

Eficacia clínica de una insulina de acción intermedia en diabéticos descompensados con hipoglicemiantes orales

Efficacy of an intermediate action insulin in diabetics non-respondents to oral treatment

Sr. Director: En el año 2004 fue registrada y aprobada por el Instituto de Salud Pública de Chile, la Insulina Humana NPH (Wosulin-N), producida por Wockhardt Limited, Bombay, India; sintetizada en levadura (*Hansenula polymorpha*), modificada genéticamente al adicionar el gen de producción de insulina humana y evaluada sin riesgos para los pacientes diabéticos. La Sociedad Chilena de Endocrinología y Diabetes recomendó realizar trabajos clínicos que permitieran obtener experiencia con este producto, que se incorporaba al arsenal terapéutico de los Servicios de Salud y cuya eficacia y seguridad clínica se desconocía.

Apoyo financiero: Pentafarma y Laboratorios Wockhardt Ltd. Mumbai, India.

No hay competencia de intereses de los autores

Correspondencia a: Jaime Díaz C. Unidad de Diabetes y Nutrición, Hospital San Juan de Dios. Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Chacabuco 419. Santiago. Chile. Fono/Fax: 2351938. E mail: jaime.diaz@redsalud.gov.cl

Teniendo presente, además, que en la propuesta del plan de Garantías Explícitas en Salud (GES) de la Ley AUGE se aplica tratamiento insulínico en la atención primaria¹.

Los diabéticos tipo 2 presentan una deficiencia relativa de insulina, que se agrava con los años de evolución de la enfermedad y como consecuencia de la hiperglicemia crónica (glucotoxicidad)². Esto explica la necesidad de la terapia insulínica para lograr un adecuado control metabólico en varios pacientes. Se han propuesto diferentes algoritmos para aplicar la insulino terapia, iniciando todos ellos con insulina de acción intermedia (NPH o lenta), con una o dos dosis diarias para obtener controles glicémicos adecuados³.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Occidente, para evaluar la eficacia clínica de Wosulin-N en diabéticos descompensados tratados con hipoglicemiantes orales.

Se seleccionaron 36 diabéticos mal controlados con dosis máximas de hipoglicemiantes orales, considerando descompensados aquellos con hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) >8,0%, glicemias de ayunas >140 y postprandiales >200 mg/dl. Los pacientes dieron su consentimiento por escri-

to. Todos se sometieron a test de sensibilización para esta insulina 1/1000, excluyendo a dos pacientes por presentar reacción cutánea positiva, ingresando al estudio 34 diabéticos, 25 mujeres y 9 hombres, entre 40 y 80 años; 5 abandonaron (2 por no acudir a las citas, uno se cambió a hipoglicemiantes, una falleció por shock séptico y otra no fue capaz de autoadministrarse la insulina).

El esquema insulínico inicial fue de dos dosis de Wosulin-N (0,3 U/kg de peso), distribuida en 2/3 matinal y 1/3 pre-cena, realizando dos autocontroles al día. Veintinueve pacientes completaron 20 semanas de seguimiento. El control metabólico se evaluó al inicio y a las 20 semanas con glicemia en ayunas, postprandial y HbA1c, microalbuminuria, creatinina, pruebas hepáticas, perfil lipídico y anticuerpos antiislotas (ICA), antidecarboxilasa del ácido glutámico (antiGAD) y antitirosina fosfatasa (AAI). Se registraron peso, talla, presión arterial y efectos adversos. Los parámetros se expresaron como media aritmética ± desviación estándar, aplicando «t» de Student, con una significación $p < 0,05$. La microalbuminuria se estimó como mediana y rango.

En la Tabla 1 se presentan el control metabólico, IMC y las dosis de insulina, de los 29 diabéticos, al inicio y a las 20 semanas de tratamiento con dos dosis de Wosulin-N. Las glicemias, en promedio, descendieron significativamente 109 mg/dl las de ayunas y 119 mg/dl las postprandiales; destacando la disminución de

HbA1c de $11,84 \pm 1,96\%$ a $8,66 \pm 1,38\%$ ($p < 0,001$), con aumento no significativo del IMC y de las dosis de insulina. En 9 pacientes (30%) se logró glicemia de ayunas < 130 mg/dl, postprandiales < 180 mg/dl y HbA1c $< 7,5\%$. Otro cambio destacable fue el descenso de los triglicéridos y el aumento de HDL colesterol ($p < 0,01$). La función renal, evaluada por creatinina y microalbuminuria no se modificó.

El requerimiento inicial de insulina fue $0,55 \pm 0,35$ U/kg de peso (dosis total $35,4 \pm 12,2$ unidades) y al final $0,57 \pm 0,18$ (dosis total $42,3 \pm 16,1$) (NS). El IMC inicial de $32,6 \pm 4,3$ llegó a $34,8 \pm 5,2$ kg/m² (NS). Se registraron 2 hipoglicemias leves controladas por el paciente y una severa atendida en Servicio de Urgencia.

De los anticuerpos estudiados⁴, se observó que 8 de los 29 pacientes eran IAA+ antes de iniciar la terapia, siendo probable que hayan recibido terapia insulínica previamente; 18 de los 21 casos restantes desarrollaron anticuerpos a la exposición con esta insulina NPH r-DNA, sin manifestaciones de alergia. Frente a la aparición de manifestaciones cutáneas que hagan sospechar alergia es importante recordar que la presencia de anticuerpos no es diagnóstico de alergia. Uno de los casos de alergia tenía antiGAD+, sería un individuo con mayor predisposición a desarrollar fenómenos antiinmunes.

Efectos adversos fueron reacciones eritematosas localizadas, en dos pacientes, controladas con antihistamínicos en 24 h, continuando con Wosulin-N, frecuencia aceptable para una hor-

Tabla 1. Valores de control glicémico, IMC y dosis de insulina al inicio y a las 20 semanas de tratamiento con Wosulin N, de 29 pacientes diabéticos

	Inicial	20 semanas
Glicemia en ayunas (mg/dl)	271,7±77,9	162,7±77,1*
Glicemia posprandial (mg/dl)	331,8±82,1	213±71,6*
HbA1C %	11,84±1,96	8,66±1,38*
IMC	32,6±4,3	34,8±5,2**
Dosis de insulina U/kg de peso	0,55±0,35	0,57±0,18**
Total dosis de insulina U/día	35,4±12,2	42,3±16,1**

*P <0,0001 **NS

mona proteica como la insulina o un compuesto como la protamina. En otros estudios, algunos casos de alergia se acompañaron de compromiso del estado general, fiebre, adinamia, síntomas gastrointestinales; a nivel cutáneo lipodistrofia insulínica; o una condición más severa, la vasculitis leucocitoclástica, descrita en raros casos de DM1, hechos que no observamos en nuestros pacientes.

Concluimos que la insulina Wosulin es una terapia adecuada para los pacientes diabéticos con mal control metabólico tratados con hipogli-

cemiantes orales, como ha sido demostrado también en otros estudios⁵.

Jaime Díaz C¹, Sandra Moncada V¹, Miguel Orriols W², Pilar Durruty A^{1a}.

¹Unidad de Diabetes y Nutrición, Hospital San Juan de Dios, Facultad de Medicina. Departamento de Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago de Chile.

²Departamento de Nefrología, Hospital Militar. Santiago de Chile.

^aBioquímico

REFERENCIAS

1. MINISTERIO DE SALUD. *Guía Clínica*. Series Guías Clínicas MINSAL N° XX, 1ª Edición Santiago de Chile. Minsal 2006.
2. WRIGTH A, BURDEN A, PAISEY R, CULL C, HOMAN R. Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the U.K. Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 2002; 25: 330-6.
3. CHACRA AR, DAVIDSON JA, DIAZ J, ESCALANTE-PULIDO M, LITWAK L, MORE L, VIOLANTE R. An algorithm of treatment diabetes type 2 in Latin America. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2004; 00: 1-13.
4. JAEGER C, ECKHARD M, BRENDEN MD, BRETZEL RG. Diagnostic Algorithm and Management of Immune-Mediated Complications Associated with Subcutaneous Insulin Therapy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2004; 112: 416-21.
5. BADGANDI M, PENDSEY S, RAO PV, MADAN ZM, JHA RJ. A new recombinant human insulin NPH in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Clin Practice* 2006; 11: 24-9.