

## Algunas características del tratamiento con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2

### Some Characteristics of Insulin Treatment in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

José Hernández Rodríguez<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5811-5896>

<sup>1</sup>Instituto de Endocrinología. Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: [pepehdez@infomed.sld.cu](mailto:pepehdez@infomed.sld.cu)

#### RESUMEN

**Introducción:** La insulina es un importante fármaco que puede ser empleado en el tratamiento del paciente diabetes mellitus tipo 2.

**Objetivo:** Describir algunas de las características del tratamiento con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

**Métodos:** La información necesaria para redactar el presente artículo se obtuvo en el trimestre octubre-diciembre de 2020. Se utilizó como motores de búsqueda de información científica a Google Académico, Pubmed y Scielo. Se evaluaron diferentes trabajos de revisión, de investigación y páginas web, que en general tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués o inglés. Fueron utilizadas como palabras clave: tratamiento; insulina; análogos de insulina; diabetes mellitus. Fueron excluidos los artículos que no reunían las condiciones señaladas. Esto permitió el estudio de 80 artículos, de los cuales 43 fueron referenciados.

**Conclusiones:** La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. Su efecto es ejercido fundamentalmente a nivel del hígado, tejido adiposo y músculo, y es una opción terapéutica en cualquier fase evolutiva de la diabetes mellitus tipo 2, cuando los agentes orales no logran las metas o si se presentan ciertas complicaciones. Se dispone de una amplia gama de tipos de insulina con distintos perfiles de acción y concentración, lo que permite clasificarlas de diferentes maneras. Se han establecido diferentes criterios sobre cuándo se debe comenzar y cómo orientar el

tratamiento con insulina en la persona con diabetes mellitus tipo 2, lo que hacen posible un mejor control glucémico.

**Palabras clave:** tratamiento; insulina; análogos de insulina; diabetes mellitus.

## ABSTRACT

**Introduction:** Insulin is an important drug that can be used for providing treatment to the patient with type 2 diabetes mellitus.

**Objective:** To describe some of the characteristics of insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** The necessary information for writing this article was obtained in the trimester October-December 2020. As search engines for scientific information, *Google Scholar*, *Pubmed* and *SciELO* were used. Different review papers, research papers and web pages were assessed, generally less than ten years old and published in Spanish, Portuguese or English. The following keywords were used: *tratamiento* [treatment], *insulina* [insulin]; *análogos de insulina* [insulin analogues], *diabetes mellitus*. The articles not meet the above conditions were excluded. This allowed the study of eighty articles, of which 43 were referenced.

**Conclusions:** Insulin is a polypeptide hormone synthesized by the  $\beta$  cells of the islets of Langerhans of the pancreas. Its effect is produced primarily at the liver, adipose tissue and muscle levels. It is a therapeutic option in any evolutionary phase of type 2 diabetes mellitus, when oral agents fail to achieve goals or if certain complications occur. A wide range of insulin types with different action and concentration profiles are available, allowing them to be classified in different ways. Different criteria have been established about when to start and how to guide insulin treatment in the person with type 2 diabetes mellitus, making better glycemic control possible.

**Keywords:** treatment; insulin; insulin analogues; diabetes mellitus.

Recibido: 05/01/2021

Aceptado: 15/09/2021

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de evolución crónica, frecuente y creciente, que se caracteriza por hiperglucemia crónica, consecuencia de una deficiente secreción o acción de la insulina o por la coexistencia de ambas situaciones en un mismo paciente, lo cual afecta al metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. La DM no controlada puede ocasionar daño a nervios y vasos sanguíneos, lo que afectaría a diferentes órganos y sistemas; por este motivo pueden aparecer complicaciones agudas y crónicas, las cuales aumentan no solo la morbilidad, sino también la mortalidad de aquellos que la padecen.<sup>(1,2,3)</sup>

En el tratamiento de la DM se destaca la aplicación de varias medidas terapéuticas, que son fundamentales para obtener un adecuado control metabólico de esta dolencia. Entre estas se destacan las de tipo no medicamentosa, que comprende la realización de la dietoterapia y el ejercicio físico, acorde a las necesidades del paciente, a lo que se suma la educación terapéutica, en este caso diabetológica, la cual representa una de las medidas más importantes en el manejo de esta enfermedad. Al mismo tiempo, la atención psicosocial debe integrarse con un enfoque colaborativo y centrado en el paciente, así como el asesoramiento para el control del hábito de fumar<sup>(2,3,4)</sup> y el de otros hábitos tóxicos que tenga el paciente y que pueda afectar la evolución de esta dolencia.

Entre otras medidas para el tratamiento de la DM tipo 2 (DM2) estarían las de tipo medicamentosas (tratamiento farmacológico), que son aquellas que se refieren al correcto uso de varios grupos de medicamentos,<sup>(4,5,6,7)</sup> dentro de los cuales se encuentra la insulina humana convencional y los análogos de insulina, utilizados en diferentes esquemas de tratamiento.<sup>(5)</sup> El apropiado empleo de estas terapias ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes; por lo que su conocimiento por parte del médico de asistencia brinda múltiples alternativas en el manejo de la DM.<sup>(8)</sup>

La insulina sigue siendo fundamental para el tratamiento de la DM tipo 1 (DM1) y la forma más adecuada de tratar la DM2 cuando los agentes orales no logran las metas o si se presentan complicaciones.<sup>(9)</sup> No obstante, el alto precio de la insulina, especialmente en comparación con muchos otros medicamentos para enfermedades no transmisibles, sigue siendo una barrera sustancial para el acceso a este importante medicamento,<sup>(10)</sup>

Es útil que los médicos del Sistema Nacional de Salud y en particular los médicos de la Atención Primaria de Salud (APS), por representar el primer nivel de atención a las personas con DM, tengan a mano información actualizada acerca del correcto empleo de la insulina como parte del tratamiento farmacológico de la DM2, teniendo en cuenta la elevada

prevalencia y crecimiento evolutivo de esta enfermedad, así como sus negativas consecuencias, cuando no se trata de forma adecuada. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo fue describir algunas de las características del tratamiento con insulina en el paciente con diabetes mellitus tipo 2.

## Métodos

Se realizó la búsqueda bibliográfica en el trimestre octubre-diciembre de 2020. Se utilizaron como motores de búsqueda los correspondientes a SciELO, Pubmed y Google Académico; fueron usadas como palabras clave: tratamiento; insulina; análogos de insulina; diabetes mellitus. Los artículos obtenidos, en general, tenían menos de 10 años de publicados, en idioma español, portugués e inglés y hacían referencia al tema de estudio a través del título. Se consideraron como criterios de elección aquellos elementos que examinarán las características del empleo de la insulina en el tratamiento de la DM2, independientemente de que abordarán la temática a través de cualquier metodología de investigación (cuantitativa, cualitativa, investigación operativa, otras). Fueron excluidos los artículos que no cumplieron con las condiciones citadas. Esto permitió el estudio de 80 referencias bibliográficas, de las cuales 43 fueron citadas.

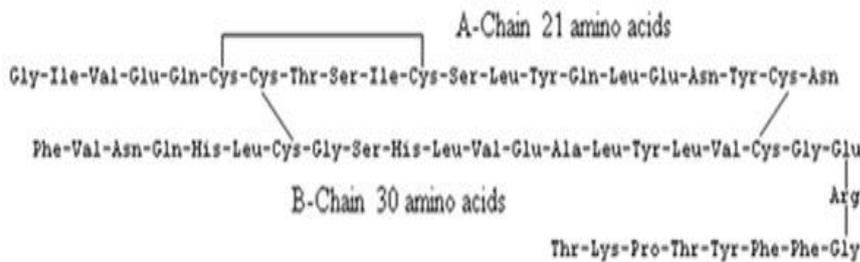
## Desarrollo

### ¿Qué es la insulina?

La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. En humanos existe un solo gen de la insulina ubicado en el cromosoma 11p15.5, en el cual se encuentran 3 exones y 2 intrones. El ARNm maduro en 5' posee 7-metil guanosina y en 3' una cola de poliadenina, dicha molécula sirve de molde para la síntesis de la preproinsulina de 110 aminoácidos, la cual madura por la eliminación del péptido líder cuando entra al retículo endoplasmático dando origen a proinsulina, la cual se pliega y forma los enlaces disulfuro antes de ser transferida al aparato de Golgi, donde se elimina el péptido C, dando lugar a la insulina, la cual se almacena en gránulos secretorios.<sup>(11)</sup>

La insulina biológicamente activa es monomérica y tiene dos cadenas largas de aminoácidos; la cadena A con 21 y la cadena B con 30 aminoácidos. Asimismo, tiene dos

puentes disulfuro (residuos A7 a B7 y A20 a B19) covalentes que conectan las cadenas, y la A tiene un puente disulfuro interno (residuos A6 a A11).<sup>(12,13)</sup> (fig. 1).<sup>(13)</sup>

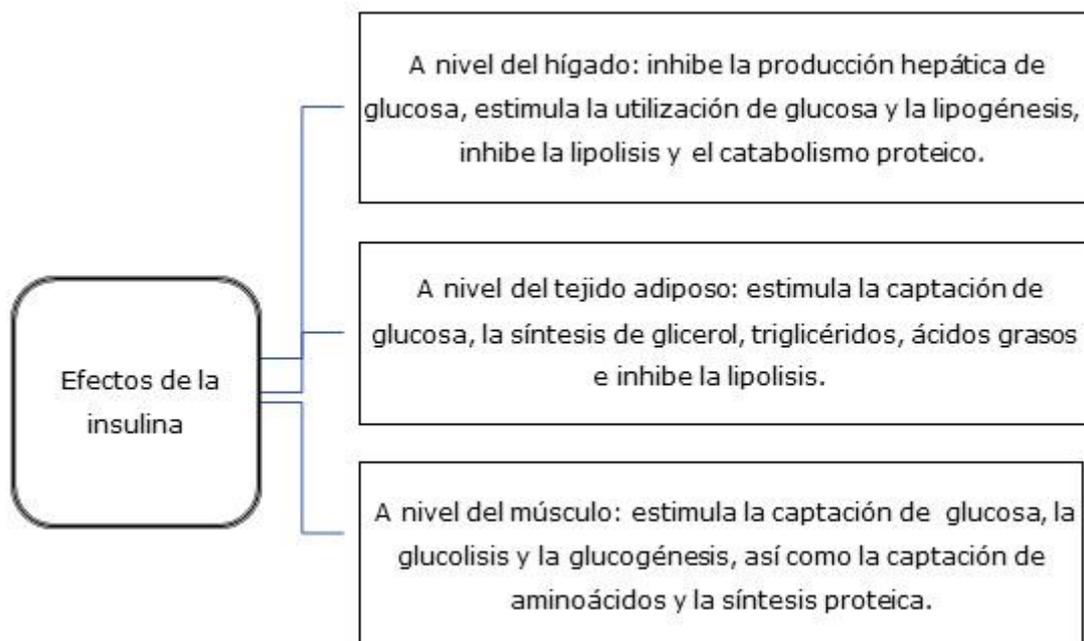


Fuente: Mandal.<sup>(13)</sup>

**Fig. 1-** Cadenas de la molécula de insulina.

### Insulina como tratamiento de la DM

Frederick Banting (1891-1941) y Charles Best (1899-1978) fueron los investigadores que en el año 1921 alcanzaron a aislar la insulina secretada por las células  $\beta$  del páncreas endócrino.<sup>(14)</sup> Posteriormente, se determina su efecto, el cual era ejercido a nivel de varios órganos (fig. 2), sobre todo a nivel del hígado, tejido adiposo y músculo.<sup>(8)</sup>



Fuente: Reyes y otros.<sup>(8)</sup>

**Fig. 2-** Efecto que ejerce la insulina a nivel de varios órganos.

En 1923, la insulina se convirtió en el primer tratamiento medicamentoso eficaz para la DM y durante aproximadamente 60 años, los pacientes se inyectaron con insulinas que provenían de animales, más o menos modificadas para cambiar el momento en el que hacían efecto y cuánto duraba este. Desde 1982 hasta la actualidad se vive la era de la insulina recombinante, en la que este fármaco se ha hecho accesible a todo el mundo, gracias a los avances de la tecnología;<sup>(15)</sup> de forma paralela, se trabaja en el desarrollo de las insulinas optimizadas, en relación con las necesidades de cada paciente (distinta duración de acción y potencia del efecto).<sup>(12,13)</sup>

La tecnología recombinante del ácido desoxirribonucleico (ADN) ha permitido disponer de análogos de insulina humana para el tratamiento de la DM modificando la molécula de insulina.<sup>(16)</sup> Estas modificaciones alteran la farmacocinética y fármaco-dinámica de la hormona, intentando imitar la actividad basal y el pico de actividad de esta, de forma similar a la producida por las células  $\beta$  del páncreas.<sup>(16)</sup> Muchos médicos, en entornos de altos ingresos, prefieren las insulinas análogas, que son sustancialmente más costosas que las insulinas humanas, sin embargo, ambos tipos de insulina son seguros y efectivos.<sup>(17)</sup>

En condiciones fisiológicas, la insulina se segrega siguiendo dos patrones diferentes. Uno ocurre de forma continua, que es el conocido como «patrón basal» que representa aproximadamente el 50 % de la producción total de insulina en las 24 horas y cuyo objetivo es mantener la homeostasis de la glucosa en estado de ayunas, y el otro es una secreción de insulina en respuesta a la ingesta, y es el denominado «patrón prandial». Por este motivo, las «insulinas basales» intentan simular el patrón basal, fundamentalmente, inhibiendo la producción hepática de glucosa, para mantener al paciente cerca de la normoglucemia en ayunas, en cambio, las insulinas prandiales pretenden replicar el pico de la secreción de insulina que se produce tras la ingesta de alimentos y garantizarían la glucemia posprandial del paciente.<sup>(18)</sup>

De esta manera, se dispone de una amplia gama de tipos de insulinas con distintos perfiles de acción, conseguidos mediante la adición de retardantes o mediante pequeñas modificaciones moleculares.<sup>(19)</sup> Esto hace posible que las insulinas se clasifiquen:<sup>(15,19,20,21,22,23)</sup>

– Según su origen:

- Insulinas humanas.
- Análogos de insulina humana.

– Según su farmacocinética:

- Prandiales:

- Acción rápida (inicio de acción: 30 min; pico máximo 2-4 h; duración habitual: 6-8h): Insulina regular.
- Acción ultrarrápida (inicio de acción: <15min; pico máximo 45-75 min; duración habitual: 3- 5h): Lispro (Humalog®), Aspart (NovoRapid®) y Glulisina (Apidra®). Además, dentro de este grupo se puede incluir la insulina ultrarrápida BioChaperone Lispro (BCLIS, por sus siglas en inglés).
- Basal de acción intermedia (inicio de acción: 1h; pico máximo 4-8 h; duración habitual 12-18h): Insulina Neutral Protamine Hagedorn [NPH] (Insulatard®), Análogo de insulina de acción, intermedia [NPL] y Detemir (Levemir®, sin pico máximo).
- Basal de acción prolongada/lenta (inicio de acción: 1h; duración habitual  $\geq 22-26h$ ): Glargina (Lantus®), Degludec (Tresiba).
- Basal de acción ultra prolongada/lenta (vida media de eliminación terminal de  $\approx 196$  horas que se encuentra actualmente en desarrollo clínico, diseñado para poder cubrir las necesidades de insulina basal de una semana completa con una sola inyección subcutánea): Icodec.

– Según, su contenido:

- Un solo tipo de insulina (ya descritas).
- Premezcladas. Como su nombre indica, estas últimas, contienen mezclas de insulina de acción rápida con insulina de acción intermedia en diferentes proporciones:
  - 30/70 [lo cual significa que en 1 ml existe una proporción de 30% rápida (Regular, Lispro o Aspart) y 70 % intermedia (NPH o análogo de insulina de acción intermedia)].
  - Aunque existen otras combinaciones 25/75, 50/50, 70/30, por ejemplo.

- Según su concentración:
  - U-100 U/ml, U-200 U/ml y U-300 U/ml, U-500 U/ml.
    - Todas las insulinas se presentan en concentraciones de 100 U/ml excepto Lispro (Humalog Kiwk Pen), que se presenta en una concentración de 200 U/ml y Glargina (Toujeo Solostar) que se presenta en concentración de 300 U/ml.
    - Las insulinas concentradas (por ejemplo, U-500 Regular) también tienen un papel en aquellas personas que requieren dosis muy grandes de insulina por día, para minimizar el volumen de inyección (DM2 severamente resistentes a la insulina).

En el grupo de insulinas de acción ultrarrápida, se menciona a la insulina ultrarrápida BCLIS, por sus siglas en inglés), la cual es una formulación de insulina lispro ultrarrápida (LIS) diseñada para acelerar el inicio de acción frente a los análogos de insulina convencionales de acción corta. Cuando se compara BCLIS con LIS, se absorbe más rápidamente, alcanza niveles de insulina medio máximos de forma más temprana y la duración del efecto es similar para ambas formulaciones, tanto en DM1 como en DM2.<sup>(21)</sup> Se suma a la clasificación tradicional un grupo constituido por un tipo de insulina, la que pudiéramos llamar de acción “Basal de acción ultra prolongada/lenta”, y se refiere a una insulina que se denomina Icodec. Este producto es un nuevo análogo de insulina diseñado para lograr un depósito circulante unido a albúmina que se aclara lentamente y que posee una vida media prolongada. Su efecto hipoglucemiante muestra una distribución casi uniforme de su efecto en las cantidades ensayadas y que cubre los requisitos de insulina basal durante una semana completa.<sup>(23)</sup> No presenta reacciones adversas graves como episodios hipoglucémicos peligrosos o reacciones en el lugar de la inyección. Por esta causa, la insulina Icodec se considera segura, bien tolerada y muestra propiedades que respaldan la administración una vez a la semana a dosis clínicamente relevantes.<sup>(23)</sup> Se debe señalar que las Insulinas premezcladas en proporciones fijas, pueden tener un uso limitado por razones obvias. No obstante, en caso de necesidad pueden ser preparadas de manera “artesanal” por el propio paciente el cual debe tener en consideración cargar en la jeringuilla primero la insulina de acción rápida y posteriormente la de acción intermedia.

De esta forma, se puede preparar e inclusive variar la proporción cambiando esta según la necesidad del tratamiento (dieta, ejercicio y otros). Asimismo, resulta importante destacar que las jeringas habituales de insulina están preparadas para concentraciones de 100 U/ml, por lo que la extracción de insulina de las plumas que se presenta en una concentración de U-200 y U-300 U/ml aumentaría la dosis por 3 o por 2 con riesgo de hipoglucemia para el paciente.<sup>(20)</sup>

En la práctica, existe una importante resistencia a iniciar la insulinización del paciente con DM2, debido a factores atribuibles tanto al paciente como al propio personal sanitario (temor a las inyecciones, a la hipoglucemia, a la ganancia de peso, mayor necesidad de autocontroles, modificación de hábitos, así como la falta de conocimientos por parte del personal sanitario para adiestrar al paciente sobre su correcto uso), de forma tal que muchos médicos solo se deciden a insulinizar tras largos períodos de descontrol metabólico por fracaso de los fármacos antidiabéticos orales,<sup>(24)</sup> lo cual no es aconsejable.

En los pacientes con DM2, la insulino terapia es una opción terapéutica en cualquier fase evolutiva y dada la naturaleza progresiva de la enfermedad, muchos pacientes requieren insulina en las etapas avanzadas de la enfermedad.<sup>(25)</sup> A nivel mundial, se estima que 63,3 millones de personas que viven con DM2 necesitan insulina para controlar mejor su enfermedad y, en la actualidad, solo 30,2 millones de estas personas tienen acceso a la insulina que necesitan.<sup>(10)</sup>

Si existen los recursos para hacerlo, se debe brindar al paciente la opción de aplicar la insulina con dispositivos tipo pluma (o jeringuillas precargada de insulina), con agujas de 4,5 u 8 mm. Las plumas favorecen la autoadministración en pacientes con problemas visuales o manuales, debidos a la edad avanzada o a complicaciones de la enfermedad de base, porque estas permiten en el ámbito auditivo, visual y sensorial percibir el ajuste y carga de las dosis.<sup>(26,27)</sup>

De emplearse agujas de 12 mm, se debe indicar al paciente que forme un pliegue al hacer la aplicación de insulina y en pacientes muy delgados indicar la inyección a un ángulo de 45 grados para minimizar el riesgo de aplicación intramuscular.<sup>(2)</sup> Además, es recomendable rotar periódicamente el sitio de aplicación de la inyección de insulina, pero no el área de aplicación (por ejemplo, abdomen, muslo, brazo) y de ser posible no repetir el uso de las jeringuillas de insulina o las agujas de la pluma de aplicación de insulina.<sup>(2)</sup>

Para disminuir la dificultad en la aplicación de las terapias inyectables, se dispone en la actualidad de la infusión subcutánea continua de insulina (CSII), a través de las “bomba de infusión continua de insulina”, y como su complemento el uso del sistema de monitoreo

continuo de glucosa en tiempo real (RT-CGMS), lo que proporciona una estimación de la glucosa plasmática en tiempo real, a partir de mediciones de glucosa subcutánea. La integración de CSII y RT-CGMS en un solo dispositivo ha llevado a la terapia de bomba con sensor aumentado y, más recientemente, a una tecnología que ha automatizado la administración de la terapia de insulina basal, conocida como sistema híbrido.<sup>(28)</sup> El sistema híbrido aporta beneficios para lograr un mejor control metabólico y disminuir la incidencia de hipoglucemia grave, especialmente en pacientes con DM1<sup>(24)</sup> y en DM2 sin reserva pancreática de insulina.

Como otra alternativa, se intentó impulsar el uso de la insulina inhalada, pero esta facilitó que aparecieran problemas a nivel pulmonar, los cuales se resolvieron al retirarla. Por este motivo, se concedió de nuevo la preferencia a la insulina inyectada, con agujas pequeñas y finas para reducir el dolor.<sup>(29)</sup>

La insulina continúa siendo el agente antihiper glucémico más potente y eficaz, por lo cual se debe considerar su uso como parte de cualquier régimen de combinación en la DM2, cuando la hiperglucemia es grave, especialmente, si están presentes características catabólicas (pérdida de peso, hipertrigliceridemia, cetosis).<sup>(30,31)</sup> También se debe considerar su empleo cuando existen complicaciones cardiovasculares y de órganos diana. Otros elementos a ser evaluados serían la edad, el riesgo de hipoglucemia y el estado general de salud del paciente, así como su costo.<sup>(31)</sup>

Se han establecido criterios de cuando se debe comenzar el tratamiento con insulina, gracias a consensos de organizaciones que se dedican al estudio de la DM2, que en general no difieren mucho entre ellos y que depende de la visión, conocimiento y experiencia de los expertos. Señalaremos algunos ejemplos:

- La American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE) y el American College of Endocrinology (ACE) plantean que la insulinización debe iniciarse cuando la terapia con modificaciones de estilo de vida más medicamentos antidiabéticos no insulínicos no alcanza el objetivo de control glucémico o siempre que un paciente presente síntomas de hiperglucemia.<sup>(32)</sup>
- La American Diabetes Association (ADA: Estándares de atención médica en la diabetes)<sup>(28)</sup> recomienda iniciar el tratamiento con insulina cuando el paciente tiene síntomas de hiperglucemia (es decir, poliuria o polidipsia), incluso en el momento del diagnóstico o temprano en el curso del tratamiento o la glucosa en sangre  $\geq 300$  mg/dl ( $\approx 16,7$  mmol/l) o hemoglobina glucosilada (HbA1c)  $\geq 10$  % (86 mmol/l),<sup>(24)</sup> aunque

otros autores plantean cifras menores de glucemia (250 mg/dl ( $\approx 13,9$  mmol/l)<sup>(8)</sup> y (HbA1c  $\geq 9$  %),<sup>(33)</sup> lo que coincide con el criterio del autor. A medida que se resuelve la toxicidad de la glucosa, a menudo es posible simplificar el régimen y / o cambiar a agentes orales.<sup>(30)</sup>

- La Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)<sup>(2)</sup> recomienda comenzar la insulinoterapia basal en pacientes con DM2 y HbA1c fuera de meta, a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales. Estas metas nos hablan sobre el control glucémico, una de ellas es una HbA1c que debe ser  $< 7,0$  %, aunque en el adulto mayor con deterioro funcional importante y/o comorbilidades que limitan la expectativa de vida, se puede considerar hasta 8,0 %.

En resumen, de manera general, la utilización de insulina en la DM2 se preserva para los estadios más avanzados de la enfermedad y en estadios iniciales solo si hay mucha sintomatología o cuando no se consigue el control glucémico con el resto de medicamentos. Por ende, las indicaciones del tratamiento con insulina en este paciente, se circunscribe esencialmente a:<sup>(16,34)</sup>

- Fracaso del tratamiento con otros antidiabéticos a pesar de combinación en dosis plenas.
- Descompensaciones hiperglucémicas agudas.
- Enfermedades intercurrentes: sepsis, infarto agudo de miocardio, cirugía mayor, traumatismo grave, intolerancia oral o insuficiencia cardíaca, hepática o renal aguda.
- Embarazo.
- Cetonuria intensa o pérdida de peso no explicable por dieta hipocalórica.

Durante el seguimiento, también puede ser necesaria la “insulinización transitoria” ante determinadas circunstancias (infecciones graves, traumatismos graves, tratamiento con corticoides, cirugía mayor, embarazo, hospitalizaciones con descompensaciones hiperglucémicas agudas por enfermedades intercurrentes, etc.) o la “insulinización permanente”, cuando con modificación del estilo de vida asociada a fármacos no insulínicos (dos o tres fármacos en combinación a dosis plenas) no se consiga el control glucémico adecuado para las características individuales del paciente, o en presencia de comorbilidades

que limiten el uso de los agentes orales, así como en la diabetes autoinmune de lento comienzo en el adulto (LADA), inicial y erróneamente diagnosticada como DM2.<sup>(24)</sup>

Se ha demostrado que la intensificación gradual del tratamiento con insulina para igualar la disminución progresiva de la secreción de insulina endógena es una estrategia de manejo eficaz en la DM2.<sup>(35)</sup> Asimismo, cuando se implementa temprano en el curso de la enfermedad, el tratamiento con terapia intensiva de insulina durante 2 a 3 semanas puede inducir una remisión glucémica, en la que los pacientes pueden mantener la normoglucemia, inclusive sin ningún medicamento antidiabético, al menos por un tiempo.<sup>(36)</sup>

A continuación, exponemos algunas pautas de cómo se puede orientar el tratamiento con insulina en la persona con DM2, dirigido especialmente al médico de la atención primaria de salud, por lo que no se aborda el tratamiento con insulina en las urgencias médicas relacionadas con la DM. De esta forma, cuando la persona con DM2 requiere insulina, se debe:<sup>(20,24,33,34,35,36,37)</sup>

- Agregar al régimen previo de fármacos antidiabéticos no insulínicos una dosis diaria de insulina basal. Se puede comenzar con 10 U (o 0,2 U/kg en obesos) de insulina NPH o detemir antes de acostarse o glargina o degludec a cualquier hora del día. A partir de aquí, ajustar la dosis de insulina según las glucemias basales (de ayuna) y aumentar 2 U cada 3 días hasta alcanzar una cifra  $< 130$  mg/dl ( $\approx 7,0$  mmol/l) o en 4 U cuando las glucemias basales  $> 180$  mg/dl ( $\approx 10$  mmol/l); a su vez disminuir 2 U si las glucemias basales son  $< 80$  mg/dl (4,4 mmol/l) y en hipoglucemias disminuir dosis 4 U o 10% de la dosis de Insulina basal.
- Si se administra una dosis de 30 U de NPH o más para obtener control, se debe valorar la administración de la insulina en dos dosis (2/3 antes del desayuno y 1/3 entre 9 y 11 pm) o en dosis inicial de 0,3 U/kg/peso (ancianos: 0,2 U/kg/peso), con similar distribución, para no aumentar el riesgo de hipoglucemia nocturna o sustituir por un análogo basal. La dosis de insulina NPH de la mañana se modificará según las glucemias de antes de la comida, y la dosis de insulina de la noche se modificará según las glucemias basales.
- Las insulinas premezcladas, análogos o humanas (dosis media requerida  $\pm 0,5$  U/kg/día para pacientes con un índice de masa corporal [IMC] de entre 28-30 kg/m<sup>2</sup>). De esta manera, se consiguen reducciones mayores de HbA1c que con los análogos de acción prolongada. Puede plantearse en pacientes que parten de niveles elevados de HbA1c ( $\geq 9$  %) previos o en los que ya se ha optimizado la dosis de basal y se

requiere control prandial. Para iniciar el tratamiento con insulina premezclada, una de las estrategias más utilizadas es el uso de la premezcla al 25 o 30 % (de insulina rápida) administrada antes del desayuno y cena. Puede comenzarse con 10 U antes de dichas comidas o bien calcular la dosis a partir del peso (0,3 U/kg/día) y repartirla un 50-60 % antes del desayuno y 40-50 % antes de la cena.

- Cuando los valores previos de HbA1c con antidiabéticos orales + insulina basal se necesitan mejorar, se puede añadir bolos de insulina prandial (regular o análogos de acción rápida) antes de las comidas, empezando, generalmente, con un bolo en la comida principal; se trataría de una pauta basal plus. Se recomienda mantener la metformina y suspender el resto de fármacos hipoglucemiantes una vez intensificada la pauta con insulina prandial. Si, aun así, no se logra el adecuado control es preciso pasar a una pauta basal bolo (una dosis de insulina basal y dos o más bolos de insulina prandial).
- En pacientes con DM2 muy sintomáticos, con marcada hiperglucemia basal ( $\approx 300$  mg/dl) o cetonuria, la pauta de insulina basal de una dosis diaria suele ser insuficiente, por lo que se puede optar por usar NPH o premezclas en dos dosis. En este caso, también puede ser usado un esquema basal-bolos (dosis múltiples de insulina), lo que implica el uso de análogos ultrarrápidos o insulina humana regular antes de las tres comidas principales (administración prandial), más una dosis de insulina NPH o análogos de acción intermedia o prolongada, en horario nocturno, antes de acostarse.
- Al Inicio de una terapia basal bolus, se calcula la dosis total diaria en base a 0,3-0,5 UI/kg de peso (0,3 si delgado, 0,4 si normopeso y 0,5 si obeso) y se reparte el 50 % en forma de insulina basal y el otro 50 % en tres dosis prandiales de insulina rápida (30 minutos antes) o análogo de acción ultrarrápida (antes de comenzar o incluso después de haber terminado la comida correspondiente), y se incrementará en 1 o 2 Uds cada tres días -aproximadamente- hasta conseguir cifras de glucemias postprandiales (2 h) menores de 180 mg/dl ( $\approx 10$  mmol/l).

Las pautas basales bolo con múltiples dosis permiten un control más estricto, son más flexibles y, por tanto, adaptables a estilos de vida cambiantes, pero implican más inyecciones, mayor complejidad y la posibilidad de un mayor número de hipoglucemias. El perfil de acción de los análogos rápidos parece ser más fisiológico que el de la insulina rápida/regular, por lo que son adecuados en pacientes con importantes picos de

hiperglucemia posprandial o con hipoglucemias entre comidas o en los que prefieren administrarse la insulina prandial justo antes de empezar a comer<sup>(35,36)</sup> o, incluso, justamente después de haber terminado esta.

El médico del Primer Nivel de Atención, al evaluar a personas que usan insulina y que presentan hipoglucemias, debe tener presente las causas modificables que pueden provocarlas (tipo de dieta, ejercicios, sitios de inyección, combinación con medicamentos que aumenten el efecto hipoglucemiante, entre otras posibilidades).<sup>(38)</sup> Además, por su importancia, debe tener presente ciertos padecimientos que pudieran requerir cambios en la terapéutica, entre ellos:

- La enfermedad renal crónica (con insuficiencia renal grave) aumenta el riesgo de eventos hipoglucémicos, así como los tratamientos sustitutivos (hemodiálisis, diálisis peritoneal o trasplante) actúan generando valores de glucemia impredecibles (generalmente elevados).<sup>(39)</sup>
- En casos de las enfermedades crónicas del hígado con un daño avanzado (insuficiencia hepática grave) se pueden producir alteraciones del metabolismo y excreción de la mayoría de los fármacos antidiabéticos, incluyendo la insulina, lo que condiciona la disminución de las necesidades del fármaco y la aparición de hipoglucemia.<sup>(40)</sup>
- La hiperglicemia inducida por corticoides es un problema poco reconocido en la práctica médica cotidiana y, a pesar de ser frecuente, es habitualmente subdiagnosticado e infravalorado. Esta situación, en ocasiones, obliga a iniciar tratamiento con insulina o al reajuste de dosis, si ya la recibía.<sup>(41,42)</sup>
- Las alteraciones glucémicas ocurren frecuentemente en pacientes con enfermedad oncológica avanzada, como consecuencia tanto de una DM2 preexistente como de tratamientos y/o condiciones clínicas que afectan la homeostasis glucídica. En estos casos, se recomienda niveles de glucosa no inferiores a 110mg/dl ( $\approx$  6,04 mmol/l) y no superiores a 270 ( $\approx$  14,8 mmol/l) mg/dl y para lograrlo, en muchos pacientes será necesario el uso de la insulina y/o su reajuste evolutivo.<sup>(43)</sup>

## Conclusiones

La insulina es una hormona polipeptídica sintetizada por las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans del páncreas. Su efecto es ejercido fundamentalmente a nivel del hígado, tejido adiposo y músculo, y es una opción terapéutica en cualquier fase evolutiva de la diabetes mellitus tipo 2 cuando los agentes orales no logran las metas o si se presentan ciertas complicaciones. Se dispone de una amplia gama de tipos de insulina con distintos perfiles de acción y concentraciones, lo que permite clasificarlas de diferentes maneras. Se han establecido diferentes criterios sobre cuándo se debe comenzar y cómo orientar el tratamiento con insulina en la persona con DM2, lo que hacen posible un mejor control glucémico.

## Aporte científico

Se proporciona información actualizada acerca del correcto empleo de la insulina como parte del tratamiento farmacológico de la DM2.

## Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud. Diabetes, datos y cifras. Centro de prensa. 2020 [acceso 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/diabetes>
2. Colectivo de Autores. Guías Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia Edición 2019. Revista de la ALAD. 2020 [acceso 01/10/2020]. Disponible en: [http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](http://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
3. Díaz O, Orlandi N. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. Oscar Díaz Díaz, Neraldo Orlandi González. La Habana: Editorial de Ciencias Médicas; 2016. [acceso 01/10/2020]. Disponible en: <http://articulos.sld.cu/ecimed/tag/diabetes-mellitusdiagnostico/>
4. Aschner P, Muñoz OM, Girón D, García OM, Fernández D, Casas LÁ, *et al.* Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la diabetes mellitus tipo 2 en la población mayor de 18 años. Colombia Médica. 2016 [acceso 01/10/2020];47(2):109-31. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28346453009.pdf>

5. Gómez F, San Martín FJE, Torre EM, Cases MM, García JCF, Loiola PE, *et al.* Recomendaciones de la Sociedad Española de Diabetes (SED) para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2: Actualización 2018. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018 [acceso 01/10/2020];65(10):611-24. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016418301940>
6. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020 [acceso 01/10/2020];43(Suppl 1):S98-S110. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement\\_1/S98](https://care.diabetesjournals.org/content/43/Supplement_1/S98)
7. Hovelmann U, Brondsted L, Kristensen NR, Ribel R, Hans J, Heise T, *et al.* 237-OR: Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. 2020 [acceso 01/10/2020];69(Suppl 1). Disponible en: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement\\_1/237-OR](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/237-OR)
8. Reyes FA, Pérez ML, Alfonso E, Ramírez M, Jiménez Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Ccm*. 2016 [acceso 01/10/2020];20(1):98-121. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100009&lng=es).
9. Rodríguez EG, Michahelles C. Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH en diabetes mellitus. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2018 [acceso 01/10/2020];31(3):104-9. Disponible en: <http://www.revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/view/25/24>
10. Addressing the Challenge and Constraints of Insulin Sources and Supply. El precio de la insulina. ACCISS. 2019 [acceso 01/10/2020]. Disponible en: <http://accisstoolkit.haiweb.org/page/price>
11. González F. Insulina. Estructura, síntesis, secreción, depuración y degradación (Revisión). *Vitae: Academia Biomédica Digital*. 2017 [acceso 11/11/2020]:71:1. Disponible en: [https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE\\_5600.pdf](https://vitae.ucv.ve/pdfs/VITAE_5600.pdf)
12. Morán A, Otero Y. La insulina. *Dciencia*. 2017 [acceso 01/10/2020]. Disponible en: <https://www.dciencia.es/la-insulina/>
13. Mandal A. Estructura de la proteína de la insulina. *News-Medical*. 2019 [acceso 11/11/2020]. Disponible en: <https://www.news-medical.net/health/Insulin-Protein-Structure.aspx>.

14. Jácome A. El descubrimiento de la insulina. En: Pinzón Barco JB, editor. Insulinoterapia: una travesía de principio a fin. Bogotá: Distribuna Editorial Médica; 2020. p. 1-10.
15. INFAC. Farmakoterapia Informazioa. Actualización de insulinas. Departamento de Salud del País Vasco. 2017 [acceso 11/11/2020];25(03):23-31. Disponible en: [https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2017/es\\_def/ad\\_juntos/INFAC-Vol-25-n%205\\_actualizacion\\_de-insulinas.pdf](https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2017/es_def/ad_juntos/INFAC-Vol-25-n%205_actualizacion_de-insulinas.pdf)
16. De Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. SEMERGEN-Medicina de Familia. 2013 [acceso 01/10/2020];39(1):34-40. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-S1138359312000986>
17. ACCISS. Sumario: El valor de la insulina. Health Action International. 2018 [acceso 01/12/2020];2. Disponible en: <http://accisstoolkit.haiweb.org/public/filemanager/userfiles/Tools/ES/valuesummary.pdf>
18. Mata M. Tipos de insulina. Diabetes Práctica. 2017 [acceso 01/10/2020];08(Supl Extr 4):1-24. Disponible en: [https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468598.02\\_mata\\_sp-8-4.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468598.02_mata_sp-8-4.pdf)
19. García FJ. Ajustando la dosis de insulina. Diabetes Práctica. 2016 [acceso 01/12/2020];07(2):57-112. Disponible en: [http://www.diabetespractica.com/files/1481125901.2016\\_diabetes\\_7-2.pdf](http://www.diabetespractica.com/files/1481125901.2016_diabetes_7-2.pdf)
20. Girbés J, Escalada J, Mata M, Gómez F, Artola S, Fernández D, *et al.* Consenso sobre tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2. Endocrinol Diabetes Nutr. 2018 [acceso 01/12/2020];65(Supl 1). Disponible en: <https://www.sefac.org/sites/default/files/2018-03/consenso%20tratamiento%20insulina%20Girb%C3%A9s%20SED%20EDN18.pdf>
21. Heise T, Ranson A, Gaudier M, Soula O, Alluis B, Zijlstra E, *et al.* Pooled Analysis of Clinical Trials Investigating the Pharmacokinetics (PK) of Ultra-rapid Insulin BioChaperone Lispro (BCLIS) vs. Lispro (LIS) in Subjects with Type 1 (T1D) and Type 2 (T2D) Diabetes. 2018 [acceso 01/12/2020];67(Suppl 1). Disponible en: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement\\_1/998-P?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Diabetes\\_TrendMD\\_0](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/67/Supplement_1/998-P?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Diabetes_TrendMD_0)
22. Hovelmann U, Brondsted L, Kristensen NR, Ribel R, Devries JH, Heise T, *et al.* 237-OR: Insulin Icodec: An Insulin Analog Suited for Once-Weekly Dosing in Type 2 Diabetes. Diabetes. 2020 [acceso 01/12/2020];69(Suppl 1). Disponible en: [https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement\\_1/237-OR](https://diabetes.diabetesjournals.org/content/69/Supplement_1/237-OR)

23. Davidson MB, Navar MD, Echeverry D, Duran P. U-500 regular insulin: clinical experience and pharmacokinetics in obese, severely insulin-resistant type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2010 [acceso 01/12/2020];33(2):281-3. Disponible en: [https://care.diabetesjournals.org/content/33/2/281?ijkey=660174b2e99090481cc6fa1fc3ef905b188fcffb&keytype=tf\\_ipsecsha](https://care.diabetesjournals.org/content/33/2/281?ijkey=660174b2e99090481cc6fa1fc3ef905b188fcffb&keytype=tf_ipsecsha)
24. Venegas A, Quintana LA, Padrón T, Reina CE, Lorenzo A. Insulinoterapia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Arch Hosp Calixto García*. 2019 [acceso 01/12/2020];7(3):411-24. Disponible en: <http://revcalixto.sld.cu/index.php/ahcg/article/view/409/354>
25. Pérez A, Mendoza L. Insulinoterapia. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2015 [acceso 01/12/2020];11(92):5510-18. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/288039222\\_Insulinoterapia](https://www.researchgate.net/publication/288039222_Insulinoterapia)
26. Magwire ML. Addressing Barriers to Insulin Therapy: The role of insulin pens. *Am J Ther*. 2011;18(5):392-402. DOI: <http://doi.org/10.1097/mjt.0b013e3181ef4dde>
27. Rosenberg AF. Participation in a mentored quality-improvement program for insulin pen safety: Opportunity to augment internal evaluation and share with peers. *Am J Health-Syst Pharm*. 2016;73(19 Suppl 5):S32-37. DOI: <http://doi.org/10.2146/ajhp160418>
28. Apablaza P, Soto N, Codner E. De la bomba de insulina y el monitoreo continuo de glucosa al páncreas artificial. *Revista médica de Chile*. 2017 [acceso 01/10/2020];145(5):630-40. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000500011&script=sci\\_arttext&tlng=p](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000500011&script=sci_arttext&tlng=p)
29. Arana M, Kumar A, Ashwathnarayan A, Atari M, Barajas M. Type 1 Diabetes Treatments Based on Stem Cells. *Curr Diabetes Rev*. 2018 [acceso 01/12/2020];14(1):1-23. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28595528>
30. IntraMed. Nueva Guía 2019 sobre Diabetes (ADA): "Estándares de atención médica en la diabetes". 2019 [acceso 01/12/2020]. Disponible en: <https://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoid=93549>
31. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, *et al*. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2020 Executive Summary. *Endocrine Practice*. 2020 [acceso 01/10/2020];26(1):107-39. Disponible en: <https://journals.aace.com/doi/full/10.4158/CS-2019-0472>
32. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, *et al*. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and

- American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm: 2017 executive summary. *Endocr Pract.* 2017 [acceso 01/10/2020];23(2):207-38. Disponible en: <https://journals.aace.com/doi/full/10.4158/EP161682.CS>
33. Artola S. Inicio de insulinización. *Diabetes Práctica.* 2017 [acceso 01/12/2020];08(Supl Extr 4):1-24. Disponible en: [https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468615.03\\_artola\\_sp-8-4.pdf](https://www.redgdps.org/gestor/upload/colecciones/1509468615.03_artola_sp-8-4.pdf)
34. Marmesat B, Núñez P, Guerra D. Actualización del abordaje terapéutico de la Diabetes Mellitus tipo 2. En: Molero MM, Pérez MC, Gázquez JJ, Barragán AB, Martos A, Simón MM, editores. Vol I. Salud y cuidados durante el desarrollo. Sevilla: Editorial: ASUNIVEP; 2017. p. 261-8.
35. Owens DR, Luzio SD, Sert-Langeron C, Riddle MC. Effects of initiation and titration of a single pre-prandial dose of insulin glulisine while continuing titrated insulin glargine in type 2 diabetes: a 6-month «proof-of-concept» study. *Diabetes Obes Metab.* 2011 [acceso 01/12/2020];13(11):1020-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1463-1326.2011.01459.x>
36. Kaercher Kramer C, Zinman B, Retnakaran R. Short-term intensive insulin therapy in type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013 [acceso 21/12/2020];1(1):28-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2213858713700068>
37. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Neil R, Poulter F, Scott S, *et al.* Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017 [acceso 31/12/2020];377:723-32. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615692>
38. Bailon T, Cena K, Rau S, Franco JVA. Nueva guía de diabetes mellitus tipo 2 en Argentina. Evidencia, Actualización En La práctica Ambulatoria. 2020 [acceso 21/12/2020];23(4):e002107. Disponible en: <http://www.evidencia.org.ar/index.php/Evidencia/article/view/6906>
39. Litwak LE, Elbert A, Faingold C, Rosembacher LA, Proietti A, Puchulu F. Insulinoterapia en situaciones especiales. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2017 [acceso 21/12/2020];77(5):410-21. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2010-a-2017/volumen-77-ano-2017-no-5-indice/insulinoterapia-en-situaciones-especiales/>

40. Vignolo P, Elgueta K, López G, Durruty P, Gómez P, Sanzana G. Enfermedades hepáticas y su relación con hiperglicemia. Rev. chil. endocrinol. Diabetes. 2020 [acceso 21/12/2020];13(2). Disponible en: [http://revistasoched.cl/2\\_2020/05.html](http://revistasoched.cl/2_2020/05.html)
41. Urquiza G, Arteaga R. Diabetes e hiperglicemia inducida por corticoides. Rev. Méd. La Paz. 2017 [acceso 21/12/2020];23(1):60-8. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582017000100011&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582017000100011&lng=es).
42. Tous R, Coy AF, Rojas W. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides en el paciente hospitalizado: enfoque y manejo. Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes & Metabolismo. 2019 [acceso 21/12/2020];6(1):55-61. Disponible en: <file:///C:/Users/Jorge/AppData/Local/Temp/469-1-2379-1-10-20190321.pdf>
43. Valassi E, Fabbi M, López AP. Manejo de la hiperglucemia en el paciente con enfermedad oncológica avanzada (EOA). Medicina Paliativa. 2018 [acceso 01/10/2020];25(1):42-9. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-paliativa-337-articulo-manejo-hiperglucemia-el-paciente-con-S1134248X17300514>

### Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflicto de intereses.