



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE AGUASCALIENTES

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES

HOSPITAL GENERAL TERCER MILENIO

**“COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE INSULINIZACIÓN CON  
DIFERENTE DOSIS DE INICIO EN PERSONAS CON DIABETES  
MELLITUS TIPO 2 QUE NO HAN ALCANZADO LAS METAS DE  
CONTROL GLUCÉMICO”**

PRESENTADA POR:

Dra. Sara Zelenne Dávila Valenzuela.

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA

ASESORES:

Dr. Francisco Javier Serna Vela (Asesor científico)  
Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes (Asesor clínico)

Aguascalientes, Ags. Enero de 2013.

SARA ZELENNE DÁVILA VALENZUELA  
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTEGRADA  
P R E S E N T E

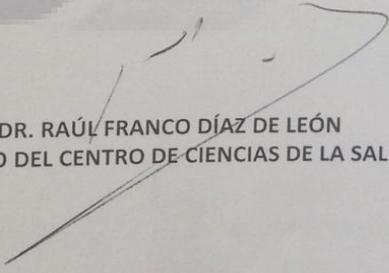
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

**“COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE INSULINIZACIÓN CON DIFERENTE DOSIS DE INICIO EN PERSONAS CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 QUE NO HAN ALCANZADO LAS METAS DE CONTROL GLUCÉMICO”**

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:  
**Especialista en Medicina Integrada**

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

**ATENTAMENTE**  
**“SE LUMEN PROFERRE”**  
Aguascalientes, Ags., 30 de Enero de 2013.



**DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN**  
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

DEPENDENCIA:	INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES.
SECCIÓN:	SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA, CAPACITACIÓN E INVESTIGACIÓN.
Nº DE OFICIO:	5000-
EXPEDIENTE:	5000/

### COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN

Aguascalientes, Ags, 30 de Enero de 2013

#### A quien corresponda:

El comité estatal de investigación en salud, basado en los estatutos contenidos en el manual de investigación en salud, ha tenido a bien revisar el protocolo de investigación intitulado **“Comparación de dos esquemas de insulinización con diferentes dosis de inicio en personas con diabetes mellitus tipo 2, que no han alcanzado las metas de control glucémico”**

Otorgando el Dictamen de **“ACEPTADO”** número de registro: 2ISSEA-09/13

Investigador (s) de proyecto:  
**Dra. Sara Zelenne Dávila Valenzuela**

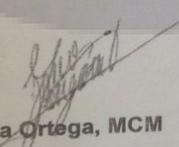
Investigador principal (es) y Asesor (es) del proyecto:  
**Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes, Dr. Francisco Javier Serna Vela, MCM**

Lugar de desarrollo de la Investigación  
**Hospital Centenario Miguel Hidalgo, UNEME de enfermedades crónicas SSA.**

Clasificación:  
**Trabajo de Investigación: Tesis de Especialidad en Medicina Integrada**

Esperando que este proyecto de investigación redunde en beneficio a nuestra población, nos ponemos a sus órdenes.

ATENTAMENTE

  
**Dr. Javier Góngora Ortega, MCM**  
Secretario Técnico



UNIDAD  
DE INVESTIGACIÓN  
EN SALUD

C.c.p.- Archivo.



**CARTA DE ACEPTACION DE IMPRESIÓN DE TESIS**

Tesis para obtener el Título de:  
**ESPECIALISTA EN MEDICINA INTEGRADA DEL ADULTO**

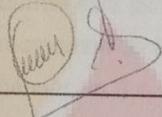
Título de la Tesis:

**“Comparación de dos esquemas de insulinización con diferente dosis de inicio en personas con Diabetes Mellitus Tipo 2 que no han alcanzado las metas de control glucémico”**

Presenta:

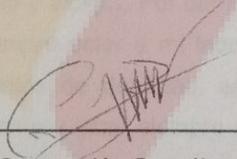
Dra. Sara Zelenne Dávila Valenzuela

Residente de Segundo Grado de la Especialidad de Medicina Integrada del Adulto Mayor



Dr. José Malrubio Quintero Robles

Jefe de Enseñanza, Capacitación e investigación del Hospital General Tercer Milenio



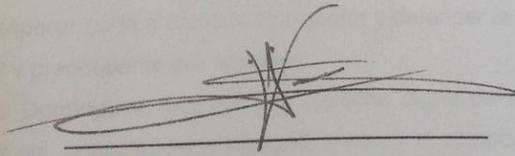
Dra. Concepción González Cruz

Profesor Titular del Curso de Especialización de Medicina Integrada del H G T M



Dr. Carlos Alberto Domínguez Reyes

Asesor Clínico de Tesis



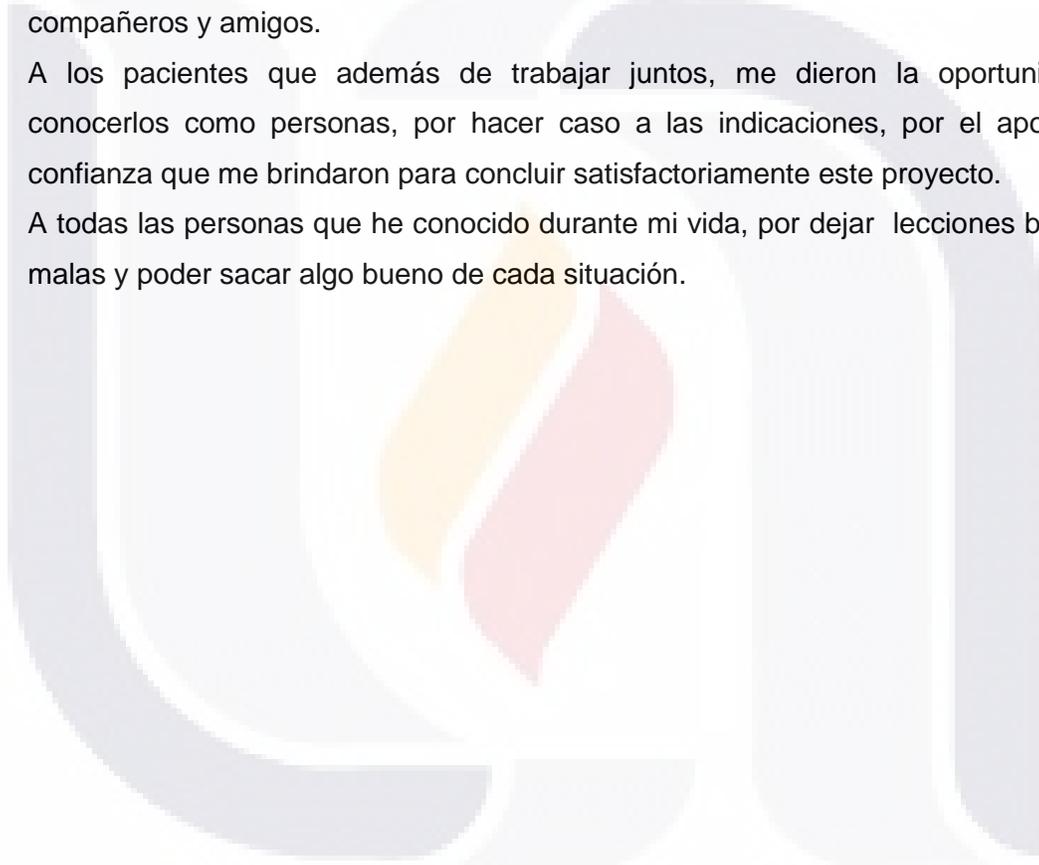
Dr. Francisco Javier Serna Vela

Asesor científico de Tesis

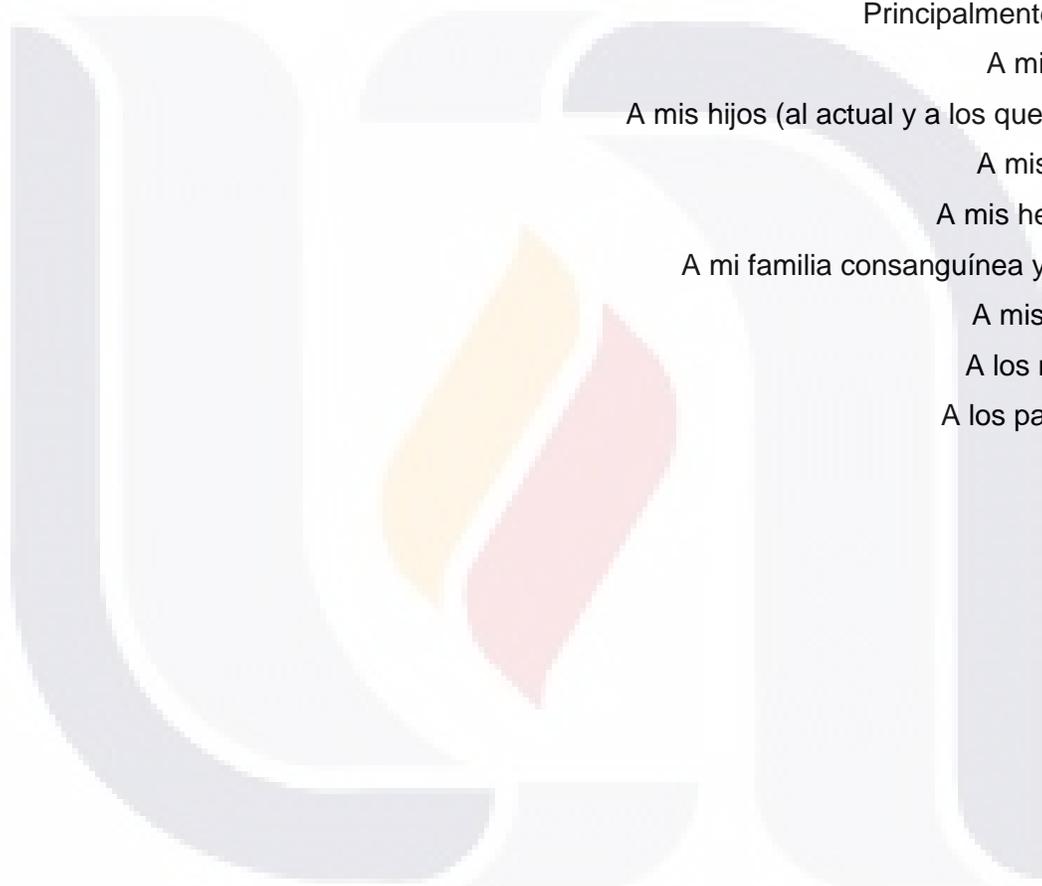
## AGRADECIMIENTOS

- A Dios por bendecir y dar luz a mi camino siempre. Por darme la fortaleza, tranquilidad y paz al superar el momento más difícil de mi vida; por dar gozo a mi corazón y permitirme ser madre al concluir esta etapa. Por darme la oportunidad de vivir, crecer y aprender.
- A Juan, mi esposo... Por ser aquel quién me impulso a iniciar esta etapa, por amarme, apoyarme y entenderme incondicionalmente, por aguantar desveladas y ausencias de casa y siempre estar a mi lado. Eres un gran hombre y bendición a mi vida. Porque ahora somos uno y no dos, ¡TE AMO!
- A ti Daniel, mi bebé... Por existir y darme esta dicha tan grande de ser tu madre, por portarte bien todos los días, darme momentos de felicidad aunque hubiera tribulación y lograr una sonrisa en mi cara al pensar en ti o sentirte dentro de mí. Por ser una bendición en mi vida...Ya te quiero conocer y compartir contigo la experiencia de vivir. TE AMO, TE AMAMOS TUS PADRES!
- A mis padres Jorge, Eduardo y Vicky... Por darme la vida y/o vivirla conmigo, por su amor incondicional, por siempre estar a mi lado apoyando mis decisiones, por su paciencia, entender momentos de debilidad, enojo y darme ánimo de continuar siempre adelante. Por amarme y estar siempre a conmigo. A mi mamá por ser un ejemplo de vida, una mujer a quien admiro y adoro.
- A mis hermanos Karen, Jorge y Adi... por existir en mi vida, apoyarme, entenderme y quererme, por darme momentos de felicidad, enojos y aprendizaje a su lado, por todo lo que son y serán en mi vida. Karensita: te extraño... pero nos veremos en una vida eterna junto a Dios.
- A la Dra. Conchita, que además de tutor y médico adscrito es amiga y consejera, por su apoyo incondicional en cada momento de la residencia, desde su inicio hasta el último día, sin quitar el dedo del renglón. Por su enseñanza y hacer las cosas de corazón sin esperar nada a cambio. Por querer y defender la especialidad, por darnos nuestro lugar y preocuparse por nosotros.
- Al Dr. Carlos Domínguez, por ser una persona digna de admirarse no sólo como médico y por su conocimiento, sino por gozarse al compartirlo, por preocuparse y tener interés por los pacientes, por ser una gran persona. Por tenerme paciencia y apoyarme en cada momento de este proyecto de investigación.

- A mis amigos médicos y no médicos, por ser parte de mí en esta etapa, por las risas, por la complicidad, por la ayuda, por la enseñanza, por consentirme durante el embarazo dentro y fuera del hospital, porque es un gusto conocerlos.
- A todos los médicos, desde Jefaturas hasta los médicos adscritos del hospital y cada una de las rotaciones, por su apoyo, enseñanza y ganas de compartir su conocimiento, por su comprensión y exigencia.
- Al personal de la UNEME de enfermedades crónicas y del Laboratorio del hospital, por apoyarme y facilitarme el proceso para la elaboración de la tesis y además ser compañeros y amigos.
- A los pacientes que además de trabajar juntos, me dieron la oportunidad de conocerlos como personas, por hacer caso a las indicaciones, por el apoyo y la confianza que me brindaron para concluir satisfactoriamente este proyecto.
- A todas las personas que he conocido durante mi vida, por dejar lecciones buenas y malas y poder sacar algo bueno de cada situación.



## DEDICATORIAS



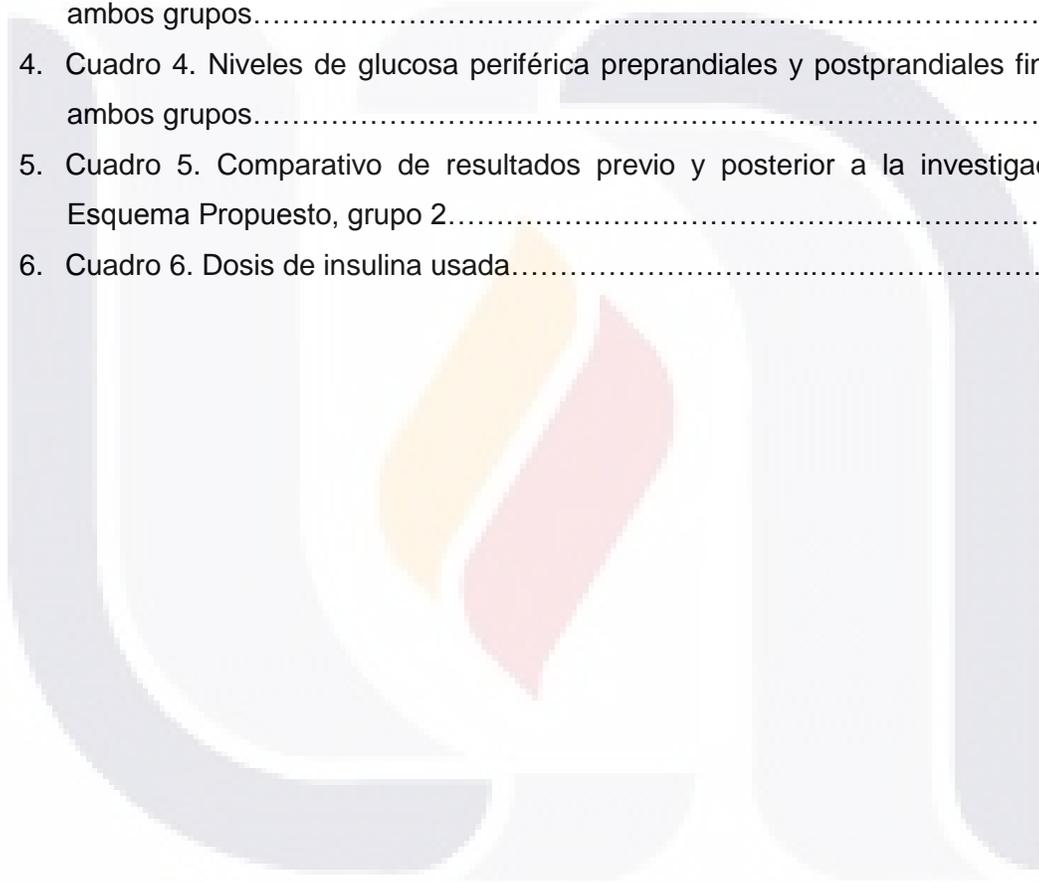
Principalmente a Dios  
A mi esposo  
A mis hijos (al actual y a los que vienen)  
A mis padres  
A mis hermanos  
A mi familia consanguínea y política  
A mis amigos  
A los médicos  
A los pacientes.

## ÍNDICE GENERAL

Índice de Tablas.....	9
Índice de Gráficas.....	10
Resumen en Español.....	11
Resumen en Inglés.....	12
1. Introducción.....	13
2. Marco Teórico.....	15
3. Planteamiento del problema de investigación y justificación.....	25
4. Objetivos.....	32
5. Hipótesis.....	33
6. Material, pacientes y métodos.....	34
7. Resultados.....	39
8. Discusión.....	45
9. Conclusiones y sugerencias.....	49
10. Bibliografía.....	51
Anexos.....	54

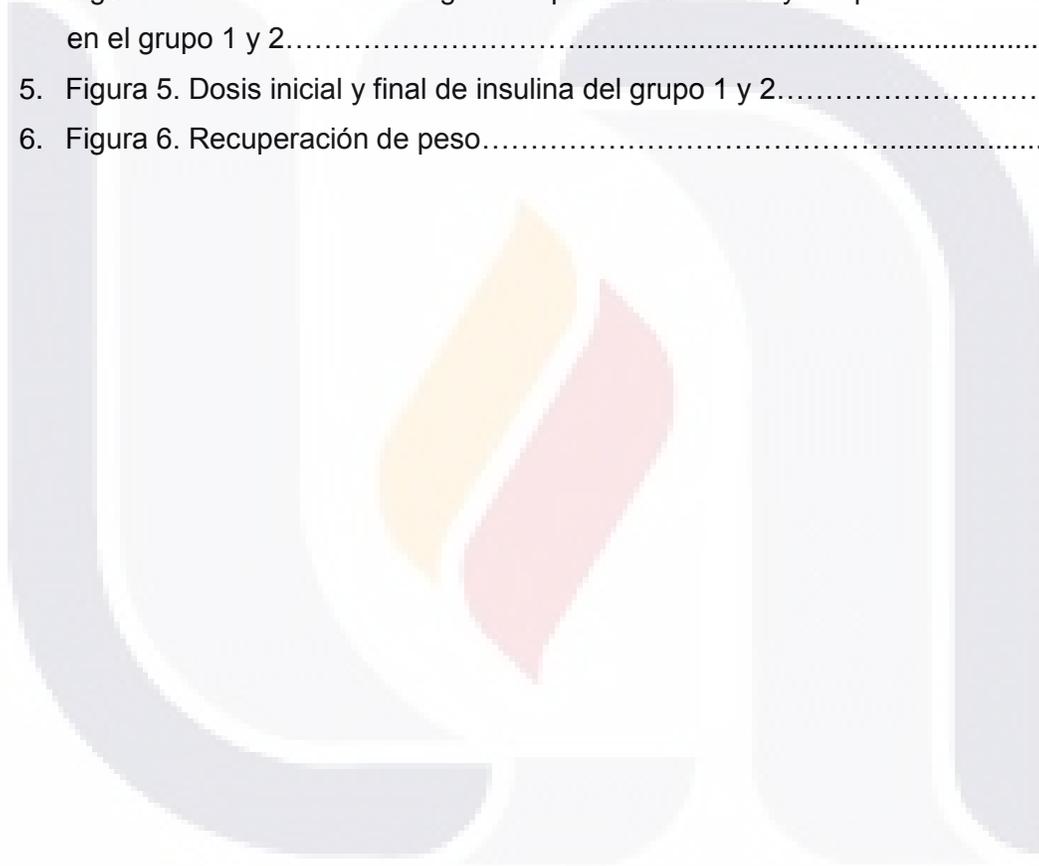
## ÍNDICE DE TABLAS

1. Cuadro 1. Características demográficas y clínicas al inicio de ambos grupos.....	39
2. Cuadro 2. Características clínicas al final de ambos grupos.....	40
3. Cuadro 3. Niveles de glucosa periférica preprandiales y postprandiales iniciales en ambos grupos.....	41
4. Cuadro 4. Niveles de glucosa periférica preprandiales y postprandiales finales en ambos grupos.....	41
5. Cuadro 5. Comparativo de resultados previo y posterior a la investigación del Esquema Propuesto, grupo 2.....	42
6. Cuadro 6. Dosis de insulina usada.....	43



## ÍNDICE DE GRÁFICOS

1. Figura 1. Reducción porcentual de HbA1c del valor final en el grupo 1 y 2.....	40
2. Figura 2. Valores iniciales y finales de glucosa plasmática antes y después de los alimentos en el Esquema Tradicional, grupo 1.....	41
3. Figura 3. Valores iniciales y finales de glucosa plasmática antes y después de los alimentos en el Esquema Propuesto, grupo 2.....	41
4. Figura 4. Valores finales de glucosa plasmática antes y después de los alimentos en el grupo 1 y 2.....	42
5. Figura 5. Dosis inicial y final de insulina del grupo 1 y 2.....	43
6. Figura 6. Recuperación de peso.....	43



## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** Una elevada proporción de individuos con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) se encuentran fuera de control glucémico. En esta circunstancia la insulina basal es una opción terapéutica que requiere de ajustes progresivos y frecuentes a partir de la dosis inicial para alcanzar las metas de control.

**OBJETIVO:** determinar la eficacia, seguridad y satisfacción de dos esquemas de titulación de insulina basal en individuos con DM 2.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** se realizó un estudio cuasi-experimental, bicéntrico y abierto, de tres meses de duración en el que se incluyeron individuos con DM en tratamiento con hipoglucemiantes orales y  $HbA1C \geq 7.5\%$ . Se asignaron en dos diferentes grupos (18 en cada uno) para recibir insulina Glargina con una dosis inicial de 0.2 UI/kg y ajuste de dosis cada tercer día (grupo 1) o dosis inicial de 0.3 UI/kg y ajuste de dosis semanal (grupo 2). En cada grupo los participantes mantuvieron estable la dosis de hipoglucemiantes orales.

**RESULTADOS:** en ambos grupos hubo una reducción significativa del nivel de HbA1c respecto al valor basal; 1.3% y 3.7%, respectivamente. El 40% del grupo 1 y el 33% del grupo 2 alcanzaron valores de  $< 7\%$ . Existió diferencia estadísticamente significativa en los niveles de HbA1c ( $p=0.043$ ) y glucosa ( $p=0.008$ ) al comparar inicio y final del Esquema Propuesto (grupo 2). La frecuencia de hipoglucemia fue muy baja y sin diferencias estadísticas entre ambos grupos. No hubo ningún abandono del tratamiento y el 100% de los participantes se sintieron satisfechos con el tratamiento.

**CONCLUSIÓN:** el estudio muestra que la adición de insulina basal en el tratamiento de la DM produce reducción significativa de HbA1c de una manera segura. Un esquema sistematizado de inicio y ajuste de dosis de insulina basal permite que médicos y pacientes sin experiencia previa en el uso de insulina puedan implementarlo de manera exitosa.

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** A high proportion of individuals with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) are out of glycemic target. In this circumstance, basal insulin is a therapeutic option which requires frequent and progressive adjustments from the initial dose to achieve management goals.

**OBJECTIVE:** to determine the efficiency, safety and satisfaction of two schemes of basal insulin titration in individuals with DM2.

**METHOD:** a quasi-experimental, bicentric and opened trial was conducted during 3 months. It included individuals with DM2 treated with oral hypoglycemic agents, and HbA1c  $\geq 7.5\%$ . Individuals were allocated in two groups to receive glargine insulin with an initial dose of 0.2 U/kg and titration every other day (group 1), or initial dose of 0.3 U/kg and weekly titration dose (group 2). Individuals in each group keep a stable dose of oral hypoglycaemic agents.

**RESULTS:** in both groups there was a significant reduction in the basal HbA1c level, 1.3% and 3.7% respectively. 40% in group 1 and 33% in group two reached values  $\leq 7\%$ . Statistically there was a significant difference in HbA1c levels ( $p=0.043$ ) and glucose ( $p=0.008$ ) while comparing the beginning and the end of the Proposed Scheme (group 2). The frequency of hypoglycemia was very low and without statistical differences between the groups. There was no cessation of treatment and 100% of individuals were satisfied with the management.

**CONCLUSION:** the trial shows the addition of basal insulin to treat DM2 causes significant reduction of HbA1c safely. An initial systematized scheme and titration of basal insulin allows physicians and patients with no previous experience in the use of insulin to implemented successfully.

## 1. INTRODUCCIÓN

Los nuevos retos que enfrenta el sistema de salud están relacionados con el que no sólo cambiaron las principales causas de muerte en el país; la velocidad con la que esto sucedió es notable. En 1979, el 30% de las muertes en México ocurría en menores de 5 años y hoy el porcentaje se ha reducido a 9%. En 1979, las muertes en mayores de 75 años ascendían a 86,000, cifra que prácticamente se duplicó en 2005. La transición epidemiológica alcanza su mayor expresión en la diabetes que, se ha convertido en la primera causa de muerte en el país y, aún en los individuos de 20 a 39 años de edad se ubica entre las primeras diez causas de muerte, lo que puede explicarse porque muchos factores que favorecen su desarrollo son cada vez más frecuentes en la sociedad mexicana.

Con la información disponible sabemos que en las personas con diabetes se reduce la expectativa de vida, 9 años menor en los hombres y 7 años en las mujeres. También ocurre una mayor mortalidad cardiovascular en los enfermos con diabetes que en la población general; 2.5 veces mayor en hombres y 2.0 en mujeres y la sobrevivencia de una persona con Diabetes Mellitus es equivalente a la de una persona que tuvo un infarto agudo del miocardio, pero si se suman el infarto agudo del miocardio y la diabetes, la mortalidad crece al doble. Las personas con diabetes tienen el mismo riesgo de un infarto al miocardio fatal y no fatal que aquellos que tuvieron un infarto previo. <sup>(1)</sup>

La diabetes Tipo 2 es una enfermedad que afecta a todas las clases sociales. Es la primer causa de muerte en adultos en México. Se estima que cerca de 11.7 millones de mexicanos serán diagnosticados con Diabetes para el año 2025 <sup>(2)</sup>. Según la Encuesta Nacional de Salud en el año 2000, la prevalencia de diabetes tipo 2 en adultos mayores de 20 años de edad aumentó de 6.7% en 1973 a 7.5% en el año 2000 <sup>(3)</sup>; mientras que en otros estudios se demostró que ha cambiado de 6.7 a 8.2%, lo que significa un aumento del 22% en un periodo de 7 años, siendo pacientes menores de 40 años de edad <sup>(2)</sup>. En nuestro país, la diabetes presenta un incremento ascendente con alrededor de 60 mil muertes y 400,000 casos nuevos al año <sup>(1)</sup>, con tan sólo un 19.6% de pacientes con alcance de las metas establecidas, por lo que un 80.27% se encuentra con hiperglucemia

y todas las complicaciones que de ello derivan. Con un 61.9% en Secretaría de Salud con mal o muy mal control metabólico. <sup>(4)</sup>

Las complicaciones en mexicanos se asocian con una prevalencia alta de factores de riesgo que contribuyen a la presencia de complicaciones macro y micro vasculares <sup>(2)</sup> como retinopatía, nefropatía y neuropatía, que generan incremento en el costo de la atención médica así como disminución en la calidad de vida del paciente.



## 2. MARCO TEÓRICO

**2.1 MARCO HISTÓRICO:** La primera referencia por escrito corresponde al papiro encontrado por el egiptólogo alemán George Ebers en 1873, cerca de las ruinas de Luxor. Es un rollo de papiro y está escrito todo lo que se sabía o se creía sobre la medicina. Un párrafo está dedicado a la extraña enfermedad, a la que siglos después los griegos llamarían diabetes, nos habla de enfermos que adelgazan, tienen hambre continuamente, que orinan en abundancia y se sienten atormentados por una enorme sed. Sin duda está describiendo los síntomas más graves. <sup>(5)</sup>

Diez siglos después es encontrada en la India otra referencia, en el libro de Ayur Veda Suruta se describe una extraña enfermedad, propia de las personas pudientes, de obesos, de personas que comen mucho dulce y arroz, y cuya característica más peculiar es que su orina tiene un olor dulce, por lo que la llamaron “madhumeta” (orina de miel) y que habitualmente afectaba a varios miembros de una familia.

A pesar de sus grandes conocimientos, durante el Imperio Romano sólo merecen destacarse a Celso, que hizo una detallada descripción de la enfermedad y fue el primero en aconsejar el ejercicio físico, y a Galeno, que interpreto que la enfermedad era consecuencia del fallo del riñón, que no era capaz de retener la orina. Esta idea permaneció en la mente de los médicos durante siglos. <sup>(5)</sup>

Avicena evaporó la orina de un paciente con diabetes y vio que dejaba residuos con sabor a miel; también hizo una descripción de las complicaciones de la diabetes.

En el siglo XIII Feliche descubrió que el páncreas no era un trozo de carne como hasta entonces se había pensado, si no una viscera. Frank en 1752 diferenció definitivamente la Diabetes Mellitus de la Diabetes Insípida, en la Diabetes Mellitus no tratada se orina mucho, pero en la insípida se orina mucho más, pudiéndose llegar hasta los 20 litros por día. <sup>(5)</sup>

En 1978 Thomas Cawley realizó la autopsia un paciente con diabetes y observó que tenía un páncreas atrófico y múltiples cálculos implantados en el tejido pancreático, esta es la primera referencia fundamentada que relaciona la Diabetes Mellitus y el páncreas. <sup>(5)</sup>

La historia empieza realmente con Paul Langerhans, un estudiante de medicina alemán quien describió por primera vez los islotes pancreáticos, aunque no fue consciente de lo que eso significaba, ya que descubre en el páncreas de un mono unos islotes dispersos de células, con una estructura distinta de las células que producen los fermentos digestivos, cuya función es desconocida, se realiza la extirpación del páncreas con la intención de ver los efectos de la ausencia de los jugos pancreáticos en la digestión del animal, y observan como se va hinchando, manifestando sed y frecuente emisión de orina. Llegan a la conclusión de que la extirpación del páncreas produce una diabetes de curso grave que termina con el fallecimiento en pocas semanas. A partir de este punto, centran sus investigaciones en una sustancia que producen los islotes de Langerhans, que llamarán insulina o isletina, sin obtener resultados. <sup>(5)</sup>

La sugerencia de que el páncreas podría estar relacionado con la diabetes procedió de unas observaciones clínicas del médico y fisiólogo francés Lanceraux en 1887, confirmado después por los investigadores alemanes Josef von Mehring y Oskar Minkowski en 1889, quienes estuvieron extirpando páncreas por otras razones, pero observaron que esto producía una intensa glucosuria y diabetes. Mientras tanto Nicholas Paulescu, quien se había formado en París con Lancercaux estaba llevando a cabo experimentos meticulosos. Demostró con claridad que, en animales, los extractos pancreáticos –que contenían lo que él denominó pancreína- no sólo eran capaces de hacer descender con rapidez la glucosa en sangre, sino que también de eliminar cetonas y aumentar el glucógeno del hígado. Fue el primero en describir los efectos de lo que luego se denominó insulina y demostró claramente que era una hormona con efecto sobre todos los aspectos del metabolismo. Sus experimentos se vieron bruscamente interrumpidos cuando Bucarest fue ocupada en 1916. No pudo publicar sus resultados ni continuar sus experimentos hasta mucho después de acabar la Primera Guerra Mundial. Su trabajo fue finalmente publicado en agosto de 1921. <sup>(5)</sup>

Quizá el momento más determinante y recordado de la historia de la Diabetes se sitúa en el año 1921, cuando *Frederick G. Banting* y su ayudante *Charles H. Best* tuvieron la idea de ligar el conducto excretor pancreático de un mono, provocando la

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

autodigestión de la glándula, después exprimiendo lo que quedaba de este páncreas obtuvieron un líquido que, inyectado en una cachorra diabética, conseguía reducir en dos horas la glucemia: *habían descubierto la insulina*. Esta cachorra es la famosa “Marjorie”, primer animal que después de haberle quitado el páncreas pudo vivir varias semanas con la inyección del extracto de Banting y Best. Con la ayuda del químico John Collip, pudieron suministrar insulina al primer paciente en 1922. Sin embargo otras literaturas describen que el primer ensayo en humanos fue realizado poco tiempo después. El 11 de enero de 1922 Leonard Thompson, paciente con diabetes de 14 años y con sólo 29 kilos de peso, recibió la primera dosis de insulina que provocó una mejoría espectacular en su estado general; el paciente murió 13 años después, observándose en la autopsia avanzadas complicaciones de la diabetes. <sup>(5)</sup>

En España, el doctor Rossend Carrasco en 1922, emprende la tarea de obtención de la insulina a través de la extirpación del páncreas de los cerdos sacrificados. De esta forma, consiguen tratar a Francisco Pons, de 20 años de edad, que fue el primer paciente con Diabetes tratado en toda Europa con insulina. Esta primera insulina obtenida de los animales generaba peligrosas hipoglucemias y grandes reacciones locales. <sup>(5)</sup>

La manipulación genética de plásmidos de *Escherichia coli* para obtener una insulina lo más parecida posible a la humana, permitió que en 1980 se hicieran las primeras pruebas en humanos con la insulina “humana” obtenida por tecnología con DNA recombinante. En 1982, Elli Lilly obtuvo la aprobación de la FDA para el uso de dos insulinas humanas semisintéticas, la insulina R y la NPH, esta última con una duración dependiente de su dosis de 9 a 18 horas, pero con un pico de acción a las 5-6 horas, que en algunos pacientes se asocia con mayor riesgo de hipoglucemia. NPH significa “Neutral Protamine Hagedorn” en memoria de Hans Christian Hagedorn quien en 1936 descubrió que la adición de protamina a la insulina aumentaba la duración de su efecto sobre la glucosa (Esta insulina apareció en el mercado hasta 1946). Desde 1982 se obtiene por tecnología de DNA recombinante humano con plásmidos de *Escherichia coli* no patógena. <sup>(5)</sup>

Existen diferentes tipos que insulina que a continuación se mencionan:

Tipo/Duración de Acción	Nombre	Fuente	Inicio (Horas)	Pico (Horas)	Duración (Horas)
<i>Acción rápida</i> Regular	Humulin R	DNA recombinante	0,5	2 - 5	8
	Regular lentin	Bovina/porcina	0,5	2 - 5	8
	Novolin R	Semisintética	0,5 - 1	2 - 4	5 - 7
Lispro Semilenta	Humalog Semilente lentin	Sintética Bovina/porcina	0,25 1 - 3	0,5 -1,5 2 - 8	2 - 5 12 - 16
<i>Acción intermedia</i> NPH	NPH lentin I	Bovina/porcina	1 - 2	6 - 12	18 - 24
	Insulina NPH	Bovina	1,5	4 - 12	24
	Humulin N	DNA recombinante	1 - 2	6 - 12	18 - 24
Lenta	Novolin N	Semisintética	1,5	4 - 12	24
	Lente lentin I	Bovina/porcina	1 - 3	6 - 12	18 - 24
	Humulin L	DNA recombinante	1 - 3	6 - 12	18 - 24
NPH 70%/30%	Novolin L	Semisintética	2,5	7 - 15	22
	Humulin 70/30	DNA recombinante	0,5	4 - 8	24
<i>Acción prolongada</i> PZI (Zn protamina) Ultralenta	Protamina, zinc lentin I	Bovina/porcina	4 - 8	14 - 24	36 o más
	Ultralente	Bovina/porcina	4 - 8	18 - 24	28 - 36
	lentin I	Biosintética	4 - 6	8 - 20	24 - 28
	Humulin U				
Glargina	Optisulin	DNA recombinante	1 - 2	no tiene	24

La insulina glargina fue la primera de las sustancias análogas de la insulina de larga acción aprobada para su uso clínico. Se produce al añadir a la insulina humana, por técnica del ADN recombinante, dos moléculas de arginina en la región C terminal de la cadena B y la sustitución de la arginina por glicina en la posición A21 de la cadena A. Por tanto, es el resultado del agregado de dos cargas positivas que cambia el punto isoeléctrico de pH 5,4 a 6,7, que hace la molécula menos soluble al pH fisiológico del tejido subcutáneo, y crea microprecipitados de glargina que se van absorbiendo lentamente. Además, la pequeña adición de zinc hace que cristalice en el tejido subcutáneo, lo que retrasa aún más su absorción. Se presenta como una solución clara (transparente) que no se puede mezclar con ninguna otra preparación de insulina. Debe aplicarse por vía subcutánea solamente, una vez al día, preferentemente por la noche. Tras su administración por vía subcutánea se produce un perfil de concentración plasmática, sin picos durante casi 24 h, lo que la hace ser la insulina más similar a la insulina basal secretada por el páncreas entre las comidas y durante la noche, y su acción comienza 1-2 h después de administrarse por vía subcutánea. Posee una actividad mitogénica y estimuladora del crecimiento celular, similar a la insulina humana regular. El principal efecto adverso de este análogo de insulina es la hipoglucemia; su frecuencia es menor cuando se administra al

acostarse, al compararse con su administración en la mañana o en la tarde. Le sigue en orden de frecuencia el dolor o alguna reacción en el sitio de la inyección (lipodistrofia, prurito y rash). Los estudios clínicos que utilizan insulina humana regular o lispro antes de las comidas principales han comparado la insulina glargina administrada a la hora de dormir con la NPH administrada tanto una como dos veces al día; demostraron que el grupo tratado con insulina glargina mostró valores de glucemias en ayunas menores y menos episodios hipoglucémicos que los tratados con insulina NPH. (6, 31)

**2.2 MARCO CIENTÍFICO:** La diabetes tipo 2 resulta de una progresiva falla de las células  $\beta$ , y de resistencia crónica a la insulina. En la diabetes se desarrolla la falla o muerte pre-programada de células  $\beta$  (apoptosis), produciendo resistencia a la insulina, donde el tratamiento servirá para demorar la aparición *inevitable* de la falla de células  $\beta$  y por consiguiente la hiperglucemia crónica (apoptosis), que contribuye a la disfunción de las células  $\beta$  y pérdida de la capacidad de secreción de insulina, externándose mediante el efecto de glucotoxicidad y posiblemente el agotamiento a mayor demanda, generado por la misma hiperglucemia y lipotoxicidad así como lipólisis. Este círculo vicioso de hiperglucemia deteriora más y destruye las células  $\beta$  para finalmente detener por completo la producción de insulina. (7, 8), entonces el tratamiento podría preservar la función de las células  $\beta$  y realmente a prevenir la diabetes en periodos relativamente largos de tiempo. (9)

Los islotes en la diabetes tipo 2 se caracterizan por depósitos amiloides, derivados del péptido amiloide de los islotes, este péptido ha demostrado que causa apoptosis de las células  $\beta$ , aumentado en los pacientes con DM2. (10)

Una proteína previamente no descrita llamada insulinoma o péptido amiloide de los islotes, identificada como el principal constituyente de los depósitos amiloides en el humano que produce tumores de insulina (insulinoma). Esta misma proteína ha sido encontrada como el principal constituyente del tejido pancreático de pacientes con DM2, esta característica es la mayor anomalía morfológica en los pacientes. A pesar de que los amiloides se reconocen como rasgo patológico de la diabetes mellitus tipo 2, también se encontraron en los islotes pancreáticos de los seres

humanos sanos y animales. Estos frecuentemente aumentan con la edad en los pacientes con o sin diabetes, siendo más rápido en los pacientes con diabetes; lo cual es claramente progresivo para la evolución de la enfermedad.

Es posible que los depósitos amiloides (con acción contraria a la insulina en tejidos periféricos) puedan interrumpir el paso de glucosa y hormonas desde y hacia las células de los islotes, conduciendo así a anormalidades hormonales características de la DM2. (7)

**2.3 MARCO NORMATIVO:** Según la NOM-015-SSA2-2010, se establece el diagnóstico de diabetes si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl; glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl; o bien glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las dos hrs. después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, sin olvidar que en la prueba de ayuno o en la PTOG, o en ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día diferente. (11)

En la diabetes tipo 2, ante la falla de los antidiabéticos orales a dosis máximas, se utilizará insulina humana o análogo de insulina, conforme a la Guía Uso de Insulinas en el Tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 1 y 2. (11)

La frecuencia y tiempo de automonitoreo de glucemia capilar debe ser dictada por las necesidades particulares y objetivos de cada paciente. Es especialmente importante en pacientes tratados con insulina para valorar hipoglucemia y descontrol hiperglucémico. En personas con diabetes Mellitus tipo 1, con régimen intensificado, la glucemia capilar se realizará diariamente antes y 2 horas después de cada alimento, antes de dormir y a las 3:00 de la mañana. Una vez que el o la paciente ha logrado un control adecuado ( $HbA1c < 7\%$ ) se puede ajustar el automonitoreo a criterio del médico especialista. Las pacientes con embarazo en tratamiento con insulina se recomiendan tres o más tomas de glucemia capilar al día, tanto preprandial como posprandial. En paciente con diabetes Mellitus tipo 2 debe ser lo suficiente para facilitar alcanzar los objetivos de control. (11)

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda un objetivo de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de 7% o menos para el control glucémico en la mayoría de los pacientes con DM2. La importancia de la efectividad en el control de la glucemia en pacientes con diabetes Mellitus está bien establecida. En el estudio prospectivo de diabetes del Reino Unido (UKPDS), ayudaron a determinar objetivos actuales de la HbA1c, lo que reduce los niveles de glucemia, reduciendo la incidencia a largo plazo de complicaciones microvasculares y neuropáticas. <sup>(12)</sup>

#### **2.4 MARCO CONCEPTUAL:**

- **DEFINICIÓN DIABETES:**

NOM-015-SSA2-2010: a la enfermedad sistémica, crónico-degenerativa, de carácter heterogéneo, con grados variables de predisposición hereditaria y con participación de diversos factores ambientales, y que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a la deficiencia en la producción o acción de la insulina, lo que afecta al metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, proteínas y grasas.

ADA 2012: La diabetes Mellitus es una enfermedad crónica que requiere atención médica y educación continua al paciente en el automonitoreo y apoyo para prevenir complicaciones agudas y reducir el riesgo de complicaciones a largo plazo.

- **DEFINICIÓN DIABETES TIPO 2:**

NOM-015-SSA2-2010: Al tipo de diabetes en la que se presenta resistencia a la insulina y en forma concomitante una deficiencia en su producción, puede ser absoluta o relativa. Los pacientes suelen ser mayores de 30 años cuando se hace el diagnóstico, son obesos y presentan relativamente pocos síntomas clásicos.

ADA 2012: Resultado de un progresivo defecto secretor de insulina con resistencia a la insulina.

- **DIAGNÓSTICO:**

NOM-015-SSA2-2010: se establece el diagnóstico de diabetes si se cumple cualquiera de los siguientes criterios: presencia de síntomas clásicos y una glucemia plasmática casual  $\geq 200$  mg/dl; glucemia plasmática en ayuno  $\geq 126$  mg/dl; o bien glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las dos hrs. después de una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua, sin olvidar que en la prueba de ayuno o en la PTOG, o en ausencia de síntomas inequívocos de hiperglucemia, estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día diferente.

ADA 2012: se establece si cumple cualquiera de los siguientes criterios: Hemoglobina glucosilada mayor a 6.5%; Glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl (7.0 mmol/L); Glucosa postprandial 2h mayor o igual a 200 mg/dl (11.1 mmol/L) posterior a una carga oral de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; En pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglicemia, una glucemia casual igual o mayor de 200 mg/dl (11.1 mmol/L).

- **GLUCEMIA CASUAL:** Al nivel de glucosa capilar o plasmática, a cualquier hora del día, independientemente del periodo transcurrido después de la última ingestión de alimentos. <sup>(11)</sup>
- **GLUCOTOXICIDAD:** a la hiperglucemia sostenida  $\geq 250$  mg/dl, que inhibe la producción y acción periférica de la insulina que favorece la apoptosis (muerte celular) de las células beta. <sup>(11)</sup>
- **HIPERGLUCEMIA EN AYUNO:** A la elevación de la glucosa por arriba de lo normal ( $\geq 100$  mg/dl), durante el periodo de ayuno. Puede referirse a la glucosa alterada en ayuno o a la hiperglucemia compatible con diabetes, dependiendo de las concentraciones de glucosa según los criterios especificados en esta Norma. <sup>(11)</sup>
- **HIPERGLUCEMIA POSPRANDIAL:** a la glucemia  $> 140$  mg/dl, dos horas después de la comida. <sup>(11)</sup>

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- **HIPOGLUCEMIA:** al estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas (sudoración fría, temblor, hambre, palpitaciones y ansiedad), o neuroglucopénicas (visión borrosa, debilidad, mareos) debido a valores subnormales de glucosa, generalmente <60-50 mg/dl. Pueden aparecer síntomas sugestivos de hipoglucemia cuando se reducen estados de hiperglucemia sin llegar a descender hasta los 50 mg/dl. <sup>(11)</sup>
  - **HEMOGLOBINA GLICADA (GLUCOSILADA, A1c):** a la prueba que utiliza la fracción de la hemoglobina que interacciona combinándose con la glucosa circulante, para determinar el valor promedio de la glucemia en las últimas 12 semanas. <sup>(11)</sup>
  - **RESISTENCIA A LA INSULINA:** a la disminución de la efectividad de esta hormona ya sea exógena o endógena, en los tejidos muscular, hepático y adiposo. <sup>(11)</sup>
  - **AUTOMONITOREO:** Análisis de glucosa (azúcar) que las personas con diabetes realizan en su casa, lugar de trabajo, escuela, o cualquier otro lugar, de acuerdo a las indicaciones de su profesional de la salud. Para hacerlo se debe de utilizar glucómetros ya que la medición de la glucosa en orina no es aceptable. <sup>(11)</sup>
  - **UTILIZACIÓN DE INSULINA:** En la diabetes tipo 2, ante la falla de los antidiabéticos orales a dosis máximas, se utilizará insulina humana o análogo de insulina, conforme a la Guía Uso de Insulinas en el Tratamiento de la diabetes Mellitus tipo 1 y 2. Según la ADA 2012 a partir de una HbA1 igual o mayor a 9%.<sup>(11)</sup>

En el 2005 la guía de la Federación Internacional de Diabetes, la terapia con insulina es recomendada a partir de que la HbA1 rebasa 7.5% a pesar de otro tratamiento, demostrando que es posible lograr o alcanzar un objetivo de HbA1 de 7% usando insulina basal en combinación con otros regímenes de tratamiento oral. <sup>(23)</sup>

- **GLUCEMIA EN AYUNO:** nivel de glucosa capilar sin previa ingesta de alimentos. 70 - 130 mg/dl. <sup>(11)</sup>

- GLUCEMIA POSTPRANDIAL DE 2h: nivel de glucosa capilar <140 mg/dl. <sup>(11)</sup>
- FRECUENCIA DE AUTOMONITOREO: en personas con diabetes tipo 2 que se administran insulina, el automonitoreo de la glucemia capilar se deberá medir tanto la glucosa preprandial como posprandial de los tres alimentos cuando menos dos o tres veces a la semana. Cuando se inicia o modifica el manejo con medicamentos o insulina, el automonitoreo de glucemia capilar, tanto en diabetes Mellitus tipo 1 como tipo 2, se deberá hacer más frecuentemente que lo usual. <sup>(11)</sup>
- METAS DE CONTROL:

ORGANIZACIÓN	HbA1 (%)	GLUCOSA EN AYUNO mmol/L	GLUCOSA EN AYUNO mg/dl	GLUCOSA POSTPRANDIAL mmol/L	GLUCOSA POSTPRANDIAL mg/dl
CDA	≤ 7.0	4.0 -7.0	72-126	5.0-10.0	90-180
ADA	≤ 7.0	3.9-7.2	70-130	<10.0	<180
AACE	≤ 6.5	< 6.1	<110	<7.8	<140
ESC-EASD	≤ 6.5	-	-	-	-
IDF	≤ 6.5	5.5	<100	7.8	<140
NOM-015	< 7	-	70-130		<140

ADA, American Diabetes Association; AACE, American Association of Clinical Endocrinologists; CDA, Canadian Diabetes Association; ESC, European Society of Cardiology; EASD, European Association for the Study of Diabetes; IDF, International Diabetes Federation; NOM, Norma Oficial Mexicana. <sup>(25)</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El estudio de investigación es realizado en pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la Unidad Médica de Especialidades de Enfermedades Crónicas (UNEME), ambos pertenecientes al Sector Salud del Estado de Aguascalientes.

- En la consulta externa de Endocrinología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo a cargo de un médico especialista en Medicina Interna con subespecialidad en Endocrinología. Con atención a población adulta y pacientes de nivel socioeconómico bajo y medio.
- En la UNEME en consulta de Medicina Integrada, atendida por dos médicos especialistas, ambos en Medicina Interna y uno con subespecialidad en Endocrinología. Con atención a población adulta y pacientes de nivel socioeconómico medio y bajo.

La DM es un padecimiento complejo que lleva implícita una serie de situaciones que comprometen el no alcance de metas de control en los pacientes, lo cual favorece el desarrollo de complicaciones, con los consecuentes trastornos en la calidad de vida, muertes prematuras e incremento en los costos de atención y tasas de hospitalización debido a complicaciones. <sup>(1)</sup>

La epidemiología de la diabetes en México es crítica. En menos de cuatro décadas, la diabetes se ha convertido en el principal problema de salud en México. Es la principal causa de muerte en mujeres y la segunda entre los hombres desde el año 2000. Es la causa principal de un retiro prematuro, ceguera e insuficiencia renal. En el año 2025, cerca a 11,7 millones de mexicanos se espera que sean diagnosticados con diabetes. En el año 2000, la diabetes fue la causa más frecuente de hospitalización, pero la segunda causa más común de mortalidad hospitalaria. Los resultados basados en las encuestas nacionales han detectado un incremento del 25% en un período de 7 años. El catorce por ciento de las personas con diabetes tienen menos de 40 años de edad, y una gran proporción de los pacientes que tienen otras condiciones que determinan la aparición de complicaciones macrovasculares y la insuficiencia renal. <sup>(13)</sup>

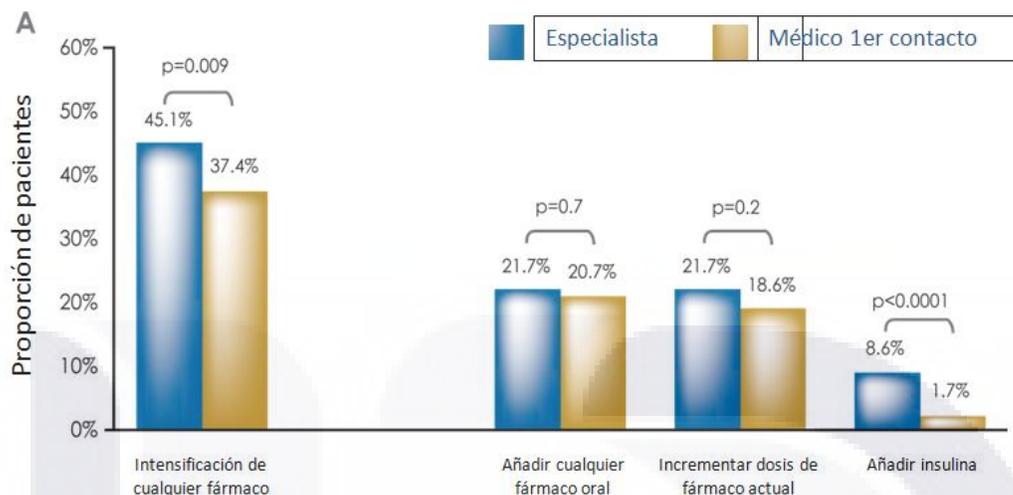
La prevención y el control de las enfermedades crónicas es una necesidad cada vez más apremiante. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), las enfermedades crónicas son la principal causa de mortalidad y representan más de 60% del total de las defunciones en el mundo.

Dentro de las enfermedades crónicas, la Diabetes Mellitus es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Esta epidemia es reconocida por la OMS como una amenaza mundial y se calcula que en el mundo existen más de 180 millones de personas con diabetes y es probable que esta cifra aumente a más del doble para 2030. En 2005 se registraron 1.1 millones de muertes debidas a la Diabetes, de las cuales alrededor de 80% ocurrieron en países de ingresos bajos o medios, que en su mayoría se encuentran menos preparados para enfrentar esta situación.

En México la DM ocupa el primer lugar en número de defunciones por año; las tasas de mortalidad muestran una tendencia ascendente en ambos sexos, con más de 60 mil muertes y 400,000 casos nuevos anuales. <sup>(14,15)</sup>

En una encuesta realizada por la ENSANUT, la prevalencia nacional de DM en adultos de 20 y más años de edad fue de 7.5% (IC95% 7.1-7.9). En las mujeres fue de 7.8% y en los hombres de 7.2%. La prevalencia aumentó en relación directa con la edad, 2.3% antes de los 40 años y 21.2% después de los 60. En la población urbana la prevalencia fue de 8.1% y en la rural de 6.5%. La enfermedad fue más frecuente en la región norte del país (8.4%) y en el área metropolitana de la Ciudad de México (8.1%). Asimismo, fue más frecuente en la población con menor escolaridad (9.9%), menor ingreso (8.1%), hipertensión arterial (13.7%), hipercolesterolemia (23.3%), microalbuminuria (15.5%) y enfermedad renal (12.3%). Mediante modelos de regresión logística multivariada, estratificados por sexo, se identificaron como variables asociadas con la presencia de DM la edad, la baja escolaridad, el antecedente familiar de DM y la coexistencia de hipertensión arterial, enfermedad renal o hipercolesterolemia en ambos sexos. <sup>(16)</sup>

Algunos estudios muestran aspectos en el cambio de tratamiento, sin diferencia entre médicos generales y médicos especialistas, excepto en el uso de insulina; sin embargo, la frecuencia con que se añade insulina aún es baja entre los especialistas a pesar de ser requerido por un número importante de personas con Diabetes Mellitus tipo 2. <sup>(3)</sup>



Muchos pacientes pasan períodos prolongados fuera del rango glucémico óptimo. El uso de la insulina es importante para controlar eficazmente el proceso de la enfermedad en pacientes con Diabetes. Aún así, la resistencia al uso de insulina entre pacientes y profesionales de la salud a menudo limita la iniciación y la intensificación de la terapia con insulina. <sup>(17)</sup> Con la creciente prevalencia de la DM2 en todos los estratos socioeconómicos, un punto de vista ampliado de uso de insulina temprana y sostenida es fundamental para mejorar el control glucémico en los pacientes.

Está demostrado que tenemos en los profesionales de la salud un estado de inercia clínica, lo cual significa que no hacemos cambios en el tratamiento, aún teniendo descontrol en nuestros pacientes, no se hacen modificaciones y el paciente se mantiene largo tiempo con el mismo tratamiento sin un control adecuado. Con un porcentaje de sujetos sin cambios en el tratamiento como la dieta, uso de sulfonilureas, metformina y estos últimos en combinación respectivamente (66.6%, 35.3%, 44.6%, 18.6%) aún cuando la HbA1 es mayor al 8%. <sup>(18)</sup>

Como ya ha sido mencionado, la DM es una condición progresiva en el déficit de células β del páncreas, ocasionando hiperglucemias, la mayoría de los pacientes en alguna etapa requerirán insulina como parte del tratamiento, sin embargo el médico ante el temor de hipoglucemias o falta de conocimiento ante el uso adecuado de insulina temprana inicia esta hasta que el régimen con hipoglucemiantes orales es subóptimo durante un tiempo

prolongado, aumentado de esta manera las complicaciones a corto, mediano y largo plazo, y cuando se inicia régimen con insulina, el control adecuado requiere toma de glucosa periférica en múltiples ocasiones al día, lo que dificulta un ajuste óptimo al tratamiento <sup>(11,19)</sup>, ya que un bajo porcentaje de la población con Diabetes cuenta con un glucómetro como herramienta para el tratamiento, y los que cuentan con él un gran porcentaje no cuenta con los recursos económicos necesarios para la adquisición de tiras; de tal manera que se retrasa y dificulta el alcance de metas para DM. Por consiguiente, se debe señalar la asociación de altas tasas de comorbilidad que inciden en la gravedad de la diabetes y la presencia cada vez mayor de complicaciones micro y macro vasculares por la falta de diagnóstico y tratamiento oportunos y de seguimiento a los pacientes.

Estrategias bien planificadas se necesitan con urgencia para modificar el estilo de vida de la población y aumentar su actividad física. Además, un enorme esfuerzo será necesario educar a la población y a los médicos a mejorar el diagnóstico y tratamiento de pacientes con diabetes. <sup>(13)</sup>

Derivado de la problemática y necesidades en torno a la diabetes en México, se desprende la necesidad de establecer diferentes acciones de control que permitan atender con esquemas de manejo integrado la diabetes, ya que con el esquema actual de inicio con régimen de insulina de 0.2 U/kg/día se obtiene una reducción de 0.8% de HbA1 en un plazo de un año <sup>(8)</sup>.

En las etapas iniciales de la DM2, el tratamiento se centra en la dieta y cambios de estilo de vida, sin embargo la disminución de HbA1 es tan solo de 0.5 a 1.5% en 1 año con régimen alimenticio, siendo insuficiente para alcanzar las metas <sup>(20,21)</sup>. Los agentes hipoglucemiantes orales generalmente se inician como monoterapia antes de ser utilizada la combinación con 2 medicamentos conforme la enfermedad progresa. Desafortunadamente, el aumento de la dosis de un medicamento a menudo aumenta los efectos adversos en el paciente. La disminución resultante en el cumplimiento del tratamiento prescrito puede interrumpir la continuidad de la atención y aumentar la probabilidad que el paciente tenga mala adherencia al tratamiento durante el seguimiento.

Los ensayos clínicos que valoran el impacto del control glucémico han incluido el automonitoreo de glucemia capilar como parte de intervenciones multifactoriales, sugiriendo que es un componente efectivo en la terapia. Permite evaluar la respuesta

individual del paciente a la terapia y valorar si se cumplen los objetivos de control, también informa sobre el comportamiento de la glucosa sanguínea en las diferentes horas del día, así como sus variaciones con relación a las comidas, ejercicio, enfermedades asociadas y condiciones emocionales. Los resultados pueden usarse para el ajuste del manejo con medicamentos o insulina, el apego a las medidas de alimentación y de actividad física, así como detectar y prevenir cuadros de hipoglucemia y, sobre todo, mantener la glucemia dentro del objetivo planteado; nos va a permitir además decidir correctamente acerca de la aplicación de insulina rápida durante infecciones, enfermedades intercurrentes o problemas emocionales severos, así como una mejor comprensión respecto a lo que es la diabetes y su seguimiento. De este modo, es posible corregir ideas erróneas y mejorar el control del padecimiento. <sup>(11)</sup>

En personas con diabetes tipo 2 que se administran insulina, el automonitoreo de la glucemia capilar se deberá medir tanto la glucosa preprandial como posprandial de los tres alimentos cuando menos dos o tres veces a la semana. *Cuando se inicia o modifica el manejo con medicamentos o insulina, el automonitoreo de glucemia capilar, tanto en diabetes Mellitus tipo 1 como tipo 2, se deberá hacer más frecuentemente que lo usual.* <sup>(11)</sup>

En personas con glucosa de ayuno normal, pero con HbA1c fuera de la meta de control, se deben realizar glucemias capilares dos horas después de los alimentos para determinar cómo se encuentra la glucosa posprandial (las dos horas se miden a partir del primer bocado).

El automonitoreo en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 en el esquema tradicional, la medición de glucosa capilar periférica es de manera diaria, aumentando el uso de insumos, ya que en promedio se necesitan 30 tiras para glucómetro y lancetas por mes, siendo el ajuste de insulina cada tercer medición; el esquema propuesto en este estudio de investigación permitirá comparar la eficacia de dos esquemas de titulación de insulina diferente, proponiendo una dosis de insulina inicial mayor con menor frecuencia en la toma de glucosa periférica, disminuyendo el costo, mejorando la adherencia al esquema de ajuste mediante toma de glucosa capilar periférica con menor frecuencia comparado con el esquema tradicional. Es necesario garantizar la eficacia, seguridad y disminución del costo-beneficio en el control metabólico con la introducción de diseños, intervenciones y modelos innovadores basados en evidencias científicas, en este estudio se utilizan en

promedio 10 tiras al mes con un ajuste semanal, lo que disminuye el costo y facilitará la adherencia al tratamiento.

Al demostrar los resultados es posible implementar una nueva estrategia de control no sólo en las unidades aplicadas, si no en Unidades de Atención de primer, segundo y tercer nivel, inclusive a nivel nacional e internacional, lo que a corto, mediano y largo plazo disminuirá complicaciones y costos tanto al paciente como a la Institución.

En un estudio de investigación publicado por New England Journal of Medicine, la reducción de la HbA1 en el transcurso de 52 semanas disminuyó 0.8% en el grupo que se utilizó la insulina basal con el esquema tradicional y sólo el 27.8% de los pacientes incluidos en este grupo alcanzaron mediciones de HbA1 menores a 7%, siendo necesario una rápida intensificación en el tratamiento. <sup>(8)</sup>

La insulina es el más efectivo agente hipoglucemiante en nuestro arsenal terapéutico (además dentro del cuadro básico del Sector Salud) y ahora es recomendado por la guía de la ADA como el segundo agente después de la metformina. La insulina también está pensada para proteger la pérdida de la función de las células  $\beta$  <sup>(7)</sup>. En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 de recién diagnóstico el uso de insulina como tratamiento inicial se asocia con una mejor función de células  $\beta$ , ya que estimula al péptido C después del primer año de tratamiento, preservando así la secreción de insulina endógena y mejorando el control metabólico comparado con el tratamiento inicial con glibenclamida. <sup>(22)</sup>. Los potenciales efectos benéficos del uso temprano, agresivo para iniciar tratamiento con insulina para contrarrestar la disfunción de las células  $\beta$  y la resistencia a la insulina debe ser considerado. <sup>(19, 32,33)</sup>

El alto índice de prevalencia e incidencia de la Diabetes Mellitus en nuestro país están afectados por falta de educación, capacitación y conocimiento sobre la enfermedad en médicos y población en general, generando así un retraso en el diagnóstico oportuno; y en aquellos pacientes ya diagnosticados la falta de conocimiento sobre la evolución de la enfermedad, retrasando así el alcance de metas y acelerando la aparición de complicaciones. Además de que la población atendida rebasa la capacidad de los médicos consultantes, siendo en ocasiones hasta de 3 meses el intervalo de citas

programadas para control, realizando ajustes de dosis de insulina hasta dicha fecha. En el otro extremo, idealmente la medición de glucosa debe ser tomada de manera diaria y en diferentes ocasiones al día <sup>(11)</sup>.

Así mismo, el requerimiento de determinaciones diarias de glucosa capilar pudiera ser una barrera importante en poblaciones con acceso limitado (por disponibilidad y economía) en la realización de estas mediciones, por lo que se debe considerar esquemas alternos a los propuestos hasta hoy.

Las dosis de insulina final requerida para alcanzar las metas pueden llegar a ser elevadas <sup>(23, 24)</sup>, por lo que deberá explorarse la posibilidad de iniciar con dosis más elevadas, y cambios más enérgicos que permitan alcanzar las metas de tratamiento con igual seguridad y un menor consumo de recursos de vigilancia.

El propósito del estudio es comparar el esquema de insulina inicial ya establecido (inicio de insulina a 0.2U / kg/ día y toma glucosa capilar periférica diario), con un diferente esquema: dosis inicial de insulina mayor (0.3U/kg/día) y disminución en la frecuencia de toma de glucosa periférica, de tal manera que se reduce el costo en la adquisición de los insumos necesarios para los ajustes de insulina, siendo un esquema práctico y con mayor facilidad de adherencia al tratamiento para el paciente, mediante automonitoreo, sin aumentar riesgos y seguir siendo seguro para la salud del paciente, así como determinar la efectividad de disminución en el porcentaje de HbA1c.

Debido a lo anterior es que se llegó a la siguiente pregunta científica de investigación:

**PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la eficacia, seguridad y satisfacción de un esquema intensificado de titulación de insulina basal temprana (0.3 U/kg) vs esquema tradicional (0.2U/kg) adicionada a los hipoglucemiantes orales, en el control glucémico de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que no han alcanzado las metas de control, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes?

## 4.0 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la eficacia, seguridad y satisfacción de dos esquemas de insulina basal con diferente dosis de inicio (0.2 vs 0.3 U/kg) y frecuencia de ajuste, adicionada a los hipoglucemiantes orales de pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que no han alcanzado las metas de control glucémico, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.

### 4.2 OBJETIVO ESPECÍFICO:

- a) Evaluar el impacto sobre el control glucémico de dos esquemas de insulina basal con diferente dosis inicial y frecuencia de ajuste en pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- b) Comparar los cambios de HbA1 al inicio y al final de estudio en pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- c) Determinar diferencias en la frecuencia de eventos de hipoglucemia entre los dos esquemas, en los pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- d) Analizar la efectividad en la reducción de glucosa en ayuno, preprandial y postprandial de ambas estrategias de control glucémico, en pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- e) Determinar el grado de satisfacción de los pacientes en cada una de las modalidades de tratamiento, en pacientes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- f) Determinar la factibilidad de la aplicación de un esquema diferente de insulinización en personas con Diabetes atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes, así como en médicos con poca experiencia en el uso de insulina.

## 5.0 HIPÓTESIS

- 5.1 **HIPÓTESIS ALTERNA (Ha):** La dosis de inicio de insulina basal en el Esquema Propuesto (0.3 U/kg con ajuste de insulina semanal) mejora la eficacia, seguridad y satisfacción en comparación al Esquema Tradicional (0.2 U/kg con ajuste cada tercer día), adicionada a los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que no han alcanzado las metas de control glucémico, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.
- 5.2 **HIPÓTESIS NULA (Ho):** La dosis de inicio de insulina basal en el Esquema Propuesto (0.3 U/kg con ajuste de insulina semanal) no mejora la eficacia, seguridad y satisfacción en comparación al Esquema Tradicional (0.2 U/kg con ajuste cada tercer día), adicionada a los hipoglucemiantes orales en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que no han alcanzado las metas de control glucémico, atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo y en la UNEME de enfermedades crónicas del Estado de Aguascalientes.

## 6.0 MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS

6.1 **TIPO, DISEÑO Y CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO:** Estudio cuasi-experimental, abierto, bicéntrico.

6.2 **POBLACIÓN EN ESTUDIO:** Todos aquellos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 sin alcance de metas de control con tratamiento a base de hipoglucemiantes orales en un periodo mínimo de tres meses, que acudan a consulta del Centenario Hospital Miguel Hidalgo (350 pacientes) y la UNEME de enfermedades crónicas (800 pacientes) de la Ciudad de Aguascalientes en el periodo de agosto, septiembre y octubre del 2012.

6.3 **DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES:**

VARIABLE	TIPO	UNIDADES DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN
<b>Diabetes Mellitus</b>	Independiente, cualitativa, nominal	Presencia / ausencia	Persona con HbA1c igual o mayor a 6.5% o medición de glucosa central igual o mayor a 126 mg/dl con al menos 8 hrs de ayuno. Glucosa igual o mayor a 200 mg/dl posterior a 2 hrs de carga de glucosa oral o en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia.
<b>Dosis inicial de insulina</b>	Independiente, cuantitativa, discontinua	UI/kg	Cantidad de insulina aplicada por primera vez en una persona.
<b>HbA1c</b>	Dependiente, cuantitativa, continua	%	Hemoglobina unida a carbohidratos
<b>Glucosa ayuno</b>	Dependiente, cuantitativa, discontinua	Mg/dl	Nivel de glucosa sérica por la mañana antes de alimentos
<b>Glucosa preprandial</b>	Dependiente, cuantitativa, discontinua	Mg/dl	Nivel de glucosa sérica antes de los alimentos

<b>Hipoglucemia</b>	Dependiente, cualitativa, nominal	Si / No	Estado agudo en el que se presentan manifestaciones secundarias a descargas adrenérgicas, debido a valores subnormales de glucosa, generalmente <60-50 mg/dl.
<b>Satisfacción</b>	Dependiente, cualitativa, nominal	Satisfecho/ Insatisfecho	Dar por bueno o recibir algo de forma voluntaria y sin oposición.
<b>Eficacia</b>	Dependiente, cuantitativa, continua	% de disminución de HbA1.	Porcentaje de disminución de HbA1 mayor a 1.5 %
<b>Seguridad</b>	Dependiente, cualitativa, nominal	Presencia/ ausencia	Número de eventos de hipoglucemia grave (glucosa menor a 50mg/dl más sintomatología)

Covariables:

- Edad:
  - Definición operacional: cantidad de tiempo transcurrido del nacimiento hasta la fecha del estudio de investigación.
  - Tipo de variable: cuantitativa, discontinua.
  - Unidades: años.
  
- Tiempo de diagnóstico con la enfermedad:
  - Definición operacional: consiste en el tiempo transcurrido desde el diagnóstico. por parte de un médico hasta la fecha en que comienza el estudio.
  - Tipo de variable: cuantitativa, discontinua.
  - Unidades: años.
  
- Sexo:
  - Definición operacional: división del género humano en dos grupos, hombre o mujer.
  - Tipo de variable: cualitativa, nominal.
  - Unidades: masculino / femenino.
  
- Peso:
  - Definición operacional: masa del cuerpo en kilogramos.
  - Tipo de variable: cuantitativa, continua.
  - Unidades: kilogramos

6.4 **SELECCIÓN DE LA MUESTRA:** se evaluarán a las personas con diagnóstico establecido de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) que se encuentren bajo tratamiento farmacológico oral con dosis estables por al menos 3 meses.

a) **Tamaño de la muestra:** Se aplicó la fórmula para un estudio comparativo de dos proporciones para calcular el tamaño de cada grupo.

$$n \text{ de cada grupo} = \frac{2 (Z\alpha + Z\beta)^2 (P)(1-P)}{(P_1 - P_2)^2}$$

Donde:

$Z\alpha = 1.96$  para un error esperado de 0.05

$Z\beta = 1.282$  para un error de 0.10

$P =$  el promedio de  $P_1$  y  $P_2$

Llegando a un resultado final de 14 pacientes por grupo como mínimo para obtener un resultado confiable.

**b) Criterios de selección:**

- Criterios de inclusión:
  - Hombres y mujeres mayores de 18 años de edad
  - Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2
  - No haber alcanzado metas de control glucémico con hipoglucemiantes orales
  - HbA1 mayor a 7.5%
  - Sin uso previo de insulina durante más de una semana en los últimos 6 meses
  - Aceptación de participar en protocolo de investigación
  
- Criterios de exclusión:
  - Pacientes durante periodo de gestación
  - Pacientes durante periodo de lactancia materna
  - Pérdida previa de peso significativa
  - Uso de esteroides
  - Pacientes con Insuficiencia Renal Terminal

- Criterios de eliminación:
  - Pacientes que no acepten ingresar a protocolo de investigación
  - Paciente que no cumplan al 100% tratamiento especificado
  - Pacientes que no hayan asistido a laboratorio
  - Pacientes que no hayan completado al menos al 80% de los cuestionarios utilizados.

## 6.5 RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN:

a) **Instrumentos:** la información fue recolectada con ayuda y a través del personal médico, enfermería, paramédico y administrativo, de la UNEME de enfermedades crónicas y Centenario Hospital Miguel Hidalgo del Estado de Aguascalientes, con previa valoración en lo que respecta a los criterios de inclusión de los pacientes, recopilando en su totalidad las variables incluidas, mediante consultas establecidas y registro de la información obtenida. Posteriormente se hizo un vaciamiento de los resultados en una hoja especial como base de datos.

Se aplicó un cuestionario de satisfacción en el tratamiento de la diabetes (DTSQc), en su versión en español, a todos los participantes al final de estudio.

## 6.6 PROCEDIMIENTO:

Dos algoritmos de investigación:

- **ESQUEMA TRADICIONAL:** Insulina basal (glargina) 0.2 UI/kg + Hipoglucemiante oral. Mediciones diarias de glucosa capilar periférica en ayuno y ajuste de dosis cada tercer día, con el siguiente esquema de insulina: 80-99 mg/dl: misma dosis, 100-139 mg/dl: +2 U, 140-179 mg/dl: +4 U, más de 180 mg/dl: + 6 U, menor de 80 mg/dl: disminuir 2 U.
- **ESQUEMA PROPUESTO:** Insulina basal (glargina) 0.3 UI/kg + Hipoglucemiante oral. Con medición de glucosa capilar periférica en ayuno cada tercer día, con ajuste de dosis de insulina de manera semanal, con el siguiente esquema de insulina: 80-99 mg/dl: misma dosis, 100-139 mg/dl: +2 U, 140-179 mg/dl: +4 U, más de 180 mg/dl: + 6 U, menor de 80 mg/dl: disminuir 2 U.

**6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:** se realizó valoración de los datos cuantitativos mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov para evaluar la distribución de normalidad de los datos.

En cuanto a estadística descriptiva se realizó para las variables cualitativas pruebas de frecuencias y porcentajes y para las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para realizar estadística inferencial (analítica) se utilizó para las variables cualitativas prueba de  $\chi^2$  y U de Mann-Whitney, estas pruebas se realizaron mediante tablas de cruce (contingencia). Para las variables cuantitativas se utilizó prueba de t de Student, lo anterior mediante prueba de comparación de medias.

#### **6.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

- **Ley de Salud del Estado de Aguascalientes. ARTICULO 100.-** La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I.- Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo referente a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II.- Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III.- Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV.- Se deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez que haya sido enterado por escrito de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V.- Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes;

VI.- El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación; y

VII.- Las demás que establezca esta Ley y la correspondiente reglamentación.

**6.9 CRONOGRAMA:** Ver Anexo

## 7.0 RESULTADOS

Se incluyeron un total de 18 individuos de ambos sexos en cada grupo que cumplieron con los criterios establecidos en el protocolo. Todos ellos completaron el tratamiento en el tiempo señalado para el estudio, no hubo abandonos ni violaciones graves al protocolo. Las características demográficas y clínicas de los participantes se señalan en el cuadro 1. Los participantes corresponden a individuos que recibían el tratamiento farmacológico estándar en unidades médicas de atención primaria del sistema de salud nacional. La totalidad de ellos recibían una combinación de metformina y/o sulfonilurea en dosis máximas que se mantuvieron sin modificación a lo largo del estudio. Ninguno de los participantes había recibido insulina como parte de su tratamiento estándar en ninguna etapa de su enfermedad. Los médicos que iniciaron, vigilaron y evaluaron el tratamiento con insulina tenían experiencia clínica limitada en el uso de insulina. No se observaron diferencias significativas en las características generales basales entre ambos grupos, excepto en la dosis inicial, tal como lo estableció el protocolo, y el promedio de hemoglobina glucosilada (HbA1C) inicial.

**Cuadro 1.** Características demográficas y clínicas al inicio de ambos grupos.

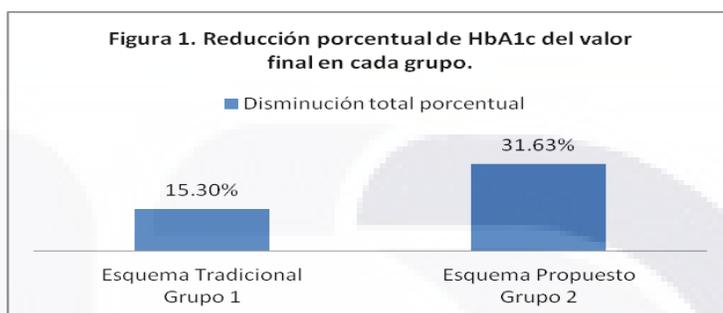
Variable	Esquema Tradicional Grupo 1	Esquema Propuesto Grupo 2	P
N	18	18	
Sexo (F)	13	14	NS
Edad (años)	53.2 ± 9.1	52.3 ± 9.5	NS
Peso (kg)	72.0 ± 9.8	78.2 ± 17.6	NS
A1C (%)	8.5 ± 0.9	11.7 ± 2.0	0.01

A1C= hemoglobina glucosilada.

Fuente: Hoja de recolección de datos de la investigación.

En el grupo 1 (dosis inicial de 0.2 U/kg y titulación frecuente) se observó una disminución absoluta de HbA1C de 1.3%, y en el grupo 2 (dosis inicial 0.3 U/kg y titulación semanal) la reducción absoluta de HbA1C fue de 3.7%. Esto correspondió a una reducción del 15.3% en relación al valor basal en el grupo 1, y de 31.6% en el grupo 2 (Figura 1). En el grupo 1 el 40% de los participantes alcanzaron un valor de HbA1C < 7%, y este valor fue

obtenido en 33% en el grupo 2, sin observarse una diferencia significativa. El promedio de HbA1C obtenido entre el grupo 1 y 2 al final de estudio no mostró diferencia estadística significativa, 7.2+/- 0.8 vs 8.0 +/- 1.9; p=0.12, respectivamente (Cuadro 2).



**Cuadro 2.** Características clínicas al final de ambos grupos.

Variable	Esquema Tradicional Grupo 1	Esquema Propuesto Grupo 2	P
Peso (kg)	73.2 ± 10.1	81.8 ± 17.7	0.08
A1C (%)	7.2 ± 0.8	8.0 ± 1.9	0.125

A1C= hemoglobina glucosilada.

Fuente: hoja de recolección de datos de la investigación.

Los valores de glucosa plasmática obtenidos antes y después de los alimentos para cada grupo, al inicio y al final del estudio se muestran en los cuadros 3 - 4 y en figuras 2 - 3. En ambos grupos se observaron disminuciones significativas entre los valores iniciales y finales. Al comparar el promedio de los valores finales de glucosa plasmática entre los dos grupos al final del estudio, el grupo 1 mostró concentraciones de menores que en el grupo 2 (Figura 4.) El promedio de glucosa plasmática durante las 24 horas al final del estudio no mostró diferencia entre los dos grupos, 141.8 +/- 34.3 vs 139.3 +/- 37.2, respectivamente.

**Cuadro 3.** Niveles de glucosa periférica preprandiales y postprandiales iniciales en ambos grupos.

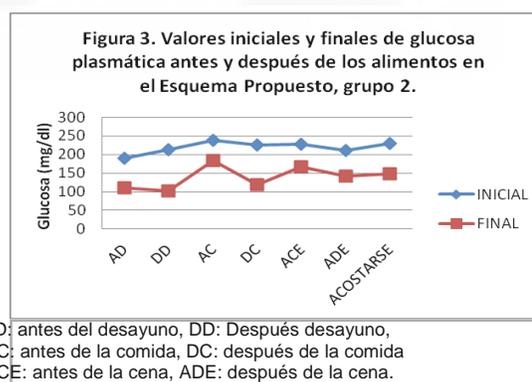
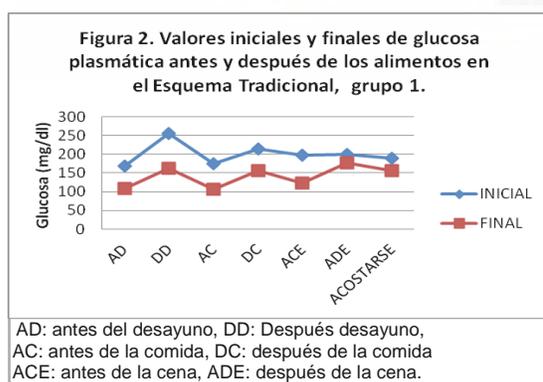
Glucosa periférica	Esquema Tradicional Grupo 1	Esquema Propuesto Grupo 2	P
Ayuno (mg/dl)	168.9 ± 59.5	190.0 ± 76.7	0.36
2hr post desayuno (mg/dl)	255.0 ± 70.8	213.8 ± 62.4	0.07
Preprandial comida (mg/dl)	175.3 ± 52.3	239.2 ± 115.1	0.04
2hr post comida (mg/dl)	213.4 ± 71.7	225.1 ± 90.2	0.67
Preprandial cena (mg/dl)	198.1 ± 77.2	227.5 ± 61.9	0.22
2 hr post cena (mg/dl)	199.7 ± 61.1	211.6 ± 79.9	0.61
Al acostarse (mg/dl)	189.6 ± 61.8	229.1 ± 109.2	0.19
Promedio (mg/dl)	195.3 ± 48.7	220.1 ± 58.7	0.17

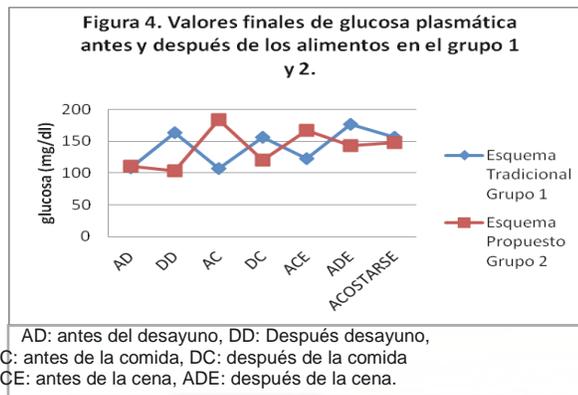
Fuente: hoja de recolección de datos de la investigación.

**Cuadro 4.** Niveles de glucosa periférica preprandiales y postprandiales finales en ambos grupos.

Glucosa periférica	Esquema Tradicional Grupo 1	Esquema Propuesto Grupo 2	P
Ayuno (mg/dl)	108.5 ± 18.6	111.7 ± 46	0.78
2hr post desayuno (mg/dl)	163.2 ± 46.7	103.0 ± 40	0.001
Preprandial comida (mg/dl)	107.6 ± 33.8	184.6 ± 53.5	0.001
2hr post comida (mg/dl)	156.7 ± 59.3	120.5 ± 51.1	0.05
Preprandial cena (mg/dl)	123.1 ± 37.0	167.1 ± 66.6	0.02
2 hr post cena (mg/dl)	177.7 ± 63.5	143.3 ± 44.6	0.06
Al acostarse (mg/dl)	156.3 ± 45.9	148.3 ± 54	0.63
Promedio (mg/dl)	141.8 ± 34.2	139.3 ± 37.2	0.83

Fuente: hoja de recolección de datos de la investigación.





Existe una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el nivel de HbA1c y promedio de glucosa al inicio y al final del Esquema Propuesto (grupo 2) de la intervención. (Cuadro 5).

**Cuadro 5.** Comparativo de resultados previo y posterior a la intervención del Esquema Propuesto, grupo 2.

Variable	Promedios	Desviación Standard	P
HbA1c inicial	11.7	2	
HbA1c final	8.0	1.9	0.043
Promedio de glucosa inicial	220.6	58.6	
Promedio de glucosa final	138.7	38.1	0.008

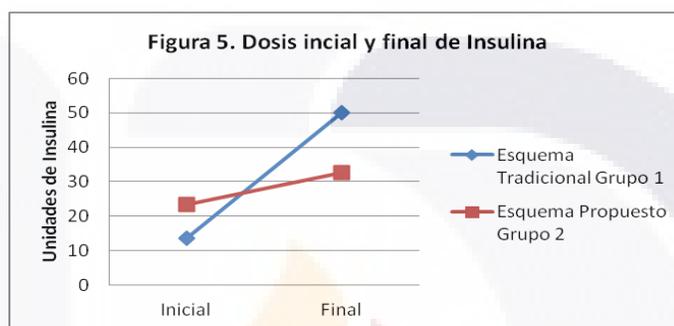
Fuente: hoja de recolección de datos de la investigación.

La intensidad de los ajustes de insulina fue igual en ambos grupos, la principal diferencia radicó en la dosis inicial y la frecuencia con la que se realizaban los ajustes. El promedio de dosis de insulina inicial en el grupo 1 fue de 13.6 +/- 1.8 UI, comparado con 23.3 +/- 5.2 UI en el grupo 2. Las dosis de insulina al final del estudio fue de 50.1 +/- 25.3 en el grupo 1 y 32.7 +/- 11.5 UI en el grupo 2 (Figura 5). Los participantes en ambos grupos tuvieron un cumplimiento de la aplicación de la insulina a lo largo del estudio de más del 85%. No hubo abandono del estudio de ningún tipo a lo largo del estudio en ninguno de los grupos. La dosis final de unidades de insulina por kilogramo de peso fue mayor en el grupo 1 que en el grupo dos; 0.65 UI/kg y 0.42 UI/kg, respectivamente.

**Cuadro 6.** Dosis de insulina usada.

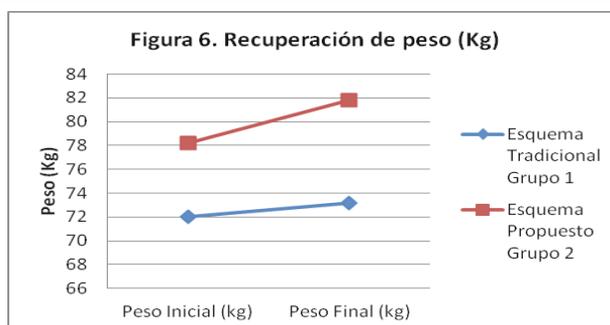
Variable	Esquema Tradicional Grupo 1	Esquema Propuesto Grupo 2	P
Dosis total inicial	13.6 ± 1.8	23.3 ± 5.2	0.001
Dosis total final	50.1 ± 25.3	32.7 ± 11.5	0.014

Fuente: hoja de recolección de datos de la investigación.



Durante el estudio no se presentó ningún evento de hipoglucemia grave. El porcentaje de individuos que presentó al menos un evento de hipoglucemia sintomática fue de 41% y 45% en cada uno de los grupos respectivamente. El promedio de eventos de hipoglucemia sintomática o asintomática fue de 1.11 y 1.16 eventos en cada uno de los grupos a lo largo de todo el estudio. No hubo diferencias significativas en la frecuencia ni la intensidad de hipoglucemia entre los dos grupos.

El promedio de ganancia de peso a lo largo del estudio fue menor en el grupo 1 (1.2 kg) que en el grupo 2 (3.6 kg) (Figura 6 y cuadro 2). No se observó ninguna diferencia significativa en la presión arterial sistólica y diastólica en ninguno de los dos grupos del estudio.



Se aplicó un cuestionario de satisfacción en el tratamiento de la diabetes (DTSQc), en su versión en español, a todos los participantes al final de estudio. El 100 % de los individuos en cada uno de los grupos de mostró satisfecho con el tratamiento recibido, y expresaron su deseo de continuar con el mismo.



## 8.0 DISCUSIÓN

El presente estudio explora la posibilidad de implementar dos diferentes algoritmos de titulación para el inicio de insulina de basal en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) por médicos con escasa experiencia previa con el uso de insulina. El estudio evalúa una alternativa al esquema tradicional para la dosis inicial de insulina basal y la frecuencia del ajuste de dosis en individuos que no habían recibido previamente insulina como forma de tratamiento de la DM2. Los resultados muestran que los dos esquemas de titulación de insulina basal reducen en forma significativa los valores de HbA1c, así como los valores de glucosa plasmática antes y después de los alimentos a lo largo del día de una manera segura, y demuestra de manera firme que es factible implementar un esquema de insulinización basal con la participación activa del paciente.

En nuestro país la cantidad de individuos con DM que se encuentran sin alcanzar las metas de control metabólico a pesar de recibir tratamiento farmacológico oral rebasa las dos terceras partes de las personas con DM2. Las guías y recomendaciones clínicas establecen que una vez que el tratamiento oral combinado es insuficiente para lograr o mantener el control glucémico, sea por falla farmacológica secundaria o bien por agotamiento de la reserva endógena de insulina, la adición de insulina basal al tratamiento establecido es una opción lógica y que ha demostrado ser una opción eficaz y segura, sobre todo con el uso de análogos de insulina de acción prolongada. Sin embargo, aunque el requerimiento de la adición de insulina como parte del tratamiento de las personas con DM2 en nuestro país alcanza a más de la mitad de los pacientes con este padecimiento su implementación es muy baja, y alcanza solo al 5% de las personas con DM2. Las razones del escaso uso de insulina en la población con DM2 con tratamiento farmacológico oral sin control glucémico adecuado son muy variadas. La falta de experiencia y la desconfianza con el uso de insulina por parte de los médicos y la población afectada son dos argumentos probables, y muy frecuentemente esgrimidos para explicar la falta del uso de insulina.

La aplicación de insulina, incluyendo la insulina basal, requiere que el médico comprenda el papel de la misma en el tratamiento, y de que sea capaz de establecer un esquema de titulación de dosis factible y que pueda ser realizado y aceptado por los pacientes. Hasta

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

tiempos recientes no existía la validación de esquemas de insulinización que incluyeran guías para el cálculo de la dosis inicial, la frecuencia e intensidad de los ajustes de la dosis. La mayor parte de las recomendaciones provenían de la experiencia del uso de la insulina en personas con DM tipo 1, que requieren un plan de insulinización total, así como de esquemas empíricos no validados. El concepto de insulina basal es relativamente reciente, y se basa en el concepto de proveer al individuo con un suplemento de insulina basal a los largo del día que permita, junto con los medicamentos orales, mejorar y mantener el control glucémico. Todo esquema de insulinización basal requiere de una dosis de inicio, generalmente recomendada por kilogramo de peso, que en la mayoría de los casos será insuficiente para alcanzar un control glucémico óptimo, por lo que requerirá de ajustes subsecuentes de dosis. Este ajuste a la dosis se recomienda que se realice tomando como referencia el valor de glucosa en ayuno, y se deben realizar con una periodicidad de entre 3 y 5 días, y los puede hacer el paciente en su domicilio apoyado por una guía de dosificación. El proceso puede ser evaluado por el médico en forma periódica.

En este estudio se evaluaron dos esquemas de titulación de insulina basal que se diferencia en la cantidad de la dosis inicial de insulina, y la frecuencia de los ajustes de la dosis. Se exploró la eficacia y la seguridad de una dosis inicial más alta a la sugerida de manera estándar. También se examinó la posibilidad de alargar la frecuencia de los ajustes a la dosis con la finalidad de lograr una optimización de los costos en el uso de tiras reactivas. En ambos esquemas se mantuvo la misma intensidad de los ajustes periódicos de insulina. La justificación para evaluar una mayor dosis inicial de insulina basal es la de alcanzar la dosis efectiva de una manera más eficaz y probablemente más rápida.

En el estudio “Addition of biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes” de la revista *New England Journal of Medicine*, 2007, se incluyeron pacientes con dosis máxima de hipoglucemiantes orales y que no habían recibido insulina previamente, con dosis inicial de insulina de 0.2 U/kg y en el transcurso de un año la dosis requerida fue alrededor de 0.49 U/kg con una disminución de HbA1c de  $0.8 \pm 1.0$ , obteniendo valores HbA1  $\leq 7\%$  el 27.8% y  $\leq 6.5$  el 8.1% del total de los pacientes. <sup>(8)</sup>

En este estudio se pudo observar mejores resultados de control glucémico en un tiempo de intervención menor, con un porcentaje mayor de pacientes que alcanzaron  $HbA1c \leq 7$ . Esto se puede atribuir a que se realizó seguimiento individualizado e integral de cada paciente.

Los resultados de este estudio muestran que ambos esquemas de inicio de dosis y frecuencia de dosificación reducen de una manera clínicamente significativa los valores de HbA1c y glucosa plasmática postprandial en un lapso relativamente corto de 3 meses. El grupo asignado al esquema con una dosis inicial más elevada mostró mayores reducciones absolutas de HbA1C que el grupo comparativo, y requirió en promedio menores dosis de insulina al final del período de observación. Este resultado es difícil de interpretar ya que el estudio no tuvo una asignación aleatoria, y las personas en el grupo 2 con mayores reducciones de HbA1C también iniciaron con promedios más elevados de HbA1C. Está descrito en numerosos estudios que las reducciones absolutas de HbA1C son mayores cuanto mayor es la cifra de inicio.

Ambos esquemas mostraron ser seguros y factibles de ser aplicado y dirigidos por pacientes y médicos con nula experiencia en el uso de insulina. La frecuencia de hipoglucemia fue muy baja y sin diferencia entre ambos grupos. No se observó ningún caso de hipoglucemia grave lo que apoya el conocimiento que se tiene sobre la seguridad de los análogos de insulina de acción prolongada. El cuestionario de satisfacción mostró que los pacientes se sintieron cómodos y satisfechos con el tratamiento empelado, y estarían dispuestos a continuar con él.

Si bien se trata de un estudio exploratorio, el mismo muestra algunas debilidades y limitaciones. El hecho de no haberse aplicado un sistema de asignación aleatoria para los participantes resultó probablemente en las diferencias en los niveles iniciales de HbA1C que dificulta la interpretación de los resultados. La aplicación del cuestionario de satisfacción únicamente al final del estudio podría incluir un sesgo de memoria en los participantes. Se trata de un estudio exploratorio que deberá tener su comprobación con un estudio más amplio que incluya mayor número de participantes con un mayor número de médicos en sitios de trabajo diversos.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

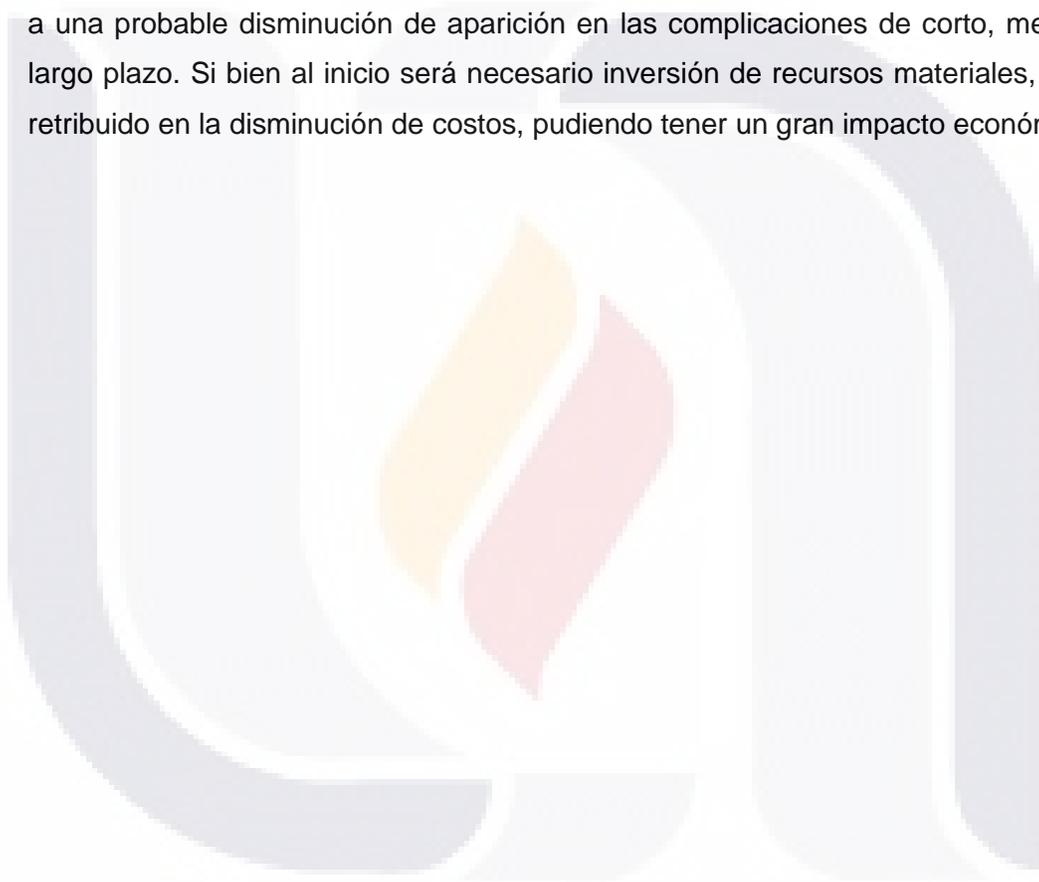
Los resultados permiten concluir que la aplicación de un tratamiento con insulina basal es posible introducirlo de una manera eficaz y segura en pacientes y médicos sin experiencia previa en el uso de insulina. El estudio muestra que no es posible sostener el argumento que los pacientes oponen una resistencia al uso de insulina de tal magnitud que no permite su implementación. Los datos obtenidos sugieren que el inicio con una dosis de insulina basal mayor permite realizar los ajustes a la dosis con períodos más prolongados, y esto puede impactar favorablemente la adherencia y los costos del tratamiento.

Además de los resultados obtenidos, he vivido una experiencia agradable en el camino junto a los pacientes, los he llegado a conocer como personas y comprender las situaciones personales que pueden interferir en el tratamiento. Al inicio del estudio fue necesaria la paciencia por parte del médico para explicar y compartir algo de conocimiento a cerca de la enfermedad, la insulina y la manera de realizar los ajustes, sin embargo en poco tiempo los pacientes se tornaron expertos en realizar los ajustes de insulina, en conocer la respuesta de su cuerpo ante cierto grupo de alimentos, facilitando así la adherencia al tratamiento, pero aún más satisfactorio fue escuchar a la persona sobre la mejoría obtenida, no sólo en los síntomas, sino mayor tranquilidad al conocer la enfermedad, inclusive refiriendo mejor estado de ánimo, manifestado con el regreso de ganas de vivir y continuar adelante, con mayor amor hacia su persona y deseos de seguir con el tratamiento y modificaciones en el estilo de vida. Esto como médico, me deja un gran aprendizaje sobre la importancia de una buena comunicación, confianza y acercamiento con el paciente, es indispensable no olvidarnos de la “calidad humana”; sin duda una buena siembra se verá reflejada en una buena cosecha.

## 9.0 CONCLUSIONES Y SUGERENCIAS

- Se rechaza la Hipótesis nula ( $H_0$ ) ya que el impacto sobre el control glucémico del Esquema Propuesto, en comparación con el esquema Tradicional fue mayor en la reducción de HbA1 y en los niveles de glucosa antes y después de los alimentos.
- Se observó una disminución total porcentual de HbA1c en el Esquema Propuesto en comparación al Esquema Tradicional.
- Se presenta un mayor número de eventos de hipoglucemia (seguridad) en grupo de Esquema Propuesto. Sin embargo no hubo diferencias significativas en la frecuencia ni la intensidad de hipoglucemia entre los dos grupos.
- La efectividad en la reducción de glucosa antes y después de los alimentos fue mayor en el grupo 2 (Esquema Propuesto).
- El nivel de satisfacción de los pacientes en ambos grupos, fue al 100%.
- Es factible la aplicación de un esquema diferente al ser aplicado y dirigidos por pacientes y médicos con nula experiencia en el uso de insulina.
- La tesis está dirigida a médicos residentes y especialistas en Medicina Integrada ya que esta especialidad está creada para la atención de pacientes con enfermedades crónicas de mayor morbi-mortalidad en nuestro país, entre ellas la DM2, por lo que el proyecto de investigación fue dirigido a pacientes con esta enfermedad.
- Se vuelve trascendental explorar diferentes alternativas en el tratamiento y las posibilidades de mejora en el mismo, de tal manera que a corto, mediano y largo plazo se puede mejorar las condiciones clínicas del paciente, y probablemente disminución o retraso en la aparición de algunas complicaciones.

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- En base a este estudio la sugerencia a los pacientes es en aumentar el interés por mejorar su salud física y emocional, involucrándose activamente en el proceso del tratamiento y evolución de la enfermedad.
  - La sugerencia al Hospital General Tercer Milenio y al Sistema de Salud es aplicar este proyecto en una muestra mayor de pacientes con DM2 y poder evaluar los efectos de este estudio de investigación, que sin duda será benéfico para el paciente, disminuyendo además los costos en el mantenimiento del tratamiento, consecuencia a una probable disminución de aparición en las complicaciones de corto, mediano y largo plazo. Si bien al inicio será necesario inversión de recursos materiales, se verá retribuido en la disminución de costos, pudiendo tener un gran impacto económico.



## 10.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Programa de Acción específico 2007-2012. Diabetes Mellitus Primera edición 2008.
2. Characteristics of Patients with type 2 Diabetes in México. Carlos A. Aguilar Salinas. Diabetes Care, Volume 26, Number 7, July 2003.
3. ENSANUT 2006.
4. Beneficial Effects of Insulin on Glycemic control and  $\beta$ -cell function in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes With Severe Hyperglycemia after short-Term Intensive Insulin Therapy. Harn-Shen Chen, MD. Diabetes Care, Volume 31, Number 10, October 2008.
5. Diabetes voice, Lecciones de historia de la insulina. Volumen 46, diciembre, número 4/2001.
6. Análogos de Insulina. Dr. Manuel E. Licea Puig. Rev Cubana. Endocrinol v. 17 n.3 Ciudad de la Habana sep-dic. 2006.
7. Islet Amyloid, Islet-amyloid polypeptide and Diabetes mellits. Franklin H. Epstein, Johnson et al. The New England Journal of Medicine. Aug. 24, 1989.
8. Addition of Biphasic, prandial, or basal Insulin to oral Therapy in Type 2 Diabetes. Rury R. Holman, M.B. New England Journal of Medicine 357;17, October 25, 2007.
9. Preservation of pancreatic  $\beta$ -cell function and prevention of Type 2 Diabetes by Pharmacological Treatment of Insulin Resistance in High-Risk Hispanic Women. Thomas A. Buchanan. Diabetes, Vol 51, September 2002.
10.  $\beta$ -Cell Deficit and Increased  $\beta$ -Cell apoptosis in Humans With Type 2 Diabetes. Alexandra E. Butler. Diabetes, Vol 52, January 2003.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de la diabetes Mellitus.
12. Standards of Medical Care in Diabetes 2012. Diabetes Care, volume 35, supplement 1, January 2012. (ADA)
13. Epidemiology of type 2 Diabetes in Mexico. Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Rios-Torres JM, Gómez-Pérez FJ, Olaiz G. Departamento de Endocrinología y Metabolismo del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. 2005 May-Jun;36(3):188-96.
14. Secretaría de Salud. Estadísticas de mortalidad. Sistema Nacional de Información en salud. 2005. <http://sinais.salud.gob.mx/mortalidad/>

15. Secretaría de Salud. Anuarios de morbilidad 1984-2006. Dirección General de Epidemiología.
16. Diabetes Mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. Gustavo Olaiz-Fernández, MC, MSP(1) Rosalba Rojas, MC, PhD,(2), Carlos A Aguilar-Salinas, MC,(3). Salud pública de México / vol.49, suplemento 3 de 2007.
17. Insulin-Based versus triple oral therapy for Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. Ildiko Lingvay, MD. Diabetes Care, volume 32, number 10, October 2009.
18. Induction of Long -term Glycemic control in Newly Diagnosed Type 2 diabetic Patients Is Associated With Improvement of  $\beta$ -Cell function. Yanbing Li, MD. Diabetes Care, volume 27, Number 11, November 2004.
19. Initiate Insulin by Aggressive Trinitration and Education (INITIATE). Hannele Yki-Järvinen, MD. Diabetes Care, volume 30, Number 6, June 2007.
20. Comparative Study of the Effects of a 1-year dietary Intervention of a Low-Carbohydrate diet versus a Low-Fat Diet on weight and glycemic control in Type 2 Diabetes. Diabetes Care, volume 32, number 7, July 2009.
21. One-Year comparison of a High-Monounsaturated Fat Diet with a High-Carbohydrate Diet in Type 2 Diabetes. Diabetes Care, volume 32, number 2, February 2009.
22. Beneficial Effects of insulin Versus Sulphonylurea on Insulin Secretion and Metabolic control in Recently diagnosed Type 2 Diabetic Patients. Michael Alvarsson, MD. Diabetes Care, volume 26, number 8, August 2003.
23. Improvement of Glycemic control in subjects with poorly controlled Type 2 Diabetes. Melanie Davies, MD. Diabetes Care, volume 28, number 6, June 2005.
24. Insulin Therapy in Type 2 diabetes Mellitus. Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 119-144.
25. Insulins: Past, Present, and Future. Carla A. Borgoño, Bernard Zinman. Endocrinol Metab Clin N Am 41 (2012) 1-24.
26. Insulin Therapy for Management of Type 2 Diabetes Mellitus: Strategies for Initiation and Long-term Patient Adherence. Steven H. Barag, DO. JAOA • Supplement 5 • Vol 111 • No 7 • July 2011
27. Improvement of Glycemic control in subject With Poorly Controlled Type 2 Diabetes. Melanie Davies, MD. Diabetes Care, volume 28, Number 6, June 2005.
28. Brown et al. Diabetes Care 2004;27:1535-1540.

29. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. Guías prácticas para el uso de la insulina.
30. Adaptado de Shah BR, et al. Diabetes Care 2005; 28: 600-6.
31. Insulin Analogues. The New England Journal of Medicine 352:2, January 13, 2005. 352:174-83
32. Dose-Response Effects of Insuline Glargine in Type 2 Diabetes. Zhihul Wang. Diabetes Care, volume 33, number 7, July 2010.
33. Early and Aggressive Initiation of Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: What Is the Evidence? Kevin Niswender. MD. Clinical Diabetes, Volume 27, number 2, 2009.
34. Update on Insulin Management in Type 2 Diabetes. Joshua J. Neumiller. Diabetes Spectrum Volume 22, Number 2, 2009.
35. Initiating Insuline as Part of the Treating to Target in Type 2 Diabetes (4-T) Trial. Nicholas Jenkins. Diabetes Care, volume 33, number 10, October 2010.
36. Basal Insulin and Cardiovascular and Other Outcomes in Dysglycemia. The New England Journal of Medicine, june 11, 2012.

### ANEXOS

ANEXO A: Cronograma de actividades.

ACTIVIDAD	jun-12	jul-12	ago-12	sep-12	oct-12	nov-12	dic-12	ene-13
Búsqueda de información								
Captura de pacientes								
Seguimiento de pacientes								
Elaboración Planteamiento Tesis								
Recopilación de requisitos para obtención de grado								
Entrega de Tesis								

ANEXO B: Hoja de Recolección de datos.

REVISOR GLUCOMETRO	NOMBRE DEL PACIENTE	DOMICILIO	TELÉFONO	EDAD	SEXO	EXPEDIENTE	SEMANA -1							
							FECHA	ORIENTACIÓN NUTRICIONAL	PESO (Kg)	TA mm/Hg	HbA1	GLUCOSA AYUNO		

SEMANA 0												SEMANA 1						
FECHA	PESO	TA	HbA1	DOSIS INICIAL DE INSULINA	GLUCOSA AYUNO	ANTES DESAYUNO	2 HRS DESPUÉS DESAYUNO	ANTES COMIDA	2 HRS DESPUÉS DE LA COMIDA	ANTES DE LA CENA	2 HRS DESPUÉS DE LA CENA	FECHA	PESO	TA	INSULINA USADA	GLUCOSA EN AYUNO	HIPOGLUCEMIA	

SEMANA 2						SEMANA 4						SEMANA 6 TELÉFONO			
FECHA	PESO	TA	INSULINA USADA	GLUCOSA EN AYUNO	HIPOGLUCEMIA	FECHA	ORIENTACIÓN NUTRICIONAL	PESO	TA	INSULINA USADA	GLUCOSA EN AYUNO	HIPOGLUCEMIA	CITA	INSULINA USADA	GLUCOSA AYUNO

SEMANA 8								SEMANA 10 TELÉFONO		
FECHA	ORIENTACIÓN NUTRICIONAL	PESO	TALLA	TA	INSULINA USADA	GLUCOSA EN AYUNO	HIPOGLUCEMIA	FECHA	INSULINA USADA	GLUCOSA

SEMANA 12 (ÚLTIMA SEMANA DE PROTOCOLO)														
FECHA	ORIENTACIÓN NUTRICIONAL	PESO	TA	HbA1	INSULINA USADA	AYUNO	ANTES DESAYUNO	2 HRS DESP	ANTES DE LA COMIDA	2 HRS DESPUÉS	ANTES DE LA CENA	2 HRS DESPUÉS	HIPOGLUCEMIA	LLEVO A CABO ADECUADAMENTE EL AJUSTE

**ANEXO C: Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Diabetes (DTSQc)**

**Cuestionario de Satisfacción con el Tratamiento de la Diabetes (cambio): DTSQc**

Durante las últimas semanas/los últimos meses, usted ha estado participando en un estudio para el tratamiento de la diabetes. Puede ser que al inicio del estudio su tratamiento haya cambiado. Hoy quisiéramos saber cómo ha cambiado la percepción que tiene sobre su tratamiento actual (incluyendo las medicinas y la dieta), en comparación con la percepción que tenía del tratamiento antes de que iniciara el estudio. Por favor, conteste cada pregunta encerrando en un círculo un número en cada una de las preguntas para indicar el grado de cambio que ha experimentado. Si usted no ha experimentado cambios, por favor encierre el "0" en un círculo.

- ¿Qué tan satisfecho/a está usted con su tratamiento actual?  
 mucho más satisfecho/a ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos satisfecho/a ahora
- Recientemente, ¿con qué frecuencia cree que los niveles de azúcar en su sangre han estado inaceptablemente altos?  
 mucho más a menudo ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos a menudo ahora
- Recientemente, ¿con qué frecuencia cree que los niveles de azúcar en su sangre han estado inaceptablemente bajos?  
 mucho más a menudo ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos a menudo ahora
- ¿Qué tan práctico y cómodo ha estado encontrando su tratamiento recientemente?  
 mucho más práctico y cómodo ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos práctico y cómodo ahora
- ¿Qué tan flexible ha estado encontrando su tratamiento recientemente?  
 mucho más flexible ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos flexible ahora
- ¿Qué tan satisfecho/a está usted con lo que sabe y entiende acerca de su diabetes?  
 mucho más satisfecho/a ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos satisfecho/a ahora
- ¿Qué tan probable sería que usted recomiende su tratamiento actual a alguna otra persona cuya diabetes sea como la suya?  
 mucho más probable que recomiende el tratamiento ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos probable que recomiende el tratamiento ahora
- ¿Qué tan satisfecho/a estaría usted de continuar con su forma actual de tratamiento?  
 mucho más satisfecho/a ahora      3   2   1   0   -1   -2   -3      mucho menos satisfecho/a ahora

Por favor, asegúrese de haber encerrado en un círculo un número en cada una de las preguntas.  
 DTSQc © Prof Claire Bradley 11 9.96 Spanish for Mexico 4.9.03 (from standard UK English rev. 4.3.98; generic intro. rev. 28.2.02)  
 Health Psychology Research, Dept of Psychology, Royal Holloway, University of London, Egham, Surrey, TW20 0EX, UK.

---