

Colección TRABAJOS SELECCIONADOS

SERIE **DIABETES MELLITUS**

Insulina Glargina

***La Insulina Glargina en Pacientes Diabéticos
con Mal Control de la Glucemia***

Postgraduate Medicine 126(3):111-125, May 2014. Pág. 3

***Tratamiento Precoz con Insulina Glargina
en la Diabetes Mellitus Tipo 2***

Diabetes Therapy, Feb 2016. Pág. 5

Beneficios de la Insulina Glargina frente a la Insulina NPH

Acta Diabetológica, Abr 2016. Pág. 7

***Predictores de Hipoglucemia durante el Tratamiento con
Insulina Glargina vs. Tratamiento Estándar en el Estudio ORIGIN***

Diabetes Care 38(1):22-28, Ene 2015. Pág. 10

Análisis Comparativo entre Insulina Glargina e Insulina Detemir

Biomédica 35:204-211, 2015. Pág. 13



La Insulina Glargina en Pacientes Diabéticos con Mal Control de la Glucemia

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo
**Influence of Baseline Glycemia on Outcomes with Insulin Glargine Use
in Patients Uncontrolled on Oral Agents**

de
Banerji M, Baron M, Gao L, Blonde L

integrantes de
SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, EE.UU.

El artículo original, compuesto por 15 páginas, fue editado por
Postgraduate Medicine
126(3):111-125, May 2014

El estudio reveló que la insulina glargina, en comparación con otros tratamientos, produjo mayores descensos de la hemoglobina glucosilada, de la glucemia en ayunas y de las probabilidades de lograr un nivel de hemoglobina glucosilada $\leq 7\%$, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia o de incremento de peso.

Introducción y objetivos

El control adecuado de la glucemia en los pacientes diabéticos disminuye la incidencia de complicaciones a largo plazo. Los estudios tanto prospectivos como retrospectivos y los metanálisis confirman esta hipótesis, para las complicaciones microvasculares y para las complicaciones macrovasculares. La optimización del control glucémico en los pacientes que no lo obtuvieron con los hipoglucemiantes orales (HGO) es una tarea difícil. Se recomienda individualizar en cada caso el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) ideal, así como la estrategia para lograrlo.

Hay diferentes alternativas terapéuticas para los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), pero son escasos los estudios que comparan estas diferentes estrategias en grupos similares de pacientes. Esta información comparativa es de interés para los enfermos, los médicos y los sistemas de salud, sobre todo cuando el tratamiento indicado no logra mantener un control adecuado de la glucemia. Dado que la DBT2 es una enfermedad progresiva, la mayor supervivencia global de la población llevará a un aumento de las complicaciones a largo plazo.

Los autores del estudio agruparon datos de pacientes con DBT2 que no habían recibido insulina, tratados con un esquema terapéutico con por lo menos un HGO, pero que presentaban un nivel subóptimo de control de la glucemia (definido como $HbA_{1c} > 7\%$). Se comparó el efecto de añadir insulina glargina al tratamiento con HGO con opciones terapéuticas alternativas, que incluyeron intensificación del tratamiento con HGO, intervenciones sobre el estilo de vida y agregado de insulina NPH, premezclada o lispro. No se incluyeron en este estudio los nuevos antidiabéticos, como los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 o los inhibidores del transportador 2 de sodio y glucosa. Se comparó el logro de las metas del nivel de glucemia, el riesgo de hipoglucemia y la frecuencia de eventos hipoglucémicos entre los grupos de tratamiento.

Pacientes y métodos

Los datos para el análisis se tomaron de la base de datos de estudios clínicos sobre insulina glargina en pacientes con DBT2, llevados a cabo por el laboratorio Sanofi entre 1997 y 2007. Se identificaron 63 ensayos clínicos controlados y aleatorizados. Se requería que éstos fueran prospectivos, tuvieran una duración de por lo menos 24 semanas e incluyeran pacientes adultos con DBT2 que no hubieran recibido insulina, en tratamiento con un esquema estable de HGO y con control subóptimo de la glucemia. La insulina glargina se administró en una dosis diaria, de acuerdo con un algoritmo de dosificación predefinido. La meta en estos estudios fue lograr una glucemia en ayunas ≤ 100 mg/dl. Todos los estudios considerados cumplieron los requisitos de buenas prácticas clínicas y los principios de la Declaración de Helsinki.

Nueve estudios cumplieron los criterios de selección. Se juzgó que sus poblaciones eran homogéneas. Luego de combinar los datos, quedó un grupo de tratamiento con insulina glargina ($n = 1462$) frente a un grupo de tratamiento alternativo ($n = 1476$). Los criterios principales de valoración fueron el porcentaje de pacientes que lograban niveles de $HbA_{1c} \leq 7\%$ en la semana 24, la variación del nivel de HbA_{1c} , la variación de la glucemia en ayunas, la incidencia de hipoglucemia y la tasa de eventos adversos. Las características demográficas basales de los pacientes se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado y la prueba de la *t* de dos colas. La variación del peso, del índice de masa corporal (IMC), del nivel de la HbA_{1c} y de la glucemia en ayunas, entre el final del estudio y su inicio, se analizó con un modelo de ANCOVA. El nivel ideal de HbA_{1c} no debía superar el 7%. La frecuencia de obtención de los objetivos entre los grupos se comparó con la prueba de Cochran-Mantel-Haenszel. Los *odds ratio* (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se estimaron por regresión logística. En todos los estudios, los pacientes fueron provistos de equipos para au-

tocontrol de la glucemia. Se registraron todos los episodios compatibles con hipoglucemia. Respecto de esta última, se calculó la incidencia, la tasa de eventos por paciente/año, el total de hipoglucemia nocturna y la hipoglucemia grave (< 36 mg/dl), y se compararon estas variables entre los grupos mediante ANOVA. La eficacia y la seguridad también se compararon entre los grupos, con estratificación en subgrupos, de acuerdo con el nivel de HbA_{1c} .

Resultados

En total, 1462 pacientes recibieron insulina glargina y 1476 conformaron el grupo de control. Los datos demográficos de todos los grupos fueron comparables, así como los niveles de HbA_{1c} inicial, la glucemia en ayunas, el peso y el IMC. La media de edad fue de 57 años, 56% eran varones, 84% eran blancos, la duración promedio de la diabetes fue de 8.6 años y el nivel promedio de HbA_{1c} al inicio fue de 8.7%. La mayoría de los pacientes (72.5%) recibían un esquema estable de dos o tres HGO. El agregado de insulina glargina se asoció con un descenso más marcado de HbA_{1c} , en comparación con los datos combinados de los otros tratamientos (cambio promedio ajustado: $-1.7\% \pm 0.02\%$ contra $-1.5\% \pm 0.02\%$; $p < 0.001$). Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo asignado a insulina glargina lograron el nivel buscado de HbA_{1c} , frente a los otros grupos (esta diferencia fue significativa frente a los grupos con HGO o con cambios en el estilo de vida, pero no lo fue respecto de las otras insulinas). La tasa de eventos para hipoglucemia fue significativamente menor en el grupo tratado con insulina glargina, tanto en comparación con los resultados combinados (insulina glargina: 6.85 eventos; todos los grupos: 9.69 eventos; $p = 0.001$), como con cada grupo de tratamiento con otros tipos de insulina.

Globalmente, la insulina glargina logró reducciones de la glucemia en ayunas significativamente mayores que los otros grupos combinados. El efecto sobre el peso corporal fue similar entre el grupo de insulina glargina y los otros grupos combinados. El grupo que recibía insulina glargina tuvo un ligero aumento de peso ($+0.6 \pm 0.3$ kg), frente al grupo con cambios en el estilo de vida, que tuvo un descenso de peso (-2 ± 0.3 kg; $p < 0.001$). El aumento de peso en el grupo de insulina glargina no fue significativamente diferente del de los otros grupos con insulina o de los grupos con intensificación del tratamiento con HGO.

Discusión y conclusiones

El deterioro del control glucémico en los pacientes con DBT2, a pesar del tratamiento con HGO, representa un verdadero desafío para los pacientes y para los médicos por igual. Hay consenso de que el tratamiento debe ser intensificado para lograr niveles de $HbA_{1c} \leq 7\%$ o aun $\leq 6.5\%$. Sin embargo, todas las decisiones terapéuticas deben hacer un balance entre la eficacia y la seguridad. Las alternativas de

tratamiento y sus metas terapéuticas deben ser individualizadas para cada paciente, pero los datos objetivos para apoyar estas decisiones son escasos. La decisión de iniciar la insulino-terapia puede ser particularmente difícil para los médicos.

En este estudio, los investigadores compararon la eficacia y el potencial hipoglucemiante de la insulina glargina frente a otras opciones, que incluyeron otros tipos de insulina y la intensificación del tratamiento con HGO. Se hicieron subanálisis de la obtención de los objetivos y del potencial hipoglucémico de acuerdo con la estratificación según el nivel inicial de HbA_{1c} . Esta comparación es importante, porque habitualmente se pospone el inicio del tratamiento con insulina hasta que el paciente presenta niveles muy altos de HbA_{1c} , con la idea de que la relación riesgo/beneficio favorece siempre a los tratamientos no insulínicos. El análisis de los datos del estudio reveló que la insulina glargina, en comparación con otros tratamientos, se asoció con mayores descensos de la HbA_{1c} y de la glucemia en ayunas, y demostró mayores probabilidades de lograr un nivel de $HbA_{1c} \leq 7\%$, sin aumentar el riesgo de hipoglucemia o de incremento de peso. La superioridad de la insulina glargina se mantuvo después de estratificar a los pacientes de acuerdo con el nivel inicial de HbA_{1c} .

El agregado de insulina glargina fue más eficaz para disminuir el nivel de HbA_{1c} que las intervenciones sobre el estilo de vida y que la intensificación del tratamiento con HGO, pero con mayor riesgo de episodios hipoglucémicos. En comparación con otras insulinas, la insulina glargina tuvo una eficacia similar para lograr el nivel óptimo de HbA_{1c} , pero con menor riesgo de hipoglucemia.

Los autores consideran que una de las fortalezas del estudio fue la capacidad de combinar los datos de una gran cohorte de pacientes pertenecientes a una población relativamente homogénea. El análisis de datos combinados comparte varias características comunes con el metanálisis, aunque este último hace mayor uso de los datos resumidos (media, desviación estándar, error estándar, etc.), mientras que el análisis de datos combinados utiliza los datos originales, lo que lo hace ideal para llevar a cabo análisis de regresión y de factores de riesgo.

La mayor limitación del estudio fue que los datos correspondieron a las primeras 24 semanas de tratamiento, lo que puede reflejar sólo diferencias a corto plazo. Una limitación adicional fue que no incluyó comparaciones con otras preparaciones de insulina basal (por ejemplo, insulina detemir) ni con los nuevos hipoglucemiantes, como la liraglutida y la exenatida.

En conclusión, los resultados del estudio apoyan la recomendación de iniciar la insulino-terapia con una insulina basal, como la glargina. Las recomendaciones actuales señalan la importancia de lograr un nivel de $HbA_{1c} \leq 7\%$ en el enfermo diabético y de replantear los tratamientos cuando las metas no se logran en un plazo de tres meses.

Tratamiento Precoz con Insulina Glargina en la Diabetes Mellitus Tipo 2

Resumen objetivo elaborado por el Comité de Redacción Científica de SIC sobre la base del artículo
Early Treatment with Basal Insulin Glargine in People with Type 2 Diabetes: Lessons from ORIGIN and Other Cardiovascular Trials

de
Hanefeld M, Monnier L, Schnell O, Owens D
integrantes de
Study Centre Professor Hanefeld, Dresden, Alemania

El artículo original fue editado por
Diabetes Therapy
Feb 2016

En este artículo se evaluó la base racional de la eficacia, la seguridad y la aplicabilidad de la terapia precoz con insulina, específicamente insulina glargina, en las personas con diabetes mellitus tipo 2.

Introducción

En las últimas décadas se observó un incremento a nivel mundial, tanto de prediabetes como de diabetes mellitus tipo 2 (DBT2) y de sus complicaciones asociadas, principalmente enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte prematura. En efecto, la DBT2 incrementa en 2 a 4 veces la probabilidad de presentar ECV, que es la principal causa de muerte vinculada con la enfermedad. Las complicaciones microcardiovasculares como retinopatía, nefropatía y neuropatía también generan una importante morbilidad y aumentan la carga asociada con la enfermedad. La metformina, junto con las modificaciones en el estilo de vida, se recomienda como terapia de primera línea en las normas internacionales, aunque sus efectos no parecen ser sostenidos tanto para reducir la incidencia de DBT2 en las personas con intolerancia a la glucosa como para evitar la progresión de la enfermedad en aquellas con diagnóstico reciente de DBT2. Se estima que cuando se realiza el diagnóstico de DBT2 ya hay una pérdida de la función de las células beta del 50%. La pérdida de las células beta y la alteración en la secreción de la insulina cumplen un papel central en la progresión de la disglucemia a la prediabetes y a la diabetes manifiesta. El comienzo de la terapia intensificada con insulina en el momento del diagnóstico de DBT2 con el fin de alcanzar la normoglucemia demostró revertir la glucotoxicidad, con una recuperación de la función residual de las células beta. El objetivo de este artículo fue evaluar la base racional de la eficacia, la seguridad y la aplicabilidad de la terapia precoz con insulina, específicamente insulina glargina, en las personas con DBT2.

Fisiopatología de la regulación de la glucosa: un argumento para la terapia precoz con insulina

La deficiencia de insulina, el aumento en la respuesta al glucagón y la resistencia a la insulina constituyen un círculo vicioso que genera un estado de glucotoxicidad y

lipotoxicidad que influye sobre la pérdida progresiva de la masa y la capacidad secretora de las células beta, junto con el impacto de la inflamación y la presencia de citoquinas y amiloide. Dado el papel central de la deficiencia de insulina, se plantea si el control a niveles cercanos a los valores normales de la glucemia en ayunas, de la glucemia posprandial y de la variabilidad de la glucemia puede evitar o revertir este círculo vicioso en la historia natural de la enfermedad.

Impacto de la hiperglucemia y la hiperlipidemia

Los experimentos *in vitro* demostraron que la hiperglucemia de larga evolución provoca una disminución en la expresión genética de insulina en las células beta y que los efectos glucotóxicos son reversibles en condiciones euglucémicas. Es más, cuanto más corta es la exposición a la hiperglucemia, mayor es el grado de recuperación de las células beta. La hipertrigliceridemia produce una acumulación significativa de los triglicéridos en los islotes, con un impacto negativo sobre la función de las células beta. Esto demuestra que los ambientes glucotóxicos y lipotóxicos tienen un efecto deletéreo sobre la función de las células beta. La insulina es capaz de disminuir los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres por medio de la inhibición de la lipólisis, incrementa la concentración de colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y disminuye la de los triglicéridos. El tratamiento temprano intensivo con insulina en las personas con diagnóstico reciente de DBT2 demostró reducir el factor de necrosis tumoral alfa, un marcador de inflamación, y mejorar la función endotelial. Estos datos indican que la insulina tiene efectos pleiotrópicos sobre los factores de riesgo cardiovascular y la disfunción endotelial. La exposición a la hiperglucemia al comienzo de la diabetes da inicio a lo que se denomina memoria metabólica, en la cual la sobreproducción de especies reactivas de oxígeno (ROS) por la cadena de transporte de electrones mitocon-

drial constituye el mecanismo subyacente del daño vascular en la diabetes mediado por la glucosa y los lípidos. La exposición de las células beta a niveles aumentados de ROS provoca su disfunción y el incremento de su apoptosis. Estos estudios mecanísticos indican que la terapia precoz con insulina luego del diagnóstico de la DBT2 instaurada para disminuir la glucemia y alcanzar la normogluemia pueden evitar la glucolipotoxicidad y restaurar la función residual de las células beta y evitar la apoptosis. Entre todos los hipoglucemiantes disponibles, sólo la insulina permite un control rápido y constante de la glucemia a valores cercanos a lo normal en pocos días, aun con niveles de hemoglobina glucosilada superiores al 9%.

Beneficios de la terapia precoz con insulina sobre el restablecimiento de la función de las células beta

Los efectos beneficiosos del control glucémico rápido sobre la función de las células beta se demostraron en diversos estudios. Esas investigaciones indicaron que la terapia intensiva temprana con insulina permite al páncreas descansar al reducir el estrés de las células beta, lo que produce una mejoría en su función. En distintos estudios se destacaron los beneficios del inicio temprano de la administración de insulina como terapia de primera línea o aditiva a la metformina. La decisión de incorporar la insulina basal al tratamiento con metformina debe ser individualizada.

Impacto a largo plazo sobre el control glucémico intensivo sobre los desenlaces cardiovasculares

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) fue un estudio de seguimiento a diez años que informó disminuciones en la evolución cardiovascular y en la mortalidad por todas las causas en pacientes con DBT2 que recibieron terapia intensiva con insulina para el control de la glucemia, en comparación con el tratamiento estándar. Los autores concluyeron que el control intensivo de la glucemia, iniciado tan pronto como se hace el diagnóstico de DBT2, constituye una herramienta valiosa para evitar las complicaciones cardiovasculares a largo plazo. Otros estudios confirmaron estos hallazgos en pacientes con diabetes tipo 1. Por ello, la intervención temprana para mantener los valores de glucemia y de hemoglobina glucosilada en niveles cercanos a lo normal parece ser la clave para reducir la morbilidad y la mortalidad cardiovascular.

El ensayo multicéntrico, multinacional, aleatorizado y controlado *Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention* (ORIGIN) se realizó con 12 537 personas con prediabetes o DBT2 y alto riesgo cardiovascular, para evaluar los efectos de la insulina glargina o los ácidos grasos omega

3 sobre la evolución cardiovascular. Los resultados obtenidos indicaron que el tratamiento con insulina basal, como insulina glargina, fue seguro en las personas con DBT2 con eventos cardiovasculares preexistentes. Este estudio demostró que la insulina glargina tuvo un efecto neutro sobre la ECV y no se asoció con un riesgo aumentado de eventos cardiovasculares graves en personas con riesgo cardiovascular preexistente, a diferencia de otras investigaciones que encontraron un riesgo aumentado después de un síndrome coronario agudo. Un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de insulina glargina lograron mantener niveles de hemoglobina glucosilada inferiores al 7% después de cinco años y tuvieron menos necesidad de terapia dual o triple en comparación con los que recibieron terapia estándar. Además, las tasas de eventos adversos graves, como hipoglucemia grave, fueron bajas con la insulina glargina en comparación con ensayos previos en personas con diabetes avanzada, aunque las poblaciones incluidas no fueron similares. Asimismo, el tratamiento con insulina glargina redujo la incidencia de diabetes en las personas con prediabetes al momento de aleatorización. La terapia te precoz con insulina glargina redujo el riesgo de complicaciones microvasculares sólo en los pacientes con niveles de hemoglobina glucosilada basales de un 6.4% o más. El ensayo ORIGIN también demostró que la terapia con insulina glargina sólo produjo un aumento de peso de 1.6 kg después de seis años. Por último, el tratamiento con insulina glargina por más de seis años no se asoció con un aumento en el riesgo de cáncer o de mortalidad por cáncer en comparación con la terapia estándar.

Conclusión

Los autores consideran que la terapia precoz con insulina representa una opción para las personas con DBT2, ya que permite restaurar la función de células beta residuales en el corto plazo y brinda una base para una mejor respuesta a las diferentes terapias de mantenimiento disponibles. Proponen tres aspectos específicos por los cuales puede iniciarse la terapia con insulina. El primero de ellos se vincula con la terapia transitoria hasta obtener el control glucémico inicial, y los otros dos, con su utilización en combinación con otros agentes hipoglucemiantes ante el fracaso en el control glucémico en la diabetes en estadios tempranos y tardíos. El estudio ORIGIN demostró que la terapia aditiva con insulina glargina a la metformina se asoció con un riesgo bajo de hipoglucemia y con un aumento de peso moderado, sin efectos sobre la evolución cardiovascular o la mortalidad por todas las causas después de seis años de seguimiento, en comparación con la terapia estándar.

Beneficios de la Insulina Glargina frente a la Insulina NPH

Resumen objetivo elaborado
por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo
Real-World Therapeutic Benefits of Patients on Insulin Glargine Versus NPH Insulin

de
Fiesselman A, Wiesner T, Fleischmann H, Bramlage P
integrantes de
Diabetologische Schwerpunktpraxis, Berlin; MVZ Stoffwechselmedizin Leipzig, Leipzig,
y otros centros participantes; Alemania

El artículo original fue editado por
Acta Diabetologica
Abr 2016

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 logran mayores reducciones del peso corporal, de la glucemia en ayunas y del nivel de hemoglobina glucosilada con el agregado de insulina glargina al tratamiento oral que con el agregado de insulina NPH.

Introducción y objetivos

El presente estudio analizó los resultados comparativos del uso de insulina glargina y de insulina NPH. La insulina es indicada generalmente cuando el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) es mayor del 7.5% por un período prolongado. Existen diversas estrategias para introducir el tratamiento insulínico en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DBT2). Un posible abordaje es el agregado de una insulina de acción intermedia o de una insulina de acción prolongada al tratamiento oral, lo que se denomina tratamiento oral basal reforzado (TOBR). El TOBR ha sido evaluado en múltiples estudios clínicos controlados y ha sido asociado con menor riesgo de hipoglucemia y con menor aumento de peso, en comparación con otras estrategias de tratamiento. Las insulinas más comúnmente utilizadas para el TOBR han sido la insulina de acción intermedia NPH y la insulina glargina de acción prolongada. Ambas han demostrado una capacidad similar para lograr el descenso de los valores de glucosa, mientras que la insulina glargina mostró menor riesgo de hipoglucemia. Debido a los criterios estrictos de inclusión en los ensayos clínicos, existe una proporción significativa de pacientes diabéticos que no están reflejados en estos protocolos, por lo que no se conocen los resultados de los tratamientos en pacientes de la vida real.

Los autores llevaron a cabo un estudio observacional, enfocado en pacientes a los que su médico tratante indicó cambiar de tratamiento, debido al fracaso de la monoterapia previa, pero sin la influencia de un protocolo de investigación. El objetivo fue realizar una comparación de ambas insulinas en la práctica clínica mediante el estudio *Therapeutic benefits of patients on insulin glargine vs. NPH insulin being poorly controlled on prior short time basal-insulin supported therapy with NPH insulin or insulin glargine* (TIP).

Pacientes y métodos

El estudio TIP fue de tipo observacional, abierto, no controlado y multicéntrico, y se llevó a cabo entre julio de 2011

y junio de 2013. Participaron 534 centros en Alemania; cada uno de éstos aportó un promedio de 4.9 pacientes. Cada participante fue seguido por aproximadamente 24 semanas. El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética de una institución académica de referencia nacional. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado al ingreso al estudio.

Los sujetos incluidos cumplían los siguientes criterios: DBT2 con una duración ≤ 10 años, TOBR con insulina glargina o con insulina NPH durante los 3 a 6 meses previos, nivel de $HbA_{1c} \geq 7.5\%$ y edad ≥ 18 años. Se excluyeron los individuos con eventos cardiovasculares previos (infarto de miocardio o accidente cerebrovascular), con episodios previos de hipoglucemia grave, con tratamiento con agonistas del péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), con intolerancia a la insulina glargina o a la insulina NPH, aquellos que utilizaban drogas de abuso o eran alcohólicos, así como los que presentaban demencia o incapacidad para cumplir con los requisitos del estudio.

Las características basales de los pacientes (historia clínica, nivel de HbA_{1c} , glucemia en ayunas y tratamiento anti-diabético) fueron registradas al inicio del estudio y a las 12 y 24 semanas. Se registraron también las complicaciones microvasculares y macrovasculares, los eventos adversos (incluidos los episodios de hipoglucemia) y los ajustes en la dosis de insulina. Los participantes completaron el *Insulin Treatment Experience Questionnaire* (ITEQ), sobre satisfacción general con el tratamiento, al inicio y a la tercera visita de control.

Se definieron 2 criterios principales de valoración, ambos como indicadores de beneficio clínico: el criterio principal I fue una glucemia en ayunas ≤ 120 mg/dl al final del período de observación, sin hipoglucemias sintomáticas; el criterio principal II fue una glucemia en ayunas ≤ 120 mg/dl o niveles de $HbA_{1c} \leq 7.0\%$, al final del período de observación, sin hipoglucemias sintomáticas. Los criterios secundarios de valoración incluyeron la incidencia de hipoglucemia (glu-

cemia ≤ 70 mg/dl), la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia ≤ 56 mg/dl), la hipoglucemia nocturna, los cambios en el peso corporal, la glucemia en ayunas, el nivel de HbA_{1c}, las variaciones del tratamiento con insulina desde el inicio hasta el final del estudio y la incidencia de complicaciones macrovasculares y microvasculares. Se registraron también la aparición de eventos adversos y de reacciones adversas a los fármacos.

Los estudios observacionales pueden presentar desequilibrios en los tamaños muestrales o en las características basales, por lo que se utilizó un ajuste por puntaje de propensión, antes de comparar las variables de eficacia y de seguridad. El puntaje de propensión se calculó mediante un modelo de regresión logística y se expresó para cada paciente como la probabilidad estimada de iniciar el tratamiento con insulina glargina. El puntaje se confeccionó con las características basales (edad, sexo, antidiabéticos orales [ADO], último valor de HbA_{1c} previo a la iniciación del TOBR, duración de la diabetes e índice de masa corporal). Cada participante fue pareado con otro de igual puntaje y con diferente insulina, lo que conformó 2 grupos de igual tamaño (cohorte homogeneizada; $n = 2 \times 285$).

Los análisis estadísticos fueron realizados, por lo tanto, en 2 poblaciones primarias: la cohorte total de los pacientes incorporados y la cohorte homogeneizada mediante el puntaje de propensión. El período de observación para cada participante fue definido como el tiempo transcurrido desde el momento inicial hasta el momento de la tercera visita, o hasta el momento del cambio de insulinas, si ocurría antes de la tercera visita. Las variables categóricas se expresan como frecuencias absolutas, como frecuencias relativas y como frecuencias relativas ajustadas. Las variables continuas se informan como medias \pm desviaciones estándar.

Resultados

La cohorte final de estudio quedó compuesta por 1931 pacientes; 1614 de ellos recibieron insulina glargina y 303 recibieron insulina NPH. La cohorte homogeneizada quedó compuesta por 570 individuos (285 pares estadísticos equiparados). Se exponen los resultados de la cohorte homogeneizada, salvo indicación en contrario. Los datos sobre seguridad incluyen al total de la cohorte.

Los datos de edad, distribución de sexos, peso corporal y duración de la diabetes fueron comparables en ambos grupos. En lo que respecta a las enfermedades concurrentes, hubo una menor prevalencia de microalbuminuria en el grupo de insulina glargina, en comparación con el grupo de insulina NPH (17.9% frente a 27.4%, respectivamente) y una incidencia ligeramente superior de pie diabético en el grupo de insulina glargina (7.7% frente a 4.6% para el grupo de insulina NPH). La mayoría de los pacientes en ambos grupos (89.5% y 91.2%) recibían metformina como parte de su tratamiento oral. La proporción de individuos en cada grupo que recibía otros ADO fue similar.

El tratamiento con ADO fue ajustado durante el estudio en una pequeña proporción de pacientes. En general, hubo una reducción en el uso de los ADO. Sin embargo, se obser-

vó un aumento en la indicación de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4) en los sujetos tratados con insulina NPH. La dosis diaria, tanto de insulina glargina como de insulina NPH, se incrementó en forma constante durante el período de observación. Un 54.4% de los pacientes del grupo de insulina NPH cambió a insulina glargina; a la inversa, sólo el 1.4% de los participantes que recibieron insulina glargina cambiaron a insulina NPH. El promedio del tiempo transcurrido para los pacientes que inicialmente recibían insulina glargina y que continuaron con ésta fue de 25.9 ± 4.9 semanas. El tiempo equivalente para los individuos tratados con insulina NPH que continuaron con ésta fue de 18.2 ± 7.8 semanas. Se observó un mayor porcentaje de pacientes libres de episodios de hipoglucemia en el grupo de insulina glargina que en el grupo de insulina NPH (92.7% frente a 80.1%, respectivamente). El criterio principal de valoración I (glucemia en ayunas ≤ 120 mg/dl y ausencia de hipoglucemia) fue alcanzado por el 38.0% de los pacientes tratados con insulina glargina, frente al 21.4% de aquellos que recibieron insulina NPH (*odds ratio* [OR] = 2.39; intervalo de confianza [IC] 95%: 1.62 a 3.54). El criterio principal de valoración II (glucemia en ayunas ≤ 120 mg/dl o HbA_{1c} $\leq 7.0\%$, cualquiera de ellas más ausencia de hipoglucemia) fue alcanzado por el 46.5% de los pacientes tratados con insulina glargina, frente al 25.9% de los sujetos que recibieron insulina NPH (OR = 2.61; IC 95%: 1.80 a 3.78). Un 7.4% de los pacientes del grupo con insulina glargina presentó al menos un episodio de hipoglucemia, frente al 19.3% de los individuos del grupo con insulina NPH. El porcentaje de pacientes con hipoglucemia nocturna fue del 1.4% para el grupo de insulina glargina, frente al 10.5% para el grupo de insulina NPH. Los porcentajes de hipoglucemia grave fueron 0.4% y 2.1%, en el mismo orden.

Ambos grupos lograron una reducción del peso corporal, ligeramente más pronunciada para el grupo de insulina glargina (-0.8 ± 3.7 kg frente a -0.1 ± 2.9 kg, para los grupos de insulina NPH y glargina, respectivamente; $p < 0.05$). Los pacientes del grupo de insulina glargina mostraron mayor disminución de la glucemia en ayunas (-43.6 ± 57.4 mg/dl frente a -30.3 ± 46.9 mg/dl, respectivamente; $p < 0.01$) y mayor disminución de los valores de HbA_{1c} ($-1.2\% \pm 1.1\%$ frente a $-0.7\% \pm 0.9\%$, respectivamente; $p < 0.001$). Las complicaciones microvasculares y macrovasculares fueron informadas por el 1.4% de los pacientes tratados con insulina glargina, frente al 2.4% de aquellos que recibieron insulina NPH. La microalbuminuria fue la complicación más común.

Todos los pacientes completaron el cuestionario ITEQ al comienzo del período de observación y al finalizar éste. Los pacientes que inicialmente recibían insulina NPH registraron mayores incrementos del puntaje que aquellos tratados con insulina glargina inicial. Los pacientes en ambos grupos informaron mejora en el control de la diabetes, el nivel de independencia y el sueño. Un 2.89% de los participantes experimentaron un evento adverso; las reacciones adversas a los fármacos fueron referidas sólo por el 0.29% de

los pacientes. La hipoglucemia fue el evento adverso más frecuentemente comunicado. Otros eventos adversos incluyeron neuropatía diabética, microalbuminuria y nefropatía diabética.

Discusión y conclusiones

Aunque se han realizado varios ensayos clínicos que han evaluado la eficacia comparativa de la insulina glargina y de la insulina NPH en pacientes con TOBR, existen pocos datos acerca de que hubieran realizado esta evaluación en la práctica clínica corriente, fuera de un protocolo de investigación restrictivo. Los autores de este estudio observacional quisieron evaluar los efectos de ambos tipos de insulina sobre el control de la glucemia, sobre la incidencia de hipoglucemia y sobre la satisfacción para con el tratamiento.

De los 1931 pacientes incluidos inicialmente, sólo 303 recibían insulina NPH al comienzo del período de observación. La presencia de enfermedades concurrentes fue ligeramente más prevalente en el grupo de insulina glargina, mientras que hubo mayor frecuencia de microalbuminuria en el grupo de insulina NPH.

Debido al objetivo de lograr un adecuado control de la glucemia, la dosis de insulina se incrementó en ambos grupos durante el estudio, una tendencia que ha sido informada previamente. Los ADO variaron también durante el protocolo, en general hacia el descenso de éstos, excepto para el caso de los inhibidores de la DPP-4. La mayoría de los pacientes tratados con insulina glargina permanecieron con este tratamiento, mientras que más de la mitad de los individuos que recibieron insulina NPH cambiaron a insulina glargina, principalmente por insuficiente control de los niveles de glucosa. Los criterios principales de valoración fueron alcanzados por un mayor porcentaje de pacientes tratados con insulina glargina. Los autores atribuyen este hallazgo a la mayor incidencia de hipoglucemia en el grupo de insulina NPH. Las diferencias a favor del grupo TOBR/glargina sobre el grupo TOBR/NPH fueron más pronunciadas en los pacientes mayores de 65 años. Otros ensayos clínicos han mostrado esta misma tendencia. Estos estudios han comunicado, en general, una mayor incidencia de hipoglucemia nocturna en los pacientes que recibieron NPH. En el presente estudio, el 1.4% de los pacientes tratados con insulina glargina presentaron al menos un episodio de hipoglucemia nocturna, en comparación con el 10.5% de aquellos con insulina NPH. Las diferentes prevalencias de hipoglucemia podrían deberse a las distintas características metabólicas de las 2 insulinas. La insulina NPH presenta un pico de acción pocas horas después de su administración, mientras que la insulina glargina tiene una curva de acción mucho más plana. Si el pico de acción de la insulina NPH sucede durante la noche, se incrementa el riesgo de hipoglucemia nocturna.

A diferencia de lo publicado en varios ensayos clínicos, este estudio sugiere una reducción modesta del peso corporal con ambas insulinas. En otras investigaciones, el incremento de peso se asoció con el aumento de la dosis de insulina, algo que los autores no observaron en este trabajo. Por ello, sugieren que la causa de esta observación puede ser el alto porcentaje de pacientes que tomaban metformina en ambos grupos, un fármaco asociado con pérdida de peso, tanto en individuos diabéticos como en sujetos no diabéticos. Un factor alternativo podría ser el punto de partida de los tratamientos: otros estudios se han centrado en el inicio de la terapia con insulina, mientras que en este protocolo se enfocó en la optimización de un tratamiento preexistente. Se sabe que los efectos sobre el peso ocurren al inicio de la insulino terapia.

Un objetivo secundario de este estudio fue evaluar la calidad de vida y la satisfacción de los pacientes para con el tratamiento. Hubo una mejora de los puntajes de calidad de vida en ambos grupos, aunque fueron mayores en los pacientes con insulina NPH, en contradicción con lo informado en trabajos previos. Para los autores, esta discrepancia puede explicarse por la gran proporción de pacientes que cambiaron de TOBR/NPH a TOBR/glargina en la presente investigación. Estos enfermos cambiaron de tratamiento, seguramente, por estar insatisfechos con el nivel de control logrado de la diabetes. Por lo tanto, los pacientes que continuaron con TOBR/NPH tuvieron mayor nivel de satisfacción.

La aparición de eventos adversos (principalmente hipoglucemia) fue baja durante el estudio, en ambos grupos.

Los autores reconocen algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, por ser un análisis observacional sin intervención, los tamaños de los grupos no fueron controlados. Se realizó, sin embargo, un ajuste por puntaje de propensión, para minimizar un potencial efecto sobre la exactitud de los resultados. En segundo lugar, dado que una gran proporción de pacientes con TOBR/NPH inicial cambiaron a TOBR/glargina, el período de observación se redujo, lo que pudo tener un efecto sobre el porcentaje de individuos que alcanzaron las metas terapéuticas. Finalmente, el sistema utilizado para la administración de la insulina no fue registrado sistemáticamente, lo que pudo haber afectado la satisfacción y los resultados.

En conclusión, en este estudio se observó que los pacientes con DBT2 logran mayores reducciones del peso corporal, de la glucemia en ayunas y del nivel de HbA_{1c} con el agregado de insulina glargina al tratamiento oral que con el agregado de insulina NPH. Los sujetos tratados con insulina NPH presentaron mayor incidencia de hipoglucemia nocturna. La gran proporción de individuos con TOBR/NPH que cambiaron a TOBR/glargina indica que esta última combinación refleja la preferencia de los pacientes por la insulina glargina.

Predictores de Hipoglucemia durante el Tratamiento con Insulina Glargina vs. Tratamiento Estándar en el Estudio ORIGIN

Resumen objetivo elaborado

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

Predictors of Nonsevere and Severe Hypoglycemia during Glucose-Lowering Treatment with Insulin Glargine or Standard Drugs in the ORIGIN Trial

de

Riddle MC, Gerstein HC, Probstfield J y colaboradores

integrantes de

Department of Medicine, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, EE.UU.;
Department of Medicine and Population Health Research Institute, McMaster University and Hamilton
Health Sciences, Hamilton, Ontario, Canadá y otros centros participantes

El artículo original, compuesto por 7 páginas, fue editado por

Diabetes Care

38(1):22-28, Ene 2015

En el esquema terapéutico de los pacientes con diabetes tipo 2, uno de los factores que requiere mayor control es la probabilidad de ocasionar episodios de hipoglucemia.

Introducción

La hipoglucemia es una consecuencia de los tratamientos con insulina y sulfonilureas empleados en el control de los niveles de glucosa en sangre. La hipoglucemia puede llevar a la inconsciencia y a internaciones, además de vincularse con un aumento de la incidencia de alteraciones cardiovasculares, mortalidad por causa cardiovascular y cáncer. También, disminuye el grado de control que puede lograrse en el tratamiento de la diabetes. Sin embargo, no se conoce si los episodios leves de hipoglucemia comparten factores de riesgo similares a los episodios graves y si es necesario proceder de igual manera en su prevención. Es por eso que se están llevando a cabo estudios para identificar los predictores de hipoglucemia, ya que es necesario evaluar las características que pueden servir para elaborar estrategias de prevención de la hipoglucemia, sea leves o grave, y evitar sus probables consecuencias.

El estudio *Outcome Reduction with an Initial Glargin Intervention* (ORIGIN) comparó el uso de insulina glargina frente a los tratamientos orales habituales; se llevó a cabo sobre una población de 12 537 pacientes mayores de 50 años a quienes se les controlaron sus niveles de glucosa durante 6.2 años. Durante el estudio fueron seleccionados cuidadosamente los episodios de hipoglucemia, por lo que brindó una gran oportunidad de conocer las circunstancias que rodearon la aparición de hipoglucemia en grupos tratados con insulina glargina o con hipoglucemiantes orales. La insulina glargina no influyó sobre la incidencia de cáncer ni el riesgo cardiovascular, pero sí estuvo asociada con un mayor número de episodios de hipoglucemia.

En el estudio ORIGIN se pudieron evaluar los factores de riesgo para la aparición de ambos tipos de hipoglucemia, así como conocer la influencia del tipo de tratamiento elegido, ya fuera con insulina glargina o con hipoglucemiantes orales, y los niveles de hemoglobina glucosilada alcanzados durante el tratamiento en la aparición de hipoglucemia.

Pacientes y métodos

El ORIGIN fue un estudio grande, aleatorizado y factorial de 2 x 2. Se evaluaron los efectos de dos pares de tratamientos en la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes con disglucemia y riesgo cardiovascular elevado. Entre 2002 y 2005 se incluyeron pacientes de 40 países, de 50 años de edad o mayores, en quienes se había detectado glucemia en ayunas alterada, intolerancia a la glucosa en la prueba de sobrecarga o tenían diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente.

En todos los casos se requería que los pacientes estuvieran tomando a lo sumo un solo hipoglucemiante de acuerdo con las normas de tratamiento predominantes en cada país, y estar llevando a cabo intervenciones en el estilo de vida. Los sujetos fueron adscritos a un tratamiento con insulina glargina o con un hipoglucemiante oral; en caso de estar recibiendo algún hipoglucemiante antes de iniciar el estudio, éste no se interrumpió. En el primer grupo, la dosis de insulina glargina se ajustó para que se lograra una disminución de la glucemia hasta un valor igual o menor de 5 mmol/l o 95 mg/dl. El segundo grupo se mantuvo con el tratamiento hipoglucemiante oral propio de cada país participante. La terapia que se estaba aplicando antes de ingresar al estudio se mantuvo después de comenzado éste, en ambos grupos. Por otro lado se aleatorizó también el tratamiento con ácidos grasos n-3 en dosis de 1 g/d o placebo. El criterio principal de valoración fue la combinación de infarto de miocardio no fatal, accidente cerebrovascular o la muerte por causas cardiovasculares.

Los pacientes llevaron el registro diario de los síntomas de hipoglucemia y realizaron mediciones de su glucosa plasmática al momento de los síntomas. La información de estos diarios se transcribió durante las visitas de control a los 0.5, 1, 2 y 4 meses y a partir de ese momento cada cuatro meses. La hipoglucemia leve se definió como un episodio en el que los niveles de glucemia fueron iguales o menores de

3 mmol/l o 54 mg/dl y en el que el sujeto no requirió ayuda externa para normalizar las cifras de glucemia, mientras que la hipoglucemia grave fue definida como el descenso de la glucemia a un valor menor o igual a 2 mmol/l (36 mg/dl) y en el que fuera necesaria la ayuda externa y el empleo de carbohidratos por vía oral o la utilización de glucagón.

Las tasas de incidencia se informaron como el número de episodios por 100 personas/año de seguimiento. La cantidad de hipoglucemias por año es el número de años hasta que ocurrió el primer evento hipoglucémico.

La incidencia de al menos un evento hipoglucémico se calculó dividiendo el número de pacientes que lo habían informado por el total de sujetos bajo observación. La incidencia anual de todos los episodios de hipoglucemia fue calculada dividiendo la cantidad total de hipoglucemias por el número de personas/años de seguimiento, y se expresó como media, con su desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos. Se utilizaron las pruebas de la *t* o de Kruskal-Wallis; las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes y para su tratamiento se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado.

Se trabajó con un modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el efecto de 33 variables clínico-demográficas, de laboratorio, sobre el tipo de tratamiento y sobre la aparición de hipoglucemia. También se evaluó el efecto de la asignación a uno u otro tratamiento durante el estudio, así como de los valores de hemoglobina glucosilada actualizada.

La relación entre las variables independientes y el riesgo de presentar un episodio de hipoglucemia se expresó como *hazard ratio* (HR), con sus respectivos intervalos de confianza (IC) del 95%.

Resultados

La hipoglucemia apareció en el 41% de los participantes al menos una vez (5155/12 537); los eventos no graves fueron informados en 3518 pacientes (28%). Una mayor proporción de los sujetos que recibieron insulina glargina presentaron eventos no graves, en comparación con los tratamientos orales (42% [2614/6264] vs. 14% [904/6273]). Las proporciones anuales promedio fueron, para cada tratamiento, del 9.8% y el 2.7%, respectivamente. Sin embargo, la proporción anual promedio de las hipoglucemias graves fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los pacientes con diabetes de base presentaron un mayor número de episodios más graves que aquellos no diabéticos (30% [3296/11 081] vs. 15% [222/1456]). Por su parte, la proporción anual promedio en cada grupo de tratamiento fue del 6.3% y el 2.8%, en el mismo orden; algo similar ocurrió con los eventos graves, que fueron informados por 472 participantes (3.8%) al menos una vez, con mayor prevalencia entre los que recibieron insulina glargina en comparación con los que recibieron tratamiento estándar. Las proporciones de los afectados anualmente fueron 1.00% y 0.31%, respectivamente. Entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, los eventos graves estuvieron presentes en el 0.68% y

el 0.42%, en el mismo orden. El grupo tratado con insulina glargina y el grupo de sujetos diabéticos tuvieron mayor número de eventos que los no diabéticos y los tratados con hipoglucemiantes orales a lo largo del seguimiento.

Se comunicaron 24 680 episodios no graves en 3518 participantes, con una media de 1.2 ± 2.1 eventos por persona/año. La frecuencia anual de eventos entre los individuos tratados con insulina glargina en comparación con los que recibieron tratamiento convencional fue de 1.3 y 0.8 ($p < 0.001$), respectivamente; las frecuencias anuales de eventos no graves, cuando se compararon entre sujetos diabéticos y no diabéticos, fueron de 1.2 y 0.8, en el mismo orden.

Los eventos graves afectaron a 472 participantes que informaron 591 de estos episodios; de estos pacientes, 359 recibían insulina glargina y 113 tratamiento estándar. Al comparar los pacientes diabéticos y los no diabéticos, la hiperglucemia grave fue comunicada en 436 de los primeros y en 36 de los segundos. La frecuencia anual de al menos un episodio de hipoglucemia grave entre los sujetos tratados con insulina glargina y los que lo fueron con los esquemas estándar orales fueron de 0.3 y 0.2 ($p = 0.8$), respectivamente, mientras que entre los pacientes diabéticos y los no diabéticos, estas frecuencias fueron de 0.3 y 0.2 ($p = 0.3$), en el mismo orden.

La hipoglucemia grave y no grave fue más frecuente entre los individuos que recibían sulfonilureas y entre los que presentaban mayores niveles iniciales de hemoglobina glucosilada. Aquellos que sufrían eventos graves eran de mayor edad.

El modelo de riesgos proporcionales de Cox señaló que la aparición de eventos clínicos indicó que el uso de sulfonilureas y haber sido seleccionado para el tratamiento con insulina glargina aumentó el riesgo de ambos tipos de hipoglucemia.

El HR para hipoglucemia no grave fue, para las sulfonilureas, de 2.07 (IC 95%: 1.78 a 2.40) y de 4.53 (IC 95%: 4.00 a 5.13), para la insulina glargina. Por otra parte, el HR para los eventos graves fue de 1.35 (IC 95%: 1.07 a 1.70) para las sulfonilureas y de 3.57 (IC 95%: 2.80 a 4.55) para la insulina glargina. Entre los factores predictivos independientes de hipoglucemia no grave se identificaron: menor edad, origen étnico del sudeste asiático, presencia de depresión, bajo índice de masa corporal, niveles plasmáticos elevados de lipoproteínas de baja densidad, presencia de diabetes, uso de metformina y mayor nivel de hemoglobina glucosilada. En contraste, los predictores de hipoglucemia grave fueron: mayor edad, bajos niveles de educación, presencia de hipertensión arterial, niveles de triglicéridos bajos en sangre y elevados de creatinina y mayor grado de alteraciones de las funciones cognitivas. Al unificar el modelo multivariado se encontró que los eventos leves son predictores de riesgo para los episodios de hipoglucemia graves. También se observó una asociación entre los niveles de hemoglobina glicosilada y los episodios de hipoglucemia; niveles crecientes se relacionaron con un riesgo menor de hipoglucemia leve en ambos grupos, un menor riesgo de episodios graves

en los tratados con insulina glargina, y un mayor riesgo de episodios graves en los tratados convencionalmente.

Discusión

Los resultados luego de 6.2 años de seguimiento en personas con diabetes tipo 2 de diagnóstico reciente con elevación moderada de los valores de glucosa y que sólo tomaban un hipoglucemante oral diario, muestran que la incidencia de hipoglucemia, independientemente del grupo de tratamiento, fue baja.

A pesar de la frecuencia tres veces mayor de hipoglucemia, la incidencia anual de estos episodios leves o graves en los pacientes tratados con insulina glargina fue del 10% y del 1%, respectivamente. La hipoglucemia leve es más probable que se presente en pacientes diabéticos que en no diabéticos, independientemente del objetivo terapéutico para la glucosa en ayunas, lo que sugiere que la diabetes no sólo provoca hipoglucemia sino que dificulta el que pueda evitarse la hipoglucemia.

Los tratamientos con insulina glargina o sulfonilureas se consideran predictores independientes de hipoglucemia y son los únicos predictores comunes a episodios leves o graves de hipoglucemia. En consonancia con otros estudios, la menor edad, la depresión, los antecedentes de diabetes, el mayor índice de masa corporal, los niveles elevados de hemoglobina glucosilada basal en el período previo al tratamiento y una mayor disminución de este marcador después del comienzo de la terapia se asocian con hipoglucemia leve, mientras que la edad más avanzada, la hipertensión arterial, la insuficiencia renal y la disfunción cognitiva leve predicen la hipoglucemia grave.

En el grupo tratado con insulina glargina, los niveles más bajos de hemoglobina glucosilada posterior al tratamiento se vincularon con mayor riesgo de ambos tipos de hipoglucemia, algo que se encontró también para la hipoglucemia leve entre los sujetos tratados con hipoglucemiantes orales.

Esto puede expresar una mayor susceptibilidad a la hipoglucemia en las personas que utilizaban sulfonilureas o que, como consecuencia de un control deficiente de la glucemia, utilizaban alguna otra insulina además de la glargina.

La hipoglucemia leve es un predictor independiente de la aparición de hipoglucemia grave, lo que puede ser consecuencia de otras circunstancias asociadas, como los elementos conductuales, que se manifiestan cuando el paciente no se da cuenta del descenso de sus valores de glucosa. Así, la relación entre ambos tipos de hipoglucemia requieren de futuras investigaciones.

Estos hallazgos contribuyen a que se considere a la hipoglucemia, tanto leve como grave, sólo como dos partes de un rango por debajo de los niveles normales. En este sentido, las circunstancias asociadas con ambas son diferentes y deben tratarse, también, de forma diferente. Los episodios leves pueden presentarse en pacientes con diabetes tipo 2 con un control estricto en la glucemia. Además, es necesari-

rio destacar que, aunque la hipoglucemia leve no implique el aumento del riesgo cardiovascular, puede afectar la calidad de vida y el control glucémico adecuado.

El hecho de que los eventos leves sean predictores de los graves indica que es necesario prestar una mayor atención a los pacientes que los presentan, de manera de adaptar el tratamiento para que los regímenes de reducción de la glucemia puedan ser más conservadores y aumentar la protección cardiovascular.

El hallazgo de que la hipoglucemia grave aparece con mayor frecuencia entre los pacientes que se alcanzan valores de hemoglobina glucosilada algo mayores que los usuales, además de verificar que entre los participantes del ensayo ORIGIN se observó un mayor número de eventos cardiovasculares en personas que fueron tratadas con hipoglucemiantes orales, puede indicar que la hipoglucemia grave identifica a un grupo de pacientes con susceptibilidad elevada para presentar trastornos cardiovasculares.

Asimismo, es necesario reconsiderar a la hipoglucemia como una entidad definida por un *continuum* en la disminución de los valores de glucemia y evaluarla como dos trastornos con repercusiones diferentes. Se debe tener en cuenta que la hipoglucemia grave puede estar vinculada con eventos más graves, como los trastornos cardiovasculares.

Entre las fortalezas de este trabajo, se destaca que se llevó a cabo a lo largo de más de 6 años y con pacientes de 40 países. Además, el diseño aleatorio permitió comparar los tratamientos en relación con los criterios de valoración. Las limitaciones se asocian con el subinforme probable de los episodios de hipoglucemia.

Conclusiones

En esta investigación la frecuencia de hipoglucemia fue baja, y ligeramente superior en los pacientes tratados con sulfonilureas e insulina glargina. La hipoglucemia leve fue más frecuente entre los sujetos diabéticos que en los no diabéticos.

Los episodios leves y graves de hipoglucemia se relacionaron con características clínicas diferentes. La menor edad, la depresión, los antecedentes de diabetes, el mayor índice de masa corporal, los niveles elevados de hemoglobina glucosilada basal en el período previo al tratamiento y una mayor disminución de este marcador después del comienzo de la terapia se asociaron con hipoglucemia leve, mientras que la edad más avanzada, la presencia de hipertensión arterial, la insuficiencia renal y la disfunción cognitiva leve predijeron la hipoglucemia grave.

La hipoglucemia leve se considera un predictor independiente de la hipoglucemia grave, y los autores recomendaron adaptar individualmente el plan terapéutico para mantener la protección cardiovascular. También señalaron la importancia de investigar con mayor profundidad la relación entre ambos tipos de hipoglucemia.

Análisis Comparativo entre Insulina Glargina e Insulina Detemir

Resumen objetivo elaborado

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

Análisis Comparativo de Insulina Glargina frente a la Insulina Detemir: un Modelo de Minimización de Costos Aplicable en Colombia

de

Fragozo A, Puerta M, Misas J

integrantes de

Universidad El Bosque; Sanofi-Aventis de Colombia, Bogotá, Colombia

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Biomédica

35:204-211, 2015

La diferencia en las dosis promedio entre la insulina glargina y la insulina detemir tiene una incidencia significativa en los costos anuales, que favorece el uso de la insulina glargina, al ser una alternativa con mejor relación costo-efectividad.

Introducción y objetivos

La denominación diabetes mellitus agrupa varias enfermedades que en conjunto afectan a millones de personas en todo el mundo. Su prevalencia en 2011 se calculó en 366 000 000 de personas (el 8.3% de la población mundial) y para el año 2030 se calcula que 552 000 000 de personas padecerán la enfermedad (el 9.9% de la población mundial). Más del 90% de los diagnósticos corresponden a diabetes mellitus tipo 2 (DBT2), una forma de diabetes caracterizada por resistencia periférica a la acción de la insulina y por disfunción progresiva de las células beta pancreáticas, que a menudo requiere tratamiento de reemplazo con insulina. Con la insulina se busca alcanzar valores de glucemia cercanos al de una persona sana, con el menor riesgo de hipoglucemia y la menor ganancia de peso. El tratamiento de reemplazo suele hacerse con insulina basal, sola o en asociación con hipoglucemiantes orales. Sigue siendo un tema controvertido determinar qué tipo de insulina ofrece el mejor conjunto de características.

Se dispone actualmente de insulinas humanas de acción intermedia (insulina NPH) y de insulinas análogas basales (insulina glargina, insulina detemir). Estas últimas permiten esquemas de tratamiento más simples y más flexibles, con menor riesgo de hipoglucemia. La insulina glargina se administra una vez por día, mientras que la insulina detemir se utiliza una vez por día o dos. Esta diferencia puede tener un impacto significativo en los costos del tratamiento a largo plazo. En este estudio, los autores desarrollaron un modelo de minimización de costos para comparar el tratamiento con insulina glargina, una vez por día, con el tratamiento con insulina detemir, una o dos veces al día, en enfermos con DBT2. El análisis de minimización de costos supone que la eficacia, la efectividad y la seguridad de las opciones de tratamiento son las mismas. Por lo tanto, la única diferencia entre las opciones terapéuticas es su costo.

Pacientes y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, con el uso de términos MeSH, de estudios que compararan la insulina glargina con la insulina detemir en pacientes con DBT2. Los criterios de inclusión requerían estudios clínicos observacionales o experimentales, con criterios de valoración predefinidos y variables de seguimiento específicas. El período de búsqueda abarcó desde el año 2000 hasta el 2010.

Se extrajo de cada estudio la dosis media diaria utilizada, la desviación estándar, el porcentaje de eventos hipoglucémicos, los costos mayoristas y los costos minoristas de cada tratamiento. Los análisis de sensibilidad se hicieron con simulaciones de Montecarlo, tanto en lo referente a las dosis como a los precios de las insulinas, con una presunción de distribución normal en los procesos de generación de números aleatorios. Se construyeron análisis de cuadrantes y curvas de aceptabilidad, con el objetivo de determinar la proporción de pacientes que representó mayores costos y que requirió mayores dosis de alguno de los dos análogos de insulina.

Resultados

La búsqueda inicial identificó 41 publicaciones. Luego de la revisión crítica de sus resúmenes, se seleccionaron cuatro. Una segunda búsqueda, con una estrategia diferente, identificó una publicación más. Los datos para este estudio, por lo tanto, se extrajeron de cinco publicaciones. Los estudios seleccionados fueron publicados entre 2007 y 2010. Cuatro de los estudios eran multicéntricos, multinacionales, abiertos, prospectivos y de grupos paralelos. El seguimiento de los pacientes varió entre 24 y 52 semanas.

Los pacientes tratados con una dosis diaria de insulina glargina y los tratados con insulina detemir, en una dosis diaria o en dos dosis diarias, obtuvieron reducciones similares en el nivel de HbA_{1c} y en la glucemia en ayunas. En el caso

de la insulina detemir, el 57% de los pacientes que la utilizaron requirieron dos aplicaciones diarias. No se detectaron diferencias entre ambos grupos en la tasa de eventos hipoglucémicos. La estimación de los costos anuales de los tratamientos mostró diferencia a favor de la insulina glargina.

Dada la variabilidad de las dosis promedio de insulina diaria y de los costos de tratamiento, se realizó un análisis de sensibilidad mediante simulaciones aleatorias de Montecarlo. La mayoría de las simulaciones demostraron que los pacientes tratados con insulina detemir requirieron un mayor número de dosis y que el costo anual del tratamiento fue mayor que con la insulina glargina. El porcentaje de pacientes que requirió mayor cantidad de dosis con insulina detemir fue claramente mayor en cuatro de los estudios (96%, 98%, 70% y 78%), al igual que los costos anuales de los tratamientos fueron mayores en el 93.8%, en el 90%, en el 65% y en el 75% de los casos, respectivamente. Un solo estudio no mostró una tendencia clara a favor de la insulina glargina (52.2% de los pacientes requirieron más dosis con la insulina detemir y en 48% el costo anual fue mayor).

Discusión y conclusiones

La prevalencia de la diabetes mellitus ha aumentado rápidamente en los años recientes. El envejecimiento de la población mundial, los malos hábitos alimentarios, el sedentarismo y la obesidad parecen ser las causas más frecuentemente identificadas en los estudios epidemiológicos. La diabetes mellitus se ha convertido en una pandemia y en un problema de salud pública, tanto por sus elevadas tasas de morbilidad, como por el alto costo que su tratamiento representa para los sistemas de salud, ya que los pacientes diabéticos consumen de dos a cinco veces más recursos sanitarios que la población no diabética. Los autores hacen hincapié en la necesidad de llevar a cabo estudios de costos aplicados a la realidad de cada país, como es el caso de este estudio, realizado en Colombia.

En la presente investigación, el análisis de costos se basó en los resultados clínicos de cinco estudios comparativos, en pacientes con DBT2, y demostró que aquellos tratados con insulina glargina consumían anualmente menor can-

tidad de recursos económicos que los pacientes tratados con insulina detemir. El resultado fue claro en cuatro de los cinco trabajos analizados. En uno de ellos se encontró una diferencia de costos a favor de la insulina detemir, pero los datos de este estudio presentaban una desviación estándar anormalmente alta, por lo que los autores consideran que este resultado no es consistente. Los resultados globales del estudio se mantuvieron cuando se consideraron los precios institucionales del tratamiento y sus precios al por menor.

La prevalencia de la DBT2 en Colombia se calcula en un 5% de la población, de los cuales el 4% es tratado con algún tipo de insulina, lo que implica alrededor de 110 000 pacientes. Sobre la base de estas cifras, los autores estiman que las diferencias del costo de tratamiento con las dos diferentes insulinas implica un ahorro anual que oscilaría entre 8 000 000 y 41 000 000 de dólares estadounidenses. Los autores destacan que el análisis se basó en el supuesto de que la eficacia de los dos análogos de la insulina es la misma y que con cualquiera de los dos se logra el mismo control glucémico en esta población. Sin embargo, la insulina detemir requiere un mayor número de unidades internacionales de insulina, en dos aplicaciones diarias, lo que tiene además un impacto sobre los costos.

Los investigadores reconocen que los resultados del análisis están limitados por varios hechos. En primer lugar, la información de referencia se extrajo de estudios realizados fuera de Colombia, lo que probablemente no refleja las condiciones locales. En segundo lugar, los resultados de este análisis podrían variar con la inclusión de nuevos ensayos clínicos con características operativas similares. Finalmente, el estudio no consideró la comparación con otros tratamientos actuales para la DBT2.

La evaluación de alternativas de tratamiento que permitan el control glucémico de los pacientes con DBT2 al menor costo económico posible es necesaria para un sistema de salud con recursos financieros limitados. La diferencia en la dosis promedio entre la insulina glargina y la insulina detemir tiene una incidencia significativa en los costos anuales, que favorece el uso de la insulina glargina, pues es una alternativa con mejor relación costo-efectividad.