




Artículo original

# Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana

Carlos Gabriel Enríquez-Zúñiga <sup>1,2</sup>, Manuel Enrique Machado-Duque <sup>1,3,4</sup>

<sup>1</sup>Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

<sup>2</sup>Asociación Colombiana de Farmacología, Bogotá, Colombia

<sup>3</sup>Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira (Risaralda), Colombia

<sup>4</sup>Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira (Risaralda), Colombia

**Cómo citar:** Enríquez Zúñiga CG, Machado-Duque ME. Insulinas de ultra larga acción: evaluación de prescripción-indicación en diabéticos tipo 2 de una institución de salud colombiana. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2023;10(4):e810. <https://doi.org/10.53853/encr.10.4.810>

Recibido: 10/Abril/2023

Aceptado: 04/Julio/2023

Publicado: 08/Noviembre/2023

## Resumen

**Contexto:** la diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad con distribución global y prevalencia creciente. Diferentes tipos de insulina son empleadas en su tratamiento y, de estas, las análogas de ultra larga acción constituyen las insulinas basales más costosas.

**Objetivo:** evaluar la prescripción-indicación de las insulinas de ultra larga acción (degludec y glargina U-300) con base en las recomendaciones de su lugar en la terapéutica en pacientes diabéticos tipo 2 de una institución prestadora de servicios de salud colombiana de enero a diciembre 2021.

**Metodología:** estudio farmacoepidemiológico, descriptivo y transversal que incluyó 309 registros de pacientes prescritos con alguna insulina de ultra larga acción en el período establecido. Las variables analizadas fueron sexo, edad, escolaridad, índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico de diabetes mellitus 2, antecedente de hipoglicemia, dependencia de cuidador, comorbilidades, medicamentos empleados y porcentaje de hemoglobina glicosilada. Se emplearon pruebas estadísticas como chi-cuadrado y una regresión logística binaria, estableciéndose como diferencia significativa en los valores de  $p < 0,05$  (IC 95 %).


**Resultados:** el 51.5 % de los pacientes era de sexo masculino, la edad tuvo una mediana de 60 años (RIQ 12.0) y 33.3 % tenía antecedente de hipoglicemia. No hubo relación estadísticamente significativa entre la prescripción de estas insulinas con las variables promotoras de hipoglicemia y la insulina degludec fue más prescrita.

**Conclusión:** potencialmente, las insulinas de ultra larga acción estarían empleándose sin considerar el perfil clínico de cada paciente y las condiciones en que ofrecen un beneficio adicional por reducir hipoglicemias, lo cual sugiere una oportunidad de mejora en su uso.

**Palabras clave:** diabetes mellitus, insulina, hipoglicemia, uso de medicamentos, prescripción de medicamentos, farmacoepidemiología.

## Destacados

- Al comparar las insulinas análogas entre sí o con insulina NPH, ninguno de estos medicamentos ha demostrado diferencia significativa en cuanto a la eficacia.
- Las insulinas basales análogas de larga acción vs. la insulina humana pueden reducir la aparición de hipoglicemias y aquellas de ultra larga acción pueden reducirlas aún más en cierto tipo de pacientes.
- En este estudio, el 48.2 % de la población presentaba por lo menos alguna condición promotora de hipoglicemia y, de este grupo, el 54.3% terminó desarrollándola. Por el contrario, el 51.8 % de aquellos que no presentaban estas condiciones, el 13.7 % presentó hipoglicemia.
- La insulina degludec que tiene una eficacia similar a la insulina glargina U-300 es más costosa, pero fue más prescrita.

 **Correspondencia:** Carlos Gabriel Enríquez Zúñiga, carrera 39 # 4A-45, Cali, Colombia.  
Correo-e: [cargez@hotmail.com](mailto:cargez@hotmail.com)

# Ultra-long-acting insulins: Evaluation of prescription-indication in type 2 diabetics from a Colombian health institution

## Abstract

**Context:** Type 2 diabetes mellitus is a disease with global distribution and increasing prevalence. Different types of insulin are used in its treatment and, of these, the ultra-long-acting analogues are the most expensive.

**Objective:** To evaluate the prescription-indication of ultra-long-acting insulins based on the recommendations of their place in therapy, in patients with type 2 diabetes of a Colombian health service provider institution, from January to December 2021.

**Methodology:** Pharmacoepidemiological, descriptive and cross-sectional study, which included 309 records of patients prescribed with an ultra-long-acting insulin in the established period. The variables analyzed were sex, age, education, body mass index, time since diagnosis of type 2 diabetes mellitus, history of hypoglycemia, caregiver dependency, comorbidities, medications used, and percentage of glycosylated hemoglobin. Statistical tests such as Chi square and binary logistic regression were applied, establishing as statistically significant difference p value <0,05 (IC 95%).

**Results:** 51.5% of the patients were male, the median age was 60 years (IQR 12.0) and 33.3% had a history of hypoglycemia. There was no statistically significant relationship between the prescription of these insulins with the variables that promote hypoglycemia. Insulin degludec was more prescribed.

**Conclusions:** Potentially, ultra-long-acting insulins are being used without considering the clinical profile of each patient and the conditions in which they offer an additional benefit by reducing hypoglycemia, which suggests an opportunity to improve their use.

**Keywords:** diabetes mellitus, insulin, hypoglycemia, drug utilization, drug prescription, pharmacoepidemiology.

## Highlights

- When comparing the analogue insulins with each other or with NPH insulin, neither of these drugs has shown a significant difference in efficacy.
- Analogous long-acting basal insulins vs. human insulin can reduce the occurrence of hypoglycemia, and ultra-long-acting insulins can reduce it even more in certain types of patients.
- In this study, 48.2% of the population had at least one hypoglycemia promoting condition, and of this group, 54.3% ended up developing it. In contrast, of the 51.8% of those who did not present these conditions, 13.7% presented hypoglycemia.
- Insulin degludec, with similar efficacy to insulin glargina U-300 but more expensive, was more prescribed.

## Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un trastorno metabólico heterogéneo, predominante en la adultez, que con frecuencia coexiste con otras morbilidades y se caracteriza por una hiperglucemia crónica como consecuencia de una deficiencia en la secreción o acción de la insulina (1). En el mundo aproximadamente 537 millones de adultos la padecen y para su manejo se destinan USD \$ 966 000 millones que equivalen al 9.0% del gasto en salud mundial y se estima que, para el 2045, el número de personas afectadas ascenderá a 783 millones (2). En América Central y del Sur, 32 millones de personas tienen DM2, con un gasto medio anual de 2240 dólares por persona (3) y, en Colombia, la prevalencia es aproximadamente el 8,3% (4) con un costo anual de USD \$ 2708 millones (5).

Desde su aparición, las insulinas análogas son más usadas que las insulinas humanas, llegando en algunos casos hasta un 80% de las prescripciones (6), sin encontrarse diferencias significativas en cuanto a su eficacia (descenso de hemoglobina glicosilada) al compararlas entre sí y con insulina NPH (7-12). Sin embargo, de todas las insulinas basales, degludec y glargina U-300, representan las de mayor costo (13).

En lo relacionado con la seguridad, las insulinas análogas de larga acción vs. la insulina humana pueden reducir la aparición de hipoglicemias, y existe evidencia sólida de que las insulinas de ultra larga acción pueden reducirlas aún más en pacientes que, estando en tratamiento con otra insulina basal y agentes normoglucemiantes, presenten hipoglicemias (principalmente recurrentes o nocturnas) o que

presentan condiciones de mayor riesgo para que estas sucedan (14-19), confiriéndoles así un perfil más seguro.

Los estudios de prescripción-indicación describen cuáles son las indicaciones de uso de fármacos en tratamientos crónicos, en enfermedades frecuentes y en las que existe una alternativa eficaz al tratamiento prescrito. Lo anterior permite valorar si el tratamiento es adecuado o si existe uno alternativo con mejor relación beneficio/riesgo/costo (20). Al comparar el uso observado de los medicamentos, con unos patrones de referencia (resultados de ensayos clínicos controlados o recomendaciones de guías de práctica clínica), es posible conocer las diferencias entre el uso de medicamentos observado y dichos patrones.

El objetivo de este estudio fue evaluar la prescripción-indicación de las insulinas de ultra larga acción (degludec y glargina U-300) con base en las recomendaciones de su lugar en la terapéutica en pacientes con diabetes tipo 2 de una institución prestadora de servicios de salud colombiana de enero a diciembre 2021.

## Métodos

Estudio farmacoepidemiológico enmarcado dentro del uso de medicamentos (prescripción-indicación), descriptivo y transversal. Se definieron como criterios de inclusión el tener consignado el diagnóstico de diabetes tipo 2 dentro del registro del programa de riesgo cardiovascular de la institución de salud en la ciudad de Cali, Colombia, y haber recibido la prescripción de una insulina análoga de ultra larga acción entre enero y diciembre de 2021. Se consideraron como criterios de exclusión aquellos registros incompletos en la historia clínica que no contuvieran la información requerida para este estudio.

Del total de un registro de 2836 pacientes diabéticos pertenecientes a la institución prestadora de servicios 326 cumplieron los criterios de inclusión. De este grupo fueron excluidos 17 registros que no contenían los datos necesarios para la realización de los análisis planteados, quedando así un total de 309 registros.

A partir de los registros clínicos de cada paciente se obtuvo información de las variables planteadas por parte de uno de los investigadores, siendo esta almacenada en un set de datos con las variables de interés. Inicialmente, se realizó una prueba piloto con el 5 % de la población para identificar posibles problemas del instrumento y validar los datos, encontrándose factibilidad para adelantar el estudio. Se consideraron los siguientes grupos de variables: 1) sociodemográficas: sexo, edad, escolaridad y régimen de afiliación; 2) clínicas: índice de masa corporal, tiempo de diagnóstico de DM2, complicaciones microvasculares, antecedente de hipoglicemia en los seis meses previos a la formulación de las insulinas de ultra larga acción y dependencia de cuidador; 3) comorbilidades: registro de enfermedades crónicas asociadas; 4) farmacológicas: medicamentos previamente empleados, insulina de ultra larga acción prescrita, dosis utilizada y, finalmente, 4) paraclínicas: porcentaje de hemoglobina glicosilada HbA1c.

## Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética en Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Se obtuvo la autorización de la institución prestadora de servicios de salud y toda la información personal se manejó con estricta reserva. Según la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, el presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo.

## Plan de análisis

Se validaron los datos recolectados en el data set, identificando valores extraños y faltantes para proceder a ajustarlos. Se efectuaron las observaciones en el software estadístico SPSS v 29.0, y se realizó un análisis univariado con frecuencias y proporciones para variables categóricas y una descripción de medidas de tendencia central y de dispersión para variables continuas; la prueba de normalidad aplicada fue Kolmogorov-Smirnov.

Para las comparaciones entre variables se emplearon pruebas de  $\chi^2$ , U de Mann-Whitney y Test de Wilcoxon. Finalmente, se realizó una regresión logística binaria para identificar, desde una naturaleza de análisis preliminar, las

variables asociadas con el control de hemoglobina glicosilada a seis meses del inicio de observación, y se estableció como diferencia estadísticamente significativa valores de  $p < 0.05$  (IC 95 %).

## Resultados

En los 309 registros incluidos se encontró que el 51.5 % de los pacientes ( $n=159$ ) eran de

sexo masculino; la edad tuvo una mediana de 60 años (RIQ 12.0) y todos los sujetos pertenecían al régimen contributivo del sistema de salud. El 95.5 % ( $n=295$ ) presentó al menos otra patología crónica asociada, siendo la dislipidemia la más frecuente con el 86.4 % ( $n=267$ ). La dependencia de cuidador se registró en el 9.7 % ( $n=30$ ) (tabla 1).

**Tabla 1.** Características de los pacientes

Característica	Población completa	
	n=309	%
Sexo Hombre	159	51.5
Edad años Mediana; RIQ 60; 12,0		
Escolaridad		
Primaria	26	8.4
Bachillerato	124	40.1
Técnico/tecnólogo	52	16.8
Profesional	107	34.6
Régimen de salud		
Contributivo	309	100
IMC kg/m <sup>2</sup> Mediana; RIQ 29,1; 4,3		
Peso normal	41	13.0
Sobrepeso	170	55.0
Obesidad	98	32.0
Tiempo de diagnóstico DM2 en años Mediana; RIQ 7; 2,0		
Comorbilidades		
Dislipidemia	267 86.4	
Hipertensión arterial	207 67.0	

Enfermedad renal crónica (tasa de filtración glomerular <60mL/min)	72 23.3	
Estadio 3a	49 15.9	
Estadio 3b	23 7.4	
Falla cardíaca	27 8.7	
Cardiomiopatía isquémica	26 8.4	
Enfermedad cerebrovascular	16 5.2	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	15 4.8	
Enfermedad arterial oclusiva crónica	7 2.3	
Complicación microvascular	94 30.4	
Medicamentos		
Antidiabéticos (no insulinas)	309 100	
Inhibidores SGLT2	272 88.0	
Inhibidores DPP-4	246 78.6	
Metformina	238 77.0	
Análogos GLP1	44 14.2	
Sulfonilureas	0 0.0	
Otros antidiabéticos	0 0.0	
Antihipertensivos	207 67.0	
Hipolipemiantes	281 91.0	
Uso de insulina basal antes de prescripción de una de ultra larga acción	281	90.9
glargina U-100	235 76.1	
Detemir	28 9.1	
NPH	18 5.8	
Uso de insulina prandial antes de prescripción de una de ultra larga acción	178 57.6	

Esquema de insulina empleado		
Basal	103	36.6
Basal + un bolo	86	30.6
Basal + 2 o 3 bolos	92	32.7
Insulinas de ultra larga acción		
degludec	187	60.5
glargina	122	39.5

**Fuente:** elaboración propia.

El 33.3 % (n=103) tuvo antecedente de hipoglicemia en los seis meses previos al inicio de una insulina de ultra larga acción, de las cuales degludec fue la más prescrita, con el 60.5 % (n=187).

Antes de la prescripción de una de las insulinas de ultra larga acción, el 91.0% (n=281) ya usaba otra insulina, siendo glargina U100 la basal más frecuente, con 76.1 % (n=235) (tabla 1). De la población incluida, el 48.2 % presentaba por lo menos alguna de las condiciones que evidenciaron una relación estadísticamente significativa con el antecedente de hipoglicemia y, de este grupo, el 54.3 % terminó desarrollándola, lo cual indica que

este estuvo presente en el 100 % de aquellos con enfermedad arterial oclusiva crónica, en el 87 % de quienes tenían una tasa de filtración glomerular <45 ml/min y en el 86.6 % de los pacientes con dependencia de cuidador. Otras condiciones como la cardiomiopatía isquémica, la enfermedad cerebrovascular, la falla cardíaca, la edad mayor de 65 años, el diagnóstico de más de 10 años de diabetes tipo 2 y el uso de un esquema intensivo de insulina también demostraron relación con el antecedente de hipoglicemia. En contraste, del 51.8 % de los pacientes que no presentaban estas condiciones promotoras de hipoglicemia, el 13,7 % la había presentado (tabla 2).

**Tabla 2.** Relación de algunas condiciones clínicas o terapéuticas e hipoglicemia

Variable	Hipoglicemia previa a uso de insulina de ultra larga acción		Valor de p
	Sí n %	No n %	
Dislipidemia	92 34.4	175 65.6	0,26*
> 65 años	47 63.5	27 36.5	<0,001*
TFG < 45 ml/min	20 87	3 13.0	<0,001*

Hipertensión arterial	88 42.5	119 57.5	0,18*
Cardiomiopatía isquémica	21 81.0	5 19.0	<0,001*
Enfermedad cerebrovascular	13 81.2	3 18.8	<0,001*
Enfermedad arterial oclusiva crónica	7 100	0 0.0	<0,001*
Falla cardíaca	23 85.1	4 14.9	<0,001*
Diagnóstico > 10 años	55 70.5	23 29.5	<0,001*
Diagnóstico 5-10 años	34 27.6	89 72.4	0,12*
Diagnóstico < 5 años	14 13.0	94 87.0	0,17*
Dependencia de cuidador	26 86.6	4 13.4	<0,001*
Esquema de insulina basal más 2 o 3 bolos	50 54.3	42 55.7	0,04*

\*Chi-cuadrado.

**Fuente:** elaboración propia.

La prescripción de las insulinas de ultra larga acción no demostró relación estadísticamente significativa con las condiciones en salud que evidenciaron comportarse como promotoras de hipoglicemia. Igualmente, no se encontró que

otras condiciones clínicas, tales como la edad, el sexo o el índice de masa corporal hubiesen tenido una relación significativa con la formulación de estas insulinas (tabla 3).

**Tabla 3.** Prescripción de insulina degludec y glargina U-300 de acuerdo con algunas condiciones clínicas o terapéuticas

Variable	Degludec n %	Glargina u-300 n %	Valor de p
Sexo			0.856*
Hombres	97 61	62 39	
Mujeres	90 60	60 40	
Edad en años	60.0 (RIQ 12.0)	60.5 (RIQ 12.0)	0.807¥

>65 años	42 57	32 43	0.448*
Índice de masa corporal	29.2 (RIQ 4,0)	29.0 (RIQ 4.3)	0.781‡
Obesidad	58 59	40 41	0.744*
Hipoglicemia en los 6 meses previos	62 60	41 40	0.934*
Tasa de filtración glomerular <45 ml/min	12 52	11 48	0.395*
Cardiomiopatía isquémica	15 57.7	11 52.3	0.758*
Enfermedad cerebrovascular	9 56.2	7 43.8	0.720*
Enfermedad arterial oclusiva crónica	5 71.4	2 18.6	0.550*
Falla cardíaca	15 55.5	12 44.5	0.581*
Dependencia de cuidador	17 57	13 43.0	0.650*
Diagnóstico de DM2 >10 años	48 61.5	30 38.5	0.831*
Esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos	62 67.3	30 32.7	0.157*

\*Chi-cuadrado.  
‡U de Mann-Whitney.

**Fuente:** elaboración propia.

La mediana de HbA1c al iniciar una insulina de ultra larga acción fue 8.6 (RIQ 1.40) y a los seis meses de su uso fue de 8.5 (RIQ 1.32); entre estos valores hubo diferencia estadística significativa ( $p=0.004$  por Test de Wilcoxon). El logro de meta de HbA1c ( $<7.0\%$ ) demostró una relación estadísticamente significativa con

algunas condiciones clínicas de los pacientes, encontrándose, entre ellas, la edad ( $p=0.003$ ), la obesidad ( $p=0.005$ ), la hipertensión arterial ( $p=0.004$ ), la falla cardíaca ( $p=<0,001$ ) y la tasa de filtración glomerular  $<65$  ml/min ( $p=<0.001$ ) (tabla 4).

**Tabla 4.** Logro de meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y algunas condiciones clínicas o terapéuticas

Variable	Logro de metas de hemoglobina glicosilada (HbA1c) a 6 meses de uso de insulina ultra larga acción		Valor de p
	Sí n %	No n %	
Sexo			0.797*
Hombres	16 10.9	130 89.1	
Mujeres	16 11.9	118 88.1	
Edad en años	63.5 (RIQ 12.3)	60.0 (RIQ 12.0)	0.003¥
Obesidad	3 3.4	83 96.6	0.005*
Dislipidemia	31 13.0	211 87.0	0.067*
Hipertensión arterial	29 15.0	163 85.0	0.004*
Cardiomiopatía isquémica	7 29.0	17 71.0	0.004*
Falla cardíaca	8 33.0	16 67.0	<0.001*
Tasa de filtración glomerular <60 ml/min	15 100	0 0.00	<0.001*
Enfermedad cerebrovascular	4 26.6	11 73.4	0.057*
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	4 28.0	10 72.0	0.069*
Enfermedad arterial oclusiva crónica	1 16.6	5 83.4	0.684*
Complicaciones microvasculares	19 32.0	67 68,0	<0,001*
Dependencia de cuidador	7 26.0	20 74,0	0,013*
Tiempo de diagnóstico en años	7.0 (RIQ 5.0)	10,0 (RIQ 5,2)	0.777¥
n.º de medicamentos (no insulinas) por paciente	6.0 (RIQ 2.0)	6,0 (RIQ 3,0)	0,089¥
Esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos	17 20.0	68 80,0	0,097*

\*Chi-cuadrado.

¥ U de Mann-Whitney.

**Fuente:** elaboración propia.

Al realizar un análisis multivariado de estas condiciones mediante una regresión logística binaria solo la obesidad demostró una relación estadísticamente significativa con el logro de dicha

meta (OR. 9.133 (IC 95 %) [2.4106–34.605] (tabla 5). Únicamente, el 3.0 % de los pacientes obesos logró la meta de HbA1c <7.0 %.

**Tabla 5.** Regresión logística binaria del logro de meta de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y algunas condiciones clínicas o terapéuticas

Predictor	Valor de p	OR ajustado	95 % IC	
			Inferior	superior
Sexo				
Masculino-femenino	0.596	1.071	0.5390	2.936
Edad en años	0.354	0.960	0.9616	1.216
Obesidad				
Sí-No	0.001	9.133	2.4106	34.605
Hipertensión arterial				
Sí-No	0.903	1.131	0.8573	1.586
Cardiomiopatía isquémica				
Sí-No	0.860	1.112	0.2886	4.433
Falla cardíaca				
Sí-No	0.976	1.148	0.0743	2.887
Tasa de filtración glomerular <60 ml/min				
Sí-No	0.927	1.122	0.2321	4.511
Complicaciones microvasculares				
Sí-No	0.665	1.034	0.0716	1.497
Dependencia de cuidador				
Sí-No	0.961	1.098	0.2302	4.682

**Nota:** la categoría de referencia fue la misma para todas las variables Sí/No.

**Fuente:** elaboración propia.

## Discusión

En este estudio más de la mitad de la población no tenía un registro de condiciones predisponentes para hipoglicemia. El antecedente de esta no estuvo presente en las dos terceras partes de los pacientes, casi un 10 % de la población no usaba insulina y fue prescrito directamente con una de ultra larga acción y no se encontró relación estadísticamente significativa entre alguna condición clínica y la prescripción de este tipo de insulinas. A esto se sumó una mayor prescripción de insulina degludec sobre glargina U-300, que es más costosa pero igual de eficaz (21, 22).

Estos hallazgos indican que, dentro de la población estudiada, las insulinas de ultra larga acción no estarían siendo empleadas en todos los casos con base en las recomendaciones para su uso y las condiciones en las que han mostrado evidencia de mayor seguridad por la disminución de hipoglicemias encontradas en la literatura (19, 22, 23, 24). Esto representa un aporte al conocimiento relacionado con la prescripción-indicación de estas insulinas dentro del tratamiento de pacientes con DM2 en el contexto de la práctica médica local.

Las condiciones promotoras de hipoglicemia (edad >65 años, TFG <45 ml/min, antecedente de algún evento macrovascular —cardiomiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial oclusiva crónica—, falla cardíaca, dependencia de cuidador, diagnóstico de DM2 >10 años y uso de esquema basal de insulina + 2 o 3 bolos) (25, 26, 27) estuvieron presentes en algo menos de la mitad de la población (48.2 %), pero, de este grupo, más de la mitad terminó presentándola (51.8 %), lo cual puede considerarse como un porcentaje elevado. En contraste, quienes no tenían condiciones promotoras de hipoglicemia, la presentaron en una proporción mucho menor (13.7 %).

En este sentido, algunos estudios que han demostrado menos hipoglicemias con uso de una insulina de ultra larga acción en comparación con una insulina basal diferente, han incluido pacientes con al menos alguna condición promotora de hipoglicemia (19, 22, 28). Esto apunta a que la disminución de hipoglicemias pareciese obtenerse en este tipo de pacientes.

La predominancia del sobrepeso en la población es un reflejo de lo reportado por Aschner et al, quienes encontraron que en nuestro país la frecuencia de esta condición es mayor al 30 % en la población diabética (29). El hecho de que la dislipidemia y la hipertensión arterial hayan sido las dos comorbilidades más frecuentes, concuerda con lo encontrado por Estrada et al (30), quienes también identificaron a estas dos patologías como las más predominantes en pacientes diabéticos tipo 2 (dislipidemia en el 66.1 % e hipertensión arterial en el 46.1 %). Los diagnósticos de diabetes e hipertensión, y diabetes y dislipidemia, se explican por diferentes mecanismos fisiopatológicos que incluyen la activación del sistema nervioso simpático, la afectación de los transportadores de glucosa y el aumento de formación de lipoproteínas de baja densidad por parte del hígado (31, 32).

El uso de insulina glargina U-100 como la insulina basal más empleada antes de iniciar una de ultra larga acción responde a que este medicamento acapara un 66 % del mercado de las insulinas basales y tiene un alto alcance entre pacientes diabéticos de diferentes regiones geográficas (33).

El comportamiento de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) demostró una diferencia estadísticamente significativa entre la mediana previa al inicio de una de las insulinas de ultra larga acción y la obtenida a los seis meses de su uso. Desde el punto de vista clínico, esto podría no considerarse relevante, dada la disminución de solo 0.1 % en su valor, pero sí podría traducirse en que se estaría empleando una alternativa terapéutica más costosa. Por otro lado, la obesidad fue una condición que desfavoreció el adecuado control glicémico en este estudio, ya que solo el 3.0 % de los pacientes obesos lograron la meta de HbA1c (< 7,0 %). Al respecto, ya se ha demostrado que el acúmulo de tejido adiposo genera procesos de hipoxia, estrés oxidativo, inflamación e interferencia en procesos de señalización de la insulina (concepto de lipotoxicidad) que propician el estado hiperglucémico (34).

Dentro de las fortalezas de este trabajo se encuentran el haber tenido en cuenta factores sociodemográficos y clínicos específicos de

la población, tratamiento previo empleado y presentación de un evento adverso relevante, como lo es la hipoglicemia dentro del marco de la prescripción de insulinas de ultra larga acción en nuestro medio.

Igualmente, el hecho de que la población incluida pertenecía a un grupo de alto riesgo cardiovascular y que el 48 % tenía al menos un factor de riesgo para hipoglucemia, los hallazgos obtenidos podrían extrapolarse a poblaciones de características similares. De otra parte, se considera que el haber podido conseguir la gran mayoría de la información necesaria para cumplir los objetivos planteados es un punto fuerte de este estudio.

Las debilidades de este trabajo las constituyen el no haber tenido el valor de HbA1c a los seis meses de uso de una insulina de ultra larga acción en todos los pacientes, ya que 29 de ellos (9.4% de la población) no se la practicaron. También, el hecho de no conocer con exactitud cuál fue la causa de las hipoglicemias registradas dentro de los últimos seis meses previos al uso de las insulinas de interés, lo cual, no permite determinar si estas fueron prescritas en casos en los que estas se presentaron por un mal uso de las insulinas previamente empleadas o por patrones dietarios inadecuados, en lugar de alguna condición clínica de base que las promoviera.

## Conclusiones

La diabetes mellitus es una enfermedad compleja que requiere de diferentes intervenciones por parte de un equipo interdisciplinario de salud y, dentro de ese manejo, el abordaje farmacológico debe responder a las necesidades de cada paciente.

El no encontrar una relación entre la prescripción de insulinas de ultra larga acción y el antecedente de hipoglucemia con el uso de otras insulinas basales o la presencia de condiciones promotoras de esta, en las que estos medicamentos han evidenciado un perfil de mayor seguridad, indica una posibilidad de mejora en su uso. Dichas condiciones serían las que, en la práctica clínica, podrían considerarse como una base para el uso de estas insulinas, las cuales hasta el momento no han evidenciado diferencias

significativas de eficacia en comparación con las otras insulinas basales, pero sí son más costosas.

Haciendo una interpretación prudente de los resultados obtenidos, este trabajo podría representar un posible punto de partida para profundizar con otros estudios en el uso que se le está dando a las insulinas de ultra larga acción en la atención de los pacientes con DM2, y así, por una parte, ofrecer la opción farmacológica que más se ajuste a sus necesidades y, por otra parte, alcanzar un mejor aprovechamiento de uno de los recursos en salud que, como se sabe, son finitos.

Son necesarios más estudios para poder determinar si la prescripción de las insulinas de ultra larga acción en nuestro medio está respondiendo a una adecuada individualización de los pacientes que realmente pudieran beneficiarse de ellas.

## Contribución de los autores

Carlos Gabriel Enríquez Zúñiga: conceptualización, curaduría de datos, investigación, administración del proyecto, análisis formal, metodología, recursos, validación, visualización, escritura (borrador original); Manuel Enrique Machado-Duque: conceptualización, análisis formal, metodología, software, validación, visualización, escritura (revisión del borrador).

## Financiación

Esta investigación no recibió financiación de terceros y fue desarrollada con recursos propios del investigador principal.

## Conflicto de interés

Los autores declararan que no presentaron ningún tipo de conflicto o situación que impidiese su participación en el presente estudio.

## Agradecimientos

Gracias a la institución prestadora de servicios de salud que facilitó el acceso a la información para el desarrollo del presente estudio.

## Referencias

- [1] Reyes-Sanamé F, Pérez-Álvarez M, Alfonso-Figueroa E, Ramírez-Estupiñán M, Jiménez-Rizo Y. Tratamiento actual de la diabetes mellitus tipo 2. *Correo Científico Médico*. 2016;20(1): <https://revcocmed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2194>
- [2] Federación Mexicana de Diabetes, AC. Atlas IDF 10<sup>o</sup> edición-2021. 2021. <https://fmdiabetes.org/atlas-idf-10o-edicion-2021/>
- [3] Fernández R. Diabetes-Datos estadísticos. Statista. 2023. <https://es.statista.com/temas/3526/diabetes/#topicOverview>
- [4] Vargas-Uricoechea H, Casas-Figueroa LA. Epidemiología de la diabetes mellitus en Sudamérica: la experiencia de Colombia. *Clin Investig Arterioscler*. 2016;28(5):245-256. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2015.12.002>
- [5] Bautista N. Tres de cada 100 colombianos tienen diabetes. Bogotá: Ministerio de Salud; 2020. <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Tres-de-cada-100-colombianos-tienen-diabetes.aspx>
- [6] Mordor Intelligence. Tamaño del mercado de insulina basal y análisis de acciones, tendencias y pronósticos de crecimiento (2023-2028). Telangana, India. 2022. <https://www.mordorintelligence.com/es/industry-reports/global-basal-insulin-long-acting-insulin-market-2012-2024>
- [7] de Luis DA, Romero E. Análogos de insulina: Modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *Semergen*. 2013;39(1):34-40. <https://doi.org/10.1016/j.semereg.2012.04.010>
- [8] Villarreal Ríos E, Romero Zamora KG, Vargas Daza ER, Galicia Rodríguez L, Martínez González L, Ramos López JM. Coste-efectividad del uso de esquemas de tratamiento farmacológico en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2. *Rev Clin Med Fam*. 2012;5(3):158-165. <https://doi.org/10.4321/S1699-695X2012000300003>
- [9] Bejarano-Roncancio JJ, Almarza-labarca JC, Veloza-Naranjos AL. Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Rev Fac Med*. 2012;60(4):333-341. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v60n4/v60n4a10.pdf>
- [10] Yale JF, Aroda VR, Charbonnel B, Sinclair AJ, Trescoli C, Cahn A, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia risk with insulin glargine 300 U/mL versus glargine 100 U/mL: A patient-level meta-analysis examining older and younger adults with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2020;46(2):110-118. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2018.10.002>
- [11] Home PD, Bolli GB, Mathieu C, Deerochanawong C, Landgraf W, Candelas C, et al. Modulation of insulin dose titration using a hypoglycaemia-sensitive algorithm: insulin glargine versus neutral protamine Hagedorn insulin in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015;17(1):15-22. <https://doi.org/10.1111/dom.12329>
- [12] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. 2022; 45(1): S21-226. [https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement\\_1](https://diabetesjournals.org/care/issue/45/Supplement_1)
- [13] Madenidou AV, Paschos P, Karagiannis T, et al. Comparative benefits and harms of basal insulin analogues for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2018;169(3):165-174. <https://doi.org/10.7326/M18-0443>
- [14] Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, De La Rosa R, Handelsman Y, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA*. 2017;318(1):45-56. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7117>
- [15] Yu NC. Nocturnal glycemic control with new insulin glargine 300 U/mL. *Adv Med*. 2019;2019:8587265. <https://doi.org/10.1155/2019/8587265>

- [16] Cheng A, Bailey TS, Mauricio D, Roussel R. Insulin glargine 300 U/mL and insulin degludec: a review of the current evidence comparing these two second-generation basal insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(7):e3329. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3329>
- [17] Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2018;320(1):53-62. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.7993>
- [18] Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, Wardecki M, Muehlen-Bartmer I, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (edition 2). *Diabetes Care.* 2014;37(12):3235-3243. <https://doi.org/10.2337/dc14-0990>
- [19] Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, Handelsman Y, Rodbard HW, Johansen T, et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care.* 2012;35(12):2464-2471. <https://doi.org/10.2337/dc12-1205>
- [20] Figueiras Guzmán A, Caamaño Isoma F, Gestal Otero JJ. Metodología de los estudios de utilización de medicamentos en atención primaria. *Gaceta Sanitaria.* 2000;14(3):7-19. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6388131>
- [21] Rosenstock J, Cheng A, Ritzel R, Bosnyak Z, Devisme C, et al. More similarities than differences testing insulin glargine 300 Units/mL versus insulin degludec 100 Units/mL in insulin-naïve type 2 diabetes: the randomized head-to-head BRIGHT trial. *Diabetes Care.* 2018;41(10):2147-2154. <https://doi.org/10.2337/dc18-0559>
- [22] Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen M V., et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head conclude trial. *Diabetologia.* 2020;63(4):698-710. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
- [23] Ritzel R, Roussel R, Bolli GB, Vinet L, Brulle-Wohlhueter C, et al. Patient-level meta-analysis of the edition 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab.* 2015;17(9):859-867. <https://doi.org/10.1111/dom.12485>
- [24] Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(8):723-732. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1615692>
- [25] Revista de la Asociación Latinoamericana de Diabetes. Guías ALAD sobre el Diagnóstico, Control y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2 con Medicina Basada en Evidencia. Barcelona: ALAD; 2019. [https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191\\_guias\\_alad\\_2019.pdf](https://www.revistaalad.com/guias/5600AX191_guias_alad_2019.pdf)
- [26] Di Lorenzi Brozzone RM, Bruno L, Pandolfi M, Javiel G, Goñi M. Hipoglucemia en pacientes diabéticos. *Rev urug med interna.* 2017;3:51-60. <http://www.scielo.edu.uy/pdf/rumi/v2n3/2993-6797-rumi-2-03-00051.pdf>
- [27] Goldberg Eliaschewitz F, Barreto T. Concepts and clinical use of ultra-long basal insulin. Vol. 8, *Diabetol metab syndr.* 2016;8:2. <https://doi.org/10.1186/s13098-015-0117-1>
- [28] Philis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, et al. Risk of hypoglycaemia with insulin degludec versus insulin glargine U300 in insulin-

- treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head conclude trial. *Diabetologia*. 2020;63(4):698–710. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05080-9>
- [29] Aschner P. Epidemiología de la diabetes en Colombia. *Avances en diabetología*. 2010;26(2):95–100. [https://doi.org/10.1016/S1134-3230\(10\)62005-4](https://doi.org/10.1016/S1134-3230(10)62005-4)
- [30] Estrada Vázquez LG. Asociación de la hipertensión arterial, descontrol glucémico y dislipidemia con la presencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes tipo 2 [tesis doctoral]. México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2016. <https://es.studenta.com/content/111302235/asociacion-de-la-hipertension-arterial-descontrol-glucemico-y-dislipidemia-con-l>
- [31] Pauza AG, Thakkar P, Tasic T, Felipe I, Bishop P, et al. GLP1R attenuates sympathetic response to high glucose via carotid body inhibition. *Circ Res*. 2022;130(5):694–707. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.121.319874>
- [32] Instituto Biomédico IBQUAES. Aspectos genéticos de la diabetes y la hipercolesterolemia. Valencia: IBQUAES; 2018. <https://ibquaes.com/blog/genetica-diabetes-e-hipercolesterolemia/>
- [33] Hauber A, Gale EAM. The market in diabetes. *Diabetologia*. 2006;49(2):247–452. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-0108-0>
- [34] Anari R, Amani R, Veissi M. Obesity and poor glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Int J Res Med Sci*. 2016;4(2):584–588. <https://doi.org/10.18203/2320-6012.ijrms20160320>