

ANÁLOGOS DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA SUBCUTÁNEA VS INSULINA REGULAR INTRAVENOSA PARA EL TRATAMIENTO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA. REVISIÓN DE LA LITERATURA

SUBCUTANEOUS RAPID-ACTING INSULIN ANALOGS VS. INTRAVENOUS REGULAR INSULIN FOR THE TREATMENT OF DIABETIC KETOACIDOSIS. LITERATURE REVIEW

Lorena Liseth Lema Solano ^{1*}

¹ Médico General. Instituto Superior de Posgrados, Universidad Central del Ecuador, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0632-6864>. Correo: llemas@uce.edu.ec

* Autor para correspondencia: llemas@uce.edu.ec

Resumen

El aumento de los casos de diabetes mellitus genera saturación de las unidades de Cuidados Intensivos (UCI) por Cetoacidosis Diabética e incrementa la morbilidad hospitalaria en el Ecuador. Los análogos de insulina de acción rápida se han convertido en objeto de investigación como alternativa potencial al uso de infusión intravenosa de insulina regular con el propósito de lograr un decremento en los ingresos a la UCI de pacientes con cetoacidosis diabética no complicada. El objetivo es analizar la evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de los análogos de insulina de acción rápida subcutánea comparada con la insulina regular intravenosa para el tratamiento de la cetoacidosis diabética. Se realizó una revisión extendida desde 2012 hasta 2022 en bases de datos de alto impacto. Se citaron 18 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los estudios demostraron que los análogos de insulina de acción rápida tienen un riesgo relativo menor de hipoglucemia con evidencia estadísticamente significativa, en cuanto al tiempo de resolución y tiempo de estancia hospitalaria no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos tratamientos, hubo menos admisiones en UCI y con ello un menor costo con el tratamiento con análogos de insulina por vía subcutánea. Como parte de las conclusiones se puede afirmar que los análogos de insulina de acción rápida son una buena opción terapéutica para considerar en los protocolos de actuación para el manejo de cetoacidosis diabética no complicada.

Palabras clave: cetoacidosis diabética; insulina; análogos de insulina de acción rápida; efectividad; seguridad.

Abstract

The increase in cases of diabetes mellitus generates saturation of the Intensive Care Units (ICU) due to Diabetic Ketoacidosis and increases hospital morbidity in Ecuador. Rapid-acting insulin analogs have become the subject of investigation as a potential alternative to the use of intravenous infusion of regular insulin with the aim of achieving a decrease in ICU admissions in patients with uncomplicated diabetic ketoacidosis. The objective is to analyze the available scientific evidence on the efficacy and safety of subcutaneous rapid-acting insulin analogs compared with intravenous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis. An extended review was carried out from 2012 to 2022 in high-impact databases. Eighteen articles were cited that met the inclusion criteria. The studies showed that fast-acting insulin analogs have a lower relative risk of hypoglycemia with statistically significant evidence, in terms of resolution time and length of hospital stay there were no statistically significant differences between both treatments, there were fewer admissions to the ICU and with This results in a lower cost with treatment with subcutaneous insulin analogs. As part of the conclusions, it can be stated that fast-acting insulin analogs are a good therapeutic option to consider in action protocols for the management of uncomplicated diabetic ketoacidosis.

Keywords: *diabetic ketoacidosis; insulin; fast-acting insulin analogs; effectiveness; security.*

Fecha de recibido: 21/09/2022

Fecha de aceptado: 01/11/2022

Fecha de publicado: 02/11/2022

Introducción

La insulina fue descubierta en Canadá hace aproximadamente 100 años. Desde esa fecha hasta la actualidad su descubrimiento implicó una revolución en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus, particularmente los que padecían tipo 1. Esta condición metabólica se caracteriza por ser heterogénea, de origen multifactorial, genético - ambiental donde la hiperglucemia crónica es la expresión bioquímica más conocida. Actualmente, la enfermedad ha tenido un incremento en su prevalencia e incidencia, llegando a convertirse en una dolencia crónica no transmisible. Ello se debe al rápido y progresivo incremento de sus tasas, siendo su prevalencia global la que ha suscitado saturación en las hospitalizaciones en Cuidados Intensivos por Cetoacidosis Diabética (Ferreira y Facal, 2020).

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación de alta gravedad que se observa en los pacientes diabéticos. Las mayores tasas de morbilidad muestran una frecuencia del 30% con más de 140 000 hospitalizaciones por año con un coste hospitalario potencial total estimado de 2400 millones de dólares. La mortalidad oscila del 1 al 5% y afecta sobre todo a pacientes con comorbilidades asociadas (Santo Domingo, 2018). En los pacientes pediátricos, los edemas cerebrales a los que evoluciona constituyen las complicaciones más graves de la CAD (Pannia et al., 2020). No obstante, con los avances en la tecnología, las tasas de mortalidad han bajado de manera significativa en las últimas décadas (Galm et al., 2019).

El diagnóstico certero, el tratamiento temprano y el seguimiento posterior del control metabólico estricto, son pilares en la conducta que disminuyen el tiempo de rescate del paciente del cuadro de descompensación (Evans, 2019). Los objetivos terapéuticos del manejo incluyen restauración del volumen circulante, prevención y/o corrección de la anomalía electrolítica, reducción gradual de la glucosa sérica y corrección de la osmolaridad mediante la terapia con insulina, además de la identificación y el tratamiento de cualquier evento precipitante subyacente (Dhatariya et al., 2020).

En la terapia estándar de la CAD el elemento primordial es la administración de insulina regular en infusión intravenosa (IV) continua, incluso en los sujetos con la denominada cetoacidosis diabética euglucémica. Se inicia inmediatamente, a menos que haya evidencia de hipovolemia severa o hipopotasemia hasta la resolución del cuadro agudo (French et al., 2019). Dicha terapia demanda de la admisión del paciente en unidad de cuidados intensivos para su monitorización, lo cual incrementa el costo del tratamiento y hace más complejo el manejo de la atención médica. Esto impone altos costos de hospitalización y en pacientes no complicados gastos innecesarios (Gosmanov, 2020).

Estudios revelan que el costo promedio del tratamiento de un episodio de CAD en un paciente adulto es de 2064 euros por día comparado con la estancia en sala general con un costo de 428 euros por día (Dhatariya et al., 2017). A pesar de que los avances tecnológicos han disminuido la mortalidad y la duración promedio de la estadía hospitalaria, los cargos totales promedio por ingresos hospitalarios relacionados con la CAD aumentaron considerablemente entre 2003 y 2014 en un 40 % de manera lineal estadísticamente significativa de \$18,987 en 2003 a \$26.566 en 2014 ($P < 0,001$) (Dhatariya y Vellanki, 2017).

En las últimas dos décadas las estadísticas de Ecuador reflejan un incremento preocupante en la incidencia de ingresos hospitalarios por CAD que responden a las modificaciones del panorama mundial. Entre los factores implicados se exponen los de carácter psicosocial, cultural y económico, los cuales comúnmente limitan la accesibilidad a la insulina y al cuidado médico ambulatorio, causando un creciente impacto económico asociado a la morbilidad (Bayas et al., 2020; Ramírez et al., 2019). Al respecto, la comunidad científica se ha pronunciado por el interés creciente en protocolizar un tratamiento seguro para pacientes con CAD fuera de la UCI planteando un manejo con análogos de insulina de acción rápida subcutánea (SC) como alternativa.

La inobservancia de estudios al respecto que pudieran mitigar la admisión innecesaria en Cuidados Intensivos de pacientes con CAD no complicados y la necesidad de revisión del tema con la mejor evidencia científica en el contexto actual, son argumentos que sustentan la investigación. El presente artículo de revisión tiene el propósito de analizar la evidencia científica disponible sobre las características farmacológicas y la efectividad de los análogos de insulina, comparada con la insulina regular para el manejo de la cetoacidosis diabética, alternativa de tratamiento que el médico de emergencia debe considerar frente a un paciente no complicado.

Materiales y métodos

Se llevó a cabo búsqueda de artículos digitales relacionados con el tema de análogos de la insulina, se definieron los siguientes criterios de búsqueda: ensayos clínicos controlados, metaanálisis, revisiones sistemáticas, artículos originales, guías de manejo de la diabetes y reportes de casos de actualidad, diseñados por diferentes Sociedades de Endocrinología, Medicina Interna y Medicina de Emergencia en grupos de trabajo a nivel mundial.

La búsqueda extendida abarcó desde el 2012 a 2022, los descriptores fueron los siguientes: cetoacidosis diabética, análogos de la insulina, insulina intravenosa, insulina subcutánea. Se emplearon los booleanos “AND” para combinación de descriptores y “OR”, para la búsqueda de fuentes relacionadas y secundarias disponibles. El acceso a un conjunto importante de bases de datos entre las que se destacan MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, Scopus y SciELO permitió la ubicación de 78 artículos científicos.

Extracción e información. A partir de la estrategia de búsqueda se identificaron las publicaciones y se descargaron los manuscritos que se ajustaron a cada criterio de selección tenido en consideración. La información se organizó en una matriz de datos, con información sobre: año, país de publicación, revista, volumen, características de la población estudiada, principales hallazgos o resultados del estudio y dirección URL/Doi. Para la gestión bibliográfica se utilizó el programa Mendeley v19.1.4.

La metodología del estudio tuvo un enfoque cualitativo. Así mismo, se emplearon diferentes protocolos de actuación y su plausibilidad en el contexto ecuatoriano, donde se describieron los contenidos: cetoacidosis diabética, comparación de análogos de insulina de acción rápida vs insulina regular intravenosa en cetoacidosis diabética.

Análisis de información teórica

La cetoacidosis diabética se puede caracterizar por ser un disturbio catabólico crítico en el metabolismo de los lípidos, las proteínas y los carbohidratos, como consecuencia de una deficiencia relativa o absoluta de insulina. En ello concommita la elevación de hormonas contrarreguladoras tales como: “el glucagón, hormona de crecimiento, catecolaminas, glucocorticoides y citoquinas, que aumentan la producción hepática de glucosa y resistencia a la insulina periférica y hepática” (Montero et al., 2022, p. 72). Esto resulta en la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetosis (niveles elevados de cetonas) en sangre u orina (Dhatariya et al., 2020). Por ello, estos pacientes requieren tratamiento con insulina.

Para cumplir con los objetivos terapéuticos de tratamiento, la insulina constituye un pilar esencial en el abordaje y tratamiento de la CAD. La infusión de insulina disminuye la concentración de glucosa sérica, decrementando la gluconeogénesis y la producción de cetonas, reduciendo la lipólisis y la secreción de glucagón. En la CAD, el desequilibrio electrolítico y la deshidratación deben ser evaluados y corregidos de forma apropiada (Elizondo et al., 2022).

La velocidad inicial de la administración IV de insulina debe ser a un ritmo recomendado para obtener una tasa óptima de reducción de glucosa entre 50 y 70 mg/dl por hora, para evitar consecuencias neurológicas por

una rápida reducción de la tonicidad y del edema intracelular (Moreno et al., 2022; Fadul y Millán, 2013). Al respecto, de acuerdo con Guzmán et al. (2021):

Los criterios de resolución para CAD son: Glucosa menor a 250mg/dl, pH por encima de 7.35, bicarbonato sérico por encima de 18mEq/L, anión GAP normal. La vida media de la insulina humana regular es 10-30 minutos, si la infusión de insulina es suspendida de manera repentina, el paciente tiene riesgo de recaer en CAD, por lo tanto la infusión de insulina debe de continuarse de 2 a 4 horas posteriores a la aplicación del régimen de insulina subcutánea de mantenimiento. (p. 10)

Resultados y discusión

Diferencias farmacológicas entre la administración intravenosa y subcutánea de insulina

Desde la década de 1970 la vía de administración de insulina para el manejo de la CAD ha sido objeto de debate. Fisher y sus colegas en 1977 en un ensayo prospectivo aleatorizado observaron que la insulina IV mostró una disminución más rápida de la hiperglucemia ($P < 0,01$) y la cetonemia ($P < 0,05$) en las primeras 2 horas de tratamiento en comparación con las rutas IM y SC y que los estados de deshidratación y shock conducían a un comportamiento errático e impredecible de absorción de insulina intramuscular y subcutánea. A partir de este hallazgo se considera hasta la actualidad a la infusión mediante vía venosa continua de insulina la vía de administración más efectiva (Andrade-Castellanos et al., 2016; Cardoso et al., 2017; Lee et al., 2018; Pérez et al., 2019).

Esta se constituye en la primera elección, debido a su acción rápida y el tiempo realmente corto de vida media, el cual oscila sobre los 10 minutos), lo que hace posible alcanzar la ventana terapéutica en el menor tiempo evitando cualquier retraso como puede verse en el empleo de la insulina regular por vía SC o intramuscular que tiene una absorción e inicio de acción mucho más lento luego de la hora de administración y una duración de su accionar en un promedio de 5 horas (Moreno et al., 2022; ADA, 2021). No obstante, con el empleo de la insulina regular IV se reporta un costo hospitalario mayor debido a la necesidad de una estrecha vigilancia del paciente que requiere múltiples extracciones de sangre para monitorear el progreso y evitar la hipoglucemia, efecto adverso frecuente, de modo que el escenario clínico para este manejo realmente intensivo es la UCI (Montero et al., 2022). Del mismo modo, Alfaro (2020) plantea que:

Con la creación de los nuevos análogos de la insulina humana con inicio de acción rápida, muchos estudios han propuesto como alternativas efectivas al uso de insulina regular en el tratamiento de la diabetes y con ello, en complicaciones agudas como la cetoacidosis diabética. Su administración vía SC cada 1 o 2 horas, iniciando como bolo a dosis de 0.2 a 0.3 U/kg seguidos de 0.1 a 0.2U/kg cada 1 a 2 horas, respectivamente, hasta la resolución del cuadro de cetoacidosis diabética. (p. 14)

Entre los preparados de insulina que se tienen su clasificación a partir de la duración de su acción se encuentran los preparados de acción corta. Dentro de esta categoría generalmente se hace una distinción entre la insulina regular y sus análogos que son los de acción muy rápida y corta duración (aspart, glulisina, lispro) (ADA, 2021; Montero et al., 2022). Además, “la insulina regular o cristalina es una insulina de corta acción, soluble,

contiene zinc, forma hexámeros y tiene la misma secuencia de aminoácidos que la insulina humana endógena” (Montero et al., 2022; p. 68). En cambio en los análogos de acción rápida se altera la secuencia de aminoácidos o la estructura proteica, para evitar que se formen hexámeros o polímeros, logrando que sean absorbidos de los sitios subcutáneos más rápidamente que la insulina regular. Con ello se inicia su accionar a partir del minuto 5 hasta el minuto 15 de ser administrado, teniéndose los picos de acción sobre los minutos del 45 al 75, siendo su duración en un promedio de de 2 a 4 horas (Andrade-Castellanos, 2022).

El perfil tiempo- acción de estos análogos administrados por vía SC es similar para todos y superior en eficacia para reducir la glucosa circulante respecto al que produce la insulina regular; una de las diferencias fundamentales del perfil farmacocinético (Almarza et al., 2022, Kitabchi y Gosmanov, 2012).

Hipoglicemia

La insulina constituye el agente reductor más potente de la glucosa. En consecuencia, tiene una alta asociación con mayores riesgos de hipoglucemias, así como con el aumento del peso corporal y constituye un factor de limitación para poder cumplir con la meta glucémica (Montero et al., 2022, Jiménez-Montero et al., 2019). La hipoglucemia inducida por insulina ocasiona inflamación de los tejidos blandos, disfunción endotelial y activación de plaquetas, estimula además la liberación de sustancias vasoactivas aumentando el riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares (Kitabchi y Gosmanov, 2012). Para Fernández y Blasco (2003), aunque los análogos de la insulina tienen:

Un perfil de efectos adversos similar al de la insulina humana regular, la hipoglucemia es la más frecuente. Algunos ensayos clínicos han demostrado que la incidencia de hipoglucemias puede disminuir hasta en un 12% con el uso de análogos de insulina en comparación con la insulina humana regular. (p. 1)

Ent al sentido, los máximos beneficios se han visualizado en el decremento de los episodios de hipoglucemia nocturna (De Luis y Romero, 2013). Los análogos de insulina de acción corta tienen índices de hipoglucemia más bajos y producen una mejoría en el nivel de aclaramiento plasmático modesto, en comparación con la insulina regular pues son absorbidos de los sitios subcutáneos más rápidamente que la insulina regular (Bejarano-Roncancio et al., 2012).

Un metaanálisis realizado por Singh et al. (2011) de la seguridad y eficacia de los análogos de insulina en pacientes ambulatorios demostró que las insulinas de acción rápida lispro y aspart tienen un riesgo relativo menor de hipoglucemia [lispro: riesgo relativo de 0,80; Intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,67–0,96, $P < 0,05$] y de hipoglucemia nocturna (lispro: cociente de tasas de 0,51, IC del 95 % 0,42-0,62, $P < 0,05$; aspart: cociente de tasas de 0,55, IC del 95 % 0,43–0,70, $P < 0,05$) que la insulina de carácter humano regular en un paciente con diabetes mellitus tipo 1.

Andrade et al. (2016) en su revisión sistemática que incluyeron 4 ensayos con 156 participantes con CAD compararon análogos de insulina de acción rápida con insulina regular para los episodios de hipoglicemia, el

riesgo relativo (RR) para los episodios de hipoglucemia fue de 1,00 (IC del 95%: 0,07 a 14.55); $P = 1,0$, con evidencia de baja calidad.

Por su parte, Pan et al. (2021) en su investigación que incluyeron a 92 pacientes embarazadas con diabetes mellitus complicada con cetoacidosis observaron que la ocurrencia promedio de hipoglucemia fueron significativamente menores con análogos de insulina de acción rápida SC comparado con insulina regular intravenosa (IC del 95%: 0.90 ± 0.27) $p < 0.001$. Así mismo, a partir de los resultados arrojados por Fernández y Blasco (2003), los autores afirman que:

En otro estudio aleatorizado, cruzado y multicéntrico con 113 pacientes se halló que los valores de glucemia en la primera y segunda hora postprandiales eran más bajos con insulina lispro. Así mismo, los pacientes que recibieron como terapia el análogo de insulina presentó una menor variabilidad de la glucemia durante el día. (p. 1)

Tiempo de resolución

Estudios compararon a pacientes tratados con lispro subcutáneo en salas generales o en la unidad de cuidados intermedios versus pacientes que fueron tratados con insulina por vía intravenosa en la UCI debido a las normas del hospital demostraron que (Alfaro, 2020):

La duración del tratamiento hasta la corrección de la hiperglucemia (7 ± 3 h vs 7 ± 2 h) y resolución de cetoacidosis (10 ± 3 h vs 11 ± 4 h) en pacientes tratados con lispro subcutáneo no fue diferente que en pacientes tratados con insulina regular intravenosa. No hubo muertes en cualquiera de los grupos y no hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, cantidad de insulina hasta resolución de cetoacidosis diabética o en la tasa de hipoglucemia entre los grupos de tratamiento. (p. 6)

En este sentido, Alfaro (2020) continuó con su investigación, donde realizó una revisión donde registraron:

“Cuatro estudios aleatorizados pequeños con un total de 156 pacientes (3 estudios en pacientes adultos y 1 pediátrico) que comparan directamente a la insulina lispro cada 1 o 2 horas con la insulina regular en infusión intravenosa. Se observan en todos los estudios que el tiempo promedio hasta la resolución de la cetoacidosis fue similar en ambos grupos (lispro 10, 12 y 15 horas, insulina regular 11, 11 y 13 horas), siendo similares entre los grupos la dosis total de insulina requerida (84 IU vs 98 IU ($P = 0.22$), 62 IU vs 65 IU y 100 IU vs 104 IU) para la insulina lispro SC y la insulina regular IV respectivamente y no hubo complicaciones severas o recurrencia de las cetoacidosis documentadas. Los investigadores concluyen que en pacientes con cetoacidosis leve y moderada, la inyección subcutánea de insulina lispro cada 1 o 2 horas ofrece una alternativa confiable a la infusión intravenosa continua de insulina regular. (p. 8)

Razavi et al. (2018) en su ensayo clínico, prospectivo, aleatorizado y controlado realizado en 50 niños/adolescentes con cetoacidosis diabética leve/moderada encontraron que el tiempo medio de resolución de la CAD en pacientes con CAD leve no fue estadísticamente diferente entre el grupo con insulina SC (10,38

$\pm 4,18$ h) y el grupo con insulina IV ($10,50 \pm 5,89$ h) ($p = 0,9$), sin embargo en el grupo de pacientes con cetoacidosis diabética moderada tratados con insulina aspart SC se evidenció mayor diferencia ($13,22 \pm 5,44$ h) que aquellos tratados con insulina regular ($16,71 \pm 5,77$ h), aunque la diferencia no alcanzó significación ($p = 0,09$) quizás debido al pequeño tamaño de la muestra.

Tiempo de estancia hospitalaria

En la revisión sistemática realizada por Bejarano-Roncancio et al. (2012) los resultados sugirieron que no hay diferencia sustancial en los tiempos de resolución de la CAD entre la insulina regular intravenosa y los análogos de insulina de acción rápida subcutáneos lispro o aspart (intervalo de confianza (IC) del 95 % -1,7 a 2,1); $P = 0,81$.

Por su parte el ensayo de Razavi et al. (2018) no mostró diferencia estadísticamente significativa en el tiempo medio de resolución de la CAD leve entre los grupos con análogos SC ($10,38 \pm 4,18$ h) y el grupo de insulina regular IV ($10,50 \pm 5,89$ h) ($p = 0,9$), pero sí mostró mayor diferencia en los pacientes con CAD moderada en los cuales la duración de las estancias hospitalarias en los grupos SC fueron más cortas que los grupos de control (IV) ($3,38 \pm 0,65$ vs. $4,42 \pm 1,12$ días, $p = 0,005$).

Admisiones en UCI

En una gran parte de los centros de atención médica los pacientes con CAD ingresan en la UCI, según lo recomendado por la Asociación Estadounidense de Diabetes. Estudios recientes en CAD sin complicaciones no han podido demostrar diferencias cuando es manejada en la UCI, la sala de medicina general o incluso el servicio de urgencias. Un estudio de cohorte retrospectivo que comparó los costos en grupos admitidos en UCI concluyó que los hospitales que utilizaron cuidados de UCI para controlar la CAD tenían probabilidades de tener más procedimientos invasivos e incurrir en costos hospitalarios más altos sin diferencia en la mortalidad (Desai et al., 2018). Ya desde el 2004 Umpierrez y colaboradores demostraron que el tratamiento de la CAD en la UCI se asoció con un 39 % más de gastos de hospitalización que el tratamiento con lispro subcutáneo en un entorno de cuidados no intensivos (Andrade-Castellanos et al., 2016; Del Rosario et al., 2020).

Rao et al. (2022) aplicaron un protocolo clínico de tratamiento en CAD con insulina SQ entre enero de 2010 y enero de 2016 en 21 hospitales, administrando insulina glargina y lispro subcutánea según el peso, el protocolo se asoció con un 57% de disminución en las admisiones a la UCI en los sitios de intervención y una disminución relativa del 50 % en las readmisiones a los 30 días en comparación con los sitios de atención estándar que recibieron tratamiento con insulina intravenosa.

Una comparación retrospectiva realizada por Fernando et al. (2019) sobre las admisiones de CAD a la UCI y a las unidades de cuidados intermedios en dos hospitales académicos en Canadá, informó que los pacientes manejados en unidades intermedias con insulina subcutánea incurrieron aproximadamente un tercio del costo de una admisión en la UCI (Chow y Valesky, 2021).

Efectos socioeconómicos

En la revisión sistemática de Andrade-Castellanos et al. (2016) también se evaluó un estudio que abordó los costos del tratamiento de la CAD, los autores determinaron que con insulina lispro subcutánea manejado en un entorno fuera de la unidad de cuidados intensivos se asoció con un 39% menos gastos de hospitalización en comparación con el tratamiento regular con insulina en la unidad de cuidados intensivos (USD 8801 versus USD 14,429).

En el estudio reciente publicado por Bali et al. (2022) se valoró la rentabilidad de la insulina aspart SC, el estudio incluyó a 129 niños con CAD leve encontrando que el costo medio del manejo de la CAD con insulina aspart fue de US \$ 1071,99 (US \$ 523,89) en contraste con US \$ 1648,90 (US \$ 788,03) ($P = 0,001$) para la insulina regular IV, asociando a la insulina aspart SC con un coste medio inferior (US $-\$577,90$ [IC 95 %, $-\$804,48$ a $-\$379,96$]) y una estancia hospitalaria más corta (16,9 [IC 95%, -31,0 a -2,9] horas; $p = 0,005$).

En definitiva varios estudios han propuesto a los nuevos análogos de insulina humana con inicio de acción rápida por vía SC como alternativas válidas y efectivas al uso de insulina intravenosa regular para el tratamiento de cetoacidosis no complicada. La ventaja es que este tratamiento puede realizarse en una sala de medicina general o sala de emergencia sin la necesidad de monitorización constante del paciente y sería una manera valiosa de disminuir los costos de atención médica y de obviar la necesidad de admisiones en UCI (Razavi et al., 2018). Los análogos de insulina de acción rápida pueden permitir que los pacientes con diabetes logren mejores objetivos de glucosa en sangre, con una menor incidencia de hipoglucemia y una mejor calidad de vida que con insulina humana de acción corta y prolongada (Sibai y Viteri, 2014).

Es importante señalar que no se recomienda el uso de estos análogos en pacientes con CAD severa (pacientes gravemente deshidratados, con perfusión tisular reducida, tiempo de llenado capilar > 3 segundos que persiste después de la reanimación con líquidos o en pacientes con condiciones comórbidas/precipitantes graves) o SHH, ya que no existen estudios que avalen su uso. En vista de que estos agentes pueden no ser eficaces en pacientes con depleción grave de líquidos, ya que se administran por vía subcutánea (Gosmanov et al., 2021; Palermo et al., 2020; Priyambada et al., 2020;).

Conclusiones

La evidencia científica actual resalta la viabilidad terapéutica y la rentabilidad de los análogos de insulina de acción rápida por vía subcutánea convirtiéndolos en una opción terapéutica a considerar en los protocolos de actuación teniendo en cuenta su efectividad, seguridad, conveniencia y costo efectividad para el manejo integral del paciente con cetoacidosis diabética no complicada. Se lograría un gran cambio en la práctica actual si se hace usando un protocolo hospitalario aprobado, la ventaja es que este tratamiento puede realizarse en una sala de medicina general o sala de emergencia sin la necesidad de monitorización constante del paciente y sería una manera valiosa de disminuir los costos de atención médica y de obviar la necesidad de admisiones en UCI mejorando la asignación de recursos para pacientes más graves que requieran admisión en la UCI.

En la práctica diaria se ha visto factores que limitan la aplicación de los análogos de insulina de acción rápida en el manejo de la CAD tales como la falta de conocimiento y capacitación del personal médico y de enfermería además de los recursos insuficientes que reprime a los profesionales para tratar la CAD fuera de las salas de UCI.

Referencias

- Alfaro, P. J. L. (2020). *Eficacia y seguridad de insulina análoga de acción rápida subcutánea comparada con insulina rápida en infusión intravenosa en pacientes con cetoacidosis diabética leve y moderada atendidos en el hospital Víctor Lazarte Echegaray. 2020-2021, Trujillo* (Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Privada Antenor Orrego, Trujillo, Perú). <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/20.500.12759/6770>
- American Diabetes Association. (2021). *Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021*. *Diabetes Care* 44. Supplement 1 (2021): S111-S124.
- Andrade-Castellanos, C. A. (2022). Cetoacidosis diabética: puesta al día. *Medicina Interna de México*, 38(3), 634-641. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2022/mim223o.pdf>
- Andrade- Castellanos, C. A., Colunga- Lozano, L. E., Delgado- Figueroa, N., & Gonzalez- Padilla, D. A. (2016). Subcutaneous rapid- acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (1). <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011281.pub2>
- Bali, I. A., Al-Jelaify, M. R., AlRuthia, Y., Mulla, J. Z., Amlih, D. F., Omair, A. I. B., & Al Khalifah, R. A. (2022). Estimated Cost-effectiveness of Subcutaneous Insulin Aspart in the Management of Mild Diabetic Ketoacidosis Among Children. *JAMA network open*, 5(9), e2230043-e2230043. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.30043>
- Bayas Arand, M. A., Rivera Almeida, J. G., Samaniego Layedra, E. R., & Asadobay Escobar, P. D. R. (2020). Mortalidad en pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Puyo, provincia Pastaza, Ecuador. *MediSur*, 18(1), 104-111. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2020000100104&lng=es.%2520%20Epub%2002-Feb-202
- Bejarano-Roncancio, J. J., Almarza-Labarca, J. C., & Veloza-Naranjos, A. L. (2012). Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Revista de la Facultad de Medicina*, 60(4), 333-341. <http://www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v60n4/v60n4a10.pdf>
- Cardoso, L., Vicente, N., Rodrigues, D., Gomes, L., & Carrilho, F. (2017). Controversies in the management of hyperglycaemic emergencies in adults with diabetes. *Metabolism*, 68, 43-54. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2016.11.010>
- Chow, L., & Valesky, W. (2020). Subcutaneous Rapid-Acting Insulin Analogs for Diabetic Ketoacidosis. *Academic Emergency Medicine: Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. <http://dx.doi.org/10.1111/acem.14170>

- De Luis, D. A., & Romero, E. (2013). Análogos de insulina: modificaciones en la estructura, consecuencias moleculares y metabólicas. *SEMERGEN-Medicina de Familia*, 39(1), 34-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semerg.2012.04.010>
- Del Rosario, A. R. R., Pérez, J. F. R., & Zayas, J. C. B. (2020). Interacciones medicamentosas como un problema de salud imperceptible en la población. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 36(1), 1-15. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=94701>
- Desai, D., Mehta, D., Mathias, P., Menon, G., & Schubart, U. K. (2018). Health care utilization and burden of diabetic ketoacidosis in the US over the past decade: a nationwide analysis. *Diabetes care*, 41(8), 1631-1638. <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1379>
- Dhatariya, K. K., Glaser, N. S., Codner, E., & Umpierrez, G. E. (2020). Diabetic ketoacidosis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6(1), 1-20. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-020-0165-1>
- Dhatariya, K. K., Skedgel, C., & Fordham, R. (2017). The cost of treating diabetic ketoacidosis in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabetic Medicine*, 34(10), 1361-1366. <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13427>
- Dhatariya, K. K., & Vellanki, P. (2017). Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA)/hyperglycemic hyperosmolar state (HHS): novel advances in the management of hyperglycemic crises (UK versus USA). *Current diabetes reports*, 17(5), 1-7. <http://dx.doi.org/10.1007/s11892-017-0857-4>
- Elizondo, D. S. P., Morales, K. P. C., & Fernández, R. V. (2022). Manejo de la cetoacidosis diabética. *Revista Médica Sinergia*, 7(07). <http://dx.doi.org/10.31434/rms.v7i7.864>
- Evans, K. (2019). Diabetic ketoacidosis: update on management. *Clinical Medicine*, 19(5), 396. <http://dx.doi.org/10.7861/clinmed.2019-0284>
- Fadul, A. M. J., & Millán, J. C. C. (2013). Enfoque diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes en el servicio de urgencias. *Iatreia*, 26(3), 325-335. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932013000300008&lng=en&tlng=es
- Fernández, B. H., y Blasco, F. J. B. (2003). Utilidad clínica de la insulina lispro. *Rev. méd. Costa Rica Centream*, 125-132. <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/564/06.htm?>
- Fernando, S. M., Bagshaw, S. M., Rochweg, B., McIsaac, D. I., Thavorn, K., Forster, A. J., ... & Kyremanteng, K. (2019). Comparison of outcomes and costs between adult diabetic ketoacidosis patients admitted to the ICU and step-down unit. *Journal of critical care*, 50, 257-261. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.12.014>
- Ferreira, J., & Facal, J. (2019). Manejo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética. *critério*, 8, 9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.11.003>
- French, E. K., Donihi, A. C., & Korytkowski, M. T. (2019). Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic syndrome: review of acute decompensated diabetes in adult patients. *Bmj*, 365. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.l1114>

- Gosmanov, A. (2022). *Diabetic Ketoacidosis*. D. R.-W. Rick Kellerman, Conn's Current Therapy (1st Edition ed., págs. 311-315). Elsevier. <https://www.clinicalkey.com/#!/browse/book/3-s2.0-C20220054994>
- Gosmanov, A. R., Gosmanova, E. O., & Kitabchi, A. E. (2021). Hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endotext*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279052/>
- Guzmán, I. G. R. (2021). *Uso simultáneo de Glargina al tratamiento convencional de cetoacidosis diabética para prevenir la hiperglucemia de rebote en pacientes tratados en las unidades de cuidados críticos del Hospital General Dr. Nicolás San Juan* (Tesis de Especialidad en Medicina. Universidad Autónoma del Estado de México, México). http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/111137/ITZEL%20GUADALUPE%20ROMERO%20GUZMAN_TESIS.pdf?isAllowed=y&sequence=1
- Jiménez-Montero, J. G., Hernández-Saborío, I., & Cob-Sánchez, A. (2019). Severe Hypoglycemia in an Emergency Department of a General Hospital in Costa Rica. *Diabetes Complications*, 3(2), 1-5. <http://dx.doi.org/10.33425/2639-9326.1049>
- Kitabchi, A. E., & Gosmanov, A. R. (2012). Safety of rapid-acting insulin analogs versus regular human insulin. *The American journal of the medical sciences*, 344(2), 136-141. <http://dx.doi.org/10.1097/MAJ.0b013e3182449ff9>
- Lee C, Rickard J, et al. (2018). *Review of diabetic ketoacidosis management* [Internet]. Uspharmacist.com. <https://www.uspharmacist.com/article/review-of-diabetic-ketoacidosis-management>
- Montero, J. G. J., Barakat, M. V., & Solórzano, M. L. C. (2022). Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 6(3), 65-78. <https://www.revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/download/416/538>
- Moreno, P. J. R., Alfaro, Á. M., & Martínez, J. J. G. (2022). *Insulina en personas con DM2*. <https://elmedicointeractivo.com/wp-content/uploads/2022/06/192EEB1.pdf>
- Palermo, N. E., Sadhu, A. R., & McDonnell, M. E. (2020). Diabetic ketoacidosis in COVID-19: unique concerns and considerations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(8), 2819-2829. <http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa360>
- Pan, Y., Wang, Q., Zhao, F., Shen, J., & Zhong, X. (2021). Effect of Continuous Subcutaneous Injection of Insulin Analogues in Pregnant Women with Diabetes Mellitus Complicated with Ketoacidosis. *Journal of Healthcare Engineering*. <http://dx.doi.org/10.1155/2021/8670474>
- Pannia, P. G., Balboa, R., Navarro, R., Nocita, M. F., Ferraro, M., & Mannucci, C. (2020). Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients. *Arch Argent Pediatr*, 118(5), 332-336. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.332>
- Pérez, A. D. R. R., Pérez, J. F. R., & Zayas, J. C. B. (2019). Polifarmacia e interacciones medicamentosas potenciales en el adulto mayor, una polémica en la prescripción. *Revista Cubana de Farmacia*, 52(2). <http://revfarmacia.sld.cu/index.php/far/article/view/335>

- Priyambada, L., Wolfsdorf, J. I., Brink, S. J., Fritsch, M., Codner, E., Donaghue, K. C., & Craig, M. E. (2020). ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID- 19 and resource- limited settings- role of subcutaneous insulin. *Pediatric Diabetes*, 21(8), 1394-1402. <http://dx.doi.org/10.1111/pedi.13118>
- Ramírez, A. D. R., Ramírez, J. F., & Borrell, J. C. (2019). Adherencia terapéutica antihipertensiva y factores asociados al incumplimiento en el primer nivel de atención en Cienfuegos. *Revista Cubana de Farmacia*, 53(1), 1-19. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100832>
- Rao, P., Jiang, S. F., Kipnis, P., Patel, D. M., Katsnelson, S., Madani, S., & Liu, V. X. (2022). Evaluation of Outcomes Following Hospital-Wide Implementation of a Subcutaneous Insulin Protocol for Diabetic Ketoacidosis. *JAMA Network Open*, 5(4), e226417-e226417. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.6417>
- Razavi, Z., Maher, S., & Fredmal, J. (2018). Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*, 61(2), 267-274. <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1635-z>
- Santo Domingo, D. N. (2018). *Protocolo de atención para el manejo de la cetoacidosis diabética en adultos*. <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/889/ProtocoloAtencionManejoCetoacidosisDiabeticaenAdultos.pdf?sequence=1>
- Sibai, B. M., & Viteri, O. A. (2014). Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 123(1), 167-178. <http://dx.doi.org/10.1097/aog.0000000000000060>
- Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CAMJ* 2011; 183: 1359-66. <https://doi.org/10.1503/cmaj.110218>