

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**ANÁLISIS COMPARATIVO SOBRE LA SEGURIDAD Y
EFICACIA DE LAS OPCIONES DE INSULINOTERAPIA EN
LA CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL Y
EQUIVALENTES FARMACÉUTICOS A NIVEL PRIVADO
EN COSTA RICA A TRAVÉS DE PRUEBAS
FARMACOPEICAS Y EXPERIENCIAS EN SU USO
CLÍNICO**

WENDY CECILIA BRENES TREJOS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE 2020

Tabla de contenido

<i>CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN</i>	12
<i>Planteamiento del Problema</i>	12
<i>OBJETIVOS</i>	14
Objetivo general	14
Objetivos específicos	14
<i>JUSTIFICACIÓN</i>	15
<i>HIPÓTESIS</i>	17
<i>ANTECEDENTES</i>	17
Antecedentes Históricos	17
Antecedentes Internacionales	18
Antecedentes Nacionales	20
<i>PROYECCIONES</i>	22
<i>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO</i>	23
<i>Diabetes</i>	23
Definición	23
Epidemiología de la Diabetes	23
Datos a nivel mundial	23
Datos en Costa Rica	25
Caja Costarricense de Seguro Social	26
Páncreas	27
Fisiopatología de la diabetes.	28
Sintomatología de la diabetes.	29
Tipos de diabetes.	29
<i>Diabetes mellitus tipo 1.</i>	30
<i>Diabetes mellitus tipo 2.</i>	30

Factores de riesgo de la diabetes mellitus.	32
Complicaciones relacionadas con la diabetes.	35
Diagnóstico.	37
Tratamiento de la diabetes.	38
<i>Guías Clínicas</i>	41
Definición	41
Guía para el manejo de la diabetes	42
American Association of Clinical Endocrinologists	42
American Diabetes Association	44
<i>Insulina</i>	44
Origen y Características Químicas	47
Función de la Insulina Humana	47
Liberación de Insulina y su Regulación	48
Estructura de la Insulina Humana	49
Estructuras de los análogos de insulina	51
Receptores Insulínicos	55
Tipos y Formas de Insulina	56
Insulina Humana	58
Farmacodinamia	60
Mecanismo de acción	61
Farmacocinética de la insulina y sus análogos	61
Aplicaciones terapéuticas	63
Objetivos glucémicos	64
Opciones disponibles en Costa Rica	65
Sector público.	67

Sector privado.	67
Eficacia Terapéutica	70
Hemoglobina Glicosilada	71
Seguridad Terapéutica	71
Diseños de Ensayo	72
Pruebas de Control de Calidad	72
Evaluación de cromatografía de capa fina.	73
Prueba de endotoxinas	74
Valoraciones biológicas.	74
Partículas subvisibles en las inyecciones proteicas.	75
Determinación de pH.	75
Ficha Técnica de Insulinas	75
<i>Farmacovigilancia</i>	77
<i>CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO</i>	78
<i>Enfoque de la Investigación</i>	78
<i>Tipo de Investigación</i>	79
<i>Variables de la Investigación</i>	80
Unidades de análisis	80
Entrevistas	82
Sujeto	82
Farmacopea	83
Ficha técnica	83
<i>Proceso de Recolección y Análisis de Datos</i>	86
<i>CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS</i>	88
Unidad de Análisis – Objetivo 1	115

Unidad de Análisis – Objetivo 2	122
Unidad de Análisis – Objetivo 3	130
<i>CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES</i>	<i>138</i>
Conclusiones	138
Recomendaciones	138
A los profesionales de la salud	138
A los estudiantes de Farmacia	138
A la Universidad Internacional de las Américas	139
Al Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos	139
A los médicos y farmacéuticos	139
A los docentes en general	139
<i>Bibliografía</i>	<i>140</i>
<i>ANEXOS</i>	<i>144</i>

Contenido de tablas

Tabla 1. Plan de manejo de la diabetes mellitus	40
Tabla 2. Insulinas para el tratamiento de la diabetes	45
Tabla 3. Insulinas registradas en el país	63
Tabla 4. Medicamentos utilizados en CCSS para la diabetes mellitus	65
Tabla 5. Datos personales e identificación profesional de los entrevistados	82
Tabla 6. Información general de los profesionales entrevistados para la identificación de pruebas de control y evaluación de calidad	84
Tabla 7. Temas expuestos en la entrevista	87
Tabla 8. Años de experiencia laboral de los profesionales entrevistados en el sector público y privado	89
Tabla 9. Información general de los profesionales entrevistados sobre el control de los medicamentos de la CCSS	103
Tabla 10. Resumen de la lista de insulinas adquiridas por la Caja Costarricense de Seguro Social en los años 2019 y 2020	104
Tabla 11. Especificaciones de control, pruebas de evaluación de calidad y documentos de aseguramiento de la calidad de las insulinas de la CCSS	105
Tabla 12. Evidencia farmacocinética y farmacodinámica de las insulinas	107
Tabla 13. Evidencia científica de los análogos de insulina	108
Tabla 14. Análisis comparativo de eficacia y seguridad de la presentación entre insulina Glargina y NPH para una muestra mayor a 100 paciente en diabetes mellitus tipo 2	110
Tabla 15. Recopilación de la percepción de los profesionales de salud y la información clínica de la seguridad y eficacia del medicamento	111

Contenido de figuras

Figura 1. Estimación de diabetes mellitus en el mundo para el año 2035	24
Figura 2. Composición del páncreas	27
Figura 3. Otros tipos de diabetes mellitus	31
Figura 4. Efecto de resistencia a la insulina	34
Figura 5. Complicaciones agudas y crónicas	35
Figura 6. Esquema de tratamiento para un paciente diabético	37
Figura 7. Secreción de insulina por acción de glucosa y otros ligandos	44
Figura 8. Molécula de la insulina humana ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$)	48
Figura 9. Estructura biosintética primaria precursora de insulina humana	49
Figura 10. Estructura proteica de la insulina Glargina	51
Figura 11. Estructura proteica de la insulina Detemir	51
Figura 12. Estructura de la insulina Lispro	52
Figura 13. Glulisina $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$	53
Figura 14. Cambios estructurales y de inversión en análogos de insulina humana	56
Figura 15. Secuencia de aminoácidos y la estructura de la insulina humana	57
Figura 16. Secreción fisiológica de insulina	59
Figura 17. Secreción de insulina fisiológica con insulinas convencionales	59
Figura 18. Secreción de insulina fisiológica con análogos de insulina	59
Figura 19. Farmacocinética de las terapias con insulina	61
Figura 20. Puntos de control para medicamentos	68
Figura 21. Lista de fichas técnicas de la CCSS (SIEI)	74
Figura 22. Profesionales de salud entrevistados sobre las presentaciones de insulino terapia en Costa Rica	88
Figura 23. Área o sector de trabajo de los profesionales en la entrevista sobre insulino terapias en Costa Rica	90
Figura 24. Patentes que identifican los profesionales en tiempo real durante la entrevista sobre las insulino terapias en Costa Rica	91

Figura 25. Indicación de insulinas y atención farmacéutica de las presentaciones de insulina disponibles en Costa Rica Según la lista oficial del Ministerio de Salud y la LOM para el sector público (CCSS)	92
Figura 26. Trabajo interdisciplinario en la diabetes	100

Dedicatoria

Dedico mi trabajo final primeramente a DIOS, porque su fuerza me ha acompañado en este camino y por sus buenos deseos hoy puedo decir que he concluido una etapa más, su luz ha sido mi guía en cada momento de mi vida y mi carrera.

Especialmente a mi familia, que me ha dado su amor y apoyo; a mi padre William Brenes que inspiró mi trabajo y fue mi mayor maestro de vida, la persona que más amor me ha dado en el mundo y que con humildad me enseñó a creer en mí y en mis sueños, a ti que viste mis primeros pasos en esta investigación y desde niña, pero hoy desde el cielo, me proteges; a mi madre Ana María Trejos, que me dio la vida y su amor para llegar hasta aquí, por apoyarme desde su forma de amar, aun hoy en día me da su consejo y su abrigo.

A mis hermanos que en la distancia me han deseado el bien y su cariño me ha acompañado. Y muy especialmente a mi hermano Bryan, para que se inspire y siempre luche por sus metas, y a mis sobrinos que los amo.

Gracias por estar aún y para siempre conmigo, Papi.

Agradecimientos

Doy gracias a todas las personas que durante este proyecto me dieron su apoyo, paciencia, amor y comprensión.

A mis amigos, que en su corazón desearon que pudiera terminar, cada uno desde su lugar, deseo hacerles saber que nunca olvidaré todo el tiempo que esperaron para poder compartir conmigo, por sus mensajes y buenos deseos.

A mi tutor, Mauro Martínez Brenes, por su apoyo y paciencia durante toda la investigación, a los docentes de la Universidad Internacional de las Américas que también me dieron su apoyo y me han dado las bases para ser una excelente profesional.

A mis seres queridos que me han dado su amor y han tenido paciencia en mi ausencia, Dios hoy me permite empezar a devolver desde el amor y la gratitud todo lo que han hecho por mí.

A los profesionales de salud que me dieron su tiempo para poder desarrollar esta investigación, médicos, farmacéuticos y endocrinólogos. Conocerlos fue de mucho provecho y estoy agradecida con Dios por ponerlos en mi camino.

Al laboratorio de la Caja Costarricense de Seguro Social por recibirme y darme un espacio de crecimiento y aprendizaje y a la Dra. Cristina Paniagua por su apoyo.

Agradezco sobre todo a DIOS por cada uno de ustedes y por mi tesis.

- Wendy Brenes

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del Problema

La diabetes como hace muchos años, continua siendo la causa de muchas de las muertes de pacientes en el país, debido a diferentes manifestaciones clínicas que pueden presentarse a nivel general, la hipoglicemia o la cetoacidosis diabética son causas por las que se han producido en la mayoría de los casos, complicaciones muy frecuentes producto de descontrol en la enfermedad, uso inadecuado de las terapias orales, mal manejo de las insulinas en el que se muestran niveles elevados en la hemoglobina glicosilada por el no seguimiento o control terapéutico del paciente (Melo, Bahía, Pasinato, Porfirio & Riera, 2019)

La continua expansión epidemiológica de diabetes a nivel mundial es alarmante. Solo en Estados Unidos, hay 1, 6 millones de nuevos casos de diabetes cada año, con una prevalencia global de 23,6 millones de personas (7,8%) de la población, y una cuarta parte de los casos permanecen sin diagnosticar. Otros 57 millones de personas a nivel de estado están en alto riesgo de padecer diabetes tipo 2 por diferentes factores y aunque no se conocen los costos de la hiperglucemia por estrés relacionada con la enfermedad, es probable que sean considerables a la luz del mal pronóstico de estos pacientes (Grández, Lay & Hurtado, 2013).

Las personas con diabetes son más propensas a ser hospitalizadas por eventos hipoglucémicos y a además son quienes comúnmente van a tener una duración más larga de estancia en el hospital por emergencias relacionadas por altos o bajos niveles de glucosa en sangre. Se estimó que el 22% de todos los pacientes hospitalizados eran personas con diabetes y que la atención hospitalaria representó la mitad de los 174.000 millones de dólares totales de gastos médicos estadounidenses para esta enfermedad por eventos hipoglucémicos o hiperglucémicos.

Además, por las complicaciones que se mencionan en los diferentes estudios clínicos en pacientes y las enfermedades asociadas, la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) en Costa Rica reportó en datos estadísticos realizados sobre egresos y fallecidos, como una

de las principales causas de muerte, la Diabetes Mellitus; en el año 2017 se reportaron 3657 fallecidos y 3694 para el siguiente año, siendo además una de las causas más relevantes entre los padecimientos endocrinos, nutricionales o metabólicos asociados a factores o complicaciones producidas en órganos ligados al daño de los niveles aumentados de glucosa en sangre (CCSS, 2017-2018).

En relación con lo anterior descrito, los pacientes no inician un control en el momento adecuado algunos por falta de conocimiento sobre su enfermedad y otros dependientes de la situación social en la que se desarrollan, tanto en pacientes niños, adultos jóvenes u otros de edad avanzada, pueden desconocer el uso y la forma correcta para lograr un efecto terapéutico exitoso y de control con seguridad. Será de gran importancia el tiempo que se invierta en formar a las personas sobre el uso correcto de las insulinas o medicamentos orales y lo determinante que es el apego de las dosis y cuáles insulino terapias en la actualidad, son reconocidas con una mayor eficacia y seguridad (Lamego, Carmo, Silva & Sepúlveda, 2015).

Por otro lado, se han generado múltiples controversias por la posible relación de la diabetes mellitus con las complicaciones que aún siguen provocando preocupación entre los pacientes; el miedo a la hipoglucemia, al uso seguro de las insulinas o al tipo de alimentación considerada como idónea (regímenes dietéticos) y el ejercicio. Otras fuentes de angustia incluyen creencias de enfermedades fuera de lugar, falta de conocimiento, apoyo social y falta de guía por parte de los profesionales en el desarrollo de su enfermedad, así como sentimientos de estar abrumado por todo el cambio de vida, aceptación psicológica y sus requisitos (Lamego, Carmo *et al.*, 2015).

Costa Rica cuenta con un buen sistema de salud. La Caja Costarricense de Seguro Social, (CCSS) es el ente que brinda atención sanitaria a los pacientes diabéticos a través de la consulta médica, servicios interdisciplinarios y entrega de medicamentos. Sin embargo, los episodios hipoglucémicos están presentes en muchos de los pacientes debido a dosificaciones inadecuadas de insulina basal o prandial, errores de administración de insulina o escaso monitoreo de la glucosa. Es importante mencionar que, cuando se prescribe NPH basal e insulina regular en bolo, la mayoría de pacientes suelen mezclar ambos tipos de insulina y recuperar cantidades inadecuadas.

A causa del uso inadecuado y la no adherencia terapéutica se pueden presentar glicemias inferiores a 70 mg /dl, los casos relacionados con este efecto negativo no consideran a los análogos de la insulina, puesto que el sistema nacional no cuenta actualmente con estos en su línea terapéutica, ya que no están presentes en la LOM (lista de tratamientos oficiales) que sí están disponibles en el sector privado y que solo son utilizados bajo normas de compra para un paciente específico (Montero, Hernández & Sánchez, 2019).

Siendo así, las presentaciones de insulina disponibles para el tratamiento de la diabetes en la lista oficial de medicamentos de la CCSS y sus insulinas son inferiores a aquellos que se encuentren reportados en el sistema “Regístrelo” del Ministerio de Salud, incluidos los análogos de esta sustancia utilizadas para el control del padecimiento; además, la misma posee un mecanismo de acción ligado a una proteína y su receptor, proteínas de sustrato receptor de insulina (IRS), activación de procesos enzimáticos reguladores y su respuesta ligada a polimorfismos genéticos, incluso en algunos pacientes con diabetes, por lo que los efectos secundarios presentes también se relacionan con el tipo de insulina y su receptor (Reyes, 2010).

Los pacientes diabéticos pueden estar expuestos a condiciones opuestas a lo anteriormente descrito, las hiperglucemias. Los análogos de insulina son utilizados en pacientes diabéticos como alternativa a la insulina humana para regular el metabolismo de la glucosa y evitar daños en células endoteliales de los capilares de la retina, células del glomérulo renal, neuronas y células de Schwann en los nervios periféricos, principales células afectadas por su incapacidad de reducir el transporte de glucosa dentro de la célula.

Estos han sido creados mediante sustituciones o inversiones de aminoácidos de forma tecnológica; estas modificaciones originan cambios en sus propiedades, de manera que imitan el perfil de liberación endógena de insulina sin afectar negativamente su función biológica o la salud de los pacientes por su acción y sus cambios farmacocinéticas permitiendo menores efectos no deseados en su administración y terapia, sin embargo su uso en el sistema de salud es de forma tardía en la mayoría de los casos (Muñoz, 2014).

¿Qué demuestra la evidencia respecto a las diferencias de la eficacia y seguridad de la insulino terapia que ofrece el sector público en comparación con el sector privado en Costa Rica?

OBJETIVOS

Objetivo general

Analizar la evidencia de la eficacia y seguridad de las opciones de la insulino terapia de la Caja Costarricense de Seguro Social y el sector privado actualmente utilizadas en pacientes con diabetes tipo I y II en Costa Rica.

Objetivos específicos

Determinar las experiencias y percepciones que poseen los profesionales de la salud, tanto en el sector público como en el sector privado, sobre la eficacia y seguridad de las distintas opciones de insulino terapia y sus equivalentes.

Identificar las pruebas farmacopeicas de control de calidad que realizan los laboratorios de la Caja Costarricense de Seguro Social a las insulinas y sus especificaciones individuales.

Correlacionar las similitudes entre la percepción de los profesionales de salud en Costa Rica y los estudios clínicos sobre seguridad y eficacia de las insulinas y sus análogos.

JUSTIFICACIÓN

Un estudio realizado en el 2016 sobre pacientes menores de 15 años, determinó la presencia de hipoglicemias nocturnas, severas o moderadas con el uso de las insulinas.

El análisis presentó una mejoría en aquellos pacientes que han iniciado un seguimiento o estudio en el abordaje y control de esta patología, mostrando las variaciones y complicaciones presentes que pudieran estar relacionadas con la educación y falta de conocimiento básico sobre la enfermedad o los tipos de insulina existentes y su mecanismo de acción, realimentación clínica y acertada para los y las profesionales de salud que laboran

y deben estar especializados en este tema; así mismo, es necesario generar conocimiento actualizado y oportuno que permita guiar de una mejor manera a los pacientes que padecen diabetes en general. (Aguilar, 2016).

Por lo tanto, se menciona que la falta de conocimiento o control estricto de la enfermedad promueve complicaciones crónicas que pueden presentarse a largo plazo bajo un control no adecuado sobre el paciente.

La búsqueda de la eficacia y seguridad de un medicamento es de vital importancia a la hora de recomendar o establecer una terapia farmacológica sobre un paciente, especialmente para aquellos que padecen la enfermedad desde su nacimiento o muy temprana edad y llegan a presentar resistencia al tratamiento; en la actualidad se ha buscado la innovación y creación de terapias con las semejanzas a la insulina humana, mediante estudios y recombinaciones de sustancias que aportarían mayor tiempo de acción, control de glicemias postprandial y menores efectos adversos al generar un análogo de insulina o una recombinación genética adecuada (Cabero, Poves, Almeida & Galindo, 2015).

En Estados Unidos, 11,3% de los adultos mayores de 20 años o más cursan con diabetes mellitus tipo 2; este porcentaje aumenta a 26,9% en adultos de 65 años y mayores. Los índices de muerte en adultos portadores de diabetes con una enfermedad cardíaca preexistente y enfermedad vascular cerebral son de dos a cuatro veces mayores que en adultos no diabéticos, por esto es importante mantener una educación y atención farmacológica estrictas, así como la garantía de la efectividad y seguridad del medicamento. Es necesario aplicar análisis para generar seguridad y afirmar que su uso es adecuado y que, además, cumple con las expectativas clínicas ofreciendo una mejor calidad de vida y control con el paso del tiempo (Hernández, 2013).

Verificar y analizar la calidad de los productos farmacéuticos es un factor de importancia que asegura el restablecimiento de la salud de los individuos y bienestar de vida, contribuyendo a su uso racional; por ello cada forma farmacéutica tiene controles de calidad específicos que han sido establecidos en los reglamentos y monografías oficiales que aseguren la eficacia, seguridad y calidad de los medicamentos.

El análisis aporta confiabilidad al país sobre el mismo sistema de salud y para el paciente, quien busca obtener un efecto terapéutico deseado que aporte resultados positivos y menor riesgo, ya que cuando las terapias no son reguladas debidamente puede fracasar el control farmacológico y provocar un aumento de la morbilidad, desarrollo de resistencia a los fármacos y recursos malgastados (Díaz & Salgado, 2017).

Según Montero, Hernández & Sánchez (2019), es necesario capturar las causas potenciales por las que se presentan efectos no deseados, la respuesta aún no es clara, tampoco hay estudios continuos sobre el tema de seguridad y el impacto en la salud de posibles efectos secundarios.

Por otro lado, se señala que el costo estimado de la atención hospitalaria que requiere un paciente durante un corto período es sorprendentemente elevado por una eventual hipo o hiperglucemia, los estudios carecen de profundidad para el análisis, por lo que no es posible documentar toda la información o realizar un estricto monitoreo en los enfermos, establecer controles de las dosis de insulina y modos de administración, protocolos de atención y vigilancia en la respuesta del medicamento. Será de vital importancia analizar a profundidad las insulinas utilizadas en Costa Rica y sus análogos para mejorar la atención de los pacientes y promover el uso de biosimilares.

Otros países alrededor del mundo ya cuentan con la integración en la salud pública de nuevas alternativas de insulinoterapias, agregando valor, calidad de vida y tiempo de vida basando en metas el esquema del tratamiento de un paciente diabético, el perfil farmacocinético que los nuevos análogos de insulina han demostrado a través del tiempo por medio de estudios clínicos en pacientes demuestra seguridad y eficacia.

En vista del avance, es necesario concientizar y analizar la probabilidad del uso formal de los análogos de insulina institucionalmente, para que cada profesional pueda, de manera conjunta con otros profesionales, ofrecer nuevas oportunidades al paciente, socialmente sin duda alguna la CCSS vela por la seguridad y la calidad de vida de muchas personas costarricenses, sin embargo es de importancia observar las ventajas de su uso y sus características.

HIPÓTESIS

Las opciones de insulina disponibles a nivel privado poseen características de seguridad y eficacia mayores a las opciones de insulino terapia utilizadas en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS).

ANTECEDENTES

Antecedentes Históricos

Sánchez (2007) menciona en su artículo llamado: “Historia de la diabetes”, la evolución de la enfermedad, incluso conocida antes de la era cristiana. El manuscrito fue descubierto por Ebers en Egipto, del siglo XV antes de Cristo y el médico Areteo de Capadocia. Por su parte, Paracelso (1491-1541) determinó que la orina de los diabéticos contenía una sustancia anormal que quedaba como residuo de color blanco al evaporar la orina, creyendo que se trataba de sal y atribuyendo la diabetes a una deposición de esta sobre los riñones, causando la poliuria y la sed de estos enfermos.

En 1921 los científicos canadienses Fredrick G. Banting, Charles H. Best, Macleod y James B. Collip descubrieron que si se extraía la secreción de los islotes de Langerhans de perros sanos y se administraba a perros diabéticos, los animales mejoraban notablemente su estado. Determinaron que el efecto terapéutico fue que un péptido descrito, al que posteriormente bautizarían con el nombre de insulina, era el responsable de dicho efecto. Collip fue el encargado de purificar el péptido, seguido se documentó el extracto y ellos mismos como voluntarios, tras la administración afirmaron sentirse débiles y mareados (Poves & Galindo, 2015).

Es de importancia describir el gran paso del descubrimiento en 1936, cuando Hagedorn descubre que al añadir protamina a la insulina soluble (regular) se prolonga el efecto de esta, dando lugar a una de acción intermedia. Este procedimiento realizado dio como resultado un punto de inflexión y desarrollo de las formulaciones de insulina con un tiempo de acción más extenso, Nordisk (laboratorio farmacéutico) formula la insulina porcina Isophane, conocida como Neutral Protamine o insulina NPH, una combinación de protamina, insulina y pequeñas proporciones de zinc y fenoles a pH neutro con el fin de

formar una suspensión cristalina (Pérez, 2013).

Poves & Galindo (2015) desarrollaron su trabajo final de grado llamado “Insulinas: Evolución y papel del farmacéutico comunitario” y en él describen los descubrimientos de la sustancia y señalan que en el año 1981 se aprueba el uso de insulina humana recombinante Humalin®, siendo el primer producto comercial de la clonación de genes, relacionando el éxito al tamaño pequeño de la molécula que hizo posible la síntesis de un gen.

Novo Nordisk, a partir de este criterio, transforma la insulina bovina en humana mediante técnicas químicas y enzimáticas; así mismo señalaron que en los últimos años se han desarrollado los denominados “análogos de la insulina”, que son moléculas similares a la insulina humana, modificadas por bioingeniería genética, en las que se ha cambiado la secuencia de aminoácidos, las cuales presentan características farmacocinéticas que potencialmente permiten mejorar el perfil de utilización de las insulinas convencionales, además de enumerar cada una de las aprobaciones de insulinas existentes ya sea acción ultrarrápida, acción prolongada, acción rápida y la primera insulina inhalada.

Antecedentes Internacionales

Hernández y Hernández (2013), en un estudio clínico sobre la insulina realizado en México, llamado “Farmacocinética de la insulina inhalable ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)”, señalaron la importancia de considerar la farmacocinética y la farmacodinamia de un medicamento como tal para analizar de una forma más objetiva la biodisponibilidad del principio activo; determinaron los diferentes tipos de absorción, observando la vía de administración parenteral como una de las más apropiadas, análisis en la distribución y de manera puntual el metabolismo.

Entre los resultados se encontraron similitudes entre el volumen de distribución de la molécula de insulina con el volumen extracelular y un valor conocido en la vida media, el metabolismo en el hígado, riñón y músculo. Concluyó que esta posee una mejor degradación por parte de las enzimas digestivas ya que es un péptido, la insulina subcutánea en cristales se deposita en tejido adiposo, Además de señalar que la absorción de la sustancia en altas dosis es más rápida y que la cantidad afecta la biodisponibilidad.

Asimismo, Melo, Bahía, Pasinato, Porfirio & Riera (2019) en una revisión sistemática y análisis de ensayos controlados aleatorios por medio de una base de datos, evaluaron los efectos de los análogos de insulina de acción corta frente a la insulina humana regular en la hipoglucemia y la glucosa postprandial en pacientes con T1DM (Diabetes mellitus tipo I), por medio de actualizaciones hasta el 2017, demostrando mediante los resultados obtenidos de los 22 artículos recuperados (6235 pacientes), que los análogos de insulina de acción corta se asociaron con una disminución de los episodios hipoglucémicos totales, nocturnas y con niveles más bajos de glucosa postprandial y valores menores de hemoglobina glicosilada, HbA1c, glicemias tomadas después del desayuno, almuerzo y cena, se midió diferencias medias de forma aleatoria para evitar el sesgo.

Para este estudio se concluyó que los análogos de insulina de acción corta son superiores a la insulina humana regular en pacientes con T1DM para los siguientes resultados: episodios hipoglucémicos totales, hipoglucemia nocturna, hipoglucemia grave, glucosa postprandial y HbA1c.

Igualmente, se ha evaluado los problemas asociados al descontrol glucémico en 77 pacientes diagnosticados seguidos mediante un programa de control de al menos un año en Brasil, para esto realizaron entrevistas independientes para cada caso. Se determinó que las personas con (T1D) se encuentran con una serie de factores de estrés crónico relacionados con su afección o áreas problemáticas que deben ser tomados en cuenta.

Los problemas comunes incluyen: la preocupación por las complicaciones, el miedo a la hipoglucemia y la preocupación ineludible con los alimentos, el ejercicio y los regímenes dietéticos. Se correlacionó significativamente con el control glucémico deteriorado, incluso en pacientes tratados regularmente en un centro de diabetes con educación formal sobre la diabetes y programas educativos específicos dirigidos para alcanzar los objetivos de cada individuo descrito en “Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis” (Lamego, Carmo, Silva, Sepúlveda, 2015).

Almada, Cobas, Negrato, Gómez & Átala (2015) en su estudio clínico en Brasil “Double-diabetes in a real-world sample of 2, 711 individuals: associated with insulin

treatment or part of the heterogeneity of type 1 diabetes?” investigaron por medio de un análisis si existe relación entre interacciones y su uso con el exceso de peso y las complicaciones asociadas a la enfermedad. Se encontró que los pacientes con sobrepeso se mantuvieron de esta manera en al menos cinco años de tratamiento, no se encontraron niveles altos en colesterol y triglicéridos.

En dosis más bajas en individuos obesos apuntan a un papel de heterogeneidad clínica de la deficiencia de la insulina y sensibilidad en la progresión de esta. Además de niveles más bajos de colesterol HDL y un alto número de factores de riesgo cardiovascular se asocian con la obesidad en pacientes con más de cinco años o de larga duración. Estos datos sugieren un amplio panorama clínico de fenómenos fisiopatológicos para la doble diabetes, en lugar de una simple progresión de una entidad clínica homogénea.

Antecedentes Nacionales

Gonzales (2014), en su trabajo final de graduación de farmacia llamado: “Caracterización de las interconsultas recibidas en el programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas en el Hospital San Juan de Dios en el 2013” observa mediante una línea de consultas de terapia farmacológica en su internado cuáles eran los medicamentos de mayor solicitud en el hospital a fin de analizar las gestiones de mayor importancia y gestión de medicamentos de la diabetes y otras patologías, el protocolo de despacho, el uso de una línea de medicamentos para diabetes tipo I y II y su atención farmacéutica para con los pacientes, sector de salud y las necesidades de los internados en el Hospital San Juan de Dios.

Se identificó el uso de biguanidas (resistencia a la insulina) y de insulina de acción intermedia (44 pacientes) y de acción rápida (39 pacientes); no se encontró uso de análogos de insulina reconocidos por su acción farmacológica de mantener los niveles de glucosa en sangre y picos postprandiales y en casos de diabetes tipo II no controlados de forma oral, se concluyó que la mayor cantidad de pacientes atendidos con atención farmacológica eran sobre esta enfermedad.

Además, Carvajal (2017), en su trabajo de posgrado en Costa Rica para optar por la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria llamado “Barreras de insulinización en pacientes con diabetes mellitus tipo II” determinó barreras para con el paciente, el personal y el sistema de salud pública, observando pacientes que pospusieron el inicio a la insulino terapia por temor u otros factores, así mismo barreras que están dirigidas al especialista en salud y los obstáculos que enfrenta al diagnosticar y controlar un paciente con el padecimiento crónico descrito y las limitaciones que se presentan en el sistema de salud pública.

Se concluyó que existe rechazo para la administración de insulina en este tipo de diagnóstico, además de su correcto uso y colocación. En el profesional se da falta de conocimiento y educación sobre la enfermedad y la claridad del uso correcto de la insulina.

El objetivo de la terapia intensiva de insulina se basa en múltiples inyecciones de insulina al día, o inyección subcutánea de insulina de manera continua con bombas externas. En este estudio se realizó una descripción de la población con una comparación entre la hemoglobina glicosilada, número de hipoglicemias nocturnas y severas, tratamiento, reconocimiento de los periodos de hipoglicemia previos y mediciones en el tiempo. Se estudiaron 33 pacientes, de los cuales se obtuvo la HbA1c promedio de estos era de 8,02% (DE= 1,24%). Debido a esto, se realizaron modificaciones en el tratamiento y se realizó una comparación de los promedios de los episodios de hipoglicemias en la semana previo al uso de esta técnica a los tres meses, donde se evidenció una diferencia estadísticamente significativa.

De esta manera se logró concluir que el uso de inyecciones frecuentes en la evaluación del tratamiento de pacientes con diabetes tipo I genera beneficios en la reducción de hipoglicemias, episodios de hipoglicemias severas y nocturna y mejoría en la reducción de la HbA1c (Sáenz, 2016)

El uso de insulina y sus análogos es fundamental para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 y la forma más adecuada de tratar la diabetes tipo 2. Rodríguez & Michahelles (2018), en su artículo que lleva por nombre “Análogos de insulina de acción prolongada vs

insulina NPH en diabetes mellitus”, exploraron el beneficio del uso de las insulinas cuando los agentes orales no logran las metas o si se presentan complicaciones.

Analizaron las nuevas maneras de presentación del medicamento y el efecto positivo sobre el control metabólico, a fin de describir ambas insulinas (la insulina protamina neutra de Hagedorn NPH y la de sus análogos en 1990 (detemir y glargina), cuya acción prolongada mejoraba el efecto terapéutico de los pacientes. Describen además revisiones sistemáticas y trabajos primarios que comparan ambas insulinas para concluir que pueden existir diferencias significativas entre el uso de insulina NPH y análogos de insulina glargina y detemir, relacionado con cuadros de hipoglicemia.

PROYECCIONES

Se pretende obtener la información por parte de los médicos y farmacéuticos especializados en el tema, criterios de valor y experiencias clínicas sobre la eficacia y seguridad de la insulino terapia en el tratamiento de la diabetes.

Se pretende obtener datos que generen diferencias entre los medicamentos utilizados que permitan un análisis más profundo sobre las características fisicoquímicas de los medicamentos de la CCSS y las insulinas del sector privado.

Se pretende analizar y determinar criterios de valor para promover uniformidad de ambos sectores disponibles actualmente en Costa Rica para el tratamiento de la diabetes, así como la necesidad de educación por parte de todos los profesionales y la sociedad en el tema.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Diabetes

Definición

La diabetes mellitus, en primer lugar, es una enfermedad crónica de etiología incierta y su desarrollo puede ser multifactorial, puede causar complicaciones en la salud, incluso la muerte por afectación de órganos adyacentes. Los pacientes que han sido diagnosticados, como se ha visto, a través de los años sufren deterioro micro y macro vascular por el descontrol glucémico.

Es considerada como un problema de salud pública que se fortalece con el descuido o la falta de conocimiento, inclusive la no educación por quienes ya son tratados, causando así, un deterioro por el esfuerzo del organismo para mantener un equilibrio en las reacciones metabólicas que el cuerpo produce en la secreción de insulina y las concentraciones séricas de glucosa en sangre en el caso de los pacientes que desarrollan diabetes mellitus tipo 2 o del todo la no producción de insulina en el cuerpo en la diabetes tipo I. Posee un riesgo de discapacidad y funcionalidad bastante alto que puede producir exacerbación o remisión de los síntomas (Ruiz, Escolar, Mayoral, Corral, & Fernández, 2006).

Epidemiología de la Diabetes

Datos a nivel mundial.

En la actualidad, la prevalencia de diabetes es alta en la población mexicana (82, 964) ocupando el segundo lugar en las principales causas de mortalidad. La diabetes mellitus representa un grave problema de salud pública. Su incidencia oscila entre el 1-2% de la población mundial. El tipo más frecuente es la diabetes no insulino dependiente (DMNID), o tipo 2 (Cervantes & Pressno, 2013).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 171 millones de personas estaban afectadas de diabetes en el 2000 en el mundo y se prevé que para el 2030 haya 366 millones, un 1,2%. La prevalencia de diabetes en el 2007 en los Estados Unidos fue de 7,8%; es decir, 23 600 000 millones de personas, de los cuales 1,9% no estaban diagnosticados. En Cuba también es alta la prevalencia y la tasa de mortalidad por diabetes en el 2008 fue de

18,2 por 100 000 habitantes, en Estados Unidos se diagnostican unas 135 000 mujeres con diabetes gestacional cada año (Herrera, Soca, Mariño & Oliveros, 2012).

Esta enfermedad posee un crecimiento progresivo del 9%, señalando 415 millones de pacientes diagnosticados con la enfermedad a nivel mundial y en su mayoría relacionado con la diabetes mellitus tipo II; de la misma manera el crecimiento anual estimado por instituciones de diabetes internacionalmente es de un 2,7%, demostrando bajo un estudio estadístico que para el año 2030 puedan existir en el mundo 552 millones de enfermos a causa de la enfermedad, que en la mayoría de las ocasiones desconocían el padecimiento o están ligados a la genética familiar (Carvajal, 2017).

Este problema lleva al desarrollo de complicaciones micro y macro vasculares, las cuales constituyen una de las primeras causas de invalidez y mortalidad prematura, principalmente en los países desarrollados, además de disminuir la calidad de vida de la población. Se estima que aproximadamente 180 millones de personas a nivel mundial se encuentran afectadas por la diabetes mellitus (DM) y es muy probable que para el año 2030 esta cifra se incremente más del doble (Dengo, 2014).

En la actualidad según datos del sistema nacional de información en salud -SINAIS-, la diabetes mellitus es una de las enfermedades endocrina, nutricional y metabólica, que ocupa el primer lugar de muerte en la población mexicana. En México esta enfermedad representó el 14% de las defunciones en 2008 con una tasa de 78.8 y con un total de defunciones de 75.572 de entre un total de 538.288 defunciones (Sistema Nacional de Información en Salud, 2010).

La diabetes pregestacional cada vez es más frecuente debido a las altas cifras de sobrepeso y obesidad en todo el mundo, se detectan 1, 5 millones de nuevos casos de diabetes mellitus en un año. Las últimas cifras revelan que en los últimos años la prevalencia global de diabetes ha alcanzado proporciones epidémicas y elevadas en la población adulta joven, lo que afecta tanto a los países en vías de desarrollo como a los desarrollados que actualmente trabajan en análisis y medicamentos, se estima además que la tendencia de población diabética es creciente y existirá un aumento para el año 2025.

En los últimos 10 años las cifras en el número de mujeres con diabetes tipo 2 en edad reproductiva se ha elevado hasta un 33% y el 70% de ellas en el rango de edad de 30 a 39 años (Arizmendi, Pertuz, Colmenares, Hoyos, & Palomo, 2012).

Figura 1. Estimación de diabetes mellitus en el mundo para el año 2035

Región de la FID	Año 2013 en millones	Año 2035 en millones	Aumento en %
África	19,8	41,4	109
Medio Oriente y Norte de África	34,6	67,9	96
Sudoeste Asiático	72,1	12,3	71
América Central y del Sur	24,1	38,5	60
Pacífico Occidental	138,2	201,8	46
América del Norte y Caribe	36,7	50,4	37
Europa	56,3	68,9	22
Mundo	381,8	591,9	55

Fuente: Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes (2016).

Datos en Costa Rica.

Según Dengo (2014) Costa Rica posee una alta prevalencia sobre la enfermedad de diabetes mellitus, muy similar a la de otros países en el mundo con un porcentaje de afección de un 10, 8% y esta enfermedad resulta ser la cuarta causa de muerte en enfermedades crónicas de manera prematura.

Por otro lado, las cifras sobre la enfermedad están aumentando en el país, causando mortalidad entre las personas con diabetes tipo 2, más del doble en comparación con las personas que no la padecen. Los objetivos planteados del tratamiento de la diabetes buscan lograr el control metabólico, mejoran la calidad de vida y prevenir o retrasar las complicaciones crónicas (Montero, Hernández & Sánchez, 2019).

La diabetes, junto con las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la enfermedad respiratoria crónica, constituye una de las principales enfermedades crónicas no transmisibles con la capacidad de producir mortalidad prematura antes de los 70 años. Se ha reportado la incidencia de la enfermedad respecto al tiempo estadísticamente, los egresos y fallecidos a causa de la diabetes mellitus; en el año 2017 se reportaron 3657 fallecidos y 3694 para el siguiente año. Actualmente en el país hay 403.000 personas con diabetes. El 42,5% de personas con diabetes tienen la enfermedad controlada y si se mantienen así pueden evitar las secuelas. Entre las principales dificultades de la diabetes se registran la ceguera, el fallo renal, las demencias vasculares y fallos cardiovasculares y las amputaciones de extremidades (CCSS, 2020).

El 14,8% de los costarricenses mayores de 20 años es diabético. Una cifra que aumenta de forma constante, dado que en el 2016 era cerca del 12, 8% y en el 2014 rondaba el 11%, según encuesta realizada por los riesgos cardiovasculares y desarrollada por la Caja Costarricense de Seguro Social.

De los diabéticos encontrados en esta investigación, el 10,9% ya conocían su diagnóstico, pero el 3,9% de ellos no y se percataron de su condición gracias a las mediciones realizadas durante el estudio. Si se extrapolan estos datos al resto del país, en Costa Rica habría 413.000 diabéticos, de los cuales 34.000 aún no lo saben. Para este estudio, que se realizó durante el 2018, participaron 4.166 personas mayores de 20 años de todas partes del país. (CCSS, 2020)

Caja Costarricense de Seguro Social

El sistema costarricense presenta muchas particularidades, Costa Rica a pesar de ser considerado un país de tercer mundo, en el área de salud es similar a los países desarrollados. La institución señala factores asociados a diabetes tipo I y II como la obesidad, cuyos registros mantienen un comportamiento semejante al indicado en Europa y Estados Unidos. Además, se dice que continúa en crecimiento con respecto a la diabetes mellitus tipo II.

La Caja Costarricense de Seguro Social reporta una menor incidencia en cuanto a los casos de diabetes mellitus tipo I en el país con una incidencia anual de 314 nuevos casos por

cada 100.000 menores de 15 años y señala la necesidad de un estudio a profundidad sobre la epidemiología de esta subclase (Fernández, 2010).

De acuerdo con estudios hechos por la CCSS, del 2010 al 2014, la diabetes tuvo un incremento de dos puntos porcentuales, lo que implica que hay cerca de 60.000 diabéticos más en el territorio nacional. Uno de los aspectos más preocupantes es que de cada diez diabéticos que andan por la calle, dos no saben que tienen la enfermedad. La prevalencia pasó de 10,8% en el 2010 a 12,8% en el 2014. Por otra parte, según la Dirección de Calificación de la Invalidez de la Gerencia de Pensiones, de las 10 enfermedades más frecuentes causantes del 67% o más de la pérdida de capacidad general para el trabajo, solo la diabetes escaló dos posiciones.

Diariamente la diabetes genera 1214 consultas, 104 atenciones de pacientes por complicaciones en los servicios de emergencia, 10 egresos, una amputación y una persona fallecida en los distintos establecimientos de salud de la CCSS. La institución de salud pública basada en estudios hechos por especialistas del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), que destacan la importancia de abordar la enfermedad desde el primer nivel de atención.

La CCSS cuenta con varios medicamentos para el tratamiento de la diabetes en su lista oficial, sin embargo puede adquirir, ya sea un medicamento biológico de referencia o el biosimilar en estricto apego a los procesos establecidos de contratación y con base en los criterios técnicos y legales estrictos; apoyándose para ello en la verificación previa de los requisitos vigentes para la autorización de la comercialización de estos productos por parte del Ministerio de Salud de Costa Rica y por agencias reguladoras internacionales de medicamentos, como agencias de referencias para el control de registros sanitarios, además entre sus objetivos está velar por brindar tratamientos de calidad que den la mayor seguridad y eficacia (CCSS, 2020)

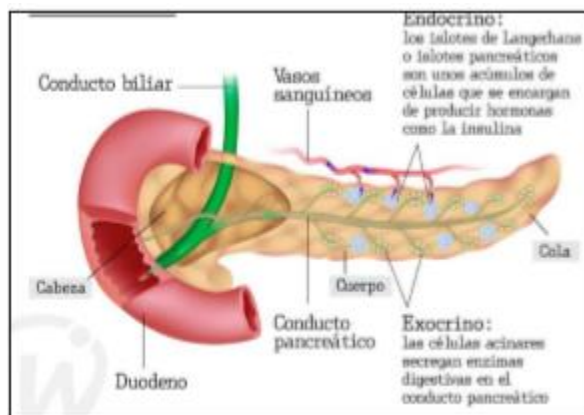
Páncreas

El páncreas está formado por los islotes de Langerhans que están presentes en mayor proporción la cola del páncreas, organizados en los pequeños capilares, el orden hormonal y

las tres clases de células que este contiene: alfa, beta y delta, diferenciadas entre sí por su morfología.

Está constituido por células beta en casi un 60% de la totalidad de las células de los islotes y se encuentran de preferencia en el centro de cada uno, su función es secretar insulina y amilina, hormona que suele secretarse a la par con la insulina, pese a que no se conoce bien su función. Las células alfa están presentes en un 25% del total de las células de los islotes, secretan glucagón, este facilita la transformación del glucógeno hepático en glucosa sanguínea llamada glucogenólisis (proceso catabólico que desintegra el glucógeno), lo que aumenta la glucemia en pocos minutos y las células delta, representan el 10%, secretan somatostatina, las diferentes hormonas son directamente llevadas por el organismo a sangre (Segura, 2018).

Figura 2. Composición del páncreas



Fuente: Segura, V. (2018).

Fisiopatología de la diabetes.

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica, el defecto de la regulación de la glucemia en relación con la hormona encargada de este proceso, la insulina. La diabetes comúnmente se clasifica de diferentes formas, por lo cual existe la diabetes tipo 1, tipo 2, entre otras.

Dentro de su fisiopatología; existe un deterioro progresivo de la integridad de las células β pancreática, lo cual está muy involucrado con una de sus funciones: la secreción de

insulina en respuesta al incremento de la glucemia en el organismo luego de la ingesta de algún alimento o bebida.

En los diferentes tipos de diabetes, la hiperglucemia es un proceso común que genera apoptosis de las células pancreáticas y el esclarecimiento de los mecanismos involucrados. Los cambios durante la diabetes, como la secreción de insulina y la señalización del receptor para insulina, además de los mecanismos que participan en la pérdida de la integridad de las células β pancreáticas por fenómenos inflamatorios (Cervantes & Pressno, 2017).

Los islotes pancreáticos están constituidos por cuatro tipos celulares: células β , α , δ y PP o F, las cuales sintetizan y liberan hormonas como insulina, glucagón, etc. Durante la diabetes mellitus, la glucemia se eleva a valores anormales hasta alcanzar concentraciones nocivas para los sistemas fisiológicos, provocando daño en el tejido nervioso (neuropatías), alteraciones en la retina (retinopatía), el riñón (nefropatía) y en prácticamente el organismo completo, con un pronóstico letal si no se controla.

Sintomatología de la diabetes.

Los síntomas clásicos de diabetes son poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida de peso y prurito o escozor por infecciones micóticas. La diabetes produce daño de los vasos sanguíneos pequeños (microangiopatía) y grandes (macroangiopatía). La macroangiopatía en las arterias coronarias provoca disfunción endotelial y aterosclerosis, lo que explica el mayor riesgo de estos pacientes de presentar cardiopatía isquémica, podrían además presentar hipoglicemias y descompensación por falta de conocimiento sobre la enfermedad, ansiedad o una necesidad constante de ingerir alimentos (Herrera, Soca, Mariño, Oliveros, 2012).

Tipos de diabetes.

Hay dos tipos de diabetes con características muy diferentes: la diabetes tipo 1 y la tipo 2. La diabetes tipo 1 tiene un componente genético con el que la persona nace, su desarrollo fisiopatológico se observa entre los 10-15 años, o sea los síntomas se manifiesten tarde o temprano, inclusive más prematuramente. En este tipo de diabetes el organismo deja de producir insulina, pérdida de la capacidad en las células para suministrarles energía que conlleva a la aplicación de insulina para mantener su metabolismo.

En la diabetes tipo 2 el cuerpo produce, más bien, un exceso de insulina, pero en esta hormona ocurre un defecto o hiperinsulinemia por lo que se puede hablar de resistencia a la insulina, la glucosa permanece en la sangre y sin control, el exceso de glucosa en la sangre puede causar daños irreversibles en las arterias y órganos asociados a su metabolismo. Esta enfermedad está asociada con estilos de vida poco saludables (CCSS, 2020).

Diabetes mellitus tipo 1.

Está dividida en dos grupos: autoinmunitaria e idiopática. La primera es conocida como insulino dependiente o juvenil y se produce a través de un mecanismo autoinmune que lleva a la destrucción de las células beta del páncreas. Esta es mucho más frecuente en niños y adolescentes (se puede presentar en adultos) y los pacientes suelen ser de contextura delgada (obesidad no es excluyente).

Suele aparecer en forma brusca como cetoacidosis diabética y al haber destrucción de las células beta, los pacientes se vuelven dependientes del uso de la insulina para el control de su enfermedad. Se ven expuestos a otras enfermedades autoinmunes como lo son la enfermedad de Graves, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Addison y anemia perniciosa. Por su parte, la DM tipo 1 idiopática es muy poco frecuente, se presenta principalmente en personas de origen asiático o africano, y no se evidencian alteraciones autoinmunes de las células beta, por lo que su etiología es desconocida (Dengo, 2014).

Diabetes mellitus tipo 2.

Se conoce también como no insulino dependiente o del adulto, afecta hasta el 95% de los pacientes diabéticos y generalmente los pacientes que la sufren tienen problemas de obesidad. Inicia generalmente después de los 40 años, aunque existe la posibilidad de que se desarrolle en cualquier etapa de la vida. Esta se explica en la existencia de susceptibilidad genética y en factores externos que se conjugan, donde los pacientes pueden manifestar resistencia a la insulina o deficiencia en su producción.

Su inicio, a diferencia de la DM tipo 1, es lento y no refiere cetoacidosis (aunque se puede llegar a presentar), además los pacientes no requieren el uso inmediato de insulina para mantener la vida y puede que no lleguen a requerirla para el control de su enfermedad. El

riesgo de padecerla se aumenta con la edad, el sobrepeso, el sedentarismo, el ser mujer, la presencia de hipertensión arterial o dislipidemias (Dengo, 2014).

Diabetes gestacional.

Diagnosticada por primera vez en el embarazo; la diabetes mellitus gestacional se define como cualquier grado de intolerancia a la glucosa con inicio o reconocida por primera vez durante este proceso. Aunque la mayoría de los casos se resuelven con el parto, la definición se aplica si persiste o no después de la gestación (Herrera, Soca, Mariño & Oliveros, 2012).

La diabetes gestacional incrementa el riesgo de anomalías esqueléticas en el feto; a nivel renal hidronefrosis, agenesia renal y quistes renales. Las malformaciones intestinales más comunes son: atresia del duodeno y el recto o en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Es decir, las alteraciones que se producen son realmente alarmantes, el pobre control glicémico desde el inicio del embarazo afecta la organogénesis y el control tardío la composición corporal, incluyendo macrosomía y dificultad respiratoria, existen casos de diabetes gestacional no controlada donde el flujo sanguíneo uterino hacia la placenta está disminuido, lo cual ocasiona alteración en el bienestar fetal. (Arizmendi, Pertuz, Colmenares, Hoyos & Palomo, 2012)

El diagnóstico se realiza por medio de la prueba de tolerancia a la glucosa, la cual no debe ser mayor de 140 mg/dl, esta prueba tiene falsos negativos hasta en un 10% de los casos debido a emesis durante la prueba (Arizmendi, Pertuz, Colmenares, Hoyos & Palomo, 2012).

El embarazo en la paciente diabética ocasiona mayor resistencia a la insulina, lo cual incrementa la hiperglicemia gestacional y hace necesario el manejo con insulina, para mantener un adecuado control glicémico postprandial y así evitar las complicaciones fetales como el aborto.

Figura 3. Otros tipos de diabetes mellitus

CLASIFICACIÓN ETIOLÓGICA	ORIGEN PATOLÓGICO
Defectos genéticos de la función de las células beta pancreáticas, caracterizados por mutación	<ol style="list-style-type: none"> 1. MODY 1: Factor Nuclear del Hepatocito (HNF) 4α. 2. MODY 2: Glucoquinasa. 3. MODY 3: HNF-1 α. 4. MODY 4: Factor Promotor de la Insulina 1 (IDF). 5. MODY 5: HNF-1 β. 6. MODY 6: Neuro D1. 7. DNA mitocondrial. 8. Subunidades del conducto de potasio sensible a ATP. 9. Conversión de proinsulina a insulina. 10. Otros reguladores/proteínas del islote pancreático como KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3.
Defectos genéticos en la acción de la insulina	Resistencia a la insulina tipo A, leprechaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndromes de lipodistrofia.
Enfermedad del páncreas exocrino	Pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa.
Endocrinopatías	Acromegalia, glucagonoma, feocromocitoma, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, somatostinoma, aldosteronoma.
Inducida por fármacos o agentes químicos	Glucocorticoides, tiazidas, fenitoína, hormona tiroidea, vacor, pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas adrenérgicos beta, interferón alfa, inhibidores de la proteasa, antipsicóticos (atípicos y otros).
Infecciones	Rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie.
Formas infrecuentes de DM inmunitaria	Síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra receptor de insulina.
Otros síndromes genéticos no asociados con DM	Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, síndrome de Wolfram, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, distrofia miotónica, porfiria.

Fuente: Adaptado de Powers AC, Nizwender KD, Evans-Molina C. Capítulo 396: Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología. En: Jameson JL, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 20 ed. México: McGraw-Hill Education; 2018.

Fuente: CCSS (2020).

Factores de riesgo de la diabetes mellitus.

Todos los factores de riesgo son importantes, se ha demostrado que estos aspectos modificables como la alimentación, el ejercicio y no modificables como la raza o genética, influyen en el desarrollo de la diabetes, el paciente diabético posee un mayor riesgo ante esta patología donde el control debe ser rígido y equilibrado, para evitar las anormalidades lipídicas, inclusive el aumento de cLDL (proteínas de baja densidad) y cHDL (proteínas de alta densidad) como descenso en el cual se incrementa el riesgo cardiovascular, esto debe mantenerse por debajo de 100 mg/ dl; pueden ser clasificados en factores de riesgo no modificables y modificables, algunos mayormente asociados a la diabetes mellitus tipo II. (Almaguer *et al.*, s 2012).

Factores de riesgo no modificables.

A partir de las diferencias que pueden existir en un paciente diabético, están aquellas que no podrían ser cambiadas, los factores genéticos por defecto que no pueden ser cambiados.

Origen étnico.

El grupo étnico y la edad están señalados como una causa de riesgo que modifica la prevalencia de la diabetes mellitus, en la cual la diabetes puede desarrollarse a nivel celular, se analiza las variaciones entre África y Asia en aquellas diferencias genéricas y su origen étnico que influye en los resultados a nivel mundial.

Respecto a estudios realizados en diferentes partes, de poblaciones indígenas que representan el autor principal, en un estudio de más de 100 enfermedades en busca de diferencias genéticas realizado se encontró un patrón geográfico claro en la genética de la diabetes tipo 2. El origen étnico marca el riesgo genético de la diabetes que es más alto para los africanos y menor en países como Japón, China y Corea, donde los genes vinculados a la diabetes parecen ser menores, con lo que el desarrollo de la enfermedad sería menor desde el punto de vista del origen étnico. Aquellos individuos con padre o madre con DM2 tienen entre dos y tres veces una probabilidad mayor de desarrollar la enfermedad (Castillo, 2015).

Hipertensión.

Internacionalmente, se ha presentado que aquellas personas que padecen diabetes poseen niveles altos de presión arterial y aun sin considerarse diabético, en aquel que posee valores fuera de lo normal en cuanto a glucosa en sangre, se trata además de mantener niveles disminuidos de hipertensión por medio de medicamentos que puedan controlarla, por la peligrosa relación que existe entre la diabetes y la presión arterial, ya que estos pacientes tienen mayor tendencia a desarrollar el problema y ligado a esto, el avance de la enfermedad juega un papel directo con los órganos encargados del control y metabolismo de la glucosa, inclusive el aclaramiento renal de los medicamentos utilizados (Masso, 2014).

Edad.

La prevalencia de la diabetes aumenta a partir de la mediana edad y es mayor en la tercera edad, debido al deterioro del organismo por la búsqueda constante del equilibrio en el metabolismo de las sustancias que ingresan a él. Con el paso de los años, la función de las células beta del páncreas y la secreción de insulina puede estar disminuida o simplemente verse afectada o interrumpida por la interacción o la respuesta disminuida de los receptores de insulina, generando una resistencia de la hormona, dando lugar a su desarrollo; en este caso DM2 (Castillo, 2015).

Antecedente de diabetes mellitus gestacional.

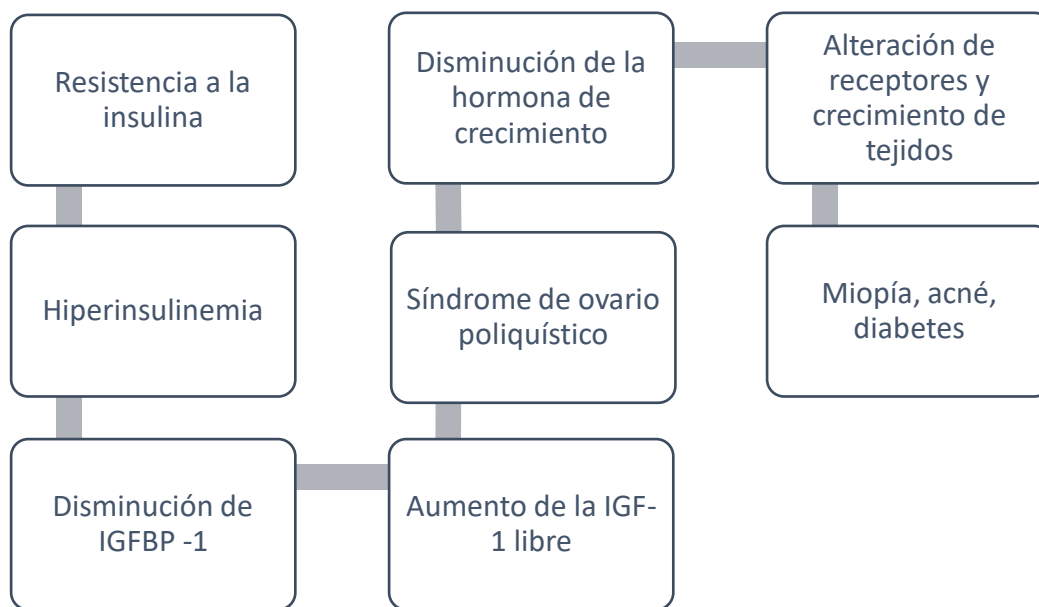
Las mujeres con antecedentes poseen alrededor de 7,5 veces mayor riesgo de padecer en el futuro cercano el desorden metabólico generado por su condición y la demanda que se

necesita para mantener los niveles de glucosa en sangre de forma normal, en comparación con las mujeres sin la condición. El envejecimiento se ve asociado con la resistencia a la insulina. A medida que aumenta la senescencia celular, decae el número de receptores de insulina a través del paso del tiempo, ligado además a una actividad física disminuida y menos requerimientos de energía. Así, la edad avanzada y los antecedentes de niveles de glucosa en la gestante incrementan el riesgo de diabetes durante y después del embarazo. Los estudios señalan un riesgo mayor en las mujeres mayores de 35 años (Lay, Salcedo & Rodríguez, 2014).

Síndrome del ovario poliquístico

Este síndrome se ha asociado a alteraciones en la regulación de la glucosa en diferentes poblaciones; en Estados Unidos hasta un 40% de las mujeres tiene alterada su regulación de la glucosa a los 40 años o a muy temprana edad debido a los diagnósticos tardíos de la complicación, se aumenta si se relaciona con una paciente embarazada que padece de este desorden metabólico y este factor de riesgo aumenta la probabilidad de padecer diabetes mellitus tipo 2, relacionando la dificultad que desarrolla al metabolismo de los carbohidratos y además la relación con el historial clínico familiar (Castillo, 2015).

Figura 4. Efecto de resistencia a la insulina



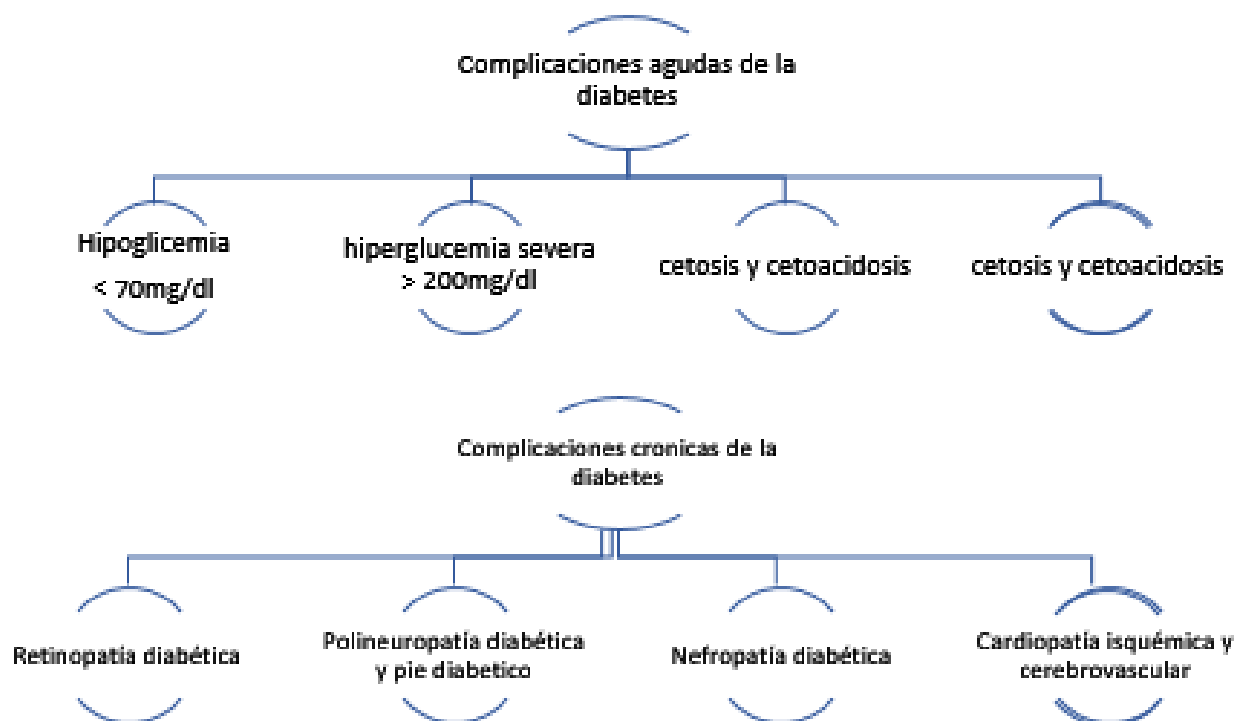
Fuente: Flores, M. (2016).

Factores de riesgo modificables.

Obesidad, sobrepeso y obesidad abdominal. La obesidad (índice masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m²) y sobrepeso (IMC de 25-30 kg/m²) aumentan el riesgo de intolerancia a la glucosa en los pacientes que tienen factores de riesgo para el desarrollo de la diabetes mellitus tipo II y en todas las edades. Actúan induciendo resistencia a la insulina. En un porcentaje de 80% de los que se puede atribuir a este factor de riesgo, trabajar en la disminución del peso y del IMC es de suma importancia, el trabajo sobre esta condición física disminuye el riesgo y mejora el control glucémico en pacientes, además de considerar mantener niveles altos de colesterol y triglicéridos y disminución del sedentarismo como tal, consumo del alcohol y el tabaquismo (Ruiz, 2012).

Complicaciones relacionadas con la diabetes.

Figura 5. Complicaciones agudas y crónicas



Fuente: Elaboración propia, basado en Segura, V. (2018).

Según, Segura, (2018) La diabetes incrementa el riesgo de muerte en hombres y mujeres en manifestaciones como infarto agudo de miocardio, trombosis, así lo menciona un seguimiento de 20 años de 13105 personas. Así mismo, describe la cetoacidosis como una complicación grave aguda de la diabetes caracterizada por altos niveles de glucosa en sangre y en la orina, que provoca deshidratación, disminución del pH sanguíneo, vómitos, dolor abdominal, aumento de la frecuencia respiratoria (hiperventilación), situación que si no se corrige produce la muerte.

La microangiopatía o enfermedad microvascular comprende la retinopatía, nefropatía y neuropatía. La retinopatía diabética es la causa más común de ceguera adquirida en adultos, es habitualmente una enfermedad progresiva que va desde un estado no proliferativo por aumento de la permeabilidad vascular hasta un trastorno proliferativo más complicado caracterizado por la presencia de nuevos vasos en la retina. La nefropatía diabética es una de las causas principales de insuficiencia renal crónica y de mortalidad cardiovascular (Herrera, Soca, Mariño & Oliveros, 2012).

Otra complicación puede ser la neuropatía diabética, que produce diversos síntomas como: calambres, dolor y pérdida de la sensibilidad en los miembros inferiores, incontinencia urinaria o disfunción eréctil (falta de erección del pene durante el coito) y síntomas digestivos como náuseas y vómitos. El riesgo mayor de la neuropatía de fibras pequeñas es la úlcera del pie, la subsiguiente gangrena y la amputación. La neuropatía de fibras nerviosas grandes trastorna las actividades de la vida cotidiana al producir ataxia (desequilibrio) y falta de coordinación. Otras complicaciones de los diabéticos son las infecciones bacterianas y micóticas (por hongos) como la osteomielitis (infección bacteriana de los huesos), la candidiasis vulvovaginal y oral. La ulceración y gangrena de los pies, causante de amputación de miembros. (Ruiz, 2012),

Diagnóstico.

Para valores de diagnóstico en intolerancia a la glucosa ya que este debe presentar en un resultado valores mayores a 110 mg/dl, pero menores a 126mg/dl), tolerancia alterada de la glucosa; cuando estos mismos valores de glucosa dos horas después de una sobrecarga de 75 g de glucosa es superior a los normal 140 mg/dl, pero menor a la considerada como diagnóstico de diabetes 200 mg/dl.

Existen criterios bien establecidos para el diagnóstico de la diabetes mellitus, los cuales deben realizarse mínimo en dos días diferentes o utilizar dos métodos diferentes para su confirmación, estos son: glicemia superior a los 200 mg/dl, la cual puede realizarse en cualquier momento del día y es asociada a síntomas como: poliuria (micción frecuente), polidipsia (sed constante) y pérdida inesperada de peso serán síntomas de importancia por considerar, de otra manera la glicemia basal o en ayunas mayor a 126 mg/dl, la cual es

realizada con un ayuno mínimo de ocho horas o la toma de una glicemia postprandial, tomada dos horas luego de ingerir alimentos y mayor a 200 mg/dl, siguiente a la administración de una dosis de carga de 75 g de glucosa anhidra en disolución.

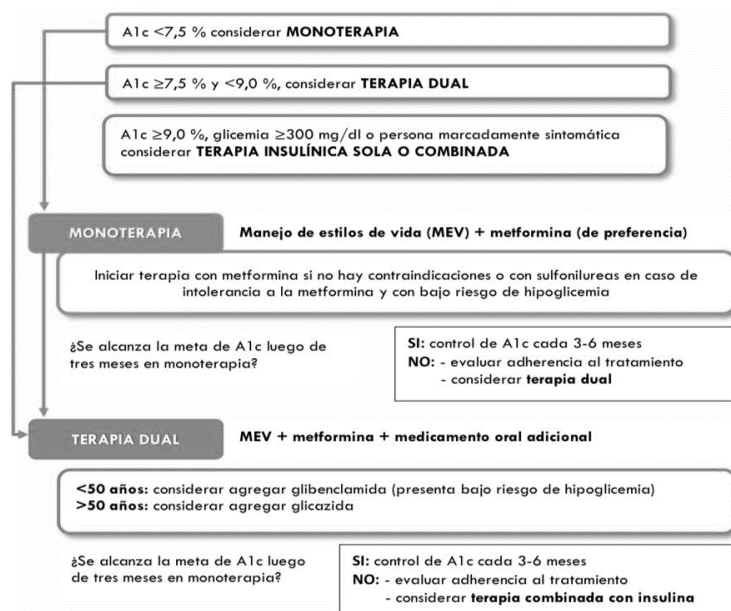
Finalmente es necesario realizar un diagnóstico diferencial entre los tipos de diabetes I y II. Dicho esto, la determinación de la presencia de cetonas, anticuerpos asociados a la destrucción de las células beta del páncreas y disminución del péptido C (Aguilar, 2016).

Tratamiento de la diabetes.

La diabetes mellitus se trata con modificaciones de los estilos de vida que incluyen la dieta, los ejercicios físicos, el control del peso corporal y el abandono de los hábitos tóxicos, además de medicamentos como la insulina, hipoglucemiantes orales y otros.

Es de capital importancia el control de las concentraciones sanguíneas de glucosa y el tratamiento de sus complicaciones a corto y largo plazo. El tratamiento no farmacológico se trata con modificaciones de los estilos de vida que incluyen la dieta, los ejercicios físicos, el control del peso corporal y el abandono de los hábitos tóxicos, además de medicamentos como la insulina, hipoglucemiantes orales y otros (Dengo, 2014).

Figura 6. Esquema de tratamiento para un paciente diabético



Fuente: ADA (2018).

La dieta se debe ajustar a las características de los pacientes para controlar las fluctuaciones de la glucemia y en los pacientes con DM-2 para bajar de peso, ya que la obesidad se relaciona con otras complicaciones. La dieta debe ser baja en grasas saturadas (mantecas) y colesterol, o sea ingestas calóricas disminuidas y cantidades moderadas de carbohidratos, preferentemente complejos como los cereales integrales que aportan grandes cantidades de micronutrientes y fibra dietética.

El ejercicio incrementa el gasto de energía y la captación de glucosa por los músculos y adipocitos, disminuye el peso en diabéticos obesos e incrementa la sensibilidad a la insulina. Antes de aplicar un programa de ejercicios físicos, los pacientes deben ser examinados por un médico, todos estos puntos son recomendados por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), con el objetivo de crear condiciones básicas para el control glucémico y la hemoglobina en orden (Velázquez, Acosta, Domínguez, Torres & Medina, 2013).

Se ha sugerido que dietas con alto contenido en proteínas y bajas en calorías podrían tener un importante papel en el tratamiento de la obesidad. Ya que las proteínas aportan más del 30% de las calorías en forma de proteínas, y parece que producen una discreta mejoría de las cifras de HbA1c, y una estandarización de la dieta ideal a la hora de controlar y mejorar la calidad de vida de este tipo de pacientes, tomando en cuenta el cuidado renal que se debe llevar de forma interdisciplinaria en la patología.

Las sesiones de ejercicio deben realizarse como mínimo a intensidad moderada, correspondiente al 40-60% del consumo máximo de oxígeno, lo que equivale al 55-70% de la frecuencia cardíaca máxima. Además de esto adecuar los tiempos: 150 minutos semanales si se realiza ejercicio a intensidad moderada (por ejemplo, cinco sesiones semanales de 30 minutos) o 60 minutos semanales a intensidad alta (Cervantes & Pressno, 2017).

Según Aguilar (2017), El tratamiento farmacológico tiene como principal objetivo el control sobre la hemoglobina glicosilada (HbA1c), puesto que constituye el parámetro que

mejor refleja la glucemia media de los tres meses previos y es un potente predictor de la aparición de complicaciones relacionadas con la diabetes mellitus (DM).

Para decidir a partir de qué cifra de HbA1c se debe tratar farmacológicamente la hiperglucemia, es necesario establecer primero el objetivo de control individualizado y dentro de los tratamientos orales prescritos en la actualidad están siendo utilizadas desde la monoterapia o la terapia combinadas para controlar los niveles de glucosa y la hemoglobina glicosilada como principal objetivo; cabe recalcar que si las alteraciones son extremas, según las normas internacionales de diabetes se procede directamente a una insulino terapia.

Dentro los tratamientos farmacológicos existen diferentes terapias para el control de la enfermedad y mecanismos de acción, todas utilizadas según las normas establecidas por la Asociación Americana de Diabetes. Las sulfonilureas estimulan la secreción endógena de insulina por parte del páncreas equilibrando la resistencia a la insulina en conjunto con la insulina regular, generalmente se utilizan con otros productos para mejorar su tolerancia.

Además, las biguanidas y glitazonas poseen varias indicaciones farmacoterapéuticas y su uso es de forma regulada debido a los efectos adversos que pueden presentarse, la metformina puede producir acidosis láctica o diarrea. También existen secretagogos de acción rápida (meglitinidas), las cuales deben ser tomadas minutos antes de comer ya que podrían producirse hipoglicemias en caso de no seguir las indicaciones de su uso correctamente en la modificación de la hiperglucemia postprandial. (Herrera, Soca, Mariño & Oliveros, 2012).

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (incretinas) poseen un mecanismo potenciador de las incretinas proceso mediante el cual se expresa glucagón y se libera la insulina, este medicamento se debe tomar con precaución en enfermedades en insuficiencia cardiaca (IC), pancreatitis y neoplasias. No aumenta riesgos en trombosis, su mecanismo es neutro.

Otros tratamientos como análogos del GLP-1 (glucagon-like peptide-1): la exenatida produce una absorción disminuida de glucosa en el intestino y aquellos que reducen o retardan la absorción de la glucosa y digestión de los carbohidratos en el sistema digestivo,

inhibiendo a la alfa glucosidasa de la mucosa intestinal (inhibidores de las α -glucosidasas) y sus efectos secundarios son digestivos, flatulencias y diarrea. Los inhibidores de la SGLT-2 realizan su acción de manera selectiva, por lo que se inhibe la reabsorción renal de glucosa y esta se elimina por la orina, además de producir glucosuria; está indicada para el tratamiento de la diabetes tipo I (Herrera et al., 2012).

La insulina es una hormona polipeptídica, tiene como función disminuir la cantidad de glucosa en sangre, influyendo también en el metabolismo de proteínas y grasas en todo el cuerpo, divididas por origen animal, bacteriológico, semisintética y recombinante, así mismo reconocidas según su tiempo de acción; ultrarrápida, rápida, intermedia y prolongada, también premezclas e insulina de forma inhalada (Aguilar, 2016).

Tabla 1. Plan de manejo de la diabetes mellitus

Un sistema de registro complejo y organizado
Alianza terapéutica individual
Metas a corto y largo plazo
Recomendaciones nutricionales
Cambios en estilos de vida
Educación y autocuidado en la persona diabética
Automonitoreo de la glicemia
Revisión y atención de órganos accesorios

Fuente: CCSS (2020).

Guías Clínicas

Para el control de la diabetes mellitus y sus clasificaciones se encuentran diferentes guías y formas de abordaje; el manejo sigue variando en relación con las investigaciones y los avances tecnológicos para identificar tratamientos que pueden mejorar la salud y el bienestar de las personas que padecen esta enfermedad.

Las guías para esta enfermedad se actualizan desde 1989; la Asociación Americana de Diabetes (ADA) ha sido durante mucho tiempo un líder en la producción de pautas que

capturan el estado más actual del campo. Se plantean documentos que cumplen a partir de análisis clínicos en pacientes crónicos por medio de profesionales en el sector salud.

Definición

Documentos de carácter científico que se basan en estudios de la diabetes a través del tiempo, partiendo de una explicación sobre la enfermedad abordada y los estándares planificados en orden de priorización. Las guías o directrices incluyen recomendaciones basadas en el conocimiento para el control de un área en particular, por lo que están sujetas a revisión periódica para adaptarse al avance y la actualización científica, están en disposición que permite realizar cambios en estrategias farmacológicas finamente controladas.

Las guías tienen por objeto proporcionar una base para la armonización práctica entre los países que demuestran la calidad, seguridad y eficacia que respalden la labor del profesional a cargo. (Ruiz, 2012).

Guía para el manejo de la diabetes

Las guías actuales para el tratamiento de la diabetes existen para el control glucémico e interdisciplinario de los pacientes; los mismos documentos pueden proceder a cambios con base en estudios; la información que se contiene está basada en estudios.

Las guías contienen información sobre recomendaciones para el uso de las terapias en la enfermedad, la clasificación de la patología se encuentra subdivida en tres o más específicas y además su forma de protocolo para el diagnóstico; incluyendo en la actualidad nuevos criterios: dos pruebas anormales para la prueba, dentro de ellas la concentración plasmática y la prueba de HbA_{1c}. Además, formas de prevención y nutrición, planes de evaluación, plan de vida, control glucémico y consumo de carbohidratos, balance en el nivel de HbA_{1c}, incluido también el enfoque farmacológico glucémico. Por otro lado, las secciones de enfermedades cardiovasculares asociadas y sus complicaciones y tratamiento diferenciado para niños, adultos y adulto mayor y atención hospitalaria (Diabetes Care, 2019).

American Association of Clinical Endocrinologists (AAACE)

Según la Asociación Clínica Americana de endocrinólogos, AAACE (2009), en la mayoría de las atenciones hospitalarias el porcentaje de casos presentados por la diabetes es elevado; por otro lado, la asociación recalca un incremento acelerado sobre los gastos médicos que representa recibir a una persona durante una emergencia con este padecimiento. El Colegio Americano de Endocrinología (ACE) y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE), en colaboración con la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y otras organizaciones médicas, son enfáticos para desarrollar recomendaciones para el tratamiento de la hiperglucemia (cantidades elevadas de glucosa en sangre).

El Colegio Americano de Endocrinología (ACE) (2020) es una organización médica científica con un enfoque educativo que busca la ciencia de la endocrinología clínica, la diabetes y el metabolismo para la mejora de la atención al paciente y la salud pública. También la prevención de aquellos eventos inadecuados en la salud, como lo son los trastornos asociados al sistema. Este a su vez vela por que la información que recibe el profesional sea confiable, promueve la investigación y la prevención, la educación sobre cómo tratar esta enfermedad y los conceptos asociados con mayor relevancia a la enfermedad.

Uno de sus objetivos a la hora de realizar recomendaciones con base en estudios, es mejorar la condición de los pacientes en tratamientos y las metas glucémicas actas para control; mejorar bajo un sistema y plan de trabajo adecuado a cada persona, así como la responsabilidad de plantear nuevos procedimientos que busquen resultados positivos.

La organización realiza guías dirigidas a los profesionales de la atención de la salud que en su acto principal está apoyar al personal, a los administradores de hospitales y otras partes interesadas (ACE, 2009). El índice de hemoglobina glicosilada debe ser menor a 6.5% según la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos (AAACE) e inferior a 7%; y para prediabetes se observan glicemia en ayuno de al menos ocho horas entre: 100 y 125 mg/dl;

glicemia postcarga (dos horas) de 75 g de glucosa entre 140 y 199 mg/dl y una A1c entre 5,7 y 6,4 % según la Asociación Americana de diabéticos (ADA); esta segunda recomienda tratamientos clásicos para el control de las glicemias. Además de la mano para las guías se encuentra la disciplina que muestra el paciente y la educación sobre la patología.

Las actividades educativas que promueve la ACE son consideradas eficientes en la promoción de la traducción de los avances científicos en la práctica clínica. En este caso los profesionales de la salud y los miembros individuales del público observan que las actividades educativas y de servicio público desarrolladas por ACE mejoran la calidad de la atención brindada a los pacientes con enfermedades endocrinas, diabéticas o metabólicas, centrado en educar para servir al sector público y uso de recursos completos para el desarrollo y mantenimiento de programas relacionados, planes con estrategias y procedimientos (ACE, 2020).

American Diabetes Association

La Asociación Americana de la Diabetes contiene estándares de atención médica para la enfermedad, conocidos como los Estándares de Atención, su principal objetivo es brindar a los profesionales de salud, pacientes e identidades de investigación, aquellos aspectos de vital importancia en la atención y procesos clínicos para evaluar la calidad que se brinda a las personas.

Dentro de las recomendaciones brindadas no se excluye el conocimiento clínico, por lo que las preferencias y aspectos que garanticen calidad de vida, aquí son tomados en cuenta comorbilidades y otros factores del paciente. Existe una tarea para el control de la gestión médica de la diabetes tipo I y el manejo médico de la diabetes tipo 2. La detección, diagnóstico y terapia son también parte de las observaciones importantes a la hora de realizar una recomendación que puede provocar un efecto positivo en el procedimiento (ADA, 2020).

Esta entidad busca mantener actualizadas las normas de atención y otorgar seguridad a los médicos para plantear un control en la salud de las personas, así como eficacia para aquellos encargados de la formulación de políticas y pautas para la atención farmacológica.

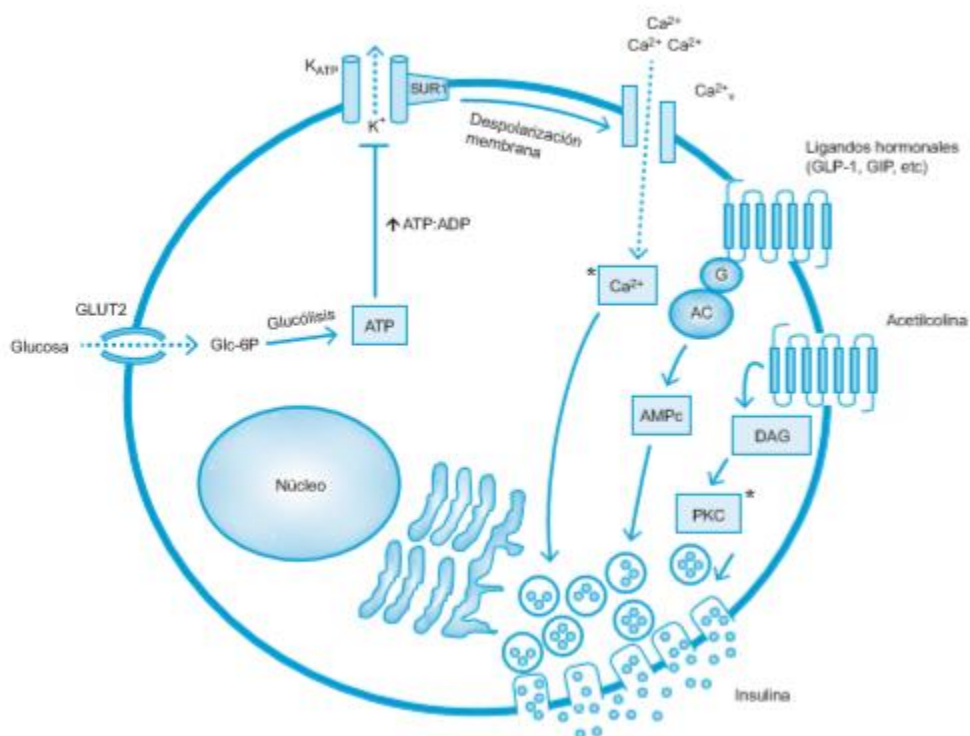
La participación por parte de la Asociación Americana de Diabetes es activa en la determinación y manejo de normas, directrices y documentos que posean una relación con el cuidado de la enfermedad por más de 25 años. Las recomendaciones de práctica clínica de la ADA se consideran recursos importantes para los profesionales especializados de la salud que velan por la salud de las personas con diabetes.

Insulina

La insulina se secretada por la acción inducida por glucosa (SIIG), es la principal forma de síntesis y liberación de la hormona de la célula β . El incremento de energía dentro de la célula mantiene el predominio de las moléculas de ATP. Los procesos de despolarización mediados por los canales de potasio sensibles a ATP ($K + ATP$) favorecen la apertura de canales de calcio dependientes permitiendo un influjo de calcio (Ca^{2+}), liberando insulina mediante otros mecanismos.

Las alteraciones que pueden presentarse afectan el equilibrio de la regulación en la secreción de insulina, que puede provocar trastornos, produciendo una falla en la función de la célula β , una de las causas para el desarrollo de la diabetes mellitus (DM). Por tanto, es importante el conocimiento de las vías de señalización en la célula β , los mecanismos de acción farmacológica sobre la célula para controlar los niveles plasmáticos de glucosa e insulina a través del tiempo (Conté, Ruiz, Gótes & Gómez, 2013) (ver figura 7).

Figura 7. Secreción de insulina por acción de glucosa y otros ligandos



Fuente: Segura, V. (2018).

Dentro de los medicamentos antidiabéticos se encuentran las insulinas; su control y posología es indicada por el médico general o especialista de tratamiento metabólico y es conocida como una hormona antidiabética de administración vía parenteral; está indicada para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo I y II en mecanismos de acción: lenta, intermedia y rápida.

Para los adultos y niños la dosis administrada es la misma, entre 0.5 y 1.0 ml por kg/dosis y en un adolescente entre 1.0 y 1.8 ml. Kg/dosis. Dentro de las insulinas de acción prolongada se encuentran Degludec, Detemir y Glargina, en niños con edad mayor a dos años y adultos la dosis se encuentra entre 0.1 y 0.2 ml /kg. Una sola dosis en el día. Medicamentos como Glargina y Toujeo no son intercambiables, no hay bioequivalencia entre ellos, por lo

que un cambio entre estos puede requerir dosis más elevadas del segundo medicamento sustituyente y si es al contrario la dosis debe ser menor, para evitar efectos secundarios como una hipoglucemia.

Las insulinas se deben colocar sobre el músculo, glúteo, brazo o abdomen, el rango de tiempo en función de la presentación es de 15-30 minutos (MPF, 2020).

Tabla 2. Insulinas para el tratamiento de la diabetes

Tipo de insulina	Presentación	Inicio de acción	Pico	Duración
Acción rápida				
APIDRA(glulisina)	3	15-20 min	1 h	1-2-5 h
HUMALOG (Lispro)	10	10-15 min	30-70 min	2-5 h
Acción regular				
HUMULIN R	3 y 10	30 min	2-4 h	6-8 h
Acción intermedia				
HUMALOG MIX	3	15 min	30-70 min	12-15 h
HUMULIN 70/30 70% NPH 30% R	3 y 10	30 min	2-12 h	10-14 h
HUMULIN N (NPH)	3 y 10	1-2 h	4-10 h	12-18 h
Acción prolongada				
LANTUS (glargina) 100 UI	3 y 10	1-2 h	ND	20-24 h
TOUJEO (glargina) 300 UI	1	3-4 h	ND	24-36 h
LEVEMIR(detemir)	3	1-2 h	ND	12-18 h
TRESIBA(degludec)	3	1-2 h	ND	24-42 h

Fuente: MPF (2020)

Origen y Características Químicas

La insulina se descubrió en 1921 durante estudios y análisis, así mismo la diabetes era una enfermedad de importancia, observaron una proteína producida por los islotes de

Langerhans; en el cual determinaron su nombre; esta sustancia podría relacionarse con la concentración de glucosa presente en sangre.

Se analizó por parte de un estudio de la cadena que la compone, donde fue dividida por el analista en dos partes en una reacción de oxidación de los grupos disulfuro que la componen con ácido perbórmico, utilizando un marcador que uniera a los grupos aminos libres, además de su análisis por cromatografía y una hidrólisis, la electroforesis favoreció este procedimiento y su estudio para identificarlos y observar fragmentos de la molécula similares, apoyándose en el procedimiento con enzimas proteolíticas, contando polipéptidos de forma selectiva.

El proceso para la identificación de los componentes de la cadena fue riguroso, por otro lado la ubicación de los puentes disulfuro hasta lograr determinar la estructura de la insulina se dio en 1995 por el Dr. Sanger (Sánchez, 2007).

En el año 1978 se observa en forma 3D la estructura de la insulina y su composición biomolecular y la creación de proinsulina a través de mamíferos y la creación de insulina humana utilizando la clonación de los genes, siendo esta sustancia uno de los mejores avances en la clínica de la diabetes, aprovechando el tamaño de la molécula (pequeño), permitiendo la creación de un gen y de este una insulina recombinante, observando la estructura de la glicona y la fenilalanina para su síntesis, después de la separación se necesitó mucho tiempo para conocer que la proteína se excretaba y se almacenaba en forma de “proinsulina” (inactiva) y un péptido que la compone, conocido como péptido C, que hasta años más tarde se logró observar su figura tridimensional (Sánchez, 2007).

Función de la Insulina Humana

En la población diabética, la producción de la insulina es desproporcionada. El mecanismo no equilibrado está relacionado en la mayoría de las veces a una predisposición genética o muy relacionada con la alimentación y los estilos de vida, nivel de estrés en los pacientes y herencia o historial familiar. La producción de la hormona puede estar mediada por medicamentos o añadida por métodos orales o intravenosos. La determinación cuantitativa de insulina agrega información valiosa en cuanto a la dosis que el paciente

requiere. De otra forma, la insulina circulatoria puede estar aumentada en plasma o también puede ser encontrada en niveles altos en pacientes con tumores pancreáticos o también cuando el paciente presenta cuadros de hipoglucemia.

El efecto de la insulina sobre el metabolismo de los hidratos de carbono es permitir la captación, almacenamiento y consumo de glucosa en casi todos los tejidos del cuerpo, pero especialmente en músculo, tejido adiposo e hígado y procesos de lipogénesis y síntesis de proteínas (Segura, 2018).

Liberación de Insulina y su Regulación

En el retículo endoplasmático rugoso (RER) se realiza la síntesis de insulina; en el ribosoma, primeramente, se transcribe la pre-proinsulina. Se produce la degradación del péptido por peptidasas en la membrana del RER. Se crea la estructura de la proinsulina y la formación de tres puentes disulfuro que son llevados al aparato de Golgi, pasando por vesículas secretoras y las enzimas proconvertasas en insulina y péptido C.

El polipéptido amiloide insular y proinsulina también se almacenan en estos gránulos secretores. El principal regulador de la secreción de insulina es la concentración de glucosa en sangre, la fosforilación de la glucosa por la glucocinasa, la cual tiene un Km alto para la glucosa, regula el flujo metabólico a través de la glucólisis. El transporte de glucosa se lleva dentro de la célula β por transportadores GLUT2. La fosforilación de la glucosa por la glucocinasa es el primer paso en la vía glucolítica (Conté, Ruiz, Gótes & Gómez, 2013).

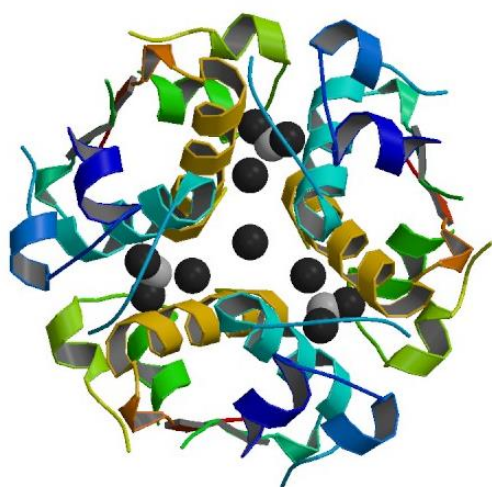
La liberación de insulina puede recibir estímulos por aminoácidos. Entonces, se identifica la arginina de forma potenciada, también el glutamato generado por las mitocondrias y del metabolismo de la glucosa, el cual aumenta la respuesta de secreción de insulina estimulada por calcio. Este segundo estímulo es más débil. Las grasas promueven el incremento en la secreción de insulina tras su ingesta y los polipéptidos como el glucagón, estimulando su secreción, mientras que la somatostatina la inhibe y altera la actividad eléctrica de la membrana, impidiendo el desarrollo del potencial, afectando la exocitosis de los gránulos de insulina.

Agregado a esto, hormonas como gastrina, colecistocinina y secretina estimulan la secreción de insulina dependiente de la concentración glucosa y las incretinas (GIP, GLP-1) estimulan la secreción de insulina dependiente de glucosa. Existe regulación neural ligada a receptores α -2 adrenérgicos en las células de los islotes, por medio de las catecolaminas y su efecto inhibitorio sobre la liberación de insulina durante eventos de estrés y ejercicio. Se estimula la secreción de insulina mediante receptores β adrenérgicos y estimulación parasimpática, mediada por el nervio vago (Conté, Ruiz, Gótes & Gómez, 2013).

Estructura de la Insulina Humana

La estructura de la proteína fue descrita por Sanger en 1954, donde la molécula como tal fue observada en una forma más pura, así mismo su composición química, su peso molecular y la actividad funcional de la molécula se ligaba a una parte estructural; la proteína contiene 254 átomos de carbono, 337 átomos de hidrogeno, 65 átomos de nitrógeno, 75 átomos de oxígeno y 6 de azufre. Así mismo de los 24 aminoácidos conocidos, 17 se encuentran presentes en la insulina. Los cambios de estos aminoácidos pueden generar respuestas diferentes por parte de la insulina y su función (Sánchez, 2007).

Figura 8. Molécula de la insulina humana ($C_{257}H_{383}N_{65}O_{77}S_6$)



Número de acceso: DB00030

Fuente: Drugbank (2020)

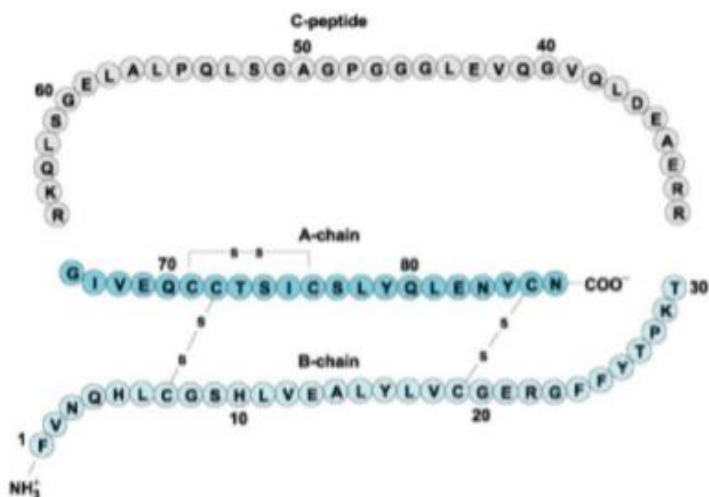
Esta proteína es una hormona formada por 51 péptidos y dos cadenas polipeptídicas (una cadena A de 21 aminoácidos y una cadena B de 30 aminoácidos), que forman una conexión por dos enlaces disulfuro intermoleculares y un enlace intramolecular.

La insulina es producida por las células β del páncreas de forma inactiva como un precursor que sufre cambios para liberar una hormona activa, en la circulación portal; seguido en el retículo endoplásmico, el precursor se pliega espacialmente con dos puentes disulfuros para formar la proinsulina (molécula inactiva) posteriormente, en el aparato de Golgi es procesada por dos endopeptidasas generando cantidades equimolares de insulina y otra sustancia ya anteriormente mencionada, llamada péptido C.

Las trazas de estas sustancias y la insulina circulan en el plasma sanguíneo; la hormona se almacena en el tejido subcutáneo en forma de dímeros o hexámeros, que pueden separarse en moléculas individuales para unirse al receptor de insulina y demás sitios blancos. La actividad biológica de la proinsulina es el 10% de la insulina y el péptido C es inactivo de forma incompleta (Ardila, 2014).

Figura 9. Estructura biosintética primaria precursora de insulina humana

A



Fuente: Ardila, P. (2014).

La glucosa es metabolizada en el organismo humano y su concentración en el plasma sanguíneo se encuentra regulado por medio de la insulina, que juega un papel clave en la regulación del metabolismo de la glucosa, controlando el paso de la glucosa del espacio extracelular al intracelular; sin esta función en el organismo los niveles se aumentan en el torrente sanguíneo, si se produce un exceso de la insulina provoca una hipoglicemia.

También controla el metabolismo de grasas y las proteínas. La hormona se puede liberar en primer lugar como insulina basal que se presenta en los momentos en los cuales se van a ingerir alimentos entre las comidas y en la noche durante el ayuno, manteniendo aquella necesaria para la función cerebral, evitando la cetogénesis. La otra es la insulina postprandial, liberada en circulación portal inmediatamente después de ingerir alimentos para unirse a las células del tejido adiposo, el hígado y también al músculo para estimular la entrada de nutrientes a la célula; la concentración de la hormona se eleva en sangre de 60 a 80 microunidades/mililitro. El nivel máximo de insulina en circulación se alcanza luego de 30 minutos y su retorno ocurre en dos o tres horas después de la ingesta de alimentos (Ardila, 2014).

Estructuras de los análogos de insulina

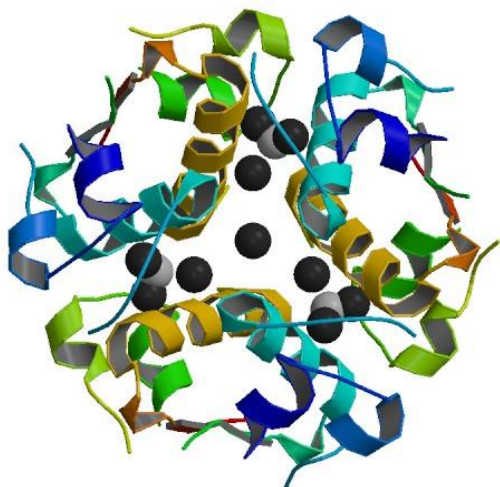
Según Rodríguez & Michahelles (2018), la insulina glargina 100 U/ml o U100 posee una sustitución de glicina por asparagina en la posición 21 de la región A de la estructura y la adición de dos moléculas de arginina en la posición B30, que lleva a formar un precipitado con liberación gradual en el tejido subcutáneo.

La insulina detemir omite el aminoácido treonina en la posición B30 y se agrega un ácido graso a la lisina en la posición B29, lo que provoca la auto asociación en la zona de inyección y permiten que la insulina logre unirse de manera reversible a los sitios de unión de la albúmina con el ácido graso, aportando un mecanismo capaz de absorberse de forma lenta en el tejido subcutáneo y con ello de la acción prolongada de este análogo de la insulina.

La estructura proteica de la insulina posee una fórmula química de $C_{267}H_{404}N_{72}O_{78}S_6$ y un peso de 6063.0 Da. Prescrita típicamente para el manejo de la diabetes mellitus, imitando

la actividad de la insulina humana producida endógenamente, y el metabolismo de glucosa. Las células almacenan por medio de la grasa y su proceso metabólico en glucógeno.

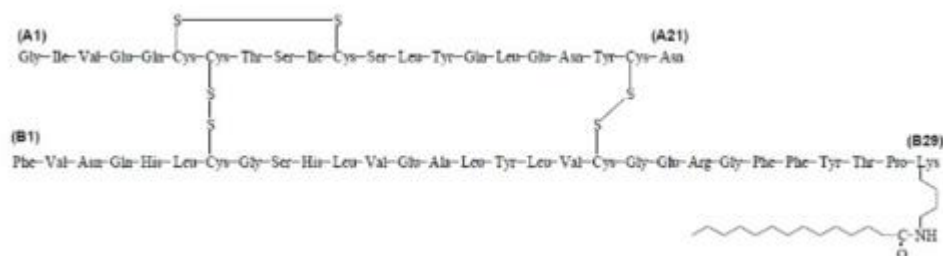
Figura 10. Estructura proteica de la insulina Glargina



Fuente: Drugbank (2020).

Según Bejarano, Almarza & Veloza (2012), la insulina Glargina y Detemir están disponibles en la actualidad. La Glargina presenta tres modificaciones aminoacídicas en la cadena B de la molécula de insulina. La transformación de la estructura primaria de la cadena B conlleva a la formación de tetrámeros por interacciones electrostáticas con el átomo de zinc, haciéndolas más estables en forma polimérica, por tal motivo, la liberación de los monómeros es más prolongada. La duración de la acción es dependiente de la dosis. A mayor dosis (>0,8 unid/kg) la media de acción es más larga y menos variable (22 a 23 horas).

Figura 11. Estructura proteica de la insulina Detemir



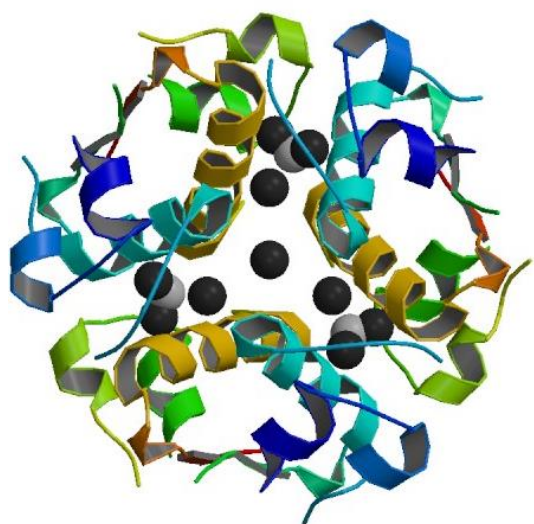
Número de acceso: DB01307

Fuente: Drugbank (2020).

La insulina Lispro es idéntica en estructura a la insulina humana, excepto que tiene lisina y prolina en las posiciones 28 y 29, respectivamente, de la cadena B, se invierte la secuencia en la insulina humana. Este tipo de insulina es obtenido de la recombinación de ADN en métodos tecnológicos. La presencia de ADN de células huésped en insulina Lispro es específica del proceso. La capacidad del proceso para borrar el ADN derivado del *host* requiere validación y se determina mediante métodos validados. Su potencia es NLT 27.0 USP Unidades/mg. Esta molécula puede ser analizada por medio de un mapeo de proteínas como se establece en las especificaciones de la (USP N38, 2020)

Su fórmula química proteica es $C_{257}H_{387}N_{65}O_{76}S_6$ y un peso de la molécula de 5808.0 Da. Es una forma de insulina de acción rápida utilizada para el tratamiento de la hiperglucemia por diabetes I y II, la cual imita la acción biológica de la insulina humana; hormona liberada en diferentes momentos del día por el estímulo del hambre y el consumo de alimentos para estimular la actividad de absorción de glucosa en órganos y tejidos internos como el hígado, las células grasas y el músculo esquelético para convertirla en glucógeno o grasa para el almacenamiento.

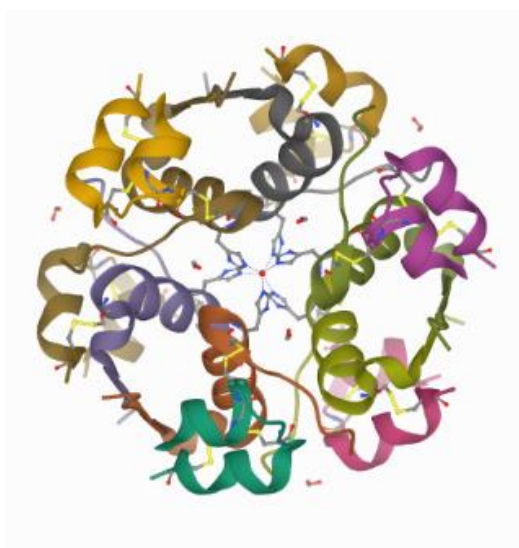
Figura 12. Estructura de la insulina Lispro



Fuente: Drugbank (2020).

La suspensión de zinc de insulina es una modificación que adiciona una sal zinc en una suspensión estéril mediante inyección con agua. En la fase sólida de la suspensión consiste en una mezcla de insulina cristalina en una proporción de 7: 3 (cristales y partes de material amorfo). La composición de insulina e insulina desamido deben la potencia de la sustancia a NLT 95.0% y NMT 105.0% de la potencia indicada en la etiqueta, expresada su unidad de insulina; unidades/ml.

Figura 13. Glulisina $C_{258}H_{384}N_{64}O_{78}S_6$



Fuente: Protein Data Bank (2018).

De reciente introducción es la insulina glulisina, en la que el residuo de asparagina en la posición B3 de la insulina humana ha sido reemplazado por lisina y la lisina en la posición B29 ha sido reemplazada por ácido glutámico. Dada su farmacocinética, los análogos de insulina de acción rápida tienen claras ventajas sobre la insulina humana normal.

Debido a que los pacientes pueden inyectar estos análogos inmediatamente antes de las comidas (en vez de 30 minutos antes de las comidas, como se recomienda típicamente con insulina regular), su uso se asocia con mayor flexibilidad en las comidas, aplicación más fácil de las técnicas de estimación de carbohidratos y mejorar la calidad de vida (Bellen, 2017).

Receptores Insulínicos

La insulina posee una actividad relacionada a un receptor insulínico, que pertenece a una clasificación de receptores con actividad intrínseca, una cinasa de tirosinas (Tyr). La unión con la subunidad α del receptor genera cambios conformacionales en la molécula, esto provoca actividad catalítica y la fosforilación propia de varios residuos de Tyr que se encuentran en la región citosólica de la subunidad β 17.

El producto de la fosforilación es reconocido por proteínas que adaptan, entre estas el sustrato receptor de la insulina (IRS), dentro de su subclase el IRS-1 y el IRS-2, forman dos sustratos intermediarios en la etapa inicial de propagación de la señal de insulina. La molécula de IRS adapta la formación de complejos moleculares y desencadena cascadas de señalización intracelular.

Existen cuatro sustratos del IR, los cuales, una vez fosforiladas las tirosinas, actúan como sitios llamados: SH2 (regiones proteínicas de alrededor de 100 aminoácidos, homólogas. Tienen una participación complementaria y redundante en las señales del IR: para IRS-1 se observa resistencia a la insulina en los tejidos periféricos e intolerancia a la glucosa y otros aspectos; en tanto, para IRS-2 aparece resistencia a la insulina hepática y periférica y defectos en el crecimiento; por otro lado el IRS-3 y 4 se relacionan al metabolismo de glucosa y crecimiento normal. Las vías que siguen las señales del IR son básicamente dos: la cinasa, activada por mitógenos (MAP) y la fosfatidil inositol.

Es una proteína heterotetramérica que consiste en dos unidades alfa extracelulares y dos unidades beta transmembranas. La unión de insulina a la subunidad alfa estimula la actividad de tirosina quinasa intrínseca a la subunidad beta del receptor. Este es capaz de autofosforilato y fosforilato numerosos sustratos intracelulares tales como sustratos de receptores de insulina (IRS) proteínas, Cbl, APS, Shc y Gab 1 (Gómez, 2013).

La mayoría de las acciones de la insulina se llevan a cabo mediante la activación de dos vías principales de señalización: la vía de la fosfatidilinositol-3-cinasa, la proteína (PI3K)/Akt es conocida como proteína cinasa B (PKB), encargada de los procesos metabólicos, de la insulina y la vía de las cinasas activadas por mitógeno/Ras (MAPK/Ras),

controla la expresión genética y los efectos mitogénicos. La isoforma Akt2 cumple una función de suma importancia en el metabolismo de la insulina de Akt (Akt1, 2 y 3), incluyendo la incorporación de glucosa en el músculo y el tejido adiposo a través de la translocación de GLUT-4 de compartimentos intracelulares a la membrana celular, para aumentar la captación de glucosa en la célula (Gutiérrez, Roura & Olivares, 2017).

Tipos y Formas de Insulina

Según Jácome (2013), para el tratamiento de la diabetes tipo 1, la indicación para esta enfermedad puede ser la insulina, en el embarazo puede ser necesario aplicar dosis en las cuales los niveles plasmáticos se encuentren elevados y de otra forma cuando no hay respuesta por medio de medicamentos orales en la diabetes tipos 2.

Para una subclase tradicional se pueden identificar aquellas en las cuales la molécula de la insulina es semejante a la insulina humana y son conocidas como tales. En la actualidad, los usos de insulinas con ADN recombinante remplazan aquellas de origen bovino, porcino u otros. Las usuales son las insulinas cristalinas o R, las NPH o N (Humulín, Novolín, Gansulín) y las combinaciones 70/30 (70 unidades de NPH y 30 de cristalina, por cada mililitro), cuyas marcas son Humulín 70/30 (NPH Y R), Humalog mix (75% NPH, 25% lispro) y Novomix 70/30 (70% NPH, Y 30% aspártica).

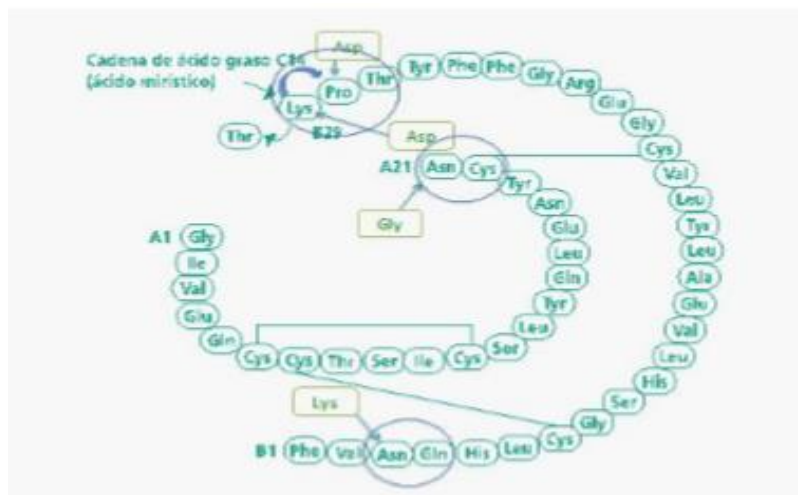
Las insulinas se pueden clasificar en insulinas de orígenes humanos y análogos sintéticos de la proteína. En relación con el tiempo de duración de acción, pueden clasificarse como insulinas de acción intermedia (NPH), insulinas de acción rápida (regular o cristalina), análogas de acción prolongada (glargina y detemir) y análogas de acción ultra rápida (lispro, glulisina y aspart). Y para el cuidado de los niveles de glucosa en sangre hay dos esquemas de tratamiento con insulina: el esquema basal y el basal-bolo.

El esquema basal es aquel que consta de una o dos aplicaciones diarias de una insulina de acción intermedia o prolongada. El basal bolo adiciona el uso de insulinas de corta acción previo a las comidas principales que pueden ser utilizados en combinación con medicamentos orales antidiabéticos (Vera, Toquica & Jaramillo, 2015).

Los análogos de insulina se han analizado desde 1990 con la tecnología de recombinante del ADN, dando lugar a modificaciones en la molécula de insulina, con productos solubles de acción prolongada que no requieren suspensión antes de su administración y con mejoras en su farmacocinética, en comparación con NPH han sido creados para asemejar la secreción endógena de insulina con un perfil farmacodinámico más estable. Los cambios en la estructura de insulina son similares a la insulina, en el cual se presentan cambios en la secuencia de aminoácidos que la conforman (Rodríguez & Michahelles, 2018).

El fundamento de la innovación para crear análogos de la insulina es que imiten fisiológicamente secreción de insulina por las células beta. En estados basales la insulina se secreta de forma pulsátil en oscilaciones rápidas de 8 a 15 minutos y la absorción periódica se da de forma bifásica. Se presentan en sí dos fases; una fase aguda, que es representada por los gránulos presentes en el citoplasma de las células beta con una duración de 5 a 10 minutos y una fase prolongada que depende básicamente de factores hormonales y su duración es de dos horas aproximadamente. Para mejorar o eliminar el problema han surgido nuevos análogos que recombinan el ADN mediante la clínica por adición e inversión de aminoácidos o adición de ácidos grasos en su estructura química (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012).

Figura 14. Cambios estructurales y de inversión en análogos de insulina humana



Fuente: Bejarano, R. *et al.* (2012).

Los análogos de insulina son compuestos similares a la insulina humana, es decir, la molécula por estudios biomedicinales se ha modificado para aumentar la rapidez y relativa brevedad de acción o su mayor duración, que permite estados de glucosa basal por más tiempo, permitiendo niveles basales prolongados.

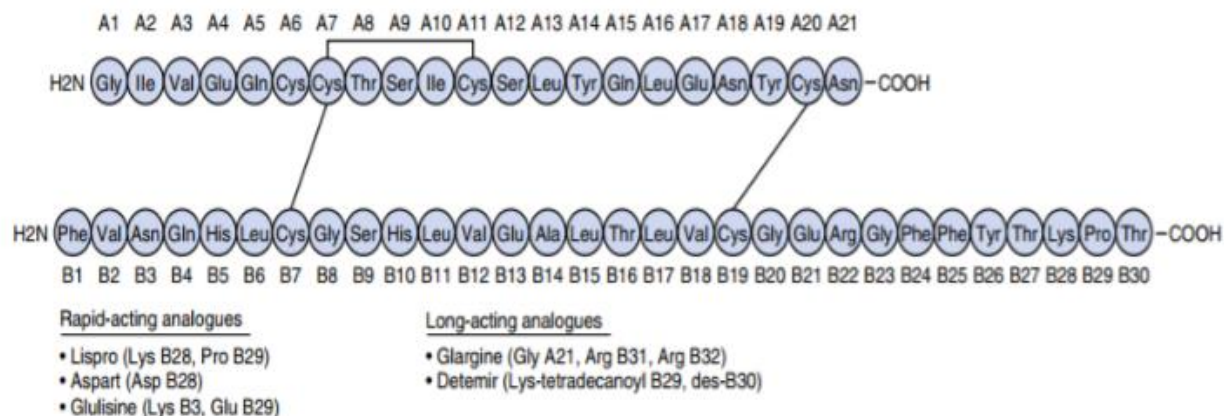
En la manufactura hay diferencias prácticas; las moléculas son idénticas y requieren jeringas especiales respecto a la concentración de la sustancia aplicada de forma inclinada sobre la piel; además de estos puntos diferenciados, las veces de aplicación varían. En la actualidad existen análogos de insulina que se aplican una sola vez durante el día, y cambiar el lugar de aplicación para mejorar la acción del medicamento es importante respecto a la eficacia como hipoglicemiante, muy relacionado con las aprotininas (alrededor del ombligo, a cierta distancia de este), cintura y glúteos, parte posterior de brazos y anterior de muslos (Jácome, 2013).

Insulina Humana

La insulina regular o insulina humana posee mecanismo de acción corto, es una forma de acción corta. La insulina humana hoy en día es también producida por la tecnología de ADN recombinante, misma que la insulina producida endógenamente. Prescrito para controlar la enfermedad crónica causada por la no producción de la insulina o una producción ineficiente en el manejo de la diabetes mellitus, hormona peptídica que se produce por las células beta del páncreas que promueve el metabolismo de la glucosa.

La absorción de glucosa en las células permite su transformación en glucógeno o grasa para el almacenamiento. La insulina también inhibe la producción de glucosa hepática, mejora la síntesis de proteínas e inhibe la lipólisis y la proteólisis, entre muchas otras funciones (Wishart, Feunang, Guo, Marcu, Grant. & Assempour, 2018).

Figura 15. Secuencia de aminoácidos y la estructura de la insulina humana



Fuente: Retnakaram, Z. (2016).

La Diabetes Tipo 1 (T1D) es causada por una reacción autoinmune que destruye las células beta del páncreas, el resultado de este proceso genera incapacidad para que el cuerpo produzca insulina suficiente para controlar los niveles circulantes de azúcar en sangre. Este proceso genera dependencia de una insulina exógena para mantener el nivel de azúcar en sangre estable.

Esta proteína también es utilizada en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (T2D), otra forma de diabetes mellitus, en el que se presenta un desorden metabólico y su desarrollo enlentece la reacción del organismo, mezclando la parte genética con el estilo de vida de los pacientes que llegan a padecer la enfermedad, muy relacionada con la elevación de las concentraciones elevadas; esta subclase puede mejorar aun sin el uso de insulinas, considerando medidas no farmacológicas, la enfermedad está muy relacionada a la elevada cantidad azúcar en sangre, principal causa de resistencia celular a la insulina endógena. Por lo general, la insulina se prescribe más adelante en el curso de T2D, después de probar varios medicamentos orales como metformina, gliclazide o sitagliptina (Wishart, Feunang, Guo, Marcu, Grant & Assempour, 2018).

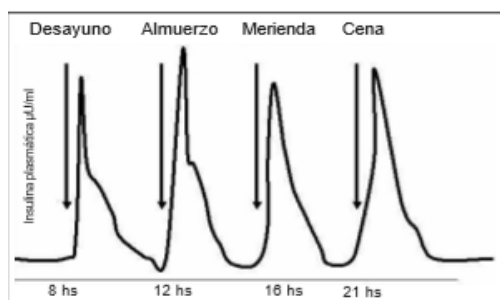
Su rápido inicio de acción brinda una gran cantidad de insulina en un periodo corto de tiempo, similar a la liberación de insulina endógena del páncreas después de las comidas. La insulina bolus a menudo utilizada una vez al día, con insulina basal de acción prolongada, existente en presentaciones como Detemir o Degludec y Glargina proporcionando estabilidad en el control en sangre, o sea, estable. El uso de insulina basal y bolo juntos está destinado a

imitar la producción de insulina endógena del páncreas, con el objetivo de evitar cualquier período de hipoglucemia (Wishart, Feunang, Guo, Marcu, Grant. & Assempour, 2018).

Farmacodinamia

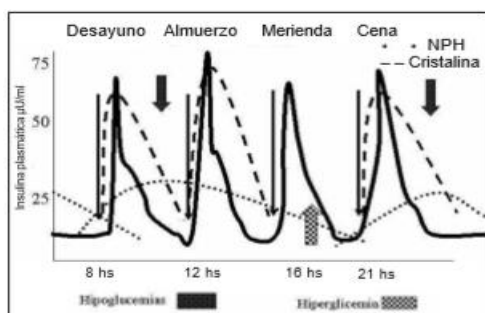
Las células beta del páncreas secretan la insulina. En el pico que se produce en personas no diabéticas, el nivel basal de insulina se complementa después de ingerir alimentos con otros picos de insulina postprandial, estos son responsables de los cambios metabólicos que se producen a medida que el cuerpo cambia de estado. La insulina promueve la absorción celular de glucosa, particularmente en tejido muscular y adiposo, almacenamiento de energía a través de la glucogénesis, e inhibición del catabolismo de las reservas de energía, la replicación del ADN y la síntesis de proteínas ayuda a la absorción de aminoácidos por el hígado, modificando cómo actúan las enzimas implicadas en la síntesis de glucógeno y la glucólisis. La insulina permite el crecimiento (por ejemplo, síntesis de proteínas, división celular, síntesis de ADN). (Serra, 2006).

Figura 16. Secreción fisiológica de insulina



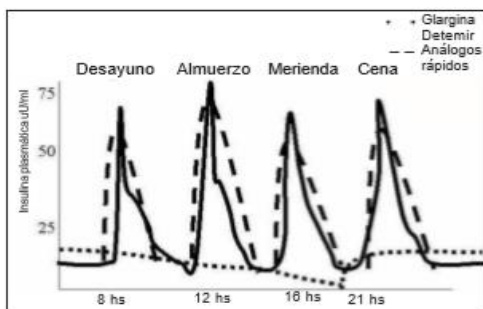
Fuente: Serra, J. (2006)

Figura 17. Secreción de insulina fisiológica con insulinas convencionales



Fuente: Serra, J. (2006)

Figura 18. Secreción de insulina fisiológica con análogos de insulina



Fuente: Serra, J. (2006)

Mecanismo de acción

La actividad principal de la hormona es metabolizar la glucosa de forma regular y promueve su absorción de glucosa y aminoácidos en los tejidos musculares y adiposos, y otros tejidos, excepto el cerebro y el hígado. También tiene un papel anabólico en la estimulación de glucógeno, ácido graso, y la síntesis de proteínas. El proceso de gluconeogénesis se ve interrumpido.

La insulina se une al receptor de insulina por medio del cual se estimula la actividad de tirosina quinasa, en la subunidad beta del receptor, que mediante la autofosforilación de sustratos intracelulares de IRS (Cbl, APS, Shc y Gab 1) en donde se permite activar moléculas de señalización aguas debajo de PI3 y Akt para transportar la glucosa 4 (GLUT 4) y la proteína quinasa C (PKC), relacionado de forma directa con los procesos metabólicos y catalíticos.

Farmacocinética de la insulina y sus análogos

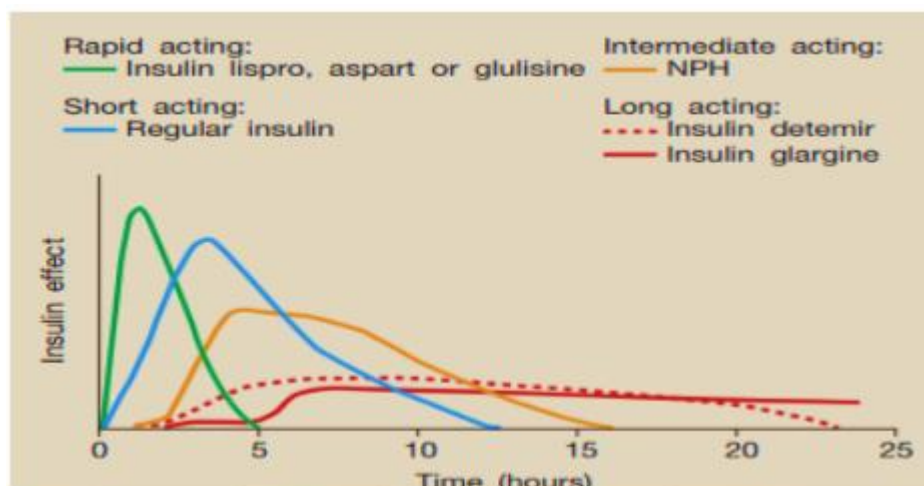
Las primeras presentaciones de insulina mostraban la necesidad en los pacientes de aplicar varias dosis al día, la absorción puede ser de forma lenta, logrando una acción más larga en el tiempo por lo cual la cantidad de veces que se aplica podría variar, el uso de sustancias o soluciones hidrófobas como goma arábiga, suspensiones aceitosas, emulsiones de lecitina o sustancias vasoconstrictoras sin un resultado adecuado de adición de ciertos

iones metálicos, tales como zinc, prolongaban la actividad de la insulina, al producirse la formación de cristales poco solubles o sea la formación de una suspensión. El uso de protamina a la insulina soluble (regular) prolonga el efecto de esta, su acción es intermedia, enlaces y sus enlaces covalentes son preparados con un pH fisiológico y a partir de estas formulaciones de acción prolongada (Santamaría, 2016).

La Neutral Protamine Hagedorn o insulina NPH creada en 1946 creada por Nordisk (Isophane®) es una preparación mediante la combinación de protamina, insulina y pequeñas proporciones de zinc, además fenoles a pH de 7 creando un preparado cristalino. Por otra parte, la formulación de insulinas de acción lenta (Insulina NPH asociada a la cantidad del ion zinc, para prolongar su efecto lento (30/70 semilente/ultralente) e Insulina ultralente (acción rápida). Las primeras preparaciones bifásicas (mezcla en un mismo preparado de insulina regular (insulina soluble de acción inmediata) con insulina de acción extendida NPH/Insulina regular. El uso de técnicas de recombinación genética agregando genes sintéticos de la hormona en *Escheria coli* por medio de reacciones creando cadenas A Y B y consecuentemente insulina.

El comportamiento farmacocinético de las diferentes clasificaciones de insulina puede observarse en forma ordenada. La insulina humana recombinante regular es semejante al polipéptido endógeno de insulina, aunque esta puede desarrollar una auto asociación en dímeros y posteriormente hexámeros tras la aplicación subcutánea de la dosis, este comportamiento retrasa la absorción hacia el organismo, por lo que la disociación es completamente necesaria, seguido se difunde a través del tejido subcutáneo hasta la circulación. La absorción retardada de la molécula atribuye cualidades farmacocinéticas importantes y una acción biológica luego de 30 a 60 minutos administrada la dosis, un efecto tardío de pico (2-4) y una duración de acción entre 6 y 8 horas (Ballen, 2017).

Figura 19. Farmacocinética de las terapias con insulina



Fuente: Chatterjee, S. Davies, M & Tarigopula, G. (2017).

Así mismo, las insulinas acción intermedia logran imitar la secreción basal de insulina que se observa en individuos que no tienen diabetes. La administración subcutánea puede disminuirse por la vía exógena en el tejido. La NPH es una suspensión compleja con Protamina y zinc, cuya absorción posee un efecto tardío (2-3 h), después de la aplicación, su efecto pico también se presenta entre las 5 y 7 horas y una duración de hasta 16 horas.

Por otra parte existe una segunda presentación; una suspensión de insulina cristalina que contiene zinc y acetato, cuyo perfil farmacocinética posee similitudes, pero cambios en un pico posterior de acción y el tiempo de duración de su efecto farmacológico más prolongado, Al igual que las suspensiones de insulina de zinc, se clasifica como insulina de acción larga cuyo objetivo es ofrecer una cobertura de acción basal adecuada. Su inicio de acción es de 3 a 4 horas después de la administración, un efecto pico entre las 8 y 10 horas y una duración en el tiempo de acción de hasta 20, su efecto clínico es similar a las insulinas de acción intermedia, pero variaciones en la absorción (Ballen., 2017).

Aplicaciones terapéuticas

Las hiperglucemias son controladas por medio de la secreción de insulina endógena para actuar en el organismo antes y mientras se consume los alimentos. Las aplicaciones de insulina en bolo y las insulinas de acción larga zinc protamina se encuentran disponibles desde 1930 e intermedia, la protamina neutra NPH, desde 1940. El uso de insulinas basales

aporta dosis constantes con dosis pequeñas de insulina por un mayor tiempo para regular la lipólisis y la gluconeogénesis.

Estas presentaciones de insulina tienen una alta demanda en el control terapéutico, la suspensión cristalina de la insulina con protamina posee tamaños diferentes de los cristales y conforme a esto una absorción y acción impredecibles, provocando niveles altos y bajos de azúcar aplicado desde 1946. Se conoce que el uso de esta se asocia a un pico pronunciado de insulina luego de la inyección y una absorción variable por lo que llegar a un buen control metabólico (disminuir la concentración de HbA1c) se dificulta (Rodríguez & Michahelles, 2018).

Según Rodríguez & Michahelles (2018), en la actualidad, el uso de las preparaciones de la hormona como fármaco es un grupo heterogéneo, están diferenciadas por el efecto terapéutico y el tiempo que tarda en realizarlo es fundamental por el tiempo en que comienza su acción y la duración de esta. Las insulinas de acción corta se usan para imitar el comportamiento de la insulina humana, en los años noventa se dio el uso de insulinas como detemir y glargina con aparentemente mejores posibilidades en su acción, la secreción de insulina endógena tras el consumo de alimentos y para corregir la hiperglucemia antes y entre comidas (insulina en bolo). Las insulinas de acción larga o lenta zinc protamina e intermedia, la protamina neutra de Hagedorn NPH e insulinas basales aportan dosis constantes de cantidades pequeñas de insulina durante un mayor tiempo para regular la lipólisis y la gluconeogénesis.

Objetivos glucémicos

Los ensayos clínicos y la perspectiva sobre el control y las complicaciones en la diabetes muestran la necesidad de establecer un régimen de control en el tratamiento de manera intensiva en la diabetes mellitus de insulina de bolo basal, con el fin de mejorar la condición patológica por medio de las insulino terapias que se encuentran asociadas con un menor riesgo microvascular respecto a la retinopatía, la neuropatía y la enfermedad renal diabética y la reducción del riesgo cardiovascular a largo plazo en comparación con el control glucémico convencional mediante dosificación fija que pueden presentar niveles de HbA1c de aprox. 9%).

Existen directrices de control apropiadas basadas en las guías actuales de la ADA, Diabetes Canadá y NICE. Se recomienda un valor de HbA1c de 7 % (53 mmol/mol; nivel A) para la mayoría de los adultos controlados, 8% (64 mmol/mol) para pacientes con antecedentes de hipoglucemia grave o comorbilidades graves (nivel B), y 6,5% (48 mmol/mol) si este objetivo es alcanzable sin el riesgo de hipoglucemia significativa u otros eventos adversos (Janez, Guja, Mitrakou, lalic, Tankova, Czupryniak, 2020).

Opciones disponibles en Costa Rica

Tabla 3. Insulinas registradas en el país

Nombre del producto	País de origen	Nombre del producto	País de origen
HUMULIN N INSULINA HUMANA ISOFANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/ML	Estados Unidos de América	NOVOLIN R	Estados Unidos de América
NOVOLIN R	Francia	HUMULIN R INSULINA HUMANA ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SOLUCIÓN INYECTABLE	Estados Unidos de América
HUMALOG 100 U/mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Italia	HUMULIN 70/30 (70% INSULINA HUMANA ISOFANA, 30% INSULINA HUMANA) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia
TRESIBA FLEX TOUCH	Dinamarca	LANTUS 100 U / mL	Alemania
HUMALOG MIX 50 100 U/ML KWIKPEN 50% INSULINA LISPRO - 50% INSULINA LISPRO PROTAMINA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	Basaglar Kwikpen 100 U/mL	Francia

HUMALOG MIX 25 100 U/ML KWIKPEN 25 % INSULINA LISPRO - 75 % INSULINA LISPRO PROTAMINA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE)	Francia	NOVOLIN N 100 UI/ML	Dinamarca
PODEVTA 100 U / mL SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	PODEVTA 100 U/mL (3.64 mg / mL) SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania
Humalog 200 U/ml Kwikpen Insulina Lispro (Origen ADN recombinante) Solución Inyectable	Francia	RYZODEG FLEX TOUCH	Dinamarca
HUMALOG MIX 25 100 U/mL SUSPENSIÓN PARA INYECCIÓN	Francia	TRESIBA	Dinamarca
LEVEMIR	Dinamarca	NOVOLIN N	Estados Unidos de América
Soliqua Insulina glargina 100U/ml y lixisenatida 50 µg/ml	Alemania	HUMULIN N INSULINA HUMANA ISOFANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SUSPENSIÓN INYECTABLE 100 UI/mL	Estados Unidos de América
TOUJEO 300 U/ml SOLUCIÓN INYECTABLE	Alemania	APIDRA 100 U / mL SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania
HUMULIN 70/30 70% INSULINA HUMANA ISOFANA Y 30% INSULINA HUMANA (ORIGEN ADN RECOMBINANTE)	Estados Unidos de América	INSUMAN R 100 U.I. / mL SOLUCIÓN INYECTABLE.	Alemania
HUMALOG 100 U/mL KWIKPEN INSULINA LISPRO (ORIGEN ADN RECOMBINANTE) SOLUCIÓN INYECTABLE	Francia	LANTUS 100 U/ mL	Alemania
HUMULIN N (INSULINA HUMANA ISOFANA) SUSPENSIÓN INYECTABLE	Francia	NOVORAPID	Dinamarca
NOVOLIN N	Francia	HUMULIN R (INSULINA HUMANA)	Francia

		SOLUCIÓN INYECTABLE	
INSUMAN N 100 U.I. / mL SUSPENSIÓN INYECTABLE.	Alemania	Soliqua Insulina glargina 100U/ml y lixisenatida 33 µg/ml	Alemania
NOVOMIX 30 100 U/mL	Dinamarca		
BASAGLAR KWIKPEN INSULINA GLARGINA (Origen ADN recombinante) 100 U/mL	Francia		

Fuente: MINSA (2020)

Sector público.

La Caja Costarricense de Seguro Social posee, dentro de su lista oficial de medicamentos en el grupo de hipoglucemiantes e hiperglicemiantes, los siguientes fármacos declarados para administración extrainstitucional o de uso domiciliario para la enfermedad de crónica de la diabetes:

Tabla 4. Medicamentos utilizados en CCSS para la diabetes mellitus

Nombre del medicamento	Clasificación	Potencia
Diazóxido	Capsulas	50 mg
Glibenclamida	Tabletas	5 mg
Gliclazida	tabletas	80 mg
Metformina hidrocloreuro	Tabletas	500 mg
Insulina humana biosintética	Suspensión inyectable	100 UI/ml (contiene 5 o 10 ml)
Insulina humana isófona biosintética de acción intermedia	Suspensión inyectable	100 UI/ml (contiene 5 o 10 ml)

Fuente: LOM; CCSS (2020).

Sector privado.

Existen diferentes presentaciones disponibles, para las ya mencionadas encontramos las de acción rápida (Lispro, Aspart y Glulisina). La presentación Lispro es idéntica a la

insulina humana; presenta una inversión en su estructura de aminoácidos (prolina y lispro). Así, su comportamiento es similar a la insulina humana monomérica. Su absorción se produce en forma rápida entre los primeros 10-15 minutos después de la aplicación, actividad máxima entre el intervalo de tiempo 60-90 minutos y una duración de acción de 3-5 horas, la insulina prandial normal es imitada por esta subclase después de la ingesta de alimentos, con una actividad biológica, afinidad por el receptor de insulina y una potencia hipoglucémica equivalente que se asemeja a la insulina regular. (Ballen, 2017)

Aspart posee una sustitución del residuo de prolina en la posición 28 de la cadena B con ácido aspártico; la carga negativa formada crea repulsión con otros aminoácidos cargados negativamente, que disminuye la auto asociación de sus monómeros, su comportamiento farmacocinético es similar a lispro y la Glulisina con un remplazo estructural de lisina en la posición B29, por ácido glutámico, puede ser administrada antes de las comidas, como se realiza en la insulina regular (30 minutos antes de las comidas), y así facilitar los tiempos de comidas y estimación en el balance de carbohidratos por su perfil farmacocinético similar al resto de los análogos de insulina ya descritos (Ballen, 2017).

Eficacia y seguridad.

Los medicamentos a base de proteínas recombinantes en su principio activo son regulados por medio de una Guía de productos que pertenecen a esta categoría, aquí están presentes las normas y evaluaciones farmacocinético (PK), farmacodinámico (PD), y eficacia que deben ser cumplidas. La sección sobre seguridad clínica y farmacovigilancia describe los estudios clínicos de seguridad. La guía incluye los aspectos clínicos, no clínicos u marcadores farmacodinámicos.

Los avances en biología molecular han permitido obtener otros muchos productos biotecnológicos, un ejemplo muy claro y oportuno son las versiones de esta proteína, la insulina, las modificaciones respecto a su estructura natural para mejorar su perfil de eficacia (insulina aspartato o lispro). Los medicamentos biotecnológicos han establecido claramente un excelente perfil de eficacia y de seguridad, en lo que se refiere a su producción, y quizá su inconveniente principal es su elevado precio, aspecto crítico para el tratamiento de enfermedades crónicas (Ruiz, 2012).

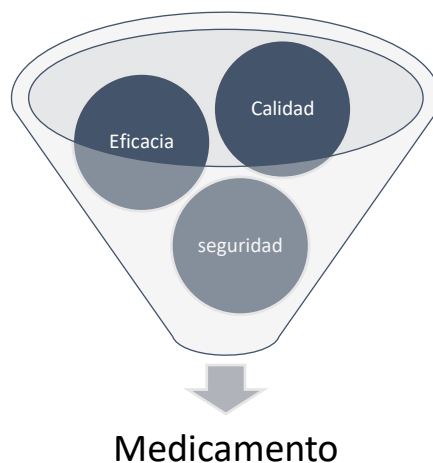
Definiciones.

El medicamento biosimilar es un medicamento biológico que posee un ciclo que le atribuye características precisas, sin embargo, este no es igual al biotecnológico, marcando su acción terapéutica. Este concepto plantea una regulación clínica en vista de los medicamentos innovadores que dan lugar a la inversión económica para su desarrollo e ingreso al mercado, pleno y seguro para su uso bajo un nombre o patente que le respalda. Además las normas teóricas buscan cumplir objetivos de la salud de los pacientes que también le permite obtener productos que respaldan su seguridad y puede atribuir ventajas en su uso venciendo estigmas que se dirigen a una sola terapia o producto para dar lugar a la actualización de fármacos disponibles para la terapia de un padecimiento, en sí un tratamiento biológico le otorga seguridad en la clínica y respuesta terapéutica observada al final por el personal profesional de la salud, el permanecer en una terapia absoluta sin abrir espacios de oportunidad a aquel que hoy en día recibe el nombre de innovador.

Los fármacos que se integran en el mercado deben siempre demostrar mediante estudios químicos y clínicos su equivalencia terapéutica previa a su comercialización. Igual pasa cuando se realiza un cambio medicamentoso en la persona que lo requiere utilizar, observando así mismo la intervención científica que plantea y clasifica las necesidades.

También se observan las estructuras químicas, debido a este concepto se despliega la equivalencia como una característica no solo fisicoquímica semejante sino, a la respuesta terapéutica similar por parte del fármaco, o sea la farmacocinética y farmacodinámica de una sustancia producida que se ha aprobado por cumplir en cuanto a eficacia y seguridad. Este concepto “biosimilar” en la actualidad es globalmente aceptado y ha sido adoptado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y otros entes internacionalmente reconocidos.

Figura 20. Puntos de control para medicamentos



Fuente: Elaboración propia (2020).

Eficacia Terapéutica

Lograr niveles específicos de glucemia puede ayudar a disminuir sustancialmente el índice de morbilidad en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), lo que convierte al tratamiento eficaz de la hiperglucemia en una prioridad. De hecho, varios ensayos clínicos a largo plazo y de gran escala apoyan la idea de que la disminución de la glucemia es un medio eficaz para prevenir y retrasar la aparición de complicaciones crónicas.

La Asociación Americana de Diabetes ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD) recomiendan que las intervenciones en el estilo de vida destinadas a mejorar los niveles de glucosa, presión arterial, lípidos y promover la pérdida de peso, o al menos evitar el aumento de este, sean el primer paso en el tratamiento de la DM2; asimismo admiten que las intervenciones en el estilo de vida no son suficientes para alcanzar o mantener los objetivos metabólicos en la mayoría de diabéticos tipo 2 para mantener y garantizar eficacia terapéutica.

El tratamiento con insulina en la DM2 puede ser necesario a largo plazo, dado que muchos pacientes con Antidiabéticos Orales (ADO) no consiguen alcanzar o mantener las metas de control metabólico, por el descenso progresivo en la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

En este contexto, existen distintos esquemas de insulinización, siendo actualmente el esquema basal con análogos de insulina de acción prolongada (AIAP), en la mayoría de pacientes el control no tiene un seguimiento o presentan elevaciones de la glucemia postprandial. Por ello, la intensificación del tratamiento podría ser la adición prandial de análogos de insulina de acción rápida (AIAR), antes de la comida más copiosas, en 1 o 2 oportunidades diarias, se habla de estrategia Basal/Plus. Este régimen ha demostrado ser sencillo, eficaz y adecuado para un gran porcentaje de pacientes; además, en caso necesario, facilita la introducción progresiva de inyecciones adicionales de insulina o se necesitan más administraciones en las distintas comidas del día.

Hemoglobina Glicosilada

Para hablar de eficacia terapéutica, se observa el perfil que cumple el medicamento. En este caso su principal objetivo es disminuir la hemoglobina glicada, en el que el medicamento utilizado es conocido categóricamente como un antihiper glucémico. Este valor obtenido ha sido validado como un marcador que permite observar la respuesta terapéutica y su éxito en el control de la enfermedad crónica (diabetes mellitus) en un prolongado lapso de tiempo.

Según la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), es un punto fundamental, considerando realmente el régimen que se ha planteado por el médico para tratar la enfermedad y sus especificaciones. Una barrera en cuanto a los eventos hipoglucémicos que se pueden presentar, en el caso de las hipoglicemias. Las dosis de insulina deben valorarse utilizando calendarios de valoración estructurados y forzados para optimizar el logro de los objetivos glucémicos y para ayudar a garantizar que todos los grupos de estudio logren la paridad glucémica (Garber, 2014).

Seguridad Terapéutica

En las últimas décadas se han producido importantes avances en el manejo de la diabetes. Han existido aportes por parte de la industria farmacéutica que actualmente ofrece diferentes alternativas de insulina o análogos con un perfil terapéutico que permite reproducir el comportamiento fisiológico de la insulina, considerando en sí el control importante de la

glicemia, que puede lograrse a través de esquemas variables de insulinización y que puede verse de forma individual para cada paciente, han demostrado disminuir el riesgo de aparición de complicaciones.

En este contexto, las modificaciones químicas de la molécula de insulina (sustitución de aminoácidos), puede unirse al receptor y actuar como tal. Estos cambios modifican su velocidad de absorción subcutánea y le otorgan ventajas farmacológicas, debido a que se acercan significativamente a la secreción de insulina durante el período de ayuno (basal) y prandial. Estas características permiten una menor incidencia de episodios hipoglucémicos, es decir logran agregar seguridad para el control de la diabetes mellitus (Kehlenbrink, McDonnell, & Luo, 2018).

Diseños de Ensayo

Los diseños de ensayos de tratamiento a objetivo comparan las insulinas en investigación con una insulina estándar. Son ensayos para valorar la dosis a administrar con el fin de lograr una meta terapéutica pre-especificado. Mediante un control glucémico comparable para establecer puntos finales de seguridad que establece un perfil sobre el tipo de insulina, considerando el riesgo-beneficio y a su vez comparaciones fármaco-terapéuticas entre la insulina común regular y sus análogos, por lo que es posible observar variaciones en cuanto al valor aceptado de la hemoglobina glicosilada y episodios o eventos hipoglucémicos que pueden presentar durante la administración de las dosis en un paciente o grupo de personas en estudio, variaciones en el peso y verificar objetivos planteados en un tratamiento en específico y además mantener el control de los niveles de glucosa en sangre (Garber, 2014).

Pruebas de Control de Calidad

En el desarrollo de medicamentos, existen procesos y pruebas de control de calidad. Este sistema garantiza que el producto relacionado cumple con las especificaciones descritas en el reglamento técnico centroamericano USP, ICH, BPM (buenas prácticas de manufactura), farmacovigilancia y las descripciones asociadas a la ficha técnica del producto terminado.

Las normas aplicadas al control de calidad consideran los puntos críticos que aprueban o rechazan su calidad cuando esta ha sido satisfactoria, por ende los ensayos y procesos deben ser validados. La unidad de calidad durante el desarrollo de un medicamento verifica todos aquellos puntos críticos, considerando desviaciones y por otro lado los métodos analíticos con bases científicas para verificar que el producto en sí y su envase cumplen con los niveles descritos de impureza, si el medicamento tiene control de pureza microbiológica este deberá cumplir y respetar límites para un recuento total, al igual si tiene especificaciones para endotoxinas (Salazar, 2005).

Si el resultado está fuera de especificación debe ser investigado y analizado, trabajando el análisis a partir de un patrón de referencia primario, o sea un proveedor oficial y aquellos patrones de referencia secundarios también son analizados, aprobados y almacenados de manera apropiada. Además la farmacopea indica cuáles serán los métodos analíticos aplicables a cada determinación por medio de parámetros de confianza y especificaciones para cada producto o presentación, en este caso las insulinas.

En la mayoría se busca alcanzar análisis sencillos capaces de generar valor y tener presente el rango que la farmacopea exige, es decir, el producto deber cumplir con dichas especificaciones para ser inscrito y distribuido, también se consideran pruebas de impurezas y sustancias relacionadas. La valoración es la expresión de la potencia de un ingrediente y este es considerado un parámetro crítico descrito, así mismo aquellos cromatógrafos específicos y cuando este es de carácter biológico provee ensayos y resultados en términos de unidades de potencia (U) (Salazar, 2005).

La USP describe en cada monografía individual los análisis de identificación por los que se pueden comprobar las especificaciones que cada insulina y sus correspondientes análogos deben cumplir, para cada insulina se determina una columna específica, rango de lector del IR una descripción de la fase móvil y es necesario el uso de un estándar específico de insulina para cada análisis o muestreo, los reactivos se determinan en cantidad en la descripción, además como resultado del proceso que establece la farmacopea se describe analizar el tiempo de retención de la muestra, algunas de estas establecen una prueba de viscosidad que en general es elaborada bajo un procedimiento propiamente de cada laboratorio (USP N 38, 2020).

Evaluación de cromatografía de capa fina.

También, se describen en la monografía individual de materia prima y del producto terminado el análisis correspondiente para la identificación y cuantificación de una muestra por medio de HPLC; este proceso se compone de dos fases; una fase estacionaria formada por una capa relativamente delgada y uniforme de material seco y finamente en polvo aplicado a una lámina o placa de vidrio, plástico o metal (normalmente llamada placa).

El tamaño medio de partícula es de 10–15 m. La cámara cromatográfica es de material inerte y transparente y cumple con especificaciones muy precisas, se añade a la cámara la fase móvil suficiente o un disolvente en desarrollo para que, tras la impregnación del papel de filtro esté disponible a una profundidad adecuada con dimensiones adecuadas de la placa utilizada. La cámara cromatográfica se cierra y se deja equilibrar; se determinan tiempos de retención de las insulinas. [Nota: a menos que se indique lo contrario, las separaciones cromatográficas se realizan en una cámara saturada.] (USP N38, 2020).

Prueba de endotoxinas.

La Prueba de Endotoxinas Bacterial (BET) es una prueba para detectar o cuantificar endotoxinas de bacterias Gram-negativas utilizando lisado de amebocito del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). Hay tres técnicas para esta prueba: la técnica gel-clot, que se basa en la formación de gel; la técnica turbidimétrica, basada en el desarrollo de la turbidez después de la escisión de un sustrato endógeno, y la técnica cromogénica, basada en el desarrollo del color después de la escisión de un complejo sintético péptido-cromógeno(USP N38, 2020).

Valoraciones biológicas.

Las valoraciones biológicas permiten determinar la potencia en varios medicamentos farmacopeicos, por medio de este ensayo se puede obtener una estimación de la potencia verdadera cantidad de insulina con un intervalo de confianza. La potencia de un producto se define como la capacidad o característica que le permite alcanzar su efecto terapéutico previsto, se determina por medio de un método cuantitativo *in vivo* o *in vitro* adecuado.

En general las potencias de los productos biotecnológicos se comparan en forma significativa con la de un material de referencia que sea adecuado. Los ensayos de potencia *in vivo* son valoraciones biológicas en la que se administran grupos de diluciones de los materiales estándar y de prueba a animales de experimentación para estimar la potencia, el resultado de la valoración deberá reflejar o imitar el mecanismo de acción conocido o esperado del producto, expresando en sí el efecto hipoglucemiante por el cual es utilizado (Cortez, 2016).

Partículas subvisibles en las inyecciones proteicas.

Para las inyecciones terapéuticas de proteínas, el uso de métodos analíticos alternativos aceptables para la regulación con límites de partículas subvisibles adecuados es aceptable. Las inyecciones de proteínas terapéuticas son productos derivados de la biotecnología de proteínas o péptidos y otras inyecciones de proteínas terapéuticas, como proteínas terapéuticas de origen natural.

La materia particulada en las inyecciones de proteínas terapéuticas consiste en sustancias móviles no disueltas que pueden originarse de diversas fuentes. Las partículas que aquí se encuentren pueden ser extrañas, por ejemplo, material extraño inesperado, como la celulosa o producto de la adición o de una limpieza insuficiente durante la fabricación, como metales cisterna o juntas, lubricantes, herrajes de llenado o resultantes de inestabilidad en el tiempo, formas de sal de drogas insolubles o degradación de envases o “inherentes” partículas de la proteína o componentes de formulación que pueden ser detectados en un proceso analítico (USP N38, 2020).

Determinación de pH.

Se ha establecido según la teoría y análisis que el pH del cuerpo humano es neutro y que las funciones biológicas se realizan a este nivel de pH, el cual puede influir en la solubilidad de los fármacos, en algunos casos este favorece la precipitación del medicamento, así mismo es importante controlar el pH de las soluciones para garantizar la absorción correcta del principio activo. El pH se mide con un pH metro que determina la concentración de iones hidronios presentes (Venerio & Zapata, 2017).

Ficha Técnica de Insulinas

En Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social establece una comisión de fichas técnicas de medicamentos en la cual se describe el nombre de la presentación, en este caso de insulina, este documento es una norma que describe el principio activo, la concentración del medicamento, excipientes que la componen e información relevante que además es distinta para cada una, el documento estipula la vida útil del medicamento y las especificaciones de calidad que se deben cumplir para procesos de compra por medio de las diferentes distribuidoras.

Además, este documento es aprobado por la comisión según se establece CFTM 18 2020 y a partir de eso se determinan procesos de compra y certificaciones que debe tener cada tipo o análogo de la insulina humana. Describe también características del empaque, indicador de dosis, la rotulación del empaque primario, empaque secundario y terciario, la forma farmacéutica, cantidad en mililitros y, por ende, el registro sanitario que exige el Ministerio de Salud (CCSS, 2020).

Figura 21. Lista de fichas técnicas de la CCSS (SIEI)

Código	U.M.	Clasif	Descripción corta	Fecha de actualización
1-10-39-4145	FA	A	Insulina humana isofona niosintetica de accion intermedia	16/05/2017
1-10-39-4150	FC	A	Insulina humana cristlína biosintetica 100 UI/ml. Solucion esteril	16/05/2017
1-11-39-0003	FA	Z	Insulina Glargina de Acción Prolongada 100 U/mL	08/05/2020
1-11-39-0012	FC	A	Insulina Glargina de Acción Prolongada 100 U/mL	20/07/2020
1-11-39-0015	UD	A	Insulina lispro (de origen ADN recombinante) 100 U/7mL Solucion inyectable. Dispositivo dosificador tipo pluma prellenada no recargable con 3 mL. Para dosis multiples	20/07/2020
1-11-39-0004	UD	Z	Insulina Lispro 100 U/ml	08/05/2020

Fuente: CCSS (2020).

Dentro de la norma de compra de medicamento de la CCSS se establece un apartado sobre la seguridad del medicamento, es decir, el proveedor debe garantizar que este cumple

con sus propiedades farmacológicas, hasta su fecha de expiración, que se determina por medio de estudios de estabilidad en el tiempo, además informa cualquier cambio o defecto ante el ente regulador del fármaco en cuestión, según se indica en el Reglamento Técnico Centroamericano y de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, aspecto de suma importancia para el uso del medicamento en pacientes y distribución en los hospitales e instituciones de salud de la Caja (CCSS, 2020).

Farmacovigilancia

Las opciones terapéuticas para tratar las diferentes patologías han ido creciendo aceleradamente, los países en sí deben poseer medidas de control por medio de las autoridades reguladoras con el fin de vigilar y prevenir efectos negativos en la salud de los pacientes ante el uso de una terapia farmacológica en la población.

Es casi imposible que durante el desarrollo de nuevas moléculas se logre detectar e investigar todos los aspectos por los que el uso de un medicamento se hace posible, por esta razón es necesario implementar mediante un control para la detección de posibles problemas relacionados con los medicamentos.

Para lograr mantener este control de los medicamentos se desarrolló lo que hoy día se conoce como farmacovigilancia, actividad que se dedica a la detección temprana de problemas de seguridad no detectados durante el desarrollo clínico del medicamento antes de su comercialización y para esto se utilizan diferentes estrategias para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos por medio de notificaciones espontáneas que eviten molestias en las persona e inclusive la muerte (MINSa, 2020).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la Investigación

Según Hernández Fernández & Batista (2014), el conjunto de procesos sistemáticos, empíricos y críticos de investigación que implican la recolección y además el análisis de datos cuantitativos y cualitativos, así como su integración y discusión conjunta, producto de toda la información recabada para lograr un mayor entendimiento del fenómeno bajo un estudio, representa un enfoque mixto; este es señalado como multimetódico. Es una combinación de los objetivos de estudio o una tercera vía de investigación (Hernández-Sampieri & Mendoza, 2008).

El enfoque de esta investigación es mixto, ya que los objetivos descritos son cualitativos y cuantitativos y presentan características de ambos. Las variables de los objetivos planteados serán analizadas desde la percepción profesional por medio de entrevistas sobre la eficacia y seguridad de las insulinas utilizadas en el país, estudiadas con bases científicas para revalorar lo dicho por los especialistas en el tema.

Además, se identificarán por el mismo método las pruebas farmacopeicas evaluativas y de control de calidad que se realizan en el Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos (LNCM), ente público certificado y reconocido en Costa Rica por el Ministerio de Salud, que pertenece a la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) con información previamente recolectada a través de fichas técnicas sobre los medicamentos. El desarrollo de este tipo de enfoque resulta más integral y completo, además permite obtener una perspectiva más amplia y profunda del fenómeno en estudio (Newman, 2002).

Según Lieber & Weisner (2010), el método mixto intenta recabar un rango amplio de evidencia para robustecer y expandir nuestro entendimiento de ellos. Lo hace mediante diferentes enfoques metodológicos que aportan mayor seguridad y certeza sobre las conclusiones con evidencia científica, mostrando fortalezas y debilidades propias que llegan a los mismos resultados, aumentando la confianza en la evidencia obtenida.

Señalan características de importancia en la combinación de los estudios, como se realizará en esta investigación, ya que una parte incluye variables cuantificables en el desarrollo de la entrevista y análisis de los resultados obtenidos, mientras que la segunda se fundamentará a través de textos científicos, ficha técnica de la CCSS, narrativas o elementos visuales.

Tipo de Investigación

Según Hernández Fernández & Batista (2014) el diseño de la investigación es Diseño Anidado o incrustado concurrente de Modelo Dominante (DIAC), la técnica para esto consiste en que en la primera etapa se recolectan y analizan datos cualitativos de las investigaciones de referencia según el tema de importancia, y en una segunda fase se recaban y analizan datos del otro método de forma, que pueda ser cuantificable en una entrevista con respuestas abiertas y de respuesta múltiple con profesionales del sector salud privado y público.

Normalmente, cuando se recolectan primero los datos cualitativos, la intención es realizar una exploración del planteamiento de forma ascendente en el estudio, seguido de esto, expandir el entendimiento del problema en una muestra mayor para analizar y realizar una conclusión general de la población. Los principales resultados obtenidos son de percepción, identificación cuantificable de las insulinas, señalamiento de indicación o despacho de las opciones que disponen, opinión sobre seguridad y eficacia de las insulinas, sus análogos y recomendaciones en general.

Esta investigación buscará analizar en primer lugar la perspectiva y percepción de los profesionales de salud para reunir información por medio de entrevistas y generar argumentos de confianza cuantificables sobre la eficacia y seguridad de las insulinoterapias utilizadas en Costa Rica desde los conocimientos aplicados comúnmente por los especialistas en diabetes, seguido de identificación de las pruebas farmacopeicas que verifican la calidad y seguridad de los medicamentos en la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), para finalmente correlacionar la perspectiva de los profesionales en el proceso de la investigación con la información previamente recolectada de evidencia clínica sobre el tema de investigación.

Además, es un estudio anidado o incrustado, este se caracteriza por tener dos fases de recolección, donde se dará prioridad al enfoque cualitativo, en la integración e interpretación de los datos de interés. Todo apoyado en una perspectiva teórica y abordaje ideológico, integrando algunos puntos cuantitativos en la investigación durante la interpretación (Hernández, Fernández & Batista, 2014).

Variables de la Investigación

Unidades de análisis

Objetivo	Unidad de análisis	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
Determinar experiencias y percepciones que poseen profesionales de la salud, tanto en el sector público como en el sector privado, de la eficacia y seguridad de las distintas opciones de insulino terapia y sus equivalentes.	Experiencias y percepciones	Búsqueda y relación de datos para ordenar y construir conceptos, enlace de información importante que permite argumentar un tema en estudio (Lefrevbre, 1993).	Años de experiencia con pacientes diabéticos Cantidad de insulinas identificadas Veces de dosificación de las insulinas Similitud entre los resultados	Entrevistas
Identificar las pruebas farmacopéicas de control de calidad que realizan los laboratorios de la	Pruebas farmacopéicas	Pruebas descritas y establecidas científicamente para analizar las propiedades	Cantidad de pruebas realizadas en el laboratorio microorganismos	Farmacopea Fichas técnicas de la CCSS Entrevista con LNCM

Caja Costarricense de Seguro Social a las insulinas y sus especificaciones individuales.		de diferentes sustancias que permite la evaluación de los atributos para la insulina y sus análogos (USP, 2919).	por esterilidad endotoxinas y partículas	
Correlacionar las similitudes entre la percepción de los profesionales de salud en Costa Rica y los estudios clínicos sobre seguridad y eficacia de las insulinas y sus análogos.	Similitudes	Comparación de dos objetos que dependerá de la heterogeneidad total en estudio analítico (Benkemoun, 2002).	No aplica	Entrevistas Artículos científicos

“El instrumento es un recurso que utiliza el investigador para registrar información o datos” (p.199). Según Hernández, Fernández & Baptista (2014), la recolección de información se realiza a través de instrumentos de medición basándose en la consulta de artículos científicos, guía internacional de control de medicamento USP versión 39, fichas técnicas y entrevistas en las áreas de interés.

Para esta investigación, se considerará el criterio profesional por medio de una entrevista realizada a diferentes profesionales de la salud, entre ellos, médicos generales, profesionales de atención farmacéutica en hospitales de la CCSS, especialistas en endocrinología para la determinación de la percepción y regentes de laboratorios

farmacéuticos, con el fin de diseñar e identificar pruebas farmacopéicas de seguridad y los escenarios necesarios a partir de los temas propuestos en las entrevistas (Anexos 1 y 3)

Entrevistas

Las entrevistas son instrumentos de análisis, exploración y rastreo por medio de preguntas, se toma en cuenta la información más relevante para los intereses de la investigación, por medio de este proceso se conoce a la gente lo suficiente para comprender qué quieren decir, y con ello, crear una atmósfera en la cual es probable que se expresen libremente. Se toman en cuenta factores de complicidad; además de considerar un espacio libre y seguro para el entrevistado (Robles, 2011)

La entrevista en el trabajo de investigación tiene como objetivo determinar, a partir de las preguntas, la percepción clínica que poseen o han adquirido a través de la experiencia con pacientes diabéticos sobre la seguridad y eficacia de las insulino terapias utilizadas en la Caja Costarricense de Seguro Social y sus análogos inscritos en el mercado, se identificarán los tipos de insulina que más reconocen y utilizan y se enfatizan en la seguridad de los diferentes tipos de insulina.

Sujeto

Para la realización de entrevistas sobre la eficacia y seguridad de las insulino terapias en pacientes diabéticos, se tomará en cuenta profesionales de salud entre ellos: endocrinólogos, unidad de diabéticos y atención farmacéutica de hospitales, médicos generales. Se considerará la opinión de expertos, para un total de 21 profesionales de diferentes centros de salud en Costa Rica. Además, el instrumento utilizado para la entrevista está incluido en la sección de Anexos de la presente investigación. Los aportes de estos expertos serán los datos de mayor relevancia para realizar el primer objetivo y la correlación entre la percepción profesional y la evidencia textual científica.

La entrevista, antes de ser aplicada, fue validada por la Dra. Lexi Chaves, farmacéutica del Ministerio de Salud y subdirectora y docente de la Universidad Internacional de las Américas; el Dr. Luis Diego Brenes, regente farmacéutico en el sector privado, y la Dra. Melissa Domínguez, regente farmacéutica, ambos docentes de la

Universidad Internacional de las Américas con años de experiencia profesional en sus respectivas áreas.

La entrevista aplicada para el laboratorio fue validada por el Dr. Heyner Rodríguez, director técnico de laboratorios Zepol y el Dr. Agni Rafael Saavedra Quero, gerente de investigación y desarrollo en laboratorio Medigray y docente de la Universidad Internacional de las Américas.

Farmacopea

La palabra farmacopea nace en Grecia 200 años a.C. y etimológicamente significa texto que nos enseña cómo se hacen los medicamentos (del griego: veneno, droga, medicamento, remedio, y hacer, preparar; “el libro de preparación del medicamento” (Rodríguez, García, López & Pérez, 2012).

Este instrumento será utilizado como guía para realizar ensayos según la farmacopea en las insulinas de los laboratorios oficialmente reconocidos en Costa Rica

Ficha técnica

La ficha técnica es un documento formal que realiza una comisión de expertos que trabajan para la Caja Costarricense de Seguro Social, donde se especifican las características del medicamento -en este caso insulinas- y las especificaciones que requiere cumplir un ofertante para la compra de medicamentos; además alinea la Lista Oficial de Medicamentos (LOM), (CCSS, 2020).

Se identificarán las especificaciones de carácter indispensable para la compra de medicamento y se identifica a través de esto las guías de análisis a las cuales se apega el laboratorio de la Caja Costarricense de Seguro Social; seguido se determinan las que se realizan en la institución y que pueden ser relevantes en la seguridad de medicamentos.

Tabla 5. Datos personales e identificación profesional de los entrevistados

Número	Entrevistado	Nombre	Profesión	Descripción
1	M1	John Solano Hidalgo	Médico general	Medico de empresa privada con dos años de experiencia
2	M2	María Calvo Castro	Médico con Gerencia en Centros de Salud	Directora del centro de simulación UCIMED e investigadora con 10 años de experiencia
3	M3	Tatiana Quesada	Médico general	Clínica Dr. Clorito Picado, con 3 años de experiencia
4	M4	Ana Catalina Agüero	Residente de Ginecología	Hospital San Juan con dos años de experiencia
5	M5	Daniel Nieto	Médico experto en Tecnologías de Salud	UCIMED con 6 años de experiencia
6	M6	Diego Alvarado	Médico con gerencia en centros de salud	UCIMED con 6 años de experiencia
7	M7	Arianne Durán	Médico general	Médico de empresa, 2 años de experiencia clínica y cursando maestría en paciente con trastornos metabólicos
8	M8	Alejandro Marín	Médico con doctorado en Bioética	Atención a pacientes, CCSS, con más de 15 años de experiencia de

				la contraloría de la CCSS
9	M9	Montserrat Duarte	Médico general	6 años de experiencia, UCIMED
10	E1	Alejandro Cob Sánchez	Médico con especialidad en Endocrinología	Endocrino de la CCSS y el hospital CIMA, 30 años de experiencia en pacientes diabéticos
11	E2	José Guillermo Jiménez	Médico con especialidad en Endocrinología	Endocrino con 35 años de experiencia, CIMA Profesor de posgrado en UCR UCIMED Director de AMPEDEM
12	E3	Erick Richmond	Médico con especialidad en Endocrinología	Endocrino con 12 años de experiencia en el Hospital Nacional de Niños
13	E4	Francis Ruiz Salazar	Médico con especialidad en Endocrinología	Profesor de posgrado, 10 años de experiencia en pacientes diabéticos
14	E5	Laura Ulate O	Médico con especialidad en Endocrinología	CCSS, CIMA 15 años de experiencia laboral en pacientes diabéticos
15	F1	Luis Carlos Monge	Farmacéutico especialista en Atención Farmacéutica	Servicios profesionales, 20 años de experiencia
16	F2	Marisol Flores Campos	Farmacéutica con maestría en Propiedad Intelectual	COLFAR
17	F3	Fiorella Donato	Farmacéutica, 6 años de experiencia en Farmacia Comunitaria,	Pfizer

			Farmacoeconomía y especialista en Atención a la Persona con Discapacidad Auditiva	
18	F4	Leonardo Soto	Especialista en Atención Farmacéutica	CCSS, atención farmacéutica en Hospital Escalante Pradilla con 12 años de experiencia
19	F5	Cristina Paniagua	Regente farmacéutico	Laboratorio Morro con 10 años de experiencia
20	F6	Nidia Carmona	Regente farmacéutico Docente	Hospital Metropolitano, Universidad Internacional de las Américas
21	F7	Yorleny Fallas	Regente farmacéutica de comunidad	Farmacia Leisa con 6 años de experiencia

Fuente: Elaboración propia. (2020)

Tabla 6. Información general de los profesionales entrevistados para la identificación de pruebas de control y evaluación de calidad

Entrevistado	Nombre	Profesión y trabajo
F1LNCM	Dra. Lynnete Caravaca	Farmacéutica, encargada de normas y procesos de control de medicamentos de la CCSS
F2 LNCM	Dr. Óscar Alejandro Alpízar	Farmacéutico, Coordinación externa de la calidad en el laboratorio de la CCSS
F3 LNCM	Dr. Franklin Binns	Farmacéutico del laboratorio de la CCSS en medicamentos (LNCM)

F4 LNCM	Dr. Rudy Rojas	Farmacéutico del laboratorio de la CCSS, unidad de bioanálisis
----------------	----------------	--

Fuente: Elaboración propia. (2020)

Proceso de Recolección y Análisis de Datos

Esta investigación tiene como finalidad el análisis sobre la evidencia de eficacia y seguridad de las insulino terapias actualmente utilizadas por la Caja Costarricense de Seguro Social y sus análogos bioequivalentes en el país.

Se utilizarán entrevistas que permitan dentro de la metodología de investigación establecer análisis de la percepción, obtener datos que pueden ser cuantificables para graficar y anidar los resultados o describirlos en tablas y de importancia sobre las insulinas convencionales y los análogos existentes en el área privada.

Se usó también de manual de productos farmacéuticos (MFT) como guía de profesional farmacéutico; información de la CCSS sobre la disponibilidad de insulinas como tratamiento farmacológico y sus fichas técnicas para recolectar especificaciones de cada producto.

Se tomará en cuenta el uso de la farmacopea europea para estudiar las monografías y capítulos asociados a la insulina. Por otra parte, se identificarán las pruebas farmacopeicas para las insulinas de la Caja Costarricense de Seguro Social y sus equivalentes análogos por medio de una segunda entrevista con regentes expertos en el tema de la evaluación y control de la calidad en el medicamento de interés. Los datos obtenidos serán expuestos y referenciados con base en artículos científicos y páginas de confianza como la del Ministerio de Salud o la CCSS; finalmente se establecerá una correlación entre la información recolectada por la entrevista y los artículos científicos de seguridad y eficacia de las insulinas actuales.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se explica el análisis de resultados obtenidos a partir de entrevistas realizadas a profesionales de la salud en el área de farmacia asistencial en hospitales, doctores de medicina general y médicos endocrinos por medio de la observación de la percepción descrita por cada uno de los profesionales que trabajan en el sector privado y público de la CCSS.

En la elaboración de este capítulo son necesarias varias partes específicas, tal como la elaboración de preguntas dirigidas a cumplir objetivos ya descritos e identificación de los análisis y pruebas farmacopeicas de control de calidad que se realizan en Costa Rica por la CCSS para comparar los parámetros descritos y especificaciones de producto terminado y procesos críticos importantes de control y aseguramiento de la calidad. (Ver anexo 3)

Los resultados e información que se muestran son producto de la investigación realizada por medio de una entrevista dirigida a profesionales que poseen relación laboral o profesional con pacientes diabéticos e insulino terapia en el país por medio del instrumento utilizado para la recolección de datos (ver anexo 1).

Se expusieron preguntas de interés y preguntas específicas para desarrollar la unidad de análisis del primer objetivo, desglose de las respuestas y gráficas de las entrevistas realizadas. Se recopila el nombre del profesional, su rol laboral y especialidad, tiempo de trabajo y abordaje en pacientes diabéticos, además de identificar los tratamientos utilizados en el sector privado y el sector público, aquellos que han sido indicados en mayor proporción por parte de médicos y endocrinos, opinión sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos existentes y descripción de posibles fallas terapéuticas, observación del trabajo interdisciplinario y recomendaciones a las entidades correspondientes para agregar insulino terapias.

Tabla 7. Temas expuestos en la entrevista

Tema 1	Profesión y tiempo en años
Tema 2	Especialidad y sector en el que trabaja (público o privado)
Tema 3	Años de atención en pacientes diabéticos o áreas relacionadas.
Tema 4	Reconocimiento de insulinas.
Tema 5	Tipos de medicamentos que indica (médicos) o despacho (farmacéuticos o regentes)
Tema 6	Opinión sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos de la CCSS.
Tema 7	Falla terapéutica.
Tema 8	Alternativa de insulina en términos de efectividad.
Tema 9	Alternativa de insulina en términos de seguridad.
Tema 10	Monoterapia o terapia dual de insulinas.
Tema 11	Trabajo interdisciplinario.
Tema 12	Recomendación al sector público.

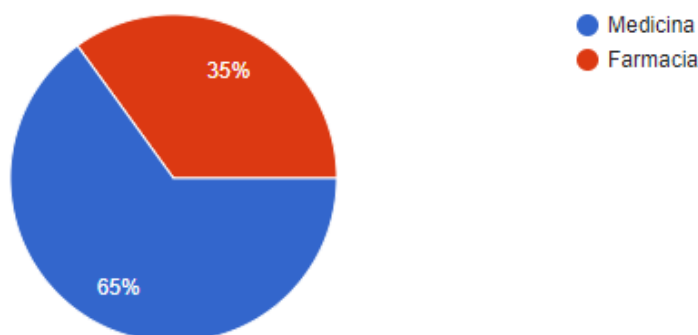
Fuente: Elaboración propia (2020).

A continuación, a partir de los temas expuestos, se mostrarán los resultados obtenidos de la entrevista realizada a los profesionales de la salud, relacionados con la atención primaria en diabetes mellitus y sus tratamientos basados en insulina.

Se evidencia por medio de la entrevista la presentación de la información obtenida, gráficos demostrativos elaborados para representar los resultados y discusión del tema como una prioridad. Seguidamente se mostrarán los porcentajes basados en las respuestas de los participantes, la entrevista tiene como objetivo captar la percepción en el uso clínico del

profesional sobre las presentaciones existentes de insulino terapias utilizadas en la CCSS y el mercado nacional; además del abordaje terapéutico que se realiza.

Figura 22. Profesionales de salud entrevistados sobre las presentaciones de insulino terapia en Costa Rica



Fuente: Elaboración propia (2020).

En la figura 22 se resume el porcentaje de los profesionales entrevistados para describir la percepción clínica sobre el uso de insulino terapias de la CCSS y sus análogos en Costa Rica, según el tema 1 expuesto en la tabla 7. Para el desarrollo, dieron su opinión en total 21 profesionales de la salud relacionados con el tratamiento en estudio de la diabetes mellitus.

Es así como se obtuvo la información que es descrita en este capítulo de 9 médicos generales y con especialidades médicas en el sector salud (atención de pacientes, endocrinos 5 profesionales entrevistados), además de farmacéuticos con especialidad en atención farmacéutica, regencia comunitaria, laboratorio farmacéutico y regencia hospitalaria, 7 en total.

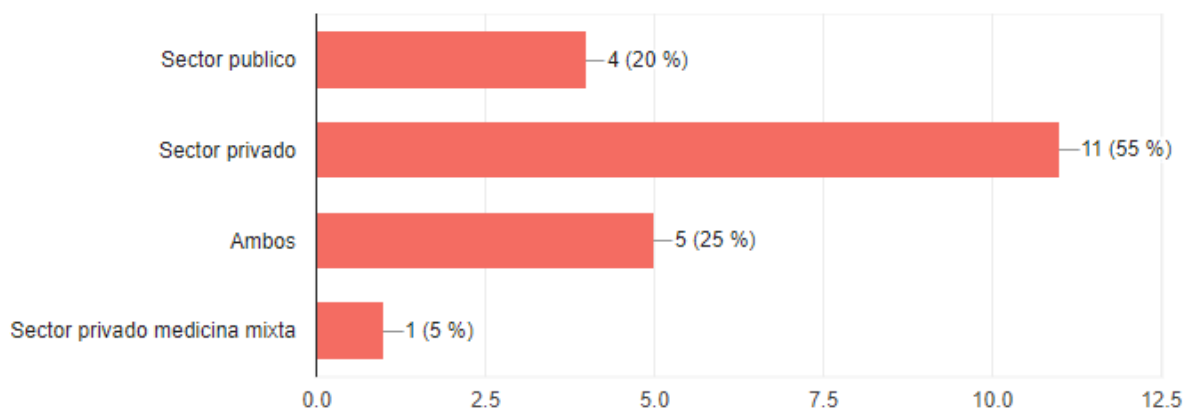
Tabla 8. Años de experiencia laboral de los profesionales entrevistados en el sector público y privado

Entrevistado	Años	Entrevistado	Años	Entrevistado	Años
M1	1	E1	30	F1	20
M2	10	E2	35	F2	12
M3	3	E3	12	F3	6
M4	6	E4	10	F4	12
M5	6	E5	15	F5	10
M6	2			F6	4
M7	15			F7	4
M8	6				
M9	3				

Fuente: Elaboración propia (2020).

En la figura 22 se resume el total de entrevistados según el tema 1 expuesto en la tabla 7, cada uno de los participantes indica la cantidad de años en el área de salud, expuestas así la experiencia y asistencia con pacientes crónicos que padecen diabetes mellitus (ver tabla 8) y reciben insulinoterapias, tratamientos orales, duales o insulino dependientes como el caso de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, con terapias farmacológicas tanto del sector público en la CCSS, del sector en hospital privado y empresa privada, así mismo trabajo individual por servicios profesionales, entre otros.

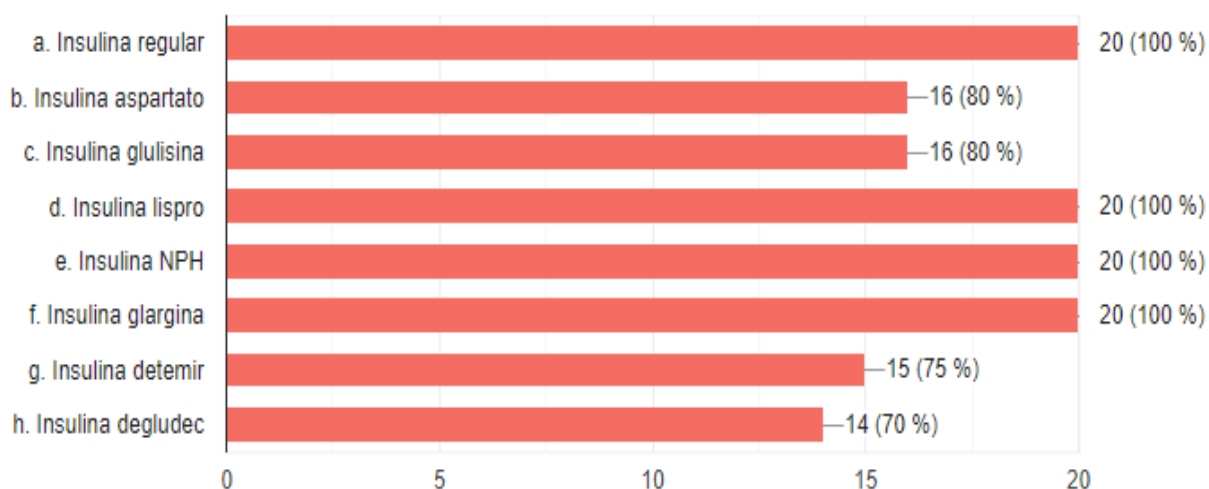
Figura 23. Área o sector de trabajo de los profesionales en la entrevista sobre insulino terapias en Costa Rica



Fuente: Elaboración propia (2020).

En la figura 23 se resume el total de entrevistados según el tema 2 expuesto en la tabla 7 por el cual cada uno de los participantes indica el sector para el cual trabaja actualmente en Costa Rica, y agregado a esto la experiencia en años en la figura anterior; se puede observar así la experiencia y asistencia con pacientes crónicos que padecen diabetes mellitus que reciben insulino terapias y alguna terapia oral en una dosificación inicial o durante procesos de insulinización, es decir, terapias farmacológicas tanto del sector público de la CCSS como del sector privado (hospital o empresa), el 20% de ellos -4 entrevistados- trabajan para la CCSS, 11 están el sector privado, 5 (25%) trabajan en ambos sectores en el país y uno de los participantes, en medicina mixta privada.

Figura 24. Patentes que identifican los profesionales en tiempo real durante la entrevista sobre las insulino terapias en Costa Rica

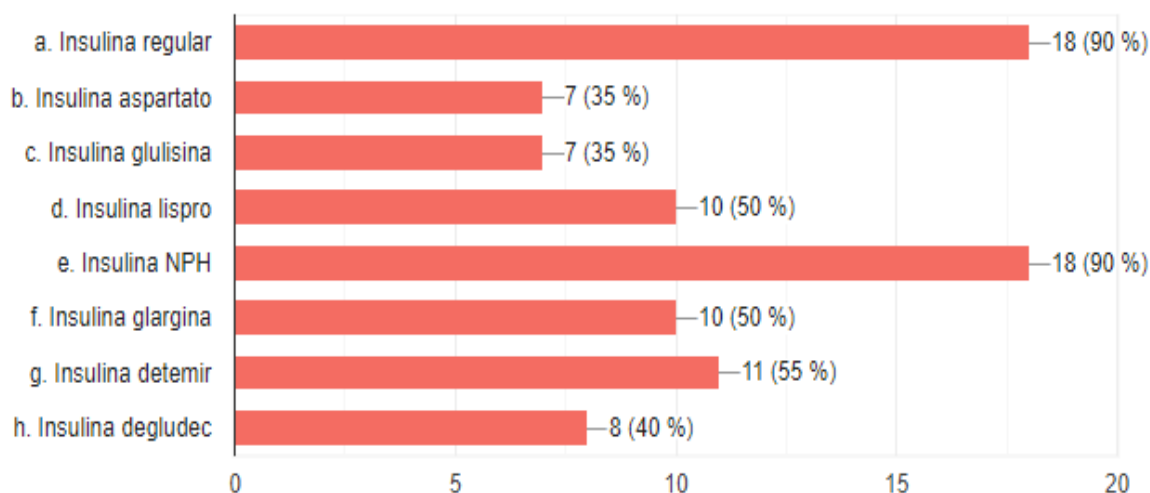


Fuente: Elaboración propia (2020).

En la figura 24 se resume el total de entrevistados según el tema 4 expuesto en la tabla 7, cada uno de los participantes mencionó las presentaciones de insulina que reconoce durante las preguntas por parte de los profesionales que hoy en día trabajan en el sector público o privado o ambos de Costa Rica

Del total de los entrevistados, todos identifican la insulina NPH, Lispro, Glargina y la insulina regular, el 100 % de ellos la menciona, seguido de estas presentaciones mencionadas 16 de los 21 participantes responden que conocen la insulina Glulisina, Aspartato mientras que 5 de ellos no, seguido de esto 15 de los entrevistados indican que conocen la presentación de la insulina Determir y su uso, y solamente el 70% de ellos, es decir, 14 participantes, indican conocer el análogo de insulina Degludec aplicado para terapias con acción prolongada similar a Glargina y que disminuye en sí los eventos hipoglucémicos nocturnos.

Figura 25. Indicación de insulinas y atención farmacéutica de las presentaciones de insulina disponibles en Costa Rica Según la lista oficial del Ministerio de Salud y la LOM para el sector público (CCSS)



Fuente: Elaboración propia (2020).

En la figura 25 se resume el total de entrevistados según el tema 5 expuesto en la tabla 7 por el cual cada uno de los participantes menciona la indicación en el caso de los médicos y el despacho o guía de atención farmacéutica en la CCSS y el sector privado sobre las presentaciones de insulina que se encuentran actualmente.

Un total de 18 de los entrevistados que hoy en día trabajan dicen que han indicado insulina regular o NPH en el sector público y privado; además, profesionales expertos en atención farmacéutica respondieron que han establecido esquemas de control con base en estos medicamentos para buscar cumplir objetivos señalados por los médicos o endocrinos de la CCSS o privado o ambos de Costa Rica. Además, F4 durante la entrevista señala que cada hospital público debe contar con esquemas de insulinización y atención farmacéutica para realizar observaciones en el perfil del paciente en caso de ser necesario

Expuesto así, se puede observar que del total de los entrevistados, la mayoría ha trabajado en su área con esta presentación.

Del total de los entrevistados 11 que pertenecen al sector privado o ambos han utilizado la presentación de insulina Detemir, que es de acción prolongada y actúa reemplazando la que normalmente el cuerpo produce; 10 -el 50%- de los entrevistados señalan el uso de insulina Glargina y Lispro, uno de ellos análogo que intercambian o combinan con la insulina intermedia (NPH). Los endocrinos indican que puede ser solicitada bajo fallo terapéutico en la CCSS, 8 de los médicos entrevistados indicaron el uso de Degludec y 7 del total de los profesionales que participaron en la entrevista mencionan el uso de la presentación de insulina Aspartato y Glulisina para la insulino terapia en pacientes diabéticos o controles en atención farmacéutica.

Dentro de los resultados obtenidos para el tema 6 que se indicó en la tabla 7, los profesionales de salud privada y de la CCSS dieron su opinión sobre la seguridad y eficacia sobre las insulino terapias disponibles del sector público en Costa Rica, mostrando los siguientes datos:

Médicos

M1: *“Las insulinas de la CCSS que aunque el perfil de las presentaciones es buena en el sector público, ya existen nuevos productos que realizan la misma acción de las existentes con menos posibilidad de presentar un evento no deseado.”*

M2: *“La presentación de NPH utilizada como insulina de acción intermedia de la CCSS, genera mayor efectos adversos; hipoglicemia por ejemplo.”*

M3: *“Los medicamentos de la CCSS poseen una eficacia adecuada en el control de los niveles de glucosa en sangre.”*

M4: *“Las presentaciones de insulina de la CCSS son adecuados para el tratamiento de la diabetes mellitus basándose en las guías y esquemas de la CCSS y el uso de inhibidores de SGLT – 2*

M5: *“Muchos pacientes se han visto beneficiados con las terapias insulínicas actuales, y que parte del problema en el manejo del paciente diabético no siempre está ligado al medicamento sino a la prescripción del mismo y las dosis. Aunque existen*

medicamentos mejores de acción rápida o ultra rápida, creo que la insulina en sí ha funcionado de forma adecuada, dirigido en sí a las insulinoterapias de la caja.”

M6: *“A nivel de atención primaria debería haber disponibilidad de insulinas más seguras y novedosas.”*

M7: *“Las presentaciones actuales son moléculas viejas, con varios efectos adversos principalmente hipoglucemias, sin embargo, funcionan y han sido de uso para el tratamiento de la diabetes por mucho tiempo.”*

M8: *“Las presentaciones actuales tienen buena seguridad y eficacia.”*

M9: *“Son igualmente eficaces”*

Endocrinólogos

E1: *“Las presentaciones son originales y de alta calidad, sin embargo su farmacocinética puede presentar un mayor riesgo de hipoglucemia, agregado a eso que a nivel del sector público en el hospital todos los días indica este tratamiento basado claro en el perfil del paciente (distinto para todos), señala que existen tratamientos no LOM que bajo un análisis y las normativas de la CCSS pueden estar presentes.”*

E2: *“Las insulinas de uso primario en la CCSS son antiguas, no poseen un perfil fisiológico similar al del ser humano, es decir no replican la secreción endógena de insulina en el organismo, son eficaces pues son buenos hipoglucemiantes, pero no son seguros.”*

E3: *“Todos son igualmente eficaces, pero existen actualmente ya otras opciones más seguras.”*

E4: *“Misma eficacia, más hipoglucemia.”*

E5: *“En eficacia son buenas, el detalle es la seguridad”*

Farmacéuticos

F1: *“A nivel de atención primaria debería haber disponibilidad de insulinas más eficaces.”*

F2: *“El resultado ha sido bueno cuando las presentaciones de la CCSS han sido adquiridas de una casa matriz original, es decir, menor probabilidad de falla terapéutica”*

F3: *“La CCSS no es mi área, considero que debido a la variabilidad de las características en los pacientes y sus diferentes posibles respuestas, algunos podrán*

controlar sus niveles de glucosa con las otras opciones que existen además de la NPH y Regular, como la Detemir (de acción larga) o alguna de acción rápida post prandial”

F4: *“En patologías como la diabetes es fundamental el apego a estilos de vida saludable. La eficacia es relativa cuando el paciente no se adhiere a recomendaciones nutricionales, por ejemplo.”*

F5: *“Las presentaciones actuales no son suficientemente modernas para sostener hipoglicemias o lograr estabilizar a los pacientes.”*

F6: *“En el sector privado no en todos los pacientes es efectiva, al limitarse los tipos de insulina se limita a su vez los esquemas y mecanismos de acción de los mismos.”*

F7: *“Hay mejores opciones en el mercado que pueden brindar una mejor terapéutica al paciente, dándole mejor calidad de vida y obteniendo mejor eficacia en el tratamiento.”*

Dentro de los resultados obtenidos para el tema 7 que se indica en la tabla 7, los profesionales de sector privado y de la CCSS dieron su opinión sobre si pudiesen presentar los pacientes que a pesar de los cuidados complementarios experimentan una falla terapéutica y qué causas pueden estar asociadas de ser así:

Médicos

M1: *Sí, esto pudo estar asociado a una mala adherencia del medicamento y el seguimiento clínico que realmente estudia la condición clínica.*

M2: *Sí; indica que era una paciente que no guardaba bien su insulina, entonces su composición pudo cambiar.*

M3: *Sí, relacionado a un inadecuado esquema de insulinización.*

M4: *No he evidenciado fallas terapéuticas.*

M5: *No muchas de las fallas terapéuticas no van ligadas al medicamento sino a la prescripción de este.*

M6: *Por lo general, si se experimentan fallas terapéuticas es por poco conocimiento del manejo del medicamento (refrigeración, fecha de vencimiento...)*

M7: *En mis dos años de trabajo con pacientes diabéticos no he experimentado una falla terapéutica.*

M8: *Ha observado en sus años de experiencia que son problemas de educación en diabetes.*

M9: *No he experimentado falla terapéutica.*

Endocrinólogos

E1: *“Sí, sin embargo, esto está directamente relacionado a la variabilidad del medicamento, si este posee una mayor variabilidad farmacocinética, la probabilidad para alcanzar una meta terapéutica es menor. Consideremos además el tiempo y el pico de acción de las presentaciones que podrían llevarnos a tener un riesgo mayor.”*

E2: *“Sí, he observado fallas terapéuticas, mi opinión profesional sobre esto está directamente relacionada a la no similitud de la insulina regular y NPH en un aspecto fisiológico. El esquema de uso y la cantidad por dosis en el hospital primario podría no estar dando resultados, pues esto también varía de paciente a paciente, debemos valorar que no solo es el aplicar UI/ kg/ dosis, sino además ver los perfiles y estilos de vida de los pacientes. Muchos de ellos usan una sola dosis de insulina humana por día y estos picos farmacocinéticos a tiempos horas lejanos de su aplicación da muchas veces como resultado un evento hipoglucémico.”*

E3: *“No he observado fallas mayores.”*

E4: *“Hipoglicemias.”*

E5: *“Sí, principalmente presencia de hipoglicemias en pacientes con alta sensibilidad y variabilidad ante las insulinas o cambios de medicamentos.”*

Farmacéuticos

F1, F2, F5 NR

F3: *“No, y la mayoría de eventos fue más por uso indebido o mala aplicación del medicamento.”*

F4: *“En pacientes estrictos a lo complementario y las dosis claras no ha observado fallas terapéuticas.”*

F6: “Sí, me ha pasado”. Menciona que pueden ser varias razones: un mal diagnóstico tratamiento, falla terapéutica y falta de ajuste de dosis.

F7: “Sí, en algunas ocasiones y que puede ser la dosis, en otras el tipo de insulina que tiene prescrita el paciente.”

Dentro de los resultados obtenidos para el tema 8 que se indica en la tabla 7, los profesionales de sector privado y de la CCSS dan su opinión sobre la mejor alternativa de insulina en términos de efectividad y explican su punto de vista respecto a la pregunta propuesta en la investigación.

Médicos

M1: “Lantus tiene acción prolongada y efectiva.”

M2: “Depende del tipo de DM que se esté tratando, pero siempre las mejores van a ser las análogas que semejan más la respuesta fisiológica.”

M3: “Detemir.”

M4: “Todas cumplen con eficacia, pero algunas pueden dar mayor riesgo de hipoglicemias.”

M5: “Solo he trabajado con los medicamentos utilizados en la Caja, por ende, no he utilizado más opciones”

M6: “Considero que la mejor alternativa sería o la Glisulin o la Glargina en términos de manejo.”

M7: “Insulinas de larga acción, principalmente por el beneficio de reducir picos en glucemias y mantener niveles estables.”

M8: “Una que no haga un pico a tiempos tan prolongados o que definitivamente no tenga.”

M9: “Glargina como insulina basal en contraste con NPH.”

Endocrinólogos

E1: “Todas son potencialmente eficaces, su diferenciación va más ligada a su farmacocinética, su velocidad de acción e ingesta de alimentos y la nutrición muy asociada

de forma estricta al control para la insulina post prandial, La NPH por ejemplo puede presentar riesgos, y actualmente una presentación que permita mantener la concentración sérica estable sería lo mejor.”

E2: *“Insulinas basales y prandiales, rápidas y ultrarrápidas.”*

E3: *“Análogos de insulina o combinaciones con NPH.”*

E4: *“Degludec ha demostrado ligeramente ser la más efectiva.”*

E5: *“Cualquiera de los análogos, sea de acción rápida o prolongada.”*

Farmacéuticos

F1: *“Todas son eficaces.”*

F2: *“Considero que con las nuevas insulinas de laboratorios farmacéuticos hay mucha experiencia y muy buenos resultados.”*

F3: *“Depende muchísimo de los niveles de HbA1c que tenga el paciente. Pero de larga acción, la Detemir. De acción rápida, la Lispro. Sin embargo, en lo personal, si el paciente ya la está usando alguna de las otras opciones y le están funcionando (tiene niveles de glucosa y HbA1c dentro de lo normal), no aconsejaría cambiarla.”*

F4: *“La eficacia depende del esquema al cual es sometido al paciente en el momento del diagnóstico por ejemplo. Se inicia con esquemas de insulina basal, en una o dos dosis (1/3 am y 2/3 pm) por ejemplo. En caso de falla terapéutica se iniciaría esquemas split mix de acuerdo con la alimentación, vigilar siempre por hipoglucemias.”*

F5: *“Degludec.”*

F6: *“Considero que esto depende mucho de cada paciente y su diagnóstico actual. Pueden ser Lantus, Toujeo, Trulicity.”*

F7: *“Considerar cuál es la mejor opción es muy complejo, el tratamiento debe ser individualizado y se tiene que valorar toda la historia clínica del paciente, pero conociendo las últimas opciones que han salido al mercado y que ya han sido utilizadas por los pacientes y los resultados han sido muy buenos considero que la Dulaglutida ha sido una buena opción a tratamientos de pacientes diabéticos.”*

Dentro de los resultados obtenidos para el tema 9 que se indica en la tabla 7, los profesionales de sector privado y de la CCSS, dan su opinión sobre la mejor alternativa de

insulina en términos de seguridad y explican su punto de vista respecto a la pregunta propuesta en la investigación:

Médicos

M1: *“Las simples por su acción rápida.”*

M2: *“Análogos, como por ejemplo Lispro y Glargina.”*

M3: *“Detemir.”*

M4: *“Análogos de insulina.”*

M5: *“Insulina simple, asociado a los medicamentos disponibles en primer nivel. Bajo una buena dosificación y manejo del paciente.”*

M6: *“En términos de seguridad considero que la Glargina es la mejor alternativa.”*

M7: *“Igual, insulinas de larga o muy larga acción, ya que disminuyen los riesgos de hipoglucemias.”*

M8: *“Una con un pico farmacocinético más estable, los análogos de insulina.”*

M9: *“El análogo Glargina, nuevamente, para insulinoterapia basal evita hipoglicemias nocturnas.”*

Endocrinólogos

E1: *“Los análogos de insulina poseen un mayor perfil de seguridad, su variabilidad es menor, sus características farmacocinéticas permiten una aplicación más sencilla y más adecuada a los hábitos de alimentación de una persona.”*

E2: *“Los análogos de insulina pues tienen un perfil farmacocinético más estable y una mejor absorción, ya sean basales como Glargina y Detemir o Lispro, Glulisina y Aspart.”*

E3: *“Glargina, Lispro, Detemir “*

E4: *“Degludec por la menor tasa de hipoglicemia.”*

E5: *“Análogos de insulina, más estables y menos hipoglicemias.”*

Farmacéuticos

F1: *“Análogos de insulina.”*

F2: *“Originales en el mercado.”*

F3: “Diría que la Lispro porque su efecto pasa rápido en caso de producir una hipoglicemia. Sin embargo, insisto que depende de qué tan estable han sido sus niveles de glucosa actuales y en los últimos 3 meses.”

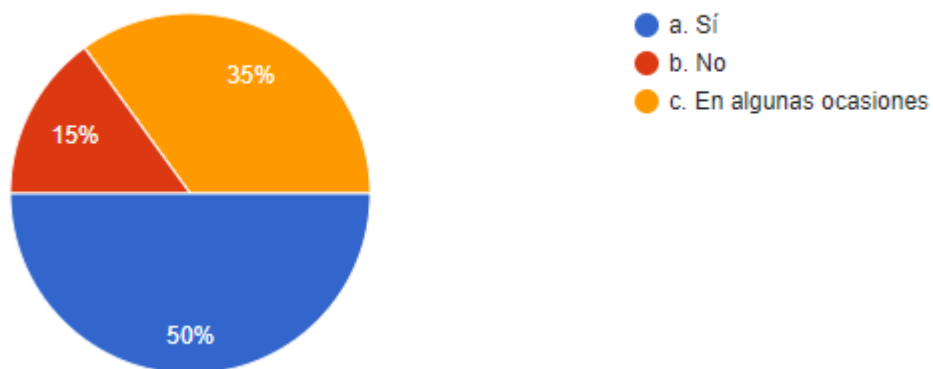
F4: “Glargina insulinas basales.”

F5: “Degludec.”

F6: “Apidra, Lantus. Se logra regular la dosificación de una forma más oportuna y rápida dependiendo la necesidad.”

F7: “Análogos de insulina.”

Figura 26. Trabajo interdisciplinario en la diabetes



Fuente: Elaboración propia. (2020)

En la figura 26, se resume el total de entrevistados según el tema 10 expuesto en la tabla 7, por el cual cada uno de los participantes indica si ha realizado trabajo interdisciplinario en pacientes diabéticos en cada uno de los sectores para el cual trabaja actualmente en Costa Rica, con respecto a la asistencia con pacientes crónicos y que reciben

insulinoterapias y alguna terapia oral complementaria en función de los esquemas que se plantean de acuerdo con los análisis correspondientes.

Como se ilustra en el grafico anterior, del total de los participantes entrevistados, 20 en total describen que sí han realizado trabajo interdisciplinario con especialistas de las áreas de Nefrología, Cardiología, Nutrición y Farmacia, el 35% señala que en algunas ocasiones lo ha abordado de esta manera y el 15% respondió que no ha practicado esta función

Dentro de los resultados obtenidos para el tema 12 que se indica en la tabla 7, los profesionales de sector privado y de la CCSS, dan sus recomendaciones respecto a la pregunta propuesta en la investigación en general:

Médicos

M1: “Individualizar pacientes y sus metas.”

M2: “Educación al paciente para fomentar el uso adecuado, comprender riesgos y potenciales complicaciones del medicamento y también del no uso adecuado a largo plazo.”

M3: “Que el trabajo interdisciplinario sea la regla y no la excepción, generar esquemas en conjunto con personal de Farmacia y de Enfermería.”

M4: “Siempre educar al paciente de la adecuada administración, efectos adversos y cuándo consultar a un centro médico, ya que en muchas ocasiones solo se prescriben y despachan los medicamentos.”

M5: “Instruir a las personas a la prescripción adecuada del tratamiento con insulinas. Muchos de los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento no va ligado a la eficacia del mismo, sino al mal manejo por parte del equipo de salud.”

M6: “Mi recomendación sería la educación al paciente, tomar el tiempo para explicarles los métodos de uso, aplicación y almacenaje; realizar la interconsulta a una consulta farmacéutica correspondiente en todos los casos. Además, familiarizarse con los esquemas de insulinización adecuados por peso del paciente y dependientes del medicamento a utilizar.”

M7: “Mi recomendación sería aprender sobre el tratamiento que estás enviando, aprender que la DM es una enfermedad que necesita un tratamiento integral, no solo medicamentoso. Aprender los riesgos y beneficios del uso de insulina simple y NPH, no solo mandarlas.”

M8: “Valorar las nuevas insulinas.”

M9: “Buscar alternativas más seguras y sencillas para los pacientes como las insulinas de larga duración. Una sola aplicación asegura mejor apego y dan mejor seguridad.”

Endocrinólogos

E1: “Insistir en la solicitud de medicamentos análogos para la atención de pacientes diabéticos.”

E2: “Educación y cambio de asistencia de insulinas.”

E3: “Personalizar pacientes y equilibrar dosis, incluir opciones de análogos de insulina.”

E4: “Se deben incorporar los análogos en el esquema de manejo institucional.”

E5: “Agregar análogos de insulina a la CCSS a la lista LOM.”

F1: “Brindar atención farmacéutica.”

F2: “Educación a paciente sobre la conservación/almacenamiento de las insulinas es fundamental.”

Farmacéuticos

F3: “Al paciente le diría que siga las recomendaciones de uso de insulina al pie de la letra, al tiempo que siga las recomendaciones alimentarias y de ejercicio físico como parte de su terapia. Y a los profesionales en salud, que recuerden al paciente estas recomendaciones también para que los niveles de glucosa se mantengan estables y no se aumente la probabilidad de una hipoglicemia por fluctuaciones inesperadas de glucosa debido a falta de adherencia a la terapia.”

F4: “Educación continua a los médicos de la CCSS sobre los perfiles de insulina, la insulinización debe ir acorde a hábitos nutricionales del paciente.”

F5: “Debería analizarse más la inclusión de insulinas modernas.”

F6: “Se debe ampliar la visión de las alternativas disponibles en el mercado, esto beneficiaría mucho a los pacientes con menores descompensaciones o afectación en su calidad de vida.”

F7: “Trabajar en conjunto con el médico, para darle una expectativa desde el punto de vista farmacéutico y así lograr un mejor abordaje y eficacia terapéutica con el tratamiento para cada paciente individual.”

Para la identificación de las pruebas de control de calidad que actualmente realiza la CCSS en procesos de compra en cuanto a las diferentes distribuidoras de cada casa matriz, la institución cuenta con un sistema de control y especificaciones propios de la insulina isófona humana, la insulina cristalina y los análogos de insulina que pueden ser comprados bajo solicitud del personal de endocrinología (Glargina, Lispro) contra ficha técnica y aprobada por la comisión pública de la Caja Costarricense de Seguro Social en el área medicamentos y terapéutica clínica; describe y establece las pruebas de control que se realizan.

Para obtener datos específicos se ha tomado la entrevista a diferentes profesionales encargados de realizar las pruebas específicas que además se encuentran a cargo en los diferentes departamentos del Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos.

Tabla 9. Información general obtenida de los profesionales entrevistados sobre el control de los medicamentos de la CCSS

Entrevistado	Tema
F1 LNCM	Descripción de los departamentos de trabajo interdisciplinario en el LNCM. Fases de evaluación para la compra y procesos de evaluación post distribución. Opinión sobre el control de medicamentos. Regulaciones y acreditaciones legales de la CCSS

F2 LNCM	Especificaciones que debe cumplir un medicamento de insulina que se compra en la CCSS. Conceptos de calidad, seguridad y eficacia. Medios de aseguramiento, verificación y vigilancia de medicamentos.
F3 LNCM	Ley de otorgamiento de responsabilidad de la CCSS Pruebas de evaluación de la conformidad de la calidad. Lugar de procedencia de las insulinas en el año 2019 y 2020. Aseguramiento de la calidad.
F4 LNCM	Procedimientos de la prueba de esterilidad, endotoxinas y partículas subvisibles en el LNCM para el aseguramiento de la calidad en la Caja Costarricense de Seguro Social.

Fuente: Elaboración propia (2020).

Información obtenida de las entrevistas realizadas a los farmacéuticos en el Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos

F1 LNCM:

“El laboratorio posee dos unidades accesorias que son parte del aseguramiento de la calidad; unidad de precalificación técnica de medicamentos para vender a la CCSS, deben ser calificado por análisis de la muestra y la documentación o ficha técnica para compras más ágiles; la unidad de coordinación externa de la calidad que vigila la calidad del medicamento por distribución.”

“Los estudios de estabilidad son realizados por quienes producen el medicamento durante un tiempo es condiciones aceleradas y a largo plazo; para un lote de nuevo ingreso o por cambios en el producto de relevancia que deban ser analizados, para la CCSS hay un tiempo establecido de 20 meses antes de su vencimiento y monitoreos internos de estabilidad, si el medicamento bajo riesgo por vigilancia post distribución así lo requiere.”

F3 LNCM:

“Los medicamentos para la compra son aprobados por el ministerio de salud en Costa Rica, segundo deben estar dentro de grupos de precalificación de medicamentos biológicos o biotecnológicos de la CCSS.”

“El área de medicamentos técnicos de la Caja Costarricense del Seguro Social AMTC; es quien determina los medicamentos que se encuentran disponibles en la lista oficial de medicamentos (LOM) y también es aprobado por la CCSS para la compra de medicamentos.

“La evaluación de la calidad y seguridad se realiza contra la información declarada técnicamente según normas oficiales declaradas ante el Ministerio de Salud o propias del laboratorio, agregado además a esto el método de análisis y los estándares del PA.”

F2 LNCM:

“El laboratorio de la Caja Costarricense del Seguro social este compuesto por cinco unidades técnicas; unidad de análisis químico farmacéutico, ingreso y estabilidad, bioanálisis”

“La unidad de ingreso separa el lote en tres partes. La primera tiene responsabilidad de realizar pruebas físicas, organolépticas, por ejemplo, la segunda parte es analizada desde sus características físico químicas y la tercera parte es llevada al departamento de bioanálisis para realizar pruebas de esterilidad y endotoxinas.”

“Para hablar de seguridad y eficacia es importante considerar aquellos aspectos que no permiten completar las tres partes por las cuales se debe basar un medicamento que serían calidad, seguridad y eficacia y ninguna de ellas puede estar por debajo de la otra.”

“La calidad de un medicamento es aquel que cumple con los estándares descritos por entidades de control a nivel mundial o las especificaciones con las que debe cumplir una insulina con repetibilidad y sostenibilidad, para la CCSS podemos hablar de ficha técnica para cada insulina que son realizadas por el departamento de farmacoepidemiología, área de medicamentos y terapéutica clínica que buscan integrar los requerimientos mínimos de un producto adquirido en nuestro sistema de salud pública.”

“LA CCSS, reconoce el concepto de calidad; es cumplir con las especificaciones del cliente, que esto incluye también la seguridad considerando los efectos adversos y su nivel de toxicidad y la eficacia del medicamento. LAYAFA y la Caja Costarricense del Seguro

Social reportan los análisis en medicamentos al Ministerio de Salud, quien además da seguimiento al primer lote de comercialización, un reporte por falla terapéutica detona una investigación”

F3 LNCM:

“Dentro de las pruebas de seguridad aplicadas por la CCSS se encuentra la prueba de endotoxinas, esterilidad, propiedades organolépticas y partículas visibles y subvisibles en insulinas; la prueba de valoración solo en caso necesario para un lote de fabricación nuevo o cambios de estabilidad o en el producto aleatoriamente.”

” La prueba de endotoxinas aporta seguridad a las evaluaciones de la conformidad de calidad que realiza que la CCSS por lo que el mismo después de esterilizar, ninguna muestra debe contener bacterias o cadáveres de bacterias; la prueba se realiza mediante el reactivo preparado según las especificaciones farmacopeicas.”

“La sangre del limulus color azul contiene componentes celulares que se separan del plasma y dan especificidad por el amebocito; contiene gránulos que a través de sus enzimas reconocen a las endotoxinas de las bacterias por medio del reactivo a base de la sangre del cangrejo, las cuales deben cumplir con el límite del producto y este varía en rango para cada producto”

“La identificación por HPLC permite cuantificar la cantidad de principio activo por medio de la cromatografía líquida e identificar posibles sustancias relacionadas tóxicas y principio activo, en este caso el mapeo de la insulina analizada.”

“El reactivo se agrega a la muestra previamente preparada y este lipopolisacárido reconoce la sangre del cangrejo como un derivado tóxico que puede ser identificable y cuantificado, se incuba por una hora a 37 grados; el complejo da la formación de un gel (gel Clot) o turbidez en el producto (turbidimétrico)”

F4 LNCM:

“La prueba de esterilidad es realizada en 20 muestras de cada lote; se coloca en dos medios de cultivos estériles; tioglicolato a 35 grados (baterías aerobias y anaerobias) y tripticasa agar sólido a 25 grados (hongos y levaduras); la muestra se filtra por medio de un sistema manifold en un filtro(membrana), el líquido se recolecta por una manguera y si existen bacterias quedarán en la membrana de filtración, se corta en dos partes y se inoculan ambas partes de la muestra en el medio de cultivo. En la NPH es necesario el uso de un

buffer ácido por su consistencia lechosa, seguido se filtra; también se puede realizar de forma directa en el caldo por 14 días, sin embargo, puede dificultar el análisis. Si hay crecimiento de bacterias u hongos, existe contaminación”

“La membrana que se utiliza permite preparar la máxima dilución válida en tubos de reacción durante una hora simulando las condiciones de temperatura corporal”

“Otra prueba importante que podría considerarse para la seguridad en las presentaciones de insulina son las pruebas organolépticas realizadas en la unidad de ingreso, este análisis es el primer paso para la calificación de la calidad del producto ya que el color y la apariencia es de mayor relevancia; hasta la fecha no se reportan casos de fallas o rechazos para las insulinas adquiridas en la CCSS.”

“La prueba de endotoxina identifica la presencia de restos de bacteria con alta especificidad, el lipopolisacárido (LPS), es la endotoxina más importante, que indica contaminación del producto y reconoce la sangre del cangrejo. Se deben comprobar el límite para cada producto. Esta muestra en presencia del lisado de Amibocitos del limullus con la endotoxina bacteriana permite observar, la formación d un gel por el método que se decida emplear (formación gel, turbidimétrico o espectrofotométrico); la CCSS, se realiza el primer método.”

“En la prueba de partículas visibles y subvisibles se hacen pasar las muestras por un panel claro y otro oscuro, en el que se observa si hay partículas extrañas dentro de las muestras inyectables y de valor en cuanto a la seguridad de las insulinas.”

“Sería de importancia controlar los medicamentos post distribución para evaluar las condiciones de calidad que deben permanecer en el tiempo.”

Tabla 10. Resumen de la lista de insulinas adquiridas por la Caja Costarricense de Seguro Social en los años 2019 y 2020

Tipo de insulina	Lote	Laboratorio, país de origen y especificaciones
Insulina isófona humana biosintética de acción intermedia 100 UI/ ml. suspensión estéril; inyectable y frasco de 5 o 10 ml, vía sc (Código: 1- 10 -39 – 4145)	HS67L48 HS67L50 HS67L49 HS67L27 JS68Y33 JS68Y32 JS68C02 JS68B65 JS68B64 JS69W53 JS69W52 JS6AG42 JS6AG43 KS6AL53 KS6BA51	Novo Nordisk, Dinamarca (Farmacopea europea)
Insulina humana cristalina biosintética 100 UI/ml. suspensión estéril y frasco de 5 o 10 ml vía SC, IV, infusión (Código: 1- 10 -39 – 4150)	HS67P33 JS68M18 JS68P20 JS68P21 JS69B38 JS69B39 JS69S69 KS6AH88 KS6BA17 KS6BA48	

Fuente: LNCM (2020).

Tabla 11. Especificaciones de control, pruebas de evaluación de calidad y documentos de aseguramiento de la calidad de las insulinas de la CCSS

<p align="center">Insulinas de la CCSS</p>	<p>Insulina isófona humana biosintética de acción intermedia 100 UI/ ml. suspensión estéril y frasco de 5 o 10 ml (Código: 1- 10 -39 – 4145) F Insulina humana cristalina biosintética 100 UI/ml. suspensión estéril y frasco de 5 o 10 ml (Código: 1- 10 -39 – 4150)</p>
<p align="center">Análogos de insulina comprados bajo solicitud del médico especialista en endocrinología de la CCSS</p>	<p>Insulina glargina de origen ADN recombinante equivalente a 100U/ml de insulina humana. suspensión estéril y frasco de 5 o 10 ml (Código: NO-LOM 1-11-39)</p> <p>Insulina glargina (de origen ADN recombinante) de acción prolongada equivalente a 100 U/ml de insulina humana. Solución inyectable. Dispositivo dosificador tipo pluma prellenada no recargable con 3 ml. Para dosis múltiples. (Código NO-LOM 1-11-39-0012)</p> <p>Insulina lispro (de origen ADN recombinante) 100 U/ml Solución inyectable. Dispositivo dosificador tipo pluma prellenada no recargable con 3 ml. Para dosis múltiples (CÓDIGO NO-LOM 1-11-39-0015)</p>

<p>Especificaciones de control</p>	<p>Especificaciones de la USP y suplementos Hoja de datos de seguridad MSDS Condiciones requeridas y manejo del producto Revisión de empaque: primario, secundario y terciario Glargina y Lispro Método validado de análisis de control de calidad por la casa fabricante referente a la farmacopea y estándar. Estabilidad: 20 meses antes del arribo al almacén. Fórmula cualitativa cuantitativa</p>
<p>Pruebas farmacopeicas de control de la calidad de la CCSS</p>	<p>Bajo solicitud Prueba de identificación por HPLC y disolución en Laboratorio Clodomiro Picado. Pruebas organolépticas Prueba de esterilidad Análisis fisicoquímico al ingreso Prueba de endotoxinas (LNCM) Partículas visibles y subvisibles.</p>
<p>Aseguramiento de la calidad</p>	<p>Estudios de estabilidad brindados por el fabricante, incluyendo el estándar y métodos validados de análisis. Registro de seguridad de BMP Certificado de normas para medicamentos biotecnológicos y biológicos Procesos de precalificación en el Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos (LNCM) Ficha de estabilidad tras ser abierto y en condiciones de temperatura menores a grados Hoja de especificaciones de producto terminado (sin documento de precalificación) Certificado de análisis de producto terminado</p>

Fuente: Elaboración propia (2020).

Tabla 12. Evidencia farmacocinética y farmacodinámica de las insulinas

Nombre	Comienzo y pico	Duración	Cambios en la estructura de la molécula
Glargina 300 U/ml	6 horas	26-36	
Glargina 100 U/ml	1 hora	24	A21 asparagina reemplazada por glicina; 2 argininas añadidas a C-terminus de la cadena B
Detemir U/100	1-2	<24	Omisión de treonina B30; Cadena de ácidos grasos C14 añadida a B29
Degludec	1 h	Por encima de 42 h	Omisión de treonina B30; cadena de ácido glutámico y ácidos grasos C16 añadidos a C-terminus de B cha
NPH	1-2 y pico 4-14 h	4-14 h	
Lispro y Aspart	5 -15 min Duración 0.5-1.5 h	3 y < 6 h	Lispro: B28 prolina reemplazada por lisina; Lisina B29 reemplazada por prolina Aspart: B28 proline reemplazado por ácido aspártico

Fuente: Elaboración propia, basado en Janez, A. Guja, C. Mitrakou, N. Ialic, T. Tankova, L. Czupryniak. D (2020)

Tabla 13. Evidencia científica de los análogos de insulina

1. Análogo Glargina: Glargina 100 U/ml / Glargina 300 U/ ml	2. Análogo Detemir: Detemir 100 U/ml
<p>Primer análogo de insulina basal, mejoras en el perfil farmacocinético y farmacodinámico con respecto a la NPH. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)</p> <p>Tiempo de acción (mayor a 24 horas) y curvas de acción menos pronunciadas</p> <p>Distribución más homogénea, menor variabilidad en su efecto hipoglucemiante y menor riesgo de hipoglucemias. (Santamaría, 2016)</p> <p>Perfil de acción más estable y prolongada, implicando menor variabilidad y menor tasa de hipoglucemias nocturnas. (Rodríguez & Michahelles, 2018)</p> <p>Disminución de los eventos hipoglucémicos nocturnos y mejoras del perfil en hemoglobina glicosilada. Riddle <i>et al.</i> (2008)</p> <p>Tasa general sintomática de evento hipoglucemia en un 21% menor a la insulina regular (Gerber, 2014)</p> <p>Glargina en comparación con la NPH, presenta menos episodios de hipoglucemias. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)</p>	<p>Disminución de hemoglobina glicosilada</p> <p>Índice de riesgo de hipoglucemia $p < 0.001$</p> <p>Control de pérdida o ganancia de peso</p> <p>Eventos hipoglucémicos nocturnos disminuidos (Gerber, 2014)</p> <p>Buena respuesta en control glicémico, reduce el riesgo de hipoglucemia nocturna y poca ganancia de peso en comparación con regímenes de NPH, glargina y mejorías en los niveles de control en cuanto a la HbA1c (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)</p> <p>Soluble a pH neutro, a diferencia de glargina y NPH, eficacia similar a la NPH y menor variabilidad en pacientes tratados con insulina Detemir. (Rodríguez & Michahelles, 2018)</p>
3. Análogo lispro	4. Análogo degludec (tresiba) 100-200 U/ml
<p>Glicemias postprandiales menores en comparación a la insulina regular (administrado en un año)</p> <p>Demostrado que la combinación de los análogos disminuye los niveles de glucosa</p>	<p>Exige una dosis cada 24 horas; una unidosis.</p> <p>Flexibilidad horaria en la administración.</p> <p>Gran estabilidad en su farmacocinética: efecto plano y estable, sin picos.</p> <p>Modesta mejoría del control glucémico</p> <p>Disminución de hipoglucemias, sobre todo nocturnas. (Santamaría, 2016)</p>

<p>postprandial con dosis significativamente bajas. (Pérez & Miñambres, 2012)</p> <p>Disminución de forma importante los episodios de hipoglicemias (Lispro/Glargina) contra (regular / NPH) (Vera & Orlandi González, 2008)</p>	<p>Mejor perfil y menores eventos de hipoglicemia que Glargina. (Pérez & Miñambres, 2012)</p>
<p>5. Análogo aspart</p>	<p>6. Análogo glulisina</p>
<p>Mejor adherencia terapéutica, disminución de hiperglucemias postprandiales. Disminución de eventos de hipoglicemia nocturna. (Pérez & Miñambres, 2012)</p> <p>Mejoras en el perfil farmacocinético: acción rápida semivida corta de eliminación y farmacodinámico con respecto a la insulina regular, preservadas en pacientes con daño renal y hepático. (Pérez & Miñambres, 2012)</p> <p>Transformación rápida en dímeros y monómeros para su absorción rápida tras la administración subcutánea, además incrementa el número y afinidad de los receptores de insulina. (Vera & Orlandi González, 2008)</p>	<p>Seguridad en pacientes de alto riesgo cardiovascular mayores a 65 años, reducción significativa en los niveles de glucosa y disminución en la HbAc1 y eventos riesgosos de hipoglicemia. (Vera & Orlandi González, 2008)</p> <p>Menor excursión y variabilidad en la glicemia postprandial, disminución de eventos hipoglucémicos con respecto a la insulina regular. (Garber, 2009)</p>

Fuente: Elaboración propia (2020).

Tabla 14. Análisis comparativo de eficacia y seguridad de la presentación entre insulina Glargina y NPH para una muestra mayor a 100 paciente en diabetes mellitus tipo 2

Autor	Tratamiento	Resultados
Insulina Glargina versus insulina NPH (Riddle, 2008)	Control previo con antidiabéticos orales. Dosis única de NPH en el día n= 367 Glargina dosis por la noche. n= 389	Glargina: Tasa global es 9, 2 eventos por año; NPH: 13 eventos por año. Evento por de hipoglicemia nocturnos: número de evento por año Glargina: 4.0 Eventos $\leq 3.11\text{mmol/l}(\leq 56\text{mg/dl})$: 1.3 Total, números de evento NPH: 7 Eventos $\leq 3.11\text{mmol/l}(\leq 56\text{mg/dl})$: 2.5 Casos severos por año en glargina: 3 eventos por año Casos severos por año NPH: 5
Raskin et al, 2009	Detemir n = 251 Glargina n= 131	Tasa global de eventos por año en detemir; 14.15 Y en Glargina: 13.80 Evento por de hipoglicemia nocturnos 4.23 en detemir y 3. 88 en glargina Casos severos por año en detemir: 0.09 y 0.12 en glargina Disminución de hemoglobina glicosilada Detemir: -1, 1 y -1, 3% con glargina; ambos $p < 0, 001$)

Fuente: Riddle (2008).

Tabla 15. Recopilación de la percepción de los profesionales de salud y la información clínica de la seguridad y eficacia del medicamento

Resumen de la percepción de los profesionales sobre las insulinoterapias	Resumen de los estudios clínicos de la seguridad y eficacia
<p>Se identifica en mayor proporción insulina regular y cristalina; seguido se menciona el uso de glargina y lispro.</p> <p>Los profesionales de salud reconocen en menor proporción aspart, degludec, glulisina y detemir.</p> <p>Para los profesionales de salud actualmente se indica más a los pacientes la insulina regular y cristalina en la CCSS, el sector privado sustituye su uso en la mayoría de las opiniones que se dieron en la entrevista por análogos de la insulina humana como Glargina (acción intermedia) y lispro (análogo de insulina prandial) o detemir (acción prolongada) y en menor proporción; Aspart, Glulisina y Degludec. Los médicos de la CCSS no mencionan su uso y en algunas ocasiones si es necesario son indicadas por los endocrinólogos.</p> <p>Se señala en cuanto la seguridad y eficacia.</p> <p>Insulinas de buena calidad y originales que se distribuyen en Costa Rica, se enfatiza que su función hipoglucemiante es buena, pero se</p>	<p>Las terapias de insulina regular e insulina NPH son remplazadas con análogos de insulina de acción prologada como glargina y aspart. (Riddle, 2008)</p> <p>Los análogos de insulinas han demostrado que son igualmente eficaces en comparación con las insulinas convencionales.</p> <p>Lo análogos de insulina presentan una menor variabilidad en los estudios glicémicos.</p> <p>La seguridad por parte de las insulinas convencionales y los análogos de insulina presentan diferencias en cuanto a disminución de hipoglicemias nocturnas, menor ganancia de peso corporal, disminución de la Hbac1. Santamaría, 2016)</p> <p>Las sustituciones proteicas en los análogos agregan características importantes en su farmacocinética, aspecto que le hace más similar a la secreción de insulina fisiológica del ser humano.</p>

<p>asocian a un mayor riesgo de hipoglucemia o efectos adversos muy relacionados a la molécula de insulina NPH y cristalina.</p> <p>Señalan una mayor seguridad actualmente por parte de los análogos de insulina con respecto a la insulina humana y cristalina, médicos describen que su uso debe ser rigurosamente controlado en cuanto a dosis y tiempos de aplicación.</p> <p>Endocrinos señalan que su calidad es alta pero su seguridad esta disminuida en cuanto a los perfiles farmacocinéticos de las presentaciones de insulina NPH y cristalina comparados con los perfiles novedosos de los análogos de insulina descritos en este trabajo de investigación.</p> <p>En resumen, todas las insulinas son eficaces, de calidad, pero se diferencian mayormente en su seguridad y comportamiento plasmático en el paciente, se aconseja tener una atención individualizada con metas cortas de control en el perfil del paciente. Se asocia una falla terapéutica por dosis, falta de adherencia, prescripción, paciente y de educación sobre el tratamiento.</p> <p>Medicamentos mayormente mencionados en cuanto a seguridad y eficacia: lantus, glargina, detemir, degludec, lispro, glulisina (análogos de insulina de acción rápida o prolongada para reducir picos en glucemias y mantener niveles de glucosa estable); se debe considerar el tipo de diabetes y los niveles de HbA1c en el paciente.</p>	<p>La evidencia clínica describe un mejor control metabólico y niveles de glucosa en sangre más predecibles en los análogos de insulina y disminución de efectos adversos. (Vera & Orlandi González, 2008)</p> <p>Protección en pacientes con riesgo cardiovascular, daño renal y disminución de eventos hipoglucémicos (Vera & Orlandi González, 2008)</p> <p>Menor variabilidad en pacientes tratados con insulina Detemir. (Rodríguez & Michahelles, 2018)</p> <p>La insulina aspart demuestra mejor adherencia terapéutica, disminución de hiperglucemias postprandiales y nocturnos (Pérez & Miñambres, 2012)</p> <p>Análogos demuestran un Perfil de acción más estable y prolongada, implicando menor variabilidad y menor tasa de hipoglucemias nocturnas. (Rodríguez & Michahelles, 2018)</p> <p>La Transformación rápida en dímeros y monómeros para su absorción rápida tras la administración subcutánea y afinidad de los receptores de insulina, agregando un perfil similar al de la insulina endógena. (Vera & Orlandi González, 2008)</p>
---	--

Fuente: Elaboración propia (2020).

Unidad de Análisis – Objetivo 1

Para el desarrollo de la investigación y la determinación de los objetivos investigados se tomó en cuenta la participación de médicos, médicos especialistas en Endocrinología y farmacéuticos (regentes de laboratorio, farmacia comunitaria y especialistas en atención farmacéutica) con años diferenciados en su oficio laboral, pero igualmente con experiencia en pacientes de dos de los tipos de diabetes más frecuentes (diabetes mellitus tipo I y tipo II).

Para el análisis sobre la percepción de los profesionales con respecto a la seguridad y eficacia se consideraron los resultados del primer objetivo planteado, y las entrevistas con cada uno de ellos. Por otro lado, para la construcción del segundo se identificaron las pruebas que se realizan por parte de la Caja Costarricense de Seguro Social para evaluar y precalificar las insulinas que se prescriben actualmente en Costa Rica y por último se analizaron estudios sobre la seguridad y eficacia de las insulinas y los análogos existentes; por medio de esto se realizó un análisis preciso que permitió correlacionar las similitudes entre el tratamiento de la diabetes mellitus en cuanto a seguridad, eficacia y la percepción de los profesionales entrevistados.

Para la recopilación de resultados en las entrevistas, se anidaron los datos y se demostraron por medio de gráficos y tablas. Los participantes se identificaron por grupos, en total 21 entrevistados y se describieron de la siguiente forma cuantitativa y descriptiva: Médicos generales (M1, M2, M3..., M9); médicos endocrinos (E1, E2..., E5) y farmacéuticos en general (F1, F2..., F7) identificados en una tabla de entrevistados, para los regentes del Laboratorio de Normas y Control de Medicamento en total 4 entrevistados se señalan en la tabla 9 como (FLNCM1,... FLNCM4), se tomaron en cuenta para describir y desarrollar los temas que aquí fueron descritos, importantes para la investigación.

Los profesionales entrevistados, como se muestran en la figura 22, son en un 65% de la profesión de Medicina 5 de ellos endocrinólogos de Hospital San Juan de Dios, Hospital CIMA y Hospital Nacional de Niños y 9 médicos generales del sector privado en diferentes partes del país y de la Caja Costarricense de Seguro Social. El otro 35%, 7 son profesionales de Farmacia también de ambos sectores de trabajo, tres de ellos especialistas en atención farmacéutica en varios centros de salud en Costa Rica.

En la tabla 8 se evidenció la cantidad de años que cada profesional entrevistado posee como parte del proceso que evita el sesgo en los resultados y la importancia de obtener información con expertos, también se identificó el sector para el cual trabajan actualmente (ver tabla 23), se observa que en su mayor proporción laboran en el sector privado, sin embargo 4 de los entrevistados trabajan en la CCSS y 5 en ambos sectores, por lo que se obtuvo una participación equitativa durante el proceso, solamente uno de ellos trabaja en área mixta.

Además de esto se identificó en la interpretación de resultados (ver figura 24) que tanto los profesionales del sector público como privado logran identificar la insulina regular (NPH), la insulina cristalina y además el análogo de insulina glargina como insulinas para el control de la enfermedad y niveles de glucosa plasmática estables. Asociado a esto señalaron que todas son igualmente eficaces pues cumplen con su mecanicismo de acción o meta, es decir son buenos hipoglucemiantes, sin embargo y no menos importante, mencionó que la NPH podría poseer un mayor riesgo de producir un evento hipoglucémico en algún momento del día. La mayor parte de los entrevistados (16) identificaron las insulinas de glulisina y aspartato tanto del sector público como privado y en una menor proporción los análogos de insulina detemir (15) y Degludec (14); alrededor de 7 no la mencionaron en el momento de consulta.

Actualmente en Costa Rica, la Caja Costarricense de Seguro Social cuenta con insulina humana isófona e insulina regular en la lista oficial de medicamentos (LOM, 2019), se demostró a través de los resultados (ver figura 24) que el 100% les conoce, además asociado a esto, se verificó que se disponen de análogos de insulina (lispro y glargina) que pueden ser comprados bajo pedido y prescritos, así manifestado por los médicos endocrinos tras la identificación de un efecto adverso no deseado o falla terapéutica. Una parte de pacientes actualmente tiene acceso a otras alternativas de tratamiento, pero no se han integrado institucionalmente. No se encontró ficha técnica de los otros análogos de insulina, sin embargo, se indica la compra de aquella que sea de mejor beneficio para el paciente.

Las insulinas innovadoras se han diseñado mediante ingeniería recombinante con modificaciones a la molécula de insulina humana original, dando como resultado insulinas de acción rápida. Insulinas ultrarrápidas (asparto, lispro y la glulisina) y la glargina y la

detemir son de acción prolongada. Estas insulinas se pueden premezclar en formulaciones que combinan protamina neutra Hagedorn (NPH) con humanos normales, insulina (70% / 30%).

Hay diferentes tipos de algoritmos terapéuticos, pero la insulinización sigue siendo una terapia elaborada basada en la experiencia del especialista tratante. La introducción de los análogos de insulina en la terapia de pacientes diabéticos permite el uso de bolos de corrección o dosis adicional, de insulina para reducir la hipoglucemia en cualquier momento del día y facilita el manejo de carbohidratos en la dieta de un paciente en particular de manera segura. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)

Los médicos entrevistados señalan a las insulinas como uno de los tratamientos más potentes, hipoglucemiantes de suma importancia y basan la prescripción de análogos y su gusto por ellos por las características que se les atribuyen y sus cambios estructurales (ver tabla 12), que cambian la farmacocinética de los análogos de insulina. Se describió la prescripción fundamentalmente en función de perfil del paciente, considerando así aquellos que son completamente insulino dependientes, reforzado con el control dietético estricto de los carbohidratos consumidos durante el día por medio de insulinas de acción ultrarrápida y las insulinas de acción prolongada que pueden facilitar la terapéutica del paciente, posterior a las comidas y entre ellas, así como en momentos de ayuno nocturno, permitiendo una regulación glicémica y una mejor respuesta metabólica.

La respuesta farmacológica puede estar relacionada con la similitud de las insulinas con la endógena producida fisiológicamente por el páncreas. Las primeras insulinas diferían en algunos aminoácidos, estas fueron desarrolladas por la obtención de animales como la vaca y el cerdo; por esta causa, la farmacocinética de la insulina puede ser alterada hoy en día por modificaciones mediante bioingeniería, variando de forma selectiva la secuencia de los aminoácidos para producir lo que hoy conocemos como “análogos de insulina” (Serra, 2006).

Así mismo Bejarano, Almarza & Veloza (2012) mencionan que se presentan algunos avances en la formulación y desarrollo de insulina que a partir de modificaciones moleculares y bioquímicas. Estas diferencias o cambios ofrecen una alternativa más sencilla para el manejo insulínico y dietario del paciente diabético, la eficacia de los análogos se relaciona

en la imitación fisiológica; la secreción oscilatoria de insulina de las células beta del páncreas, en una forma rápida en estados basales y en periodos absortivos, es bifásica.

Los nuevos análogos de insulina logran este comportamiento por técnicas mediante sustitución, adición, inversión de aminoácidos o adición de ácidos grasos en su estructura química poseen un comportamiento similar a la insulina humana, como se describe por parte de los endocrinos entrevistados (ver tabla 12).

En la figura 25 se evidenció como parte de los resultados las insulinas que mayormente indican los profesionales en Costa Rica, la insulina regular e insulina humana isófona, insulinas que 18 de los entrevistados describen haber utilizado en pacientes diabéticos, para los que son parte del sector público describen que es lo que poseen en la actualidad y que son insulinas de calidad. Los análogos de insulina detemir, lispro, glargina se prescriben en la Caja Costarricense de Seguro Social por médicos endocrinos cuando es realmente necesario y se ha realizado el proceso formal bajo la solicitud que describe el comité de farmacoterapia y con base en los resultados se registró que 10 de los entrevistados la han utilizado en su ejercicio profesional. En una menor proporción fueron mencionadas glulisina, aspartato y degludec.

Respecto a la seguridad y eficacia en el tema 6, sus respuestas hacen énfasis en que las insulinas de la CCSS son de buena calidad, señalan que muchos pacientes han logrado mantener un control y estilos de vida adecuados para controlar su enfermedad crónica con las ya existentes; todos indican efectividad por parte de las insulinas, son buenos hipoglucemiantes, sin embargo algunos de los entrevistados principalmente endocrinos y farmacéuticos mencionan que la seguridad puede ser un riesgo, ya que podrían manifestarse eventos hipoglucémicos en algunos pacientes, observado claramente el perfil individual del cada persona, y otros hacen énfasis al tipo de alimentación relacionada con los carbohidratos que cada paciente consume y las unidades de insulina que se inyectan bajo prescripción médica, es decir, la indicación del tratamiento que les permite mantener los niveles de glucosa estables (ver p. 92).

En los temas 8 y 9 se describe la percepción de los profesionales en cuanto a la alternativa más eficaz y más segura. Por medio de esto se determinó la igualdad entre la

eficacia de las insulinas convencionales utilizadas en el país y los análogos existentes inscritos también en el Ministerio de Salud de Costa Rica, cuyo uso es más frecuente en el sector privado; se señaló que todos son eficaces pues cumplen a cabalidad su función hipoglucemiante y la objetividad por la cual se utilizan: disminución de hemoglobina glicosilada y objetivos a corto plazo que se plantean en el paciente para obtener un control metabólico.

Sin embargo, se dijo que, aunque todas son eficaces, algunas pueden provocar mayormente efectos secundarios o adversos; los análogos fueron señalados como más seguros que la insulina regular y la NPH por parte de la mayor parte de entrevistados, aunque algunos indicaron no haberla aun utilizado pues no trabajan con los ya descritos o hacen referencia a un menor pico de acción (ver pp: 96-98)

Según Serra (2006), la insulina regular con respecto a los análogos rápidos que existen, revela evidencia sobre el perfil farmacodinámico de la primera opción, es variable con la dosis, de tal manera que a mayor dosis el pico de acción es más retardado y la duración de acción es más duradera si se compara con los análogos, donde el pico y duración de acción son independientes de la dosis administrada.

Al comparar los análogos de acción rápida con la insulina humana rápida, se encontró una menor variabilidad intraindividual para lograr el pico de acción. Existen evidencias por medio estudios clínicos que indican que los análogos de insulina producen un menor número de hipoglucemias, un mejor o igual control metabólico, menor variabilidad de su acción, por lo tanto, seguridad y disminuciones de eventos de hasta un 1% en los niveles de HbA1c.

Según Rodríguez y Michahelles (2018), los estudios metabólicos a través de la HbA1c en el uso de Glargina y Detemir respecto a la NPH, no determinaron superioridad en HbA1c para insulina Glargina; y en comparación con insulina Detemir hubo una superioridad estadísticamente para insulina NPH, pero no fue considerada clínicamente importante, describen eventos de hipoglucemia sintomática y nocturna menores en pacientes tratados con análogos de insulina de larga duración que en pacientes con NPH.

Además, en el caso de insulina Detemir hubo menor número de eventos de hipoglucemia en general y nocturnas. Una segunda revisión sistemática compara nuevamente las insulinas, se evidenció que el uso de insulina glargina y NPH consiguió un similar número de pacientes que llegaron al objetivo de HbA1c, pero el riesgo de hipoglucemia grave y sintomática fue menor con insulina glargina que con insulina NPH, sin diferencias significativas en comparación con insulina detemir. Se asoció a mayor probabilidad de alcanzar HbA1C objetivo con los análogos y eventos hipoglucémicos en comparación con insulina NPH, se tuvieron perfiles de seguridad comparables.

En cuanto a la percepción de los profesionales entrevistados en el tema 7 sobre una posible falla terapéutica, algunos indicaron nunca haber experimentado un evento de estos, los demás la relacionaron con problemas de adherencia farmacológica, a dosis o en sí la prescripción del médico; el seguimiento clínico por parte de los médicos y la respuesta del paciente; otra causa de falla mencionada fue el esquema de insulinización utilizado o pérdida de la estabilidad del producto por almacenamiento en casa a temperaturas inadecuadas para su uso, finalmente se reitera la falla por variabilidad farmacocinética del producto y ajustes de unidades de insulina para con el paciente que le está utilizando (ver p. 94)

Las deficiencias farmacocinéticas de las preparaciones de insulina humana han proporcionado un fuerte impulso para el desarrollo de análogos de insulina. Modificaciones específicas de la molécula de insulina, los investigadores han diseñado análogos con perfiles farmacocinéticos adaptados que permiten una mejor comida o cobertura basal. Los análogos actualmente disponibles incluyen preparaciones de acción rápida y de acción prolongada, se indica además los efectos adversos en su mayoría son hipoglucemias y desórdenes metabólicos y en cuanto a fallas terapéuticas se relacionó el almacenamiento, la dosis por unidad de peso y el tipo de insulina y desconocimiento del medicamento por parte del paciente (Ballen, 2017).

En la DMT2 se pueden utilizar todas las insulinas y análogos disponibles; todos tienen la misma eficacia en el grado de control glucémico. Una de las fortalezas de los análogos radica en la posibilidad de llegar a iguales objetivos glucémicos con menos riesgo de hipoglucemias; es decir, más seguridad al paciente en cuanto su uso ya que existen estudios que les señala igualmente eficaces tanto para la insulina NPH como para glargina, detemir

y degludec, además considerar técnicas de aplicación, toma de decisiones y control y prevención de la enfermedad (González, Commendatore, Bragagnolo, Sinay & Lapertosa, 2016).

Lispro ha reflejado mejoras en glicemia postprandial, ha sido evaluado en diversos estudios y también comparada con la insulina regular humana; se observa una disminución de las glicemias con la administración de Lispro, en pacientes con diabetes tipo 2 (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012).

Los profesionales entrevistados mencionan el uso de terapias dual según el perfil del paciente, indican que no en todos los pacientes el abordaje es el mismo, por otro lado, indican que se basan en las guías internacionales, de AHA y ACE, pero su abordaje inicial se basa en resultados clínicos y seguimiento del tratamiento. En la CCSS las presentaciones de insulina han logrado mantener objetivos de control acompañados de ejercicio frecuente, disminución del peso en caso necesario y alimentación balanceada, dicho así por los profesionales de atención farmacéutica, agregaron que incluso si la falla terapéutica pudiera presentarse no solo se dirige al medicamento, sino, más bien, a la falta de conocimiento de su uso (cantidad de unidades en función de la dieta), almacenamiento en casa, ya que podría afectar la estabilidad del producto.

Se ha estudiado el efecto de la inyección de análogos combinados lispro/glargina en comparación a la mezcla insulina regular/NPH, demostrando que la combinación de los análogos disminuye los niveles de glucosa postprandial con dosis significativamente bajas y disminuye de forma importante los episodios de hipoglicemias.

Estudios realizados con insulinas aspart y glulisina mostraron resultados similares en la glucosa postprandial con disminución de los episodios hipoglucémicos nocturnos. En el caso de las insulinas de acción prolongada, en diabéticos tipo 1 se ha demostrado la eficacia clínica de la glargina en comparación con la NPH, presentándose menos episodios de hipoglicemias. Cuando la glargina se administra en bolo, se demuestra un control glicémico efectivo.

Por otro lado, la administración de dos dosis diarias de detemir demostró un buen control glicémico, reduce el riesgo de hipoglicemia nocturna y poca ganancia de peso en comparación con regímenes de NPH. detemir demuestra poca variabilidad en la glucosa plasmática en comparación con el NPH o glargina, lo que sugiere que el detemir puede usarse como terapia en diabéticos tipo 1.

Así mismo, como consideración se hizo referencia al trabajo interdisciplinario por parte de los profesionales, se puede observar en la figura 26 que la mayor parte de los entrevistados lo realizan, y que es importante que sea de esta manera ya que la diabetes es una enfermedad que demanda el control de diferentes puntos y no solo se determina en la insulinización o alguna otra terapia medicamentosa. Otro porcentaje indica no realizar este procedimiento o describe no tener la oportunidad de realizar el seguimiento de todos los pacientes.

En el tema 12 descrito en la tabla 7 dieron una recomendación general que se enfoca en educación, insistir en la implementación de los análogos de insulina, educación para los profesionales de salud y para los pacientes, mayor tiempo en atención farmacéutica y controles individuales según alimentación, peso y estilo de vida (ver p. 99).

Unidad de Análisis – Objetivo 2

Para la identificación de los procesos, pruebas y control de la calidad de los medicamentos se realizó una entrevista con profesionales en el laboratorio de la Caja Costarricense de Seguro Social, para la cual se realiza una primera introducción que señala el sistema de trabajo que realiza el laboratorio de Normas y Control de Medicamentos, por medio de la entrevista se indica que la institución está distribuida en unidades de control de la siguiente forma: unidad de precalificación y auditoría de los proveedores bajo ficha técnica, unidad de análisis químico farmacéutico al ingreso, unidad de bioanálisis; área para realizar pruebas de endotoxinas y esterilidad para medicamentos de origen biológico y biotecnológico, coordinación externa de la evaluación de calidad postdistribución y por último, la unidad técnica de análisis de calidad y estabilidad. (Ver tabla #9)

Según la información recopilada en las entrevistas a profesionales del LNCM, el control por el cual se rigen se divide en tres partes: evaluación preclínica, análisis al ingreso y vigilancia post distribución como unidad accesoria.

En primer lugar se señala la necesidad de realizar análisis de las muestras de compra y verificación de las buenas prácticas de manufactura (BPM), para evitar eventos fortuitos o factores que disminuyan la calidad del producto, la seguridad para el paciente y mantener procesos de aseguramiento de la calidad para garantizar lo que el fabricante describe que es para ser distribuido y liberado tras cumplir con las especificaciones de compra que se detallan en un documento validado de la institución y que contempla toda la documentación oficial que cada laboratorio debe cumplir, basado internacionalmente en USP o BP; el laboratorio ofertante indica bajo qué normas farmacopeicas se rige su producto. (Ver tabla #11)

Además, de acuerdo con los entrevistados se señala la necesidad de gestión y control de la calidad que le otorga propiedades fundamentadas en resultados de los análisis referentes a los medicamentos inscritos y seleccionados en la CCSS, por el departamento de farmacoeconomía y departamento de farmacovigilancia en el Ministerio de Salud, quienes establecen relación y comunicación interna con el laboratorio para vigilar de forma conjunta los medicamentos disponibles actualmente en el país. Ver p:(108-109)

Los análisis de estabilidad serán otorgados por parte del proveedor o persona responsable que ha inscrito un producto en el mercado nacional y es verificado por el MINSA durante la evaluación del postulante, en este caso las insulinas.

Según la información obtenida durante la entrevista señalada, en el caso de la insulina se basan y definen las especificaciones internas de trabajo guiados bajo una ficha técnica propia, apegados a los procedimientos analíticos de las farmacopeas. Los profesionales entrevistados describen que la normativa que siguen en principio es: la inscripción en el ministerio, seguido de esto, pueden ser precalificados en la CCSS y evaluados en calidad tras la declaración técnica que el laboratorio productor señale por USP, BP o ambas; procedimiento o método interno que utilizan para calificar y realizar ensayos a su producto y el estándar para el análisis de sus muestras. El AMTC (área de medicamentos y terapéutica

clínica) enlista los fármacos que se encuentran en la LOM (lista oficial de medicamentos).
Ver p:105

Las especificaciones que debe cumplir un proveedor están descritas en cada ficha técnica que firma y valida el equipo fármaco-epidemiológico de la CCSS, esta comisión de expertos en Farmacia construyen las normas de calidad específicas para las insulinas disponibles (ver tabla 11) de resultados y a partir de ahí el Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos (LNCM) asegura, verifica, vigila los lotes que son obtenidos por la institución pública, entidad formalmente responsable según el artículo 6577 como órgano de carácter oficial, responsable a nivel público del aseguramiento de la calidad;

El laboratorio se encuentra inscrito también en la Organización Panamericana de la salud (OPS) y a su vez en la Organización Mundial de la Salud (OMS); a nivel privado (LAYAFA, quien inscribe y registra documentalmente vigilando el primer lote de comercialización de un producto. Estas dos figuras reconocidas informan cualquier evento extraño en la calidad de los productos que se inscriben en el Ministerio de Salud (CCSS, 2020).

Un estudio realizado por una revista médica en 1996 por Salazar & Mayorga evaluó la calidad del laboratorio para el aseguramiento de la calidad de medicamentos inyectables suplidos por la CCSS y se determinó que las presentaciones de aplicación parenteral son de uso crítico y su control requiere análisis por medio de pruebas que involucran procesos complejos y demandan tiempo en el muestreo aleatorio.

Las especificaciones con las que deben cumplir se señalan: ser estériles, apirogénicos y sin impurezas físicas tales como partículas, fibras, pelusas y otros materiales extraños. Por otro lado, se desarrollan programas de evaluación de la calidad, los cuales verifican la aplicación de las normas de Buenas Prácticas de Manufactura, verificación de resultados analíticos, capacitación de personal; y el de vigilancia de la estabilidad de los medicamentos.

Se informa en la entrevista que el lote debidamente identificado deberá ser precalificado y cumplir con un proceso de análisis e inspección, muestreos aleatorios representativos que den resultados o parámetros de confianza y pueden ser analizados contra

las certificaciones y estudios del postulante para compra, además existen controles de vigilancia post distribución y reportes de fallas farmacéuticas que eventualmente representarían una investigación del producto para determinar si es un aspecto menor o crítico en el posible lote al cual corresponda la muestra. (Ver pp:105-106)

La base de realizar ensayos y análisis farmacopeicos es garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos; los profesionales entrevistados describen estos tres puntos como una sola especificación, por lo que no se puede ofrecer una de ellas sin garantizar los otros dos consecuentes. La calidad se relaciona con el cumplimiento de las especificaciones técnicas del producto, además de seguridad para quien lo utiliza y una garantía sobre la eficacia terapéutica tras procesos de valoración del medicamento; es decir, la verificación de la cantidad del principio activo que se requiere para obtener el efecto deseado que debe contener la muestra y que dice que contiene. En este caso, para lograr el efecto hipoglucemiante que se atribuye a las insulinas y sus análogos. (Ver p:105)

Como se evidencia en los resultados (ver tabla 10), las insulinas adquiridas por el sistema público de salud costarricense son provenientes del laboratorio Novo Nordisk y distribuidoras. Las insulinas de los últimos dos años en la CCSS (insulina regular y NPH, Glargina y Lispro) se adquieren y se someten a las pruebas ya señaladas (ver tabla 13); el laboratorio LNCM establece relación con el laboratorio Clodomiro Picado para realizar pruebas de identificación de la muestra, cuantificación y análisis de la presencia de sustancias no relacionadas o tóxicas, las insulinas además se analizan en la unidad de bioanálisis para la prueba de endotoxinas (presencia de bacterias o cadáveres de bacterias), esterilización (cantidad mínima de microorganismos) y pH de las muestras.

La prueba de endotoxinas agrega seguridad en el proceso analítico y evaluativo de las insulinas; así se describe por parte de los profesionales entrevistados. El equipo debe ser estéril y se deben despirogenar los materiales mediante un proceso validado a 25 grados 30 min, los aparatos que se empleen en el proceso deben estar libres de endotoxinas para que esto no interfiera en el análisis.

El estudio se realiza a partir de amebocitos (glóbulos blancos) del cangrejo herradura (*Limulus polyphemus* o *Tachypleus tridentatus*). Se produce una reacción del lisado de

amebocito con algunos β -glucanos. Además de las endotoxinas puede haber preparaciones que no reaccionen a los glucanos. También se realiza la Prueba de agua para endotoxinas bacterianas (BET). (USP N38, 2020)

Para el procedimiento se debe preparar una solución estándar de endotoxina a partir de una norma de referencia de endotoxina que se ha calibrado según la norma internacional actual de la OMS para la endotoxina; se expresa en Unidades de Endotoxina (UE) y se mezcla vigorosamente esta solución estándar, se preparan las diluciones en serie apropiadas de la solución de endotoxina estándar, utilizando agua para BET. (Ver p:106)

Es necesario evitar la pérdida de actividad por adsorción de las diluciones preparadas. Las soluciones de muestra disuelven o diluyen los medicamentos con agua para BET, en caso necesario, se ajusta el pH de la solución por examinar de modo que el pH de la mezcla del lesado y la solución de muestras se encuentren dentro del rango de pH especificado por el fabricante, normalmente está en 6.0–8.0 (USP N38, 2020)

Cooper & Williams (2007) describen diferentes eventos posibles para inyectables donde no se realizó la prueba de endotoxina; reportados casos de meningitis aséptica, presencia de pirógenos en las presentaciones de los medicamentos, presencia de endotoxinas en el vial de suero glucosado en niños, casos de peritonitis aséptica por presencia de péptidoglucano en productos para diálisis, contaminación de las soluciones y una última registrada en el año 2010 por esta misma causa dichos análisis reportaron incluso casos de fallecimiento.

La prueba de endotoxinas de bacterias detecta la presencia de este microorganismo por contaminación en el proceso de producción, que pueden romperse y quedar restos de bacterias cuyas membranas podrían desarrollar pirosis y ser mortal en pacientes pediátricos. Esta prueba demuestra la cantidad mínima o ninguna de endotoxinas en el producto, el reactivo utilizado es una proteína derivada de cangrejo de la herradura que en presencia de la membrana con la endotoxina (ED) o la LPS (lipopolisacárido) da como resultado la formación de un coágulo en el tubo de la reacción, evidenciando la presencia de partículas; esta máxima dilución válida se realiza en un periodo de tiempo establecido a 37 grados, simulando condiciones de temperatura corporal y se considera la presencia de endotoxinas

no permitidas apegadas a las especificaciones de la USP vigente así descrito por los profesionales.

Los profesionales de salud describen de forma general el análisis de esterilidad; se hace la toma de 20 unidades para un muestreo aleatorio, señalando la condición en la que se ingresa el lote por medio de un sistema interno, se trabaja con base en el límite permitido según USP, se trabajan las muestras; en el caso de la NPH ,por ser suspensión, se procesa mediante ajustes de pH con un *buffer* y se aclara, se realizan lavados con fosfatos para eliminar impurezas y mantener la calidad y se filtra y se recorta la membrana en dos secciones para realizar un cultivo en tripticasa y otro en tioglicolato (enzima que permite crecimiento de bacterias aerobias y anaerobias) en una temperatura adecuada durante catorce días con controles adecuados para mantener la presencia en caso de que existiera en el LNCM. (ver pp:110-111)

Posterior al tiempo establecido se observa si la muestra presenta algún cambio, una turbidez y si hay presencia de microorganismos, esto para todos los productos administrados por vía parenteral y que debe dar un resultado “ausente de microorganismos”, de seguridad para la liberación del lote. El procedimiento farmacopeico no es un diseño creado para garantizar que un lote de producto es estéril o ha sido esterilizado. Esto se logra principalmente mediante la validación del proceso de esterilización o de los procedimientos de procesamiento aséptico, así lo mencionó uno de los profesionales del laboratorio durante la entrevista.

El ensayo se aplica a sustancias o preparaciones que, según la Farmacopea, deben ser estériles y mostrar un resultado positivo que indique que no hay presencia de ningún microorganismo contaminante en la muestra examinada bajo condiciones de análisis apropiados; es decir posee un resultado conforme tal como se describe el medicamento. La prueba de esterilidad se lleva a cabo en condiciones asépticas. Para alcanzar estas condiciones, el entorno de prueba debe adaptarse a la forma en que se realiza la prueba de esterilidad y evitar la contaminación mediante la supervisión periódica, muestreo de la zona de trabajo y mediante la realización de los controles adecuados en el ensayo (USP N38, 2020).

Los medios para el examen pueden ser preparados o por medios que cumplan con los requisitos de la Prueba de Promoción del Crecimiento de Aerobes, Anaerobios y Hongos. El pH después de la esterilización es: 7.1 ± 0.2 . La muestra que se analiza se encuba mediante la preparación del cultivo, y seguido es examinada tras los 14 días y después no menos de 4 días que se especifican. Se busca evidenciar el crecimiento microbiano. Si no se encuentra evidencia de crecimiento microbiano, el producto por examinar cumple con la prueba de esterilidad (USP N38, 2020).

Si se encuentran resultados de crecimiento microbiano o turbidez y un cultivo con cantidades superiores al límite permitido en un análisis evaluativo, no cumple con la prueba de esterilidad, a menos que pueda demostrarse claramente que el criterio o procedimiento utilizado no era válido para las causas no relacionadas con el producto que se examina por medio de los datos utilizados en la prueba, la técnica de análisis dada o que el material presente una falla.

De ser así, en este caso se repite con el mismo número de unidades que en la prueba original. Si no se encuentra evidencia de crecimiento microbiano en la prueba repetida, el producto examinado cumple con la prueba de esterilidad. Si el crecimiento microbiano se encuentra en la prueba repetida, el producto examinado no cumple con la prueba (USP N38, 2020).

La mayoría de rechazos, según el Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos, se relaciona con las pruebas organolépticas o por medio de la inspección u observación de partículas visibles y subvisibles; este segundo se realiza tomando la ampolla en un panel negro y otro panel blanco con una agitación de la muestra durante unos cinco segundos para de seguido observar si existe o se evidencia algún componente extraño, partículas oscuras que no sean usuales, si no se ven se dice que el producto se encuentra “libre de partículas” y si es inconforme se inicia un proceso investigativo de pruebas que asegure los resultados a través de los sistemas utilizados por el laboratorio de la CCSS.

Según USP N38 (2020), todos estos tipos de partículas pueden detectarse y contarse en el método de prueba descrito en el capítulo 787. Además, para los métodos de oscurecimiento de la luz (LO), las burbujas de gas se cuentan comúnmente durante las

pruebas de partículas. Para la determinación de partículas subvisibles en inyecciones de proteínas terapéuticas, la prueba de recuento de partículas de oscurecimiento de la luz es el método preferido y puede ser necesario verificar el método para garantizar la idoneidad de los procedimientos de manipulación de muestras y el rendimiento del método para cada medicamento, en este caso las insulinas y sus análogos.

El Reglamento Técnico Centroamericano 11.43.47.07 (RTCA) señala sobre productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano y verificación de la calidad y dicta también las pruebas físicas, químicas y microbiológicas que se les deben realizar a los productos según forma farmacéutica. Se describen entonces para suspensiones inyectables: Características organolépticas, Volumen en envase pH, Identificación de (los) principio(s) activo(s) valoración, potencia, concentración o actividad del (o los) principio(s) activo(s), Impurezas: productos de degradación o sustancias relacionadas, Uniformidad de Unidades de Dosificación Esterilidad, Endotoxinas bacterianas (solo en inyectables).

Es necesario para un producto medicamentoso especificar y exigir su calidad total, control de sistema y validaciones de agua para inyección, procesos de validación del equipo. Las especificaciones deben dar un resultado “conforme” bajo procesos de muestreo, revisión de la etiqueta y producto a granel. La industria señala que la calidad no se asegura con la comprobación de los criterios de aceptación establecidos para el producto final, sino que además de este, es necesario un sistema de aseguramiento de calidad que abarque todos los pasos del proceso productivo.

La validación, o sea, la evidencia documentada de que un proceso “hace lo que aparenta hacer” constituye la base de dicho sistema (Rodríguez, Shelton & Trifonova, 2000). Las pruebas descritas anteriormente y especificadas por la farmacopea se relacionan con la seguridad del producto (endotoxinas, esterilidad y partículas visibles y subvisibles), ya que la presencia de microorganismos, organismos tóxicos (cadáveres de bacterias que producen endotoxinas) o partículas extrañas en un medicamento pueden terminar en un evento fortuito que incluso puede provocar la muerte de muchos pacientes.

Cuando la producción de un medicamento en una casa farmacéutica por alguna razón evade los análisis y no evalúa que el medicamento no se encuentre contaminado por alguna

sustancia externa al proceso que puede no haber sido controlada o haber ocurrido por un error humano en el procedimiento, incluso por falsificación del producto, pone en riesgo la salud de muchos; sin embargo, esta causa puede no ser tan reproducible por la complejidad de elaboración.

Es de suma importancia que la seguridad del medicamento se mantenga estable durante todas las etapas de distribución, así como la educación también del paciente para almacenar y controlar realmente la temperatura y las condiciones de uso para el fármaco.

Las insulinas son una forma farmacéutica sumamente controlada y su eficacia no está solamente asociada a pruebas internas del laboratorio. Las insulinas y los análogos de insulina, imitan la insulina endógena que no se produce en pacientes diabéticos o que se produce de forma ineficiente o por razones genéticas, por ello el pH mediante el cual se mantienen debe ser semejante al que se encuentra en el organismo, o sea un pH fisiológico, esto fue así descrito en el proceso de recolección de datos durante la entrevista.

El uso de insulinas está totalmente relacionado con una actividad biológica bien definida, por otro lado, de carácter biotecnológico que además puede ser medido y valorado, las pruebas de potencia deben formar parte de los estudios de estabilidad. También en su estudio se refleja que para los productos en los cuales los componentes activos son típicamente proteínas o polipéptidos, la conservación de la conformación molecular, la actividad biológica va a depender tanto de fuerzas no covalentes como de fuerzas covalentes que intervienen en dicha estructura.

Se deberá, por ello, tener en cuenta de manera crítica aquellas condiciones externas que puedan afectar la potencia, la pureza, la eficacia y la calidad del producto de estas características. Un estudio de varios productos de insulina cristalina, mediante un ciclo de congelación durante 45 horas, seguido de una descongelación lenta a 21 °C o descongelación rápida en un baño de agua a 37 °C no dio lugar a una pérdida de la potencia, sin embargo, el microscópico reveló agregación de partículas y algunos daños en el cristal que se habían producido (Cortez, 2016).

Siendo así, también se describe por parte del Comité Central de Farmacoterapia y la Dirección de Farmacoepidemiología de la Caja Costarricense de Seguro Social que todos los proveedores de medicamentos biológicos y biotecnológicos que requieran precalificarse u ofertar sus productos a la institución deberán presentar la certificación de registro en países como Estados Unidos (FDA), Canadá (HealthCanada); Suiza (Swissmedic) y países europeos para reconocimiento mutuo del medicamento y cumplir con las especificaciones de calidad establecidas oficialmente en el documento formal correspondiente.

Los profesionales entrevistados del LNCM describen no solo la calidad de producto al ingreso y durante las pruebas, sino el proceso y control de los lotes que ingresan postdistribución, verificando la estabilidad del medicamento, el certificado de análisis de la casa farmacéutica, el control de la temperatura dentro y fuera de los almacenes, los reportes de control de vigilancia postdistribución o farmacovigilancia, así como la clínica de eventos adversos que atenten contra la seguridad del paciente, análisis de los estándares de calidad por parte de la comisión decretada en el país, certificados de precalificación, garantía de profesionales a cargo inscritos en el colegio de farmacéuticos, registros sanitarios en el Ministerio de Salud y por consiguiente, certificados de BPM (buenas prácticas de manufactura), que garanticen desde este punto la calidad en el medicamento.

Unidad de Análisis – Objetivo 3

Se recolectó evidencia clínica sobre la seguridad y eficacia de las insulino terapias utilizadas en Costa Rica que revela la similitud entre la percepción de los profesionales entrevistados en cuanto al uso y recomendación de las insulinas convencionales y los análogos de insulina.

La mayoría de estudios en insulinas de acción prolongada muestran la no inferioridad en cuanto a eficacia entre la NPH y las novedosas insulinas, para concluir que son igualmente eficaces, además de identificar resultados beneficiosos en la disminución de efectos adversos y ganancia de peso en los pacientes diabéticos. (Ver tabla #13)

Los estudios de seguridad, según Riddle (2008). mostraron mayores efectos benéficos en comparación con la insulina NPH, para los análogos de insulina. Entre estos beneficios se

muestra, a partir de los resultados comparativos en una cantidad considerable de pacientes, que se identificaron menores episodios de hipoglucemia, mejor control metabólico, mejor calidad de vida y menor número de complicaciones tardías. (Ver tabla #14)

Sin embargo, estos beneficios teóricos no han sido comprobados irrevocablemente en todos los análisis y los resultados de los estudios comparativos entre los análogos de insulina de acción prolongada e insulina NPH de acción intermedia hasta ahora son variables (Rodríguez & Michahelles, 2018).

En efecto, los resultados que se observan sobre la percepción de las insulinas convencionales y sus análogos se relacionan con las evidencias clínicas y ensayos sobre seguridad y eficacia (ver tabla 13). Las características y propiedades que se le indican a los análogos de insulina durante la entrevista concuerdan con la evidencia científica que les da un perfil farmacocinético más estable, con menor tiempo de absorción y eliminación, así como menor cantidad de reportes hipoglucémicos respecto a NPH e insulina regular.

El uso de insulina NPH e insulina regular es en Costa Rica una práctica regular y continua. Se puede observar el resultado en la figura 25, ya expuesto anteriormente. Los profesionales en el sector público señalaron en algunos casos solo contar con las insulino terapias convencionales, ya que no hay otras opciones disponibles en la primera línea que agreguen mayor seguridad a sus posibles esquemas de trabajo.

El sector privado en cambio indicó que en algunas ocasiones las insulinas convencionales no han logrado objetivos en cuanto a la reducción de hemoglobina glicosilada y disminución de los eventos riesgosos de hipoglicemia que se le atribuyen a la NPH y la insulina regular por su comportamiento no tan semejante a la secreción fisiológica de la insulina humana basal y prandial secretada por el páncreas en los distintos tiempos del día; característica que le atribuye con mayor exactitud a los análogos de insulina por su adición o cambios proteicos y cambios de dirección en su estructura que dan como resultado un comportamiento plasmático diferente y de mejor respuesta en los pacientes.

Según Arizmendi, Pertuz, Colmenares, Hoyos & Palomo (2012), el manejo con insulina está indicado en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2 que no se controlen con dieta.

Las insulinas más utilizadas son las de acción rápida, entre ellas, la insulina Lispro y la Aspart. La insulina Lispro (duración de 3-5 h) disminuye los niveles de hemoglobina glicosilada A1C en el parto y es la que menos atraviesa la placenta.

La insulina Aspart es un análogo de la insulina de rápida acción, que ha sido estudiada y comparada con la insulina Lispro en gestante diabética tipo 1, encontrándose mayor control postprandial y menor hipoglicemia nocturna. La insulina NPH es el análogo de insulina de acción intermedia, que se adiciona a la insulina de acción rápida durante el embarazo para mantener el requerimiento basal diario de insulina, porque los otros análogos de larga duración no han sido estudiados durante el embarazo.

Glargina 100 U/ml (Gla-100) fue el primer análogo de insulina basal y ha demostrado mejorías en el perfil farmacocinético y farmacodinámico en comparación con la insulina NPH, con mayor duración de acción, curvas de acción menos pronunciadas, resultantes en menor riesgo de hipoglucemia y perfil de seguridad cardiovascular, demostrados en el estudio clínico ORIGIN con 12 537 pacientes, siendo en la actualidad el tratamiento insulínico de referencia.

Sin embargo, recientemente se han desarrollado insulinas basales de segunda generación (Glargina 300 U/ml, Degludec) con el fin de alcanzar un perfil más cercano a la insulina endógena, distribución más homogénea, duración de acción mayor a 24 horas, menor variabilidad en su efecto hipoglucemiante y menor riesgo de hipoglucemias

Para las presentaciones de insulina Glargina 100 U / ml y Glargina 300 U/ml se desarrolló un estudio clínico en fase III para evaluar la eficacia y seguridad como principal objetivo por medio de diferentes poblaciones clínicamente reconocidas bajo perfiles y posologías designadas a través del tiempo en diferentes etapas de desarrollo de la enfermedad, tres estudios en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un estudio en pacientes con diabetes mellitus tipo 1; todos elegidos de forma aleatoria, y una indicación diaria de la dosis de insulina, en los pacientes con diabetes tipo 2 la dosis se administró por la noche, mientras que en pacientes con diabetes tipo 1 se alteraron dosis de día y noche.

El esquema utilizado fue el *treat to target*, y su objetivo, presentar glucemias en ayuno entre 80-100 mg/dl, realizando ajustes de las dosis en función de las glicemias diarias de control, el periodo inicial fue llamado titulación (8 semanas). Se evaluó el cambio de la hemoglobina glicosilada, su valor basal respecto al porcentaje teórico < 7%, episodios hipoglucémicos en la madrugada o eventos al menos una vez durante el día menores a 70 mg/dl por dosis administradas de insulina, variaciones de pesos y efectos adversos.

En otro ensayo, se determinaron inclusiones del tipo de insulina y las unidades de insulina administrada con la indicación del uso de metformina en tres de los cuatro estudios, excluyendo el uso de otro tipo de insulina premezclada, ADO (no metformina) en los últimos tres meses. Retinopatía proliferativa o inestable o enfermedad cardíaca, renal o hepática significativa durante un periodo prolongado de seis meses.

Para el primer análisis, una reducción de 10% del riesgo absoluto y de un 21% de riesgo menos de experimentar eventos nocturnos de hipoglicemia desde la semana 9 y hasta el mes 6 del estudio. La reducción del riesgo se observó a lo largo de todo el estudio e incluso fue mayor durante las primeras 8 semanas del tratamiento, correspondiente al período de titulación y una menor incidencia de los eventos durante esos meses, según el segundo y el tercer estudio; la presentación de Glargina 300 U/ml dio un perfil con mayor eficacia seguridad entre las dos muestras analizadas.

Ambas insulinas presentaron un descenso de HbA1c en los grupos de tratamiento. El porcentaje de descenso de glicemias es similar en los pacientes. El porcentaje de pacientes que alcanzaron el objetivo de HbA1c < 7%, 36.2% con Gla-300 y 35.5% con Gla-100, el porcentaje relativo fue mayor en una la presentación de Glargina -300, los eventos nocturnos representaron un 3,06 %. También se probó la eficacia en función del tiempo de administración, en algunos pacientes se mantuvo la dosis fija y en otros la variación llegó a un periodo de 24 horas +/- 3 para ser aplicadas en horarios más flexibles y no se identificó un cambio significativo en los niveles de hemoglobina glicosilada para las dos presentaciones en estudio.

Así mismo, la información obtenida por parte de los profesionales demostró también similitud en percepción en la mayor parte de los entrevistados. En cuanto a eficacia sobre la

insulina NPH e insulina regular se evidencia en los estudios y monoterapias y terapias duales o con adición de medicamentos orales su acción hipoglucemiante para el manejo de pacientes insulino dependientes o con un descontrol elevado en la mayor parte del tiempo como lo realizan los análogos de insulina.

La información descrita también se puede observar en la evidencia recolectada sobre las insulinas convencionales y sus análogos en las tablas 13 y 14, en cambio, si bien se dijo que son todas eficaces, también se observó la no conformidad por parte de los entrevistados en cuanto a seguridad, hecho que se describe igualmente en los ensayos y estudios de seguridad y eficacia.

Un estudio sobre la insulina Glargina como un análogo de insulina humana de acción prolongada fabricado por tecnología de ADN recombinante en *Pichia pastoris*, determina que tiene características fisicoquímicas y propiedades biológicas similares a las de la insulina Glargina de referencia de origen estadounidense y de la Estados Unidos 100U/ml, con una dosis de 0,4 U/kg que demuestra bioequivalencia farmacodinámica y farmacocinética a 0,4 U/kg de insulina Glargina de referencia de origen europeo y estadounidense 100U/ml en un estudio aleatorio, doble ciego, fase I, realizado en 113 adultos con diabetes mellitus tipo 1. El diseño de cruce a tres vías de este estudio las describió como biosimilares. Riddle *et al.* (2008)

De acuerdo con Riddle *et al.* (2008), los resultados del ensayo aleatorio de etiqueta abierta entre Glargina y NPH, durante 24 semanas en 756 pacientes para el primer tratamiento para la diabetes y NPH en 2003 con una ($A1C \geq 7$, 5%) para ambos subtipos de diabetes, los intervalos de valoración varían de insulina a insulina.

Los pacientes en cualquier ensayo de tratamiento a objetivo dado deben alcanzar en última instancia un nivel similar de control glucémico. Se describen los resultados clave y las implicaciones clínicas de los estudios representativos en uno o dos agentes orales. Los pacientes recibieron Glargina o NPH una vez al día con un objetivo claro en la reducción en los niveles glicémicos. Al final del estudio, los niveles de hemoglobina glicosilada fueron comparables entre los grupos de Glargina y NPH.

El 60% mejoró sus niveles de glucosa en sangre con una $A1C \leq 7\%$ sin hipoglucemia nocturna documentada [$\leq 3.99 \text{ mmol/l}$ ($\leq 72 \text{ mg/dl}$)] en el grupo de insulina Glargina que en el grupo NPH (33.2 vs. 26.7%, $p < 0.05$). Además, la tasa general de hipoglucemia sintomática fue un 21% menor en el Glargina, la tasa de hipoglucemia nocturna fue un 42% menor con Glargina, Es decir, Glargina lo hizo con menos hipoglucemia en comparación con la NPH. De hecho, aquellos tratados con Glargina eran más propensos a alcanzar el objetivo A1C establecido por la ADA sin experimentar hipoglucemia nocturna.

Un ensayo de no inferioridad de 26 semanas de tratar a objetivo comparó la eficacia y la seguridad de la terapia de basal-bolus con Detemir y Aspart versus Glargina y Aspart, que evaluó el diseño del estudio específico. Este se consideró no inferior si el límite superior del intervalo de confianza en 95% y una diferencia en hbA_{1c} fuera $< 0,4$.

Se observaron resultados de disminución en el perfil de hemoglobina glicosilada significativos desde el inicio; Detemir no era inferior a la Glargina en la reducción de hbA_{1c} media. Además, los pacientes tratados con Detemir ganaron significativamente menos peso que los pacientes tratados con Glargina. El riesgo de hipoglucemia fue comparable entre los grupos (Raskin, 2009).

Se señala el uso de insulinas para el tratamiento adecuado de la diabetes mellitus tipo I con insulinas que se ajusten lo más posible a la secreción fisiológica pancreática. Existen diversos tipos de insulinas comercializadas que se diferencian en función de su perfil de acción en: rápidas, cortas, intermedias y prolongadas, así como sus posibles mezclas. (ver tabla #13)

Dicho perfil de acción varía de una persona a otra, incluso puede variar en la misma persona según la zona donde se inyecta y la cantidad de insulina administrada. Las nuevas insulinas basales buscan conseguir una mayor flexibilidad horaria y un efecto más plano y estable, logrando un control glucémico más adecuado y con una reducción de los casos de hipoglucemia, reacción adversa que se produce por error de dosificación o administración inadecuada en el momento de la inyección (Santamaría, 2016).

Los análogos de insulina basal tienen mucho mejores perfiles de eficacia y seguridad y mayor satisfacción del paciente sobre la insulina NPH en pacientes con DM1, los cuales, en general,

presentaron en ensayos realizados en los análogos de insulina basal de acción prolongada menos episodios de hipoglucemia en comparación con el uso de insulina NPH, lo anterior descrito es respaldado por los profesionales entrevistados sobre la eficacia y seguridad de la insulina y sus análogos de insulina. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)

La sustitución de las insulinas convencionales su uso en la mayoría de las opiniones que se dieron según la entrevista por análogos de la insulina humana como Glargina (acción intermedia) y lispro (análogo de insulina prandial). Igualmente la información científica señala que las terapias de insulina regular e insulina NPH son remplazadas con análogos de insulina de acción prolongada como glargina y aspart. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012)

La insulina glargina fue el primer análogo de insulina basal, que evidenció mejoras en el perfil farmacocinético y mejor comportamiento plasmático con respecto a la NPH. (Bejarano, Almarza & Veloza, 2012), así también es descrito por la opinión de los profesionales en el sector privado que en función de los esquemas y pacientes realizan intercambios basados en la repuesta positiva por parte de los paciente. Otros autores mencionan que la insulina glargina presenta una menor variabilidad en pacientes tratados con insulina Detemir. (Rodríguez & Michahelles, 2018)

Un metaanálisis de ensayos que prueban la insulina de acción prolongada de primera generación en los análogos versus insulina NPH demostró una reducción en el riesgo de episodios hipoglucémicos nocturnos y en el nivel de HbA1c de los pacientes. Otro metaanálisis confirmó estos resultados y también indicó un menor aumento de peso en pacientes tratados con análogos de insulina frente a los de insulina NPH (Janež, Guja, Mitrakou, Lalic, Tankova, Czupryniak & Smircic, 2020).

Numerosos estudios han demostrado la mayor eficacia de la insulina Aspart respecto a la insulina regular en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo II, mejores niveles de

glucemia postprandial y hemoglobina glucosilada (HbA1c), así como menor riesgo de hipoglucemias nocturnas. Esta mejoría se observó tanto a corto como a largo plazo, y tanto asociada a insulina NPH como a análogos de insulina de acción prolongada. También se ha asociado el uso de insulina Aspart a una mayor satisfacción por parte de los pacientes. Ello se debe, en gran parte, a la mayor flexibilidad que ofrece esta insulina, ya que, a diferencia de la insulina regular que debe administrarse 15-30 min antes de la ingesta, la insulina Aspart puede administrarse inmediatamente antes de la ingesta (Pérez & Miñambres, 2012).

La adherencia terapéutica fue considerada por parte de los y las entrevistadas como un punto importancia entre las insulinas convencionales y los análogos de insulinas relacionados con las dosis y los ajustes que el médico indique, la aplicación oportuna que controle sus niveles de glucosa justo a la hora de ingerir alimentos. Esto también se relacionó con la evidencia de seguridad y eficacia aquí descrita para las insulinas de acción rápida; igualmente en los resultados observados en el control glucémico por medio de ensayos clínicos en los pacientes con nuevas alternativas de terapia, esquemas y control terapéutico.

Los endocrinos que fueron parte de la entrevista interiorizaron sobre las características farmacocinéticas que permiten cambios de absorción, acción y eliminación en el organismo. La variabilidad de las insulinas convencionales se consideró mayor a la respuesta que generan los análogos de insulinas, que además puede, en efecto, presentar diferencias entre los pacientes y su condición de salud de específica durante la administración, los cambios estructurales de la secuencia tienen relación con la farmacocinética del medicamento, esta característica fue descrita en mayor proporción por los endocrinos entrevistados (Ver tabla #12)

Las investigaciones realizadas anteriormente sobre la glargina y la NPH describen una duración mayor de acción sin picos en el tiempo. Estas diferencias farmacocinéticas parecen traducirse en una mejora en la pauta de administración del medicamento, en uno o dos tiempos de administración, niveles plasmáticos más homogéneos y disminución teórica del riesgo de hipoglucemia durante la noche.

Según, Bejarano, Almarza & Veloza, (2012) Glargina presentó una buena respuesta en el control glicémico, reduce el riesgo de hipoglicemia nocturna y una menor ganancia de peso en comparación con regímenes de NPH, por otro lado se evidenció según el análisis mejorías en cuanto a la HbA1c.

Por último, según (Giraldo & Moreno, 2018) se ha evidenciado una replicación fisiológica de la insulina endógena y una mayor variabilidad para la NPH en el paciente, los análogos de insulina de acción prolongada, Glargina y Detemir, reproducen con más precisión el perfil fisiológico de la insulina basal que no se logra igualmente con la insulina NPH, más prolongados, planos y constantes, mejorando mucho la terapia con insulina desde su introducción para los pacientes diabéticos, se indicó que aunque su costo es más elevado, los ensayos demuestran mayor eficacia y seguridad. (ver tablas 12-14)

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Existe una preferencia sobre los nuevos análogos de insulina en términos de seguridad por parte de los profesionales entrevistados, mientras que el aspecto de eficacia no muestra mayor preferencia entre las distintas alternativas de insulina.

El LNCM en la Caja Costarricense de Seguro Social enfoca sus evaluaciones de calidad y seguridad en los parámetros de: pruebas organolépticas, valoración, pH, identificación por HPLC y énfasis en la seguridad respecto a esterilidad, endotoxinas, partículas visibles y subvisibles.

La percepción de los médicos y las evidencias científicas sobre seguridad y eficacia de las insulinoterapias poseen similitudes en cuanto a las observaciones descritas en la entrevista y los estudios clínicos que hacen referencia a una mejora por parte de los análogos de insulinas en aspectos relacionados a mejores perfiles farmacocinéticos, mejor control de la glucosa plasmática en función del tiempo, tiempos de acción que asemejan la secreción de insulina fisiológica, mayor adherencia terapéutica y menor reporte y aparición de efectos adversos.

Recomendaciones

A los profesionales de la salud

Se recomienda a los profesionales en general la búsqueda continua de la evidencia clínica y química que existe en los medicamentos, que actualmente permite por biotecnología la mejora de los medicamentos utilizados y la educación constante en temas de salud pública.

A los estudiantes de Farmacia

A los estudiantes de la carrera de Farmacia se les recomienda realizar investigaciones sobre la farmacovigilancia y la farmacoepidemiología que estable la lista de medicamentos utilizados en la Caja Costarricense de Seguro Social

A la Universidad Internacional de las Américas

Realizar convenios para realizar análisis químicos cuando un estudiante así lo requiera, para promover el avance y la investigación.

Al Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos

Elaborar artículos de carácter científico que permita a los profesionales observar de manera descriptiva, confiable y segura los procesos y retomar evaluaciones sobre eficacia de los medicamentos en forma conjunta con el Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social.

A los médicos y farmacéuticos

Se les recomienda que evidencien la falla o evento fortuito a los encargados del control y uso de medicamentos en el tratamiento de cualquier enfermedad, ya que esto promueve la investigación y la dirección para hacerlo.

A los docentes en general

A los docentes de Farmacia, la búsqueda de espacios para la demostración y relación que existe desde un inicio en la carrera entre las moléculas que componen un principio activo, sus propiedades fisicoquímicas, los eventos adversos y el mecanismo de acción de los medicamentos, para comprender las patologías en conjunto así como reforzar los conceptos sobre señalización y respuesta fármaco –receptor y diferenciación clínica entre los pacientes.

Bibliografía

- Antúnez, S. (2014). *Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilares*. Libro blanco.
- Almaguer, Am, Soca, P., Mariño, A., Oliveros, R. (2012) Actualización de la diabetes; *Rev Médica* vol. (16).
- Almada, F., Cobas, R., Negrato, C., Gómez. M., Átala, S. (2015) Double-diabetes in a real-world sample of 2, 711 individuals: associated with insulin treatment or part of the heterogeneity of type 1 diabetes? ; *Rev BioMet Central* V (2).
- Arizmendi, J., Pertuz, V., Colmenares, A., Hoyos, D. & Palomo, T. (2012). Diabetes gestacional y complicaciones neonatales. *Revista Med de la Facultad de Medicina*, 20(2), 4.
- Ballen, Y. (2017). *Caracterización de eventos adversos y problemas relacionados con insulina reportados en Bogotá; Colombia*.
- Bejarano, R., Almarza, J. & Veloza, N. (2012). Análogos de insulina: relevancia clínica y perspectivas futuras. *Revista Facultad de Medicina* [Revista en Internet], 60(4), 333-341.
- Carvajal, P. (2017). *Barreras para la insulinización del paciente con diabetes tipo 2*. Universidad de Costa Rica.
- Chatterjee, S., Davies, M. & Tarigopula, G. (2017). Pharmacological control of blood sugar. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 18(10), 532-534.
- Cortez Santos, W. (2016). *Valoración biológica de la insulina cristalina adicionada a las mezclas de nutrición parenteral total en la unidad de mezclas del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de ESSALUD-Lima*.

- Dengo, D. (2013). *Caracterización de las interconsultas recibidas en el programa de atención farmacéutica en pacientes con enfermedades crónicas del hospital San Juan de Dios*. Universidad de Costa Rica.
- Wishart, D., Feunang, D., Guo, C., Marcu, A., Grant, J. & Assempour, N. (2018). *DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018*. *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.
- Fernández, B. (2010) Epidemiología de diabetes en Costa Rica; *Rev: Science Direct* vol. (26)2: 92.
- Garber, J. (2014) *Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts*; v (1) 16: 193–205.
- Grández, N., Lay, E. & Hurtado, H. (2013). Características clínicas y factores asociados a morbilidad intrahospitalaria en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 26(4), 159-165.
- Gómez, R., Saban, J. García, J., Quintela, F., Segui, M., Bonilla, V. & Romero G. (2017). Eficacia y seguridad de una pauta basal plus con insulina glargina e insulina glulisina en pacientes ancianos de alto riesgo cardiovascular con diabetes mellitus tipo 2. *Revista Clínica Española*, 217(4), 201-206.
- Giraldo, M. & Moreno, R. (2018) *Eficacia de la insulina NPH versus insulina glargina en el tratamiento de paciente diabético tipo I*. Universidad Norbert Weiber. Perú.
- Gutiérrez, C., Roura, A. & Olivares, J. (2017). Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gaceta médica de México*, 153(2), 214-228.
- Hernández, R., Hernández, M. (2013). Farmacocinética de la insulina inhalable ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción); *Rev Hosp Jua Mex* 2013; 80 (1): 54-58.
- Janež, A., Guja, C., Mitrakou, A., Lalic, N., Tankova, T., Czupryniak, L & Smircic-Duvnjak,

- L. (2020). Insulin Therapy in Adults with Type 1 Diabetes Mellitus: a Narrative Review. *Diabetes Therapy*, 1-23.
- Kehlenbrink, S., McDonnell, M. & Luo, J. (2018). *REVISIÓN DE LA EVIDENCIA SOBRE LA INSULINA Y SU USO EN LA DIABETES*.
- Lamego, P., Carmo, S., Silva, M., Sepúlveda, J., (2015) Problem areas in diabetes and glycemic control in type 1 diabetes in a public diabetes center; *Rev BioMet Central* v (7) p: 168.
- Lay. Y, Salcedo, M & Rodríguez, J. (2014). Algunas variables epidemiológicas en pacientes con diabetes mellitus gestacional. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 40(1), 2-12.
- Melo, F., Bahía, L., Pasinato, B., Porfirio, G. & Riera, R. (2019). Short-acting insulin analogues versus regular human insulin on postprandial glucose and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis; *Rev: Diabetol Metab*: v (2).
- Montero J, Hernández. I, Sánchez A. (2019) Hipoglicemias severas en el departamento de emergencia del hospital general en Costa Rica; *Rev. Costarricense* vol. 3(2): 1-5.
- Moghissi, E, Korytkowski, M., DiNardo, M., Einhorn, D, Hellman, R., Hirsch, I & Umpierrez, G. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes care*, 32(6), 1119-1131.
- Lamego, P., Carmo, S., Silva M., Sepúlveda, J. (2015). Problem areas in diabetes and glycemic control in type 1 diabetes in a public diabetes center; *Rev BioMet Central* v (7).
- Pérez, A. & Miñambres, I. (2012). Insulina aspart en el tratamiento de la hiperglucemia hospitalaria. *Avances en Diabetología*, 28, 32-38.

- Poves, G., Galindo & Fabricio. (2015). *Insulinas: evolución y papel del farmacéutico comunitario*. [Trabajo Fin de Grado] Universidad Complutense.
- Rodríguez, G. & Michahelles, C. (2018). Análogos de insulina de acción prolongada versus insulina NPH en diabetes mellitus. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*, 31(3), 104-109.
- Rodríguez, Z., Shelton, S. & Trifonova, E. (2000). Pre-validación del sistema del agua para inyección de la planta de soluciones parenterales “oriente”. *Tecnología Química*, 19(2), 34-42.
- Ruiz, M., Escolar, A., Mayoral, E., Corral, F. & Fernández, I. (2006). La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria*, 20, 15-24.
- Sánchez, G. (2007). Historia de la diabetes. *Rev. Médica Boliviana*; v (1) p: 3.
- Schenck, R. (2010). *Biologics and biosimilars: One and the same? Abstracts of papers of the American Chemical Society*. 240, Meeting Abstract.
- Sáenz, C. (2016). *Análisis de la variabilidad glicémica e hipoglicemias en pacientes con diabetes tipo I menores de 15 años controlados con monitoreo subcutáneos de glucosa en el Hospital Nacional de niños*. (Tesis doctoral). Universidad de Costa Rica.
- Segura, V. (2018). *Insulina y hemoglobina glicosilada para monitoreo de diabetes mellitus. Hospital Andino de Riobamba*. (Tesis de bachillerato). Universidad Nacional de Chimborazo.
- USP N 38. (2020). *Pruebas fisicoquímicas de la insulina*.
- Venerio, R. & Zapata, D. (2017). *Verificación de la calidad fisicoquímica de los medicamentos analizados en el Laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la UNAN-León en el periodo 2013-2016*.

Vera, T., Toquica, A. & Jaramillo, F. (2015). Comportamiento de hemoglobina glicosilada y frecuencia de hipoglicemias en diabéticos tipo 2 tratados con insulina glargina o NPH. *Revista Médica de Risaralda*, 21(2).

Velázquez, G., Acosta, M., Sánchez, E., Torres, L. & Medina, E. (2013). Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Rev.: Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, vol. (51) 1.

ANEXOS


Anexo 1. Machote de entrevista sobre la percepción profesional de las insulinas

Entrevista para profesionales de la salud que intervienen en la insulinoterapia de pacientes diabéticos en Costa Rica

1. Indique su profesión:
 - a. Medicina
 - b. Enfermería
 - c. Farmacia
 - d. Otro
2. ¿Posee usted alguna especialidad? Indique su especialidad:
3. Experiencia laboral en años:
4. Años de atención a paciente diabético:
5. Ámbito de ejercicio profesional:
 - a. Sector público
 - b. Sector privado
 - c. Ambos
6. De los siguientes análogos de insulina seleccione aquellos que reconoce:
 - a. Insulina regular
 - b. Insulina aspartato
 - c. Insulina glulisina
 - d. Insulina lispro
 - e. Insulina NPH
 - f. Insulina glargina
 - g. Insulina detemir
 - h. Insulina degludec
7. De los siguientes análogos de insulina seleccione aquellos con los que trabaja o ha indicado a un paciente:
 - a. Insulina regular

- b. Insulina aspartato
 - c. Insulina glulisina
 - d. Insulina lispro
 - e. Insulina NPH
 - f. Insulina glargina
 - g. Insulina detemir
 - h. Insulina degludec
8. ¿Cuál es su opinión profesional con respecto a la eficacia de las opciones de insulina disponibles en la CCSS?
9. ¿Ha experimentado fallas terapéuticas con pacientes que utilizan insulina y cuidan de su alimentación y estilo de vida? En caso de ser afirmativo, ¿cuál cree que es la principal razón?
10. ¿Cuál considera que es la mejor alternativa de insulina en términos de efectividad?
Explique su respuesta (puede contestar con nombre genérico o marca)
11. ¿Cuál considera que es la mejor alternativa de insulina en términos de seguridad? Explique su respuesta (puede contestar con nombre genérico o marca)
12. ¿Considera que los esquemas combinados de insulinas presentan mejor eficacia que la monoterapia con insulina? Explique su respuesta
13. ¿Realiza trabajo interdisciplinario para el abordaje del paciente diabético?
- a. Sí
 - b. No
 - c. En algunas ocasiones
14. Alguna recomendación como profesional al sector público sobre el tratamiento de las insulino terapias utilizadas en cuanto a seguridad y eficacia.

Anexo 2. Ficha de especificación de medicamentos en la CCSS

	COMISIÓN FICHAS TÉCNICAS DE MEDICAMENTOS C.C.S.S. Versión CFT 39903	Sustituye Versión CFT 39902
	Insulina humana isófana biosintética de acción intermedia, 100 UI / mL. Suspensión estéril. Frasco ampolla con 10 mL ó 5 mL.	Página 1 de 3
1-10-39-4145		

1. DESCRIPCIÓN

- 1.1. **Presentación del producto:** Insulina humana isófana biosintética de acción intermedia, 100 UI / mL. Suspensión estéril. Frasco ampolla con 10 mL ó 5 mL.
- 1.2. **Vía de administración:** Subcutánea.
- 1.3. **Estabilidad:** Mínimo 20 meses al arribo al Almacén de la Institución correspondiente a cada entrega.

2. ESPECIFICACIONES DE CALIDAD:

- 2.1 Debe cumplir con las especificaciones de la F.E.U. última edición y sus suplementos **ó con las especificaciones de la Farmacopea Europea última edición y sus suplementos.**
- 2.2 **El oferente al registrarse debe presentar en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos la fórmula cualitativa-cuantitativa.**
- 2.3 El oferente al registrarse debe presentar en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos una copia de la Hoja de Datos de Seguridad (MSDS siglas en inglés) del producto en idioma español.
- 2.4 El oferente adjudicado debe presentar por escrito en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos las condiciones específicas requeridas para el tratamiento y manejo de los desechos del producto.

3. EMPAQUE:

3.1. EMPAQUE PRIMARIO

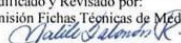

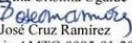



Características del empaque primario:

Frasco ampolla de vidrio con tapón de material **perforable** que no desprenda partículas, anillo metálico y sello de seguridad. El tapón y el frasco ampolla no deben interactuar física ni químicamente con ninguno de los componentes de la fórmula y deben garantizar la calidad, esterilidad y la estabilidad del producto hasta el término de su fecha de expiración. Los frascos ampolla se rotularán con etiquetas de papel ó plástico firmemente adheridas.

Rotulación del empaque primario

Cada frasco ampolla debe indicar como mínimo:

Nombre genérico
Inyectable
Concentración
Volumen total
Vía de administración: Subcutánea
Nombre ó siglas del laboratorio fabricante y país de origen

Modificado y Revisado por: Comisión Fichas Técnicas de Medicamentos:  Dra. Yajide Salomón Ramírez Coordinadora  Dra. Ana Cristina Ugalde González  Dr. José Cruz Ramírez Oficio AMTC-0095-01-2010 Fecha: 16 de febrero 2010 	Aprobada administrativamente por Área de Medicamentos y Terapéutica:   Fecha: 16 MAR 2010
---	---

Anexo 3. Entrevista realizada al Laboratorio de Normas y Control de Medicamentos

¿Cómo es el proceso general de la evaluación de calidad del Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS para las insulinas?

Podría comentar cómo se distribuye el trabajo de análisis en laboratorio para la evaluación de un lote adquirido por la CCSS

¿Cuáles pruebas de evaluación de la calidad de un producto aconsejaría para garantizar la seguridad?

¿Cuáles pruebas realiza el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos de la CCSS a las insulinas que actualmente se distribuyen para los pacientes crónicos en diabetes?

¿Podría describir de forma general el procedimiento de los análisis que indicó en cuanto a seguridad que realiza el laboratorio?

¿Que otro aspecto considera importante el laboratorio para garantizar la seguridad del paciente con en el uso de medicamentos que compre la CCSS?

¿Evalúa la CCSS la eficacia terapéutica de los medicamentos en el Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos?

Anexo 4. Guía de la CCSS

CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
GERENCIA MÉDICA
DIRECCIÓN DE DESARROLLO DE SERVICIOS DE SALUD
ÁREA DE ATENCIÓN INTEGRAL A LAS PERSONAS

GUÍA PARA LA ATENCIÓN DE LA PERSONA CON DIABETES MELLITUS TIPO 2

Tercera edición, 2020



COSTA RICA

Anexo 5. Correos electrónicos en el área de salud para investigaciones futuras**Dr. Alejandro Murillo Quesada****Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos
Encargado de Coordinación Externa de la Calidad**Tel: 2441-0730 / Fax: 2441-0724 osmurillo@ccss.sa.cr

Laboratorio oficial de Costa Rica, acreditado ISO 17025

**Dra. Vanessa Arley Morales****Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos
Unidad de Precalificación Técnica de Medicamentos**2441-0730 ext. 1012 | Fax. 2441-0724
varley@ccss.sa.cr**Dra. Lorena Fuentes Carrillo****Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos****Jefatura**2441-0730 ext. 1007 | Fax. 2441-0724
lfuentesc@ccss.sa.cr**RUDY ROJAS DIAZ****Laboratorio de Normas y Calidad de Medicamentos****UO BIOANALISIS**2441-0730 ext. 1037
rrojasd@ccss.sa.cr

