

Comportamiento de hemoglobina glicosilada y frecuencia de hipoglicemias en diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina o NPH

Alex Rivera Toquica¹ Tatiana Álvarez Vera² Francisco Ochoa Jaramillo³

¹ Médico Internista Cardiólogo, Magister en Epidemiología, Centro Médico para el Corazón - Clínica Los Rosales. Docente postgrado Universidad Tecnológica de Pereira.

² Médica Internista, Magister en Epidemiología, COOMEVA EPS y Hospital Santa Mónica de Dosquebradas. Docente Universidad Tecnológica de Pereira.

³ Médico Magister en Epidemiología, Universidad CES. Docente investigador.

Fecha de Recepción: 15/08/2015

Fecha de Solicitud de Correcciones: 15/09/2015

Fecha de Aceptación: 30/09/2015

Resumen

Objetivo: Evaluar comportamiento de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y frecuencia de hipoglicemias sintomáticas con esquema basal con insulina NPH comparado con insulina glargina en diabéticos tipo 2 (DM2), atendidos en un programa de riesgo cardiovascular. **Materiales y métodos:** Estudio observacional de cohorte retrospectivo. Se revisaron 613 historias clínicas de pacientes con DM2 manejados con esquema basal con insulina NPH o glargina, de los cuales 76 cumplieron los criterios de inclusión. Se revisó historia clínica al momento de inclusión (consulta No. 1), a los seis (consulta No. 2) y a los doce meses (consulta No. 3). **Resultados:** Se analizaron 13 pacientes del grupo glargina y 63 del grupo NPH (edad 64,9 [± 10,9 años], 54% mujeres). En la consulta No. 1 el promedio de HbA1c fue 7.8% en grupo con NPH y 7.5% en grupo glargina. Al final del seguimiento los niveles de HbA1c fueron 7.5% en grupo NPH y 7.9% en grupo glargina (p = 0.4). Los eventos de hipoglucemia fueron 3 en la primera consulta y 4 en la tercera, todos recibían NPH. En la segunda consulta se presentaron 5 eventos en pacientes con NPH y 1 caso con glargina (p=0.9). Las variables más fuertemente asociadas con niveles bajos de HbA1c fueron enfermedad renal crónica y sexo femenino. **Conclusiones:** Los pacientes con DM2 de este estudio no presentaron diferencia estadísticamente significativa en valores de HbA1c de acuerdo al tipo de insulina recibida. Se observó menor frecuencia de hipoglucemias en pacientes que utilizaban insulina glargina sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2; Insulina glargina; Insulina NPH; Hipoglucemias; Control metabólico.

Glycosylated hemoglobin behavior and frequency of hypoglycemia in type 2 diabetics treated with insulin glargine or NPH

Abstract

To evaluate performance of glycosylated hemoglobin (HbA1c) and frequency of symptomatic hypoglycemia scheme with basal insulin glargine compared to NPH insulin in type 2 diabetics (DM2), served in a program of cardiovascular risk. **Materials and methods:** Observational retrospective cohort. 613 medical records of patients with DM2 managed scheme with basal insulin NPH or glargine, of which 76 met the inclusion criteria were reviewed. medical records were reviewed at the time of inclusion (see No. 1), six (see No. 2) and twelve months (see No. 3). **Results:** 13 patients in the glargine group and 63 in the NPH group (age 64.9 [± 10.9 years], 54% female) were analyzed. The consultation No. 1 mean HbA1c was 7.8% with NPH group and 7.5% in glargine group. At follow-up HbA1c levels were 7.5% in NPH group and 7.9% in glargine group (p = 0.4). Hypoglycemic events were 3 in the first visit and 4 in the third, all received NPH. In the second consultation five events occurred in patients with NPH and 1 case with glargine (p = 0.9). The variables most strongly associated with low levels of HbA1c were chronic kidney disease and women. **Conclusions:** Patients with DM2 of this study showed no statistically significant difference in HbA1c values according to the type of insulin received. Lower frequency of hypoglycemia in patients using insulin glargine no statistically significant difference was observed.

Keywords: Diabetes mellitus type 2; Glargine insulin; NPH insulin; Hypoglycemia; Metabolic control.

Introducción:

El tratamiento farmacológico en pacientes con DM tipo 2, puede realizarse mediante diferentes agentes orales o insulina¹. La insulina es un medicamento de origen natural o sintético con preparaciones diferentes y que clínicamente se diferencian por su tiempo de inicio y duración de acción. Se clasifican en insulinas de orígenes humanos y análogos sintéticos de insulina. De acuerdo al tiempo de duración de acción, pueden clasificarse como insulinas de acción intermedia (NPH), insulinas de acción rápida (regular o cristalina), análogos de acción prolongada (glargina y detemir) y análogos de acción ultra rápida (lispro, glulisina y aspart)². Existen dos esquemas de tratamiento con insulina: el esquema basal y el basal-bolo. El esquema basal es aquel que consta de una o dos aplicaciones diarias de una insulina de acción intermedia o prolongada. El basal bolo adiciona el uso de insulinas de corta acción previo a las comidas principales. Ambos esquemas pueden ser combinados con antidiabéticos orales en pacientes con DM tipo 2.

Las principales diferencias entre los 2 grandes grupos de insulinas: humanas y análogos, no radica en su efectividad en el control glicémico, sino más bien en la frecuencia de aparición y severidad de eventos de hipoglicemia, soportado esto por estudios clínicos que evidencian igual logro en niveles de hemoglobina glicosilada a expensas de mayor frecuencia de hipoglicemias, especialmente nocturnas, en pacientes tratados con insulina NPH. En un estudio del grupo HOE901³ realizado en 426 pacientes inadecuadamente controlados con antidiabéticos orales, quienes se les asignó aleatoriamente recibir una dosis nocturna de insulina NPH o glargina, se encontraron niveles iguales de hemoglobina glicosilada en ambos grupos, pero con menor frecuencia de hipoglicemias en pacientes tratados con insulina glargina (9,9% vs 24%, p <0,001)⁴.

El estudio multicéntrico The Treat To Target, con diseño aleatorio que incluyó 756 pacientes de ambos sexos con inadecuado control glicémico (hemoglobina glicosilada A1c >7,5%), demostró que la insulina glargina comparada con insulina NPH, causa menos hipoglicemia nocturna (26,7% vs 33,2%, p <0,05), siendo esto útil para disminuir las barreras en el inicio de los tratamientos con insulina, mejorando por tanto la adherencia y el cumplimiento de los pacientes. En el mismo estudio no se encontraron diferencias en cuanto a la efectividad del manejo de insulina glargina en comparación con insulina NPH, medido por niveles de glicemia en ayunas (117 mg/dl vs 120 mg/dl), y por los niveles de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) (6,96% vs 6,97%)^{5,6}.

En la mayoría de pacientes, una sola aplicación de NPH no es suficiente, esto dado porque su pico de acción es temprano en la mañana con disminución del efecto hacia la tarde, lo cual hace necesario la aplicación de una segunda dosis en el día, dificultando la titulación de la dosis, y aumenta por tanto el riesgo de hipoglucemia nocturna, sobre todo cuando el paciente utiliza terapia combinada con antidiabéticos orales¹.

El análogo de insulina de acción prolongada, glargina, provee una liberación sostenida y sin picos con una duración de acción de aproximadamente 24 horas, por lo que no se requieren aplicaciones adicionales y de esta forma se disminuye el riesgo de hipoglicemia nocturna y los otros efectos asociados a la terapia con insulina² (ganancia de peso, múltiples inyecciones, mejor adherencia, etc.).

Si bien el precio de la insulina glargina es mayor que el de la insulina NPH, puede existir una compensación en los costos globales del tratamiento, ya que con insulina glargina se necesitan menos controles diarios de glucometrías, y al presentar menor riesgo de hipoglucemia, se disminuirían las consultas a urgencias y hospitalizaciones por dicha causa. Estas dos situaciones son componentes importantes en el costo de la atención global del paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.

Hasta el momento no existen datos publicados acerca del control metabólico y de la seguridad de las dos clases de insulinas en pacientes de nuestra región, que permitan escoger el uso de una insulina sobre la otra.

Es posible que si la insulina glargina demuestra una eficacia similar, con mejor perfil de seguridad y pequeño riesgo de hipoglicemias, conllevando a costos globales menores que el tratamiento con NPH, las Instituciones y Empresas Prestadoras de Salud EPS, pudieran llegar a considerar el uso de insulina glargina como terapia de primera línea, para iniciar esquemas de insulinización en pacientes diabéticos tipo 2, sin que necesariamente hayan tenido que pasar por el uso de insulina NPH, como se hace en la actualidad.

Por esta razón se realizó este estudio en la población local, con el fin de evaluar si existe un beneficio clínico real en la administración de insulina glargina, comparado con insulina NPH, en términos de eficacia y de menor frecuencia de hipoglicemia; lo cual podría conllevar a cambios en los protocolos de atención de los pacientes y a menor necesidad de consultas por los servicios de urgencias.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio observacional analítico de cohorte, longitudinal, retrospectivo. Se incluyeron todos los pacientes ≥ 40 años con DM2, pertenecientes al Programa de Riesgo Cardiovascular de COOMEVA EPS en la ciudad de Pereira, en las IPS Unidad de Prevención Clínica y Unidad Básica de Atención de Pereira, que hayan consultado a la Unidad de Prevención Clínica o a la Unidad Básica de Atención Pereira, entre el 1° de julio de 2012 y el 30 de junio de 2013, con al menos tres seguimientos clínicos y tres mediciones de HbA1c durante ese periodo. El total de historias clínicas revisadas correspondió a 317 de la Unidad de Prevención Clínica y 450 de la Unidad Básica de Atención Pereira.

De los datos tomados del informe de la entidad que dispuso la medicación a los pacientes de la IPS Unidad de Prevención Clínica, se encontraron 89 pacientes utilizando insulina NPH y 159 pacientes insulinas análogas. En la Unidad Básica de Atención Pereira, 104 pacientes estaban con insulina NPH y 44 con insulina glargina, sin embargo solo posterior a la revisión de la totalidad de las historias clínicas se pudo establecer el dato real de los pacientes que manejaron NPH o glargina en esquema basal.

Los criterios de inclusión para este estudio fueron: pacientes ≥ 40 años con diagnóstico de DM 2 que estuvieran en manejo con insulina glargina o insulina NPH en esquema basal, cuya historia clínica incluyera datos de HbA1c (mínimo 3 durante el periodo de seguimiento), síntomas de hipoglucemias o registro de glucometrías con datos de hipoglucemia, peso e IMC. Estos pacientes contaban con seguimiento documentado en historia clínica por lo menos en 3 ocasiones durante los 12 meses del estudio. Fueron excluidos los pacientes en uso de diálisis peritoneal con líquidos dextrosados.

El proceso de recolección de información fue realizado por los investigadores del estudio quienes revisaron las historias clínicas sistematizadas del total de pacientes diabéticos tipo 2, pertenecientes a la Unidad de Prevención Clínica o a la Unidad Básica de Atención Pereira de COOMEVA EPS, que consultaron entre el 1° de julio de 2012 al 30 de junio de 2013, con el fin de determinar qué pacientes cumplían los criterios de inclusión. Posteriormente los investigadores extrajeron la información requerida de dichas historias clínicas y diligenciaron el instrumento de recolección de información. Este formato de recolección de datos también fue diligenciado por los investigadores en dos nuevos momentos durante el estudio: entre 3° y 6°, y entre el 9° y 11° mes posterior al momento de la incorporación al estudio. La información obtenida fue integrada a una tabla en Excel, y analizada de acuerdo a lo consignado en el plan de análisis.

El análisis univariado se realizó para describir características sociodemográficas de la población; determinar los factores de riesgo cardiovasculares; identificar diferencias porcentuales en el logro de metas y control metabólico a través de la medición de HbA1c y glucosa en ayunas con los diferentes tipos de insulina; identificar antidiabéticos orales utilizados frecuentemente en asocio a insulina basal. Con el análisis bivariado y multivariado se buscaron asociaciones y fuerzas de asociación entre las características clínicas y sociodemográficas, coligadas a los 2 desenlaces: logro de niveles adecuados de HbA1c entre las insulinas estudiadas e incidencia de hipoglicemia en pacientes tratados con insulina NPH, en comparación con glargina. Para las variables de razón, si fueron identificadas como variables que procedían de una distribución normal, se calcularon las diferencias de media a través de una t de student; si no había normalidad se realizó análisis con kruskal wallis para el cálculo de diferencia en medidas de posición. Para variables nominales se calculó el RR (Riesgo Relativo), con su respectivo intervalo de confianza (IC). El análisis multivariado se realizó al obtener un modelo explicativo para el control de confusores de los 2 desenlaces, a través de la realización de regresión logística dada la naturaleza categórica de estos. Algunos de estos confusores fueron Índice de Masa Corporal, la dosis de insulina recibida y el grado de control metabólico. Se determinó cuál será el mejor modelo explicativo con la prueba de *hosmer lemeshow* y se evaluó la validez clínica del modelo. Se exploraron las posibles interacciones de los antidiabéticos orales en la definición del desenlace a través de la creación de un término de interacción, cuando este fue significativo se declaró el efecto, y si la interacción se presentaba con una variable nominal, se realizó un modelo para cada valor de la variable.

Este estudio no requirió consentimiento informado y se consideró una investigación sin riesgo, puesto que la información fue recolectada a través de revisión de historias clínicas. Este proyecto de investigación fue socializado y aprobado por el Comité de Ética de COOMEVA EPS.

Para el procesamiento de la información se utilizó el Programa STATA 12.

Resultados:

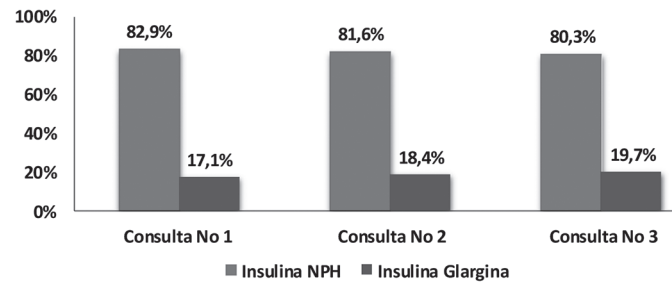
Análisis univariado: Se revisaron 767 historias clínicas, de las cuales 76 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. El 54% de los pacientes pertenecían al sexo femenino. La edad de los pacientes estuvo comprendida entre 40 y 90 años, con promedio de 64.9 años y desviación estándar de 10.9 años. Los factores de riesgo cardiovasculares más frecuentes en la población del estudio fueron hipertensión arterial (HTA) (93.4%) y dislipidemia (92,1%). El promedio de peso de la población general fue de 68.8 kg con desviación estándar de 12.7 kg; el 36.8% de la población incluida en el estudio se encontraba en peso normal según el Índice de Masa Corporal (IMC), mientras que el 38.1% tenía sobrepeso y el 25% era obesa.

Cuadro 1. Características basales de los pacientes del estudio (%)

Característica n (%)	Insulina NPH n=63	Insulina glargina n=13	Valor de P
Sexo (F)	55,6	46,2	0,5
Edad (años)	64,2	67	0,53
HTA	92,1	100	0,51
EAC	23,8	23	0,95
Obesidad	28,6	7,7	0,11
EAP	3,2	23,1	0,008
ECV	4,8	7,7	0,66
ERC	38,1	10,5	0,11
Dislipidemia	90,5	100	0,24
Tabaquismo	19	7,7	0,32
Sedentarismo	57,1	69	0,41
IMC Kg/metro ² (mediana)	28	25,1	0,02
HbA1c	7,8	7,5	0,68
Uso ADO	82,5	46	0,005

Las características basales de los pacientes según el tipo de insulina que venían recibiendo se muestran en el cuadro 1. La distribución de uso de los tipos de insulina se presenta el gráfico No. 1.

Gráfica 1. Distribución del uso de insulina NPH y glargina durante el estudio



Se observa el comportamiento de las variables: IMC; promedio de HbA1c; frecuencia de hipoglucemias; uso de anti diabéticos orales (ADO) y dosis promedio de insulina diaria durante las tres consultas de seguimiento, de acuerdo al tipo de insulina que recibieron los pacientes.

La frecuencia de hipoglucemias reportadas por los pacientes en las tres consultas fue baja, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento. En la consulta No. 1 se encontró que tres pacientes reportaron eventos de hipoglucemia (3,9% IC95% 0,8-10,9), en la consulta No. 2 se encontraron 6 casos (7,8% IC 95% 2,9-16,2) y en la consulta No. 3 se documentaron 4 casos (5,2% IC 95% 1,4-12,8).

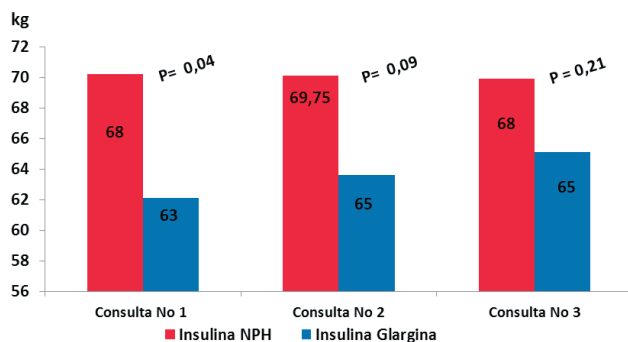
El cumplimiento de metas, definido como HbA1c \leq 7% durante las tres consultas de acuerdo al tipo de insulina recibido, observando que en los tres momentos el cumplimiento de metas fue mayor con insulina glargina, los resultados se presentan en el cuadro No. 2.

Cuadro 2. Comportamiento de variables durante las tres consultas de seguimiento de acuerdo a grupo de tratamiento

Variable	Consulta No. 1			Consulta No. 2			Consulta No. 3		
	NPH	Glargina	Valor p	NPH	Glargina	Valor p	NPH	Glargina	Valor p
IMC	28	25,1	0,03	27,9	25,8	0,14	28,1	26,5	0,28
Promedio HbA1c (%)	7,7	7,5	0,68	7,5	7,6	0,71	7,5	7,9	0,40
Hipoglicemia (n)	3	0	0,42	5	1	0,90	4	0	0,30
Uso ADO (%)	82,5	46,1	0,05	82,5	50	0,01	81,9	53,3	0,02
Dosis promedio insulina (u/d)	23,3	23,6	0,92	23,9	22,2	0,67	26,1	21,9	0,31

Como se observa en la Gráfica 3, la mediana de peso en las tres consultas fue más alto en el grupo que recibió insulina NPH; sin embargo, dichas diferencias solo tuvieron significancia estadística en la primera consulta.

Gráfica 3. Mediana de peso según tipo de insulina utilizada durante el estudio.

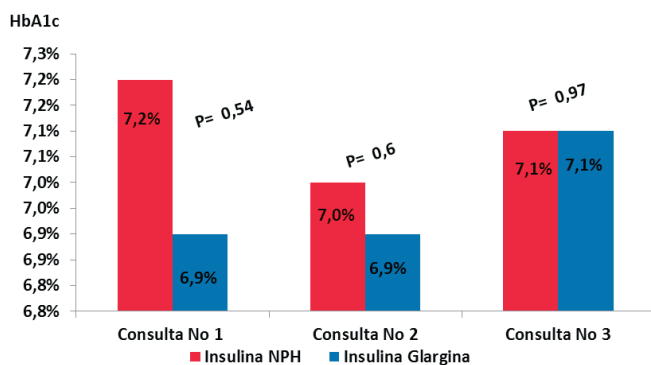


Análisis bivariado:

Desenlace nivel de HbA1c

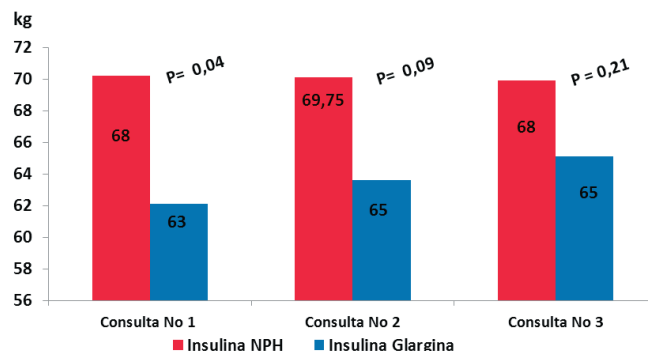
No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tres consultas en relación al promedio de HbA1c frente al tipo de insulina utilizado. En el primer momento los pacientes con insulina NPH tuvieron promedio de HbA1c: 7.75% (DE: 0.22), y los pacientes con insulina glargina: 7.53% (DE: 0.49) ($p=0.68$). En la segunda consulta los pacientes en tratamiento con insulina NPH tuvieron un promedio de HbA1c: 7.51% (DE 0.15) y los pacientes con insulina glargina HbA1c: 7.66% (DE 0.49) ($p=0.71$). Y en el tercer momento el grupo de tratamiento con insulina NPH presentó un promedio de HbA1c: 7.57% (DE 0.18) y el de insulina glargina HbA1c: 7.96% (DE 0.53) ($p=0.40$). En la gráfica No. 4 se muestra el promedio de hemoglobina glicosilada en los pacientes con ERC de acuerdo al tipo de insulina recibida durante las tres consultas, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento.

Gráfica 4. Promedio de hemoglobina glicosilada en pacientes con enfermedad renal crónica según tipo de tratamiento



En la Gráfica 5, se muestra el comportamiento de la HbA1c según sexo durante las tres consultas, donde los valores en las mujeres siempre fueron mayores que en los hombres, con diferencias estadísticamente significativas. El promedio de edad en los pacientes que cumplían metas era mayor que los no controlados en las tres consultas, sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa ($p=0.06$, $p=0.14$ y $p=0.45$ respectivamente).

Gráfica 5. Mediana de peso según tipo de insulina utilizada durante el estudio.



De acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales para el manejo de la Diabetes Mellitus, según la Asociación Americana de Diabetes, para considerar un paciente controlado o que esté cumpliendo metas, se requiere un valor de HbA1c $\leq 7\%$. Para los siguientes análisis se tendrá en cuenta dicha definición.

En cuanto al cumplimiento de metas con relación al sexo, se observó que los hombres alcanzaban en un porcentaje mayor las metas, siendo esta diferencia estadísticamente significativa para la primera ($p=0,04$ RR: 1,67 IC95%: 1,002 - 2,794) y segunda consulta ($p=0,04$ RR 1,71 IC95%: 0,995 - 2,945), mientras que para la tercera consulta se encontró ($p=0,21$ RR 1,44 IC95% 0,810 - 2,565).

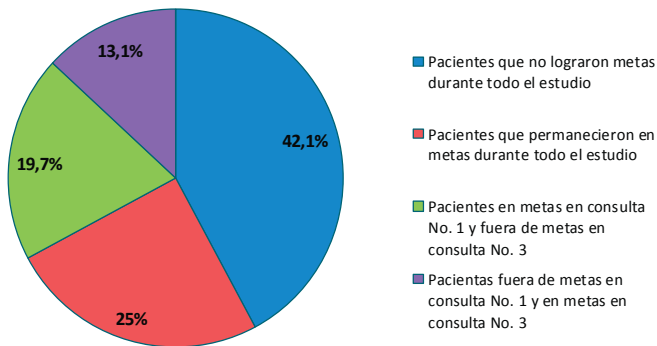
Se encontró que en las tres consultas los pacientes con ERC lograban con mayor frecuencia la meta de HbA1c en comparación con los pacientes sin ERC, siendo esta diferencia estadísticamente significativa en los tres momentos. A continuación se muestran los resultados en la primera ($p=0,029$ RR: 1,74 IC95: 1,055 - 2,874), segunda ($p=0,033$ RR: 1,76 IC95%: 1,041 - 3,002) y en la tercera consulta ($p=0,02$ RR: 1,94 IC95%: 1,088 - 3,486), concluyendo que la ERC aumenta la probabilidad de cumplir metas en un 74% en la primera consulta, 76% en la segunda y 94% en la tercera consulta.

El cumplimiento de metas de HbA1c con relación al uso combinado de antihipertensivos orales e insulino terapia fue más frecuente en los 18 pacientes que solo recibían insulina, con una diferencia estadísticamente significativa en la primera consulta ($p=0,001$ RR: 0,44 IC95%: 0,287 - 0,683).

Cuando se revisó el cumplimiento de metas de HbA1c a través del tiempo de seguimiento (primera consulta vs tercera consulta), como se muestra en la Gráfica 6, se encontró que 32 pacientes (42,1%) nunca lograron estar en metas de HbA1c, 19 pacientes (25%) permanecieron en metas a lo largo de todo el seguimiento del estudio, 15 pacientes (19,7%) que estaban en metas en la primera consulta dejaron de estarlo en la tercera consulta, y 10 pacientes (13,1%) que no estaban en metas en el momento de la primera consulta, lograron alcanzar la meta al final del seguimiento.

Para relacionar el cumplimiento de metas entre la primera y la tercera consulta, se utilizó una prueba Chi cuadrado de Mc Nemar, obteniendo un valor de $p=0.42$ (RR: 1,172 IC95%: 0,858 - 1,601), indicando que no hay asociación estadísticamente significativa entre los pacientes que cumplen metas en la primera consulta vs los que cumplen en la tercera consulta, teniendo en cuenta que los dos grupos no son independientes y estas pruebas son exigentes en tamaño de muestra.

Gráfica 6. Cumplimiento metas de hemoglobina glicosilada (HbA1c $\leq 7\%$) durante la primera y tercera consulta



Desenlace hipoglucemia:

Al revisar las tres consultas, se observa que los pacientes con ERC tenían mayor frecuencia de hipoglucemia, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. A continuación se muestran los resultados en la primera ($p=0,37$ RR: 2,75 IC95%: 0,260 – 29,034), segunda ($p=0,20$ RR: 2,75 IC95%: 0,536 – 14,108) y en la tercera consulta ($p=0,74$ RR: 1,37 IC95%: 0,204 – 9,251).

Al analizar la incidencia de hipoglucemia según el tipo de insulina empleada, se encontró que todos los casos de hipoglucemia tanto en la primera (3 eventos) ($p=0,42$ RR: 0 IC95%: no definido) como en la tercera consulta (4 eventos) ($p=0,30$ RR: 0 IC95% no definido), ocurrieron en pacientes que venían en tratamiento con insulina NPH, sin embargo no se observó diferencia estadísticamente significativa. Para la segunda consulta se presentaron seis eventos de hipoglucemia, de los cuales cinco ocurrieron en pacientes que venían recibiendo insulina NPH y un evento en un paciente que venía utilizando insulina glargina, ($p=0,908$ RR 0.88 (IC95% 0.11 - 6.99)).

Al analizar el impacto de la combinación de insulina con antidiabéticos orales respecto al desenlace hipoglucemia, se observó que los 3 eventos de hipoglucemia en la primera consulta se presentaron en pacientes

que venían recibiendo la combinación insulina NPH más metformina, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa ($p=0,32$ RR: no definido IC95%: no definido) comparado con los pacientes que solo recibían insulina NPH. En la segunda consulta, de los 6 eventos de hipoglucemia encontrados, se observó que 4 correspondían a pacientes que recibían la combinación de insulina NPH más metformina, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa ($p=0,56$ RR: 0,620 IC95%: 0,123 – 3,114) comparado con los que solo recibían insulina NPH. Los otros 2 eventos de hipoglucemia se presentaron en pacientes que venían recibiendo solo tratamiento con insulina (uno con insulina NPH y otro con insulina glargina). Al momento de la tercera consulta, de los 4 casos de hipoglucemia presentados, 2 ocurrieron en pacientes que recibían insulina NPH más metformina y 2 casos más en los pacientes que solo recibían manejo con insulina NPH, sin que se encontrara diferencia estadísticamente significativa entre estos dos grupos ($p=0,20$ RR: 0,31 IC95%: 0,047 – 2,048).

Al momento de la primera consulta se encontraron tres eventos de hipoglucemia, todos en pacientes que recibían insulina NPH y de los cuales dos presentaban ERC. Al comparar la presencia de hipoglucemia entre los pacientes con ERC que recibieron insulina NPH con aquellos que recibieron insulina glargina, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=0,39$). Tampoco hubo diferencia significativa en la frecuencia de hipoglucemia en el grupo de pacientes sin ERC independiente del tratamiento recibido. ($p=0,71$). En la consulta No. 2 los eventos de hipoglucemia fueron 6, de los cuales 4 ocurrieron en pacientes que tenían ERC. Al analizar los episodios de hipoglucemia en los pacientes con ERC según el tipo de tratamiento, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p=1,0$), igual ocurrió para los pacientes sin ERC ($p=0,56$). En la tercera consulta se encontraron 4 eventos de hipoglucemia, todos recibían insulina NPH y dos de ellos presentaban ERC. Al comparar los pacientes con hipoglucemia que tenían ERC no se encontró diferencia estadísticamente significativa independiente del tipo de insulina recibida ($p=0,36$); esta situación fue similar en el grupo de pacientes sin ERC ($p=0,56$). No se pudo establecer los RR porque en algunas consultas no se presentaron casos de hipoglucemia con insulina glargina.

En el cuadro 3, se presentan los datos estadísticos de todos los cruces realizados en el análisis bivariado.

Tabla 3. Resultados análisis Bivariado

Cruce	Consulta No. 1	Consulta No. 2	Consulta No. 3
Cumplimiento metas por sexo	$p=0,04$ RR: 1,67 (IC95%: 1,002 - 2,794)	$p=0,04$ RR 1,71 (IC95%: 0,995 - 2,945)	$p=0,21$ RR 1,44 (IC95%: 0,810 - 2,565)
Cumplimiento metas por obesidad	$p=0,42$ RR: 0,72 (IC95%: 0,406 - 1,488)	$p=0,59$ RR: 0,84 (IC95%: 0,435 - 1,621)	$p=0,34$ RR: 1,35 (IC95%: 0,747 - 2,437)
Cumplimiento metas según ERC	$p=0,029$ RR: 1,74 (IC95: 1,055 - 2,874)	$p=0,033$ RR: 1,76 (IC95%: 1,041 - 3,002)	$p=0,02$ RR: 1,94 (IC95%: 1,088 - 3,486)
Cumplimiento metas por sedentarismo	$p=0,595$ RR: 0,87 (IC95%: 0,529 - 1,437)	$p=0,149$ RR: 1,51 (IC95%: 0,839 - 2,737)	$p=0,174$ RR: 1,53 (IC95%: 0,807 - 2,903)
Cumplimiento metas por uso ADO	$p=0,001$ RR: 0,44 (IC95%: 0,287 - 0,683)	$p=0,185$ RR: 0,68 (IC95%: 0,402 - 1,158)	$p=0,082$ RR: 0,59 (IC95%: 0,338 - 1,025)
Cumplimiento metas según tipo insulina	$p=0,181$ RR: 1,49 (IC95%: 0,885 - 2,510)	$p=0,508$ RR: 1,24 (IC95%: 0,677 - 2,270)	$p=0,870$ RR: 1,06 (IC95% 0,527 - 2,133)
Hipoglucemia según ERC	$p=0,37$ RR: 2,75 (IC95%:0,260- 29,034)	$p=0,20$ RR: 2,75 (IC95%:0,536- 14,108)	$p=0,74$ RR: 1,37 (IC95%: 0,204 - 9,251)
Hipoglucemia según tipo insulina	$p=0,42$ RR: 0 (IC95%: no definido) NPH	$p=0,908$ RR0.88 (IC95% 0.11 - 6.99) Glargina	$p=0,30$ RR: 0 (IC95% no definido) NPH
Hipoglucemia según sexo	$p=0,06$ RR: no definido (IC95%: no definido)	$p=0,29$ RR:2,34 (IC95%0,456 - 12,033)	$p=0,38$ RR: 0,39 (IC95%: 0,042 - 3,587)
Hipoglucemia según obesidad	$p=0,30$ RR: 0 (IC95%: no definido)	$p=0,14$ RR: 0 (IC95%: no definido)	$p=1,0$ RR: 1 (IC95% 0,110 - 9,050)
Hipoglucemia según uso ADO	$p=0,32$ RR: no definido (IC95%: no definido)	$p=0,56$ RR: 0,620 (IC95%: 0,123 - 3,114)	$p=0,20$ RR: 0,31 (IC95%: ,047 - 2,048).

Análisis multivariado:

Teniendo en cuenta que los desenlaces principales fueron la presencia de hipoglucemia y el grado de control metabólico manifestado en niveles de HbA1c según el tipo de insulina recibida, se realizaron modelos explicativos para cada uno de estos desenlaces.

Modelo explicativo de hipoglucemia en función de los tratamientos

Como se mencionó, la frecuencia de hipoglucemia durante el tiempo de seguimiento del estudio fue baja. Se realizaron modelos de regresión logística para las tres consultas, evaluando la incidencia de hipoglucemia de acuerdo al tipo de insulina recibido, ajustado por obesidad, ERC, sexo femenino y HbA1c en la primera consulta, dado que estas variables presentaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado, y por Marco Teórico se habían relacionado con mayor riesgo de hipoglucemia.

Por ausencia de casos no se incluyeron las variables en el modelo de la consulta No. 1 sexo femenino, obesidad e insulina glargina; en el modelo de la consulta No. 2 obesidad y en el modelo de la consulta No. 3 insulina glargina. No se encontró asociación estadísticamente significativa en ninguno de los tres modelos realizados para cada una de las tres consultas ($p=0.39$, $p=0.72$ y $p=0.67$ respectivamente).

Modelo explicativo niveles de HbA1c en función de los tratamientos

Para el segundo desenlace, es decir niveles de HbA1c, se realizaron modelos de regresión lineal múltiple para las tres consultas, evaluando el nivel de HbA1c de acuerdo al tipo de insulina recibido, ajustado por obesidad, ERC y sexo femenino, ya que estas variables presentaron diferencia estadísticamente significativa en el análisis bivariado y por Marco Teórico se habían relacionado con el nivel de HbA1c. En ninguna de las tres consultas se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c ajustados por el tipo de insulina recibida. El modelo de la consulta No. 1 no fue significativo ($p=0.07$); mientras que los modelos de la segunda y tercera consulta sí fueron estadísticamente significativos ($p=0.02$ y $p=0.003$ respectivamente). La variable más fuertemente asociada con niveles bajos de HbA1c en la consulta No. 2, fue la presencia de ERC; mientras que para el modelo de la consulta No. 3, las variables más fuertemente asociadas fueron ERC y sexo femenino.

Modelo explicativo cumplimiento de metas de HbA1c en la consulta No. 3 en función de los tratamientos

Para este modelo se tomó la HbA1c de acuerdo al cumplimiento de metas ($\leq 7\%$). Se realizó una regresión logística que explicara el cumplimiento de metas en la tercera consulta; se incluyeron las variables tipo insulina recibida, obesidad, ERC y sexo femenino, por las mismas razones descritas en los modelos anteriores. Este modelo presentó una asociación límite ($p=0.058$), encontrando que la única variable asociada fue ERC ($p=0.041$ OR: 3.11 IC95%: 1.045 - 9.297), interpretándose que las personas con ERC tienen 3 veces más probabilidad de cumplir metas en la tercera consulta, comparado con los pacientes sin ERC.

Discusión:

En los últimos años tomo fuerza el esquema basal de insulina, consistente en asociar la terapia antidiabética oral con una aplicación diaria de insulina de larga acción, con el fin de lograr metas de control metabólico en pacientes con niveles de HbA1c alteradas. Con el advenimiento de esta terapia, se planteó la inquietud de las diferencias y beneficios potenciales del uso de análogos de insulina con acción prolongada, versus insulina convencional.

Este estudio fue diseñado para evaluar el logro de metas de control metabólico, medido a través del nivel de HbA1c, y la seguridad, considerada por frecuencia de hipoglucemias sintomáticas con el uso de esquema basal con insulina glargina, comparado con insulina NPH, en pacientes diabéticos tipo 2 que venían recibiendo terapia antidiabética oral, sumado al esquema basal de insulina.

En esta investigación se incluyeron 76 pacientes, de los cuales el 54% eran mujeres y el promedio de edad fue de 64.9 años, datos que son similares a los encontrados en España por Velasco P. y cols. Donde el 52.4% eran mujeres con un promedio de edad de 65.2 años⁷. Otros estudios como el realizado en Portugal por Cortés-Díaz N. y cols. Encontraron mayor porcentaje de mujeres (61.6%) y promedio de edad menor (58.1 años)⁸. Los factores de riesgo más frecuentemente asociados fueron HTA (93.4%) y dislipidemia (92.1%), también los más frecuentes en los dos estudios mencionados anteriormente (90.2% y 59% respectivamente)⁸ y (78.9% y 86% respectivamente)⁷. Otros factores de riesgo representativos encontrados: presencia de enfermedad coronaria en un 23.6% y obesidad en un 25% de los casos, datos que se asemejan más a los observados en el estudio español.⁷

La gran mayoría de pacientes se encontraban en tratamiento con insulina NPH (82.9%) lo esperado, ya que para la época de atención esta insulina era la única de larga acción incluida en el Plan Obligatorio de Salud POS, y se consideraba como la primera opción de tratamiento para insulinoterapia basal. En este estudio las dosis promedio de ambas insulinas fueron similares (23 U/día); comparado con otros estudios las dosis fueron similares para insulina glargina y un poco mayores que para insulina NPH⁴. El promedio de HbA1c durante todo el seguimiento fue similar en ambos grupos de tratamiento. El porcentaje de pacientes que alcanzaron niveles de HbA1c $<7\%$ fue mayor en el grupo de pacientes que recibieron insulina glargina, sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Estos hallazgos concuerdan con los resultados de estudios previos, en los cuales la capacidad para conseguir las metas de control metabólico, fue similar para los dos tipos de insulinas^{2,4,5,9}.

Durante el tiempo de seguimiento del estudio, se observó que los pacientes con ERC tenían niveles más bajos de HbA1c que los pacientes sin ERC, e igual alcanzaban con mayor frecuencia la meta de HbA1c $<7\%$, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo al analizar estos datos según el tipo de insulina recibida, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas frente a los pacientes sin ERC. Estos hallazgos sugieren que es la presencia de ERC la que condiciona niveles de HbA1c más bajos, y que esto no es afectado por el tipo de insulina recibida. Una explicación a este comportamiento es la disminución en la depuración de la insulina endógena que ocurre en los pacientes con daño renal, y que facilita la acción de esta hormona sobre los tejidos^{10,11}.

En el presente estudio, tres cuartas partes de los pacientes recibieron conjuntamente insulina y ADO, siendo el más frecuente la metformina que la recibían todos los pacientes con antidiabéticos orales, en concordancia con las recomendaciones de las guías de manejo actual^{12,13}. En el estudio LAURA¹⁴ el 68.7% recibían ADO paralelamente con insulina; igualmente el más utilizado fue metformina y en segundo lugar sulfonilureas, en un porcentaje mayor (24.4% vs 5.4%).

Al analizar las medianas de HbA1c según sexo, se encontró diferencia estadísticamente significativa, con niveles más bajos en los hombres. El cumplimiento de metas de HbA1c según sexo fue mayor en los hombres en las dos primeras consultas. Este hallazgo no ha sido mencionado en otros estudios y podría estar explicado como ocurre con la enfermedad coronaria, en la cual el tratamiento es más agresivo en el género masculino, por la premisa de tener los hombres un riesgo cardiovascular más alto que la mujer¹⁵.

Durante el seguimiento del estudio, los pacientes que recibieron insulina glargina tuvieron un promedio de peso menor que los pacientes en tratamiento con insulina NPH; esto es diferente de lo reportado por Riddle y cols. Que no observaron diferencia en peso al final del seguimiento⁵. Al inicio del estudio los pacientes de mayor edad tenían un promedio de HbA1c menor, diferencia que no se mantuvo durante el seguimiento; hallazgo similar observado en el estudio LAURA¹⁴. Llama la atención que los pacientes con tratamiento combinado con ADO, presentaron menor cumplimiento de metas, en comparación con los pacientes que solo recibieron tratamiento con insulina. El 88% de los pacientes que no recibieron ADO tenían ERC, lo que puede explicarse por el hecho de que la mayor parte de los antidiabéticos orales están contraindicados en estadios avanzados de ERC y hace que sean más susceptibles a los efectos hipoglucemiantes de la insulina, incluso con requisición de dosis más bajas que los pacientes sin ERC.^{1, 11}. A partir de los resultados obtenidos, se considera que el Programa de Riesgo Cardiovascular de Coomeva EPS retuvo a través del tiempo un 55.8% de los pacientes controlados y logro una ganancia del 23.8% en metas de control metabólico.

Frente al segundo objetivo principal del estudio: la frecuencia de hipoglucemias, es importante resaltar que no se encontraron registros de glucometrías en todas las historias clínicas evaluadas, por lo que la presencia de hipoglucemia fue documentada por auto reporte del paciente durante la consulta; esta situación también identifica por autores de otros estudios similares¹¹. Como se mencionó en los resultados, la frecuencia de hipoglucemia durante todo el estudio fue muy baja (13 eventos) y aunque la frecuencia de hipoglucemias con insulina NPH fue mayor, no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos de tratamiento ni al correlacionarlo con las otras variables analizadas como ERC, sexo, obesidad, promedio de edad y uso de ADO; probablemente esto sea explicado por el reducido número de eventos de hipoglucemia registrados en el estudio, lo cual no permitió encontrar diferencia estadísticamente significativa, como se observó en otros estudios con mayor número de eventos, en los cuales se halló que la frecuencia de hipoglucemias sintomáticas y asintomáticas fue mayor con el uso de insulina NPH^{2, 4, 5, 11, 16}.

Para el análisis de la frecuencia de hipoglucemia se debe también tener en cuenta que los pacientes del estudio se encontraban incluidos en un Programa de Riesgo Cardiovascular, lo cual permitió el seguimiento periódico con los médicos, garantizando el acceso a la atención médica especializada y toma en los laboratorios, con el fin de conocer el grado de control metabólico y la aparición de hipoglucemia. Probablemente si el estudio se hubiera realizado con pacientes que consultaran al servicio de urgencias o a consulta general, la frecuencia de hipoglucemias podría haber sido mayor.

El análisis multivariado efectuado para estimar las variables relacionadas con el control metabólico de la DM2 en los pacientes del presente estudio, definido como una HbA1c < 7,0%, demostró que la presencia de ERC es la variable más fuertemente asociada con el logro de metas en la segunda y tercera consulta; adicionalmente en la consulta No. 3, se agregó también el sexo femenino como variable asociada al logro de metas. Otros estudios diseñados para evaluar las variables asociadas con el no logro de metas, encontraron que el uso inadecuado de fármacos para la gastritis, de insulina, la diabetes de más de diez años de duración y el no cumplimiento de la dieta, tuvieron diferencia estadísticamente significativa¹⁷.

Como limitaciones en el desarrollo de la investigación, se encontró el hecho que por ser un estudio retrospectivo y con fuente de información secundaria, se limitó en parte la obtención de la misma, siendo el caso más sentido el de los registros glucométricos, los cuales hubieran

permitido documentar mayor número de eventos de hipoglucemia y aumento en el análisis mayor de las características relacionadas con este desenlace. Otra explicación para la baja frecuencia de eventos de hipoglucemia, es que esta población recibió manejo médico especializado y contaba con el seguimiento constante de enfermería y nutrición, con un abordaje educativo multidisciplinario que hace pensar, que si este estudio se hubiese realizado en servicios de urgencias o en consulta externa de primer nivel de atención, se habría documentado probablemente mayor número de episodios de hipoglucemia.

Otra limitación es que al momento de ingresar al estudio los pacientes venían recibiendo esquema basal de insulina y no se pudo determinar el tiempo de evolución del tratamiento, lo cual pudo afectar el logro de metas en pacientes que llevaban menos tiempo de terapia con insulina. Además por esta misma razón no se realizaron análisis de sobrevida, ya que como no se conocía el tiempo preciso de exposición, esto generaba un sesgo por censura a la izquierda. Para garantizar el adecuado seguimiento de los pacientes durante el tiempo del estudio, se decidió realizar el trabajo en la población de la IPS UpreC, por ser esta una población cautiva. Sin embargo este mismo factor limitó el tamaño de la muestra, ya que estos pacientes cumplían criterios de mayor severidad en sus enfermedades y frecuentemente utilizan esquemas complejos de insulina y no esquemas basales, que son la primera línea de tratamiento en insulino terapia, manejados en pacientes con menor complejidad médica.

Dado que la limitación fundamental de este trabajo es el tamaño de la muestra que probablemente por el bajo número de pacientes no permitió mostrar diferencias significativas, tanto en el riesgo de hipoglucemias como en el control metabólico de la diabetes, se considera que es una base para futuros trabajos que incluyan un mayor número de pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaramos que no tenemos ningún conflicto de interés.

Agradecimientos:

A nuestras familias por su inagotable apoyo y consideración al tiempo dedicado a la realización de este trabajo, al Doctor José William Martínez por su infinita paciencia y su pedagogía.

Referencias

1. Davis S, Granner D. Insulina, fármacos hipoglucemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino. En: Brunton L, Lazo J, Parker K, editores. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11a edición. México: Mc Graw Hill; 2006. p. 1581-1614.
2. Horvath K, Jettler K, Berghold A, Ebrahaim S, Gratzner T, Plank J, et al. Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 Diabetes Mellitus (Review). Cochrane Libr. 2009; 4:1-75.
3. Heinemann L, Linkeschova R, Rave K, Hompesch B, Sedlak M, Heise T. Time-action profile of the long-acting insulin analog insulin glargine (HOE901) in comparison with those of NPH insulin and placebo. Diabetes Care. 2000; 23:644-649.

4. Jarvizen H, Dressler A, Ziemien M. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:1130-1136
5. Riddle M, Rosenstock J, Gerich J and Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat to target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003; 26:3080-6.
6. Bazzano L, Lee L, Shi L, Reynolds K, Jackson J, Fonseca V. Safety and efficacy of glargine compared with NPH insulin for the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2008; 25:924-932.
7. Velasco P. Estudio epidemiológico del perfil clínico y control glucémico del paciente diabético atendido en centros de atención primaria en España (estudio EPIDIAP). *Endocrinología y Nutrición*. 2009; 56(5):233-240.
8. Cortes N. Prevalence, management and control of Diabetes Mellitus and associated risk factors in primary health care in Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2010; 29(04):509-537.
9. Rosenstock J, Schawartz S, Clark C, Park G, Donley D, Edwards M. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. 28-week comparison of insulin glargina (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-636.
10. Powers A. Diabetes Mellitus. En: Kasper D, Fauci A, Longo D, Braunwald E. Editores. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 2005. 16th Edition. McGraw Hill. New York. 2152-2159
11. Maccall A. Insulin Therapy and Hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2012 (41):57-87
12. Guías de riesgo cardiovascular-Anexo 4-COOMEVA EPS, 2012
13. American College of Endocrinology Consensus Statement on Guidelines for Glycemic Control. *Endocr Pract* 2002; 8(suppl 1):5-11.
14. Mata-Cases M. Estudio observacional de eficacia y seguridad del cambio de insulina NPH a glargina en atención primaria. Estudio LAURA. *Av Diabetol*. 2013; 29(5):137-144.
15. Bopp M. Variation in mortality patterns among the general population, study patients, and different types of nonparticipants: evidence from 25 years of follow-up. *Am J Epidemiol*. 2014;20(6): 145-168
16. Rossentock J. Reduced risk of hypoglycemia with once-daily glargine versus twice-daily NPH and number needed to harm with NPH to demonstrate the risk of one additional hypoglycemic event in type 2 diabetes: Evidence from a long-term controlled trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2014 (28):742-749.
17. Figueroa C. Factores asociados con no control metabólico en diabéticos pertenecientes a un programa de riesgo cardiovascular. *Acta Médica Colombiana*. 2013(38):125-140.