

Conceptos actuales de la terapia con insulina. Current concepts of insulin therapy.

José G. Jiménez-Montero ¹ Mayra Villegas-Barakat ² María L. Carvajal Solórzano ³

¹ Especialidad, Decanatura de Medicina de la Universidad de Ciencias Médicas y Departamento de Endocrinología, Hospital CIMA, San José, Costa Rica.

² Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica

³ Universidad de Ciencias Médicas, San José, Costa Rica.

Contacto: jimenezmj@ucimed.com

RESUMEN

Se realizó una búsqueda de artículos y revisiones disponibles en revistas científicas que incluían el tema de diabetes, hiperglucemia, complicaciones de la diabetes, terapia insulínica y guías de manejo de la diabetes de los últimos 20 años. Se presentan las indicaciones de la insulina, su dosificación, vía de administración según la situación clínica del paciente y las formulaciones de insulina disponibles para Costa Rica. Se presentan las diferencias entre las insulinas humanas y los análogos de insulina, resaltando las diferencias farmacocinéticas y la seguridad de los análogos. En la actualidad existen varios análogos de insulina de acción prolongada y de corta acción que le permite al paciente alcanzar una mejor concentración de glucosa. Estos análogos de insulina son efectivos, seguros y asociados con menos hipoglucemia y menor ganancia de peso comparado con las insulinas humanas. Se hace énfasis en el riesgo de hipoglucemias asociado a la terapia insulínica y la importancia de la intervención no farmacológica. El descubrimiento de la insulina en Toronto, Canadá hace 100 años revolucionó el tratamiento de las personas con diabetes. El desarrollo de análogos de insulina semeja mejor la secreción endógena de insulina y permite mejorar las metas de control glucémico. Los programas educación en diabetes representan un beneficio en el manejo exitoso de la diabetes como parte de la intervención no farmacológica.

Palabras Clave: Diabetes mellitus, insulina, análogos de insulina, hipoglucemia, complicaciones de la diabetes..

Cómo citar:

Jimenez Montero, J. G., Villegas Barakat, M. ., & Carvajal Solórzano, M. L. Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. Revista Ciencia Y Salud, 6(3), Pág. 65-78. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.416>

ABSTRACT

The search was conducted for articles and reviews available in scientific journals that included the topics of diabetes, hyperglycemia, complications of diabetes, insulin therapy, and diabetes management guidelines from the last 20 years. The indications for insulin, its dosage, route of administration are presented according to the clinical situation of the patient and the insulin formulations available. We review the differences between human insulins and insulin analogs, highlighting the pharmacokinetic differences and the safety of the analogs. Currently several long-acting and short-acting insulin analogues allow the patient to achieve a better glucose concentration. These insulin analogs are effective, safe, and associated with less hypoglycemia and lower weight gain compared to human insulins. Emphasis is placed on the risk of hypoglycemia associated with insulin therapy and the importance of non-pharmacological intervention. The discovery of insulin in Toronto, Canada 100

Recibido: 01/Dic/2021

Aceptado: 29/Abr/2022

Publicado: 17/Jun/2022



years ago revolutionized the treatment of people with diabetes. The development of insulin analogues better simulate endogenous insulin secretion and allows to achieve glycemic goals. Diabetes education programs represent a benefit in the successful management of diabetes as part of non-pharmacological intervention.

Keywords: Diabetes Mellitus Insulin Insulin Analogues Hypoglycemia Complications of Diabetes.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una condición metabólica caracterizada por hiperglucemia crónica, asociada con el riesgo de complicaciones micro y macro vasculares (1). Esta condición ha aumentado a nivel mundial (2-3) y alcanza una prevalencia del 14.8% en Costa Rica (4). En la diabetes tipo 1 hay destrucción gradual y progresiva de las células β , generalmente de origen autoinmune, con disminución en la producción y secreción de insulina, que hace dependientes de insulina a estos pacientes (5-7). La diabetes tipo 2 es una enfermedad asociada a resistencia a la insulina, disfunción de la célula β y disminución progresiva de la secreción de insulina (5-7). Las personas con diabetes tipo 2 generalmente se tratan con agentes orales pero requieren reemplazo con insulina después de un tiempo variable de evolución de la diabetes. Se requiere insulina también en condiciones especiales que representan emergencias hiperglucémicas como cuando el paciente es tratado con esteroides, que presenten infecciones (incluyendo COVID-19), con complicaciones cardiovasculares o en personas con quemaduras o politraumatizados, entre otras (5-10). La insulina también se emplea en pacientes no diabéticos que presenten hiperglucemia de estrés porque se asocia con elevada morbilidad, mortalidad y se prolonga la estancia hospitalaria (10).

Las metas de control de la hiperglucemia recomendadas por diversas organizaciones médicas convergen en el establecimiento de un abordaje individualizado (5-7). Las mismas han variado a través del tiempo, basadas en varios estudios clínicos (10-16) y se han enfocado en la efectividad medida con la reducción de hemoglobina glucosilada (HbA1c); en segundo lugar, su seguridad, especialmente en la prevención de la hipoglucemia y recientemente, la protección cardiovascular y renal que ofrecen los nuevos fármacos disponibles para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (15-16).

El control de la hiperglucemia reduce complicaciones crónicas asociadas a la diabetes, por lo que el médico debe conocer las mejores estrategias para optimizar la glucemia. Dentro de ellas está la intervención no farmacológica, los agentes orales e inyectables incluyendo la insulino terapia. Esta revisión se centrará en el tratamiento con insulina de la persona con diabetes, sus indicaciones, los ajustes de la dosis en pacientes ambulatorios y en aquellos con hiperglucemia intrahospitalaria. Además, se analizarán las estrategias para prevenir las hipoglucemias.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda de artículos y revisiones disponibles en revistas científicas que incluían el tema de diabetes, hiperglucemia, complicaciones de la diabetes, terapia insulínica y guías de manejo de la diabetes de los últimos 20 años, disponibles en las bases de datos como: Pubmed, MEDLINE, Google Academic y SciElo. La información se seleccionó, se analizó y sistematizó según nivel de relevancia.

DESARROLLO

TRATAMIENTO DE LA DIABETES: INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA

El manejo de la diabetes es complejo y no se limita a la intervención farmacológica. Múltiples factores, incluyendo el entorno biopsicosocial, percepción y aceptación de la enfermedad, aspectos económicos, presencia de complicaciones, efectos adversos de los fármacos, entre otros, representan barreras para el manejo exitoso de la diabetes (17-19). La intervención no farmacológica relacionada con los cambios en el estilo de vida (el hábito del ejercicio físico, la alimentación modificada en carbohidratos, la reducción del consumo de grasa y sodio) (17-19), al igual que las herramientas tecnológicas, constituye los componentes esenciales en el manejo de la diabetes (20-22). El incumplimiento de las intervenciones no farmacológicas reduce la efectividad de los agentes hipoglucemiantes e impide el control exitoso de la enfermedad. Los cambios en el estilo de vida demandan un esfuerzo para la persona con diabetes, para su familia y círculo social. Se ha demostrado que para lograr resultados positivos en el manejo de la diabetes es fundamental implementar un programa de educación. Las características y estrategias que favorecen los cambios en el estilo de vida para el manejo de la diabetes se ilustran en el cuadro 1.

Cuadro 1. Características y estrategias para la intervención no farmacológica en el manejo de la diabetes.

	Alimentación y nutrición	Ejercicio físico
Características	La terapia nutricional se enfoca en satisfacer las necesidades individualizadas de macronutrientes y micronutrientes basados en las preferencias personales y culturales, acceso a alimentos saludables, compromiso y capacidad de cambio, alfabetización y educación en salud.	La práctica del ejercicio físico debe de ser regular, 150 o más minutos/semana. El plan de ejercicio debe de ser individualizado, indicado por un profesional, comprende sesiones de ejercicio aeróbico, de resistencia y de flexibilidad que involucren los distintos grupos musculares.
Estrategias	<p>Disminución del peso en caso de obesidad ($\geq 5\%$).</p> <p>Fomento del disfrute de la alimentación y desmitificación de prejuicios relacionados con los alimentos.</p> <p>Educación a la persona sobre su alimentación, selección de alimentos y autocontrol glucémico, para orientar el tratamiento y la autogestión, mediante el uso de herramientas prácticas que permitan a la persona desarrollar patrones de alimentación saludable.</p> <p>Ofrecer un seguimiento constante, evaluar de resultados y modificar las intervenciones según sea necesario, tomando en cuenta la terapia farmacológica y las indicaciones del médico tratante.</p> <p>Con indicaciones de un profesional se recomiendan la dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), la Mediterránea, baja en carbohidratos, alta en fibra, baja en grasas, dieta vegetariana y vegana.</p> <p>Mantener un monitoreo del perfil lipídico y de la función renal.</p> <p>Ajustar la terapia al plan de ejercicio físico.</p>	

Referencias: 18-20.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES: INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

El abordaje farmacológico se realiza de acuerdo con el tipo de diabetes, la edad del paciente, la evolución de la enfermedad, grado de descompensación e historia de complicaciones cardiovasculares, neurológicas y renales. Es importante considerar esas variables para determinar la meta glucémica y la escogencia de agentes reguladores de la glucemia (5-7), que además, tengan evidencia de protección cardiovascular y renal (15-16).

En diabetes tipo 1, en la que existe un déficit en la producción de insulina, la terapia con insulina es mandatoria desde el inicio de la enfermedad para controlar la hiperglucemia y prevenir la cetoacidosis (5-7). En relación con el tratamiento de la diabetes tipo 2, las guías internacionales han acordado que la monoterapia con metformina sea la droga de primera escogencia, siempre y cuando sea tolerada y se alcance la meta de HbA1c. No obstante, la terapia doble o triple con otros agentes orales como inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4, inhibidores de los co-transportadores sodio-glucosa, sulfonilureas o inyectables incluyendo la insulina y los antagonistas de los receptores de GLP-1 deben ser considerados de acuerdo con variables como el porcentaje de HbA1c meta, la presencia de complicaciones cardiovasculares y renales, las preferencias y posibilidades del paciente (5-7).

INDICACIONES DE USO DE INSULINA

La insulina está indicada en pacientes con diabetes tipo 1, empleando el esquema basal-bolo o con micro-infusora de insulina y en aquellas personas que presenten emergencias como cetoacidosis diabética, en estado hiperosmolar no cetótico; condiciones críticas con hiperglucemia marcada incluyendo infecciones severas, eventos cardiovasculares o procedimientos quirúrgicos (9, 23-29). En estas últimas condiciones, la vía recomendada de administración es la intravenosa (IV). También la insulina se indica a personas con diabetes tipo 2 que presenten HbA1c > 7.5 % (a pesar de la intervención inicial enfocada en cambios en el estilo de vida y en el tratamiento oral dual o triple), con enfermedad renal o hepática. Además, en algunas mujeres con diabetes gestacional y, en personas con diabetes secundaria debida a insuficiencia pancreática (5-7).

PREPARACIONES DE INSULINA Y FARMACOCINÉTICA

Insulina humana. La insulina de acción intermedia Neutral Protamina Hagedorn (NPH) es una suspensión cristalizada de insulina humana, protamina y zinc en un buffer neutral que retarda la liberación de la insulina al torrente sanguíneo. Para alcanzar una cobertura de 24 horas, la NPH debe administrarse dos veces al día. Cuando se administra en la mañana, existe un riesgo aumentado de hipoglucemia si no se consumen alimentos durante su pico de acción. Cuando se administra con la cena o a la hora de acostarse, se recomienda una merienda antes para evitar una hipoglucemia nocturna. En consecuencia, la glucemia en ayunas puede superar la meta (> 100 mg/dL) (5-7).

La insulina regular o cristalina es una insulina de corta acción, soluble, contiene zinc, forma hexámeros y tiene la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana endógena. Una vez administrada subcutáneamente, los hexámeros se disocian en dímeros y monómeros que se absorben y esta insulina debe inyectarse al menos 30 minutos antes de las comidas para cubrir la hiperglucemia pos-prandial. Hay que tomar en cuenta también que la duración de la acción de esta insulina excede la duración del pico pos-prandial que se presenta en la mayoría de los tiempos de comida, particularmente, si la cantidad de carbohidratos es limitada. Este hecho puede causar hipoglucemia varias horas después de haber comido, lo cual se puede prevenir ingiriendo una merienda.

La insulina NPH puede mezclarse con insulina regular en una misma jeringa, lo cual puede ser conveniente y la mezcla debe ser preparada inmediatamente antes de la inyección. La insulina regular (cristalina) debe ser extraída antes que la NPH con el fin de no variar la farmacocinética de la insulina regular. Esta mezcla

se inyecta pocos minutos antes de las comidas. La insulina regular o cristalina también se usa por vía IV en pacientes hospitalizados, como se revisará posteriormente.

Análogos basales de insulina de nueva generación. Existen insulinas análogas que son formulaciones diseñadas para modificar la farmacocinética de esta hormona. Se logra a través de la introducción de distintos aminoácidos en la estructura molecular de la insulina humana. La insulina glargina es idéntica a la insulina humana excepto por una sustitución de la glicina por asparagina en posición 21 de la cadena α y por la adición de dos moléculas de arginina en la cadena β de la molécula de insulina (30-31). Existen dos formulaciones de insulina glargina: U-100 y U-300. Estas modificaciones producen un cambio en el pH, de tal manera que después de la administración subcutánea, esta insulina se precipita formando hexámeros, los cuales retardan su absorción y prolongan su tiempo de acción. La glargina tiene un pico de acción pequeño y su duración es usualmente de 24 horas (30-32). Existe la insulina biosimilar de la glargina que presenta una eficacia y seguridad similar a la insulina glargina.

La insulina detemir es una insulina acilada que contiene una cadena de ácidos grasos que le permite su unión a la albumina dando como resultado una prolongación de su acción (30-31). Es menos potente que la insulina humana por lo que se formula usando una relación molar 4:1 (ejemplo: una unidad de detemir contiene cuatro veces más moléculas de insulina detemir por unidad de otra insulina). Tanto la glargina como la detemir no presentan picos (30-31).

La insulina degludec es una insulina casi idéntica a la insulina humana con una duración de acción ultra prolongada. Consiste en una insulina humana DesB30 acilada en el residuo LysB29 con una cadena lateral Hexadecandioyl-y-L-Glu (30-31). Debido a su estructura y formulación, degludec forma multihexámeros estables y solubles al momento de su inyección. Los monómeros de insulina se separan luego de manera lenta y gradual; y se absorben hacia el torrente sanguíneo para brindar una acción de duración ultra prolongada (30-31). Estas características permiten que esta insulina posea una duración de acción de más de 40 horas y tiene una concentración plasmática menos variable, lo que le concede características flexibles en los horarios de administración de la insulina. A diferencia de glargina y detemir, degludec puede ser mezclada con insulinas de rápida acción sin que cambie la farmacocinética de cada una de esas insulinas.

Análogos de acción ultra rápida y corta duración. Las preparaciones análogas de acción ultra rápida y corta duración (lispro, aspart, glulisina) difieren de la insulina humana, pues la molécula se modifica para evitar la formación de hexámeros o polímeros, lo que facilita su absorción y acción (30-31). La insulina lispro se obtiene de la sustitución de prolina y lisina en la posición 28 y 29 de la cadena β de la insulina humana. La insulina aspart tiene una sustitución de ácido aspártico por prolina en posición 28 de la cadena β . Por su parte, la glulisina presenta una sustitución de la asparagina por lisina en la posición 3, y de ácido glutámico en lugar de lisina en la posición 29 de la cadena β . En general, estas insulinas análogas inician su acción entre los 5-15 minutos de ser administrada, el pico de acción está entre 45 a 75 minutos, y su duración es de 2 a 4 horas (30-31). El cuadro 2 muestra las principales características farmacológicas de las insulinas disponibles.

Cuadro 2. Características de las principales formulaciones de insulina disponibles.

Insulina prandial			
Tipo de insulina	Inicio de acción (minutos)	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
Lispro, lispro, aspart, glulisina+	15 a 30 min	1 a 3 h	4 a 6 h
Regular	30 min	1.5 a 3.5 h	8 h

Insulina basal			
Tipo de insulina	Vida media (horas) Δ	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
NPH	4.4 h	4 a 6 h	12 h
Insulina glargina			
100 U/mL	12h	No hay pico pronunciado	20 a más de 24
300 U/mL	19h		
Pre mezclas			
Tipo de insulina	Inicio de acción (minutos)	Pico de efectividad (horas)	Duración de acción (horas) *
75%/25% - 75% Lispro protamina, 25% lispro	15 a 30 min	0.5 a 2.5 h	14-24 h
70%/30% - 70% aspártica protamina, 30% aspártica	15 a 30 min	0.5 a 2.5 h	14-24 h
50%/50% - 50% lispro protamina, 50% aspártica	15 a 30 min	0.5 a 3 h	14 - 24 h

Referencia: 31-32.

DOSIFICACIÓN DE INSULINA

Diabetes tipo 1. Las personas con diabetes tipo 1 requieren tratamiento intensificado con insulina calculándose un 50% de su dosis diaria de insulina como basal y un 50% como insulina prandial (antes de desayuno, almuerzo y cena). La principal acción de la insulina basal es frenar la producción hepática de glucosa y limitar la hiperglucemia en ayunas y entre comidas. Esto se logra con insulina humana como la NPH o mediante insulina análoga de larga duración. Las excursiones de glucemia después de comidas se controlan con la insulina prandial. Este esquema se denomina basal-bolo y los requerimientos totales de insulina pueden ser estimados según el peso (5-7). Las dosis típicas de insulina varían entre 0.4 a 1.0 U/Kg/día (5-7). Dosis

mayores son necesarias durante la pubertad, embarazo o enfermedades sistémicas. La dosis de insulina basal se titula aumentando o bajando en una unidad diaria para mantener una glucemia en ayunas de 100 mg/dL y la insulina prandial de forma similar, tendiendo en consideración la ingesta y el perfil glucémico dos horas pos prandiales.

En personas con diabetes tipo 1 también se pueden emplear micro-infusoras que aportan insulina de acción corta en forma continua por vía subcutánea (5-7). Esta vía de administración de insulina se emplea principalmente en diabetes tipo 1, aunque en diabetes tipo 2 también puede usarse y requiere un monitoreo estricto de la glucemia (5-7).

Diabetes tipo 2. En diabéticos tipo 2, la naturaleza progresiva de esta condición, caracterizada por un deterioro gradual de la secreción de insulina asociada a hiperglucemia crónica y por otro lado, el incumplimiento de la dieta y el sedentarismo, son algunos de los factores que explican la necesidad de introducir la insulina oportunamente en el esquema de tratamiento de la persona con diabetes tipo 2 (5-7). La insulina en el diabético tipo 2 usualmente se inicia con la administración de una dosis única de insulina basal. Esta insulina se puede adicionar a los agentes orales y la dosis inicial se calcula de acuerdo con el peso corporal (0.1-0.2 U/Kg/día). También puede iniciarse con 10 U al día. La dosis de insulina basal se titula diariamente aumentando una unidad hasta que la glucemia alcance una meta de 100 mg/dL. Para esto, se debe medir diariamente la glucemia con glucómetro o con monitoreo continuo de glucosa (5-7, 20-22). La insulina humana se administra dos veces al día, 30 minutos antes del desayuno y 30 minutos antes de la cena. Algunas guías recomiendan iniciar con una sola dosis de NPH en la noche, no obstante, esta dosificación no permite alcanzar un control glucémico adecuado debido a su tiempo de vida media. En personas con diabetes tipo 2 de larga evolución con antecedentes de mal control por varios años (quienes generalmente presentan déficit marcado de insulina) se requiere insulina basal más uno o más bolos de insulina prandial similarmente al tratamiento con insulina en diabetes tipo 1.

Estudios de seguridad y comparación entre las preparaciones de insulina

Los estudios realizados con análogos de insulina basal (glargina U-100, U-300, detemir U 100, degludec U 100) han demostrado las ventajas de estas insulinas de nueva generación comparadas con la NPH (30-34).

Las insulinas análogas de nueva generación han mostrado seguridad cardiovascular. El estudio ORIGIN se realizó para investigar si la normoglucemia inducida por la insulina glargina por más de 6 años reduce morbilidad y mortalidad cardiovascular en personas con alto riesgo de enfermedad cardiovascular con hiperglucemia en ayunas, intolerancia a los carbohidratos o diabetes tipo 2 temprana en comparación con un grupo control que recibió ácidos grasos omega-3 (14). La insulina glargina tuvo un efecto neutro sobre eventos cardiovasculares y cáncer. No obstante, redujo diabetes de nuevo inicio, aumentó modestamente la frecuencia de hipoglucemias e indujo aumento de peso de los pacientes. Otro estudio de seguridad cardiovascular comparó el efecto de la insulina degludec versus la glargina en pacientes con diabetes tipo 2, de los cuales el 85.2% tenía enfermedad cardiovascular establecida, enfermedad renal crónica o ambas (35). La población en estudio tenía en promedio 65.0 años, la duración promedio de la diabetes era de 16.4 años, y la HbA1c promedio era de 8.431.7%. El punto primario ocurrió en 325 pacientes (8.5%) que recibieron degludec y en 356 (9.3%) en grupo de glargina (HR, 0.91; 95% intervalo de confianza de, 0.78 to 1.06; P<0.001 para no inferioridad). A los 24 meses, el promedio de la HbA1c fue de 7.531.2% en cada grupo, mientras que la glucemia promedio fue significativamente más baja en el grupo de degludec (128356 vs. 136357 mg/dL, P<0.001). Hipoglucemia severa se presentó en 187 pacientes (4.9%) en el grupo de degludec y en 252 (6.6%) con la glargina siendo la diferencia absoluta de 1.7 puntos porcentuales (0.60; P<0.001 para superioridad; OD: 0.73; P<0.001) (35).

En estudios de eficacia se han realizado comparaciones entre un misma molécula pero a diferente concentración. Por ejemplo, glargina U-300 en comparación con la glargina U-100 produjo menos hipoglucemia en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 (36-38). Un estudio aleatorizado y controlado comparó la eficacia y

seguridad de las insulinas de segunda generación como insulina glargina U-300 e insulina degludec U-100, en pacientes con diabetes tipo 2 que no habían recibido insulina previamente. El estudio que duró 24 semanas tenía como objetivo principal evaluar el cambio en la HbA1c desde el inicio hasta la semana 24. Los resultados mostraron que glargina U-300 mejora el control de la glucemia de los participantes, alcanzando el mismo valor que degludec con un perfil más seguro en la fase de titulación, reflejado en una menor incidencia y tasa de hipoglucemias en las primeras 12 semanas que abarcan el periodo de titulación e igualdad de seguridad en la fase de mantenimiento (39). En general, los estudios que comparan las insulinas análogas de nueva generación han revelado más similitudes que diferencias, excepto cuando se comparó la tasa de hipoglucemias entre análogos de insulina en pacientes con deterioro de la función renal (40). La función renal parece que afecta los efectos reductores de glucemia inducida por glargina U-300 versus degludec U-100 puesto que se observó mayor reducción de HbA1c con glargina U-300 sin un aumento en el riesgo de hipoglucemia, en pacientes con tasa de filtración glomerular <60 mL/min/ (41).

Por otro lado, existen mezclas de insulina que pueden contener 70% de NPH y 30% de insulina regular, formulaciones más modernas que combinan insulina de acción prolongada con los análogos de acción rápida (42). De estas insulinas, la neutral protamine lispro (NPL) es una suspensión a base de protamina (similar a la NPH) y del análogo lispro. A pesar de que la aplicación de estas insulinas es dos veces al día (beneficio deseable), no se logra reproducir la secreción basal y prandial de insulina endógena y los estudios señalan que estas mezclas no son superiores a los esquemas basales y basal-bolo; y no se recomienda su uso en diabetes tipo 1.

CRISIS HIPERGLUCÉMICA

Las enfermedades críticas se asocian a un aumento de las hormonas contrareguladoras tales como el glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas, glucocorticoides y citoquinas que a su vez aumentan la producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina periférica y hepática (43). En pacientes con crisis hiperglucémica como en los casos de cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetótico, uso de dosis altas de esteroides, infecciones bacterianas o virales se requiere tratamiento con insulina.

Los pacientes con COVID-19 hospitalizados pueden desarrollar hiperglucemia por varios mecanismos, incluyendo la resistencia a la insulina, y el efecto del tratamiento con esteroides por lo que son candidatos a tratamiento con insulina IV (9-10). Igualmente, pacientes con complicaciones cardiovasculares o en personas con quemaduras o politraumatizados (23-29), así también, en pacientes no diabéticos que desarrollan hiperglucemia de stress durante la hospitalización (43). En estas condiciones, los pacientes en estado crítico no tendrán vía oral y la meta de control glucémico aconsejada es de 140-180 mg/dl (25).

Existen varios algoritmos para iniciar y titular la dosis de insulina IV empleando las bombas de infusión continua. En esta revisión se presenta uno de los algoritmos que es comprensible y fácil de implementación. La infusión de insulina se calcula de acuerdo con la glucemia inicial y se ajusta en forma horaria según la glucemia capilar o de laboratorio, siguiendo el algoritmo que se ilustra en el cuadro 2 (44). La insulina por vía IV se prepara empleando 100 cc de solución salina al 0.9% a la que se le adiciona 100 U de insulina cristalina o un análogo de acción rápida. La concentración de la solución contendrá 1 U/mL y debe purgarse por la vía, pasando aproximadamente 50 cc con el fin de saturar el látex de la conexión, ya que, la insulina tiende a adherirse al tubo conector. En cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar no cetótico, la deshidratación y el desequilibrio electrolítico debe ser evaluado y corregido apropiadamente (5-7). Cuando se administra la insulina IV, el uso de alguno de los diversos dispositivos médicos para monitoreo de la glucemia es mandatorio, para ajustar la infusión de insulina y prevenir hipoglucemias (10). En el caso de pacientes diabéticos con infecciones por COVID-19 que presenten hiperglucemia leve o moderada, se puede manejar con esquemas menos intensificados. Por ejemplo; basal + inhibidor de DPP-4 en casos de hiperglucemia leve o si la hiperglucemia es moderada puede emplearse un esquema basal-bolo (10). No obstante, cuando se trata de COVID-19 severo el tratamiento que se emplea es con insulina IV empleando el algoritmo descrito antes (10, 45).

Una vez alcanzadas estas metas glucémicas con la infusión IV de insulina (se logra generalmente en 24 a 48 horas), se puede pasar a la administración de insulina subcutánea. Para esto, se calcula la dosis diaria total IV de insulina requerida, de la cual se aplica el 80% y se administra el 50% como insulina basal (glargina o detemir o degludec), una vez al día y la otra mitad será provista como insulina prandial (glulisina, lispro o aspart) dividida en tres dosis iguales. La dosis se ajusta de acuerdo con el monitoreo de la glucemia (10).

Es importante aclarar que para el traslape (de IV a basal-bolo) se inicia la vía subcutánea manteniendo la administración IV hasta una hora después de iniciar la vía subcutánea de insulina.

EFFECTOS ADVERSOS DE LA TERAPIA CON INSULINA

Debido a que la insulina es el agente reductor de la glucemia más potente, también se asocia con mayor riesgo a desarrollar hipoglucemias, aumento de peso y constituye un factor limitante para el cumplimiento de las metas glucémicas (46-47). En pacientes ambulatorios, se ha estudiado la mejor manera para lograr la meta de glucemia y se debe considerar que en la práctica clínica usual se administran dosis mayores de insulina basal (sobre-basalización) y esto se vincula con el desarrollo de hipoglucemias nocturnas (46-48). Factores que advierten esta condición, incluyen entre otros, una dosis de insulina mayor a 0.5 U/Kg, alta variabilidad glucémica e hipoglucemia (percibida o no percibida). El reconocimiento oportuno de la sobre-basalización obliga a evaluar la dosis basal para evitar complicaciones iatrogénicas. La hipoglucemia afecta la calidad de vida, se asocia a depresión, cambios cognitivos y riesgos cardiovasculares (46). En Costa Rica, la hipoglucemia es una complicación común y de importancia clínica asociada con morbilidad de significancia clínica (47-48). Por estas razones, el médico debe conocer las manifestaciones de esta complicación vinculada con la insulina que en muchos casos es inadvertida y se debe establecer medidas para prevenirla.

En pacientes hospitalizados con hiperglucemia tratados con insulina se deben de identificar los factores asociados con el riesgo de hipoglucemias pues esta condición constituye un riesgo de complicaciones cardiovasculares y prolonga la estancia hospitalaria (46-48). La hipoglucemia intrahospitalaria refleja la severidad de la condición del paciente y la presencia de múltiples comorbilidades (45). El cuadro 3 muestra los factores de riesgo de hipoglucemia intrahospitalaria que el médico debe tener en cuenta.

Cuadro 3. Tratamiento de las crisis hiperglucémicas intrahospitalarias.

Glu 70-90 mg/dL	Glu 91-120mg/dL	Glu 121-180 mg/dL	Glu >180 mg/dL	Indicaciones*
		Glucemia ↑ en > 40 mg/dL/h	Glucemia ↑	↑ infusión en "2@"
	Glucemia ↑ en > 20mg/dL/h	Glucemia ↑ en 1-40 mg/dL/h o no cambió	Glucemia no cambió o ↓ en 1-40 mg/dL/h	↑ infusión en "1@"
Glucemia ↑	Glucemia ↑ en 1-20 mg/dL/h, o no cambió o glucemia ↓ en 1-20 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 1-40 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 41-80 mg/dL/h	No cambiar infusión
Glucemia no cambió	Glucemia ↓ 21-40 mg/dL/h	Glucemia ↓ entre 41-80 mg/dL/h	Glucemia ↓ en 81-120 mg/dL/h	↓ Infusión en "1@"
o glucemia entre 1-20 mg/dL/h	Glucemia ↓ en > 40 mg/dL/h	Glucemia ↓ en > 80 mg/dL/h	Glucemia ↓ en >120mg/dL/h	Detenga infusión por 30 min, luego ↓ infusión en "2@"

B. Paso 2* Cambios en la tasa de infusión (“©”) determinada por la tasa de infusión actual.		
Tasa de infusión actual (unidades/hora)	© = Tasa de Cambio (unidades/hora)	2© = 2x Tasa Cambio (unidades/hora)
< 3	0.5	1
3.0-6.0	1	2
6.5-9.5	1.5	3
10-14.5	2	4
15-19.5	3	6
20-24.5	4	8
>25	>5	10 (notificar)

a. Cálculo de la dosis inicial de las U de insulina = Glucemia/100; ejemplo paciente con 580 mg/dL/100, la dosis de insulina corresponde a 6 U endovenosa seguido por 6 U/hora. GLU: glucemia. ©: denota cambio en las U de insulina. b. Dosis subsecuentes se ajustan según los cambios en la tasa de infusión. ©: denota el aumento o disminución de U de insulina.

Referencias: 25-28.

CONCLUSIONES

La terapia con insulina revolucionó el manejo de la diabetes hace 100 años en particular para personas con diabetes tipo 1. En personas con diabetes tipo 2, la terapia con insulina constituye un elemento asociado con un manejo exitoso, especialmente cuando la evolución de la enfermedad es mayor a 5 años, en aquellos pacientes que presentan alguna complicación aguda como eventos cardiovasculares, infecciones incluyendo la infección por COVID-19 o quienes requieren someterse a procedimientos quirúrgicos. La terapia no farmacológica a través de un programa de educación en diabetes desde el inicio de la enfermedad, favorecerá la adherencia al tratamiento con insulina y la ruptura de paradigmas como lo es considerar un castigo el uso de insulina. Las insulinas análogas han permitido mejorar la calidad de vida de las personas con diabetes, debido a la disminución de efectos adversos. El médico debe tener en cuenta el riesgo de hipoglucemia asociado con la terapia con insulina y establecer medidas preventivas.

Declaración de Conflicto de interés

No hay ningún conflicto de interés por declarar.

Declaración de Financiamiento

Los autores no recibieron ningún financiamiento para la realización de este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
2. Cho N, Shaw JE, Karuranga S, Huang Y, da Rocha Fernandes JD, Ohlogge 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.
3. Barceló A, Gregg EW, Gerzoff RB, Wong R, Perez Flores E, Ramirez-Zea M, Cafiero E, et al. Prevalence of Diabetes and Intermediate Hyperglycemia Among Adults From the First Multinational Study of Noncommunicable Diseases in Six Central American Countries The Central America Diabetes Initiative (CAMDI) *Diabetes Care* 35:738-740, 2012.
4. Ministerio de Salud. Análisis de la situación de salud 2018. [Internet]. Costa Rica: MS; 2018. Disponible en: https://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria_2014_2018/memoria_institucional_2018.pdf.
5. American Diabetes Association. Comprehensive Medical Evaluation and Assessment of Comorbidities Standard of Care in Diabetes 2020 ADA. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S37-S47 <https://doi.org/10.2337/dc20-S004>
6. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, Einhorn D, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. "Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm-2020 executive summary." *Endocrine Practice* 26.1 (2020): 107-139.
7. American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care* 44. Supplement 1 (2021): S111-S124.
8. Angelidi, A., Belanger, M. and Mantzoros, Ch. S. (2020). COVID-19 and diabetes mellitus: What we know, how our patients should be treated now, and what should happen next. *Metabolism Clinical and Experimental*. Published online 2020 Apr 19. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154245>.
9. L Soo Lim, Hyun Bae J, Kwon J-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol* 2021;17(1):11-30. DOI: 10.1038/s41574-020-00435-4.
10. Pasquel, F. Lansang, M.C., Dhatariya, K. and Umpierrez. Management of diabetes and hyperglycaemia in the hospital. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021; 9: 174-88. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30381-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30381-8)
11. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-2572.
12. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group; Emily Y Chew, Walter T Ambrosius, Matthew D Davis, Ronald P Danis, Sapna Gangaputra, Craig M Greven, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010;363:233-244.
13. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven P, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-139.

14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, et al. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med*. 2012;367(4):319–28.
15. Marso S, McGuire D, Zinman B, Poulter N, Emerson S, Pieber T, et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377:723-732.
16. Arnott C, Li Q, Kang A, Neuen BL, Bompont S, Lam CSP, et al. “Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.” *Journal of the American Heart Association* 9.3 (2020): e014908.
17. Boyle JG, Livingstone R, Petrie JR. Cardiovascular benefits of GLP-1 agonists in type 2 diabetes: a comparative review. *Clin Sci (Lond)* (2018) 132 (15): 1699–1709.
18. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, Brown C, Gradwell E, Handu D, et al. Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. Mayo 19, 2017. Academy of Nutrition
19. American Diabetes Association. Facilitating behavior change and well-being to improve health outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*, 43 (Supplement 1), S48-S65.
20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan;44(Suppl 1):S1-S244.
21. Blum A. Freestyle libre glucose monitoring system. *Clinical Diabetes* 2018; 36:203-204.
22. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate metaanalysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1567–1574.
23. Grunberger G, Sherr J, Allende M, Blevins T, Bode B, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline: The Use of Advanced Technology in the Management of Persons With Diabetes Mellitus. *Endocrine Practice* 27 (2021) 505e537. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.008>
24. Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: a practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med* 2016;83(Suppl. 1):S34–S43.
25. Ritsinger V, Malmberg K, Martensson A, Ryden L, Wedel H, Norhammar A. Intensified insulin-based glycaemic control after myocardial infarction: mortality during 20 year follow-up of the randomized Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 1) trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(8):627–33.
26. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest Ch, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367.
27. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297.
28. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154:268–282

29. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007315.
30. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care* 2015;38: 1665-1672
31. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005;352:174-183.
32. Evans M, Schumm-Draeger PM, Vora J, King AB. A review of modern insulin analogue pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles in type 2 diabetes: improvements and limitations. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13:677-684
33. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. Basalbolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015;21:807-81.
34. 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.
35. Riddle MC, Rosenstock JD, Gerich J. The Treat-to-Target Trial Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003 Nov; 26(11): 3080-3086 <https://doi.org/10.2337/diacare.26.11.3080>
36. Marso P, McGuire DK, Zinman B. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2017; 377:723-732.
37. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemer M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, Boelle E, et al. New insulin glargine 300 units/ml versus glargine 100 units/ml in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION2). *Diabetes Care* 2014;37:3235-r3243.
38. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, Ziemer M, Rojas M, Espinasse M, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38:2217-2225.
39. Lane W, Bailey TS, Gerety G, Gumprecht J, Philis-Tsimikas A, Hansen CT, et al.; Group Information; SWITCH1. Effect of insulin degludec vs insulin glargineU100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:33-44
40. Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, Cali AMG, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naive type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care*. 2018;41(10):2147-54.14.
41. Haluzki M, Cheng A, Muller-Wieland D. Differential glycaemic control with basal insulin glargine300 U/mL versus degludec 100 U/mL according to kidney function in type 2 diabetes: A subanalysis from the BRIGHT trial. *Diabetes Obes Metab* 2020;22: 1369-1377.
42. Roach P, Bai S, Charbonnel B, Consoli A, Taboga C, Tiengo A, et al. Effects of multiple daily injection therapy with Humalog mixtures versus separately injected insulin lispro and NPH in adults with type1 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2004;26:502-510.

43. Dungan, KM, Braithwaite, SS, Preiser, JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-1807.
44. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27:461.
45. Umpierrez G, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with Type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery) *Diabetes Care* 2011; 34: 256-261.
46. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ*. 2010;340:b4909.
47. Jiménez-Montero JG, Hernández-Saborío I, Cob-Sánchez A. Severe Hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica. *Diabetes Complications*. 2019; 3(2): 1-5.
48. Jiménez-Montero JG, Carvajal-Solorzano ML, Villegas-Barakat M. Reduction of Recurrent Severe Hypoglycemia and Hypoglycemia Unawareness in Type 2 Diabetes by Treatment Modification and Diabetes Education. *Diabetes & its Complications* 2020; 4(2); 1-7.