspart* muestra una duración más prolongada respecto de la observada con la mezcla NPA/*Aspart*. La mezcla *Degludec/Aspart* tendría como ventaja adicional una administración más sinérgica con el horario de las comidas, y con ello, un mayor confort para el paciente.

En los primeros días de la farmacología de la insulina se obtuvieron preparaciones de acción lenta (*Lente*), semilenta (*Semilente*) y ultralenta (*Ultralente*) mediante la precipitación de la forma regular (léase no modificada o “soluble”) de la hormona a diferentes concentraciones de iones Zn⁺² y valores de pH.²⁷⁻²⁸ La insulina *Lente* aparecía en la circulación 2.5 horas después de la inyección, alcanzaba el pico de concentración a las 7 – 15 horas, y desaparecía a las 20 horas.²⁹ En aquellos años estaban disponibles mezclas tanto de NPH/Regular como de *Lente*/Regular para la conducción de esquemas de insulino terapia basal + postprandio, pero mientras la mezcla NPH/Regular conservaba sus características farmacocinéticas, la mezcla *Lente*/Regular podría exhibir un comportamiento errático debido al exceso de zinc en la mezcla que terminaba adhiriéndose a partes de la insulina de acción rápida, y alterando en consecuencia la respuesta en sangre y las propiedades farmacológicas.

Figura 1. Comportamiento farmacocinético comparado de los distintos tipos de insulinas disponibles.



Recomendaciones para iniciar un esquema de insulinoterapia

Según la Asociación [Norte]Americana de Endocrinólogos Clínicos (del inglés AACE por *American Association for Clinical Endocrinologists*), algunas de las recomendaciones para iniciar la insulinoterapia en un paciente diabético serían una HbA1c $\geq 9\%$, descontrol metabólico persistente a pesar de óptimos regímenes de alimentación y tratamiento medicamentoso hipoglucemiante, y la imposibilidad para alcanzar la meta de control de la HbA1c ($\leq 6\%$) al cabo de 3 – 6 meses.³⁰⁻³² La insulinoterapia también estaría indicada en los pacientes recién diagnosticados con DMT2, y que se muestran sintomáticos, con hiperglucemia grave, con enfermedades intercurrentes y/o con enfermedades orgánicas crónicas renal o hepática. La insulinoterapia también se recomendaría en las mujeres DMT2 que se embarazan, y los pacientes que muestren alergia o intolerancia a los hipoglucemiantes orales.³⁰⁻³²

Cuando se inicia el tratamiento insulínico se deben tener en cuenta los estilos de vida y las necesidades individuales del paciente en cuestión. En los pacientes DMT1 la primera elección es siempre un tratamiento de insulina de tipo basal-bolo. Las mezclas de análogos de insulinas se utilizarán para mejorar el control metabólico y reforzar el apego a la insulinoterapia en aquellos

pacientes con dificultades para el cumplimiento del esquema, o en quienes simplemente desean una terapia más cómoda. De más está decir que el costo de la preparación de insulina que se elija, y la capacidad del paciente para el autocuidado y la autoadministración, también son determinantes.

En el caso de decidir el inicio de la insulino terapia, es importante reforzar la información y la formación diabetológica del paciente, y en consecuencia orientarle sobre la dieta, la práctica del ejercicio físico, y la detección y el manejo de las hipoglucemias. Se hace necesario recalcarle que el objetivo de la insulino terapia es mantener la glucemia dentro del rango de la normalidad para evitar complicaciones agudas y crónicas, y con ello asegurarle una buena calidad de vida.

Objetivos del tratamiento insulínico

El control de la hiperglucemia pre- y post-pandrial es el objetivo fundamental del tratamiento insulínico.³⁰⁻³² Consecuentemente, con la insulino terapia se persigue alcanzar glucemias lo más cercanas a la normalidad, sin que a cambio ocurran hipoglucemias. Otro objetivo no menos importante es el logro de un control metabólico a largo plazo. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es considerada actualmente el mejor indicador de seguimiento y control de la DM. La recomendación general de la Asociación [Norte]Americana de Diabetes (del inglés ADA por *American Diabetes Association*) es lograr que la HbA1c < 7.0 %, la glucemia pre-pandrial esté entre 70 – 130 mg.dL⁻¹ (\equiv 3.9 – 7.2 mmol.L⁻¹), y que la glucemia post-pandrial sea < 180 mg.dL⁻¹ (< 10.0 mmol.L⁻¹). La Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (del inglés EASD por *European Association for the Study of Diabetes*) y la Federación Internacional de Diabetes (del inglés IDF por *International Federation of Diabetes*) señalan, como metas de control glucémico adecuado, el logro de HbA1c \leq 6.5 %, junto con objetivos más estrictos de glucemia pre-pandrial (< 100 mg.dL⁻¹ \equiv < 5.5 mmol.L⁻¹), y de glucemia post-pandrial: *EASD*: < 140 mg.dL⁻¹ (< 7.8 mmol.L⁻¹); *IDF*: < 135 mg.dL⁻¹ (< 7.5 mmol.L⁻¹).

De acuerdo al estudio *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS), se estima que una reducción del 1 % en la HbA1c disminuye en un 25 % el riesgo relativo de mortalidad, en un 35 % el de las complicaciones microvasculares crónicas, y en un 18 % el del infarto del miocardio (fatal y no fatal).³³ También se ha demostrado que el mantenimiento de las glucemias lo más cercanas posibles a la normalidad retrasa el inicio y la progresión de las lesiones oculares, renales y nerviosas originadas por la DM.³³

Sobre el uso de las insulinas

Los protocolos de iniciación de la insulino terapia dependerán, naturalmente, de la locación donde el paciente es atendido y contenido, las comorbilidades existentes, y los recursos disponibles, y ello incluye las preparaciones existentes de insulinas.³⁴ Mooradian *et al.* (2006)³⁵ han previsto tres protocolos de iniciación de la insulino terapia dependientes de sendos perfiles glucémicos, comorbilidades presentes y preparaciones disponibles de insulinas. La Tabla 4 presenta tales protocolos. La insulino zación se iniciaría con una insulina de duración intermedia (como la NPH) o análogos de duración prolongada (como la *Glargine* y *Detemir*) y administración nocturna preferentemente, sobre las que se superpondrían insulinas de rápida duración antes de las comidas para la contención de la hiperglucemia postpandrial cuando ésta se presentara. Algunos protocolos proponen la coexistencia de la insulino terapia con hipoglucemiantes orales según tolerancia y logro de las metas terapéuticas.

Tabla 4. Protocolos de iniciación de insulino terapia de acuerdo con la glucemia, la comorbilidad presente, y las insulinas disponibles.

Hiper glucemia en ayunas + Hiper glucemia postprandrial

Diabetes tipo 2 con insulinopenia	NPH: 2 veces al día
	Insulina <i>Glargine</i> : En horas de la noche + Hipoglucemiantes orales Si necesario: Insulina de acción rápida antes de las comidas
Diabetes tipo 1	<i>Detemir</i> : 2 veces al día + Hipoglucemiantes orales Si necesario: Insulina de acción rápida antes de las comidas
	Insulina <i>Glargine</i> : En horas de la noche + Insulina de acción rápida antes de las comidas
	NPH: 2 veces al día + Insulina de acción rápida antes de las comidas
	NPH: En horas de la noche + Insulina regular antes de las 3 comidas del día
Diabetes gestacional	NPH: 2 veces al día + Insulina regular antes de las 3 comidas del día

Hiper glucemia en ayunas + Euglucemia durante el día

Diabetes tipo 2 en sujetos obesos, físicamente activos, que sostienen patrones nocturnos de alimentación	NPH: En horario nocturno
	Insulina <i>Detemir</i> : En horas de la noche + Hipoglucemiantes orales Insulinoterapia dependiente de la glucemia nocturna: Insulinas de acción rápida si glucemia > 140 mg.dL ⁻¹ (≅ 7.7 mmol.L ⁻¹)

Hiper glucemia postprandrial + Euglucemia en ayunas

<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 2 en estadios iniciales • Diabetes tipo 2 de larga data de evolución y consumo de varios hipoglucemiantes orales • Diabetes tipo 2 en el curso de enfermedades orgánicas crónicas 	NPH: En horas de la mañana + Insulinas de acción rápida antes de las comidas
	Insulina <i>Detemir</i> : En horas de la mañana + Insulinas de acción rápida antes de las comidas
Diabetes gestacional	NPH: En horas de la mañana + Insulina regular antes de las comidas en tantas frecuencias como sea necesario

Fuente: Referencia [35].

La insulinozación se iniciaría con una dosis única de 10 – 15 unidades de una insulina basal (sea ésta NPH o análogos de duración prolongada) en horario nocturno, antes de acostarse.³⁵ Pocos pacientes requerirían una segunda dosis. La dosis de inicialización con la insulina basal puede también ajustarse de acuerdo con el peso corporal del paciente y la tolerancia: *Pacientes habituales*: 0.5 – 0.7 U.kg⁻¹.día⁻¹; *Pacientes con un riesgo elevado de hipoglucemia*: 0.3 – 0.4 U.kg⁻¹.día⁻¹; y *Pacientes con resistencia importante a la insulina*: 0.7 – 1.5 U.kg⁻¹.día⁻¹.

Tabla 5. Mecanismos de ajuste de las dosis de insulina basal. En caso de hipoglucemia nocturna se aconseja disminuir la dosis de insulina de dos en dos unidades. Se recomienda que el ajuste de la dosis se realice cada semana, usando el promedio de las determinaciones de la glucemia en ayunas.

Glucemia en ayunas	Ajuste médico	Ajuste por el paciente
100 – 120 mg.dL ⁻¹ (5.5 – 6.7 mmol.L ⁻¹)	No se requiere	No se requiere
121 – 140 mg.dL ⁻¹ (6.8 – 7.8 mmol.L ⁻¹)	+1 unidad	Elegir dosis a modificar No aumentar/disminuir más de 2 unidades en la dosis elegida
141 – 180 mg.dL ⁻¹ (7.9 – 10.0 mmol.L ⁻¹)	+2 unidades	
> 180 mg.dL ⁻¹ (> 10.0 mmol.L ⁻¹)	Depende de la glucemia medida No administrar más de 4 unidades	

Fuente: Referencia [37]-[39].

La cantidad de insulina basal se incrementaría en 1 – 2 U por cada 1.1 mmol.L⁻¹ (\equiv 20 mg.dL⁻¹) de glucemia en ayunas en la noche por encima del punto de corte de 6.8 mmol.L⁻¹ (\equiv 121 mg.dL⁻¹). Si se presentara hipoglucemia, la dosis de insulina basal se reduciría en una unidad hasta alcanzar la meta. Los cambios en las dosis se harían cada 2 días salvo casos excepcionales. La Tabla 5 ofrece otras pautas para el ajuste de la dosis de la insulina basal.

La insulización basal se complementaría con el uso de insulinas de duración rápida antes de las comidas según la cuantía de los ingresos alimenticios y la glucemia en ayunas. Como recomendación ómnibus, se recomienda el uso de 5 – 10 U de una insulina de duración corta | rápida con ajustes posteriores según la respuesta observada.

La dosis inicial de insulina preprandrial se podría estimar de los requerimientos totales de insulina. Para un paciente con DMT2, estos requerimientos alcanzarían los 0.6 U.kg⁻¹.día⁻¹. La quinta parte de la dosis total calculada (o lo que es lo mismo: el 20 %) se cubriría con una insulina basal (de duración prolongada o intermedia). El 80 % restante se administraría en las comidas principales (*Desayuno*: 20%; *Almuerzo*: 30 %; *Comida*: 30 %) con una insulina de duración rápida.³⁵

Otra opción terapéutica sería mantener el tratamiento con una insulina basal en combinación con los hipoglucemiantes orales, añadiendo una única dosis de una insulina de duración rápida antes de la comida principal (que es la que provoca la mayor elevación de la glucemia postprandrial). Esta estrategia, denominada “basal *plus*”, es una aproximación lógica a la intensificación del tratamiento hipoglucemiante, y permite, por su sencillez, una mayor aceptación por los pacientes de la intensificación del tratamiento, sin que ello suponga un aumento importante del riesgo de hipoglucemias. Además, en caso necesario, la estrategia “basal *plus*” permite introducir inyecciones adicionales de insulina preprandrial en forma gradual en las restantes comidas, según el impacto de cada una de ellas sobre la glucemia postprandrial. Así, la transición de una estrategia “basal *plus*” (una dosis de insulina basal + una dosis de insulina preprandrial) hacia otra “bolo basal” (una dosis de insulina basal + varias dosis de insulina preprandrial hasta conseguir euglucemia) emularía mejor la secreción fisiológica de insulina.³⁹⁻⁴¹ Siempre es importante verificar la glucemia justo antes de la comida, y dos horas después de concluida ésta, para evaluar la efectividad de la administración de insulina preprandrial, y ajustar su uso.

Tabla 6. Esquemas de cálculo de la dosis inicial de la insulina de duración rápida en la estrategia “basal plus”.

Dosis inicial fija de 4 unidades	Es el método más sencillo Con esta pauta se prioriza la prevención de las hipoglucemias En algunos pacientes puede ser insuficiente
Dosis en función de la cantidad de insulina basal	Es un método más personalizado Se recomienda empezar con el 10 % de la dosis de insulina basal total
Dosis en función del peso corporal	Puede resultar especialmente útil en pacientes obesos La dosis inicialmente recomendada es de 0.05 U/kg
Dosis en función de la glucemia postprandial	Dosis = Glucemia (mmol.L ⁻¹) * 0.5 Dosis = Glucemia (mg.dL ⁻¹) * 0.05

Fuente: Referencia [37]-[39].

En cuanto al uso de las mezclas de insulinas, la administración de dos inyecciones diarias ha sido utilizada preferentemente como una forma de proporcionar la cobertura de insulina pandrial en diversas situaciones. Sin embargo, las pautas con insulinas premezcladas no reproducen de forma adecuada la secreción fisiológica de insulina, son poco flexibles, y se asocian a un mayor número de hipoglucemias cuando se les comparan con otras estrategias de insulinización.

Los resultados de los estudios POC,³⁹ OPAL,⁴⁰ y “1-2-3”⁴¹ en pacientes con DMT2 respaldan el uso de un enfoque simplificado, progresivo y escalonado en la intensificación del tratamiento hipoglucemiante con insulina pandrial, y que descansa en la adición inicial de una única inyección de insulina pandrial (basal plus), para posteriormente añadir otras 2 o 3 dosis de insulina pandrial (bolo basal) hasta alcanzar el objetivo terapéutico. No se considera necesario disminuir la dosis de insulina basal, a no ser que la comida principal coincida con la cena, en cuyo caso se recomienda reducir en un 10 % la dosis de insulina basal.

Barreras para el inicio de la insulinoterapia

La insulinoterapia es una opción efectiva y segura de la DM. El paciente puede ser entrenado en la autoadministración y el automonitoreo. La insulinoterapia puede ayudar en la prevención de las complicaciones de la DM. Sin embargo, la insulinoterapia es muchas veces rechazada tanto por pacientes como por médicos. Los pacientes que se oponen a la insulinoterapia (y la evaden) refieren riesgos y peligros para la salud y el bienestar como la hipoglucemia y la lipodistrofia del sitio de administración. Los pacientes también mencionan entre las razones para el rechazo de la insulinoterapia el temor a las inyecciones, las (posibles) dificultades en el manejo cotidiano de la terapia, y las (supuestas) restricciones al estilo de vida.

Por su parte, los médicos perciben que la insulinoterapia puede complicar el autocuidado del enfermo al encargarle un nuevo tratamiento para el que (posiblemente) no esté preparado. Los médicos también creen que puede ser muy temprano iniciar una insulinoterapia en el enfermo, y eligen esperar un momento más adelante en la evolución de la enfermedad, cosa que ocurre cuando el paciente suele mostrar complicaciones importantes. También en la actitud de los médicos hacia la insulinoterapia puede influir el desconocimiento sobre las insulinas disponibles en el cuadro local de medicamentos, y las ventajas que le pueden reportar al enfermo.

Tabla 7. Pautas para el ajuste de las dosis de insulina de rápida duración en función de la glucemia postprandial en la estrategia basal *plus*. El ajuste de la dosis de insulina se puede realizar cada 3 días, o (mejor) semanalmente.

Dosis en función de la glucemia posprandial. Estudio POC	<ul style="list-style-type: none"> • Si glucemia entre 136 – 153 mg.dL⁻¹ (\equiv 7.5 – 8.5 mmol.L⁻¹): Dosis = 1 U • Si glucemia entre 154 – 180 mg.dL⁻¹ (\equiv 8.6 – 10.0 mmol.L⁻¹): Dosis = 2 U • Si glucemia > 180 mg.dL⁻¹ (>10.0 mmol.L⁻¹): Dosis = 3 U
“De una en una”	Si glucemia posprandial > 140 mg.dL ⁻¹ (> 7.8 mmol.L ⁻¹): Aumentar 1 U de insulina de cada vez

Fuente: Referencias [39], [41].

CONCLUSIONES

La insulino terapia constituye un tratamiento hipoglucemiante efectivo y seguro de la DM. De hecho, la insulino terapia es el tratamiento hipoglucemiante primero en la historia de la DM. En los casi 100 años transcurridos desde el reconocimiento de la insulina como una hormona del páncreas endocrino, y 50 años desde la publicación de la estructura primaria de la proteína, se han desarrollado preparaciones farmacológicas cada vez más costo-efectivas y seguras. Implementada oportunamente y conducida correctamente, la insulino terapia contribuye a la prevención de las complicaciones vasculares de la DM. El médico debe ser capacitado permanentemente en las indicaciones actuales para la implementación y conducción de la insulino terapia en los pacientes diabéticos. Asimismo, los pacientes y sus familiares deben ser educados en la autoadministración y el automonitoreo de la insulino terapia, y de esta manera, maximizar la efectividad de esta terapia, y a la vez, minimizar la ocurrencia de complicaciones.

AGRADECIMIENTOS

Dres. María del Carmen Valdés Alonso y José María Basaín Valdés, por su actuación como revisores del texto.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N; *et al.*; for the IDF Diabetes Atlas Committee. (2019). Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas. *Diab Res Clin Pract* 2019;157:107843. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168822719312306>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
2. Lorenzati B, Zucco C, Miglietta S, Lamberti F, Bruno G. Oral hypoglycemic drugs: Pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals* 2010;3:3005-20.
3. Hirsch IB, Juneja R, Beals JM, Antalis CJ, Wright EE. The evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices. *Endocr Rev* 2020;41(5):733-55. Disponible en: <http://doi:10.1210/edrv/bnaa015>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.

4. Markussen J, Damgaard U, Pingel M, Snel L, Sorensen AR, Sorensen E. Human insulin (Novo): Chemistry and characteristics. *Diabetes Care* 1983;6(Suppl 1):4-8.
5. Banting FG, Best CH. The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922;7:465-80.
6. Best CH. The first clinical use of insulin. *Diabetes* 1956;5:65-7.
7. Hagedorn HC, Jensen BN, Krarup NB, Wodstrup I. Protamine insulinate [1936 Landmark article]. *JAMA* 1984;251:389-92.
8. Scott DA, Fisher AM. The effect of zinc salts on the action of insulin. *J Pharmacol Exp Ther* 1935;55:206-21.
9. Scott DA, Fisher AM. Crystalline insulin. *Biochem J* 1935;29(5):1048-54. Disponible en: <http://doi:10.1042/bj0291048>. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
10. Goeddel DV, Kleid DG, Bolivar F, Heyneker HL, Yansura DG, Crea R; *et al.* Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979;76:106-10.
11. Keen H, Pickup JC, Bilous RW, Glynne A, Viberti GC, Jarrett RJ, Marsden R. Human insulin produced by recombinant DNA technology: Safety and hypoglycaemic potency in healthy men. *The Lancet* 1980;316:398-401.
12. Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983;219(4585):632-7.
13. Havelund S, Plum A, Ribel U, Jonassen I, Vølund A, Markussen J, Kurtzhals P. The mechanism of protraction of insulin detemir, a long-acting, acylated analog of human insulin. *Pharm Res* 2004;21:1498-504.
14. Sanger F. Chemistry of insulin. *Science* 1959;129:1340-3.
15. Brange J, Langkjær L. Insulin structure and stability. En: *Stability and characterization of protein and peptide drugs. Pharmaceutical biotechnology* [Editores: Wang YJ, Pearlman R]. Volumen 5. Springer. Boston [MA]: 1993. Pp 315-350. Disponible en: http://doi.org/10.1007/978-1-4899-1236-7_11. Fecha de última visita: 20 de Enero del 2020.
16. Pfeifer MA, Halter JB, Porte Jr D. Insulin secretion in diabetes mellitus. *Am J Med* 1981;70:579-88.
17. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414(6865):799-806.
18. Biolo G, Wolfe RR. Insulin action on protein metabolism. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1993;7:989-1005.
19. Kitabchi AE, Gosmanov AR. Safety of rapid-acting insulin analogs versus regular human insulin. *Am J Med Sci* 2012;344:136-41.
20. Jackson RL, Storvick WO, Hollinden CS, Stroeh LE, Stilz JG. Neutral regular insulin. *Diabetes* 1972;21:235-45.
21. Owens DR, Bolli GB. Beyond the era of NPH insulin- Long-acting insulin analogs: Chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. *Diab Techn Ther* 2008;10:333-49.
22. Dunn CJ, Plosker GL, Keating GM, McKeage K, Scott LJ. Insulin glargine. *Drugs* 2003;63:1743-78.
23. Keating GM. Insulin detemir. *Drugs* 2012;72:2255-87.
24. Vora J, Cariou B, Evans M, Gross JL, Harris S, Landstedt-Hallin L; *et al.* Clinical use of insulin degludec. *Diab Res Clin Pract* 2015;109:19-31.
25. Simó R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: Insulina degludec. *Av Diabetol* 2013;29:4-11

26. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, Liebl A. Premixed insulin treatment for type 2 diabetes: Analogue or human? *Diab Obes Metab* 2007;9:630-9.
27. Hallas-Moller K, Jersild M, Petersen K, Schlichtkrull J. Zinc insulin preparations for single daily injection; clinical studies of new preparations with prolonged action. *J Am Med Assoc* 1952;150:1667-71.
28. Gualandi-Signorini AM, Giorgi G. Insulin formulations- A review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2001;5:73-84.
29. Slayton RE, Burrows RE, Marble A. Lente insulin in the treatment of diabetes. *N Engl J Med* 1955;253(17):722-5.
30. Andrés KV. Insulinoterapia. *Rev Med ClinCondes* 2009;20:605-13.
31. Petznick A. Insulin management of type 2 diabetes mellitus. *Am Fam Phys* 2011;84:183-90.
32. LaSalle JR, Berria R. Insulin therapy in type 2 Diabetes mellitus: A practical approach for primary care physicians and other health care professionals. *J Am Osteopath Assoc* 2013;113:152-62.
33. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, Rand L, Siebert C; for the Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-86. Disponible en: <http://doi:10.1056/NEJM199309303291401>. Fecha de última visita: 22 de Enero del 2020.
34. Kuri Morales P, Alvares Lucas C. Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes mellitus tipo 1 y 2. *Rev Mex Cardiol* 2007;19:57-98.
35. Mooradian AD, Bernbaum M, Albert SG. Narrative review: A rational approach to starting insulin therapy. *Ann Intern Med* 2006;145:125-34.
36. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P; *et al.* Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: A comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28:260-5.
37. Alfaro ÁM, Soidán JG, Guisasola FÁ, Llave JB, San Laureano FC, Zornoza PC; *et al.* Implementación de la estrategia basal *plus* en la práctica clínica. *Av Diabetol* 2010;26:339-46.
38. Ampudia-Blasco FJ, Rossetti P, Ascaso JF. Basal *plus* basal-bolus approach in type 2 diabetes. *Diab Technol Ther* 2011;13(Suppl):S1-S75.
39. Owens DR, Sert-Langeron C, Riddle MC. Adding a single dose of insulin glulisine to basal insulin glargine plus oral antihyperglycemic drug therapy improves glycemic control in type 2 Diabetes: A 6-month proof-of-concept study [Abstract]. *Diabetes* 2009;58:A122.
40. Lankisch MR, Ferlinz KC, Leahy JL, Scherbaum WA; for the Orals Plus Apidra and LANTUS (OPAL) Study Group. Introducing a simplified approach to insulin therapy in type 2 Diabetes: A comparison of two single-dose regimens of insulin glulisine plus insulin glargine and oral antidiabetic drugs. *Diab Obes Metab* 2008;10:1178-85.
41. Garber AJ, Wahlen J, Wahl T, Bressler P, Braceras R, Allen E, Jain R. Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspart 70/30 (The 1-2-3 study). *Diab Obes Metab* 2006;8:58-66.