

Insulinización. Barreras y nuevas opciones terapéuticas

ELVIRA GRACIELA ALEXANDERSON-ROSAS*

Hospital General de México, Ciudad de México, México

RESUMEN

Las principales guías clínicas para el tratamiento de la diabetes indican objetivos glucémicos para todos los pacientes en general, pero también enfatizan en que el tratamiento se debe individualizar en función de las necesidades de los pacientes en el denominado «cuidado centrado en el paciente». Parte del tratamiento de la diabetes se realiza con la administración de insulina, con efecto hipoglucemiante fisiológico eficaz. Sin embargo, aún existe cierta resistencia, tanto de los profesionales sanitarios como de los pacientes, al uso de la insulina, lo cual retrasa en muchas ocasiones su administración, que, a su vez, deriva en un mal control glucémico y en un incremento de las complicaciones. Son varios los tratamientos de intensificación de la insulinización, y algunos de ellos utilizan mezclas prefijadas que aportan comodidad y seguridad, menor índice de hipoglucemia y menor rechazo al tratamiento, lo que puede suponer un mejor cumplimiento. En este artículo se hace una breve revisión de las barreras existentes a la insulinización, así como de las alternativas terapéuticas centradas en la insulina y los análogos de ésta según las guías clínicas internacionales.

Palabras clave: Barreras. Insulina. Insulinización. Análogos. Opciones terapéuticas. Guías clínicas.

ABSTRACT

The main clinical guidelines for diabetes treatment indicate the general glycaemic targets for all patients, but also emphasize that the treatment must be individualized according to the needs of patients in the so-called "patient-centered care". Part of diabetes treatment is performed with insulin, which has physiological hypoglycaemic effect. However, there is still some insulin use resistance, both from healthcare professionals and from patients, which in many cases delays its administration and results in poor glycaemic control and an increase in the complications. There are several intensification treatments, and some of them use pre-mix regimens that provide comfort and safety, lower hypoglycaemia index and less rejection to treatment, which may produce better compliance. This article is a brief review of the existing barriers to insulinisation as well as of the therapeutic alternatives focused on insulin and its analogues according to international clinical guidelines. (REV MEX ENDOCRINOL METAB NUTR. 2019;6:13-22)

Corresponding author: Elvira Graciela Alexanderson-Rosas, gralexanderson@prodigy.net.mx

Key words: Barriers. Insulin. Insulinisation. Analogs. Therapeutic options. Clinical guidelines.

Dirección para correspondencia:

*Elvira Graciela Alexanderson-Rosas

E-mail: gralexanderson@prodigy.net.mx

Fecha de recepción: 02-07-2018

Fecha de aceptación: 03-12-2018

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica y de gran complejidad que se produce porque hay un defecto en la regulación de la glucemia por parte de la insulina¹, total o parcialmente (de tipo 1 o 2). La diabetes necesita atención continua multidisciplinaria (endocrinólogos, médicos internistas, cardiólogos, nefrólogos, enfermería y otros profesionales) para lograr el control y disminuir el riesgo de complicaciones^{2,3}. Es considerada una enfermedad emergente a nivel mundial en el siglo *xxi*⁴, fundamentalmente por la alta morbilidad y el incremento de la mortalidad cardiovascular³. Se reconoce como prioritario el control de la glucemia para prevenir las complicaciones microvasculares, como la retinopatía, la nefropatía y la neuropatía⁵⁻⁷. Dado que la diabetes es una enfermedad muy heterogénea, su presentación clínica y su progresión pueden variar considerablemente en la población afectada².

PREVALENCIA

El aumento de la prevalencia de la diabetes en todo el mundo se ha relacionado con el envejecimiento de la población y el incremento progresivo de la obesidad, con un estilo de vida sedentario y una dieta propia de sociedades desarrolladas^{3,4,8}. Este incremento afecta a todos los países, a todas las edades y a todas las economías⁴. La Federación Internacional de Diabetes⁴ (IDF) estima que en el año 2017 había en todo el mundo 425 millones de adultos entre 20 y 79 años con diabetes *mellitus* (DM) (el 49% sin diagnosticar) y 374 millones de personas que viven con alteración en la tolerancia a la glucosa⁹. También calcula que más de medio millón de niños menores de 14 años están afectados de diabetes de tipo 1 (DM1), concretamente 586,000 niños y adolescentes, cifra que aumenta a 1,106,200 si el rango de edad se amplía hasta los 20 años⁴. Por otra parte, los cálculos indican que 352.1 millones de adultos (entre 20 y 79 años) en todo el mundo presentan alteraciones de la tolerancia a la glucosa, con riesgo elevado de desarrollar la enfermedad en un futuro⁴.

Los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) del año 2016, realizada en México, muestra este incremento en los últimos años, de forma que el 9.4% de la población encuestada indicó haber sido diagnosticada de diabetes¹⁰, aunque dicho aumento de la prevalencia, comparado con la encuesta previa del año 2012, es muy ligero (9.2% en el año 2012)¹⁰. El 87.8% de los que indicaron que habían sido diagnosticados también dijeron que recibían medicación para la diabetes, y aunque este porcentaje fue mayor que en la encuesta realizada en el año 2012 (85%), fue menor que la del año 2006, en la que el 94.6% de los pacientes diagnosticados recibían medicación¹⁰.

La IDF, en su reporte del año 2015, sitúa a México como el sexto país del mundo en número de personas entre 20 y 79 años con diabetes, con 11.5 millones, cifra que se incrementará en el año 2040 a 20.6 millones, con lo que nuestro país ocuparía la quinta posición a nivel mundial⁴.

La encuesta ENSANUT 2016 constató que la vigilancia médica y la prevención de las complicaciones de la DM son aspectos que hay que mejorar en México, ya que sólo el 15.2% de los pacientes se habían realizado mediciones de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) para controlar la glucemia¹⁰. Por otra parte, la encuesta encontró que el 44.5% de los adultos encuestados se habían realizado mediciones de colesterol en sangre, y también demostró una prevalencia de hipertensión arterial del 25.5% y que de éstos el 40% no sabía que la padecía¹⁰.

En el apartado del estado nutricional, existe un incremento de 1.4 puntos porcentuales respecto a la encuesta del año 2012 (36.3 vs. 34.9%, respectivamente) en la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad entre los adolescentes mexicanos entre 12 y 19 años¹⁰, con predominio del género femenino. La misma tendencia se observó entre los adultos de más de 20 años. En general, entre la población mexicana la proporción de consumidores regulares de alimentos recomendables (fruta, verdura y leguminosas) es baja, aunque más del 90% de la población relaciona la obesidad con la diabetes¹⁰.

La actividad física se encuentra relacionada con la obesidad y los hábitos dietéticos. En este sentido, en México sólo el 17.2% de los niños y niñas de

10 a 14 años se consideran activos, proporción que aumenta hasta el 60% en los adolescentes y disminuye de nuevo hasta el 14.4% en los adultos¹⁰.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES

El páncreas está formado por células exocrinas acinares y ductales, y células endocrinas que forman los islotes de Langerhans¹¹. Éstos, a su vez, están formados por varios tipos de células, entre las que destacan las células β productoras de insulina, que representan el 70% de la población celular, y las células α productoras de glucagón, que representan el 20%^{1,11,12}. Las células exocrinas representan el 95% del páncreas, mientras que las endocrinas sólo el 1.5% del volumen^{11,13}. Al nacer, existe un número limitado de células β , pero cuando se precisa aumentar su población, éstas lo hacen por mitosis. Una de las causas de aumento de las células β es la obesidad^{10,13}.

La insulina se libera como respuesta al aumento del aporte energético del consumo de alimentos, y es regulada por distintas sustancias como los nutrientes, hormonas gastrointestinales y hormonas pancreáticas, entre otras¹. La secreción de insulina se ve favorecida por la glucosa, los aminoácidos, los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos^{1,14}.

El proceso fisiopatológico de la diabetes ocurre cuando el nivel de insulina no es el adecuado para reducir los niveles de glucosa, y en consecuencia, aparece la hiperglucemia¹¹. Sin embargo, los procesos fisiopatológicos para la diabetes de tipo 1 y de tipo 2 son distintos. En la DM1 se observa una destrucción de origen primordialmente autoinmunitario de las células β , mientras que en la diabetes de tipo 2 (DM2) existe una disminución del número de células β combinado con un aumento de la resistencia a la insulina^{8,11,15}.

Diversos estudios, como el UKPDS (Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido), han encontrado una asociación entre la pérdida progresiva de la función de la célula β y el empeoramiento de la hiperglucemia^{8,15}, y dicha progresión ocurre incluso con el uso de antidiabéticos eficaces⁸, por lo que en

la actualidad se acepta que la disminución de la cantidad de células β es la causa principal del descenso de producción de insulina en la DM2¹¹. Este descenso también se ha observado en personas con intolerancia a la glucosa¹¹. Existe evidencia de la neogénesis o proliferación de las células β como respuesta a un aumento de la demanda de éstas¹¹.

Aunque aún se está investigando el mecanismo por el que se produce la disminución de células β , parece que la hiperglucemia es un factor clave al inducir la apoptosis de éstas –fenómeno que también se observa en la obesidad–, con la producción de mediadores inflamatorios o por efecto de los péptidos β amiloides^{11,16}. En la DM2 los pacientes presentan episodios de hiperglucemia, y se ha encontrado relación de cada uno de estos episodios con la presencia de incremento de apoptosis de las células β ¹¹.

BARRERAS PARA EL USO DE LA INSULINA

Está comprobado que un adecuado control glucémico disminuye el riesgo de las complicaciones asociadas a la diabetes^{6,17}, lo que permite una mejor utilización de los recursos sanitarios¹⁸. La pérdida progresiva de la función y la cantidad de las células β durante la evolución de la DM2 provoca que la mayoría de los pacientes con larga evolución necesitan en algún momento tratamiento con insulina¹⁹.

A pesar de ello, tanto los pacientes como los médicos son reticentes a iniciar o intensificar el tratamiento con insulina. A este hecho en ocasiones se le ha denominado «resistencia psicológica a la insulina»²⁰⁻²².

Barreras que afectan a los pacientes

Según diferentes autores, se calcula que entre el 27 y el 50% de los pacientes a los que se les indica iniciar el tratamiento con insulina no lo aceptan o lo retrasan^{19,22}.

Un estudio publicado en el año 2007, realizado con más de 2,000 pacientes diabéticos con mal control

de la HbA1c con antidiabéticos orales, comprobó que el 25% de los pacientes con DM2 retrasaron el inicio del tratamiento con insulina durante 1.8 años, y la mitad de los que lo retrasaron no iniciaron el tratamiento hasta 5 años después de que hubieran fallado los hipoglucemiantes orales²³.

Existen muchas razones por las cuales los pacientes son reticentes a iniciar el tratamiento. Una encuesta realizada con 2,000 pacientes diabéticos americanos adultos detectó que la principal barrera de uso de insulina estaba relacionada con la inyección (42%), como el miedo a las agujas, el dolor o el tamaño de éstas¹⁸. Resultados parecidos se observaron en un estudio internacional de dinámicas de grupo, en el que el 43.7% de los pacientes indicaron esta barrera²⁰. En este estudio, la mitad de los participantes indicaron sus miedos respecto a la ganancia de peso, tanto con la insulina como con los diabéticos orales (53%). Otras barreras identificadas son el miedo a los efectos secundarios, como la hipoglucemia (38%), la consideración de que la insulina es la última opción de tratamiento (22%) y la creencia de que la insulina es la causante de las complicaciones a largo plazo, como la amputación o la pérdida de la visión (6.9%)²⁰.

Por otra parte, también se ha identificado que una de las razones aducidas por los pacientes para interrumpir el tratamiento con insulina es la percepción sobre la no necesidad de éste, o que es poco probable que lo deba necesitar en el futuro. Según distintos estudios, entre el 44 y el 70% de los pacientes lo piensan^{18,19,24,25}.

Una revisión sistemática realizada para identificar las barreras existentes para iniciar el tratamiento con insulina, en la que se incluyeron 25 artículos, confirma que las principales barreras relacionadas con los pacientes son el miedo a las agujas y el dolor a éstas, una percepción negativa del uso de insulina, barreras de tipo emocional y la falta de conocimiento o mitos relacionados con la insulina²².

Recientemente se ha publicado un estudio mexicano transversal realizado con 200 pacientes, y sus resultados indican que entre los factores que se asocian a la falta de cumplimiento del tratamiento insulínico destacan la ausencia de planificación de las actividades diarias (46%), el temor a presentar

hipoglucemias (41%) y los factores económicos (15.4%)²⁶.

Es de destacar que la mayoría de los pacientes retrasa el inicio de la insulina porque para ellos significa un empeoramiento de la enfermedad, lo que a su vez supone mayores preocupaciones para su familia, resistencia psicológica al tratamiento con insulina, mala salud en general y depresión del paciente¹⁹. Este rechazo al uso terapéutico de la insulina se ha relacionado más con el género femenino y con pacientes de raza no blanca^{19,25,27}.

Por otra parte, también se deben considerar las barreras relacionadas con las diferencias culturales, de forma que la población mexicana, por ejemplo, considera que la insulina causa complicaciones como la ceguera²⁸, mientras que la población afroamericana cree que provoca disfunción eréctil^{19,28}.

Barreras que afectan a los profesionales

Por parte de los profesionales sanitarios también se han identificado diversas barreras, entre las que destaca la falta de conocimiento y habilidades relacionadas con el tratamiento, la ausencia de una buena relación/comunicación médico-paciente y la inercia de prescripción entre los profesionales sanitarios²².

El estudio DAWN (*Diabetes Attitudes, Wishes and Needs*) indicó que entre los profesionales sanitarios también existen barreras para el inicio de la insulización, de forma que el 40% de los médicos indicó que prefería retrasarla hasta que fuera absolutamente necesaria e incluso utilizan la insulina como una amenaza para motivar a los pacientes^{20,29}. Por otra parte, este mismo estudio demostró que la mitad de los profesionales sanitarios tenía dudas acerca de la eficacia clínica de la insulina²⁹.

En la revisión bibliográfica realizada por Ng, et al. se constató que el argumento más frecuente entre los profesionales para iniciar la insulización está relacionado con la falta de tiempo, principalmente debido a la sobrecarga de trabajo, y la necesidad de disponer de más tiempo para comentar la decisión terapéutica con el paciente y para realizar los necesarios ajustes en la dosificación^{20,22}. Sin embargo, según los resultados del estudio DAWN, los profesionales están más

dispuestos a insulinar al paciente cuando perciben que éste tiene más adherencia a la medicación o a las visitas de control³⁰.

El miedo a la hipoglucemia y al aumento de peso es una barrera compartida entre los pacientes y los profesionales sanitarios³¹. Sin embargo, en ocasiones el médico retrasa el inicio de la insulinización porque cree que los pacientes tendrán miedo a inyectarse y porque está convencido que la administración de insulina aumentará la complejidad del tratamiento^{17,19,29,31}.

Los programas de educación de los pacientes, así como los programas específicos para el personal sanitario responsable del cuidado de estos pacientes, pueden resultar útiles para disminuir los problemas derivados del mal control glucémico y sus graves consecuencias^{17,19,29,31}.

INSULINA

El paciente con DM1 desde el inicio de la enfermedad presentará insulinopenia, mientras que el paciente con DM2 presenta resistencia a la insulina, la cual, al cabo de un tiempo, cursará muy probablemente con insulinopenia, por lo que ambos tipos de diabetes precisarán tratamiento con insulina³². El proceso por el cual se inicia el tratamiento con insulina se conoce como insulinización.

De esta forma, el paciente con DM1 necesitará insulina o análogos de la insulina desde el momento del diagnóstico, mientras que el paciente con DM2, como indican las guías clínicas, debe iniciar el tratamiento con medidas dietéticas, ejercicio y metformina, e incluso puede iniciar terapia de combinación de dos antidiabéticos orales desde el principio o con insulina para lograr un control adecuado de la glucemia^{2,3,32-35}. El objetivo final del tratamiento es conseguir alcanzar unos niveles glucémicos de HbA1c < 7% –siempre y cuando no se trate de un adulto de edad avanzada, en cuyo caso los objetivos pueden ser algo distintos^{2,34}–, y evitar o retrasar las complicaciones crónicas manteniendo una buena calidad de vida³.

La mayoría de las guías clínicas, como las de la *American Diabetes Association*², la *American Association*

Tabla 1. Tipos de insulinas

Acción rápida	Insulina humana regular Análogos de acción rápida (lispro, aspart, glulisina)
Acción intermedia	Insulina humana NPH Análogo de acción intermedia (lispro-protamina, aspart-protamina)
Acción larga	Análogos de acción larga (glargina, detemir)
Acción ultralarga	Análogos de acción ultralarga (degludec)
Mezclas	NPH/regular 70/30 Lispro 50/50 Lispro 75/25 Aspart 70/30

of *Clinical Endocrinologist*³³ y la *Australian Diabetes Society*⁵, recomiendan que, cuando se inicie el tratamiento con insulina, se utilice insulina basal (sola o con otros hipoglucemiantes como la metformina) en pacientes que sean sintomáticos y/o que presenten HbA1c ≥ 10% y/o glucemias ≥ 300 mg/dl, o en los pacientes en los que no se consiga el objetivo glucémico a pesar del tratamiento con hipoglucemiantes orales^{2,3,5,33}. Las guías australianas indican también que se puede iniciar la insulinización con insulinas premezcladas⁵. Es recomendable que el tratamiento sea lo más sencillo posible con el fin de aumentar la adherencia al mismo³³.

Ante el fracaso del tratamiento con antidiabéticos orales, se deberá considerar insulinar al paciente ante la presencia de descompensaciones hiperglucémicas agudas y existencia de enfermedades intercurrentes como sepsis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal o cirugía mayor, entre otras^{3,35}. En algunos casos se podrá retirar la insulina y realizar el tratamiento con antidiabéticos orales³.

Tipos de insulinas

Gracias a la tecnología recombinante del ADN se ha podido modificar la molécula de la insulina humana, alterando su farmacocinética y su farmacodinámica³², y de esta forma obtener distintos tipos de insulina (análogos), que se clasifican en función de su rapidez de acción en (Tabla 1):

- Insulinas de acción rápida: normalmente se utilizan en forma de *bolus* para controlar las hiperglucemias posprandiales. Tienen un inicio de acción rápido y una duración de acción corta. Se administran antes o después de las comidas siempre y cuando el periodo de administración habitualmente no supere los 15 min. Según su estructura se puede diferenciar en:
 - Insulina humana de acción rápida: es la insulina humana regular, soluble o normal. Su acción se inicia a los 30-60 min de su administración (es más lenta que los análogos de acción rápida), por lo que se debe administrar 30 min antes de las comidas. El efecto se prolonga entre 6 y 8 h, y puede administrarse varias veces al día.
 - Análogos de la insulina de acción rápida (o ultrarrápida):
 - Insulina lispro: su acción se inicia a los 5-15 min de su administración y se prolonga durante 2-4 h³². Se puede administrar inmediatamente antes o después de las comidas principales, a diferencia de la insulina humana regular, que debe administrarse entre 30 y 60 min antes de la ingesta^{32,36,37}. Sin embargo, se debe recordar que su tasa de absorción aumenta al administrarse de forma subcutánea en la región abdominal y también por el efecto del calor, mientras que su potencia hipoglucemiante es similar a la de la insulina regular humana³².
 - Insulina aspart: su acción se inicia después de 10-20 min de ser administrada y dura entre 3 y 5 h. Se puede administrar inmediatamente antes de las comidas o después de éstas^{32,38,39}. Distintos estudios han demostrado que, al compararla con la insulina humana regular, con ella se observa menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas y su acción condiciona un mejor control de la glucemia en ayunas y posprandial^{32,37-40}.
 - Insulina glulisina: su inicio de acción es parecido al de la insulina lispro y su duración se prolonga por 4-6 h³². Puede administrarse después de las comidas sin que aumente el riesgo de hipoglucemias³².
 - Insulinas de acción intermedia: en general se administran 1-2 veces al día en combinación con las insulinas de acción rápida en las comidas. En este grupo de insulinas se distingue entre:
 - Insulina humana *neutral protamina Hagedorn* (NPH): su acción se inicia entre 1 y 2 h después de la administración y su efecto permanece más de 12 h.
 - Análogos de insulina de acción intermedia, como la insulina lispro-protamina y aspart-protamina: son las mismas insulinas comentadas anteriormente pero con protamina, que se añade para retrasar el inicio de acción y prolongar la duración del efecto.
 - Insulinas de acción prolongada: se usa en las mismas condiciones que las insulinas de acción intermedia y 1-2 veces al día, excepto la glargina, que sólo se administra 1 vez al día. Se distinguen:
 - Insulina glargina: tras su administración subcutánea, su acción se inicia a las 1-2 h y no presenta picos de concentración plasmática. Puede combinarse con sulfonilureas y metformina^{32,41}. Diversos estudios han demostrado que disminuye las hipoglucemias nocturnas al compararla con la insulina NPH^{32,42}.
 - Insulina detemir: al igual que la insulina glargina, su concentración plasmática permanece estable, por lo que se puede administrar tanto por la mañana como por la noche, y su duración de acción máxima es de 24 h³². Provoca menos aumento de peso y menos riesgo de hipoglucemias que la insulina NPH³².
 - Insulinas de acción ultralarga:
 - Insulina degludec: su acción dura aproximadamente 42 h y su vida media es de 25 h, por lo que con una sola inyección al día se cubren las necesidades basales de las 24 h³⁵. Esta característica es importante ante pacientes que, por su actividad física, laboral o su estilo de vida, tengan dificultades para inyectarse la insulina diariamente a la misma hora, como pueden ser los ancianos^{43,44}. Su acción prolongada y su larga vida media reducen el riesgo de hipoglucemias en comparación con otras insulinas, sobre todo de las hipoglucemias nocturnas^{43,45}. Se puede administrar a pacientes con insuficiencia hepática crónica y con insuficiencia renal, e incluso durante la diálisis^{45,46}.
- Recientemente se han aprobado en Europa distintas insulinas degludec (Tresiba®-Novo Nordisk y

Tabla 2. Variaciones en el peso desde el momento basal hasta los 6 meses de tratamiento con insulina glargina U100 y U300 en los estudios EDITION

Estudio	Glargina U100	Glargina U300
EDITION 1	+1.17	+1.40
EDITION 2	+1.14	+1.42
EDITION 3	+0.7	+0.4
EDITION 4	+1.0	+0.5
EDITION JP1	-0.1	+0.4
EDITION JP2	+0.37	-0.62

Adaptado de Sutton, et al.⁴⁹.

Abasagar®-Eli Lilly) para el tratamiento en adultos, adolescentes y niños, a partir de 1 año la primera y de 2 años la segunda^{45,46}. Las insulinas degludec se puede administrar en intervalos de dosis flexibles de 8-40 h, y pueden combinarse con antidiabéticos orales, agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y *bolus* de insulina en pacientes con DM2⁴⁵.

- Insulina glargina U300: es una formulación de la insulina glargina con una concentración de 300 U/ml, por lo que produce una liberación de glargina más sostenida y un perfil farmacocinético y farmacodinámico más plano y prolongado⁴⁷⁻⁴⁹. La eficacia clínica de la insulina glargina U300 se valoró en seis estudios clínicos de fase III, multicéntricos, abiertos, con grupos paralelos y de seis meses de duración, conocidos como estudios EDITION, realizados en pacientes con DM1, DM2 y en población japonesa con DM1 y DM2. Todos estos estudios comparan esta insulina con la insulina glargina U100^{47,48}. La duración de estos estudios fue, como se ha comentado, de 6 meses, con extensión a 12 meses⁴⁷. Los resultados demostraron que la insulina glargina U300 presenta una eficacia y un perfil de seguridad parecidos a los de la insulina glargina U100, pero se asoció a un menor incremento de peso y a menor incidencia de hipoglucemias⁴⁸. Las variaciones en el peso observadas en los distintos estudios EDITION se pueden ver en la tabla 2⁴⁸.

Las formulaciones concentradas de insulina degludec y glargina permiten inyectar menos volumen de

insulina, lo que representa una ventaja para los pacientes que requieren altas dosis de insulina².

Mezclas de insulina

Son combinaciones premezcladas de insulina de acción intermedia con un análogo de acción rápida. Las insulinas premezcladas, contenidas en un mismo dispositivo, permiten la administración de los dos tipos de insulina en una sola administración. Se administran 2 veces al día, antes del desayuno y de la cena. Su acción se observa a los 30 min de su administración, y se debe tener en cuenta que las mezclas de análogos de la insulina tienen un inicio de acción más rápido que las mezclas de insulina humana. La duración del efecto es muy variable, entre 12 y 24 h.

Están compuestas por una combinación fija de insulina rápida e intermedia en distintas proporciones². Las más frecuentes son combinaciones 30/70, que contienen un 30% de insulina regular y un 70% de NPH^{2,50} (Tabla 1).

ESQUEMAS DE INSULINIZACIÓN

La insulina basal es el mejor tratamiento inicial en función del grado de la hiperglucemia^{2,5,33}. Es preferible el uso de análogos de la insulina basal (glargina, detemir o degludec)³⁵ que la insulina NPH, ya que una dosis única proporciona una concentración de insulina bastante estable durante 24 h y provoca menos hipoglucemias^{2,33}, tanto diurnas como nocturnas³⁵.

Sin embargo, se puede iniciar la insulinización con dosis basal de NPH (10 unidades/día o 0.2 unidades/kg/día) por la noche o bien con un análogo de insulina prolongada (glargina, detemir o degludec) por la mañana^{2,3,35}. Una vez iniciado el tratamiento con insulina, las guías internacionales recomiendan realizar ajuste de dosis o titulación tanto en las comidas como durante el resto del día en condiciones basales² cada 3-4 días hasta conseguir el control adecuado de los niveles de glucemia en ayuno, existiendo acuerdo en que deben ser inferiores a 130 mg/dl^{3,35}.

INTENSIFICACIÓN

Si el paciente ha conseguido mantener una glucemia en ayuno dentro de los niveles objetivo con las dosis ajustadas de insulina basal, pero sus valores de HbA1c después de tres meses de tratamiento aún no han sido controlados y están por encima de los valores objetivo, se debe intensificar el tratamiento³⁵. Otro recurso terapéutico es iniciar el tratamiento conocido como basal plus, el cual consiste en añadir al tratamiento con insulina basal una dosis de insulina antes de las comidas², que se asocian a excursiones glucémicas posprandiales, y es el paso previo a la intensificación con el tratamiento total basal-*bolus*⁵¹, en los que se necesitará añadir permanentemente un análogo de acción rápida (lispro, aspart o glulisina) administrado como *bolus* antes de las comidas^{2,3,33,35}. El objetivo es reducir la glucemia posprandial por debajo de los 180 mg/dl³.

El uso continuo de este esquema basal-*bolus* se considera el más eficaz y permite al paciente un mayor control³³. Sin embargo, es necesario que el paciente se administre dos insulinas diferentes (con dos dispositivos distintos) y que conozca bien la variabilidad de las dosificaciones en función de la actividad y del tipo de comida que vaya a realizar⁵⁰.

Otra forma de intensificación consiste en interrumpir el tratamiento con insulina basal e iniciarlo con insulina premezclada dos veces al día, habitualmente antes del desayuno o la cena². Las insulinas premezcladas permiten cubrir las necesidades tanto basales como prandiales con una única inyección. Estas insulinas tienen una dosificación menos flexible y se han asociado a mayor frecuencia de hipoglucemias que las insulinas basales o los esquemas basal-*bolus*³³.

Una de las recientes combinaciones aparecidas es la que corresponde a insulina degludec/insulina aspart (Ryzodeg®-Novo Nordisk)⁵⁰. Tras la administración subcutánea de esta mezcla, se ha observado que ambas insulinas mantienen sus propiedades farmacocinéticas, absorbiéndose de la misma forma que si se administraran por separado³⁵. Puede administrarse una o dos veces al día con las comidas principales y, según la ficha técnica del producto,

puede combinarse con otros antidiabéticos orales o con *bolus* de insulina⁵¹. Esta combinación debe administrarse con las comidas principales⁵¹.

El uso de las insulinas premezcladas está aumentando en los últimos años, de forma que ya se han publicado algunas guías para su uso en iniciación, intensificación o cambio de tratamiento^{50,52}. Con las insulinas premezcladas se ha observado un mayor control glucémico, pero también un mayor índice de hipoglucemias en general y mayor ganancia de peso^{50,53}. Pueden ser una buena opción para personas poco motivadas o que tengan dificultades en la administración de insulina, los ajustes de dosis o miedo a las inyecciones⁵⁴, así como para los pacientes que realicen comidas regulares y predominantemente con hidratos de carbono⁵⁰.

TRATAMIENTO DE CAMBIO DE BASAL-BOLUS A PREMEZCLAS

Realizar el cambio del tratamiento basal-*bolus* a una intensificación con premezclas en pacientes en los que no se alcanza el control metabólico no es un escenario habitual, ya que el esquema basal-*bolus* se considera el estándar para los pacientes con DM2 en estadios avanzados⁵². Sin embargo, este cambio se puede plantear en pacientes poco dispuestos a afrontar la complejidad del tratamiento con el esquema basal-*bolus* dos o tres veces al día, o en pacientes en los que se ha iniciado el tratamiento basal-*bolus* en el hospital⁵², aunque la evidencia disponible hasta el momento es muy escasa, por lo que una vez más es necesaria la individualización del tratamiento.

CONCLUSIONES

Existen diferentes barreras relacionadas con la instauración y el cumplimiento del tratamiento de la insulina tanto por parte de los médicos como de los pacientes, entre las que destaca la falta de percepción de sus beneficios y el miedo a la hipoglucemia

y al aumento de peso. Probablemente, éstas y otras barreras se solucionarían con programas de educación. Tanto el retraso como la falta de cumplimiento se han relacionado con las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la enfermedad a largo plazo. En la actualidad existen distintos tipos de insulinas que permiten realizar un tratamiento más individualizado, en el que resulta importante valorar las preferencias y actitudes de los pacientes con el fin de garantizar una mayor adherencia y cumplimiento de los objetivos del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

- Cervantes-Villagrana RD, Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células β pancreáticas. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2013;21(3):98-106.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec;41(12):2669-2701.
- Artola Menéndez S, García Soidán J, Navarro Pérez J, Goday Arno A, Gorgojo Martínez JJ, Franch Nadal J, et al. Consenso del Grupo de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria en el inicio de insulinización de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Badalona: Euromedice; 2009 (RedGDAPS).
- Federación Internacional de Diabetes (IDF). Atlas de la Diabetes - Octava Edición-2017. Disponible en: <http://diabetesatlas.org/resources/2017-atlas>.
- Gunton JE, Wah Cheung N, Davis TME, Zoungas S, Colagiuri S. A new blood glucose management algorithm for type 2 diabetes: a position statement of the Australian Diabetes Society. *Med J Aust*. 2014;201(11):650-3.
- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
- ADVANCE-Collaborative. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *New Engl J Med*. 2008;358(24):2560-72.
- Ampudia-Blasco FJ. Fallo celular beta y progresión de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2003;50(7):274-9.
- Cho NH, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlrogge AW, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;138:271-81.
- Instituto Nacional de Salud Pública (México). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016 (ENSANUT 2016). Disponible en: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/encuestas/resultados/ENSANUT.pdf>.
- Marrif HI, Al-Sunousi SI. Pancreatic b cell mass death. *Front Pharmacol*. 2016;7:83.
- Olvera-Granados CP, Leo-Amador GE, Hernández-Montiel HL. Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2008;65(4):306-24.
- Kloppel G, Lohr M, Habich K, Oberholzer M, Heitz PU. Islet pathology and the pathogenesis of type 1 and type 2 diabetes mellitus revisited. *Surv Synth Pathol Res*. 1985;4:110-25.
- Santulli G, Lombardi A, Sorriento D, Anastasio A, Del Giudice C, Formisano P, et al. Age-related impairment in insulin release: the essential role of b(2)-adrenergic receptor. *Diabetes*. 2012;61:692-701.
- Chon S, Gautier JF. An update on the effect of incretin-based therapies on b-cell function and mass. *Diabetes Metab J*. 2016;40:99-114.
- Wali JA, Masters SL, Thomas HE. Linking metabolic abnormalities to a proapoptotic pathways in b cells in type 2 diabetes. *Cells*. 2013;2:266-83.
- Linetsky B, Curtis B, Frechtel G, Montenegro R, Escalante Pulido M, Stempa O, et al. Challenges associated with insulin therapy progression among patients with type 2 diabetes: latin american MOSAIC study baseline data. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8:41.
- Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, Wivel A, Martin AA. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2016;38(7):1653-64.
- Tziomalos K. Barriers to insulin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(3):233-4.
- Brod M, Alolga SL, Meneghini L. Barriers to initiating insulin in type 2 diabetes patients: development of a new patient education tool to address myths, misconceptions and clinical realities. *Patient*. 2014;7(4):437-50.
- Mungrue K, Lessey G, Tyson L, Williams D. Attitudes and barriers to insulin therapy: Is there a difference between developed countries and developing countries? *Diabetes Manag*. 2017;7(3):250-5.
- Ng CJ, Lai PS, Lee YK, Azmi SA, Teo CH. Barriers and facilitators to starting insulin in patients with type 2 diabetes: a systematic review. *Int J Clin Pract*. 2015;69(10):1050-70.
- Rubino A, McQuay LJ, Gough SC, Kvasz M, Tennis P. Delayed initiation of subcutaneous insulin therapy after failure of oral glucose-lowering agents in patients with Type 2 diabetes: a population-based analysis in the UK. *Diabet Med*. 2007;24(12):1412-8.
- Larkin ME, Capasso VA, Chen CL, Mahoney EK, Hazard B, Cagliero E, et al. Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use. *Diabetes Educ*. 2008;34:511-7.
- Polonsky WH, Fisher L, Guzman S, Villa-Caballero L, Edelman SV. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care*. 2005;28:2543-5.
- Bermeo-Cabrera J, Almeda-Valdés P, Riofrios-Palacios J, Aguilar-Salinas CA, Mehta R. Insulin adherence in type 2 diabetes in Mexico: behaviors and barriers. *J Diabetes Res*. 2018;2018:3190849.
- Nam S, Chesla C, Stotts NA, Kroon L, Janson SL. Factors associated with psychological insulin resistance in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33:1747-9.
- Davis RE, Peterson KE, Rothschild SK, Resnicow K. Pushing the envelope for cultural appropriateness: does evidence support cultural tailoring in type 2 diabetes interventions for Mexican American adults? *Diabetes Educ*. 2011;37(2):227-38.
- Montanya Mías E. Aceptación y barreras para el inicio y la intensificación del tratamiento con insulina. *Endocrinología y Nutrición*. 2007;54(3):17-22.
- Peyrot M, Rubin RR, Lauritzen T, Skovlund SE, Snoek FJ, Matthews DR, et al.; International DAWN Advisory Panel. Resistance to insulin therapy among patients and providers. Results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2673-9.
- Dalal MR, Grabner M, Bonine N, Stephenson JJ, DiGenio A, Bieszk N. Are patients on basal insulin attaining glycemic targets? Characteristics and goal achievement of patients with type 2 diabetes mellitus treated with basal insulin and physician-perceived barriers to achieving glycemic targets. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;121:17-26.
- De Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *Semergen*. 2013;39:34-40.
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); American College of Endocrinology (ACE). Consensus statement by the american association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2016 executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113.
- Sánchez Cabrero LG. Claves para el inicio de la insulinización del paciente diabético: acción combinada entre el médico y la enfermería. Suplemento extraordinario. *Diabetes práctica*. Disponible en: http://diabetespractica.com/docs/publicaciones/138235530903_Claves_para_el_inicio.pdf.
- Fuente GV, Sinay I, Costa Gil JE, Puchulu F, Dieuzeide G, Rodríguez M, et al. Insulinización en la diabetes mellitus tipo 2 alternativas de intensificación. *Medicina (B Aires)*. 2016;76:173-9.
- Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med*. 1996;13:47-52.
- Espósito K, Capuano A, Giugliano D. Humalog (lispro) for type 2 diabetes. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(11):1541-50.
- Reynolds NA, Wagstaff AJ. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2004;64(17):1957-74.
- Chapman TM, Noble S, Goa KL. Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2002;62(13):1945-81.

40. Aragón A, Oliván B, Manzano P, Lucas T. Las nuevas insulinas. Revisión. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2003;28:41-9.
41. Heise T, Nosek L, Draeger E, Ronn B, Kapitza C, Heinemann L. Lower within-subject variability of insulin detemir compared to NPH insulin and insulin glargine in subjects with type 1 diabetes (Abst). *Diabetologia*. 2003;46 Suppl. 2:A6-7.
42. Lepore H, Pampanelli S, Fanelli C, Porcelatti F, Bartosi L, Di Vincenzo A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargina, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes*. 2000;49:2142-8.
43. Simó R. Nueva insulina basal de acción ultralenta: insulina degludec. *Av Diabetol*. 2013;29(1):4-11.
44. Alexanderson-Rosas EG, Llamas-Moreno JF, Castro-Martínez MG, Frenk-Barón P, Romo-Pérez P, Mena-Madrado AA. Degludec: insulina de larga duración. *Med Int Mex*. 2015;31:709-18.
45. Ficha técnica de Tresiba. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002498/WC500138940.pdf.
46. Ficha técnica de Abalsagar. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002835/WC500175381.pdf
47. Wang F, Zassman S, Goldberg PA. rDNA insulin glargine U300 - a critical appraisal. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2016;9:425-441.
48. Sutton G, Minguet J, Ferrero C, Bramlage P. U300, a novel long-acting insulin formulation. *Expert Opin Biol Ther*. 2014;14(12):1849-60.
49. Owens DR, Matfin G, Monnier L. Basal insulin analogues in the management of diabetes mellitus: What progress have we made? *Diabetes Metab Res Rev*. 2014;30(2):104-19.
50. Downie M, Kilov G, Wong J. Initiation and Intensification Strategies in Type 2 Diabetes Management: A Comparison of Basal Plus and Premix Regimens. *Diabetes Therapy*. 2016;7(4):641-57.
51. Ficha técnica de Ryzodeg. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2013/20130121124986/anx_124986_es.pdf
52. Wu T, Betty B, Downie M, Khanolkar M, Kilov G, Orr-Walker B, et al. Practical guidance on the use of premix insulin analogs in initiating, intensifying, or switching insulin regimens in type 2 diabetes. *Diabetes Ther*. 2015;6(3):273-87.
53. Owens DR. Stepwise intensification of insulin therapy in type 2 diabetes management-exploring the concept of the basal-plus approach in clinical practice. *Diabet Med*. 2013;30:276-88.
54. Ávila Lachica L, Hormigo Pozo A. Insulinización. Disponible en: http://www.semergenandalucia.org/docs/trabajo8_1.pdf.