

Insulina Glargina

Comparación de la Insulina Glargina con Otros Tipos de Insulina en Diabetes Tipo 2

Acta Diabetológica 52(4):649-662, Ago 2015. Pág. 3

Tratamiento con Insulina Glargina a Largo Plazo

Vascular Health and Risk Management 11:107-116, Ene 2015. Pág. 6

Efectividad de la Insulina Glargina en la Recuperación de la Cetoacidosis Diabética

Journal of Clinical and Diagnostic Research 9(5):OC01-05, May 2015. Pág. 8

Perfil de Seguridad de los Análogos de Insulina en el Embarazo

Archives of Gynecology and Obstetrics, 292(4): 749-756, Oct 2015. Pág. 10

El Tratamiento Intensivo con Insulina Glargina Mejora el Control Glucémico sin Producir Aumento de Peso

Swiss Medical Weekly 145:1-10, Mar 2015. Pág. 13



Comparación de la Insulina Glargina con Otros Tipos de Insulina en Diabetes Tipo 2

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials Comparing Efficacy and Safety Outcomes of Insulin Glargine with NPH Insulin, Premixed Insulin Preparations or with Insulin Detemir in Type 2 Diabetes Mellitus

de

Rys P, Wojciechowski P, Malecki MT y colaboradores

integrantes de

HTA Consulting, Cracovia y otros centros participantes; Polonia

El artículo original, compuesto por 14 páginas, fue editado por

Acta Diabetologica

52(4):649-662, Ago 2015

Los resultados evaluados de eficacia y seguridad señalan que el uso de insulina glargina, en individuos con diabetes tipo 2, es superior, o al menos no inferior, a otras alternativas terapéuticas con insulina.

Introducción

Cuando el uso de otras alternativas terapéuticas deja de ser eficaz, en individuos con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) se indica tratamiento con insulina, que debe ser adecuado a las necesidades de cada paciente para alcanzar el objetivo terapéutico y mantener la seguridad de la intervención. La flexibilidad de la titulación de esta hormona en la práctica clínica está limitada por el riesgo de eventos hipoglucémicos. La hipoglucemia es un factor de predicción de resultados adversos en individuos con DBT2 y se asocia con mayor riesgo de mortalidad prematura. Al inicio del tratamiento, se sugiere administrar insulina una vez por día, además de los fármacos por vía oral para la diabetes.

La insulina NPH suele indicarse como primera línea de tratamiento, pero su uso se asoció con riesgo de eventos de hipoglucemia e hiperglucemia y, en la actualidad, existen análogos de la insulina de acción prolongada (por modificación de la cadena de la proteína a nivel molecular, que mejora las propiedades farmacocinéticas) que se asocian con menor riesgo de hipoglucemia. Uno de los análogos de la insulina es la insulina glargina que, luego de su administración, se deposita en el tejido subcutáneo, de donde es absorbido en forma lenta. Su concentración en plasma es relativamente uniforme durante 24 horas, por lo que se asimila a la secreción endógena de insulina.

Las características complejas de la fisiopatología de la DBT2, un cuadro progresivo y heterogéneo que puede aparecer en pacientes con otras comorbilidades, requieren distintos tratamientos, incluidos esquemas diversos de insulina, para mantener en forma segura el control de la glucemia. Muchas veces, la insulina glargina es utilizada en esquemas de administración una vez por día, sumada a los antidiabéticos por vía oral, dado que su uso se asoció con mejor control de la glucemia en ayunas y la función de las

células beta, en comparación con el empleo únicamente de los fármacos por vía oral. El tratamiento puede intensificarse con insulina prandial.

El objetivo de la presente revisión sistemática fue analizar la información de diversos ensayos clínicos aleatorizados sobre pacientes con DBT2 y comparar la eficacia y la seguridad de la insulina glargina con otros esquemas de insulina.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática y un metanálisis mediante métodos estandarizados, en el que se revisaron artículos hallados en bases de datos informatizadas y en páginas de internet de diversas agencias regulatorias estadounidenses, además de las referencias citadas por los estudios identificados. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados en los que se evaluaron pacientes adultos con DBT2 que compararon en forma directa la insulina glargina, además de los antidiabéticos por vía oral o la insulina en bolo, con la insulina NPH o la insulina detemir o, bien, en esquemas mixtos, en terapias similares. El diseño de los estudios debía ser de grupos paralelos (o, en algunos casos, transversal) y la duración del seguimiento, de al menos 12 semanas.

Fueron excluidas las investigaciones con muestras mixtas de pacientes con diabetes tipo 1 o DBT2 (excepto que presentaran la información por separado para estos grupos) y aquellas que sólo abarcaran pacientes no caucásicos, dado que la etnia parece influir en los efectos de la terapia con insulina.

La credibilidad de los estudios se evaluó con la escala de Jadad, de 0 a 5 puntos (de menor a mayor credibilidad). Para el análisis estadístico se utilizó la prueba de la Q de Cochran, el estadístico I^2 , el método de Mantel-Haenszel y el modelo de efectos aleatorios de DerSimonian y Laird. Se consideraron significativos los valores de $p < 0.05$.

Resultados

Se identificaron 3186 registros sin duplicados, 430 fueron considerados y 363 fueron excluidos por diversas causas. Finalmente, se utilizaron 29 ensayos clínicos para el análisis cualitativo y 28 para el cuantitativo, con un total de 12 669 pacientes con DBT2 que fueron seguidos durante 12 a 52 semanas. En 9 estudios se comparó el uso de insulina glargina con el de insulina NPH; en 2, con el empleo de insulina lispro (estos dos grupos se analizaron juntos, dado que la farmacocinética y la farmacodinamia de la insulina NPH y la insulina lispro son similares); en 9, con insulina protamina una vez por día y, en los otros 2, se permitió la administración de insulina protamina a demanda.

En 9 estudios se evaluó el esquema de los fármacos por vía oral y la insulina basal (en 4 de estos trabajos, los individuos recibieron un único fármaco, que fue metformina o algún derivado de la sulfonilurea) y, en los restantes, los pacientes recibían más de un antidiabético por vía oral. En 2 de los estudios con esquemas de insulina basal y en bolo se utilizó insulina humana o lispro para la insulina prandial y se permitió el empleo de antidiabéticos por vía oral. Se identificó un ensayo clínico, a largo plazo, en el que se comparó el uso de insulina glargina y de antidiabéticos por vía oral con el empleo de insulina NPH y fármacos por vía oral, pero como el tratamiento fue heterogéneo y el seguimiento, mucho más largo que los otros estudios (260 semanas), fue excluido del análisis cuantitativo.

En 13 estudios se comparó la insulina glargina con la insulina mixta (en 3 se comparó la insulina glargina y los antidiabéticos por vía oral con la monoterapia con insulina mixta). En 8 estudios, los pacientes recibieron insulina y fármacos por vía oral en ambos grupos y, en 5, se evaluó el uso de insulina glargina y bolos de insulina, con antidiabéticos por vía oral o sin ellos, en comparación con la insulina mixta con estos últimos fármacos o sin ellos. En la mayoría de los ensayos clínicos se utilizaron análogos de insulina premezclada para comparar los resultados. En 4 investigaciones se contrastó el uso de insulina glargina con insulina detemir. En la mayoría de los estudios, el tiempo de seguimiento no fue mayor de 6 meses y, en 3, se informaron los resultados luego de un año de tratamiento.

Se estimó que la credibilidad de los estudios incluidos fue de entre 1 y 3, y la causa principal de los puntajes bajos fue la falta de diseño a doble ciego.

Se observó que el uso de insulina glargina fue superior al de insulina NPH como tratamiento adicional a los antidiabéticos por vía oral para reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), sin mayor riesgo de hipoglucemia nocturna (riesgo relativo [RR]: 1.32; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.09 a 1.59), si bien la reducción de los niveles de HbA_{1c} fue similar en ambos grupos (RR: -0.03%; -0.10 a 0.04). Tampoco hubo diferencias entre estas formas de insulina, en combinación con la prandial, en cuanto a la media de la reducción de la HbA_{1c} o el número de pacientes con DBT2 en los que los niveles de HbA_{1c} fueron adecuados durante el tratamiento. En combinación con los antidiabéticos por vía oral, la diferencia entre la insulina glargina y

la insulina NPH, en cuanto al riesgo de hipoglucemias en general, fue mínima, con una tendencia a menor riesgo en los sujetos que recibieron el primer fármaco (RR: 0.92; IC 95%: 0.84 a 1.001). En los pacientes tratados con insulina glargina, el riesgo de eventos sintomáticos y nocturnos fue significativamente menor (RR: 0.89; IC 95%: 0.83 a 0.96; RR: 0.63; IC 95%: 0.51 a 0.77, respectivamente). El riesgo de hipoglucemia grave fue similar entre los grupos. El uso de insulina glargina en sujetos tratados con insulina basal y en bolos se asoció con menor frecuencia de hipoglucemias nocturnas en comparación con la administración de insulina protamina (RR: 0.77; IC 95%: 0.63 a 0.94), además de verificarse una tendencia a menor riesgo de hipoglucemias graves (RR: 0.22; IC 95%: 0.05 a 1.02). No se hallaron diferencias significativas entre el consumo de insulina glargina e insulina NPH en cuanto al aumento de peso cuando se administró insulina basal y antidiabéticos por vía oral o insulina basal y en bolos, con antidiabéticos por vía oral o sin ellos.

En un estudio se informó mayor satisfacción de los pacientes con el tratamiento con insulina glargina en comparación con insulina NPH como terapia adyuvante de los antidiabéticos por vía oral.

No se detectaron diferencias entre las intervenciones en cuanto al riesgo de efectos adversos o de abandono del estudio por esta causa. En general, la incidencia de efectos adversos fue baja, sin diferencias entre la insulina glargina y la insulina NPH. El riesgo fue similar cuando se administraron insulina basal y antidiabéticos por vía oral o, bien, insulina basal o en bolo, con fármacos por vía oral o sin éstos. La proporción de pacientes tratada con insulina glargina y antidiabéticos por vía oral, en los que los niveles de HbA_{1c} fueron adecuados y no hubo hipoglucemias nocturnas, fue mayor en comparación con la monoterapia con insulinas mixtas (RR: 1.61; IC 95%: 1.22 a 2.13). La intensidad de la reducción en los valores de HbA_{1c} fue mayor en el primer grupo; sin embargo, en otra investigación, los resultados fueron diferentes.

En el metanálisis de estudio se detectó que la insulina glargina fue superior a la insulina mixta. El uso de insulina glargina también se relacionó con menor número de episodios sintomáticos de hipoglucemia, con algunas discrepancias entre los estudios en cuanto a los eventos nocturnos y las hipoglucemias en general, en tanto que no habría diferencia en comparación con la insulina mixta respecto de la frecuencia de eventos graves. La insulina glargina se asoció con menor aumento de peso, se estima que la satisfacción del paciente es mayor, en comparación con el empleo de insulina mixta, y que menos sujetos tratados con la primera abandonan el tratamiento por efectos adversos, en comparación con la insulina mixta cuando se usa como terapia adyuvante de los antidiabéticos por vía oral, pero no frente a la monoterapia con insulina mixta.

La administración de insulina glargina o insulina detemir es similar en cuanto a los niveles de reducción de la HbA_{1c} pero, en un estudio, la primera fue superior respecto del

nivel de reducción $< 7\%$ en la concentración de HbA_{1c} sin eventos de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia fue similar entre los grupos, pero en los pacientes que recibieron insulina glargina se observó mayor aumento de peso; no obstante, la satisfacción de los pacientes, evaluada mediante escalas, fue mayor cuando se administró este último fármaco. El número de individuos que abandonaron el tratamiento en forma precoz fue significativamente menor en el grupo tratado con insulina glargina en comparación con insulina detemir como terapia adyuvante de los antidiabéticos por vía oral (RR: 0.40; IC 95%: 0.24 a 0.69), pero no de la insulina en bolo (RR: 0.54; IC 95%: 0.22 a 1.32).

Discusión y conclusiones

El tratamiento farmacológico de la DBT2 suele comenzar con monoterapia con metformina y, posteriormente, se agregan otros antidiabéticos por vía oral o agonistas inyectables de la GLP-1, pero muchos pacientes son refractarios a la terapia y, eventualmente, requieren la administración de insulina, que comienza como insulina basal inyectable. El perfil farmacocinético y farmacodinámico de la insulina

glargina es adecuado, dado que actúa en forma constante durante 24 horas, con una única aplicación.

Los resultados del presente análisis indicaron que la insulina glargina es una alternativa eficaz y segura, dado que su uso junto con los antidiabéticos por vía oral se asoció con mayor proporción de individuos con niveles adecuados de HbA_{1c} , sin eventos de hipoglucemia, en comparación con la insulina NPH y los antidiabéticos por vía oral. Si bien la insulina mixta, junto con los antidiabéticos por vía oral, parece superior a la insulina glargina en cuanto a la reducción de la HbA_{1c} , la primera se asoció con mayor aumento de peso y mayor riesgo de hipoglucemia sintomática. En los esquemas de insulina basal y en bolo, la insulina glargina parece superior a la insulina detemir en cuanto al porcentaje de individuos con niveles adecuados de HbA_{1c} , sin hipoglucemias, pero los resultados fueron similares cuando se utilizaron los antidiabéticos por vía oral.

Los autores concluyen que, para la mayoría de los resultados evaluados de eficacia y seguridad, el uso de insulina glargina en individuos con DBT2 fue superior, o al menos no inferior, a otras alternativas terapéuticas con insulina.

Tratamiento con Insulina Glargina a Largo Plazo

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
**Long-Term Insulin Glargine Therapy in Type 2 Diabetes Mellitus:
A Focus on Cardiovascular Outcomes**

de

Joseph JJ, Donner TW

integrantes de

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por
Vascular Health and Risk Management
11:107-116, Ene 2015

La insulina glargina se asocia con menor trigliceridemia y menor riesgo de hipoglucemia que la insulina NPH, sólo genera un leve aumento de peso y tiene efecto neutro sobre la presión arterial; se ha probado que no incrementa el riesgo cardiovascular.

Introducción

En los pacientes con diabetes mellitus, la enfermedad cardiovascular representa la causa principal de muerte y, dado que la hiperinsulinemia (observada, incluso, en sujetos sin diabetes con enfermedad coronaria) se ha asociado con los procesos de aterosclerosis, la insulina parece cumplir un papel importante en la aparición y la progresión de este fenómeno. La fisiopatogenia de esta relación es compleja, ya que está favorecida por factores tradicionales de riesgo, como hipertensión arterial, dislipidemia, hiperglucemia, tabaquismo, sedentarismo y obesidad, además de factores de riesgo identificados más recientemente, como citoquinas proinflamatorias, factores de la coagulación, deficiencia de sueño, estrés y estado socioeconómico. El tratamiento de estos factores de riesgo se asoció con menor probabilidad de eventos cardiovasculares, pero muchas veces no se logran los objetivos terapéuticos; en los EE.UU., el 18.8% de los sujetos con diabetes tipo 2 no realiza el control de la presión arterial, los lípidos y la glucemia.

La diabetes tipo 2 se caracteriza por la deficiencia progresiva en la insulina, que implica mayor necesidad de ésta para controlar la hiperglucemia a medida que la enfermedad progresa. La insulina glargina es un análogo basal de la insulina que dura aproximadamente 24 horas.

El objetivo de la presente revisión fue describir la enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2, y el efecto del control de la glucemia y la terapia con insulina sobre este fenómeno, con especial hincapié en el efecto cardiovascular de la insulina glargina.

Diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular

La diabetes tipo 2 se asocia con 2 a 4 veces mayor riesgo de eventos cardiovasculares y 2 veces mayor mortalidad cardiovascular, con una incidencia del 20% a los 7 años de infarto agudo de miocardio (IAM), mortal o no. El control

de la glucemia se relacionó con menor riesgo de eventos cardiovasculares en el seguimiento a largo plazo; en un estudio en que se realizó el seguimiento durante una media de 18 años, el tratamiento se asoció con un 42% de reducción de la incidencia de resultados cardiovasculares graves (incluidos angina o requerimiento de revascularización) y un 57% menor riesgo de IAM, mortal o no, o de accidente cerebrovascular. Estos resultados fueron corroborados en otras investigaciones.

La hemoglobina glucosilada parece ser un buen parámetro para determinar el control adecuado de la glucemia (por cada 1% de reducción en esta variable, el riesgo de eventos microvasculares o macrovasculares disminuye un 21%, el riesgo de muerte por diabetes se reduce un 21% y el riesgo de IAM, un 14%). En varios estudios se evaluó el efecto del control intensivo de la glucemia, pero las tasas de aumento de peso y de hipoglucemia fueron altas, y se detectó mayor mortalidad, posiblemente por el diseño de las investigaciones (inclusión de pacientes de edad avanzada y gran duración del cuadro, objetivos muy bajos de hemoglobina glucosilada y alta prevalencia de enfermedad cardiovascular en el momento del ingreso en el protocolo).

La insulina glargina es un análogo sintético de la insulina basal que dura entre 18 y 26 horas, y precipita en hexámeros a pH fisiológico tras su inyección en el tejido subcutáneo, con disociación lenta en monómeros que son absorbidos hacia la circulación. La farmacocinética de este tipo de insulina implica que la duración de la acción es prolongada, con picos pequeños, por lo que el efecto es mejor que el de la insulina NPH y se asocia con menor riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con esta última. En un estudio de 12 537 individuos que recibieron insulina glargina o tratamiento estándar contra la glucemia por alteración en la tolerancia a la glucosa o en la glucemia en ayunas o, bien, diabetes tipo 2, no se observaron efectos significati-

vos sobre la presión arterial, si bien en otra investigación la exenatida redujo este parámetro tras 26 semanas cuando se la utilizó como terapia adyuvante y en comparación con insulina glargina.

El uso de insulina se relacionó con la reducción de los niveles de colesterol total, del asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) y de los triglicéridos, con efectos mixtos sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad (HDLc). El agregado de insulina glargina al tratamiento con metformina y alguna sulfonilurea se asoció con la reducción significativa del colesterol total y el LDLc (9% y 9.4%, respectivamente), con efectos neutros sobre los triglicéridos y el HDLc; en otro estudio, su uso redujo los niveles de ácidos grasos libres y no modificó significativamente la trigliceridemia o los niveles de colesterol total, LDLc o HDLc. La exenatida parece ser superior a la insulina glargina para mejorar la concentración de LDLc, el colesterol total y la trigliceridemia (en forma no significativa), sin diferencias en cuanto al HDLc.

El agregado de insulina glargina al tratamiento con metformina y una sulfonilurea se acompañó de la reducción del isoprostano, marcador de la peroxidación de lípidos, pero no modificó la concentración de proteína C-reactiva o del inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1. El uso de secretagogos o de análogos de la insulina se asoció con mayor reactividad plaquetaria, y la administración de insulina glargina se relacionó con 1.2 a 1.4 kg adicionales de peso corporal a los 6 meses de tratamiento, y 3.8 a 3.9 kg tras un año, que serían superiores al incremento de peso asociado con la insulina NPH. La hipoglucemia se ha propuesto como uno de los determinantes de la mayor mortalidad cardiovascular asociada con el uso de insulina; su aparición se relacionó con dolor precordial y cambios isquémicos en el electrocardiograma, prolongación del segmento QT (factor de riesgo para arritmias ventriculares), hipertensión arterial y mayores niveles plasmáticos de catecolaminas. También se observa, en ocasiones, hipopotasemia que, junto con las catecolaminas, potencia el efecto arritmogénico de la prolongación del segmento QT.

En un estudio se observó que el antecedente de hipoglucemia grave se asoció con 2.88 veces mayor riesgo de eventos macrovasculares graves y 2.68 veces mayor riesgo de mortalidad cardiovascular. El tratamiento intensivo para controlar la glucemia se relacionó con 3 veces mayor riesgo de hipoglucemia que requiere asistencia: 15.9% contra 5%

en los pacientes que reciben terapia convencional (10.3% y 3.4% de los sujetos en estos grupos, respectivamente, debieron solicitar asistencia médica por esta causa en uno de los estudios). En general, la muerte no aparece inmediatamente luego del episodio de hipoglucemia, pero este representa un factor de predicción asociado en forma significativa con ese evento, casi siempre 12 a 18 meses después (sobre todo, en sujetos susceptibles con diversas comorbilidades). El riesgo de hipoglucemia grave y de hipoglucemia nocturna grave se reduce 46% y 59%, en ese orden, en los pacientes que reciben insulina glargina, pero no queda claro si esto reduce el riesgo cardiovascular en comparación con la insulina NPH.

En un estudio que comparó el uso de insulina glargina con el tratamiento estándar no se hallaron diferencias en las tasas de IAM no mortal, accidente cerebrovascular no letal o muerte por causas cardiovasculares tras una mediana de 6.2 años de seguimiento, pese a que en el grupo tratado con insulina glargina, la tasa de hipoglucemias fue mayor. Algunos parámetros relacionados con el grosor de la capa íntima y media en carótida también parecen mejorar cuando se administra este fármaco. El control de la glucemia reduce el riesgo de retinopatía y de nefropatía, y se dispone de pruebas de que la diabetes sería un factor de riesgo de algunos tipos de cáncer, incluso tras ajustar los resultados por edad y obesidad, en relación con la duración de la enfermedad. En un estudio se observó que el uso de insulina glargina se asoció con mayor riesgo de cáncer, pero este hallazgo fue refutado por investigaciones posteriores.

Conclusiones

Dada la asociación entre la hiperinsulinemia y el riesgo cardiovascular, la administración exógena de esta hormona podría relacionarse con mayor riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes con diabetes tipos 1 y 2, pero en diversos estudios se observó que el control intensivo de la glucemia mejora los resultados cardiovasculares. La hiperinsulinemia sería, entonces, un marcador de resistencia a la insulina, cuadro relacionado con diversos factores de riesgo cardiovascular. La insulina glargina se asocia con menor trigliceridemia y menor riesgo de hipoglucemia (fenómeno vinculado a mayor tasa de eventos cardiovasculares) que la insulina NPH, sólo genera leve aumento de peso y tiene un efecto neutro sobre la presión arterial; además, un estudio demostró que no aumenta el riesgo cardiovascular.

Efectividad de la Insulina Glargina en la Recuperación de la Cetoacidosis Diabética

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

**Effectiveness of Insulin Glargine on Recovery of Patients with Diabetic Ketoacidosis:
A Randomized Controlled Trial**

de

Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A

integrantes de

Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Irán

El artículo original, compuesto por 5 páginas, fue editado por

Journal of Clinical and Diagnostic Research

9(5):OC01-05, May 2015

La combinación de insulina glargina por vía subcutánea con la insulina regular por vía intravenosa disminuye el tiempo de recuperación de la cetoacidosis diabética, aunque no de manera significativa; tampoco aumenta los episodios de hipoglucemia o hipocalemia y disminuye el rebote hiperglucémico.

Introducción

El número de pacientes diabéticos se incrementa a un ritmo tan elevado que se estima que en 2035 alcanzará los 592 millones. En Irán, el 8.43% de las personas entre 20 y 70 años tenía diabetes mellitus (DM) en 2013. Una de las complicaciones más graves de la DM es la cetoacidosis diabética (CD), más frecuente en la DM tipo 1. Es un cuadro grave, que puede ser letal, y que se caracteriza por hiperglucemia, mayor lipólisis a consecuencia de la oxidación descontrolada de los ácidos grasos, el aumento de los cuerpos cetónicos en sangre hasta provocar acidosis metabólica, deshidratación y pérdida de electrolitos.

El tratamiento de la CD incluye la administración de insulina regular de acción rápida (IR), seguida por el empleo de insulina por vía subcutánea. La IR tiene una vida media de pocos minutos y requiere de una bomba de infusión para su empleo durante la hospitalización. Se ha propuesto la combinación de insulinas de acción prolongada, como la insulina glargina (IG), que habitualmente se administra una vez al día y garantiza niveles estables por 24 horas, además de la combinación de la insulina ultra lenta con la de acción rápida, lo que puede facilitar el paso de la IR a la insulina por vía subcutánea y, además, enfrentar eventualidades como la interrupción del funcionamiento de la bomba de infusión. Los autores también sugieren que los pacientes que utilizan insulina glargina o detemir y que tienen CD sean tratados con estas insulinas desde el inicio. El objetivo del estudio fue evaluar el efecto de la combinación de la IG con la IR en la recuperación de los pacientes con CD.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 40 pacientes con diagnóstico de CD atendidos entre marzo de 2013 y enero de 2014 en un hospital

de clínicas de la ciudad de Tabriz, en Irán. Los criterios de inclusión fueron el diagnóstico de CD según los criterios de la *American Diabetes Association*, edad > 12 años y brindar el consentimiento para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron hipotensión sostenida a pesar de haber recibido un litro de solución salina, infarto agudo de miocardio, insuficiencia renal o hepática, la necesidad de cirugía, el embarazo o la negativa a participar. El diagnóstico de laboratorio fue positivo para CD con valores de glucemia mayores de 13.9 mmol/l, de bicarbonato sérico inferiores a 18 mmol/l, de pH menores de 7.3 y cetonemia y cetonuria.

La recuperación de la CD se definió por la disminución de la glucemia hasta menos de 13.9 mmol/l, el aumento del bicarbonato hasta superar los 15 mmol/l y el pH, hasta alcanzar 7.3. Se consideró rebote de hiperglucemia, si la glucemia fue mayor de 10 mmol/l luego de 24 horas del cese de la administración de IR, mientras que se diagnosticó hipoglucemia si la concentración de glucosa fue menor de 3.9 mmol/l.

La cohorte fue distribuida en forma aleatoria en dos grupos de 20 sujetos. El grupo control recibió la IR por infusión intravenosa continua, en tanto que al grupo de intervención se le administró el tratamiento tradicional de 0.4 U/kg de IG por vía subcutánea, dentro de las 3 horas del comienzo de la infusión, dosis que se repitió a las 24 horas hasta que se constató la recuperación de la CD. En ambos grupos se evaluaron la insulina total requerida y el tiempo hasta la recuperación.

El solapamiento de una hora entre la primera inyección de IR por vía subcutánea y la infusión de insulina se tomó en cuenta para regularizar y equiparar los intervalos entre las inyecciones por vía subcutánea. La infusión se detuvo en uno de los siguientes puntos: a las 6, a las 12, a las 18 o a las 24 horas. Durante 24 horas, los pacientes recibieron inyecciones de IR por vía subcutánea en dosis de entre 0.5

o 0.8 U/kg/día, divididas en cuatro dosis (6 a 12 U/6 horas). La glucemia se evaluó antes de cada inyección y, si el valor superaba los 7.9 mmol/l, se añadieron 2 U de insulina por cada 2.2 mmol/l, hasta alcanzar las 12 U.

Se evaluaron las medidas de estadística descriptiva y se aplicaron las pruebas de probabilidad exacta de Fisher y la de chi al cuadrado para variables cualitativas y la de la *t* de Student para las cuantitativas.

Resultados

La CD fue la forma en que la DBT apareció por primera vez en 16 de los 40 casos (7 en el grupo de intervención y 9 en el grupo control). Los factores desencadenantes fueron la falta de adhesión al control diabético y errores en la utilización de la insulina (11 pacientes en el grupo de intervención y 6 en el grupo control). En los 7 pacientes restantes, la CD se desencadenó como consecuencia de una pancreatitis e infecciones diversas, como pielonefritis, neumonías, resfriados y sinusitis, hasta gastroenteritis, en 5 sujetos del grupo control. No se apreciaron diferencias significativas en los resultados de laboratorio en los pacientes con CD.

El tiempo requerido para disminuir la glucemia por debajo del valor de 13.9 mmol/l fue de 5.1 ± 2.1 horas en el grupo de intervención y de 5.2 ± 2.2 horas en el grupo control ($p = 0.88$). Se detectó hipocalemia en 5 y en 4 pacientes, respectivamente. Se informaron 7 episodios de hipoglucemia en 5 pacientes del grupo de intervención y en 4 del grupo control. La dosis media de IR empleada en el primer grupo fue de 84.8 ± 45.6 U frente a 116.5 ± 91.6 U. El volumen de solución utilizada en el grupo de intervención y en el de control fue de 5141.25 ± 1245.76 ml y 5592.5 ± 1335.27 ml, respectivamente. El tiempo requerido hasta la corrección de la acidosis fue de 13.77 ± 6.1 horas en el grupo de intervención y de 16.91 ± 6.49 horas en el grupo control.

En el grupo de intervención se produjeron menos rebotes en la glucemia (1.4 ± 1.04 ; 35%) que en el grupo control (2.05 ± 0.94 ; 51%; $p = 0.046$). El tiempo de hospitalización fue de 5.1 ± 1.88 días en el grupo de intervención y de 5.9 ± 2.19 en el grupo control ($p = 0.225$).

Discusión

La CD es una complicación frecuente en la DBT, principalmente en la DBT tipo 1, que aporta los dos tercios de los pacientes que la presentan. El tratamiento de la CD está basado en la hidratación, la corrección de la hipoglucemia y los desequilibrios electrolíticos. La evolución del tratamiento con insulina ha llevado al empleo de dosis bajas, que se consideran más seguras por su menor asociación con hipoglucemias e hipocalemia.

Muchos estudios compararon diversos esquemas de análogos de la insulina, aplicados por vía subcutánea con la infusión de IR por vía intravenosa. En estos trabajos no se demostró la disminución del tiempo necesario hasta la corrección de la CD, la frecuencia con la que apareció la

hipoglucemia o la cantidad de insulina requerida. Por el contrario, en pocos trabajos se utilizó la insulina de larga duración en la corrección de la CD. En el presente trabajo se incluyeron pacientes que se corresponden por la edad, factores desencadenantes y tipo de DBT con las proporciones respectivas en otros estudios. En un trabajo que combinó la IG con la IR en pacientes pediátricos con CD se encontró una disminución del tiempo necesario hasta la corrección, mientras que en otro estudio no se halló una diferencia significativa. En otros estudios en los que se utilizó IG o insulina detemir se logró la disminución del rebote hiperglucémico 12 horas después de la interrupción de la infusión de IR por vía intravenosa. Otros estudios en los que se comparó el esquema de infusión de IR con otro en el que se administró IG en dosis de 0.3 U/kg por vía subcutánea durante las 2 primeras horas del tratamiento estándar, y donde se pretendió evaluar el tiempo en el que se corrigió el anión gap, no arrojó diferencias significativas.

En el presente estudio no se produjo un incremento en la frecuencia de hipoglucemia o hipocalemia en el grupo tratado con IG, por lo que en opinión de los autores puede considerarse segura. La comparación de la frecuencia de aparición de hipoglucemia entre los pacientes del grupo de intervención y el grupo control no apunta al aumento de la hipoglucemia a consecuencia del agregado de IG. Además, la disminución en el tiempo requerido para corregir la CD no alcanzó significación estadística (13.77 horas en el grupo de intervención frente a 19.91 horas en el grupo el control). Los autores señalan que los valores de pH fueron más bajos que los informados previamente. Las diferencias en el tiempo de recuperación pueden ser explicadas, según los autores, por el tamaño distinto de la muestra. El tiempo de hospitalización no difirió entre los dos grupos de estudio.

Algunas de las limitaciones del presente estudio fueron el tamaño de la muestra, que la asignación no se realizó a ciegas y que no se empleó placebo.

Conclusiones

El agregado de IG al régimen de tratamiento para la CD puede reducir el tiempo de recuperación en 3.1 horas, que no difiere significativamente del grupo tratado con el esquema habitual; tampoco reduce los tiempos de hospitalización. La combinación con IG no provoca el incremento de los episodios de hipoglucemia o hipocalemia. El esquema que incluye a la IG disminuye los rebotes de hiperglucemia 24 horas después de la interrupción de la infusión de IR por vía intravenosa.

Los resultados no respaldan la suposición de que la IG puede contribuir a acortar los tiempos de recuperación de una CD en el grupo de intervención. En opinión de los autores, el tamaño pequeño de la muestra y la atención intensiva recibida por ambos grupos puede explicar este resultado. En este sentido, proponen repetir el estudio con una muestra mayor.

Perfil de Seguridad de los Análogos de Insulina en el Embarazo

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Safety of Insulin Analogs During Pregnancy: A Meta-Analysis

de
Lv S, Wang J y Xu Y

Integrantes de
Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou, China

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por
Archives of Gynecology and Obstetrics
292(4): 749-756, Oct 2015

La utilización de análogos de la insulina durante el embarazo no se asocia con el aumento de las complicaciones maternas o fetales, a excepción de la insulina lispro, que está relacionada con mayor incidencia de neonatos con alto peso al nacer y grandes para la edad gestacional.

Introducción

La hiperglucemia materna se asocia con una tasa elevada de complicaciones neonatales, que incluyen peso elevado al momento del nacimiento, incremento del número de cesáreas y mayor riesgo de hiperglucemia neonatal.

La insulina es el hipoglucemiante preferido durante el embarazo, pero tiene algunas limitaciones, como la hipoglucemia o las fluctuaciones glucémicas. Los análogos de la insulina demostraron resultados conflictivos cuando se utilizaron en la diabetes (DBT) pregestacional y gestacional. Por ejemplo, algunos autores informaron neonatos grandes para la edad gestacional (GEG) y con alto peso al nacer con el uso de insulina lispro. Existe poca información acerca de la seguridad de los análogos de la insulina durante el embarazo, debido a que la mayoría son estudios retrospectivos pequeños con resultados diversos.

El objetivo de los autores de este metanálisis fue investigar el papel de los análogos de la insulina de acción rápida (aspártica y lispro) y de acción prolongada (glargina y detemir) en el embarazo. Además, analizaron si el uso de los análogos de la insulina se asocia con resultados adversos y proveyeron datos del tratamiento clínico de la DBT durante la gestación.

Métodos

Los autores seleccionaron estudios prospectivos, retrospectivos y aleatorizados que evaluaron mujeres con DBT pregestacional o gestacional, tratadas con insulina regular, NPH o con análogos de la insulina (aspártica, lispro, glargina o detemir) y en los que se describieron los resultados maternos y fetales, tanto en el grupo control como en el experimental. A su vez, fueron excluidos los estudios que no suministraron datos en seres humanos, que no especi-

ficaron el inicio y la duración del tratamiento con análogos de la insulina y que no estaban publicados en inglés.

Resultados

De los 24 trabajos incluidos, que en conjunto comprendían 3734 participantes, 9 estudios de observación usaron insulina lispro, 5 ensayos aleatorizados emplearon insulina aspártica, 8 estudios de observación utilizaron insulina glargina y un estudio de observación y uno aleatorizado usaron insulina detemir.

Metanálisis de estudios que utilizaron insulina lispro

Un total de 1561 mujeres con DBT pregestacional y gestacional fue tratado con insulina lispro ($n = 452$) o insulina regular ($n = 1089$). Las características basales de las mujeres en cuanto a la edad (diferencia media ponderada [DMP]: 0.34, intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: -0.27 a 0.95), la duración de la DBT (DMP: -0.23, IC 95%: -1.33 a 0.87) y los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) al momento de la concepción (DMP: -0.07, IC 95%: -0.29 a 0.15) fueron similares en ambos grupos. Las participantes del grupo de insulina lispro tuvieron un índice de masa corporal (IMC) menor (DMP: -1.16, IC 95%: -1.91 a -0.42, $I^2 = 84\%$). En cuanto a los resultados neonatales, se observó menor incidencia de ictericia con el uso de insulina lispro en comparación con la insulina regular (riesgo relativo [RR]: 0.63, IC 95%: 0.44 a 0.90). Sin embargo, la utilización de insulina lispro se asoció con una incidencia significativamente mayor de neonatos GEG (RR: 1.42, IC 95%: 1.20 a 1.69) y con mayor número de niños con alto peso al nacer (DMP: 116.44, IC 95%: 28.78 a 204.11).

En el análisis de datos, los autores no encontraron relación entre el uso de insulina lispro y mayor incidencia

de hipoglucemia neonatal, malformaciones congénitas, internación en la unidad de cuidados intensivos (UCI), cesáreas, síndrome de distrés respiratorio (SDR), macrosomía, partos prematuros o nacidos muertos. En cuanto a los resultados maternos, se observó menor riesgo de hipoglucemia materna grave con el uso de insulina lispro (RR: 0.33, IC 95%: 0.12 a 0.89). No hubo diferencias significativas entre las tasas de preeclampsia e hipertensión inducida por el embarazo entre el grupo que utilizó insulina lispro y el grupo control.

Metanálisis de estudios que utilizaron insulina aspártica

Seis de los estudios fueron aleatorizados, con un total de 1143 mujeres con DBT pregestacional o gestacional tratadas con insulina aspártica (n = 567) o regular (n = 516). Las características basales de las pacientes fueron similares en cuanto a la edad (DMP: -0.2, IC 95%: -0.72 a 0.32), el IMC (DMP: 0.27, IC 95%: -0.16 a 0.71) y la HbA_{1c} inicial (DMP: -0.09, IC 95%: -0.12 a 0.05) al ingreso. El riesgo de macrosomía (RR: 0.81, IC 95%: 0.42 a 1.58) y la tasa de cesáreas (RR: 1.00, IC 95%: 0.92 a 1.08) no fueron mayores con el uso de insulina aspártica en comparación con la insulina regular.

Metanálisis de estudios que utilizaron insulina glargina

Se analizaron 8 estudios que incluyeron a 702 mujeres con DBT pregestacional o gestacional tratadas con insulina glargina (n = 331) o NPH (n = 371). Las características basales de las mujeres fueron similares en cuanto a la edad (DMP: -1.24, IC 95%: -1.86 a -0.61), la duración de la DBT (DMP: 1.15, IC 95%: 0.71 a 1.60), el IMC (DMP: -0.52, IC 95%: -1.80 a 0.76) y la HbA_{1c} inicial (DMP: -0.15, IC 95%: -0.54 a 0.23). Con respecto a los resultados neonatales, se analizaron los datos según fuera DBT pregestacional o gestacional y no se hallaron diferencias significativas en el peso al nacer entre ambos grupos (insulina glargina y NPH) (DMP: 9.98, IC 95%: -22.62 a 42.58). En general, no hubo relación entre el uso de insulina glargina y el aumento de las tasas de hipoglucemia neonatal, internación en UCI, SDR, ictericia neonatal, neonatos GEG, partos prematuros, malformaciones o macrosomía. Los resultados señalaron que la insulina glargina se asoció con una tendencia a la reducción de los riesgos, pero sin diferencias significativas (RR: 0.39, IC 95%: 0.11 a 1.40). En ambos grupos, la tasa de hipertensión arterial inducida por el embarazo, la preeclampsia y la distocia de hombros fue similar.

Metanálisis de estudios que utilizaron insulina detemir

Se analizaron 2 estudios, uno aleatorizado y otro de casos y controles, que incluyeron a un total de 326 mujeres tratadas con insulina detemir (n = 160) o NPH (n = 166). No se observó aumento del riesgo de neonatos GEG (RR:

0.85, IC 95%: 0.67 a 1.08) ni de hipoglucemia neonatal (RR: 0.76, IC 95%: 0.43 a 1.34).

Discusión

Se describió una tasa menor de hipoglucemia materna grave con insulina lispro, en comparación con la insulina regular, que puede atribuirse a su acción y metabolismo rápidos. Los autores analizaron 9 estudios de observación, pero no incluyeron suficientes estudios aleatorizados.

En general, no se hallaron diferencias significativas en cuanto a las características basales de las pacientes (edad, IMC y duración de la DBT) entre ambos grupos. Se halló una HbA_{1c} menor con el uso de insulina lispro, pero no fue una diferencia significativa. Además, el IMC fue menor cuando con el uso de insulina lispro, respecto del grupo control.

Se halló un aumento significativo del número de neonatos con alto peso al nacer y GEG; según señalan los autores, posiblemente el peso esté relacionado con el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF), presente en la placenta, que incrementa el crecimiento fetal, ya que se ha afirmado que el IGF y su receptor serían mayores en los neonatos GEG. Otros grupos revelaron que la insulina lispro tiene mayor afinidad por el receptor del IGF-1 que la insulina regular. Asimismo, la insulina lispro tiene cierta homología con el IGF-1, lo que estimula el crecimiento neonatal con el uso de insulina lispro en embarazadas. Sin embargo, otros autores afirmaron que las dosis habituales utilizadas de insulina lispro no atraviesan la placenta. Algunos investigadores no encontraron asociación entre el uso de insulina lispro durante el embarazo y mayor riesgo de eventos adversos.

En cuanto a la insulina aspártica, en el análisis se incluyeron 8 estudios aleatorizados; los eventos adversos durante el embarazo aún no son claros, a excepción de la macrosomía y la tasa de cesáreas, que no tuvieron mayor incidencia significativa en comparación con el grupo control. La insulina aspártica tiene una afinidad similar por el receptor del IGF-1 que la insulina regular, a diferencia de la lispro. A pesar de esto, no se identificó un incremento del riesgo de macrosomía con el uso de insulinas lispro y aspártica durante el embarazo.

Los resultados de la administración de insulina lispro podrían atribuirse a otros factores que afectan el crecimiento fetal, como el tabaquismo, pero estos factores no fueron incluidos en los estudios analizados. Ciertas guías para el tratamiento de la DBT gestacional, así como las sociedades de endocrinología, plantean que es seguro el uso de insulinas lispro y aspártica durante el embarazo y recomiendan cambiar de insulina regular a los análogos de acción rápida en las mujeres con DBT que buscan lograr un embarazo. La insulina aspártica no parece influir negativamente en el desarrollo fetal.

En los 8 estudios de observación que analizaron el empleo de insulina glargina no se describió el aumento en la incidencia de complicaciones ni en la DBT pregestacional o en la gestacional. Tampoco se detectaron diferencias sig-

nificativas entre la insulina glargina y la regular en cuanto al riesgo de neonatos GEG y con alto peso al nacer, como se había descrito en estudios previos; como ya se señaló, la insulina glargina no atraviesa la barrera placentaria.

En relación con la insulina detemir, no se observaron diferencias significativas en cuanto al riesgo de hipoglucemia fetal o neonatos GEG, en comparación con la insulina NPH.

La *American Association of Endocrinology* recomienda continuar con los análogos de insulina de acción prolongada en las mujeres diabéticas que quedan embarazadas y que, hasta entonces, habían sido controladas eficazmente con insulina detemir o glargina. Sin embargo, la *Food and Drug Administration* no aprobó el uso de insulina glargina en em-

barazadas, a diferencia de la *European Medicines Agency*.

El análisis tuvo las siguientes limitaciones: la inclusión de un número pequeño de estudios, la mayoría de observación, y el hecho de no considerar ciertos factores que pueden influir en las complicaciones del embarazo, como el nivel socioeconómico, la raza, el aumento de peso materno durante la gestación, etcétera.

En conclusión, los autores no observaron aumento de las complicaciones relacionadas con el embarazo con el uso de las insulinas aspártica, glargina y detemir. El uso de insulina lispro se asoció con tasas bajas de ictericia neonatal e hipoglucemia materna grave y un riesgo algo mayor de neonatos GEG y con alto peso al nacer. Los resultados deben verificarse con estudios aleatorizados de alta calidad.

El Tratamiento Intensivo con Insulina Glargina Mejora el Control Glucémico sin Producir Aumento de Peso

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Treatment Intensification with Insulin Glargine in Patients with Inadequately Controlled Type 2 Diabetes Improves Glycaemic Control with a High Treatment Satisfaction and no Weight Gain

de

Riebenfeld D, Spirk D, Lehmann R y colaboradores

integrantes de

UniversitätsSpital Zürich, Zurich, Suiza y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 10 páginas, fue editado por

Swiss Medical Weekly

145:1-10, Mar 2015

En individuos con diabetes tipo 2 con mal control de la glucemia, el uso de insulina glargina durante 6 meses, aplicada mediante dispositivos de fácil uso, además de medidas de educación sobre la enfermedad, se asocia con una mejoría clínicamente importante en el control de la glucemia sin aumento considerable del peso corporal.

Introducción

Se estima que en 2010 había 285 millones de personas en el mundo con diabetes tipo 2 (DBT2), y que para 2030 habrá 439 millones, debido a la prevalencia cada vez mayor de esta enfermedad en los adultos jóvenes y los adolescentes en varias regiones del planeta. La prevalencia de este cuadro en Suiza es del 5.7% al 7%, por lo que 500 000 personas en ese país están afectadas.

En las personas con DBT2, la hiperglucemia favorece el riesgo de enfermedad cardiovascular, incluido el infarto agudo de miocardio (IAM), y el de accidente cerebrovascular (ACV), amputación de los miembros inferiores y complicaciones microvasculares. En más de dos tercios de los pacientes, la concentración de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es $> 6.5\%$, lo que se asocia con complicaciones considerables a largo plazo y altos costos sobre el sistema de salud. En los individuos en quienes las intervenciones sobre el estilo de vida y los fármacos por vía oral contra la diabetes no son eficaces para reducir los niveles de HbA_{1c} , se sugiere administrar insulina basal, en especial si la glucemia en ayunas es alta. El buen control de la glucemia se asocia con menor riesgo de complicaciones relacionadas con la diabetes; en la actualidad se recomienda que el objetivo de HbA_{1c} sea entre 6% y 8%.

Se ha probado que el uso de insulina glargina, un análogo de la insulina basal, en pacientes sin control adecuado de la diabetes, es eficaz para que los niveles de HbA_{1c} sean menores del 7%, con ventajas en comparación con otros tipos de insulina. Para el tratamiento eficaz se deben considerar factores como la adhesión terapéutica, que en parte depende del miedo de los pacientes a las inyecciones, y la hipoglucemia, por lo que se sugiere utilizar dispositivos de uso fácil para mejorar la satisfacción de los individuos.

La educación sobre los métodos de control personal de la enfermedad es importante para centrar la atención en los pacientes, incluidas sus necesidades y capacidades.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la eficacia de la terapia con insulina glargina durante 6 meses sobre el control de la glucemia (evaluada mediante la HbA_{1c} y la glucemia en ayunas) y los cambios de peso en pacientes con DBT2, además de conocer la satisfacción de los pacientes.

Métodos

Se realizó un estudio prospectivo y de observación en el que 72 médicos que trabajan en atención primaria, en Suiza, incluyeron a pacientes mayores de 18 años con DBT2 y mal control de la enfermedad (HbA_{1c} mayor del 7%) a pesar del tratamiento con antidiabéticos por vía oral o con insulina. Se administró insulina glargina en dispositivos de aplicación rápida, y se sugirió a los médicos que ofrecieran educación a los pacientes sobre la administración adecuada del fármaco y las intervenciones concomitantes en el estilo de vida. No se realizó un seguimiento constante del tratamiento, excepto por una primera consulta y otra tras 6 meses, además de las consultas de rutina que los médicos indicaron.

Al comienzo del estudio se consignaron datos demográficos, signos vitales, determinación de lípidos, antecedentes personales, complicaciones de la diabetes, enfermedades concomitantes, tratamientos previos contra esa enfermedad y dosis indicadas de glargina, además de HbA_{1c} y glucemia en ayunas, que se repitieron a los 6 meses para evaluar la eficacia; se registraron, además, las dosis iniciales, el esquema de titulación y la dosis final de esta hormona. Se evaluó la presencia de efectos adversos y la satisfacción de los pacientes (para esta última se usó una escala de tipo

Likert de 4 puntos, desde insatisfacción considerable hasta satisfacción considerable) en entrevistas y cuestionarios.

Para el análisis estadístico se utilizó la regresión lineal múltiple con corrección de Bonferroni y la prueba de chi al cuadrado.

Resultados

De 327 pacientes incluidos, 12 no regresaron a la consulta de seguimiento y 9 interrumpieron el tratamiento por comorbilidades, decisión propia, falta de adhesión o intervalo corto de seguimiento; se excluyeron 6 pacientes por presentar niveles de HbA_{1c} por debajo de 7% en la consulta inicial.

La media del número de pacientes controlados en cada institución fue de 4.4, la media de edad fue de 62.2 ± 11.4 años (entre 17 y 92), 27% eran fumadores, el índice de masa corporal fue de 29.7 ± 5.4 (entre 17 y 56), la media de la presión arterial sistólica fue de 139 ± 14 mm Hg y la de la presión arterial diastólica, de 83 ± 9 mm Hg; la media de la concentración plasmática de triglicéridos y colesterol asociado con lipoproteínas de alta (HDLc) y de baja (LDLc) densidad fue de 2.52 ± 1.36; 1.18 ± 0.62 y 3.23 ± 1.13 μmol/l, respectivamente.

El promedio de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de diabetes fue de 7.3 ± 6.3 años, y en 33.7%, 26%, 7%, 1.6%, 21.3%, 21% y 12.1% de los casos había microalbuminuria, enfermedad coronaria (con 9.2% de IAM), enfermedad arterial periférica, ACV, neuropatía, nefropatía y retinopatía, en ese orden.

En la primera consulta, el 89.9% de los pacientes recibía un antidiabético o más por vía oral (40% recibía sulfonilureas, en comparación con 27.6% en la última consulta) y 14.9%, insulina. El tratamiento con insulina glargina comenzó con dosis de 10 UI o 0.2 unidad por kg (en 61.95% y 26.7% de los casos, respectivamente), con un 11.4% de los pacientes que requirieron dosis iniciales mayores (media de 16.5 ± 8.6 UI, sobre todo los sujetos que ya recibían insulina). En el 71.1% de los casos, un médico indicaba la titulación de la insulina glargina, con ajustes semanales (73% de los casos) o, bien, cambios de 2 U cada 3 días (18.4%), y tras 6 meses había concluido en el 72.4% de los pacientes.

En los sujetos con titulación completa, los niveles de HbA_{1c} fueron menores en comparación con quienes no la habían finalizado; el ajuste de dosis se basó en los valores de glucemia en ayunas en los 2 días previos a un control semanal o, bien, se aumentó la dosis 2 U cada 3 días si la glu-

cemia en ayunas era superior a la buscada. El esquema de titulación no se relacionó con diferencias en la HbA_{1c}, pero cuando un médico llevó a cabo esta tarea, la concentración de la proteína fue algo mayor que cuando lo hacían los pacientes. La media de la dosis diaria de glargina fue de 27.7 ± 14.3 U, y la media de la duración del tratamiento, de 178 ± 56 días en la evaluación final; la proporción de individuos que recibían, además, antidiabéticos orales se mantuvo estable durante el período de estudio (89.9 al inicio y 88.9 al final de la intervención).

En el 96.2% de los casos se educó en el control personal de la diabetes, y este proceso lo llevaron a cabo los médicos, expertos en diabetes, expertos en dieta o psicoterapeutas (95.4%, 37.3%, 28.1% y 1%, respectivamente), o combinaciones de ellos; en la consulta final, el patrón de apoyo educativo fue similar.

En el análisis por protocolo se observó que la media de HbA_{1c} se redujo de 8.9 ± 1.6% a 7.3 ± 1% entre la primera y la última consulta (-1.6 ± 1.7%; p < 0.0001), con correlación con el grupo etario (9.5 ± 1.8% en pacientes de hasta 49 años y 8.65 ± 1.45% en los 70 años en adelante), y la media de la glucemia en ayunas se redujo de 10.9 ± 4.5 mmol/l a 7.3 ± 1.8 mmol/l (-3.6 ± 4.6; p < 0.0001). La proporción de individuos con niveles de HbA_{1c} ≤ 7% aumentó de 3% a 45.3% (p < 0.0001), y la de pacientes con glucemia en ayunas ≤ 7 mmol/l, de 9.2% a 50.7% (p < 0.0001) al finalizar el estudio, con niveles estables de peso corporal (de 85.4 ± 17.2 kg a 85 ± 16.5 kg; p = 0.11). Sólo un paciente informó hipoglucemia y no hubo casos de otros efectos adversos relacionados con el tratamiento. En total, el 92.7% de los médicos tratantes y el 96.3% de los pacientes estaban satisfechos o muy satisfechos con la insulina glargina, y el 99% de los pacientes dijo estar satisfecho con los dispositivos de aplicación fácil.

Discusión y conclusiones

En este estudio prospectivo y de observación de una cohorte grande de pacientes con DBT2, sin control adecuado, tratados en atención primaria, se utilizó insulina glargina durante 6 meses mediante dispositivos de aplicación fácil, además de medidas de educación sobre la enfermedad. Estas intervenciones se asociaron con una mejoría clínicamente importante en el control de la glucemia (HbA_{1c} y glucemia en ayunas), sin aumento considerable del peso corporal. La mayoría de los pacientes y de los médicos manifestaron que estaban satisfechos con el tratamiento.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2016
www.siic.salud.com

Investigación+Documentación S.A.

Edificio Calmer, Avda. Belgrano 430
(C1092AAR),
Buenos Aires, Argentina
Tel.: +54 11 4342 4901
i+d@siic.salud.com
www.siic.info

Los textos de este fascículo han sido seleccionados de la base de datos SIIC *Data Bases* por el Laboratorio Montpellier.

Los resúmenes fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben.

Trabajos Seleccionados es una publicación de la editorial Investigación+Documentación S.A., registrada a su nombre.

Los conceptos expresados en los resúmenes son de exclusiva responsabilidad de los autores de los artículos fuente, no implicando en modo alguno que coincidan con las opiniones del Laboratorio Montpellier ni de SIIC, quienes declinan toda la responsabilidad por las interpretaciones que pudieran derivarse de su lectura.

Colección **Trabajos Seleccionados**, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11723.