

Encuesta sobre el uso de premezclas de análogos de insulinas en pacientes con diabetes en México

Fernando Lavalle,¹ Pedro García,² Rutila Castañeda,³ Carlos Escalante,⁴ Juan Rosas,⁵ Héctor García Alcalá,⁶ Oded Stempa Blumenfeld,⁷ Ricardo Reynoso Mendoza,⁸ Luis Felipe Sánchez A,⁹ Rafael Real,¹⁰ Horacio Meza Bernardino,¹¹ Mariano Beltrán Adame,¹² Carlos Herrera Madrigal,¹³ Juan Villagordoa Mesa,¹⁴ Eduardo Garza Tamez,¹⁵ Leobardo Sauque Reyna,¹⁶ Gerardo Palafox Castelán,¹⁷ Ma. Guadalupe Castro Martínez,¹⁸ José de Jesús Ríos González,¹⁹ Miguel Agustín Madero,²⁰ Antonio Escalante Herrera,²¹ Rubén Aurelio Puebla Peralta,²² Luis Gerardo Rodríguez Torres,²³ Francisco Javier Serrano,²⁴ Alejandro Correa Flores,²⁵ Ignacio Martínez Delgado,²⁶ Víctor Manuel Michel,²⁷ Juan Carlos Sienra Pérez,²⁸ Alicia Yépez Rodríguez,²⁹ Alfredo López Ponce,³⁰ Orlando Solís Durán,³¹ Adriana Leticia Valdez González,³² Héctor Montiel Falcón,³³ Héctor Andrés León Zárate,³⁴ Sigfrido Miracle López,³⁵ Ricardo Salas Flores,³⁶ Guillermo González Gálvez,³⁷ José Luis Hernández Pétriz,³⁸ Manuel González Ortiz,³⁹ Alejandro Sosa Caballero,⁴⁰ José Alberto Rojas Jiménez,⁴¹ Carlos Ortega González,⁴² Margarita Barrientos Pérez,⁴³ Marielita Vidrio Velázquez,⁴⁴ Ester Rodríguez Sánchez,⁴⁵ Perla Carrillo González,⁴⁶ Raquel Noemí Faradji Hazán,⁴⁷ Luis Ignacio Mejía Solís,⁴⁸ Gilberto Mauricio Leguizamón,⁴⁹ Sergio Godínez Gutiérrez,⁵⁰ Patricia Leonor Pérez Sánchez,⁵¹ José Rodríguez Moctezuma⁵²

RESUMEN

Antecedentes: existen varias publicaciones relacionadas con el uso de análogos de insulina premezclada en pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2; sin embargo, se carece de información directamente relacionada con pacientes mexicanos.

Material y método: estudio prospectivo y longitudinal efectuado con base en una encuesta conducida por 48 médicos expertos en diabetes mellitus. El 62% fueron endocrinólogos, 32% internistas y 6% diabetólogos.

Resultados: 24% de los especialistas señalaron que la mitad de los pacientes que consultaron por primera vez no reaccionó favorablemente al tratamiento con hipoglucemiantes orales. Una cantidad mayor de pacientes tratados con insulina alcanzó metas de control glucémico. La mayoría de los expertos trata a más de la mitad de sus pacientes con insulina. El 66% prescribe análogos de insulina premezclada a sus pacientes con diabetes tipo 1, y un alto porcentaje los indica a pacientes con diabetes tipo 2. La mayoría de los médicos especialistas prescribe análogos de insulina premezclada como tratamiento de primera línea para pacientes con diabetes tipo 2.

Conclusiones: las premezclas de análogos de insulina son ampliamente aceptadas por los pacientes porque satisfacen las necesidades metabólicas y reducen el número de inyecciones diarias. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 están indicados los análogos de insulina premezclada para mejorar el control metabólico y fortalecer el cumplimiento del tratamiento. En este documento se describen las indicaciones de las premezclas de análogos de insulina en pacientes mexicanos con diabetes mellitus.

Palabras clave: diabetes mellitus, tratamiento, premezclas, análogos, insulina.

ABSTRACT

Background: There are several publications related to the use of premixed insulin analogs in Type 1 and 2 Diabetes Mellitus, however, there was no information about its use in the Mexican clinical practice.

Materials and methods: A survey was conducted to 48 physicians experts in Diabetes Mellitus. They were endocrinologists (62%), Internists (32) and diabetologists (6%).

Results: Twenty-four percent of the specialists pointed out that more than half of the patients who consult by the first time do not respond to treatment with oral hypoglycemic medication. A high number of patients treated with insulin reach glycemic control goals. Most of the experts treat more than half of their patients with insulin. Sixty-six percent of the experts use premixed insulin analogs in their patients with type 1 Diabetes, and a high percentage use them in type 2 Diabetes. Most of the expert physicians recommend the use of premixed insulin analogs as the first line treatment in their patients diagnosed with Type 2 Diabetes.

Conclusions: Premixed insulin analogs are widely accepted by patients because they offer a complete coverage of their metabolic requirements, reducing the number of daily injections. In type 1 Diabetes, premixed insulin analogs will be used to improve metabolic control and to strengthen compliance. This document describes the use of premixed insulin analogs in the treatment of Diabetes Mellitus in Mexico.

Key words: Diabetes Mellitus, treatment, premixes, analogue, insulin.

A pesar de que existen diversas publicaciones científicas relacionadas con la prescripción de análogos de insulinas premezcladas y su indicación clínica, se conoce poco acerca de su uso en la práctica clínica en México. La finalidad de este documento es: generar la información pertinente que apoyará, sobre todo, a médicos de primer contacto para que la aplicación de tratamientos con análogos de insulinas premezcladas a pacientes mexicanos con diabetes mellitus tipos 1 y 2 sea óptima.

Este documento es el resultado de un proyecto que reunió a médicos especialistas mexicanos, expertos en

diabetes mellitus provenientes de todas las regiones del país. La realización de la encuesta permitió compartir y discutir el conocimiento, experiencia y nuevas ideas en relación con el uso de los análogos de insulinas premezcladas. La realización de la encuesta y su análisis cumplió dos fases:

En la primera fase se realizó una encuesta, con preguntas abiertas y cerradas, a 54 especialistas expertos en análogos de insulinas premezcladas para el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2. Aceptaron participar 48 especialistas expertos.

- 1 Médico internista y endocrinólogo. Profesor del servicio de Endocrinología, Hospital Universitario Dr. José E. González.
- 2 Médico endocrinólogo.
- 3 Médico internista, endocrinólogo.
- 4 Médico internista, endocrinólogo, Mérida, Yuc.
- 5 Médico internista, endocrinólogo, Celaya, Gto.
- 6 Profesor investigador de Endocrinología, UPAEP (Puebla).
- 7 Jefe de la División de Endocrinología, Centro Médico ABC.
- 8 Adscrito de la Clínica de obesidad, Centro Nacional de Nutrición.
- 9 Investigador principal de la Clínica de tiroides, diabetes y enfermedades glandulares.
- 10 Jefe de departamento de endocrino, Clínica de Diabetes, Hospital General Matamoros, Tams.
- 11 Médico endocrinólogo, Hospital Ángeles Puebla.
- 12 Ex secretario de la Sociedad de Médicos Fundadores del Hospital 20 de Noviembre.
- 13 Médico adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital Central Sur de Alta Especialidad, PEMEX, México, DF.
- 14 Egresado de la UNAM.
- 15 Egresado de la Universidad de Nuevo León, especialista en Endocrinología, Universidad de Nuevo León.
- 16 Responsable de la Clínica de Diabetes, Hospital General de Cuernavaca.
- 17 Coordinador de Medicina Interna, Hematología y Nefrología, Hospital Ángeles Metropolitano.
- 18 Jefe del Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional número 1 Gabriel Mancera.
- 19 Ex jefe de la división de Investigación y Educación Médica, Hospital de Especialidades de Occidente.
- 20 Adscrito al Hospital de Especialidades número 71, IMSS.
- 21 Profesor de endocrinología en el CUCS, Universidad de Guadalajara.
- 22 Vocal del Consejo Directivo del Centro Médico del Noroeste, Hermosillo, Son.
- 23 Médico endocrinólogo en el Hospital Star Médica, Aguascalientes.
- 24 Jefe interino del servicio de Angiología y Cirugía Vascular, Hospital Clínico San Carlos.
- 25 Médico adscrito titular de la Clínica de Diabetes mellitus tipo 2, Hospital La Raza, IMSS.
- 26 Presidente de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
- 27 Médico endocrinólogo.
- 28 Internista endocrinólogo.
- 29 Socio activo de la Asociación Médica del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

- 30 Profesor de posgrado de Medicina Interna en Fundación Médica Sur y profesor de pregrado en Farmacología en la Universidad La Salle.
- 31 Médico internista.
- 32 Médico de base del servicio de Medicina Interna, Hospital General de Zona 194, IMSS.
- 33 Subjefe de la División de Urgencias, Centro Médico ABC, Jefe del servicio de Urgencias, Centro Médico ABC, Campus Santa Fe.
- 34 Médico endocrinólogo, Hospital Ángeles de Tijuana.
- 35 Médico endocrinólogo, Hospital Ángeles Lomas.
- 36 Médico endocrinólogo, Hospital CEMAIN, Tampico, Tams.
- 37 Endocrinólogo, Hospital Civil de Guadalajara.
- 38 Director de la Clínica de Síndrome Metabólico, Tuxtla Gutiérrez, Chis.
- 39 Miembro del Sistema Nacional de Investigadores.
- 40 Médico adscrito, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.
- 41 Coordinador de la Clínica de Diabetes de la beneficencia del Hospital ABC, campus Santa Fe.
- 42 Internista endocrinólogo, Instituto Nacional de Perinatología.
- 43 Endocrinóloga pediatra, Hospital para el Niño Poblano-Hospital Ángeles, Puebla.
- 44 Médico internista, endocrinólogo.
- 45 Médico internista, especialista en Diabetes, Hospital de Alta Especialidad Dr. Gustavo A. Rovirosa Pérez.
- 46 Médico internista endocrinólogo.
- 47 Especialista en Medicina Interna, endocrinología y diabetes.
- 48 Endocrinólogo adscrito al Hospital General de Zona número 8.
- 49 Director del Instituto de Diabetología, Guadalajara, Jal.
- 50 Médico especialista en Endocrinología y Medicina Interna, adscrito al servicio de Endocrinología, Hospital Civil de Guadalajara Fray Antonio Alcalde.
- 51 Médico endocrinólogo.
- 52 Coordinador de Investigación de la Delegación Regional del Estado de México Oriente, IMSS.

Recibido: 26 de agosto 2011. Aceptado: enero, 2012.

Este artículo debe citarse como: Grupo de expertos en diabetes del Colegio Mexicano de Medicina Interna. Encuesta sobre el uso de premezclas de análogos de insulinas en pacientes con diabetes en México. Med Int Mex 2012;28(1):7-15.

En la segunda fase se realizaron mesas de trabajo, en una reunión nacional en la que participaron los médicos que respondieron las encuestas, con el propósito de discutir y consensar los resultados de éstas.

Epidemiología en México

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la diabetes mellitus afecta actualmente a más de 246 millones de personas en el mundo, principalmente la diabetes mellitus tipo 2. La mayor parte de los casos son de personas que viven países pobres o en vías de industrialización. México ocupa el noveno lugar en el mundo en relación con la prevalencia de diabetes mellitus, y continúa con tendencia a la alza. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 revela que la prevalencia de diabetes mellitus se ha incrementado a 14.4% en adultos entre 20 y 69 años de edad. La diabetes mellitus tipo 2 es un importante factor de riesgo para aterosclerosis, y en México, junto con la cardiopatía isquémica, ha ocupado los primeros lugares como causa de mortalidad durante los últimos diez años.¹⁻⁴

Prevención de la diabetes mellitus

De acuerdo con la American Diabetes Association, actualmente las cifras anormales de glucemia basal y de intolerancia a la glucosa corresponden a estados pre-diabéticos, que deben diagnosticarse tempranamente y tratarse. Los resultados de los estudios clínicos internacionales (Diabetes Prevention Study y Diabetes Prevention Program) muestran que el ejercicio, la dieta y la administración de ciertas opciones farmacológicas en pacientes con intolerancia a la glucosa, pueden prevenir o retrasar el inicio de la diabetes mellitus tipo 2. Sin embargo, sólo 10% o menos de los casos se controlan exclusivamente con estas medidas, y la mayoría requiere un tratamiento farmacológico único o, con mucha frecuencia, combinado.^{5,6}

Objetivos del tratamiento del paciente diabético

El objetivo del tratamiento de pacientes diabéticos es alcanzar concentraciones de glucosa lo más cercanas posible a la normalidad, sin generar hipoglucemias. La hemoglobina glucosilada (HbA1c) es el mejor parámetro de seguimiento y control glucémico de los pacientes con diabetes. La recomendación general de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) es lograr concentraciones de HbA1c < 7.0% de glucemia preprandial, entre 70-130 mg/dL, y posprandial menores de 180 mg/dL. La Asociación

Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) y la IDF señalan, como control adecuado, el logro de concentraciones de HbA1c menores o iguales a 6.5%, con objetivos más estrictos de glucemia preprandial, a saber: menos de 100 mg/dL, de glucemia posprandial menos de 140 mg/dL (EASD) y menos de 135 mg/dL (IDF).^{7, 8, 9}

Según los resultados del estudio UKPDS, se estima que una reducción de 1% en la HbA1c disminuye un 25% el riesgo relativo de mortalidad, 35% el de complicaciones microvasculares crónicas, y 18% el de infarto de miocardio fatal y no fatal. También se ha demostrado que el mantenimiento de los concentraciones de glucosa lo más cerca posible a la normalidad retrasa el inicio y progresión de las lesiones oculares, renales y nerviosas originadas por la diabetes. Además, se ha sugerido la existencia de un mecanismo de “memoria metabólica”. Éste explica el beneficio a largo plazo que persiste a pesar del abandono del tratamiento intensivo, y que tiene como consecuencia el retraso de la aparición de las complicaciones cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y diabetes mellitus tipo 2.^{10,11,12}

Tratamiento actual de la diabetes

La insulina utilizada en el control de la glucemia es la única terapia aprobada para tratar pacientes con diabetes tipo 1, y una alternativa cada vez más usada en individuos con diabetes tipo 2. El control de la hiperglucemia pre y posprandial es el objetivo fundamental del tratamiento; por ello es necesario recurrir a diversos tipos de insulina: de acción lenta o intermedia e insulinas de acción rápida. Existen análogos sintéticos de la insulina, además de las insulinas de acción rápida (regular) e intermedia (NPH), y éstos pueden ser, a su vez, análogos de acción rápida, como la insulina aspártica, lispro y glusilina o análogos de acción basal como glargina, detemir y lispro protamina. Asimismo, existen mezclas de insulinas o análogos de insulinas premezcladas que contienen una proporción fija de insulina rápida e intermedia.

NPL-Lispro-75/25

Esta preparación está disponible en el mercado mexicano en proporción 25/75 (Humalog Mix25®). Esta premezcla ofrece un doble efecto; es decir, el de un análogo ultrarrápido y el de un análogo de acción prolongada debido al complejo que resulta de la cristalización de lispro y protamina (NPL, neutral protamine lispro). La vida media de NPL es similar al de la insulina NPH.

Aspart/protamina-aspart 70/30

También está disponible en México (NovoLog Mix®) y contiene aspart en vez de lispro; sin embargo, es muy similar a la mezcla descrita previamente, tanto por su acción como por su diseño. La formulación contiene 30% de insulina aspart libre y 70% de insulina aspart cristalizada con protamina. Al igual que lo observado con la mezcla con lispro, tienen un pico más temprano y más alto con respecto a la mezcla de regular y NPH, y favorecen menor excursión glucémica posprandial.

MATERIAL Y MÉTODO

Resultados de la encuesta práctica clínica a nivel nacional

Metodología de la encuesta práctica clínica

Se aplicó una encuesta práctica clínica a los médicos expertos participantes, que incluía preguntas abiertas y cerradas (opción múltiple) relacionadas con la indicación de premezclas de insulina a pacientes con diabetes mellitus. La encuesta se aplicó a 48 médicos especialistas expertos en diabetes mellitus. El 62% son endocrinólogos, 32% internistas y 6% diabetólogos.

RESULTADOS

Control glucémico y tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2

Los expertos comentaron que la mayoría de sus pacientes con diabetes mellitus tipo 1 tiene un estilo de vida saludable y realizan automonitoreo permanente. Cuando los pacientes diabéticos tipo 2 acuden a consulta por primera vez, menos de 20% se ha efectuado mediciones de las concentraciones de HbA1C, y el promedio de ésta es de 9 a 12%. El 24% de los expertos encuestados señaló que más de la mitad de los pacientes que consultan por primera vez no reaccionan a tratamiento con hipoglucemiantes orales. La mayoría de los pacientes en tratamiento con insulinas alcanzan la meta de control glucémico, comparado con la minoría de los pacientes tratados con antidiabéticos orales que lo alcanzan.

Implantación de pautas basadas en insulinas premezcladas

La mayoría de los expertos tiene a más de la mitad de sus pacientes tratados con algún tipo de insulina. Las prin-

cipales razones mencionadas para iniciar el tratamiento con insulina en pacientes que toman antidiabéticos orales fueron: tener un control metabólico deficiente, observar pérdida de peso no atribuible a una dieta hipocalórica, y la persistencia de un cuadro clínico atípico o cetonuria. En relación con los análogos de insulinas premezcladas, 66% de los encuestados las indican a sus pacientes con diabetes mellitus tipo 1, y la mayoría las prescriben a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En cuanto a la decisión de iniciar un tratamiento con premezclas de análogos de insulina, se observó que: 1) Según las concentraciones de glucosa en ayuno, la mitad de los expertos consideró un valor entre 140 y 200 mg/dL para iniciar tratamiento. La cuarta parte un valor mayor de 200 mg/dL, y la otra cuarta parte concentraciones de glucosa entre 126 y 140 mg/dL. 2) En cuanto a la glucosa posprandial, la mayoría de los encuestados (cerca de 80%) considera valores entre 200 y 250 mg/dL para iniciar tratamiento. 3) Al evaluar las concentraciones de HbA1c, 61% de los especialistas inician tratamiento con análogos de insulinas premezcladas con HbA1c entre 7 y 9%.

El 43% de los expertos manifestó utilizar una dosis fija de insulinas premezcladas considerando la glucosa preprandial, y 40% indica dosis variables ajustadas a la hiperglucemia. El 30% de los expertos coincidió en que el ajuste de la dosis se efectúa de acuerdo con la glucemia preprandial, 29% por glucemia posprandial, 24% por glucemia en el desayuno, y 17% acorde con el porcentaje de HbA1c. El 65% de los expertos señala que es con el desayuno cuando debe iniciarse la dosis de la premezcla, 30%, con la cena, y 5% con la comida.

Sugerencias, ventajas y preferencias en el uso de las premezclas de análogos de insulina

Más de la mitad de los médicos expertos recomienda las premezclas como tratamiento de inicio en pacientes diagnosticados con diabetes mellitus tipo 2, y la mayoría (93%) las recomendaría para intensificar el tratamiento del paciente. La mayoría (90%) consideró que son una muy buena opción en relación con la eficacia, seguridad y apego al tratamiento. Cuando se considera su combinación con hipoglucemiantes orales, los porcentajes de respuesta de los médicos encuestados son de 84% en el rubro de eficacia, 82% en el de apego al tratamiento y 84% en el de seguridad.

Cuadro 1. Tratamientos para la diabetes mellitus disponibles en México y sus mecanismos de acción.

Biguanidas Metformina, fenformina.	↓ producción hepática de glucosa. ↑ sensibilidad a la insulina. ↑ captación periférica de glucosa.
Inhibidores de α -glucosidasas. Acarbosa, miglitol.	Retraso en la absorción de glucosa (atenuación de la glucemia posprandial).
Tiazolidinedionas Rosiglitazona, Pioglitazona.	↑ captación muscular de glucosa. ↑ sensibilidad a la insulina.
Glinidas Nateglinida, repaglinida	Secretagogos de insulina. Se unen a receptores en las células y estimulan la secreción de insulina.
Sulfonilureas Tolbutamida, clorpropamida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimepirida	Secretagogos de insulina. Se unen a receptores en las células y estimulan la secreción de insulina.
Inhibidores de la DPP-IV* Sitagliptina, vildagliptina, saxagliptina.	Prolongan la vida útil del GLP-1. ↑ secreción de insulina, ↓ glucagón.
Exenatida.	↑ secreción de insulina
Actúa como el GLP-1 endógeno	↓ glucagón ↓ vaciamiento gástrico ↓ apetito

* Dipeptidil peptidasa IV

Cuadro 2. Tipos de insulinas premezcladas y sus características farmacocinéticas

Insulina	Inicio (min)	Pico (h)	Duración (h)	
Premezcladas				
NPH/R 70/30	30 a 60	2 a 5	10-16	Varios
Premezcladas análogas				
Aspart protamina/ Aspart libre 70/30	5-15	0.5 a 1.5	10-16	NovoLog Mix®
Lispro protamina/ Lispro libre 75/25	5-15	0.5 a 1.5	10-16	Humalog Mix®

Recomendaciones de los médicos expertos para el tratamiento con análogos de insulinas premezcladas**Situaciones que podemos mejorar**

El grupo de expertos concluyó que deben darse mejoras sustanciales en la educación en salud y en diabetes. Estas mejoras generarían una mejoría del estilo de vida, y esto

se vería reflejado en el incremento de pacientes en control.

Se ha concluido que los demás componentes metabólicos deben controlarse con igual rigurosidad (lípidos, presión arterial, sobrepeso) porque constituyen factores determinantes en el desarrollo y progresión de las complicaciones micro y macrovasculares.¹³

La metformina debe indicarse como tratamiento *sine qua non* desde el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, y sólo será contraindicada en los casos donde se demuestre la intolerancia a la misma o por riesgo de acidosis láctica. Enseguida de iniciar el tratamiento con metformina, y si no se obtiene control de las concentraciones de glucosa, hay que agregar otros antidiabéticos orales, insulina o ambos.

También se concluyó que el tratamiento con insulina tiene que iniciarse de manera más activa y temprana en los pacientes tratados con antidiabéticos orales. Así, cuando se detecta que la HbA1c es mayor de 7% en pacientes tratados con antidiabéticos orales, es conveniente administrar insulina basal.¹⁴

La ADA recomienda ASA a dosis bajas (75-162 mg/día) para la prevención primaria y secundaria de accidentes cardiovasculares en la población diabética. Esta opción como estrategia de prevención debe iniciarse en todo paciente con diabetes mellitus tipos 1 y 2 con riesgo cardiovascular, incluidos los pacientes mayores de 40 años o con factores de riesgo adicionales, ante la existencia de antecedentes familiares cardiovasculares, hipertensión, tabaquismo o dislipidemia.^{15,16,17}

Recomendaciones generales

El tratamiento con insulinas premezcladas generalmente se inicia en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o 2 que no llegan a las metas, que no están controlados, o cuando no existe la posibilidad de alcanzar una adecuada educación en diabetes. Las insulinas premezcladas pueden administrarse a pacientes que llevan una vida regular y controlada, pero prefieren la comodidad de la dosificación.

Tratamiento con análogos de insulina premezclada en pacientes con diabetes mellitus tipo 1

El esquema basal-bolo, patrón de referencia en diabetes mellitus tipo 1, exige 4 ó 5 aplicaciones, y habitualmente requiere un monitoreo 3 a 4 veces al día; la dosis basal-bolo se ajustará de acuerdo con la ingestión de carbohidratos y glucemia preprandial y posprandial. La reducción de la hiperglucemia posprandial debe ser un objetivo importante.

Los análogos de insulina de acción rápida han permitido la administración de insulina exógena de forma más fisiológica y sin aumentar la incidencia de hipoglucemias en personas con diabetes mellitus tipo 1. Cuando se adminis-

tran insulinas premezcladas se mejora el control glucémico del paciente, sin aumentar el riesgo de hipoglucemias graves, y se reduce el número de inyecciones diarias.¹⁸⁻²¹

Los objetivos que se tienen en cuenta en el momento de iniciar la prescripción de insulinas premezcladas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son: mejorar el control metabólico, facilitar el apego al tratamiento y evitar la hipoinsulinemia basal.

Los criterios para la selección del tipo de pacientes con diabetes mellitus tipo 1 en los que se iniciará tratamiento con insulinas premezcladas son:

1. Pacientes que no pueden contar los carbohidratos que ingieren o no lo desean.
2. Pacientes sin posibilidad de automonitoreo frecuente y estricto, que es una realidad frecuente en México.
3. Pacientes con diagnóstico reciente, en quienes los análogos de insulinas premezcladas son suficientes para lograr el control metabólico.
4. Pacientes sin acceso a otro tipo de insulinas pero con posibilidad de acceder a un análogo de insulina premezclada (casos institucionales).
5. Pacientes adolescentes en quienes el pago al tratamiento es menor.
6. Pacientes con falta de apego o accesibilidad económica al tratamiento, o ambas.
7. En mujeres embarazadas como una alternativa a la terapia convencional.
8. Pacientes que llegan a la cena con hiperglucemia en forma repetida y en quienes se hace posible utilizar una pequeña dosis de análogos de insulina premezclada al mediodía.
9. Pacientes en quienes pareciera no haber un buen efecto de la insulina basal utilizada, y en los que se ha llegado a la decisión de dividir la dosis de la misma.

Las recomendaciones para el inicio del tratamiento con análogos de insulinas premezcladas en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son las siguientes:

- Dosis fija.
- Dosis fija ponderal.
 - 0.6 U kg/peso día (no adolescentes ni mujeres embarazadas).
 - 0.8 U kg/peso día en adolescentes.
- Dosis sujeta a índice de masa corporal (IMC).
- Número de dosis por día: una.

Ahora bien, si se quiere hacer un cambio de terapia, desde basal-bolo a insulina premezclada, primero debe suspenderse la insulina basal e iniciar con dos dosis de premezcla (desayuno y cena con la opción de una dosis 15% menor y con 2/3 partes en el desayuno y 1/3 en la cena). El grupo de expertos señala que el paciente con diabetes mellitus tipo 1 debe tener las mismas metas que el paciente con diabetes mellitus tipo 2, y para una glucosa pre-cena se propone el siguiente esquema de ajuste de dosis (titulación):

- Glucosa pre-cena menor de 80, entonces disminuir 2 U de insulina premezclada.
- Glucosa pre-cena entre 80 y 100, continuar con la misma dosis de insulina premezclada.
- Glucosa pre-cena entre 111 y 140, aumentar 1 U de insulina premezclada.
- Glucosa pre-cena entre 141 y 180, incrementar 2 U de insulina premezclada.
- Glucosa pre-cena mayor de 180, aumentar 3 U de insulina premezclada.

Es factible el incremento de unidades de insulina premezcladas de una en una, para tratar de minimizar las hipoglucemias en los pacientes que no acuden de forma mensual o bimensual al consultorio del especialista. Por lo que se refiere a la titulación por meta posprandial, es discutible y de poca probable realización, porque en la realidad de nuestro país los pacientes no hacen automonitoreo capilar, sobre todo los de sistemas institucionales, por eso no se recomienda.

Tratamiento con análogos de insulina premezclada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

El tratamiento con análogos de insulina premezclada es de gran utilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, que a pesar de tratamientos con dosis máximas o tolerables de antidiabéticos orales tienen una HbA1c > 7.5%. La insulino terapia como opción la recomiendan la ADA y la EASD cuando no se alcanzan concentraciones de HbA1c < 7% en pacientes tratados con metformina. De igual forma, debe iniciarse tratamiento en pacientes con antidiabéticos orales y con glucemias preprandiales mayores de 130 mg/dL, o posprandiales mayores de 160 mg/dL. Igual en pacientes en quienes se sospecha pobre reserva pancreática.²²

También entran en consideración los pacientes con pérdida de peso, por debajo de su peso ideal y sin control

glucémico, los diabéticos tipo 2 en quienes se inician terapias basal-bolo y requieran cambio debido a que la insulina basal no cubre las necesidades durante las 24 horas, y, finalmente, los pacientes con dificultades técnicas o de alfabetización en diabetes que no logran realizar debidamente los cálculos o no pueden cumplir los requisitos técnicos de las mezclas manuales.

Esquema de inicio

- ADO +D Max HbA1C $\geq 8\% \leq 10\%$.3 u/kg premezclas 2/3 -0- 1/3 + metformina.*
- ADO + D Max + insulina basal HbA1C $\geq 7.5\% \leq 10\%$ 0-3 u/kg premezcla 2/3 -0- 1/3 + metformina*
- ADO o no HbA1C 10% 0.5 u/kg premezcla 2/3 -0- 1/3 + metformina.*
- Manejo con esteroides 0.6 u/kg 50 -0- 50 *

* Ajustar según glucemia capilar de ayuno y posprandial, seis determinaciones por semana y modificar semanalmente.

Ajuste de la dosis en relación con el monitoreo capilar

Antes de realizar ajustes en la dosis de análogos de insulinas premezcladas deben reunirse los siguientes criterios:

- Monitoreo ambulatorio de glucosa capilar, al menos dos veces al día, y una vez a la semana. Incluir dos posprandiales y una medida en la madrugada.
- Paciente con horarios regulares de alimentación, incluidas dos colaciones.
- Alimentación con proporciones fijas de carbohidratos en los cinco alimentos. Se sugiere que la proporción de carbohidratos en el desayuno sea mayor que en la comida y la cena.
- Actividad física regular en cantidad e intensidad. Si ésta se incrementa, considerar reducir la dosis o agregar una colación como medida provisional.
- Si la glucosa de ayuno o preprandial es mayor a 120, considerar aumentar la dosis previa en 1-2 unidades a la vez (debe asegurarse que el horario de administración de la insulina sea congruente con la farmacocinética del análogo de insulinas premezcladas).*
- Si la glucosa preprandial es menor de 80, disminuir la dosis previa en 1 ó 2 unidades a la vez.
- Reevaluar el ajuste de la dosis cada 72 horas.
- Si la glucosa posprandial es mayor a 160, aumentar la dosis que corresponde a ese alimento (siempre y

cuando no se deba a mayor consumo de alimentos) de 1 a 2 unidades a la vez.

- Considerar el ajuste de la dosis cada vez haya hipoglucemia.
 - Si la glucosa posprandial es menor a 100, considerar disminuir la dosis previa en 1 ó 2 unidades (siempre y cuando no se deba a menor consumo de alimentos).
 - Considerar una dosis adicional de ultrarrápida (o de análogos de insulinas premezcladas) antes de la comida del mediodía en pacientes con glucosa mayor a 160 después de la comida o más de 120 antes de la cena.
 - En pacientes con dos dosis de análogos de insulinas premezcladas se sugiere aplicar 70% de la dosis antes del desayuno, y 30% antes de la cena, insistiendo en la necesidad de mayor proporción de carbohidratos en el desayuno y la necesidad de una colación a media mañana.
 - En pacientes con tres dosis de análogos de insulinas premezcladas aplicar 40% antes del desayuno, 30% antes de la comida, y 30% antes de la cena, insistiendo en la necesidad de que la distribución de los alimentos debe ser congruente con la distribución de la dosis de insulina.
- * Considerar el doble si se cree que hay resistencia a la insulina, por ejemplo: el paciente obeso, en tratamiento con esteroides o infecciones no severas.

Análogos de insulina en pacientes con diabetes gestacional

Por definición, es la diabetes diagnosticada por primera vez durante la gestación, en ella los objetivos por alcanzar son:

- Glucosa basal menor de 90 mg/dL.
- Glucosa posprandial menor de 140 mg/dL de glucosa posprandial (de 1 hora).*
- Glucosa posprandial menor de 120 mg/dL de glucosa posprandial (de 2 horas).*

* Desde el inicio de la comida.

La elección entre análogos de insulinas premezcladas o insulinas intermedias se hará en función de los perfiles de la paciente. Los ajustes de dosis se harán en función de los objetivos de control, iniciando con una dosis antes de la ingestión para las pacientes con mal control posprandial (3-4 UI de insulina, aumentando 1 UI cada 25 mg/dL de glucemia por encima de los objetivos).

DISCUSIÓN

Al iniciar el tratamiento con insulinas, la elección del tratamiento está dada por el estilo de vida y las necesidades individuales de cada paciente. Los análogos de insulinas premezcladas cuentan con gran aceptación por parte de los pacientes porque, al incluir insulinas rápidas y lentas, albergan en el esquema una completa cobertura de las necesidades metabólicas, con un alto nivel de comodidad, pues se reduce el número de inyecciones diarias. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la primera elección es siempre un tratamiento de insulina de tipo basal-bolo; sin embargo, se utilizarán análogos de insulinas premezcladas para mejorar el control metabólico y reforzar el apego en pacientes con dificultades para el cumplimiento, o en quienes simplemente desean una terapia más cómoda.

REFERENCIAS

1. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260-265.
2. IDF. Atlas de Diabetes. 4a ed.
3. Mertens I, VGLF, New International Diabetes Federation (IDF) and National Cholesterol Education Program Adult Treatment panel III (NCEP-ATPIII) criteria and the involvement of hemostasis and fibrinolysis in the metabolic syndrome. *J Thromb Haemost* 2006;4(5):11646.
4. Villalpando S, Shamah-Levy T, Rojas R, Aguilar-Salinas CA. Trends for type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors in Mexico from 1993-2006. *Salud Pública Mex* 2010;52 suppl 1:S72-S79.
5. Lindstrom J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006; 368 (9548):1673-1679.
6. Ramachandran A, Snehalatha C, Yamuna A, et al. Cost-effectiveness of the interventions in the primary prevention of diabetes among Asian Indians: within-trial results of the Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). *Diabetes Care* 2007;30(10):2548-2552.
7. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 1:S12-54.
8. Genuth S, Eastman R, Kahn R, et al. Implications of the United Kingdom prospective diabetes study. *Diabetes Care* 2003;26 Suppl 1:S28-32.
9. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(8):1963-1972.

10. UKPDS. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 1998;352(9131):854-865.
11. The Diabetes Control and Complications Trial Research G. The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term Complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 1993;329(14):977-986.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359(15):1577-1589.
13. A desktop guide to Type 2 diabetes mellitus. European Diabetes Policy Group 1999. *Diabet Med* 1999;16(9):716-730.
14. Sicras-Mainar A, Navarro-Artieda R, Rejas-Gutiérrez J, et al. Use of aspirin for primary and secondary prevention of cardiovascular disease in diabetic patients in an ambulatory care setting in Spain. *BMC Fam Pract* 2007;8:60.
15. DECODE Study Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 2001;161(3):397-405.
16. Ceriello A, Hanefeld M, Leiter L, et al. Postprandial glucose regulation and diabetic complications. *Arch Intern Med* 2004;164(19):2090-2095.
17. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NID: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia* 1996; 39(12):1577-1583.
18. Meigs JB, Nathan DM, D'Agostino RB S, et al. Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care* 2002;25(10): 845-850.
19. Bulsara MK, Holman EA Davis DA, et al. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(10):2293-2298.
20. Raskin P, Allen E, Hollander P, et al. Initiating insulin therapy in type 2 diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. *Diabetes Care* 2005;28(2):260-265.
21. Clements M, Tits J, Kinsley BT, et al. Improved glycaemia control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2008;10(3): 229-237.
22. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of Hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes. *Diabetes care* 2009;31(1):193-203.