



Artículo especial

Uso de insulinas en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 1 y 2

**Proyecto de modificación
a la Norma Oficial Mexicana para la Prevención,
Tratamiento y Control de la Diabetes Mellitus**

**Secretaría de Salud
Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud
Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica
y Control de Enfermedades
México, D.F., abril de 2007**

Autores

- Pablo Kuri Morales. Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud. Coordinador Consenso Insulinas. Secretaría de Salud.
- Carlos Álvarez Lucas. Director General Adjunto de Programas Preventivos del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades de la Secretaría de Salud. Coordinador Consenso Insulinas. Secretaría de Salud.
- Fernando Lavallo González. Médico Endocrinólogo. Jefe de la Clínica de Diabetes del Hospital Universitario «Dr. José E González» y Profesor Medicina Interna-Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Coordinador Consenso Insulinas. Secretaría de Salud. Ex presidente de la Federación Mexicana de Diabetes. Coordinador Consenso Insulinas. Secretaría de Salud.
- Antonio González Chávez. Especialista en Medicina Interna. Unidad 108 de Medicina Interna. Ex presidente del Colegio de Medicina Interna A.C. Miembro de la Academia Mexicana de Cirugía. Hospital General de México. Coordinador Consenso Insulinas. Secretaría de Salud.
- José de Jesús Ríos González. Médico Endocrinólogo. Miembro de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C. Servicio de Endocrinología, Centro Médico de Occidente, IMSS. Guadalajara, Jalisco.
- David González Bárcena. Jefe de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico «La Raza», IMSS.
- Joel Rodríguez Saldaña. Especialista en Medicina Interna. Ex presidente de la Federación Mexicana de Diabetes. Subdirector del Centro de Investigación de los Servicios de Salud en el Estado de Hidalgo. Profesor del Departamento de Salud Pública en la Facultad de Medicina de la UNAM.
- Juan Rosas Guzmán. Médico Endocrinólogo. Presidente 2007-2010 de la Asociación Latinoamericana de Diabetes, ALAD. Clínica de Diabetes del Centro de Especialidades Médicas de Celaya, Guanajuato.
- Sergio Zúñiga Guajardo. Médico Endocrinólogo. Profesor Medicina Interna y Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Jefe de Medicina Interna en la Clínica Cuauhtémoc y Famosa de N.L.
- Sara Arellano Montaña. Médico Endocrinólogo. Jefe del Servicio de Endocrinología del Hospital General de México. Secretaría de Salud. Ex presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, A.C.
- Javier Sánchez Guerrero. Médico Especialista en Salud Pública. Universidad Autónoma del Estado de México.
- Juan Antonio Torres. Especialista en Medicina Interna y Geriátrica. Jefe del Departamento Clínico de Medicina III, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Veracruz.
- Armando Villegas. Servicio de Medicina Interna. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Dr. Salvador Zubirán».
- Ismael Javier Chavira López. Médico Endocrinólogo. Servicio de Endocrinología del Hospital General de México. Secretaría de Salud. Profesor de postgrado y pregrado de la Facultad de Medicina de la UNAM.
- Carlos Herrera Madrigal. Médico Endocrinólogo. Catedrático de la Facultad de Medicina de la UNAM. Endocrinólogo del Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos, México, D.F.
- Isidro Roberto Camacho Beiza. Director de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México.
- Evangelina Valdés Guerrero. Médico Endocrinólogo. Hospital 20 de Noviembre, ISSSTE.

- Patricia Pérez Sánchez. Médico Endocrinólogo. Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
- Margarita Torres Tamayo. Médico Endocrinólogo. Unidad de Investigación, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.
- Joel Rodríguez Sierra. Especialista en Medicina Interna. Instituto para Control de la Diabetes, S.C. Escuela de Medicina Universidad Valle de Bravo, Reynosa, Tamaulipas.
- Agustín Lara Esqueda. Médico Especialista en Salud Pública. Director del Programa de Salud del Adulto y el Anciano. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades, Secretaría de Salud.
- Martha Yolanda Martínez M. Médico Especialista en Salud Pública. Jefe de la División de Epidemiología y Medicina Preventiva. Centro Médico «Lic. Adolfo López Mateos». Instituto de Salud del Estado de México.
- Hugo Laviada Molina. Médico Endocrinólogo. Departamento de Nutrición y Metabolismo. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Yucatán.
- Rogelio Zacarías Castillo. Médico Endocrinólogo. Hospital Gea González, Secretaría de Salud.
- Emmanuel Martínez Lara. Jefe del Servicio de Endocrinología, Hospital Central Militar.
- Sergio Islas A. Unidad de Investigación Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.
- Rodrigo Suárez Otero. Jefe de Medicina Interna del Centro Médico ISSEMYM, Toluca, Edo. de México.
- Rutila Castañeda Limones. Hospital Gabriel Mancera del IMSS. Distrito Federal. Hospital General Regional, Núm. 1. Dr. Carlos MacGregor Sánchez Navarro. México, D.F.
- Jaime Camacho Aguilera. Especialista en Medicina Interna. Hospital General de México, Secretaría de Salud.
- Manuel González Ortiz. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Investigación Centro Médico de Occidente IMSS Guadalajara.
- Rafael Violante Ortiz. Médico Endocrinólogo. Unidad de Investigación Hospital Regional de Tampico, Tamaulipas IMSS.
- Mario Arceo Guzmán. Coordinador de la Especialidad de Salud Pública. Facultad de Medicina Universidad Autónoma del Estado de México.
- Esperanza Martínez. Especialista en Medicina Interna. Unidad de Investigación Centro Médico de Occidente IMSS Guadalajara.
- Guillermo Fanghänel Salmón. Jefe de la Unidad de Factores de Riesgo Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital General de México.

PRÓLOGO

Atendiendo las atribuciones de la Secretaría de Salud, en cuanto a emitir las Normas Oficiales Mexicanas que tienen por objeto establecer y homogeneizar los procedimientos para hacer frente a las enfermedades que presentan un problema de salud pública en México, y el compromiso de mantenerlas actualizadas, además de tener en cuenta los avances tecnológicos actuales, el Grupo de Expertos en Diabetes ha considerado la necesidad de realizar una revisión y actualización de los contenidos de la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 18 de enero del 2001.

La Ley de Metrología y Normalización y su reglamento específico establecen que las Normas publicadas deben ser revisadas y actualizadas por periodicidad quinquenal; sin embargo, pretendiendo ir a la vanguardia del conocimiento y apoyar al médico en el momento mismo de atender al paciente con diabetes y que le permita ofrecer más en cuanto a la atención y control de su enfermedad, además de evitar o aplazar las complicaciones de la diabetes tipo 2 y posibles muertes tempranas, hemos determinado considerar una adenda a la Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA-1994, para la Prevención, Tratamiento y Control de la Diabetes, que informe al profesional de la medicina sobre los avances en el uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2, en tanto se cumplan los tiempos legislados y normados para publicar una nueva actualización de la NOM.

Esperamos cumplir con nuestro cometido, que sin duda redundará a favor de la población a la cual servimos.

Atentamente

Dr. Pablo Kuri Morales

Director General del Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades.

ÍNDICE

81 Generalidades

- 81 Fisiología de los islotes pancreáticos y cambios de la secreción de insulina en la diabetes

84 Metas de tratamiento

- 84 Concepto de insulinización oportuna en diabetes mellitus tipo 2

84 Tratamiento con insulina en diabetes tipo 1 y tipo 2

- 84 Diabetes mellitus tipo 1
- 84 Diabetes mellitus tipo 2
- 85 Ventajas y desventajas de las mezclas fijas de análogos de insulinas comparadas con las mezclas fijas de insulina humana (NPH y solubles y de la insulina inhalada).

87 Uso del algoritmo en la práctica clínica

- 89 Estrategias para lograr las metas de control
- 89 Automonitoreo con glucemia capilar
- 89 Tratamiento en situaciones especiales. Diabetes gestacional y casos de pacientes con diabetes que se embarazan
- 89 Conocimiento y manejo de las complicaciones del tratamiento con insulina

91 Insulinas disponibles en México y su perfil de acción

- 92 Insulinas de acción prolongada. Insulina ultralenta y ultralarga.
- 92 Insulinas humanas premezcladas
- 92 Análogos de insulina premezcladas
- 92 Insulina inhalada

- 93 Perfil de actividad de la insulina inhalada
- 94 Variabilidad en el tiempo de acción de las insulinas
- 95 Almacenamiento de la insulina

95 Administración de la insulina

- 95 Dispositivos para la aplicación de insulina
- 97 Técnicas de inyección
- 97 Selección y rotación del sitio de inyección
- 97 Extracción de insulina y técnica de mezclado
- 98 Administración de insulina inhalada y descripción del dispositivo.

98 Sistemas de administración de insulina. Ventajas y desventajas

- 98 Ventajas de los sistemas de administración de insulina
- 100 Desventajas de los sistemas de administración de insulina (plumas, inhaladores y microinfusoras).

100 Etapas del tratamiento con insulina en los pacientes con diabetes tipo 2

- 86 Algoritmo para el uso de insulinas en diabetes tipo 2
- 100 Bibliografía

1) GENERALIDADES

Fisiología de los islotes pancreáticos y cambios de la secreción de insulina en la diabetes

La insulina, polipéptido producido y secretado por las células beta del páncreas, es una hormona esencial para el crecimiento somático y desarrollo motriz; desempeña un papel muy importante en la regulación del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Se sintetiza a partir de una prohormona de 81 residuos de aminoácidos que se denomina proinsulina (*Figura 1*).

La liberación de insulina por la célula beta se presenta en dos fases. La primera fase o fase temprana se inicia al primer minuto posterior a la estimulación por glucosa, su pico máximo es entre 3 a 5 minutos, tiene una duración máxima de 10 minutos y representa la insulina almacenada en los gránulos de la célula beta. La segunda fase o fase tardía inicia en forma lenta (a los 10 minutos), tiene una duración de 4 horas (o mientras persista la hiperglucemia), tiene una producción continua en forma de meseta con descenso lento y representa la insulina de nueva síntesis y producción.

La secreción fisiológica de la insulina tiene dos componentes principales: 1) secreción basal, durante los periodos posabsortivos, y 2) secreción pulsátil, estimulada por la ingestión de alimentos. Esta secreción tiene como principal función la utilización y almacenamiento de los nutrientes producidos por los alimentos: glucógeno en el

hígado y músculo; triglicéridos en el tejido graso; síntesis de proteínas y producción de energía (ATP). La secreción basal de insulina es aquella que ocurre en ausencia de cualquier estímulo exógeno, es una secreción pulsátil que sucede cada 5 a 8 minutos y cada 90 a 150 minutos (pulsos ultradianos sobrepuestos), varía entre 0.75 y 1.5 UI/h (18 a 36 UI/24 horas), representa el 50% del total de la insulina en 24 horas; el 50% restante corresponde a la insulina secretada en respuesta a los alimentos. Las células beta secretan insulina directamente al sistema porta, sus concentraciones periféricas son aproximadamente de 3 a 15 UI/mL y las concentraciones venosas en el sistema porta son 2 a 3 veces mayores, presentando un ritmo circadiano de secreción.

Se sabe que la homeostasis de los nutrientes es regulada por el tejido de los islotes pancreáticos. La función de las células beta de los islotes se controla por un sensor de la glucosa que actúa en concentraciones de glucosa fisiológicas y en sinergia con las señales que integran mensajes procedentes de neuronas hipotálamicas y células endocrinas del intestino y del páncreas. Existen datos que indican que las células extrapancreáticas que producen y secretan las señales neuroendocrinas presentan, también, un sensor de la glucosa y una capacidad de integrar mensajes neurohormonales. Las semejanzas existentes en estas vías celulares y moleculares constituyen una base para una red de funciones coordinadas entre grupos celulares distantes, que es necesaria para un control adecuado de la homeostasis de los nutrientes (*Figura 2*).

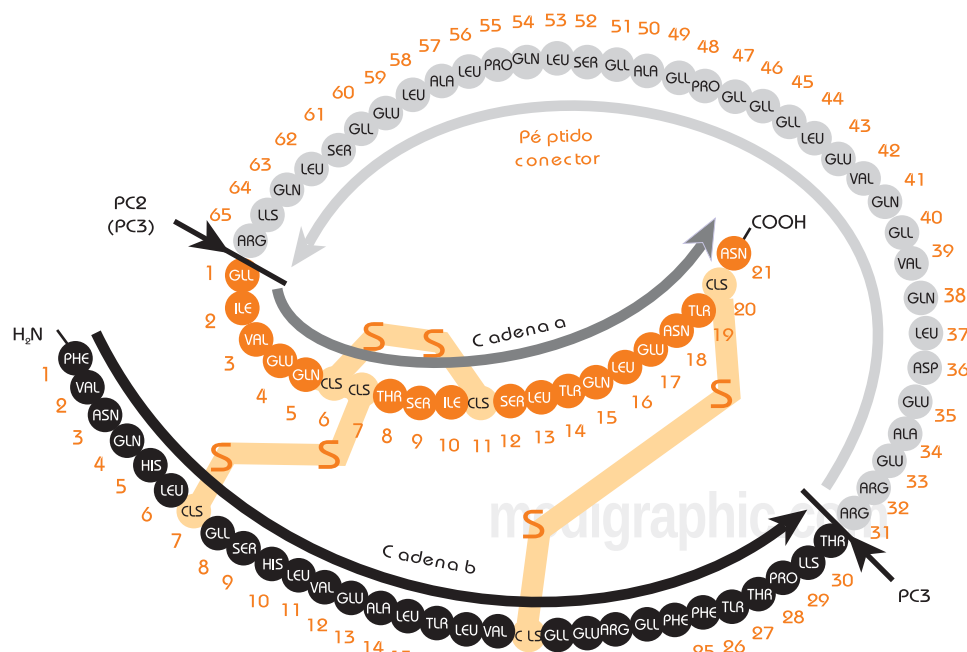


Figura 1. Molécula de insulina.

Estos efectos glucorreguladores se ejercen principalmente en tres tejidos, hepático, muscular y adiposo. En el hígado la insulina inhibe la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y glucogenólisis, y también fomenta el almacenamiento de glucógeno. En el tejido muscular y adiposo, la insulina estimula la captación, almacenamiento y empleo de la glucosa.

El sensor de la glucosa parece ser un componente fundamental de estos mecanismos de control. Su caracterización molecular ha progresado más en las células beta pancreáticas, con un importante papel en la glucocinasa y los flujos oxidativos mitocondriales en la regulación de los canales de potasio sensibles al ATP. Se ha observado que otras células sensibles a la glucosa en el páncreas endocrino, el hipotálamo y el intestino comparten algunas de estas características moleculares.

Las señales de glucosa para la liberación de insulina, actúan en sinergia con mensajeros que se originan de la unión del glucagón o de las hormonas incretinas, como el péptido parecido al glucagón-1 (PGL1), y del péptido insulínico dependiente de glucosa (PIG). Las células beta del páncreas expresan transportadores de glucosa TGLU-2 conocidos como GLUT2, que permiten la rápida captación de glucosa, independientemente de la concentración de glucosa extracelular. Los PGL-1 son fragmentos de la molécula de proglucagón que es procesada en las células alfa del páncreas y transformada a glucagón en las células L del intestino delgado.

En los pacientes con diabetes tipo 1 y tipo 2 existe una anomalía en la secreción tanto de insulina como de glucagón, así como en la captación de glucosa por el hígado

do y en tejido periférico, que contribuye a hiperglucemias posprandiales persistentes y prolongadas.

Los pacientes con DM tipo 1 carecen de secreción endógena de insulina, por lo tanto las concentraciones de la glucosa dependen de la cantidad y concentración de insulina administrada, mientras que en los pacientes tipo 2, el pico máximo de respuesta de los niveles de insulina se encuentran retrasados y son insuficientes para controlar los «picos posprandiales». Se han detectado una serie de alteraciones en la secreción de insulina en sujetos con diabetes mellitus (DM): éstas incluyen una reducida o ausente respuesta aguda de la insulina al estímulo de la glucosa intravenosa, un retraso en la respuesta secretoria a la ingestión de alimentos, alteración en la oscilación pulsátil de insulina e incremento en las concentraciones de proinsulina, diagnóstico y clasificación de la diabetes mellitus.

En la diabetes tipo 1 habitualmente existe destrucción de la célula beta, ocurriendo en aproximadamente 5-10% de los casos de diabetes; se ha relacionado con destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. Son detectables marcadores de la destrucción inmune de la célula beta en aproximadamente 85-90% de estos pacientes, entre los que se encuentran autoanticuerpos contra las células de los islotes, autoanticuerpos contra insulina, contra la decarboxilasa del ácido glutámico y contra la fosfatasa de la tiroxina. De igual forma, existe asociación con HLA, por ejemplo genes DQA y DQB. Estos alelos DR/DQ pueden predisponer o proteger contra la enfermedad.

En esta forma de diabetes, el grado de destrucción de la célula beta es variable y en algunos pacientes, sobre

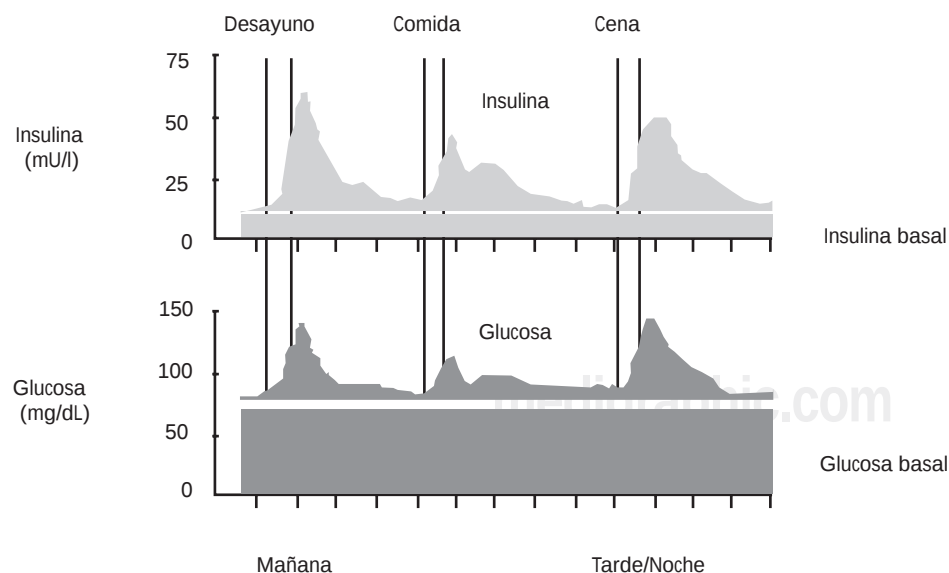


Figura 2. Perfiles de insulina y glucosa en personas sin diabetes.

todo niños y en algunos adultos, la hiperglucemia y los síntomas clásicos como la poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso son de aparición rápida y pueden manifestarse en primera instancia como una cetoacidosis habitualmente en relación con procesos infecciosos o estrés. En muchos casos pueden evidenciarse niveles bajos o indetectables de péptico C. Aunque la destrucción autoinmune de las células beta tiene múltiples predisposiciones genéticas, también guarda relación con factores ambientales. Aunque los pacientes son raramente obesos, la presencia de obesidad no es incompatible con el diagnóstico. Estos pacientes pueden tener otras enfermedades autoinmunes, como enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, vitiligo, sprue celíaco, hepatitis autoinmune, miastenia gravis y anemia perniciosa.

En algunos casos de diabetes tipo 1 no se conoce la etiología, algunos tienen insulinopenia permanente pero no se evidencia afección autoinmune, aunque son la minoría. La relación que se ha podido encontrar son ancestros asiáticos o africanos, denominándose como diabetes tipo 1 idiopática. En todo caso, es invariable que en esta afección se requiere desde un principio reemplazo hormonal con insulina y modificaciones del estilo de vida que incluyan ejercicio físico aeróbico (caminata) 5 veces a la semana por 30-45 minutos, alimentación saludable, eliminación del hábito tabáquico.

La diabetes tipo 2 se presenta entre 90-95% de los pacientes, en ellos existe deficiencia relativa de la producción pancreática de insulina con un componente de resistencia a la insulina. Es probable que existan muchas causas de este tipo de diabetes, aunque la etiología específica no es conocida, no ocurre destrucción autoinmune de las células beta. La mayoría de estos enfermos son obesos y la obesidad causa diferentes grados de resistencia a la insulina, con un predominio de distribución de grasa visceral importante. La presentación de cetoacidosis puede ocurrir y también se relaciona con situaciones de estrés o infecciones. Este tipo de diabetes habitualmente es diagnosticada muchos años después de que se ha iniciado el mecanismo fisiopatológico, ya que la hiperglucemia se desarrolla de forma gradual y es habitual que el paciente no presente manifestaciones clásicas de la enfermedad. Esto incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares.

En muchas ocasiones, al inicio de la enfermedad, pueden detectarse elevación de los niveles séricos de insulina por la resistencia tisular a la misma; sin embargo, esto decrece rápidamente presentando disminución de su producción por el páncreas, aunque ésta no es absoluta, permaneciendo el componente de resistencia a la insulina. El riesgo de esta forma de diabetes se incrementa con la edad, obesidad y sedentarismo. Ocurre más fre-

cuentemente en mujeres y puede coexistir con dislipidemia, hipertensión arterial y obesidad. Con mayor prevalencia en algunos grupos étnicos (como los indios Pima, México-americanos, etc.), se asocia con predisposición genética (diferente a la de la diabetes tipo 1) y es altamente influenciada por factores ambientales.

El tratamiento se fundamenta en la modificación del estilo de vida que incluye una alimentación saludable y la realización de ejercicio físico aeróbico, habitualmente caminata diaria (30-45 minutos) 5 veces a la semana, supresión del hábito tabáquico. Dentro de las opciones terapéuticas se incluyen: secretagogos de insulina como las sulfonilureas y meglitinidas, sensibilizadores de insulina como las tiazolidinedionas, metformina, inhibidores de la reabsorción de carbohidratos, los potenciadores de incretinas y la insulina.

En otras ocasiones el tratamiento exige el uso de la terapia combinada dado el mecanismo fisiopatológico de producción de la enfermedad, incluyéndose siempre en el tratamiento antiagregación plaquetaria. Cuando se encuentran agregados como la dislipidemia aterogénica, habitualmente el uso de estatinas y/o fibratos es justificada. Con respecto a la nefroprotección, se recomienda el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores ARA2. Si la hipertensión está presente, además de los medicamentos ya mencionados, los calcio-antagonistas pueden ser utilizados.

En cuanto a las metas terapéuticas, cada día éstas son más estrictas, considerando mantener una glucemia sanguínea en ayuno entre 80 y 100 mg/dL y posprandial menor de 135 mg/dL, una hemoglobina glucosilada A1C < 7%, con presión arterial de 130/80 mmHg como máximo, colesterol total de < 200 mg/dL, colesterol-LDL < 100 en sujetos de riesgo menores de 40 años, colesterol-LDL < 70 mg/dL en pacientes de muy alto riesgo, HDL mayor de 40 en hombres y 50 en mujeres, triglicéridos menores de 150 mg/dL, índice de masa corporal menor de 25.

La diabetes es una enfermedad progresiva con deterioro al paso del tiempo de la función y de la cantidad de las células beta. Un porcentaje alto de pacientes necesitarán de tratamiento con insulina en los siguientes 5-10 años después del diagnóstico.

Con frecuencia se sospecha de un pacto no hablado entre el médico y sus pacientes que prolongan más allá de lo adecuado el tratamiento con antidiabéticos orales. Se tiene evidencia de que el cambio a tratamiento con insulina se hace con HbA1c cercana al 9%. El tratamiento con insulina se considera con frecuencia como una indicación compleja, se desconocen los tipos de insulina, las técnicas y los algoritmos de aplicación. Se tiene temor a la hipoglucemia y al aumento de peso. Algunos indican la insulina con la idea de un castigo por el mal cuidado personal y no cambian los mitos que hoy en día prevalecen

en la población. Se proponen metas muy claras de control y, sin embargo, son difíciles de alcanzar y de mantener en la vida diaria. Es conveniente mencionar que el control de la glucosa posprandial es muy importante y poco se mide esta glucemia, aun conociendo la repercusión que tiene en las complicaciones crónicas.

2) METAS DE TRATAMIENTO

Las metas de tratamiento para los pacientes con diabetes mellitus han cambiado en las últimas dos décadas a la luz de los resultados de los estudios clínicos controlados del DCCT, UKPDS, Kumamoto, y el estudio epidemiológico DECODE, en los cuales está ampliamente demostrada la relación de la hiperglucemia de ayuno y posprandial con el desarrollo de las complicaciones microvasculares de la diabetes (retinopatía, nefropatía y neuropatía), así como las macrovasculares (insuficiencia vascular periférica, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular). Por lo que es indispensable obtener la normalización de la glucemia y los factores de riesgo cardiovascular, para disminuir la morbimortalidad asociada a la enfermedad.

La reducción del riesgo de desarrollar las complicaciones crónicas de la diabetes está en función de la disminución de los valores de hemoglobina glucosilada A1c logrados por los pacientes en las intervenciones de tratamiento intensivo, ya sea en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 e intolerantes a la glucosa. Esta determinación permite evaluar el control glucémico de los tres meses previos, por lo cual es necesario realizarla periódicamente.

Para alcanzar los objetivos del tratamiento, los pacientes deben poder ajustar por ellos mismos su tratamiento con el monitoreo diario de la glucemia de ayuno, posprandial y/o al acostarse (*Cuadro I*).

Concepto de insulinización oportuna en diabetes mellitus tipo 2

Inicio de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que no logran llegar a las metas de control metabólico en un lapso de tres meses, a pesar de estar recibiendo un tratamiento con antidiabéticos orales en combinación a dosis máximas (secretagogos de insulina + biguanidas y/o tiazolidinedionas, inhibidores de las alfa glucosidasas, potenciadores de incretinas).

Para el inicio de la terapia con insulina en pacientes con DM T2 que no logran alcanzar las metas de control metabólico, se recomienda adicionar insulinas de acción basal (insulina humana de acción intermedia NPH, análogos de insulina de acción prolongada; glargina o detemir o una premezcla de insulina) en una dosis nocturna (22:00 h, para las basales solas y junto con los alimentos para las premezclas de insulinas), con un algoritmo de titula-

ción de dosis con base en la glucemia de ayuno, ya sea por automonitoreo de glucemia capilar o por glucemia venosa (véase algoritmo en la *figura 3*).

La recomendación práctica sería iniciar con 10 unidades de insulina de acción basal e incrementos de acuerdo a las cifras de glucemia de ayuno, como se indica en el *cuadro II*.

3) TRATAMIENTO CON INSULINA EN DIABETES TIPO 1 Y TIPO 2

Diabetes mellitus tipo 1

La indicación para el uso de insulina en diabetes mellitus tipo 1 es al momento del diagnóstico.

Los esquemas de uso de insulinas en este tipo de diabetes son múltiples y se muestran en el *cuadro III*.

Diabetes mellitus tipo 2

Las indicaciones para inicio de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

1. Aquellos que no logran llegar a las metas de control metabólico (*Cuadro I*) en un lapso de tres meses, a pesar de estar recibiendo un tratamiento con antidiabéticos orales en combinación a dosis máximas (secretagogos de insulina más biguanidas y/o tiazolidinedionas e inhibidores de las alfa glucosidasas y/o potenciadores de incretinas).

Cuadro I.

Parámetros clínicos y bioquímicos	Metas de control metabólico para el paciente con diabetes
Glucemia ayuno	80 - 100 mg/dL
Glucemia posprandial 2 horas	< 140 mg/dL
Glucemia a las 03:00 AM	65 - 80 mg/dL
A1c	< 7 %
Lípidos	
Colesterol total	< 200 mg/dL
Triglicéridos	< 150 mg/dL
Colesterol -HDL hombres	> 40 mg/dL
Colesterol -LDL	< 100 mg/dL
	< 70 mg/dL
Colesterol no HDL	< 130 mg/dL
Microalbuminuria	Negativa
Tensión arterial	
Sin nefropatía	130/80 mmHg
Con nefropatía	125/75 mmHg
Medidas antropométricas	
Índice de masa corporal	< 25 kg/m ²
Cintura hombres	< 90 cm
Cintura mujeres	< 80 cm

2. Pacientes con episodios de descontrol agudo de la glucemia que impidan el uso de antidiabéticos orales (infecciones, procedimientos quirúrgicos, accidentes cerebrovasculares).
3. Pacientes con contraindicación para el uso de antidiabéticos orales (insuficiencia renal crónica, acidosis láctica, insuficiencia hepática).
4. Pacientes diabéticas que se embarazan.
Los esquemas de uso de insulinas en el paciente con diabetes tipo 2 se muestran en el *cuadro IV*.

Ventajas y desventajas de las mezclas fijas de análogos de insulinas comparadas con las mezclas fijas de insulina humana (NPH y solubles y de la insulina inhalada)

Ventajas de las mezclas fijas de análogos de insulina vs insulina humana:

Cuadro II.

Glucosa de ayuno	Algoritmo para el médico	Algoritmo para el paciente
100 a 120 mg/dL	+ 2 Unidades	+ 2 Unidades
121 a 140 mg/dL	+ 4 Unidades	+ 2 Unidades
141 a 180 mg/dL	+ 6 Unidades	+ 2 Unidades
Mayor de 180 mg/dL	+ 8 Unidades	+ 2 Unidades

El aumento de la dosis deberá ser cada semana, usando el promedio de las determinaciones de glucemia de ayuno, hasta lograr metas de control. En caso de hipoglucemia nocturna sintomática, disminuir la dosis de dos en dos unidades.

Cuadro III.

Antes del desayuno	Antes de la comida	Antes de la cena	Al acostarse
NPH + regular NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida Insulina humana premezclada Análogos de insulina premezclados	NPH + regular NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida Insulina humana premezclada Análogos de insulina premezclados	NPH + regular NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida Insulina humana premezclada Análogos de insulina premezclados	
Regular o rápida	Regular o rápida	Regular o rápida	Análogos de insulina de acción prolongada
Análogos de insulina de acción ultrarrápida Insulina inhalada	Análogos de insulina de acción ultrarrápida Insulina inhalada	Análogos de insulina de acción ultrarrápida Insulina inhalada	Análogos de insulina de acción prolongada Análogos de insulina de acción prolongada
Insulina inhalada + insulina NPH Insulina inhalada + insulina NPH	Insulina inhalada Insulina inhalada + insulina	Insulina inhalada + insulina NPH Insulina inhalada + insulina NPH	

Microinfusora de insulina: Infusión continua las 24 horas del día. Uso de insulina regular.

- Perfil de acción más fisiológico (semejan las dos fases de secreción de la insulina).
- Mejor control de la hiperglucemia posprandial.
- Tiempo de aplicación de la dosis (se pueden inyectar 5–10 minutos antes de los alimentos o incluso durante los mismos).

Desventajas de las mezclas fijas de análogos de insulina vs insulina humana

- Mayor costo de los análogos de insulina.

Ventajas de las mezclas fijas (comerciales) vs mezclas manuales (artesanales) de insulina humana y análogos

- Evita errores de dosificación.
- Menor riesgo de contaminación.
- Facilidad de aplicación.

Desventajas de las mezclas fijas (comerciales) vs mezclas manuales (artesanales) de insulina humana y análogos:

- Falta de flexibilidad en dosis requeridas (sistema de conteo de carbohidratos para la dosificación de insulina prandial).

Ventajas del uso de insulina inhalada

- Se evita el dolor de las inyecciones
- No hay posibilidad de contaminación de la insulina
- Facilidad de aplicación y dosificación
- El peso se mantiene estable
- No hay cambios en los parámetros de colesterol total, colesterol-HDL colesterol-LDL o triglicéridos
- Apego al tratamiento a largo plazo.

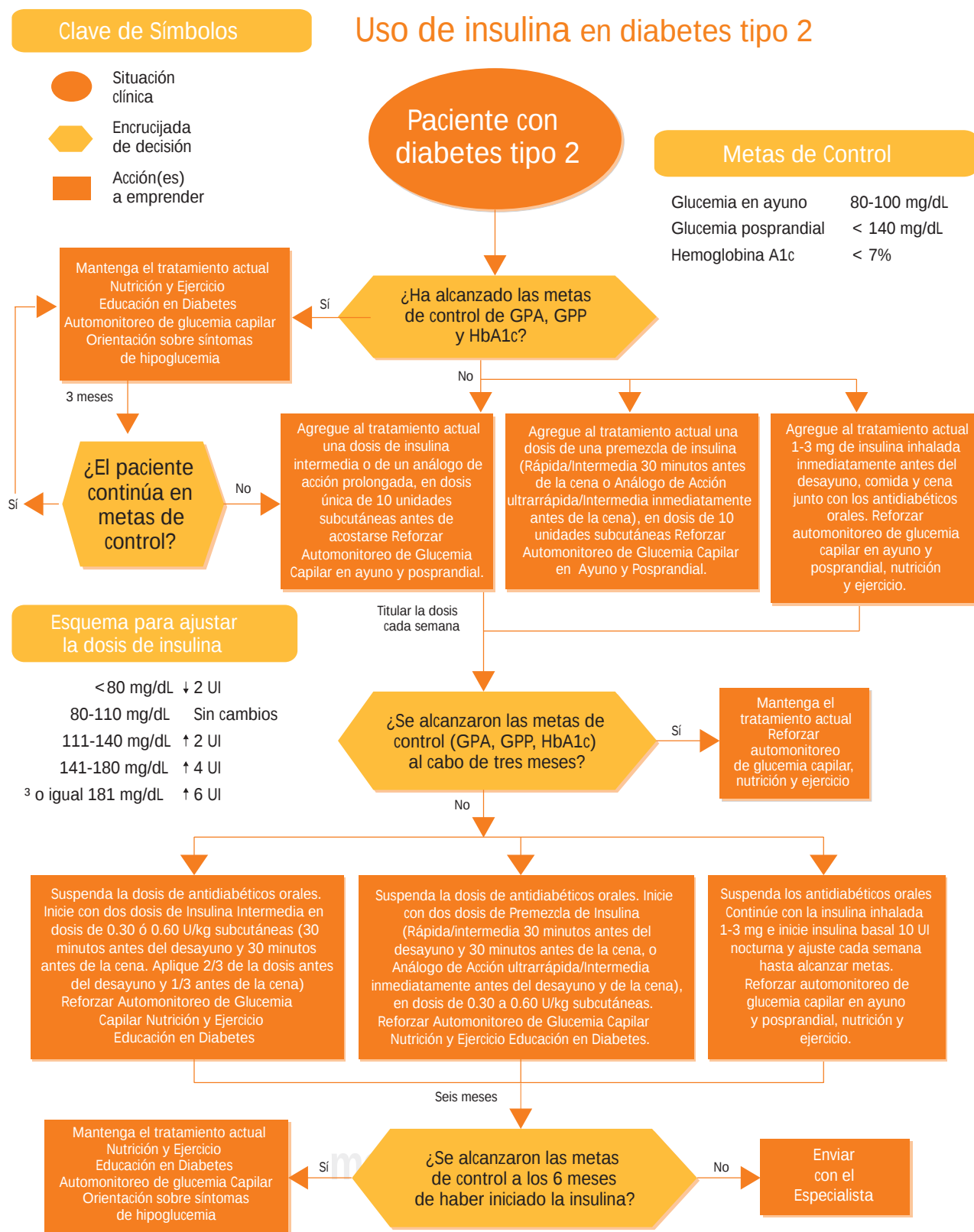


Figura 3. Uso de insulina en diabetes tipo 2.

- No requiere refrigeración.
- Comodidad para el paciente al transportar la insulina
- Flexibilidad en el horario de la alimentación

Desventajas del uso de insulina inhalada en polvo

- Irritación de la mucosa faríngea que produce tos ocasional y autolimitada.
- La biodisponibilidad es menor del 20% de la dosis administrada.
- Formación de anticuerpos contra insulina es mayor que con la administración por vía subcutánea, sin existir diferencias en cuanto al control metabólico.
- Hay presencia de tos de leve a moderada que disminuye con el tiempo de uso.
- En sujetos que fuman la absorción se aumenta y el tiempo de concentración máxima es más rápido.
- No se debe utilizar en pacientes fumadores.
- A la semana de suspender el tabaquismo, se recupera la absorción.

- Contraindicada en asma, fibrosis quística, EPOC, etapa III y IV de GOLD.
- No se recomienda su uso (hasta el momento) en menores de 18 años, embarazadas y mujeres lactando.
- Requiere de un inhalador.

4) USO DEL ALGORITMO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La diabetes mellitus es una enfermedad progresiva que, por tanto, debe ser percibida de una manera dinámica, tanto en su presentación clínica como en su tratamiento. El objetivo del tratamiento consiste en lograr que las personas con diabetes alcancen las metas de control glucémico, incorporando intervenciones farmacológicas y no farmacológicas a la vida cotidiana.

El tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 1 se basa en la aplicación de varias dosis de insulina para reproducir la secreción basal y corregir los aumentos (picos) posprandiales de glucemia que caracterizan a la respues-

Cuadro IV.

Antes del desayuno	Antes de la comida	Antes de la cena	Al acostarse
Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Insulina NPH
Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Análogos de insulina de acción prolongada
Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Insulina humana premezclada	
Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Análogos de insulina premezclados	
Antidiabéticos orales + insulina inhalada	Antidiabéticos orales + insulina inhalada	Antidiabéticos orales + insulina inhalada	
Antidiabéticos orales	Antidiabéticos orales	Insulina NPH	
Insulina humana premezclada	Antidiabéticos orales	Insulina humana premezclada	
Análogos de insulina premezclados	Antidiabéticos orales	Análogos de insulina premezclados	
NPH		NPH	
NPH + regular	NPH + regular	NPH + regular	
NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida	NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida	NPH + análogo de insulina de acción ultrarrápida	
Insulina inhalada + Insulina inhalada	Insulina inhalada + Insulina inhalada	Insulina inhalada + Insulina inhalada	Análogos de insulina de acción prolongada
NPH	Análogo de insulina ultrarrápida	NPH	
Insulina humana	Insulina humana	Insulina humana	
Análogos de insulina premezclados	Análogos de insulina premezclados	Análogos de insulina premezclados	
Regular o rápida	Regular o rápida	Regular o rápida	Análogos de insulina de acción prolongada
Análogos de insulina de acción ultrarrápida	Análogos de insulina de acción ultrarrápida	Análogos de insulina de acción ultrarrápida	Análogos de insulina de acción prolongada

Microinfusora de insulina: Infusión continua las 24 horas del día. Uso de insulina regular.

ta fisiológica para alcanzar las metas de control de la glucemia. El tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 incluye el uso de insulina en los pacientes que no alcanzan las metas de control glucémico con recursos no farmacológicos o con antidiabéticos orales. Desafortunadamente, este concepto escalonado ha motivado que el uso de insulina se posponga o se inicie tardíamente en la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2; entre las causas de esta demora se encuentra la falta de guías para la aplicación de insulina.

Con base en lo anterior, se elaboró el algoritmo para el uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 (*Figura 3*). Se trata de un documento basado en evidencia obtenida de estudios clínicos controlados a base de dos grupos de 100 pacientes por lo menos (evidencia Clase I) y discutido en consenso, en el que se presenta un esquema de dosis inicial y de ajuste a base de insulina rápida que permita alcanzar las metas en el menor tiempo posible, con base en la disposición del paciente para hacer ajustes frecuentes en las dosis de insulina y con base en el automonitoreo de la glucemia capilar.

Los ajustes y cambios en la dosis de insulina se basan primordialmente en las tres metas de control de la glucemia, incluyendo: 1) glucemia en ayuno de 80 a 100 mg/dL; 2) glucosa posprandial menor de 140 mg/dL, y 3) hemoglobina glucosilada A1c (A1c) < de 7.0%.

Es muy importante insistir que la frecuencia en los ajustes en el tratamiento dependen de la frecuencia de la comunicación entre el médico y el paciente: desde una vez a la semana en pacientes motivados y con recursos para realizar automonitoreo de glucemia capilar, hasta cada tres meses, para valorar la eficacia del tratamiento a partir del cambio en la concentración de hemoglobina glucosilada. La reducción mínima esperada en cualquiera de los indicadores de control glucémico es de 10% por consulta, aunque en el caso de la diabetes tipo 2 se pueden alcanzar mayores porcentajes de reducción en los pacientes con mayor grado de descontrol glucémico inicial, o cuando se optimizan los recursos no farmacológicos, incluyendo plan de nutrición y ejercicio. También es muy importante insistir en la necesidad de que en los pacientes que van a iniciar la aplicación de insulina se consideren los siguientes aspectos: 1) revisar el plan de nutrición; 2) lograr que el paciente cuente con un medidor de glucosa para poder realizar automonitoreo, y 3) explicarle al paciente los síntomas de hipoglucemia y su manejo.

Con base en la evidencia actual, el algoritmo recomienda iniciar el uso de insulina en pacientes con diabetes tipo 2 a partir de alguno de los tres esquemas vigentes de insulinización basal: 1) antes de acostarse, con una dosis de insulina de acción intermedia o con una dosis de un análogo de acción prolongada, y 2) antes de la cena,

con una dosis de una premezcla de insulina humana rápida/intermedia o con una dosis de un análogo de acción rápida/intermedia y 3) insulina inhalada 1-3 mg inmediatamente antes del desayuno, comida y cena. Una vez más, las dosis recomendadas en el algoritmo están basadas en evidencia obtenida de estudios clínicos controlados, con asignación aleatoria.

La respuesta a la primera dosis de insulina es inmediata y se refleja en las cifras de glucemia obtenidas por automonitoreo. Es muy importante insistir en la necesidad de que todos los pacientes intenten alcanzar todas las metas de control glucémico. Para esto, es necesario reforzar el proceso educativo para mostrar los beneficios del automonitoreo y el significado clínico de la medición de hemoglobina glucosilada. Los resultados finales y la rapidez para alcanzarlos dependen de la concordancia entre las metas del médico tratante y la motivación, capacidad y recursos del paciente y su familia.

En los siguientes tres meses se buscará tener un control adecuado de la diabetes, haciendo ajustes en la dosis de insulina cada semana hasta lograr las metas de control glucémico, incluyendo los siguientes ajustes, con base en la glucemia en ayunas: 1) reducir la dosis en dos unidades si es menor de 80 mg/dL; 2) aumentar la dosis en dos unidades si se encuentra entre 111 a 140 mg/dL, y 3) aumentar la dosis en cuatro unidades si la glucemia en ayunas se encuentra entre 141 y 180 mg/dL. Una vez más, la reducción esperada con cada ajuste es de 10% en la glucemia en ayunas o en la hemoglobina glucosilada.

En cada fase del tratamiento deben reforzarse todos sus aspectos, incluyendo el plan de nutrición, actividad física y ejercicio, automonitoreo de glucosa y antidiabéticos orales en los pacientes que los requieran.

En caso de no haber alcanzado el grado de reducción esperada hacia las metas de control glucémico al cabo de tres meses, se recomienda suspender los fármacos orales y considerar alguna de las siguientes opciones: 1) premezcla de insulina rápida/intermedia en dosis de 0.3 a 0.6 U/kg/día, administrada media hora antes del desayuno y de la cena, distribuyendo la dosis en 2/3 y 1/3, y 2) premezcla de análogos de acción rápida/intermedia en dosis de 0.3 a 0.6 U/kg/día, administrada media hora antes del desayuno y de la cena, distribuyendo la dosis en 2/3 y 1/3 y 3) continúe con insulina inhalada 1-3 mg e inicie insulina basal nocturna en dosis de 10 unidades.

Si al cabo de seis meses no se alcanzan las metas de control, se recomienda enviar al paciente con un especialista, para pasar a esquemas a base de dosis múltiples de insulina o bomba de infusión.

En todos los pacientes, la selección del tratamiento debe ser individual; sin embargo, es conveniente señalar las siguientes estrategias:

Estrategias para lograr las metas de control

1. Automonitoreo con glucemia capilar

La frecuencia y tiempo de automonitoreo de glucemia capilar debe ser dictada por las necesidades particulares y objetivos de cada paciente. Es especialmente importante en pacientes tratados con insulina para valorar hipoglucemia y descontrol hiperglucémico.

En personas con diabetes mellitus tipo 1, con régimen intensificado, la glucemia capilar se realizará diariamente antes y 2 horas después de cada alimento, antes de dormir y a las 3:00 de la mañana. Una vez que el paciente ha logrado un control adecuado ($A1c < 7\%$) se puede ajustar el automonitoreo a criterio del médico especialista.

Para las pacientes con embarazo en manejo con insulina es recomendado tres o más tomas de glucemia capilar al día, tanto preprandial como posprandial.

En paciente con diabetes mellitus tipo 2 debe ser lo suficiente para facilitar alcanzar los objetivos de control.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en manejo con dieta y ejercicio se recomienda automonitoreo de glucemia capilar por lo menos una a dos veces a la semana, valorando tanto preprandial como posprandial, en diferentes comidas del día, así como antes y después de la realización de ejercicio.

En personas con diabetes tipo 2, que toman antidiabéticos orales, se recomienda el monitoreo de glucemias una a tres veces en 24 horas, tanto preprandial como posprandial cada tres a cinco días.

En personas con diabetes tipo 2 que se administran insulina, el automonitoreo de la glucemia capilar se deberá efectuar tanto preprandial como posprandial de los tres alimentos cuando menos dos o tres veces a la semana.

En personas con glucosa de ayuno normal, pero con $HbA1c$ fuera de la meta de control, se deben realizar glucemias capilares dos horas después de los alimentos para determinar cómo se encuentra la glucosa posprandial (las dos horas se miden a partir del primer bocado).

En situaciones de estrés importante, como infecciones, cirugía, fracturas, etc., el automonitoreo se realizará cada dos a cuatro horas, debiéndose valorar además cetonuria o de preferencia cetonemia.

Cuando se inicia o modifica el manejo con medicamentos o insulina, el automonitoreo de glucemia capilar, tanto en diabetes mellitus tipo 1 como tipo 2, se deberá hacer más frecuentemente del usual.

Se debe evaluar por el personal de salud, la técnica para la toma de glucemias capilares por el paciente o familiares, tanto al inicio como a intervalos regulares.

Ventajas del automonitoreo de la glucemia

Los ensayos clínicos que valoran el impacto del control glucémico han incluido el automonitoreo de glucemia capilar como parte de intervenciones multifactoriales, sugiriendo que es un componente efectivo en la terapia. Permite evaluar la respuesta individual del paciente a la terapia y valorar si se cumplen los objetivos de control.

El automonitoreo informa sobre el comportamiento de la glucosa sanguínea en las diferentes horas del día, así como sus variaciones con relación a las comidas, ejercicio, enfermedades asociadas y condiciones emocionales. Los resultados pueden usarse para el ajuste del manejo con medicamentos o insulina, el apego a las medidas de alimentación y de actividad física, así como detectar y prevenir cuadros de hipoglucemia y, sobre todo, mantener la glucemia dentro del objetivo planteado.

El automonitoreo nos va a permitir además decidir correctamente acerca de la aplicación de insulina rápida durante infecciones, enfermedades intercurrentes o problemas emocionales severos, así como una mejor comprensión respecto a lo que son tanto la diabetes, como su manejo. De este modo, es posible corregir ideas erróneas y mejorar el control del padecimiento.

2. Tratamiento en situaciones especiales. Diabetes gestacional y casos de pacientes con diabetes que se embarazan

En ambas situaciones clínicas, cuando se requiera tratamiento farmacológico, deberá hacerse con insulina humana, ya sea NPH, rápida o mezcla de las dos. El manejo corresponde al especialista, por lo que estas pacientes deben derivarse al segundo o tercer nivel de atención.

3. Conocimiento y manejo de las complicaciones del tratamiento con insulina

Incluyen:

- Hipoglucemia.
- Lipodistrofias por insulina.
- Resistencia a la insulina.
- Alergias.

Hipoglucemia

La hipoglucemia se caracteriza por niveles de glucosa en sangre por debajo de 50 mg/dL y presencia de 2 tipos de manifestaciones: a) neurológicas como confusión, somnolencia, visión borrosa y mala coordinación muscular. En casos de hipoglucemia prolongada o grave convulsiones, coma y muerte, y b) síntomas adrenérgicos, tales como

diaforesis, taquicardia, palpitaciones, temblores y piel fría. La mayoría de los pacientes son capaces de identificar y de resolver el episodio leve a moderado por sí mismos.

Hay algunos casos de glucemia por debajo de 40 mg/dL, con letargia, convulsiones o incluso coma, y siempre requiere de la intervención de alguien más para resolver el problema e incluso hospitalización. La incidencia de hipoglucemia severa es de sólo 0.04 casos por paciente por año.

No es necesario determinar la glucosa sanguínea para hacer diagnóstico presuntivo de hipoglucemia e iniciar manejo. Cualquier episodio con las características clínicas descritas que revierten rápidamente después del tratamiento encaminado a elevar el nivel de glucosa sanguínea, puede atribuirse a hipoglucemia. Es indudable que si se tiene el recurso de glucemia capilar, éste debe utilizarse.

Se debe tener especial cuidado con la hipoglucemia inadvertida, la posprandial y nocturna, así como el de contemplar que en los pacientes diabéticos de larga evolución el riesgo de hipoglucemia puede ser más severo, entre otras razones porque pierden la capacidad de liberar glucagón y por el desarrollo de neuropatía autonómica. En estos pacientes los síntomas que predominan son los de tipo neurológico, enumerados anteriormente.

Más de 50% de todos los episodios de hipoglucemia severa ocurren durante la noche o antes del desayuno. La hipoglucemia en la noche puede manifestarse como pesadillas, diaforesis nocturna, incapacidad para despertar del sueño y cefaleas matutinas.

En los primeros años de evolución de la diabetes tipo 1, los pacientes son capaces de reconocer el desarrollo de hipoglucemia por la percepción de los síntomas neurogénicos de aviso (colinérgicos y adrenérgicos), lo que facilita su manejo inmediato para evitar la hipoglucemia grave, que puede progresar hasta pérdida de la conciencia, crisis convulsivas y coma.

SÍNTOMAS DE HIPOGLUCEMIA

Adrenérgicos

Diaforesis
Debilidad
Hambre
Temblores
Ansiedad
Palpitaciones
Náuseas
Vómito
Nerviosismo
Lipotimias
Palidez

Neurológicos

Cefalea
Taquicardia
Confusión
Ataxia
Debilidad motora
Trastornos visuales
Convulsiones
Coma

El tratamiento de la hipoglucemia leve consiste en ingerir cantidades de azúcar equivalentes a 10 ó 20 gramos de glucosa a la mayor brevedad posible y acortar el periodo de ayuno; si en un lapso de 10 a 15 minutos no ceden totalmente las manifestaciones, será necesario ingerir la misma cantidad de glucosa y tomar una colación. En la hipoglucemia moderada se requiere 20 a 40 gramos de glucosa y tomar una colación. En forma práctica, se debe recomendar al paciente muy susceptible a las hipoglucemias que tenga disponible alimentos como jugos o dulces en lugares accesibles.

En hipoglucemia grave debe administrarse 1 mg de glucagón por vía intramuscular y trasladarse a un hospital, además de administrarle 25 g de glucosa intravenosa en infusión continua, para pasar en 2 a 5 minutos. Se debe educar al paciente y a sus familiares a reconocer los síntomas y signos de hipoglucemia.

Lipodistrofias

La lipodistrofia, secundaria a la administración de insulina, puede ser atrófica o hipertrófica.

La lipodistrofia hipotrófica consiste en una pérdida de tejido graso subcutáneo en los lugares de inyección de la insulina. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres y niños.

La incidencia de esta complicación se ha disminuido dramáticamente, de una incidencia de 24% hasta ser considerada casi nula en la actualidad, debido a la purificación de la insulina mediante cromatografía de alta precisión y, más recientemente, por la mayor disponibilidad de insulina humana y análogos de insulina.

La fisiopatogenia de la complicación es aún indeterminada; ciertamente, los contaminantes de las preparaciones iniciales desempeñaron un papel importante; sin embargo, los casos actuales seguramente tienen un sustrato inmunológico o genético. Una vez establecido el diagnóstico de lipoatrofia secundaria a inyección de insulina, el manejo de estos enfermos es relativamente simple. En lo general, se obtienen buenos resultados con el cambio de insulina (usualmente de humana a un análogo de insulina) y/o corrigiendo la técnica de inyección con un sistema rotatorio en brazos, muslos y abdomen.

La lipodistrofia hipertrófica es generalmente ocasionada por el uso repetido de insulina en un mismo sitio de inyección y obedece a la actividad lipogénica de la insulina. Se manifiesta como una zona de hinchazón y enrojecimiento o como una tumoración blanda e indolora. Esta complicación se perpetúa porque la zona hipertrófica muestra fibrosis y generalmente es avascular, por lo cual es indolora a las inyecciones y esto, en ocasiones, hace que el enfermo utilice esta zona empeorando la situación. Su corrección consistirá en no

inyectar en esa zona y modificar el lugar de inyección en forma rotatoria.

Resistencia a la insulina

Con la disponibilidad de la nueva generación de insulinas en las que se incluye la insulina humana y los análogos de insulina, en la actualidad, en forma muy esporádica, se encuentran pacientes que requieren dosis muy elevadas de insulina.

En lugares donde aún se utiliza insulina bovina o porcina todavía se observan casos de resistencia a la insulina, requiriendo frecuentemente dosis mayores a 100 U/día.

Alergia a la insulina

Existen reacciones, tanto locales como manifestaciones sistémicas de fondo inmunológico y que prácticamente han desaparecido con el uso de insulina humana. Cuando se han presentado alergias locales, el cambio a un análogo suele resolver el problema.

En lugares en donde aún se utiliza insulina bovina o porcina, las reacciones alérgicas locales suelen presentarse en 3% de los casos. El cambio a insulina humana resuelve el problema.

En el caso raro de alergia sistémica que ocasiona una reacción anafiláctica, debe manejarse como tal en una unidad hospitalaria de urgencias.

Aumento de peso

El aumento de peso es el resultado de un mejor control metabólico. Los pacientes, cuando pasan de un mal control a un estado metabólico normal generalmente suben de peso. El aumento de peso con la terapia insulínica se atribuye a una menor pérdida calórica por disminución de la glucosuria, mayor ingesta de alimento por el incremento en la frecuencia de episodios hipoglucémicos y una mayor eficiencia en el gasto energético, por un mejor control metabólico y por el efecto anabólico de la hormona. Se requiere que el paciente lleve un manejo nutricional y de actividad física adecuado para evitar este efecto.

5) INSULINAS DISPONIBLES EN MÉXICO Y SU PERFIL DE ACCIÓN

Las insulinas disponibles en México son insulinas humanas obtenidas por ingeniería genética; en forma reciente, han surgido los análogos de insulina que pueden administrarse solos o combinados y la insulina en polvo para ser administrada por vía pulmonar que utiliza un dispositivo de aplicación.

Las insulinas y sus análogos se clasifican de acuerdo a su tiempo de acción en: ultrarrápida, rápida, intermedia, prolongada y premezclas.

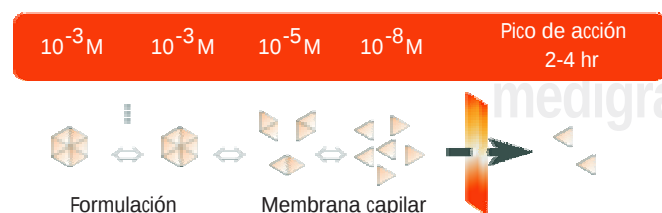
A la insulina regular o rápida, se le conoce también como cristalina por su semejanza al agua, se presenta en envases de 10 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) para la aplicación en dispositivos especiales (plumas). Por su inicio de acción, se aconseja administrar la 30-45 minutos antes de los alimentos.

Entre las insulinas de acción intermedia se encuentran la insulina NPH y la lenta. La insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) se forma por la adición de protamina a la insulina cristalina en cierta proporción. En la insulina lente (L), se le ha agregado zinc a la insulina cristalina. Estas modificaciones retardan la absorción y duración de su efecto. Su aspecto es turbio, lechoso y para su aplicación se necesita homogeneizar la solución (rotando entre las manos el frasco) para disolver los cristales de insulina que se precipitan normalmente. Se presentan también en frascos de 10 mL, en donde cada mililitro contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y cartuchos de 3 mL, en donde cada mililitro contiene 100 de insulina (100 UI/mL). Por su inicio de acción se aconseja administrarlas de 30 a 45 minutos antes de los alimentos.

Las insulinas ultrarrápidas son análogos de insulina, las cuales se forman modificando la secuencia de aminoácidos de la molécula de insulina, al sustituir o intercambiar alguno de ellos. Estos cambios estructurales, aceleran la absorción (*Figura 4*).

Se presentan en frascos de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL), y en car-

Insulina humana regular



Análogo de insulina ultrarrápida

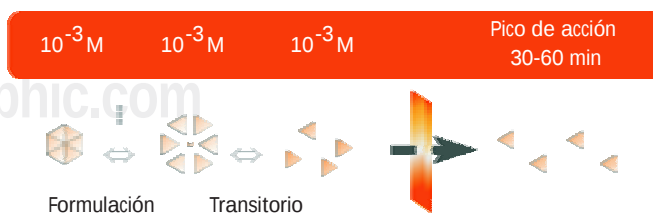


Figura 4. Disociación de la insulina.

tucho de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 de insulina (100 UI/mL) y su aspecto es transparente. Se aconseja administrarlas inmediatamente, antes o durante los alimentos (Figura 5).

Insulinas de acción prolongada. **Insulina ultralenta y ultralarga**

La insulina ultralarga es un análogo y se dispone de una presentación conocida como insulina glargina, en cuya estructura se ha modificado la secuencia de aminoácidos, además de su punto isoeléctrico, por lo que la insulina glargina no puede mezclarse con otras insulinas en la misma jeringa. Se presenta en frascos de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) y cartucho de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (100 UI/mL) y su aspecto es transparente. Se aconseja administrarla de 30 a 45 minutos antes de los alimentos. En el caso de insulina glargina no hay un horario establecido con relación a los alimentos, sólo se aconseja que la hora de administración sea la misma todos los días y, en el caso de tratamiento combinado (antidiabéticos orales + insulina), se prefiere que se administre al acostarse.

Se espera a corto plazo otra presentación, la insulina Determir, en cuya estructura también se ha modificado la secuencia de algunos aminoácidos y se han agregado algunas otras estructuras químicas (ac. grasos para prolongar su tiempo de acción).

La insulina ultralenta, se encuentra actualmente en desuso.

Con frecuencia, en el tratamiento de la diabetes, se necesita de la combinación de dos insulinas (ej.: intermedia con rápida o prolongada con rápida). Algunos pacientes necesitan de la titulación variable de esas mezclas. Se dispone de diferentes combinaciones.

Insulinas humanas premezcladas (ej. 70/30): Esta presentación, tiene 70% de insulina intermedia y 30% de insulina rápida; su efecto, por tanto, es dual (acción rápida

para cubrir la hiperglucemia posprandial, y acción intermedia para cubrir la hiperglucemia del resto del día). La premezcla asegura la precisión de la dosis. Se aconseja administrarlas de 30 a 45 minutos antes de los alimentos.

Se presenta en frasco de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (70 unidades de NPH y 30 unidades de insulina rápida), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina en la misma proporción antes descrita.

Análogos de insulina premezcladas (ej. 75/25, 70/30): Similares a las anteriores, con ventajas en su aplicación clínica. Se registran menos hipoglucemias, se pueden administrar junto con los alimentos o inclusive al final de los mismos; además su pico de acción es más fisiológico y rápido, controlando mejor el pico de glucemia posprandial. Se aplican inmediatamente antes del alimento, una dos o hasta tres veces al día.

La mezcla de 75/25 se presenta en frasco de 10 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina (75 unidades de insulina Lispro-protamina, de acción intermedia y 25 unidades de análogo de insulina ultrarrápida), y en cartuchos de 3 mL, en donde cada mL contiene 100 unidades de insulina en la misma proporción antes descrita.

La mezcla 70/30 se presenta en pluma desechable de 3 mL, conteniendo 100 UI/mL (30 unidades de insulina aspart y 70 unidades de insulina aspart-protamina).

Insulina inhalada

La insulina inhalada es una insulina de acción ultrarrápida, con inicio de acción en los primeros 15 minutos posterior a su administración, efecto máximo entre 120 y 140 minutos y una duración similar a la insulina regular subcutánea. Se considera, por lo tanto, una insulina ideal para uso prandial.

La insulina inhalada se presenta en sobres metálicos de 1 mg (3U) color verde y 3 mg (8U) color azul. En un futuro se tendrán otras insulinas para utilizarse por vía inhalada en forma líquida y con otros dispositivos de aplicación.

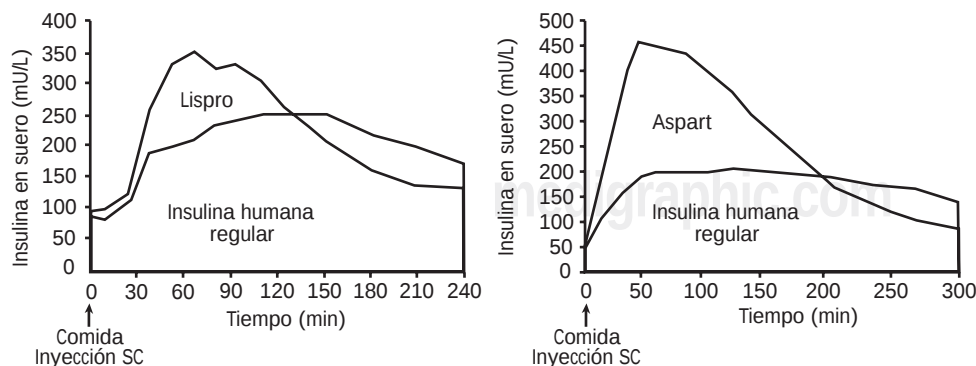


Figura 5. Análogos de acción ultrarrápida: Lispro y Aspart.

La insulina inhalada se absorbe más rápidamente que la insulina subcutánea (SC) inyectada, con un pico similar a la insulina de acción rápida, como se refleja en el cambio respecto del nivel basal de insulina sobre el tiempo, como se muestra en la *figura 6*.

Consistente con este pico temprano, el efecto sobre la reducción de los niveles de glucosa es mayor y ocurre tempranamente en comparación con la insulina SC. Su exposición sistémica es aprox. 360 minutos (6 horas) comparable con insulina SC.

Perfil de actividad de la insulina Inhalada

El perfil farmacocinético y farmacodinámico de la insulina inhalada comparado con la insulina humana soluble fue evaluado en dos estudios. Se tomaron medidas para insulina (PK) y reducción de glucosa plasmática (PD) durante seis horas; estas mediciones incluían área bajo la curva, concentración máxima (Cmax), tiempo para Cmax, variabilidad propia del sujeto de insulina inhalada. La PK y PD no variaron con el índice de masa corporal (IMC).

El primer estudio evaluó que el perfil PK y PD de insulina inhalada fuera reproducible en 20 pacientes obesos de la tercera edad, con diabetes tipo 2 (edad media 72 años; IMC 33 kg/m²; la administración de una dosis de 4 mg de insulina inhalada resultó en una Cmax efectos reductores de glucosa mayores y más tempranos. La exposición a insulina fue similar a la de 12 UI de insulina SC. La variabilidad propia del sujeto de insulina inhalada para su perfil de PK y actividad reductora de glucosa fue comparable a la insulina subcutánea.

En pacientes con diabetes tipo 1, la insulina inhalada había mostrado una variabilidad intrasujeto similar a la de insulina subcutánea; resultados similares se observaron en estos pacientes con diabetes tipo 2. El estudio

demonstró que aunque había una mayor variabilidad intra-sujeto de Cmax, esto no tenía impacto sobre PD y por lo tanto, es poco probable que tenga relevancia clínica.

Este estudio tuvo 4 brazos, aleatorio cruzado que consistió de 2 sesiones con insulina inhalada y 2 con insulina humana soluble (*Figura 6*).

En el segundo estudio, el perfil tiempo/acción de insulina inhalada fue comparado con insulina SC inyectada lispro o insulina humana soluble en 18 voluntarios sanos, no fumadores, de sexo masculino (edad promedio, 28 años) con índice de masa corporal (BMI) de 24.2 kg/m², y fue evaluado mediante la técnica de clamp euglucémico. Después de un periodo basal de 120 min, los voluntarios se autoadministraron 6 mg de insulina inhalada, o bien, recibieron 18 IU lispro o 18 IU de insulina humana soluble siguiendo un diseño cruzado de 3 vías. La insulina inhalada tuvo un inicio de acción más rápido que la insulina humana soluble (32 vs 48 min respectivamente; $P = 0.0001$) o lispro (41 min; $P < 0.05$). La duración de acción de insulina inhalada (387 min) fue más larga que lispro (313 min; $P = 0.01$) y comparable con la insulina humana soluble (415 min; NS).

La técnica del clamp euglucémico usó un nivel de clamp de 5 mmol/L y una infusión de insulina intravenosa de 0.15 mU/kg/min. El inicio rápido de la acción de la insulina inhalada también fue demostrado por el mayor consumo de glucosa dentro de la primera hora de infusión de insulina (área bajo la curva de concentración/tiempo/tasa de infusión de glucosa 0-60 (AUC-GIRO-60) comparada con la insulina humana soluble (0.23 vs 0.17 g/kg; $P < 0.05$) (*Figura 7*).

En el *cuadro V* se presentan las características de acción de cada una de las insulinas mencionadas para facilitar la selección y la posible combinación, de acuerdo a las necesidades particulares del paciente y el logro de las metas de control.

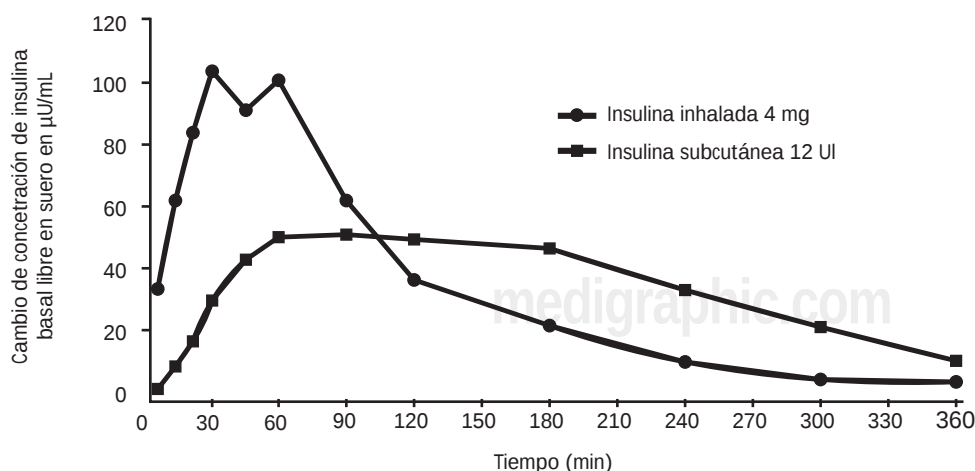


Figura 6.

Variabilidad en el tiempo de acción de las insulinas

En el inicio de acción de las insulinas, el pico o efecto máximo y la duración presentan con frecuencia variabilidad hasta de 25% en su magnitud para un mismo sujeto y hasta de 50% entre diferentes sujetos, que se manifiesta en las dificultades para mantener un buen control. El mejor algoritmo de aplicación de insulina guarda distancia con la función normal de la célula beta, aun cuando la aparición de los análogos de insulina han reducido notablemente la diferencia.

La variabilidad en el tiempo de acción de las insulinas depende de varios factores:

- a) Tiempo de aplicación: para lograr el control de la glucosa pre y posprandial, deberá seleccionarse la insulina adecuada, de acuerdo con sus características y aplicarse con el tiempo apropiado.
- b) Sitio de administración: la aplicación en el brazo y pared abdominal son los sitios de preferencia por su absorción más rápida y homogénea (*Figura 8*).

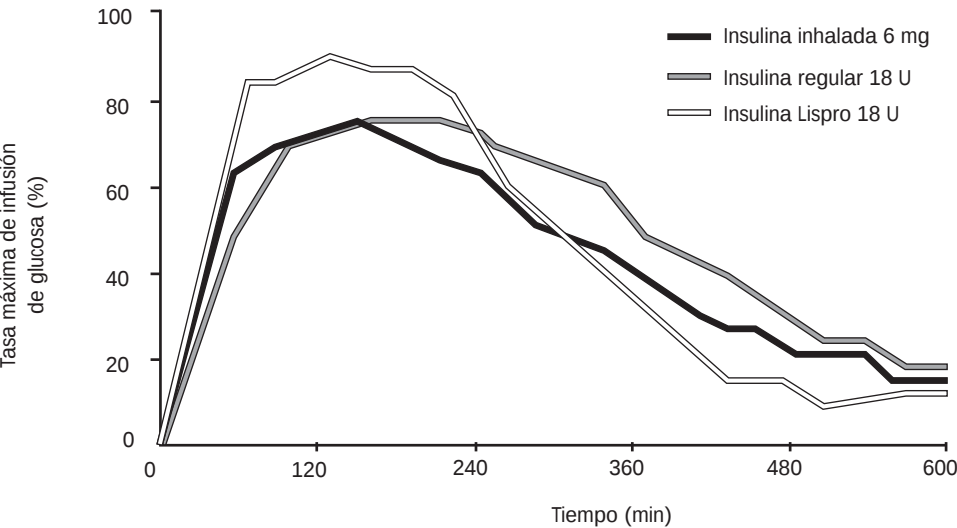


Figura 7.

Cuadro V. Perfil de actividad de las insulinas.

Tipo de insulina	Inicio de acción (h)	Efecto pico máximo (h)	Duración del efecto (h)	Vías de administración
Rápida	60-30 min	2-3 h	6-8 h	Subcutánea intravenosa
Ultrarrápidas				
Lispro	5-15 min	1-2 h	3-5 h	Subcutánea intravenosa
Aspart	10-20 min	40-50 min	4-6 h	Subcutánea intravenosa
Glulisina	5-10 min	1-2 h	3-4 h	Subcutánea intravenosa
Inhalada en polvo	10-30 min 15 min	120-140 min 1-2 h	5-8 h	Inhalada
Intermedias				
NPH («N»)	1-2 h	6-12 h	18-24 h	Subcutánea
Prolongadas				
Ultralarga (Glargina)	4-6 h	Ninguno	24 h	Subcutánea
Ultralarga (Detemir)	1 hora	Ninguno	17-24 h	Subcutánea
Premezclas				
Insulina 70/30 (NPH-Regular)	30-60 min	2-4 y 6-12 h	16-18 h	Subcutánea
Insulina 75/25 (NPH-Regular)	30-60 min	2-4 y 6-12 h	16-18 h	Subcutánea
Insulina 85/15 (NPH-Regular)	30-60 min	2-4 y 6-12 h	16-22 h	Subcutánea
Insulina 75/25 (NPL)	0-15 min	1-2 y 6-12 h	18-22 h	Subcutánea
Lispro-protamina/LISPRO				
Insulina 70/30 (APS)	5-15 min	1-2 y 6-12 h	18-22 h	Subcutánea
Aspart-protamina/ASPART				

- c) La disolución de los cristales de la insulina intermedia NPH puede ser insuficiente y modificar su acción.
- d) El ejercicio favorece una absorción más rápida, sobre todo en las extremidades.
- e) Dosis administrada: cuanto mayor es la dosis administrada de cualquier tipo de insulina, la relación volumen-superficie de difusión es menor. A mayor dosis mayor es la duración de acción, a excepción de la insulina glargina.
- f) Profundidad de la inyección: dentro del tejido celular subcutáneo es más lenta que en inmediatamente debajo de la piel (intradérmica).
- g) Temperatura de la insulina: la degradación depende de la temperatura. Cuando se almacena a temperatura ambiente mayor de 30° C, la degradación es mayor que cuando está a temperatura ambiente. Si los viales

- se encuentran a más de 30° C o se exponen a la luz solar, su efecto disminuye o incluso se llega a perder.
- h) Niveles de glucosa: a mayor nivel de glucosa, más tardío es el pico de acción de la insulina.
- i) Padecimientos asociados: sepsis, fiebre, estado de choque, deshidratación, etcétera. Pueden modificar el tiempo de acción de la insulina.
- j) La absorción y acción de la insulina inhalada en polvo puede modificarse en el fumador activo, en el fumador pasivo con más de 4 horas de exposición, en las personas con enfermedades pulmonares (asma, EPOC Gold III, IV).

Almacenamiento de la insulina

Los frascos o cartuchos de insulina en uso pueden conservarse a temperatura ambiente, siempre y cuando no pase de 30° C y no se expongan al sol. Si se conserva en refrigeración, se requiere de una temperatura de 2 a 8° C sin permitir que se congelen. Deben sacarse del refrigerador y permitir que alcancen la temperatura ambiente antes de su aplicación. Se recomienda seguir las instrucciones de cada laboratorio y revisar la apariencia física de la insulina, previo a su aplicación.

La presentación de la insulina inhalada en polvo es en empaques de aluminio (blister). No debe refrigerarse, ni congelarse; se recomienda mantenerla en lugares que no generen humedad, los empaques cerrados permanecen estables a temperatura ambiente hasta por 2 años.

6) ADMINISTRACIÓN DE LA INSULINA

1. Dispositivos para la aplicación de insulina

- a) Frascos o viales, jeringas y agujas.

La insulina puede encontrarse disponible en frascos o viales, y en condición normal se aplica en el tejido subcutáneo por medio de una jeringa con escala en unidades. Es recomendable utilizar las jeringas con aguja integrada, tal como se muestra en la *figura 9*.

Existen diferentes tipos de jeringa para insulina, cada una diseñada para cubrir las necesidades específicas de

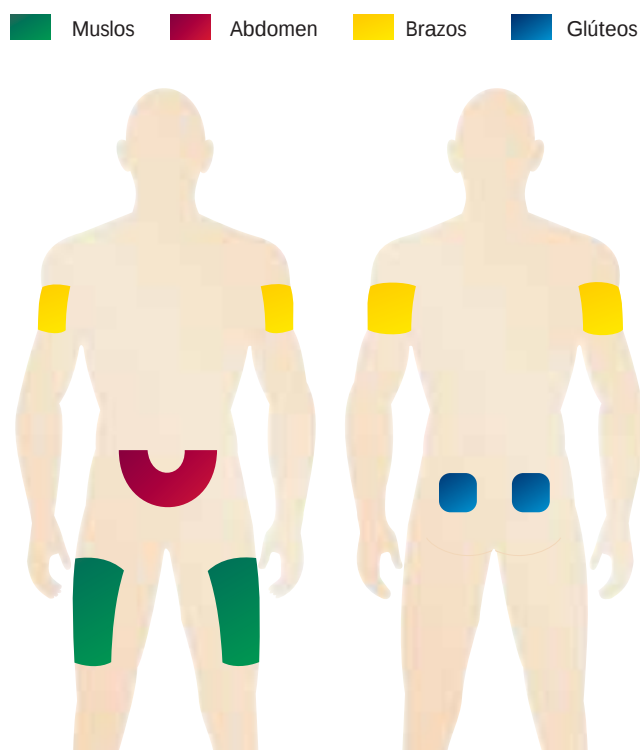


Figura 8.



Figura 9. Partes de una jeringa con aguja integrada.

cada paciente. Es importante que se elija la jeringa de acuerdo al volumen de insulina a inyectar, ya que resulta más fácil medir las dosis con precisión con una jeringa para pequeñas cantidades que con una para cantidades mayores. Actualmente las jeringas disponibles son de 0.25, 0.3, 0.5 y de 1 mililitro.

Las jeringas de 0.25 mL están graduadas para contener 25 unidades de insulina por mililitro (25 UI/mL): graduación de media en media unidad.

Las jeringas de 0.3 mL están graduadas para contener 30 unidades de insulina por mililitro (30 UI/mL): graduación de media en media unidad.

Las jeringas de 0.5 mL están graduadas para contener 50 unidades de insulina por mililitro (50 UI/mL): graduación de una en una unidad.

Las jeringas de 1 mL están graduadas para contener 100 unidades de insulina por mililitro (100 UI/mL): graduación de 2 en 2 unidades. Éstas son las jeringas más ampliamente utilizadas.

Longitud de la aguja

Es la distancia que hay desde la punta de la aguja a la parte superior del pabellón y se mide en milímetros.

Actualmente existen dos diferentes largos de aguja: de 8 y 13 mm, como se muestra en la *figura 10*.

Las jeringas de insulina tienen diferentes calibres, pero los más ampliamente usados son los de 27, 29, 30 y 31 G (gauges).

b) Plumitas, cartuchos y agujas

Se dispone de varios dispositivos parecidos a un bolígrafo, por lo que se han denominado plumas, así como cartuchos que contienen insulina que puede ser aplicada por vía subcutánea a través de una aguja. Las plumas mejoran la precisión de administrar la insulina, por lo que los pacientes se ven beneficiados con el uso de estos sistemas, pero sobre todo los adultos mayores y los que presentan deterioro visual, neurológico o ambos.

Existen dos tipos de plumas: las recargables o durables (se llaman así porque se puede cambiar el cartucho de insulina) y las desechables (la pluma y el cartucho están integrados y ambos se desechan cuando se termina la insulina)

Estos dispositivos cuentan con un mecanismo de dosificación mediante una perilla rotatoria, con intervalos de 0.5, 1.0 y 2.0 unidades, dependiendo del modelo. En cada giro de la perilla se escucha un «clíc» que indica la dosis. Tienen una ventana con números amplificados, para corroborar la cantidad de unidades que se han cargado y son par-

ticularmente favorables para personas con deficiencia visual o en el caso de que no comprendan la utilización de las jeringas, resulta sumamente cómodo y discreto.

Las agujas que usan las plumas son de una longitud más corta (6 y 8 mm) y de calibre más delgado (*Figura 11*).

c) Microinfusora de insulina

La bomba de infusión o microinfusora de insulina es un dispositivo de tamaño aproximado al de una caja grande de cerillos, posee un motor accionado eléctricamente con pilas y un reservorio para insulina humana o análoga. De la bomba se desprende un catéter de plástico terminado en una aguja que se inserta en el tejido celular subcutáneo de la pared abdominal.

Las bombas de infusión suministran la hormona continuamente, de una manera semejante al aporte fisiológico normal (*Figura 12*).

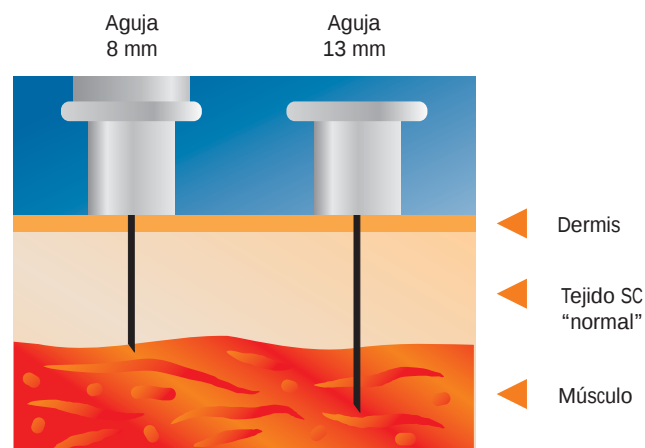


Figura 10.



Figura 11.

2. Técnicas de inyección

Una buena técnica de inyección es tan importante como el tratamiento farmacológico.

Normalmente la insulina se inyecta en el tejido subcutáneo. Una de las medidas que se pueden adoptar para evitar las inyecciones intramusculares es la de hacer un pellizco para inyectarse en él. Un pellizco correcto es el que se realiza con los dedos índice, medio y pulgar, tomando la dermis y el tejido subcutáneo sin tocar el músculo. Todas las inyecciones con pellizco pueden hacerse indistintamente en un ángulo de 45 ó 90 grados, dependiendo de la preferencia de cada persona. No se debe soltar el pellizco antes de haber retirado la aguja, ya que podría producirse una inyección intramuscular (Figura 13).

Se recomienda que todas las inyecciones sin pellizco sean dadas en un ángulo de 45 grados, a no ser que se inyecte en los glúteos, ya que en este caso puede inyectarse a 90 grados.

3. Selección y rotación del sitio de inyección

Es conveniente aplicar la insulina en forma rotativa en todos los sitios que se muestran en la figura 8, con lo cual se logra un descanso armónico y temporal de cada región, evitando alteraciones locales.

El conocimiento de las zonas de inyección y de cómo rotarlas permitirá al paciente realizar inyecciones más seguras, cómodas y eficaces. Cada zona tiene una absorción distinta y para poder predecir el efecto de una dosis de insulina, se debe utilizar la misma zona de inyección cada día a la misma hora.

4. Extracción de insulina y técnica de mezclado

Antes de la extracción de la insulina se debe verificar el frasco, la marca y el tipo de insulina apropiado. Asegurar-



Figura 12.

se de que la fecha de caducidad en el frasco de insulina no haya vencido. Una vez que un frasco o vial de insulina ha sido abierto, debe ser utilizado preferentemente durante los 30 días siguientes.

También, antes de la extracción de la insulina, deben realizarse los siguientes pasos (Figura 14):

El primer paso, el mezclado, es esencial para favorecer la disolución de los cristales de insulina y homogeneizar perfectamente la insulina, ya que de no realizarse este proceso en las insulinas turbias o lechosas la dosis de insulina administrada puede variar significativamente.

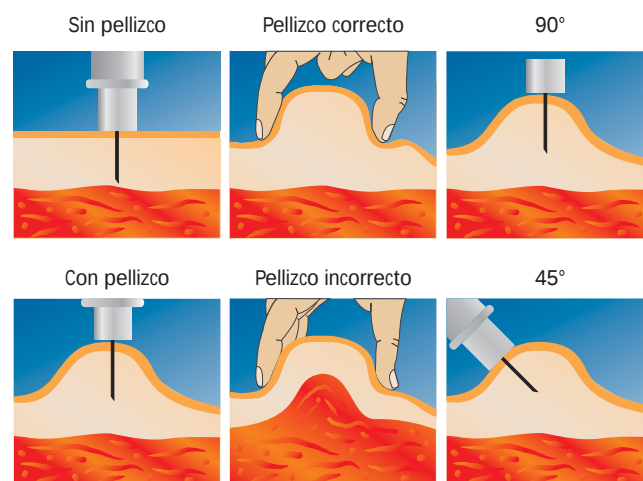


Figura 13.

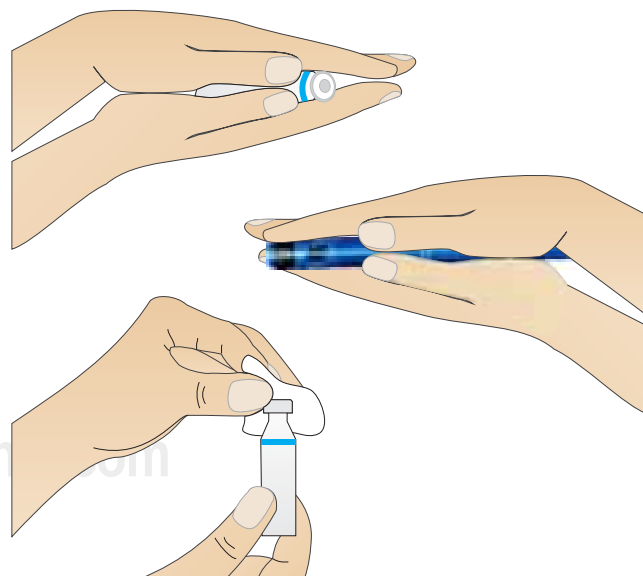


Figura 14.

5. Administración de insulina inhalada y descripción del dispositivo

Descripción paso por paso

El inhalador consiste en una base, cámara y una unidad de liberación de insulina. La cámara y la base se muestran en la imagen extendida y en la cerrada (*Figura 15*).

Para administrar una dosis de insulina inhalada, el paciente inserta el blister en la ranura del dispositivo y lo presuriza empujando una sola vez la manivela a fin de llevar aire al interior del dispositivo (*Figura 16*).

La insulina en polvo y el aire comprimido son liberados hacia la cámara en forma de una nube visible que el paciente inhala.

El paciente toma aire profundamente por la boca de manera lenta y sostenida, hasta que sus pulmones se llenan. Después, retiene la respiración por unos 5 segundos y exhala normalmente (*Figura 17*).

La unidad de liberación de insulina es la parte que perfora los blisters, los cuales contienen la insulina en polvo y canaliza una mezcla de aire comprimido e insulina en polvo hacia la cámara.

7) SISTEMAS DE ADMINISTRACIÓN DE INSULINA. VENTAJAS Y DESVENTAJAS

Sistemas para la administración de insulina

- Jeringas para insulina U-100 (0.3, 0.5 y 1 mL).
- Plumas (dispositivos de administración recargables).
- Plumas (dispositivos de administración desechables).
- Inhaladores para insulina.
- Microinfusoras para administrar insulina subcutánea continuamente.

Ventajas de los sistemas de administración de insulina

Jeringas para insulina U-100:

- Bajo costo.
- Disponibilidad en todo el país.
- Aplicación de dosis variables y hasta 100 U.I.
- Factibilidad de mezclar insulina prandial y basal de forma individualizada.



Figura 15.

Plumas de administración recargables

- Facilidad y exactitud para dosificar las unidades prescritas (hasta en intervalos de 0.5 unidades).
- Permite también la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos para facilitar un esquema de control intensivo.
- Comodidad para el paciente al facilitar la transportación y administración de insulina.



Figura 16.



Figura 17.

- Aguja de menor calibre y longitud que disminuyen el traumatismo de la inyección.
- Flexibilidad en el horario de alimentación por su fácil transportación y uso.
- Menor costo que las plumas desechables.
- En las premezclas se evita la contaminación.
- Si los cartuchos de 300 unidades de insulina son consumidos antes de 28 días, la insulina puede durar sin refrigeración, lo que evitaría la pérdida del efecto biológico por exposición a la luz y al calor.
- Mejoran el apego al tratamiento.
- Mejoran calidad de vida

Plumas desechables

- Facilidad y exactitud para dosificar las unidades prescritas.
- Permite la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos para facilitar un esquema de control intensivo.
- No requieren recargar el dispositivo, por lo que son más sencillas para usar.
- Comodidad para el paciente al facilitar la transportación de insulina.
- Flexibilidad en el horario de alimentación por su fácil transportación y uso.
- Aguja de menor calibre y longitud que disminuyen el traumatismo de la inyección.
- En las premezclas se evita la contaminación.
- Si los cartuchos de 300 unidades de insulina son consumidos antes de 28 días, la insulina puede durar sin refrigeración, lo que evitaría la pérdida del efecto biológico por exposición a la luz y al calor.
- Facilidad de capacitar (para enseñar) su manejo a los pacientes.

Inhaladores para insulina

- Se evita la inyección de insulina, lo que facilita el apego al tratamiento.
- Facilidad para dosificar la insulina.
- Comodidad para el paciente al facilitar la transportación de insulina.
- Flexibilidad en el horario de alimentación.
- Disminuye el riesgo de contaminación de la insulina.
- En el caso de los inhaladores que usan polvo de insulina facilita el almacenamiento de la misma, ya que no requiere de refrigeración.
- Se administra en dosis de 1 mg (aproximadamente corresponde a 3 unidades de insulina) y 3 mg (aproximadamente corresponde a 8 de insulina).
- No se absorbe el 100% de la insulina que se administra, por lo que la dosificación mencionada ya toma en cuenta esta pérdida.

Microinfusoras para insulina subcutánea (bombas de infusión)

- Flexibilidad en los horarios de alimentación.
- Permite la dosificación de insulina por conteo de carbohidratos ingeridos para facilitar un esquema de control intensivo.
- El catéter se inserta cada 3-4 días, lo cual facilita el apego.
- Permite usar dosis extra de insulina para la corrección de hiperglucemia sin necesidad de una nueva inyección.
- Requiere monitoreo más frecuente de la glucemia.
- Los pacientes requieren una alta motivación y buen entrenamiento.

Desventajas de los sistemas de administración de insulina (plumas, inhaladores y microinfusoras)

- Las plumas de administración recargables, desechables, inhaladores, microinfusores, no están incluidos en el cuadro básico del sector salud y no se proporcionan por las instituciones.
- Accesibilidad limitada.
- No son intercambiables para las diferentes marcas y clases de insulinas.
- Requieren de mayor capacitación para su empleo y mantenimiento (distinguiéndose las plumas desechables que son fáciles de manejar y no requieren mantenimiento).
- De los inhaladores aún falta experiencia en su manejo.

8) ETAPAS DEL TRATAMIENTO CON INSULINA EN LOS PACIENTES CON DIABETES TIPO 2

Las consideraciones específicas al iniciar la utilización de la insulina en pacientes ambulatorios con DM tipo 2 incluyen las siguientes (*Figura 3*):

1. No haber alcanzado las metas de glucosa en ayuno (GPA), glucosa posprandial (GPP) y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c) (*Cuadro I*). Otro criterio a considerar es cuando la glucemia en ayunas o posprandial no desciende más de 10% por consulta o la HbA1c no es $< 7\%$.
2. Se pueden considerar tres alternativas para el inicio de tratamiento con insulina: a) agregar al tratamiento actual (reforzando dieta, ejercicio y fármacos orales) una dosis de insulina intermedia 10 UI o análogo de acción prolongada 10 UI SC antes de acostarse, y b) actualizar las recomendaciones de alimentación y ejercicio, adicionando premezcla de insulina rápida/intermedia 30 minutos antes de la cena o premezcla de análogo de acción ultrarrápida/intermedia inmediatamente antes de la cena; c) agregar insulina inhalada 1-3 mg inmediatamente antes del desayuno, comida y cena y continuar con los antidiabéticos orales en todos los casos, reforzando el automonitoreo de glucemia capilar en ayuno y posprandial.
3. Con el tratamiento anterior se dará un seguimiento por tres meses, haciendo titulación de la dosis de insulina cada semana, reforzando automonitoreo, nutrición, educación. El esquema para los ajustes se sugiere en el cuadro incluido en el algoritmo.
4. Si al cabo de los tres meses la glucemia en ayuno o posprandial no alcanzaron las metas de control glucémico, suspender los antidiabéticos orales y sólo continuar tratamiento con insulina con alguna de las siguientes alternativas: a) dos dosis de insulina intermedia, treinta minutos antes del desayuno y antes de la cena a dosis de 0.3 a 0.6 u/kg/día y repartiendo la dosis total en 2/3 en la mañana y 1/3 antes de la cena, y b) dos dosis de premezcla de insulina, ya sea con rápida/intermedia y/o con análogos de insulina de acción ultrarrápida/intermedia. La dosis de insulina humana 30 minutos antes de los alimentos y los análogos inmediatamente antes de los alimentos. Las dosis y la distribución de la dosis será de la misma forma que con insulina intermedia y c) continuar con la insulina inhalada 1-3 mg e inicie una dosis nocturna de 10 unidades de insulina basal (véase algoritmo en la *figura 3*). Manténgase reforzamiento de medidas de automonitoreo, nutrición, educación con orientación sobre síntomas de hipoglucemia.
5. Continuar con este tratamiento por los siguientes tres meses, haciendo titulación de la dosis de insulina cada semana, tal y como se indica en el cuadro de ajuste de dosis del algoritmo.
6. Si al cabo de los seis meses en que se está tratando al paciente con insulina no se logran las metas de control, se deberá enviar al especialista.
7. Debe promoverse el uso de la HbA1c como indicador de control metabólico, determinándola cuando menos dos veces por año, si el paciente está en control, o cada tres meses si se hacen cambios en su terapéutica debido a que no ha logrado las metas de control.

BIBLIOGRAFÍA

1. Adler AI, Stevens RJ, Neil A, Stratton IM, Boulton AJ, Holman RR. UKPDS 59: Hyperglycemia and other potentially modifiable risk factors for peripheral vascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 894-9.
2. Adlersberg MA, Fernando S, Spollett GR, Inzucchi SE. Glargine and Lispro: Two cases of mistaken identity. *Diabetes Care* 2002; 25: 404-5.

3. Ahmann AJ, Riddle MC. Current oral agents for type 2 diabetes. Many options, but which to choose when? *Postgrad Med* 2002; 111(5): 32-4, 37-40, 43-6.
4. Ahmann AJ, Riddle MC. What to do when two oral agents fail to control type 2 diabetes a matter of opinion or a matter of fact? *Am J Med* 2004; 116(4): 276-8.
5. Bellary S, Barnett AH. Inhaled insulin: new technology, new possibilities. *Int J Clin Pract* 2006; 60(6): 728-34.
6. Bott U, Ebrahim S, Hirschberger S, Skovlund SE. Effect of the rapid-acting insulin analogue insulin aspart on quality of life and treatment satisfaction in patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(8): 626-34.
7. Braunstein SN, White JR. Trends in the management of type 2 diabetes: an emerging role for insulin. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(1 Suppl B): S2-11; quiz S12-3.
8. Brunner GA, Hirschberger S, Sendlhofer G et. al. Post-prandial administration of the insulin analogue insulin aspart in patients with Type 1 diabetes mellitus *Diabet Med* 2000; 17(5): 371-5.
9. Brunton SA, White JR Jr, Renda SM. The role of basal insulin in type 2 diabetes management. *J Fam Pract* 2005; Suppl: S1-8.
10. Cefalu WT. Evolving strategies for insulin delivery and therapy. *Drugs* 2004; 64(11): 1149-61.
11. Chantelau E. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin. *Diabetes Care* 2006; 29(2): 477.
12. Danne T, Aman J, Schober E, Deiss D, Jacobsen JL, Friberg HH, Jensen LH; ANA 1200 Study Group. A comparison of postprandial and preprandial administration of insulin aspart in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(8): 2359-64.
13. Davies M, Storms F, Shutler S, Bianchi-Biscay M, Gomis R. LANTUS Study Group. Improvement of glycemic control in subjects with poorly controlled type 2 diabetes: Comparison of two treatment algorithms using insulin glargine. *Diabetes Care* 2005; 28: 1282-1288.
14. Davis TM, Cull CA, Holman RR. Relationship between ethnicity and glycemic control, lipid profiles, and blood pressure during the first 9 years of type 2 diabetes: U.K. Prospective diabetes study (UKPDS 55). *Diabetes Care* 2001; 24: 1167-1174.
15. De Fronzo RA, Bergenstal RM, Cefalu WT, Pullman J, Lerman S, Bode BW, Phillips LS. Exubera Phase III Study Group. Efficacy of inhaled insulin in patients with type 2 diabetes not controlled with diet and exercise: A 12-week, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28: 1922-1928.
16. DeVries JH, Lindholm A, Jacobsen JL, Heine RJ, Home PD. Tri-Continental Insulin Aspart Study Group. A randomized trial of insulin aspart with intensified basal NPH insulin supplementation in people with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2003; 20(4): 312-8.
17. DeWitt DE, Dugdale DC. Using new insulin strategies in the outpatient treatment of diabetes. *JAMA* 2003; 289(17): 2265-9.
18. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003; 289: 2254-64.
19. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007 30: S42-47.
20. Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. The diabetes control and complications trial research group. *Ann Intern Med* 1998; 128(7): 517-23.
21. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The diabetes control and complications trial research group. *Diabetes Care* 2000; 23(8): 1084-91.
22. Fineberg SE, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. Antibody response to inhaled insulin in patients with type 1 or type 2 diabetes. An analysis of initial phase II and III inhaled insulin (Exubera) trials and a two-year extension trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(6): 3287-94.
23. Hamann A, Matthaei S, Rosak C, Silvestre L. A randomized clinical trial comparing breakfast, dinner, or bedtime administration of insulin glargine in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 1738-1744.
24. Heine RJ. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Promise ahead: the role of inhaled insulin in clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 Suppl 1: S19-23.
25. Heise T, Bott S, Tusek C, Stephan JA, Kawabata T, Finco-Kent D, Liu C, Krasner A. The effect of insulin antibodies on the metabolic action of inhaled and subcutaneous insulin: a prospective randomized pharmacodynamic study. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2161-9.
26. Herbst KL, Hirsch IB. Insulin strategies for primary care providers. *Clinical Diabetes* 2002; 20:11-17.
27. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(5): 883-8.
28. Hirsch IB, Bergenstal RM, Parkin CG, Wright E Jr. et al. A real-world approach to insulin therapy in primary care practice. *Clinical Diabetes* 2005; 23: 78-86.
29. Hirsch IB. Treatment of patients with severe insulin deficiency; what we have learned over the past 2 years. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 3A: 17S-22S.
30. Hollander PA, Blonde L, Rowe R, Mehta AE, Milburn JL, Hershon KS, Chiasson JL, Levin SR. Efficacy and safety of inhaled insulin (exubera) compared with subcutaneous insulin therapy in patients with type 2 diabetes: results of a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2356-62.
31. Holman RR, Cull CA, Turner RC. A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (U.K. Prospective Diabetes Study 44). *Diabetes Care* 1999; 22: 960-4.
32. Home PD, Lindholm A, Hylleberg B, Round P. Improved glycemic control with insulin aspart: a multicenter randomized double-blind crossover trial in type 1 diabetic patients. UK Insulin aspart study group. *Diabetes Care* 1998; 21(11): 1904-9.
33. Home PD, Lindholm A, Riis A. European insulin aspart study group. Insulin aspart vs human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes

- mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 2000; 17(11): 762-70.
34. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Jarvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 254-9.
 35. Lebovitz HE, Austin MM, Blonde L, Davidson JA, Del Prato S, Gavin JR 3rd, Handelsman Y, Jellinger PS, Levy P, Riddle MC, Roberts VL, Siminerio LM. ACE/AACE Diabetes recommendations implementation writing committee. ACE/AACE consensus conference on the implementation of outpatient management of diabetes mellitus: consensus conference recommendations. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1: 6-12.
 36. Leiter LA. Should you put all diabetic patients on statins? *J Fam Pract* 2007; 56(4): 294-300.
 37. LeRoith D, Levetan CS, Hirsch IB, Riddle MC. Type 2 diabetes: the role of basal insulin therapy. *J Fam Pract* 2004; 53(3): 215-22.
 38. *Manual para el Manejo de las Insulinas 2004*. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica y Control de Enfermedades. Secretaría de Salud. México, 2004.
 39. *Norma Oficial Mexicana. NOM-015-SSA2-1994*. Adendum. Uso de combinaciones en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Secretaría de Salud, México, 2003.
 40. *Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-1994, para la prevención tratamiento y control de la diabetes*. Secretaría de Salud. México. 2001.
 41. *Norma Oficial Mexicana. NOM-015-SSA2-1994*. Proyecto de Modificación. Uso de insulinas en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y 2. Secretaría de Salud. México, 2005.
 42. Odegard PS, Capoccia KL. Inhaled insulin: Exubera. *Ann Pharmacother* 2005; 39(5): 843-53.
 43. Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet* 2001; 358(9283): 739-46.
 44. Patton JS, Bukar JG, Eldon MA. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled insulin. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43(12): 781-801.
 45. Pettitt DJ, Ospina P, Kolaczynski JW, Jovanovic L. Comparison of an insulin analog, insulin aspart, and regular human insulin with no insulin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003; 26(1): 183-6.
 46. Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM et al. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28(10): 1569-81.
 47. Plank J, Wutte A, Brunner G, Siebenhofer A et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(11): 2053-7.
 48. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005; 28(2): 260-5.
 49. Rave K, Bott S, Heinemann L, Sha S, Becker RH, Willavize SA, Heise T. Time-action profile of inhaled insulin in comparison with subcutaneously injected insulin lispro and regular human insulin. *Diabetes Care* 2005; 28(5): 1077-82.
 50. Riddle MC, Karl DM. Insulin treatment for type 2 diabetes. *JAMA* 1998; 279(19): 1523.
 51. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26(11): 3080-6.
 52. Riddle MC. Glycemic management of type 2 diabetes: an emerging strategy with oral agents, insulins, and combinations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(1): 77-98.
 53. Riddle MC. Is initial combination therapy effective in the treatment of type 2 diabetes? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2(5): 254-5.
 54. Riddle MC. Making the transition from oral to insulin therapy. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 5A: 14S-20S.
 55. Riddle MC. The treat-to-target trial and related studies. *Endocr Pract* 2006; 12 Suppl 1: 71-9.
 56. Riddle MC. The underuse of insulin therapy in North America. *Diabetes Metab Res Rev* 2002; 18 Suppl 3: S42-9.
 57. Riddle MC. Timely initiation of basal insulin. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 3A: 3S-9S.
 58. Rosenstock J, Cappelleri JC, Bolinder B, Gerber RA. Patient satisfaction and glycemic control after 1 year with inhaled insulin (Exubera) in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27(6): 1318-23.
 59. Rosenstock J, Dailey G, Massi-Benedetti M, Fritsche A, Lin Z, Salzman A. Reduced hypoglycemia risk with insulin glargine: A meta-analysis comparing insulin glargine with human NPH insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 950-955.
 60. Rosenstock J, Zinman B, Murphy LJ, Clement SC, Moore P, Bowering CK, Hendler R, Lan SP, Cefalu WT. Inhaled insulin improves glycemic control when substituted for or added to oral combination therapy in type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2005; 143(8): 549-58.
 61. Rosenstock J. Basal insulin supplementation in type 2 diabetes; refining the tactics. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 3A: 10S-16S.
 62. Royle P, Waugh N, McAuley L, McIntyre L, Thomas S. Inhaled insulin in diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (3): CD003890. Review.
 63. Rubin RR, Peyrot M. Quality of life, treatment satisfaction, and treatment preference associated with use of a pen device delivering a premixed 70/30 insulin aspart suspension (aspart protamine suspension/soluble aspart) versus alternative treatment strategies. *Diabetes Care* 2004; 27(10): 2495-7.
 64. Scherbaum WA. Unlocking the opportunity of tight glycaemic control. Inhaled insulin: clinical efficacy. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7 Suppl 1: S9-13.
 65. Shichiri M, Kishikawa H, Ohkubo Y, Wake N. Long-term results of the Kumamoto Study on optimal diabetes control in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2000; 23(2): B21-9.
 66. Skyler JS, Jovanovic L, Kioze S, Reis J, Duggan W. Two-year safety and efficacy of inhaled human insulin (Exubera) in adult patients with type 1 diabetes. Inhaled Human Insulin Type 1 Diabetes Study Group. *Diabetes Care* 2007; 30(3): 579-85.

67. Skyler JS, Weinstock RS, Raskin P, Yale JF, Barrett E, Gerich JE, Gerstein HC. Inhaled insulin phase iii type 1 Diabetes Study Group. Use of inhaled insulin in a basal/bolus insulin regimen in type 1 diabetic subjects: a 6-month, randomized, comparative trial. *Diabetes Care* 2005; 28(7): 1630-5.
68. Standards of Medical Care in Diabetes 2007. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007; 30: S4-41.
69. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: S4-S42.
70. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 977-86.
71. Turner R, Cull CA, Holman RR. UKPDS 17: a 9 year update of randomized, controlled trial of the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1996; 124: 136-45.
72. Weiss SR, Cheng SL, Kourides IA, Gelfand RA, Landschulz WH. Inhaled insulin phase II study group. Inhaled insulin provides improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with oral agents: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2003; 163(19): 2277-82.
73. White JR Jr. Insulin glargine clinical trials. *Clin Ther* 2004; 26(7): 1179-81.
74. White JR Jr., Davis SN, Cooppan R, Davidson MB et al. Clarifying the role of insulin in type 2 diabetes management. *Clin Diabetes* 2003 21: 14-21.
75. Wright A, Burden F, Paisley RB, Cull CA, Holman RR. Sulfonylurea inadequacy: Efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective diabetes study (UKPDS 57) *Diabetes Care* 2002; 25: 330-6.
76. Yki-Jarvinen H, Kauppila M, Kujansuu E, Lahti J et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1992; 327(20): 1426-1433.

www.salud.gob.mx