

# MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN PACIENTES DIABÉTICOS TIPO 2 TRATADOS CON INSULINA GLARGINA VS. NPH

ARACELY MIKAELA ALFONZO ESCOBAR,  
ALDO ANDRÉS GIMÉNEZ BENÍTEZ, MARÍA  
BELÉN GIMÉNEZ REYES

## RESUMEN

**Objetivos:** El propósito del estudio fue examinar y evaluar el comportamiento de la glicemia basal, la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la frecuencia de hipoglucemia sintomática en pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DM2). Se compararon los esquemas basales con insulina NPH y con insulina glargina. El estudio se llevó a cabo en el Instituto de Previsión Social durante todo el año 2019, desde enero hasta diciembre. **Materiales y métodos:** Este estudio se caracteriza por ser observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal. Se utilizó esta metodología con el fin de obtener un análisis completo y detallado de los datos recolectados. **Resultados:** En el estudio participaron 2259 pacientes, con una edad promedio de  $69 \pm 1$  año, de los cuales el 57 % eran del sexo femenino. Se observó que el 60 % de los pacientes era tratado con insulina NPH y el 40 % con insulina glargina. En cuanto al control de la glicemia basal y la HbA1c, no se observaron diferencias significativas al comparar los dos grupos. Sin embargo, se registró una frecuencia de hipoglucemia del 18.3 % en los pacientes tratados con insulina NPH y de 7.7 % en los tratados con insulina glargina. **Conclusión:** En los pacientes con DM2, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los controles de glicemia basal y HbA1c entre los dos grupos. Sin

embargo, un hallazgo importante fue que se observó una menor frecuencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes que utilizaron insulina glargina en comparación con aquellos que utilizaban insulina NPH.

**Palabras clave:** insulina, diabetes mellitus, hipoglucemia.

## ABSTRACT

**Objectives:** The purpose of the study was to examine and evaluate the behavior of fasting blood glucose, glycated hemoglobin (HbA1c), and the frequency of symptomatic hypoglycemia in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2). Basal schemes with NPH insulin and glargine insulin were compared. The study was carried out at the Social Security Institute throughout the year 2019, from January to December. **Materials and Methods:** This study is characterized as observational, descriptive, retrospective, and cross-sectional. This methodology was used in order to obtain a complete and detailed analysis of the collected data. **Results:** The study involved 2259 patients, with an average age of  $69\pm 1$  year, of which 57% were female. It was observed that 60% of the patients were treated with NPH insulin and 40% with glargine insulin. Regarding the control of fasting blood glucose and HbA1c, no significant differences were observed when comparing the two groups. However, a frequency of hypoglycemia of 18.3% was recorded in patients treated with NPH insulin and 7.7% in those treated with glargine insulin. **Conclusion:** In patients with DM2, no statistically significant differences were found in the controls of fasting blood glucose and HbA1c between the two groups. However, an important finding was that a lower frequency of hypoglycemia episodes was observed in patients who used glargine insulin compared to those who used NPH insulin.

**Keywords:** insulin, diabetes mellitus, hypoglycemia.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una de las enfermedades crónicas más frecuentes, con gran importancia por las repercusiones que provoca en el estado de salud y la calidad de vida de los pacientes (1). En

Paraguay, la prevalencia de DM2 es del 9,7%, siendo la quinta causa de fallecimiento en el país con una tasa de mortalidad de 35 por cada 100.000 habitantes.

El tratamiento farmacológico de la DM2 puede realizarse con antidiabéticos orales o con insulina. Las insulinas se clasifican según su tiempo de acción en: intermedias (NPH), rápidas (regular o cristalina), análogos de acción prolongada (glargina y detemir) y análogos de acción ultrarápida (lispro, glulisina y aspart) (2-5). En cuanto al esquema de tratamiento, se proponen dos tipos: el basal, que consta de una o dos aplicaciones diarias de insulina intermedia o prolongada; y el basal-bolo, que adiciona insulinas de corta acción previo a las comidas principales (6).

Es importante mencionar la efectividad en el control glucémico y de la HbA1c, así como la frecuencia y severidad de eventos de hipoglucemia, especialmente nocturnos, en pacientes tratados con insulina NPH, que suelen ser menores en aquellos tratados con insulina glargina (7,8).

En general, una sola aplicación de insulina NPH no es suficiente debido a su pico de acción temprano durante la mañana, siendo necesaria una segunda dosis diaria, lo que dificulta la titulación y aumenta el riesgo de hipoglucemia nocturna, sobre todo al combinarse con antidiabéticos orales (12-14).

El análogo de insulina de acción prolongada glargina provee una liberación sostenida y sin picos, con una duración de aproximadamente 24 horas, por lo que no requiere aplicaciones adicionales, disminuyendo el riesgo de hipoglucemia nocturna y otros efectos asociados a la terapia con insulina como ganancia de peso, múltiples inyecciones y falta de adherencia (15).

Cabe destacar también el costo global de atención del paciente con DM2, donde si bien el precio de la insulina glargina es mayor al de la NPH, puede existir una compensación en los costos totales del tratamiento al requerirse menos controles diarios por glucómetro y menor riesgo de hipoglucemias severas que podrían necesitar internación (16-20).

Dada la alta prevalencia de pacientes insulino dependientes en Paraguay, es necesario llevar a cabo un análisis estadístico sobre el manejo y los

efectos producidos tanto por la insulina NPH como por la glargina, siendo este el objetivo del presente estudio.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) atendidos en el Servicio de Endocrinología del Instituto de Previsión Social de Paraguay, desde enero a diciembre de 2019.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con diagnóstico conocido de DM2 que ingresaron al consultorio durante el periodo de estudio, edad igual o mayor a 40 años y un periodo de diagnóstico de DM2 superior a 6 meses. Se excluyeron aquellos con historias clínicas incompletas, que consultaron en otros servicios o que estuvieran en uso de diálisis peritoneal.

Se revisaron las historias clínicas registradas en el sistema informático hospitalario, consignando los siguientes datos: edad, sexo, comorbilidades (hipertensión arterial, dislipidemia, obesidad), tipo de insulina utilizada (NPH o glargina), asociación con antidiabéticos orales, valores de glicemia basal, hemoglobina glicosilada (HbA1c) y eventos de hipoglucemia.

Los datos fueron analizados con el software Microsoft Excel®. Para las variables cualitativas se utilizó frecuencia absoluta y porcentaje, mientras que para las cuantitativas se empleó promedio y desvío estándar. Los resultados se presentaron en tablas y gráficos.

El estudio fue aprobado por el comité de Ética del Instituto de Previsión Social y se llevó a cabo siguiendo los principios éticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

El tamaño de la muestra se determinó por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo establecido. No se realizó un cálculo formal del tamaño muestral dado el carácter descriptivo y retrospectivo del estudio.

La recolección de datos estuvo a cargo de los investigadores, quienes revisaron minuciosamente las historias clínicas y registraron la informa-

ción en una base de datos diseñada específicamente para este fin. Se verificó la calidad y consistencia de los datos antes de proceder al análisis estadístico.

Las variables glicemia basal y HbA1c fueron evaluadas al inicio del tratamiento con insulina y en las consultas subsiguientes, comparando los valores entre los grupos tratados con NPH y glargina. Los episodios de hipoglucemia se registraron desde el comienzo de la terapia insulínica hasta el final del periodo de estudio.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 2259 pacientes con diagnóstico de DM2, con un promedio de edad de  $69 \pm 1$  año (rango 40-99 años). La distribución por sexo mostró un predominio del femenino, con 1288 mujeres (57 %) y 971 hombres (43 %).

En cuanto a las comorbilidades, la hipertensión arterial fue la más frecuente, estando presente en el 94 % de los pacientes, seguida por la dislipidemia en el 90 % y la obesidad en el 35 %.

Del total de pacientes, 1355 (60 %) recibieron insulina NPH y 904 (40 %) insulina glargina. Se observó que 1057 pacientes (47 %) recibían NPH asociada a antidiabéticos orales (ADO), 298 (13 %) solo NPH, 388 (17 %) glargina más ADO y 516 (23 %) solo glargina.

Respecto al control glucémico, en los pacientes tratados con NPH se registró una glicemia basal de  $213 \pm 7$  mg/dl en la primera consulta,  $193 \pm 5$  mg/dl en la segunda y  $193 \pm 5$  mg/dl en la tercera. En aquellos que recibieron glargina, la glicemia fue de  $246 \pm 8$ ,  $207 \pm 5$  y  $200 \pm 3$  mg/dl en la primera, segunda y tercera consulta respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

La HbA1c en los pacientes con NPH fue de 11 %, 8.5 % y 8.5 % en la primera, segunda y tercera consulta respectivamente, mientras que en los tratados con glargina fue de 10 %, 9 % y 8.5 %. Tampoco hubo diferencias significativas en este parámetro entre ambos grupos.

Se registraron episodios de hipoglucemia en el 18.3 % de los pacientes tratados con NPH y en el 7.7 % de los que recibieron glargina, eviden-

ciándose una menor frecuencia de este evento adverso con el uso del análogo de insulina.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que las características demográficas de los pacientes con DM2 incluidos, como edad y sexo, son similares a las reportadas en otras investigaciones, como la de Lee et al. (9). Esto sugiere que los hallazgos podrían estar influenciados por factores inherentes a la enfermedad misma, posiblemente relacionados con aspectos genéticos (5,8,19).

La alta prevalencia de comorbilidades como hipertensión arterial y dislipidemia concuerda con lo publicado por Marra et al. (10), aunque en nuestro estudio la frecuencia de obesidad fue menor. Estas condiciones aumentan el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2 y deben ser abordadas integralmente en su manejo.

Se observaron variaciones en la proporción de pacientes tratados con insulina NPH y glargina, lo que podría deberse a protocolos particulares de cada centro asistencial o a la disponibilidad y costo de estos fármacos (18-20).

Al igual que lo reportado por Adana et al. (2) y la mayoría de las publicaciones internacionales (5,7,9), no se encontraron diferencias significativas en el control glucémico entre los pacientes tratados con NPH y glargina, lo que sugiere que ambas insulinas son efectivas para este fin. Sin embargo, es importante considerar que factores como la falta de adherencia al tratamiento y la alimentación podrían interferir con los resultados obtenidos.

En cuanto a la HbA1c, Porcellati et al. (8) lograron una meta menor al 7 % en el 30.6 % de los pacientes con glargina y en el 29 % de aquellos con NPH, reflejando la dificultad de alcanzar las metas estándares de control glucémico. Aspectos emocionales o sociodemográficos de los pacientes podrían influir en el logro de los objetivos terapéuticos, como se observó en el estudio de Owens et al. (3).

La frecuencia de hipoglucemia encontrada en nuestro estudio fue mayor a la reportada por Porcellati et al. (8), quienes solo incluyeron hipoglucemias graves (3.9% con NPH y 2% con glargina). Esta diferencia podría explicarse por la falta de adherencia de los pacientes y el registro incompleto de todos los eventos hipoglucémicos, como también se observó en el estudio de Dalal et al. (11). Sin embargo, coincidimos en que la insulina glargina se asoció a una menor incidencia de este evento adverso en comparación con la NPH.

Entre las limitaciones de nuestra investigación se encuentran el diseño retrospectivo, que impide establecer relaciones causales, y la exclusión de fichas incompletas para evitar sesgos, lo que podría afectar la representatividad de la muestra. Además, no se evaluaron otros factores que podrían influir en el control glucémico y la ocurrencia de hipoglucemia, como la dosis de insulina, el índice de masa corporal y la duración de la diabetes.

A pesar de que no hubo diferencias en el control glucémico y de HbA1c entre los pacientes tratados con NPH y glargina, se registró una menor frecuencia de hipoglucemia con esta última. Por lo tanto, se debe evaluar integralmente a cada paciente, considerando sus características individuales y factores socioeconómicos, para establecer la terapia insulínica más adecuada.

Se requieren estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral para confirmar estos hallazgos y profundizar en la identificación de factores predictores de respuesta al tratamiento y de riesgo de hipoglucemia en pacientes con DM2 insulinizados. Asimismo, es fundamental implementar estrategias educativas y de seguimiento que mejoren la adherencia terapéutica y el autocuidado en esta población.

En conclusión, en pacientes con DM2 atendidos en un centro de referencia de Paraguay, la insulinización con NPH o glargina mostró un control glucémico y de HbA1c similar, pero con una menor frecuencia de hipoglucemia asociada al uso del análogo. Se necesitan más investigaciones que permitan optimizar el manejo individualizado de estos pacientes, considerando sus comorbilidades y factores de riesgo, para mejorar su calidad de vida y pronóstico a largo plazo.

## RECONOCIMIENTOS

Este artículo fue presentado para la Convocatoria 2022 del Programa de Iniciación Científica e Incentivo a la Investigación (PRICILA) de la Universidad del Norte. PRICILA es gestionado por la Dirección de Investigación y Vinculación con el Entorno, con fondos provistos por el Banco SUDAMERIS y el Rectorado de la Universidad del Norte. Más información sobre PRICILA se encuentra disponible en <https://investigacion.uninorte.edu.py>.

Para adecuarse al estilo de publicación de la Revista UniNorte de Medicina y Ciencias de la Salud (<https://revistas.uninorte.edu.py/medicina>), el contenido original ha sido modificado por la Oficina Editorial ([editorial@uninorte.edu.py](mailto:editorial@uninorte.edu.py)).

**Afiliación de los autores:** Carrera de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay

**Correspondencia:** Dra. María Belén Giménez Reyes, Facultad de Medicina, Universidad del Norte, Asunción, Paraguay ([maria.gimenez.411@docentes.uninorte.edu.py](mailto:maria.gimenez.411@docentes.uninorte.edu.py)).

**Fecha de recepción:** 15 de diciembre de 2022

**Fecha de aceptación:** 24 de agosto de 2023

**Fecha de publicación:** 16 de abril de 2024

## REFERENCIAS

1. Gómez-Huelgas R, Gómez Peralta F, Rodríguez Mañas L, Formiga F, Puig Domingo M, Bravo M, et al. Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano. [Internet]. 201801. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2017.12.003>
2. Adana R de, S M, Colomo N, Maldonado-Araque C, Fontalba MI, Linares F, et al. Randomized clinical trial of the efficacy and safety of insulin glargine vs. NPH insulin as basal insulin for the treatment of glucocorticoid induced hyperglycemia using continuous glucose

- monitoring in hospitalized patients with type 2 diabetes and respiratory disease. *Diabetes Res Clin Pr* [Internet]. 201510;110. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2015.09.015>
3. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pr* [Internet]. 201701;124. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.022>
  4. Singh AK, Raj V, Keshari AK, Rai A, Kumar P, Rawat A, et al. Isolated mangiferin and naringenin exert antidiabetic effect via PPAR / GLUT4 dual agonistic action with strong metabolic regulation. *Chem Biol Interact* [Internet]. 201800;280. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2017.12.007>
  5. Fuente G, Sinay I, Costa J, Puchulu F, Dieuzeide G. Insulinización en la Diabetes Mellitus Tipo 2. *Alternativas de intensificación. Rev Med Int.* 2016;76(1):173–9.
  6. Mercader-Albaladejo B, Blanco-Soto MV, Roldán-Chicano MT, Rodríguez-Tello J. Influencia de la infusión continua de insulina subcutánea en el control de la diabetes tipo 1 en niños. *Enferm Glob.* 201801;17(49):68–81.
  7. Vetrini D, Kiire CA, Burgess PI, Harding SP, Kayange PC, Kalua K, et al. Incremental cost-effectiveness of screening and laser treatment for diabetic retinopathy and macular edema in Malawi. *PLoS One* [Internet]. 201801;13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0190742>
  8. Porcellati F, Lin J, Lucidi P, Bolli GB, Fanelli CG. Impact of patient and treatment characteristics on glycemic control and hypoglycemia in patients with type 2 diabetes initiated to insulin glargine or NPH: A post hoc, pooled, patient-level analysis of 6 randomized controlled trials. *Med Baltim* [Internet]. 201702;96. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/MD.00000000000006022>
  9. Lee SY, Askin G, McDonnell ME, Arnold LM, Alexanian SM. Hypoglycemia rates after restriction of high-dose glargine in hospitalized patients. *Endocr Pr* [Internet]. 201608;22. Available

- from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-27540877>
10. Marra LP, Araújo VE, Brendon T, Diniz LM, Guerra-Júnior AA, Fd A, et al. Efetividade E Segurança Da Glargina Vs Detemir E Nph No Tratamento De Pacientes Com Diabetes Tipo 1 - Revisão Sistemática E Metanálise. *Value Health [Internet]*. 2015;11:18. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.09.498>
  11. Dalal MR, Kazemi MR, Ye F. Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes newly initiated on basal insulin in the US in a community setting: impact on treatment discontinuation and hospitalization. *Curr Med Res Opin [Internet]*. 2017;00:33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2016.1248911>
  12. Riddy DM, Delerive P, Summers RJ, Sexton PM, Langmead CJ. G Protein-Coupled Receptors Targeting Insulin Resistance, Obesity, and Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacol Rev [Internet]*. 2018;00:70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1124/pr.117.014373>
  13. Orozco-Beltrán D, Artola-Menéndez S. Estudio observacional prospectivo con insulina detemir en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlados que inician por primer vez tratamiento con insulina (estudio SOLVE). *Aten Primaria*. 2016 Feb 1;48(2):95–101.
  14. Saldarriaga S. Enfoque terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2 en adultos. Más allá de una meta glucémica. *Med UPB*. 2018;06;37(1):36–46.
  15. Martínez I, Zapata H. Eficacia y seguridad de la insulina glargina vs insulina NPH en el control del paciente diabético adulto tipo 2 ambulatorio: Una revisión sistemática y meta-análisis del 2000 al 2015. *Univ CES*. 1st ed. 2016;1–20.
  16. Rivera A, Alvarez T, Ochoa F. Comportamiento de hemoglobina glicosilada y frecuencia de hipoglicemias en diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina o NPH. *Rev Med Risaralda*. 22nd ed. 2016;3–10.
  17. Ruiz-de-Adana MS, Dominguez-Lopez M-E, Gonzalez-Molero I, Machado A, Martin V, Cardona I, et al. Comparison between a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily

- glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) using continuous glucose monitoring in metabolically optimized type 1 diabetes patients: A randomized open-labelled parallel study. *Med Clín Ed Impr.* 201603;146(6):239–46.
18. Dixon J, Coulter J, Garrett M, Cutfield R. A retrospective audit of the characteristics and treatment outcomes in patients with diabetes-related charcot neuropathic osteoarthropathy. *N Z Med J [Internet]*. 201712;130. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/mdl-29240741>
  19. Puig L, E M. Análogos de insulina. *Rev Cuba Endocrinol.* 2006 Dec;17(3):0–0.
  20. Fragozo A, Fernanda M, Misas J. Análisis comparativo de insulina glargina frente a la insulina detemir: un modelo de minimización de costos aplicable en Colombia. *Biomédica.* 2015;35(1):204–11.