

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR
FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA



BENEFICIOS TERAPÉUTICOS DE LA INSULINA GLARGINA EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS. REVISIÓN NARRATIVA

TRABAJO DE GRADO EN MODALIDAD PRÁCTICA PROFESIONAL
SUPERVISADA

PRESENTADO POR
MAYRA RAQUEL ALAS RAMÍREZ

PARA OPTAR AL GRADO DE
LICENCIADA EN QUÍMICA Y FARMACIA

SEPTIEMBRE, 2025

SAN SALVADOR, EL SALVADOR, CENTRO AMÉRICA

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

RECTOR

MAESTRO JUAN ROSA QUINTANILLA

SECRETARIO GENERAL

LICENCIADO PEDRO ROSALÍO ESCOBAR CASTANEDA

FACULTAD DE QUÍMICA Y FARMACIA

DECANA

MAESTRA NANCY ZULEYMA GONZÁLEZ SOSA

SECRETARIA

LICENCIADA EUGENIA SORTO LEMUS

DIRECCIÓN GENERAL DE PROCESOS DE GRADO

DIRECTORA GENERAL (AD-HONOREM)

MAESTRA KATIA LISSETTE MARTÍNEZ DE PALACIOS

HOSPITAL NACIONAL “DR. JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ”, ZACAMIL

LICENCIADA MARIA DE LOS ANGELES MEJÍA

TRIBUNAL EVALUADOR

ASESORES DE ÁREA EN SALUD PÚBLICA

MAESTRO ALVIN TEDIS CRUZ SALMERÓN

LICENCIADA THANIA GISSELLA BENÍTEZ LÓPEZ

TUTORA INTERNA

LICENCIADA ROXANA MARÍA MIRANDA DE QUINTANILLA

AGRADECIMIENTO

Deseo expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a Dios por otorgarme salud, fortaleza y sabiduría para culminar mi carrera, que es solo un peldaño más en mi vida.

A mis padres, Mabel Ramírez Rivera y Constantino Alas Mejía, que me brindan todo su apoyo incondicional en cada etapa de mi camino; su confianza en mí ha sido un pilar fundamental en este proceso.

A mis hermanas, gracias por su apoyo constante y por estar siempre a mi lado, incluso en los momentos más desafiantes, su presencia ha sido un gran aliciente.

Le agradezco a mi tutora interna, Licenciada Roxana Miranda de Quintanilla, por su dedicación y paciencia. Gracias por su guía y apoyo incondicional a lo largo de este proceso, su valiosa orientación y sugerencias han enriquecido significativamente la investigación.

A los docentes en mis cinco años de estudio, gracias por su paciencia, por compartir su conocimiento de manera profesional e invaluable, por su dedicación, perseverancia y tolerancia.

A los maestros que se convirtieron en amigos, dondequiera que vaya, los llevaré conmigo en mi transitar profesional.

A mis amigos y compañeros de este largo viaje, se culmina esta maravillosa aventura y no puedo dejar de recordar cuántas tardes y horas de trabajo nos reunimos a lo largo de nuestra formación, gracias por su apoyo y constancia al estar en las horas más difíciles, por compartir sus conocimientos conmigo, gracias por estar siempre para mí.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de una u otra manera, me han ayudado y motivado a seguir adelante, su contribución ha sido invaluable y les estoy eternamente agradecida.

ÍNDICE GENERAL

	Pág. N°
RESUMEN	
CAPÍTULO I	7
1.0 INTRODUCCIÓN	8
CAPÍTULO II	9
2.0 OBJETIVOS	4
2.1 Objetivo General	4
2.2 Objetivos Específicos	4
CAPÍTULO III	5
3.0 MARCO TEÓRICO	6
3.1 Insulina: Definición y Propiedades Farmacológicas	7
3.2.1 Mecanismo de acción de la insulina NPH	7
3.2.2 Farmacodinámica y farmacocinética Insulina NPH	8
3.2.3 Efectos adversos de la insulina NPH	8
3.2.4 Contraindicaciones	9
3.3 Insulina Glargina	10
3.3.1 Procesos de Obtención de insulina Glargina	10
3.3.2 Mecanismos de acción de la Insulina Glargina	12
3.4 Ventajas clínicas de la insulina glargina frente a la insulina NPH	13
3.5 Iniciativas y Recomendaciones Internacionales	16
3.6 Caso de Estudio	17
CAPÍTULO IV	18
4.0 PRODUCTO FINAL	19
CAPÍTULO V	28
5.0 CONCLUSIONES	31
CAPÍTULO VI	32
6.0 RECOMENDACIONES	32
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	

RESUMEN

El presente estudio se apoyó en el análisis documental para explorar los beneficios terapéuticos de la insulina glargina en el manejo de la diabetes mellitus. Para ello, se abordan tres aspectos fundamentales: en primer lugar, se describe el proceso de obtención de la insulina glargina, considerando los métodos biotecnológicos que permiten su producción. En segundo lugar, se analiza su mecanismo de acción, destacando su perfil farmacológico y su prolongada duración de efecto. Finalmente, se realiza una comparación entre la insulina glargina (100 UI/mL) y la insulina humana NPH (100 UI/mL), enfocándose en su eficacia terapéutica, control glucémico y ventajas clínicas luego de la incorporación de este medicamento a los listados oficiales del MINSAL; como les ha ayudado a los pacientes con diabetes Mellitus; destacando su impacto en la prevención de complicaciones y en la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

La metodología que se utilizó es descriptiva y comparativa en la que se identifican los beneficios de la utilización del medicamento Insulina Glargina en comparación con la insulina humana NPH; incluyendo revisión de literatura en plataformas como PUBMED y SCIENTIFIEDIRECT siguiendo las directrices establecidas por la revista ALERTA.

En el estudio se encontró que la insulina glargina presenta algunas ventajas clínicamente relevantes cuando se compara con la insulina NPH. La evidencia obtenida sugiere que los pacientes con diabetes tipo 2 que son tratados con glargina presentan menores tasas de hipoglucemia, especialmente nocturna, y una mayor estabilización de la glucosa plasmática. A su vez, el perfil de acción constante facilita un esquema terapéutico más sencillo, lo que puede contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento.

CAPÍTULO I

1.0 INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica caracterizada por hiperglucemia persistente, resultado de defectos en la secreción o acción de la insulina. Su prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas, convirtiéndose en un importante problema de salud pública a nivel mundial.¹ El tratamiento con insulina exógena representa una de las estrategias más eficaces para el control glucémico, especialmente en pacientes con diabetes tipo 1 y en aquellos con diabetes tipo 2 que no logran una adecuada compensación con antidiabéticos orales.

Dentro del grupo de insulinas disponibles, la insulina glargina se ha posicionado como una opción terapéutica de primera línea debido a su acción prolongada y perfil farmacocinético más estable, lo que permite un mejor control de la glucosa basal y una reducción del riesgo de hipoglucemias. Esta insulina de origen recombinante ha sido desarrollada mediante avanzadas técnicas biotecnológicas y ha mostrado ventajas clínicas importantes frente a insulinas humanas convencionales, como la insulina NPH.

El presente estudio tiene como objetivo general analizar los beneficios terapéuticos de la insulina glargina en el tratamiento de la diabetes mellitus, mediante la técnica del análisis documental de información actualizada, para lo que se propusieron tres objetivos específicos, los cuales son: describir el proceso de obtención de la insulina glargina, analizar su mecanismo de acción, y comparar su eficacia terapéutica frente a la insulina humana NPH, ambas en concentraciones de 100 UI/mL.

CAPÍTULO II

2.0 OBJETIVOS

2.1 Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica de los beneficios terapéuticos de la insulina glargina en el tratamiento de la diabetes mellitus.

2.2 Objetivos Específicos

2.2.1 Describir los procesos de obtención de la insulina glargina.

2.2.2 Analizar el mecanismo de acción de la insulina glargina.

2.2.3 Comparar los beneficios terapéuticos del uso de la insulina glargina 100 UI/ml con la insulina humana NPH. 100 UI/ml.

CAPÍTULO III

3.0 MARCO TEÓRICO

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según la Organización Mundial de la Salud, más de 420 millones de personas viven con diabetes, y se espera que ese número crezca de manera significativa en los próximos años¹. Según la Federación Internacional de Diabetes, se estima que 415 millones de personas en todo el mundo, o el 8,8 % de los adultos de entre 20 y 79 años, tienen diabetes, y aproximadamente el 75 % vive en países de ingresos bajos y medios. Alrededor de 537 millones de personas en todo el mundo se vieron afectadas por diabetes mellitus en 2021, y la diabetes mellitus tipo 2 representó más del 90% de estos casos². Si estas tendencias continúan, en 2040, unos 642 millones de personas, o 1 adulto de cada 10, tendrán diabetes.

La diabetes mellitus plantea un desafío considerable para la salud pública cuando no se controla, la hiperglucemia resultante daña gradualmente los vasos sanguíneos, los nervios y otros tejidos, la diabetes se clasifica entre las principales causas de ceguera, enfermedad cardiovascular, insuficiencia renal y amputación de miembros inferiores. La forma más eficaz y consistente de controlar los niveles de glucosa en sangre en pacientes con diabetes es la insulina.

La insulina, dada su participación fisiopatológica, es un componente esencial del tratamiento, tanto de la diabetes tipo 1 como de la diabetes tipo 2, en pacientes en quienes los antidiabéticos orales no alcanzan el control óptimo. La insulina glargina, análogo de la insulina de acción prolongada, se ha posicionado como una alternativa de tratamiento útil para mejorar el control metabólico, disminuir el riesgo de brotes de hipoglucemia y facilitar el cumplimiento del tratamiento.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que se caracteriza por hiperglucemia causada por defectos en la secreción de insulina, la acción de la insulina o ambas. La Diabetes Mellitus tipo 1 suele comenzar a una edad temprana y se debe principalmente a la destrucción autoinmune de las células β pancreáticas; por lo tanto, los pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1 requieren suplementación con insulina de por vida para sobrevivir. En la diabetes mellitus tipo 2, el impacto combinado de la secreción alterada de insulina y la resistencia a la insulina produce niveles elevados de glucosa en sangre. En la diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento inicial implica cambios en el estilo de vida (dieta, ejercicio), con fármacos antihiper glucémicos

orales añadidos según sea necesario para mantener un control adecuado de la glucosa en sangre.

3.1 Insulina: Definición y Propiedades Farmacológicas

La insulina puede ser la terapia ideal en personas con diabetes mellitus tipo 2 con insuficiencia crítica de células beta e intolerancia o fracaso de los antidiabéticos orales, o debido a la preferencia del paciente. En la diabetes de tipo 1, la insulina basal combinada con insulina de acción rápida administrada durante las comidas proporciona un reemplazo adecuado, aunque imperfecto, de la producción endógena de insulina fisiológica.

La insulina glargina es un análogo de la insulina humana modificado para tener una acción más prolongada y previsible. Ha sido concebida para imitar la secreción basal de insulina del páncreas, permitiendo que la glucemia se mantenga estable durante aproximadamente 24 horas con una sola inyección diaria.³ Su formulación como ácido (pH 4) permite que tras la inyección subcutánea se formen microprecipitados, desde donde la insulina se libera lentamente.⁴ En términos farmacocinéticos, la insulina glargina tiene un inicio de acción de aproximadamente 1 a 2 horas y actúa durante 24 horas, sin un pico importante, lo cual disminuye sustancialmente el riesgo de hipoglucemias nocturnas.⁵ Esta característica es especialmente relevante en el tratamiento de pacientes en riesgo de sufrir eventos hipoglucémicos, como los ancianos.

En cambio, la insulina NPH (protamina neutra Hagedorn) es una preparación de insulina insoluble de acción intermedia creada por primera vez en 1946. El nombre hace referencia a N por neutro, P por protamina (una proteína) y H por su creador científico, Hans Christian Hagedorn. Está en la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La insulina NPH está aprobada por la FDA en la población adulta y pediátrica para controlar la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.

3.2.1 Mecanismo de acción de la insulina NPH

La insulina NPH es una suspensión isofánica de insulina humana y se clasifica como insulina de acción intermedia. Ayuda a aumentar la ingesta celular de glucosa en el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético. Actúa como insulina basal y estimula el hígado para promover la síntesis de glucógeno hepático y el metabolismo de los ácidos grasos para la síntesis de lipoproteínas. En el músculo esquelético, promueve la síntesis de glucógeno y proteínas. En el

tejido adiposo, contribuye a la síntesis de triglicéridos y regula la lipólisis al inhibir su hidrólisis. A nivel celular, permeabiliza la membrana celular a iones como potasio, magnesio y fósforo, aumentando su captación celular.

La insulina NPH de acción intermedia se obtiene mediante la precipitación de insulina humana sintetizada recombinante con zinc en presencia de protamina, un péptido básico de poliarginina. Este proceso ocurre a pH neutro en una proporción de insulina y protamina de 5:1. Este método de formulación confiere a la NPH la propiedad de protracción, es decir, la liberación lenta de insulina a partir de la insulina precipitada presente en el sitio de inyección tras la inyección subcutánea. Tras inyectar el complejo proteína-insulina, el disolvente de la suspensión de insulina NPH se difunde en el tejido subcutáneo. Estos cristales de insulina se apilan en el depósito de inyección y se disuelven gradualmente, lo que provoca la acción prolongada de la NPH.

Posteriormente, las enzimas que degradan la protamina y los macrófagos invaden el tejido subcutáneo y disuelven los cúmulos de suspensión de insulina NPH, liberando así insulina. Se cree que estos cúmulos variados también son la causa de la variabilidad presente en la farmacodinámica y la farmacocinética de la insulina NPH. Se desconoce el mecanismo exacto de unión del agregado preformado de insulina-protamina y la disociación de la insulina NPH a nivel tisular.⁶

3.2.2 Farmacodinámica y farmacocinética Insulina NPH

- El inicio de acción - 1 a 3 horas
- Tiempo hasta el efecto máximo: de 4 a 8 horas
- Tiempo para alcanzar el efecto máximo en plasma: 6 a 10 horas
- Duración total - 14 a 24 horas
- Distribución – Distribución rápida en el líquido extracelular.
- Metabolismo: Principalmente hepático. Parte del metabolismo se produce en riñones y músculos.
- Excreción – Metabolitos en la orina

3.2.3 Efectos adversos de la insulina NPH

La insulina NPH presenta un riesgo ligeramente mayor de hipoglucemia. Se cree que una

resuspensión inadecuada contribuye a la alta variabilidad diaria en el perfil farmacodinámico y farmacocinético de la insulina NPH, lo que provoca hipoglucemia. Los pacientes pueden resuspender adecuadamente la insulina NPH rotando el vial varias veces hasta que esté uniformemente turbio.

A menudo es difícil obtener la hemoglobina glicosilada A1c objetivo debido a su absorción variable y su pico rápido. Además, la inyección del desayuno puede no brindar cobertura hasta la dosis de la tarde y, del mismo modo, la dosis de la tarde puede no cubrir el requerimiento de insulina hasta la mañana.

Hipoglucemia nocturna: El paciente recibe insulina NPH por la noche.

El pico de insulina NPH se produce a medianoche, cuando el organismo no requiere tanta insulina, lo que puede causar hipoglucemia nocturna.

Hiperoglucemia en ayunas: La glucemia matutina puede ser alta en pacientes que toman insulina NPH por la noche. La duración de la acción de la insulina no es suficiente para que su efecto se prolongue hasta la mañana, lo que puede provocar hiperoglucemia en ayunas, que se controla administrando insulina NPH al acostarse en lugar de con la cena. La hiperoglucemia en ayunas también puede presentarse con el fenómeno del amanecer, en el que la resistencia a la insulina y la mayor necesidad de insulina aparecen después de las 5:00 a. m.

La insulina NPH puede causar aumento de peso. Otros efectos secundarios incluyen edema periférico, hipocalcemia y lipodistrofia, que pueden manifestarse como atrofia o hipertrofia de la piel.

La reacción de hipersensibilidad a la insulina generalmente incluye una reacción local en el lugar de la inyección, como hinchazón o enrojecimiento, pero en raras ocasiones también puede ocurrir una anafilaxia potencialmente mortal.

3.2.4 Contraindicaciones

La insulina NPH está contraindicada en casos de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la formulación de insulina o a cualquiera de los medicamentos. Pueden presentarse reacciones alérgicas a diversos alérgenos o aditivos, como el zinc, la protamina y el metal-cresol. El paciente puede presentar prurito, seguido de eritema y erupción cutánea en todo el cuerpo. La insulina NPH también está contraindicada en pacientes con episodios repetidos de hipoglucemia grave. La hipoglucemia puede ser potencialmente

mortal.

3.3 Insulina Glargina

3.3.1 Procesos de Obtención de insulina Glargina:

La insulina glargina es un análogo de larga duración que se crea a partir de la insulina humana gracias a la biotecnología del ADN recombinante. Para obtenerla, se llevan a cabo varios procesos biotecnológicos que mezclan la ingeniería genética, la expresión en microorganismos y unas modificaciones químicas muy concretas. El objetivo es lograr una molécula con un comportamiento en el cuerpo más estable que el de la insulina NPH.⁷

El primer paso es la manipulación genética del gen de la insulina humana, donde se realizan unos cambios muy precisos: se reemplaza el aminoácido asparagina por glicina en el lugar A21 y se añaden dos restos de arginina en los lugares B31 y B32. Estas alteraciones cambian cómo se disuelve la molécula, lo que hace que, después de inyectarla debajo de la piel, la insulina forme unos pequeños cristales que van liberando la hormona poco a poco.⁷⁻⁸

Después, este gen alterado se mete dentro de unos vehículos de expresión, también conocidos como plásmidos. Estos se introducen en la bacteria *Escherichia coli*, o en levaduras como la *Saccharomyces cerevisiae*; estos microorganismos actúan como si fueran fábricas, produciendo la proinsulina recombinante.⁹⁻¹⁰ Una vez que se expresa, la proinsulina se va almacenando dentro de la célula, formando lo que se conoce como cuerpos de inclusión, que no son más que proteínas agrupadas que no se disuelven.

Tras romper las células, estos cuerpos se separan y se usan como base para lo que viene después.¹¹

Lo que sigue es limpiar bien la proteína y doblarla correctamente. Los cuerpos de inclusión se disuelven, y luego la proinsulina pasa por procesos de plegado asistido, que hacen que se formen bien los puentes disulfuro. En esta etapa, se usan enzimas como la tripsina y la carboxipeptidasa B para cortar la molécula y así conseguir la insulina en su forma activa.⁷⁻⁸

Después, la insulina recombinante pasa por una transformación química muy particular para

producir insulina glargina. El resultado final se prepara en una solución con un pH tirando a ácido (alrededor de 4), lo que garantiza que se disuelva bien en el frasco.

Una vez inyectada, el pH normal del cuerpo hace que se formen pequeños cristales debajo de la piel, lo que explica por qué su efecto dura hasta 24 horas.^{8,12}

Para terminar, la insulina glargina pasa por una serie de pasos de preparación y revisión de calidad, donde se miran cosas como si está estéril, pura, si tiene la potencia correcta y si se mantiene estable, antes de que se dé el visto bueno para usarla en pacientes.¹²

Conseguir insulina glargina es todo un proceso que une la manipulación genética con métodos de biotecnología industrial, lo que ha hecho posible tener un tipo de insulina con mejores resultados para los pacientes que las versiones antiguas, como la NPH.

Proceso de obtención de la insulina glargina

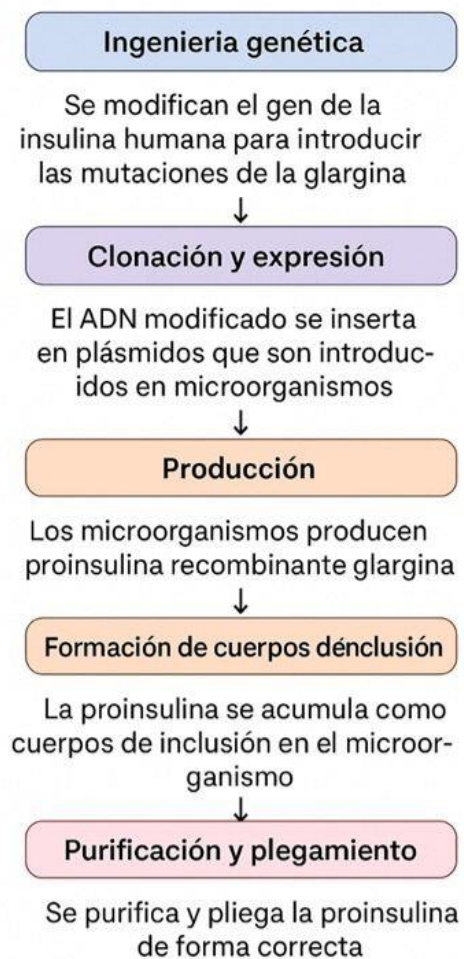


Figura N°1: Esquema representativo del proceso de obtención de la insulina glargina.

Fuente: Elaboración propia con base en.⁷

3.3.2 Mecanismos de acción de la Insulina Glargina

La insulina glargina es un análogo de insulina de acción prolongada concebido para proporcionar una liberación prolongada después de la inyección subcutánea. Tanto las propiedades fisicoquímicas como la interacción con el receptor de insulina forman parte de su mecanismo de acción.

A nivel molecular, la insulina glargina se diferencia de la insulina humana por dos modificaciones estructurales fundamentales: la sustitución de asparagina por glicina en la posición A21 y la adición de dos residuos de arginina en las posiciones B31 y B32. Esta última modificación desplaza el isoelectro y consecuentemente convierte a la insulina glargina en una

molécula más soluble en soluciones ácidas y menos soluble en pH fisiológico.¹³⁻¹⁴

Después de su inyección subcutánea, la insulina glargina pH ≈ 4 se encuentra con el pH fisiológico $\approx 7,4$, lo que la neutraliza y provoca su precipitación como microcristales en el tejido subcutáneo. Además, estos depósitos de microcristales funcionan como un depósito, liberando lentamente insulina monomérica a la circulación, responsable de su perfil farmacocinético plano y prolongado de 24 horas.¹⁵⁻¹⁶

En la circulación, la insulina glargina y sus metabolitos activos, M1 y M2, se unen al receptor de insulina en la membrana celular, activando la señalización de receptor tirosina quinasa. Esto causa la fosforilación de IRS-1 y IRS-2 y activa la vía PI3K-Akt. Como resultado, se translocan los canales de glucosa GLUT-4 en la membrana celular, lo que permite la entrada de glucosa en los tejidos dependientes de la insulina, como el músculo esquelético y el tejido adiposo.¹⁷

Además de lo anterior, la insulina glargina, en su acción sobre la captación de glucosa, inhibe la gluconeogénesis hepática y promueve la síntesis de glucógeno, interviniendo en un nivel adicional para asegurar el control glucémico basal. Dado que su perfil prolongado en plasma reduce la probabilidad de hiperglucemia, se garantiza igualmente el riesgo de picos plasmáticos y, por ende, la posibilidad de hipoglucemia en comparación con insulina NPH.¹⁸⁻¹⁹

Por lo tanto, el mecanismo de acción de la insulina glargina se compone de efecto farmacocinético, dependiente de la química de la microcirculación del ácido, y farmacodinámica, dependiente de la activación del receptor de insulina y vías intracelulares, lo que garantiza niveles adecuados de glucemia sostenida.

3.4 Ventajas clínicas de la insulina glargina frente a la insulina NPH.

Los análogos de insulina de acción prolongada, como la glargina, se desarrollaron para imitar el perfil cinético continuo y sin picos de la secreción basal fisiológica de insulina.

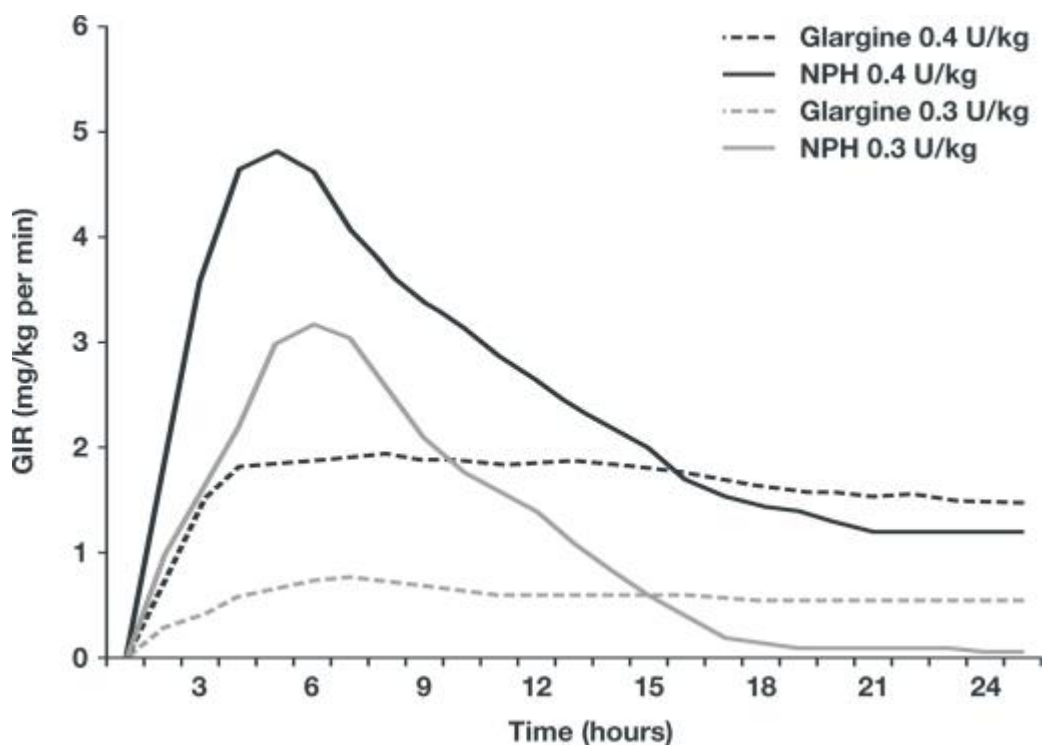


Figura N°2: Representación del perfil de actividad glucodinámica de la insulina glargina y la insulina NPH (determinada mediante GIR, con base en resultados de estudios de pinzamiento euglicémico) tras la administración de 0,4 U/kg a voluntarios sanos y 0,3 U/kg a pacientes con diabetes tipo 1 GIR, tasa de infusión de glucosa; NPH, protamina neutra Hagedorn.

Fuente: Elaboración propia con base en.²⁰⁻²¹

Su objetivo es superar algunas de las consecuencias resultantes del uso clínico de la insulina neutra protamina Hagedorn (NPH) (es decir, la variabilidad de la absorción y el riesgo de hipoglucemia). Se han logrado avances considerables en términos de farmacocinética y farmacodinámica, incluyendo una acción más prolongada, un efecto hipoglucemiante sostenido (con menor riesgo de hipoglucemia), una baja variabilidad intraindividual y una posible mayor flexibilidad de los regímenes de administración.

La insulina glargina presenta algunas ventajas clínicamente relevantes cuando se compara con la insulina NPH. La evidencia obtenida sugiere que los pacientes con diabetes tipo 2 que son tratados con glargina presentan menores tasas de hipoglucemia, especialmente nocturna, y una mayor estabilización de la glucosa plasmática.²² A su vez, su perfil de acción constante facilita

un esquema terapéutico más sencillo, lo que puede contribuir a mejorar la adherencia al tratamiento. En el año 2021, la OMS incluyó a la insulina glargina en su Lista Modelo de Medicamentos Esenciales en reconocimiento de su relevancia terapéutica y de la evidencia clínica.²³ Esta inclusión en la lista tiene un significado importante para facilitar el acceso a análogos de insulina de acción prolongada a nivel global.

La insulina glargina puede resultar muy beneficiosa, pero no está suficientemente disponible en muchos países de ingresos bajos y medios. El conjunto de los países de ingresos bajos y medios según un informe de la OMS/OPS de 2021 pone de relieve varios factores que contribuyen a la falta de disponibilidad de la insulina, entre ellos, el alto coste de los productos de insulina, que está concentrado en unos muy pocos fabricantes y la falta de competencia en la obtención de biosimilares.²⁴ La insulina glargina puede ser hasta cinco veces más cara que la insulina humana y su elevado coste supone una importante carga para los sistemas de salud y para los pacientes.²⁵ Ante esta situación, la OMS lanzó un programa de precalificación de insulinas humanas y análogos en 2019, que tiene por objetivo la producción de versiones biosimilares de alta calidad y el acceso a tratamientos más asequibles.²⁶

Tabla N.º 1: Resumen del impacto clínico de la evidencia básica de la insulina glargina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2.¹³

Medida de resultados	Evidencia	Trascendencia
Evidencia orientada al paciente		
Mejora de la calidad de vida	Sustancial	Utilizando diversas escalas de calificación, se encontró que la insulina glargina era mejor que la insulina NPH en pacientes tipo 1.
Evidencia orientada a la enfermedad		
Control glucémico eficaz en la diabetes tipo 1	Claro	La insulina glargina es al menos tan eficaz como la insulina NPH

Tabla N.º 1 (continuación)

Medida de resultados	Evidencia	Trascendencia
Menor incidencia de hipoglucemia en la diabetes tipo 1	Sustancial	La tendencia en muchos estudios fue una menor incidencia con insulina glargina que con NPH.
Control glucémico eficaz en la diabetes tipo 2	Claro	La insulina glargina fue al menos tan eficaz como la insulina NPH.
Menor incidencia de hipoglucemia en la diabetes tipo 2	Claro	Significativamente menos hipoglucemia con insulina glargina que con insulina NPH
Evidencia económica		
Costo-efectividad en la diabetes tipo 1	Claro	Estudios observacionales han establecido la relación coste-eficacia de la insulina glargina y han confirmado su superioridad sobre la insulina NPH.
Rentabilidad como terapia complementaria en la diabetes tipo 2	Claro	La rentabilidad de la insulina glargina fue superior a la de la insulina NPH. También se asoció con menores costos totales para mantener el control glucémico que el tratamiento complementario con rosiglitazona o pioglitazona.

IG, insulina glargina; NPH, protamina neutra hagedorn.

3.5 Iniciativas y Recomendaciones Internacionales

La OMS y la OPS han fomentado varias iniciativas para asegurar el acceso a la insulina glargina. Por ejemplo, en 2021 se alcanzó el Pacto Mundial contra la Diabetes, estrategia que busca facilitar el acceso a la insulina a partir de alianzas entre los gobiernos, la industria y la sociedad civil.²⁷ En América Latina, el Fondo Estratégico de la OPS ha logrado la compra conjunta de fármacos esenciales, como la insulina, permitiendo a los países acceder a productos

farmacéuticos de calidad y a precios competitivos.²⁸ Esta vía ha ayudado a incrementar la disponibilidad de insulina glargina en América Latina.

3.6 Caso de Estudio

El Salvador se ha convertido en el primer país del área de Centroamérica en poner en marcha la incorporación de insulina glargina en el sistema público de salud. Esta incorporación al LIME, ha dispuesto que los resultados clínicos de los pacientes se mejoren, a la vez que se ha logrado una sostenibilidad del abastecimiento del medicamento.²⁹

Los datos aportados por el Ministerio de Salud de El Salvador muestran que el nivel de cobertura en el caso particular de este país es superior a la media que recomienda la OMS; e incluso se ha podido establecer que hay mejorías importantes en el control glucémico de aquellos pacientes que han sido tratados mediante la glargina.³⁰

CAPÍTULO IV

4.0 PRODUCTO FINAL

Beneficios terapéuticos de la insulina glargina en el tratamiento de la diabetes mellitus. (Revisión narrativa)

RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica no transmisible que representa un problema de salud provocada por múltiples factores, y con esta investigación se quiere conocer los beneficios que se obtienen con la utilización de este medicamento en pacientes con diabetes mellitus.

La incorporación de insulina glargina 100 UI en el cuadro básico de medicamentos de la red de hospitales públicos (MINSAL) en el país para el tratamiento de la diabetes mellitus ofrece beneficios que mejoran el control glucémico y reducen las complicaciones asociadas.

La función principal de la insulina glargina 100 UI en el organismo es imitar la secreción basal de insulina pancreática, favoreciendo la captación de glucosa en el músculo y tejido adiposo, al mismo tiempo que inhibe la producción hepática de glucosa. Esto contribuye a mantener niveles glucémicos estables durante 24 horas, reduciendo el riesgo de picos y caídas bruscas de glucosa. Por otro lado, la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) es una insulina de acción intermedia. Una vez absorbida, actúa de manera similar a la insulina endógena, promoviendo la entrada de glucosa a las células del músculo y del tejido adiposo, y disminuyendo la liberación de glucosa por el hígado. Su efecto tiene una duración aproximada de 12 a 18 horas, con un pico de acción entre 4 y 8 horas, lo que conlleva un mayor riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas.

La insulina glargina y la insulina NPH cumplen la misma función fisiológica: facilitar la captación de glucosa por los tejidos periféricos y reducir la producción hepática de glucosa. Sin embargo, sus diferencias farmacocinéticas marcan una distinción clínica importante. La glargina, gracias a su perfil estable y prolongado, proporciona un control glucémico basal más uniforme y con menor riesgo de hipoglucemias, mientras que la NPH, aunque efectiva y más accesible, presenta una acción menos predecible y con mayor incidencia de hipoglucemias. Estas características deben considerarse en la elección terapéutica individualizada de los pacientes con diabetes mellitus.

PALABRAS CLAVES: Insulina Glargina, Glucosa, Control glucémico, Hipoglucemia.

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a chronic non-communicable disease that represents a health problem caused by multiple factors. This research aims to understand the benefits of using this medication in patients with diabetes mellitus.

The inclusion of insulin glargine 100 UI in the basic medication regimen of the country's public hospital network (MINSAL) for the treatment of diabetes mellitus offers benefits that improve glycemic control and reduce associated complications.

The main function of insulin glargine 100 UI in the body is to mimic basal pancreatic insulin secretion, promoting glucose uptake in muscle and adipose tissue, while inhibiting hepatic glucose production. This helps maintain stable blood glucose levels over 24 hours, thereby reducing the risk of sudden glucose spikes and drops. On the other hand, NPH (Neutral Protamine Hagedorn) insulin is an intermediate-acting insulin. Once absorbed, it acts similarly to endogenous insulin, promoting glucose uptake into muscle and adipose tissue cells and decreasing glucose release from the liver. Its effect lasts approximately 12 to 18 hours, with a peak action between 4 and 8 hours, which carries a higher risk of hypoglycemia, especially at night.

Insulin glargine and NPH insulin perform the same physiological function: facilitating glucose uptake by peripheral tissues and reducing hepatic glucose production. However, their pharmacokinetic differences mark an important clinical distinction. Glargine, thanks to its stable and prolonged profile, provides more uniform basal glycemic control and a lower risk of hypoglycemia, while NPH, although effective and more accessible, has a less predictable action and a higher incidence of hypoglycemia. These characteristics should be considered in the individualized therapeutic choice for patients with diabetes mellitus.

Keywords

Insulin Glargine, Glucose, Glycemic Control, Hypoglycemia.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica que requiere un control riguroso de los niveles de glucosa en sangre para prevenir complicaciones graves, como enfermedades cardiovasculares, daño renal y neuropatías. En este contexto, la insulina glargina 100 UI ha sido incorporada en el cuadro básico de medicamentos del MINSAL debido a que diversos estudios revelan que es una estrategia terapéutica clave debido a los múltiples beneficios que ofrece a los pacientes.

Su abordaje terapéutico busca mantener un control glucémico óptimo, prevenir complicaciones microvasculares, y reducir la mortalidad asociada. Dentro de las opciones de tratamiento, la insulino terapia es un componente esencial, especialmente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y en aquellos con diabetes tipo 2 que no logran metas glucémicas adecuadas con antidiabéticos orales.

La introducción de los análogos de insulina de acción prolongada, como la insulina glargina, representó un avance importante en la farmacoterapia de la diabetes. Este fármaco, diseñado mediante tecnología de ADN recombinante, posee modificaciones estructurales que le confieren un perfil farmacocinético más estable, con una duración de acción cercana a las 24 horas y ausencia de picos pronunciados. Estas características permiten imitar de manera más fisiológica la secreción basal de insulina, facilitando un mejor control glucémico y reduciendo la variabilidad en los niveles de glucosa.

Diversos estudios clínicos han demostrado que la insulina glargina no solo mejora la adherencia al tratamiento gracias a su administración diaria, sino que también disminuye de manera significativa el riesgo de hipoglucemias, en comparación con insulinas de acción intermedia como la NPH. De esta forma, la insulina glargina se ha consolidado como una de las opciones terapéuticas más seguras y eficaces dentro de la insulino terapia basal.

En el presente trabajo se realiza una revisión narrativa de la literatura reciente con el objetivo de analizar los principales beneficios terapéuticos de la insulina glargina en el tratamiento de la diabetes mellitus, destacando su papel en el control glucémico, la reducción de complicaciones y la mejora de la calidad de vida de los pacientes.

DISCUSIÓN

La comparación de la insulina NPH con la insulina glargina muestra cómo los análogos de insulina han cambiado y mejorado las cosas en la práctica clínica. La insulina NPH, utilizada desde mediados del siglo XX, fue durante décadas la opción de insulina basal principal; sin embargo, su perfil farmacocinético irregular y la presencia de picos de acción la asociaron con un mayor riesgo de hipoglucemia, especialmente nocturno.

Por otro lado, la insulina glargina obtenida por la tecnología de ADN recombinante en *Escherichia coli* representa un avance biotecnológico significativo, ya que su diseño estructural confiere propiedades únicas de solubilidad y precipitación que permiten una liberación más estable y prolongada después de la administración subcutánea.

En términos farmacológicos, ambas insulinas ejercen sus efectos a través del mismo receptor de insulina, activando las vías de señalización IRS-PI3K-Akt, que favorecen la captación de glucosa y la inhibición de la producción hepática de glucosa. No obstante, la diferencia clave radica en la duración y uniformidad de la acción: la insulina NPH presenta un pico pronunciado entre 4 y 8 horas tras la administración, mientras que la insulina glargina mantiene una liberación sostenida de hasta 24 horas, sin picos marcados. Esta característica reduce de forma considerable el riesgo de hipoglucemias graves, lo que se ha demostrado en diversos estudios clínicos. Desde una perspectiva de seguridad, los análogos de acción prolongada, como la glargina, han mostrado un mejor perfil que la insulina NPH. Estudios recientes evidencian que la incidencia de hipoglucemias nocturnas y severas es significativamente menor con insulina glargina, lo cual contribuye a mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, un aspecto relevante a discutir es el costo: mientras que la insulina NPH continúa siendo más accesible en sistemas de salud con recursos limitados, la insulina glargina implica un mayor gasto inicial, lo que puede limitar su disponibilidad en algunos contextos. En conclusión, la insulina glargina ha demostrado superioridad sobre la insulina NPH en términos de estabilidad, seguridad y eficacia clínica, consolidándose como la opción preferida para el tratamiento basal de la diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2. No obstante, la insulina NPH sigue siendo una alternativa válida en entornos donde los factores económicos condicionan la elección terapéutica. Por lo tanto, la selección entre ambas

debe considerar no solo las propiedades farmacológicas y clínicas, sino también el acceso, el costo y las características individuales de cada paciente.

CONCLUSIONES

La insulina glargina y la insulina NPH representan dos etapas distintas en la evolución de la insulino terapia basal. La NPH, durante muchos años, fue la opción más utilizada debido a su disponibilidad y bajo costo; sin embargo, sus limitaciones en cuanto a variabilidad farmacocinética y mayor riesgo de hipoglucemias nocturnas la han desplazado frente a análogos de acción prolongada.

La insulina glargina, obtenida mediante tecnología de ADN recombinante, constituye un hito en la biotecnología aplicada a la diabetes, pues su estructura modificada permite una liberación lenta, constante y predecible, alcanzando una duración de acción de aproximadamente 24 horas sin picos marcados. Estas características proporcionan un mejor control glucémico, mayor seguridad y reducción de episodios de hipoglucemia en comparación con la NPH.

Desde el punto de vista farmacológico, ambas insulinas comparten el mismo mecanismo de acción a través del receptor de insulina y la activación de vías intracelulares que regulan la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, las diferencias en su perfil de absorción y distribución explican las ventajas clínicas de la glargina, especialmente en términos de adherencia y calidad de vida del paciente.

Finalmente, aunque la insulina glargina ha demostrado superioridad en eficacia y seguridad, la NPH continúa siendo una alternativa válida en contextos de recursos limitados por su bajo costo y amplia disponibilidad. Por lo tanto, la elección terapéutica debe individualizarse considerando tanto los beneficios clínicos como las condiciones socioeconómicas y de acceso de cada paciente.

La evidencia actual respalda el papel de la insulina glargina como una de las mejores opciones en la insulino terapia basal, consolidándose como un fármaco de referencia en la práctica clínica moderna, aunque la NPH aún conserva relevancia en entornos donde la equidad en el acceso a medicamentos constituye un desafío.

RECOMENDACIONES

Promover la prescripción de insulina glargina 100 UI en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias, especialmente nocturnas, dada su seguridad y perfil farmacocinético más estable en comparación con la insulina NPH.

Fomentar estudios de costo-efectividad en diferentes contextos socioeconómicos, ya que la accesibilidad económica sigue siendo una limitante para el uso masivo de análogos de insulina en países de ingresos bajos y medios.

Impulsar la capacitación continua de profesionales de la salud en insulino terapia basal, con el fin de garantizar una adecuada selección entre NPH y glargina según las características individuales de cada paciente.

Favorecer políticas de salud pública orientadas a mejorar el acceso equitativo a análogos de insulina, priorizando a los pacientes que más se benefician de estas terapias.

Estimular nuevas investigaciones clínicas y biotecnológicas para desarrollar análogos de insulina que combinen seguridad, eficacia y costos accesibles, asegurando así la sostenibilidad de la insulino terapia en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diabetes en el mundo en 2021. Atlas de Diabetes de la FID. [Online]; 2021. Acceso 3 de agosto de 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
2. World Health Organization. Diabetes. Geneva. [Online]; 2021. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
3. Heise T MC. Impacto del modo de prolongación de las terapias con insulina basal en sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y sus resultados clínicos. [Online]; 2017. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab.**
4. Dr Owens GB. Más allá de la era de la insulina NPH: análogos de insulina de acción prolongada: química, farmacología comparativa y aplicación clínica. [Online]; 2008. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Technol Ther**, 2008, 10(5):333-49.
5. Rosenstock J. Reducción del riesgo de hipoglucemia con insulina glargina 300 U/mL frente a glargina 100 U/mL en pacientes con diabetes tipo 2. [Online]; 2015. Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care**. 2015;38(4):638-43.
6. Saleem F, Sharma A. Insulina NPH. [Online]; 2025. Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK549860/.
7. Owens DR BG. Beyond the era of NPH insulin—long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. [Online]; 2021. Disponible en: **Diabetes Technol Ther**. 2021;23(S3):S3–S17.
8. Heise T MC. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. [Online]; 2020. Disponible en: **Diabetes Obes Metab**. 2020;22(10):1601–1614.
9. Najafzadeh M SMKK. Recombinant production of insulin analogues: past, present, and future perspectives. Appl Microbiol Biotechnol. [Online]; 2020. Disponible en: **2020;104(15):6405–6420**.
10. R R. Recombinant DNA technology and the development of modern insulins. [Online]; 2021. Disponible en: **Endocr Rev**. 2021;42(5):720–739.
11. Insulin glargine. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>.

12. Sanofi-Aventis.. Lantus® (insulin glargine injection) [monografía de producto]. [Online]; 2023. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210473s010lbl.pdf.
13. Owens DR BG. Más allá de la era de la insulina NPH—análogos de insulina de acción prolongada: química, farmacología comparativa y aplicación clínica. [Online]; 2021. Acceso 7 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Technol Ther.** 2021;23(S3):S3–S17.
14. R R. Tecnología de ADN recombinante y el desarrollo de las insulinas modernas. [Online] Acceso 8 de agosto de 2025. Disponible en: **Endocr Rev.** 2021;42(5):720–739.
15. Heise T MC. Impacto del modo de prolongación de las terapias con insulina basal sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y los resultados clínicos. [Online] Acceso 9 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab.** 2020;22(10):1601–1614.
16. Sanofi-Aventis.. Lantus® (inyección de insulina glargina) [monografía de producto]. [Online]; 2023. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210473s010lbl.pdf.
17. Becker RH DRBKLAJTHT. La nueva insulina glargina 300 U/mL proporciona un perfil de actividad más uniforme y un control glucémico prolongado en estado estable en comparación con la insulina glargina 100 U/mL. [Online] Acceso 10 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care.**;38(4):637–643.
18. Association AD. Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico: Normas de atención en diabetes—2023. [Online]; 2023. Disponible en: **Diabetes Care.** 2023;46(Supl 1):S140–S157.
19. PD H. Terapia con insulina e hipoglucemia. [Online]; 2021. Acceso 9 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab.** 2021;23(Supl 1):19–28.
20. Heinemann L LRRKHBSMHT. Perfil de tiempo de acción de la insulina glargina (HOE901), un análogo de insulina de acción prolongada, en comparación con la insulina NPH y el placebo. [Online] Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care.** 2000;23:644–649.
21. Lepore M PSFCea. Farmacocinética y farmacodinámica de la inyección subcutánea de análogos de insulina humana de acción prolongada glargina, insulina NPH e insulina humana ultralenta, e infusión subcutánea continua de insulina lispro. [Online] Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes.** 2000;49:2142–2148.
22. MC R. Contribuciones de la hiperglucemia basal y posprandial en un amplio rango de niveles de A1C antes y después de la intensificación del tratamiento en la diabetes tipo 2. [Online]; 2011. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care.** 2011,34(12):2508-14.

23. Medicines. WMLoE. Geneva: World Health Organization. [Online]; 2021. Disponible en: **<https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines>**.
24. Organization PAH. Informe de la OMS señala obstáculos para la disponibilidad de insulina. Washington, D.C: PAHO. [Online]; 2021. Disponible en: **Available from: <https://www.paho.org/es/noticias/12-11-2021-nuevo-informe-oms-senala-obstaculos-para-disponibilidad-insulina-sugiere>**.
25. D. B. Access to insulin: current challenges and constraints. [Online]; 2019. Disponible en: **Diabetes voice 2019; 64(1):30-5**.
26. Geneva. WHO launches insulin prequalification programme. [Online]; 2021. Disponible en: **www.who.int/news/item/13-11-2019-who-launches-first-ever-insulin-prequalification-programme-to-expand-access-to-life-saving-treatment-for-diabetes**.
27. Organization. WH. WHO Global Diabetes Compact. Geneva. [Online]; 2021. Disponible en: **<https://www.who.int/initiatives/the-who-global-diabetes-compact>**.
28. Organization PAH. Fondo Estratégico de la OPS. Washington D.C.: PAHO; 2021. [Online]; 2021. Disponible en: **org/es/fondo-estrategico**.
29. Salvador DE. El Ministerio de Salud incorpora insulina con mayor efectividad. 2023. [Online]; 2023. Disponible en: **<https://diarioelsalvador.com/el-ministerio-de-salud-incorpora-insulina-con-mayor-efectividad/649532/>**.
30. plus M. [Online]; 2016. Disponible en: **<https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000965.htm>**.
31. Organization PAH. Informe de la OMS señala obstáculos para la disponibilidad de insulina. Washington, D.C.: PAHO. [Online]; 2021.

CAPÍTULO V

5.0 CONCLUSIONES

1. La utilización de la insulina glargina 100 UI en el tratamiento de la diabetes mellitus destaca su eficacia y sus amplios beneficios en comparación con la insulina NPH debido a que la insulina glargina tiene un perfil farmacocinético más estable; además, presenta menor variabilidad en la absorción y una reducción del riesgo de hipoglucemias.
2. La insulina glargina constituye una herramienta terapéutica esencial para el control de la diabetes, con beneficios clínicos bien documentados en relación con la estabilidad glucémica y el menor riesgo de hipoglucemias. Sin embargo, las barreras respecto a su accesibilidad y a su costo se mantienen, particularmente en los contextos de escasos recursos. La acción coordinada de organizaciones internacionales como la OMS y la OPS y la implementación de políticas nacionales, como la aplicación en El Salvador, son imprescindibles para poder garantizar el acceso a esta insulina tan importante.
3. Las prácticas profesionales supervisadas, en la Facultad de Química y Farmacia de la Universidad de El Salvador, en cooperación del Hospital Dr. Juan José Fernández Zacamil; son de gran importancia en el fortalecimiento de la formación académica de los profesionales químicos farmacéuticos en el área hospitalaria.

CAPÍTULO VI

6.0 RECOMENDACIONES

1. Con base en la revisión narrativa sobre los beneficios terapéuticos de la insulina glargina, se recomienda su uso en pacientes con diabetes mellitus, especialmente aquellos que presentan mayor riesgo de hipoglucemia, tal como lo son los adultos mayores.
2. Al Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández, Zacamil, realicen investigaciones en donde se aborde el monitoreo de los pacientes tratados con este medicamento, para recolectar más información y tener un conocimiento más amplio.
3. Que el Hospital Nacional Dr. Juan José Fernández, Zacamil mantenga un seguimiento y monitoreo cuidadoso, de los pacientes que utilizan este nuevo medicamento.
4. Al Ministerio de Salud de El Salvador, este en constante abastecimiento de este medicamento, para que los pacientes no interrumpan su tratamiento, ya que algunos pacientes se les dificulta poder adquirirlo por el alto costo del mismo.
5. Que la Universidad de El Salvador continúe brindando la oportunidad de realizar las prácticas profesionales en los hospitales, ya que esta opción es beneficiosa para los estudiantes porque se adquieren nuevos conocimientos para la vida profesional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Diabetes. Geneva. [Online]; 2021. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes.
2. Diabetes en el mundo en 2021. Atlas de Diabetes de la FID. [Online]; 2021. Acceso 3 de agosto de 2025. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
3. Heise T MC. Impacto del modo de prolongación de las terapias con insulina basal en sus propiedades farmacocinéticas, farmacodinámicas y sus resultados clínicos. [Online]; 2017. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab.**
4. Dr Owens GB. Más allá de la era de la insulina NPH: análogos de insulina de acción prolongada: química, farmacología comparativa y aplicación clínica. [Online]; 2008. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Technol Ther**, 2008, 10(5):333-49.
5. Rosenstock J. Reducción del riesgo de hipoglucemia con insulina glargina 300 U/mL frente a glargina 100 U/mL en pacientes con diabetes tipo 2. [Online]; 2015. Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care**. 2015;38(4):638-43.
6. Saleem F, Sharma A. Insulina NPH. [Online]; 2025. Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK549860/.
7. Owens DR BG. Beyond the era of NPH insulin—long-acting insulin analogs: chemistry, comparative pharmacology, and clinical application. [Online]; 2021. Disponible en: **Diabetes Technol Ther**. 2021;23(S3):S3–S17.
8. Heise T MC. Impact of the mode of protraction of basal insulin therapies on their pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and resulting clinical outcomes. [Online]; 2020. Disponible en: **Diabetes Obes Metab**. 2020;22(10):1601–1614.
9. Najafzadeh M SMKK. Recombinant production of insulin analogues: past, present, and future perspectives. Appl Microbiol Biotechnol. [Online]; 2020. Disponible en: **2020;104(15):6405–6420**.
10. R R. Recombinant DNA technology and the development of modern insulins. [Online]; 2021. Disponible en: **Endocr Rev**. 2021;42(5):720–739.
11. Insulin glargine. [Online]; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557756/>.

12. Sanofi-Aventis.. Lantus® (insulin glargine injection) [monografía de producto]. [Online]; 2023. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210473s010lbl.pdf.
13. Owens DR BG. Más allá de la era de la insulina NPH—análogos de insulina de acción prolongada: química, farmacología comparativa y aplicación clínica. [Online]; 2021. Acceso 7 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Technol Ther. 2021;23(S3):S3–S17.**
14. R R. Tecnología de ADN recombinante y el desarrollo de las insulinas modernas. [Online] Acceso 8 de agosto de 2025. Disponible en: **Endocr Rev. 2021;42(5):720–739.**
15. Heise T MC. Impacto del modo de prolongación de las terapias con insulina basal sobre sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas y los resultados clínicos. [Online] Acceso 9 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab. 2020;22(10):1601–1614.**
16. Sanofi-Aventis.. Lantus® (inyección de insulina glargina) [monografía de producto]. [Online]; 2023. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/210473s010lbl.pdf.
17. Becker RH DRBKLAJTHT. La nueva insulina glargina 300 U/mL proporciona un perfil de actividad más uniforme y un control glucémico prolongado en estado estable en comparación con la insulina glargina 100 U/mL. [Online] Acceso 10 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care.;38(4):637–643.**
18. Association AD. Enfoques farmacológicos para el tratamiento glucémico: Normas de atención en diabetes—2023. [Online]; 2023. Disponible en: **Diabetes Care. 2023;46(Supl 1):S140–S157.**
19. PD H. Terapia con insulina e hipoglucemia. [Online]; 2021. Acceso 9 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Obes Metab. 2021;23(Supl 1):19–28.**
20. Heinemann L LRRKHBSMHT. Perfil de tiempo de acción de la insulina glargina (HOE901), un análogo de insulina de acción prolongada, en comparación con la insulina NPH y el placebo. [Online] Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care. 2000;23:644–649.**
21. Lepore M PSFCea. Farmacocinética y farmacodinámica de la inyección subcutánea de análogos de insulina humana de acción prolongada glargina, insulina NPH e insulina humana ultralenta, e infusión subcutánea continua de insulina lispro. [Online] Acceso 5 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes. 2000;49:2142–2148.**
22. MC R. Contribuciones de la hiperglucemia basal y posprandial en un amplio rango de niveles de A1C antes y después de la intensificación del tratamiento en la diabetes tipo 2. [Online]; 2011. Acceso 4 de agosto de 2025. Disponible en: **Diabetes Care. 2011,34(12):2508-14.**

23. Medicines. WMLoE. Geneva: World Health Organization. [Online]; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines>.
24. Organization PAH. Informe de la OMS señala obstáculos para la disponibilidad de insulina. Washington, D.C: PAHO. [Online]; 2021. Disponible en: **Available from:** <https://www.paho.org/es/noticias/12-11-2021-nuevo-informe-oms-senala-obstaculos-para-disponibilidad-insulina-sugiere>.
25. D. B. Access to insulin: current challenges and constraints. [Online]; 2019. Disponible en: **Diabetes voice 2019; 64(1):30-5.**
26. Geneva. WHO launches insulin prequalification programme. [Online]; 2021. Disponible en: www.who.int/news/item/13-11-2019-who-launches-first-ever-insulin-prequalification-programme-to-expand-access-to-life-saving-treatment-for-diabetes.
27. Organization. WH. WHO Global Diabetes Compact. Geneva. [Online]; 2021. Disponible en: <https://www.who.int/initiatives/the-who-global-diabetes-compact>.
28. Organization PAH. Fondo Estratégico de la OPS. Washington D.C.: PAHO; 2021. [Online]; 2021. Disponible en: org/es/fondo-estrategico.
29. Salvador DE. El Ministerio de Salud incorpora insulina con mayor efectividad. 2023. [Online]; 2023. Disponible en: <https://diarioelsalvador.com/el-ministerio-de-salud-incorpora-insulina-con-mayor-efectividad/649532/>.
30. plus M. [Online]; 2016. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000965.htm>.
31. Organization PAH. Informe de la OMS señala obstáculos para la disponibilidad de insulina. Washington, D.C.: PAHO. [Online]; 2021.